レニン-アンジオテンシン-アルドステロン阻害薬の有用性

東京女子医科大学循環器内科准教授
小　川　洋　司
（聞き手　池脇克則）

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン抑制系薬剤の有用性（有効性、安全性、有害性などを検討することによって得られる）についてご教示ください。

1．画像上、機能上の改善（心のサイズ、BNP値など）は証明されているのでしょうか。

2．運動耐容能は高まるのでしょうか。

3．腎の臓器保護とはいったい何を表現しているのでしょうか。

＜新潟県開業医＞

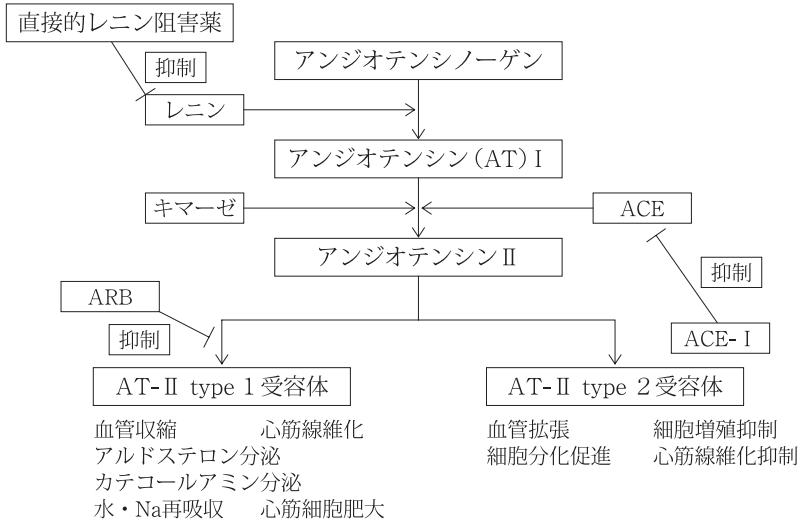
池脇　小川先生、高血圧の治療薬、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン阻害薬（RAS阻害薬）、これは日本で汎用されている薬の一つですが、それについての質問をいただいています。まずはRAS阻害薬の基本的なところから教えていただけますか。

小川　レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系は古典的な昇圧系として知られています。そのためRA系（RAS）阻害薬は、当初は降圧薬の一種ととらえられていました。ところが20世紀の終盤になり、RA系を阻害することで、単なる降圧だけではなくて、心保護、心血管系保護、腎保護などの効果があることがわかって、先ほど先生がおっしゃったような頻用される薬剤、心血管系疾患治療の代表的な薬剤として頻用されるようになりました（**図**）。

池脇　単に降圧だけではなくて、beyond blood pressure loweringといいますか、臓器保護的な作用がどうしてRA系を阻害することで起こるのか。これもまたうかがえると思いますけれども、RAS阻害薬はACE阻害薬とARBがありますが、日本では圧倒的にARBのようです。何か背景があるのでしょうか。

小川　これは個人的な意見かもしれませんが、ACE阻害薬の副作用として

図



の空咳を気になさる患者さんが、特に日本人にはたくさんいらっしゃるように思います。欧米ではけっこうむくみ、angioedema、血管浮腫を自覚する方が多いということですが、日本人には空咳がない、ないというのは大げさですけれども、空咳の頻度がACE阻害薬と比較して随分少ないので、ARBに移行してきたのだろうと考えています（**表**）。

池脇　RAS阻害薬、これは私の印象でもあり、皆さんの印象でもあると思うのですけれども、確かに臓器の保護作用はあるにしても、それほど降圧作用は強くない。一方で、高血圧ガイドラインでは比較的積極的に降圧しようとなりますと、なかなか単剤ではそこまで到達しないので、併用ということになります。最近、RAS阻害薬を中心とした配合剤もけっこう出てきていますね。

小川　もともとはCa拮抗薬などが非常に強力な降圧薬として用いられ、それ以前は利尿薬が主流で、それぞれにいい点、悪い点がありました。それらの欠点をカバーできるということでRA系阻害薬が開発されたという経緯があるので、Ca拮抗薬との併用薬、利尿薬との併用薬も、最近はかなり重宝されているのだと思います。

池脇　これから具体的に質問のことに関してうかがいます。まず、心保護

表

RAS阻害薬の種類	特徴および利点	欠点	代表的な薬剤
ACE阻害薬	アンジオテンシンⅡ抑制と、ブラジキニン分解抑制によるNO放出促進による心血管保護作用を有する。腎保護作用を有する。Na排泄、K保持機能を有する。	空咳の出現が高率に認められる。また浮腫、発疹、味覚障害が出現することがある。腎機能障害を有する症例では増悪させることがあり、用量の調節が必要となる。	カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、テラプリル、シラザプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、イミダプリル、テモカプリル、キナプリル、トランドラプリル、ペリンドプリル、(ラミプリル)※
ARB	アンジオテンシンⅡ（AⅡ）タイプ1受容体を選択的に抑制。キマーゼ系のAⅡ産生も阻害。心・腎保護作用を有する。	ACE阻害薬に比し副作用は少ない。腎機能障害を有する症例への投与、他のRA系阻害薬との併用には注意を要する（腎機能障害の増悪・高カリウム血症）。	ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン
選択的アルドステロン拮抗薬	単独での降圧効果に優れ、難治性高血圧にも使用可能。RALES試験やEMPHASIS試験の結果、重症心不全症例の予後改善効果が示された。	ACE阻害薬やARBとの併用では高カリウム血症の出現に注意を要する（スピロノラクトンでは女性化乳房の出現）。	エプレレノン、スピロノラクトン
直接的レニン阻害薬	レニンを直接的に阻害する。	他のRA系阻害薬との併用時には腎機能障害や高カリウム血症の出現に注意を要する。	アリスキレン

※( ) は日本未発売。

作用といったらいいのでしょうか、画像上、機能上の改善、心臓のサイズ、BNP、これは証明されているのでしょうか。

小川　まず画像診断においては、循環器疾患の臨床の場では心電図とか胸部レントゲン写真、心臓超音波検査などが用いられています。心電図を用いて、左室肥大を評価した臨床研究では、心電図上の左室肥大の所見はRAS阻害薬投与により有意に改善すると報告されています。胸部レントゲン写真で心臓のサイズ（心胸郭比）だけを用いて評価した臨床研究はないと思います。利尿薬、血管拡張薬、β遮断薬など有用性の確立した治療法があり、それらを併用することで心不全が改善した結果として胸部レントゲン写真の心陰影の縮小、肺うっ血の改善が得られることはあります。RA系阻害薬単独でのエビデンスはないと思います。

池脇　そうしますと、画像上の心臓のサイズ、これは左室肥大を合併している患者さんで左室肥大の改善作用が

あるかどうかに関しては、一応あるということですね。

小川　そう考えていいと思います。

池脇　ACE阻害薬、ARBともにあると考えてよいですか。

小川　よいのではないかと思います。

池脇　一方で、CCB、Ca拮抗薬に関してはどうなのでしょうか。

小川　Ca拮抗薬ですとかなりの降圧が得られますので、降圧に従って心臓のサイズは縮小すると考えられます。ただ、ARB、ACE阻害薬対Ca拮抗薬という臨床試験が実施され、そこでは有意差は出ていませんので、有効性は同程度であると思います。

池脇　一部は降圧による改善もあるということですね。次に、BNP、最近は心不全等々でよく測られていますけれども、これに対する作用はどうなのでしょう。

小川　BNPを含め、血液生化学的なマーカーを用いると、非常に微細な変化をとらえることができます。それから、先ほどもありました心エコー検査を用いると、左室拡張能（拡張障害）がどの程度改善するかというような、わずかな変化もとらえることができます。RA系阻害薬では、小規模な臨床研究でそういったマーカーを用いて評価したものはあります。

池脇　心臓の機能上の改善というと、心不全に対する効果に関しても幾つかの大規模臨床試験のエビデンスがあるようですけれども、どうでしょうか。

小川　単なる降圧薬としてではなく、心保護、腎保護、血管保護効果が発揮された結果、心不全患者さんの予後が改善する。心不全を有する症例を対象とした臨床試験はたくさんあり、ほとんどの臨床試験で良い結果が出ています。

池脇　そういう意味では、高血圧でも、心不全合併の高血圧でRAS阻害薬がファーストチョイスになっているのも、そういったエビデンスをもとにしていると考えてよいですか。

小川　そう思います。

池脇　次に運動耐容能はどうかということですが、これはいかがでしょう。

小川　これは非常に難しいと思います。運動耐容能をマーカーにした臨床試験はほとんど行われていないようです。ただ、先ほど申しましたように、血液生化学的なマーカーとか、心エコー検査での指標とか、そういった微細な変化をとらえられるマーカーも改善するので、運動耐容能、具体的には６分間歩行を評価する臨床研究があれば、良い結果が得られる可能性があるのではないかと思います。しかしながら、大規模なエビデンスとしてはないのだと思います。

池脇　大規模も含めてエンドポイントに運動耐容能というのはなかなかないので、直接的にお答えできませんけれども、先ほどの心不全の患者さんを

とれば、おそらく良くなるだろうということですね。

小川　そう思います。

池脇　最後ですけれども、腎保護作用もあるといわれていますが、臓器保護は何を表現しているのでしょうか。

小川　ここ数年、脚光を浴びている病態が、慢性腎臓病（CKD）だと思います。CKDを有する症例はやはり心血管系のイベントを数多く発症することがわかっています。RA系阻害薬を用いて血圧をコントロールすることでCKDにかかわるマーカーが改善し、CKD患者さんのその後のイベント発生が抑制されます。マーカーとしては本当にたくさんありますので、いわゆる心腎連関の重要性で見ますと、eGFR、糸球体の濾過量とか、尿蛋白量などの様々なマーカーもRA系阻害薬を使うことによって改善し、それが予後の改善につながります。

池脇　この質問の意味は、臓器の保護があるといったときに何のことを指しているのか。今先生がおっしゃったようなeGFRもそうですし、あとアルブミンですとか蛋白尿、このあたりのことなのでしょうか。

小川　そうだと思います。

池脇　これに対してもRAS阻害薬はCCBを含めた他の降圧薬に比べると、より効果的に働くと考えてよいのでしょうか。

小川　そのとおりだと思います。

池脇　最後に、RAS阻害薬も、ACE阻害薬とARBだけだった時期から、いろいろな過程の、上流から下流まで、様々な薬が出てきていますが、そのあたりのトピックをいただけたらと思います。

小川　冒頭で申し上げましたように、レニン-アンジオテンシン系は古典的な昇圧系として知られていました。最上流に位置するレニン、そこから、アンジオテンシンⅠからⅡへの分解を阻害するACE阻害薬、最終受容体を阻害するARBなどこの経路でも多数の阻害薬が開発され、その多くで心血管系のイベントを抑制し、患者さんの予後を改善する結果が得られています（**図**）。

池脇　そういう意味では、治療のオプションが増えてきていると考えてよいでしょうか。

小川　そう思います。

池脇　ありがとうございました。