

薬剤紹介
薬剤紹介

S a r a l a s i n

Angiotensin の構造が決定され、それが、8個のアミノ酸よりなる peptide であることが分かったのは、1956年のことである (Skeggs, L. T. ら¹⁾). 翌1957年には、Schwarz ら²⁾によって、早くも合成がなされている。

こうして構造が分かってみると、つぎの段階は、アミノ酸の入れ替えなどによって分子構造に変化を加え、薬理活性の変化を、研究することである。こうして、angiotensin の類縁体 (アナログ、analogues) が、幾百となく作られた。アナログを作る目的は、さまざまであるが、臨床的立場からいえば、天然のangiotensin よりも作用の強力なもの、また、逆に天然のangiotensin の作用に拮抗し、昇圧効果をブロックするものなどが作れないか、ということである。

現在までのところ、天然のangiotensin よりも強力なアナログは、開発されていないが、拮抗作用をもったアナログは、有望なものが2種合成されている。図1にそのアミノ酸構成を示す。

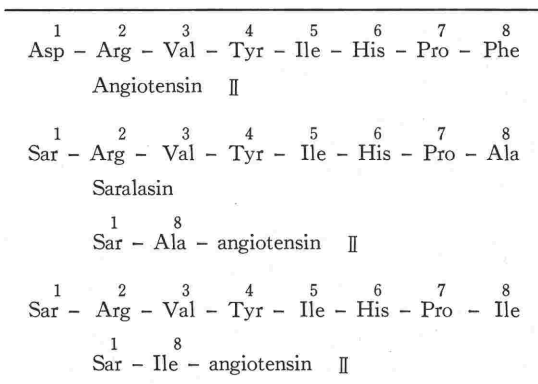


図1. Angiotensin-II およびそれに拮抗作用を示すアナログ

すなわち、saralasin は、angiotensin の1位の aspartic acid を sarcosin に、8位の phenylalanin

を alanin にかえたアナログである。Saralasin は、sar-ala-angiotensin を縮めた名であり、Pals ら³⁾により、1971年に合成された。

Saralasin は、米国で広く研究されているが、わが国では、sar-ile-angiotensin II が研究されている⁴⁾。Ile の ile は isoleucin である。このアナログは、saralasin 流に呼べば、sarilesin ということになる。日米のこの違いは、合成 peptide の供給態勢の差によるものである。すなわち、米国では saralasin が、わが国では sarilesin が入手し易い。

薬 理 効 果

Saralasin も sarilesin も angiotensin II の昇圧作用によく拮抗する。Angiotensin II を点滴静注して動物の血圧を上げておき、そこに saralasin を注射すると、血圧は低下する。あらかじめ saralasin を点滴静注しておく、angiotensin II を注射しても、昇圧はみられない。Angiotensin II ではなく、noradrenalin を注射すれば昇圧がみられる。すなわち、saralasin は angiotensin II の specific antagonist である。Sarilesin も同様であることが確かめられている。

Angiotensin II は、副腎皮質球状層に働き、aldosterone の分泌を促すことが知られているが、saralasin は、この作用にも拮抗する。すなわち、saralasin は、血管壁にある angiotensin II 受容体 (receptor) も、副腎皮質にある receptor も、ともに遮断するのである。Sarilesin も同様である。

しかし、saralasin は、弱いながら、血管収縮作用ももっている。これは、angiotensin II 受容体に作用し、これを刺激するためと考えられている。薬理的に言えば、intrinsic angiotensin-mimetic activity を有するのである。いいかえれば、弱い agonist であるともいえる。Sarilesin

も同様である。

臨床的応用

Saralasin を、5~10 μ g/kg/分のスピードで点滴静注すると、血漿レニン活性 (plasma renin activity, 以下 PRA と略す) の高いヒトでは血圧が下がり、PRA が、正常のヒトでは血圧は不変か、わずかに上昇し、PRA が低下しているヒトでは、明瞭な昇圧がみられる。PRA が高いヒトでは、saralasin が angiotensin に拮抗し、低いヒトでは、本剤の agonist 作用が現われるためである。

すなわち、saralasin infusion 試験を行うことによって、高血圧患者の PRA の状態を推測することができる。

PRA の高い本態性高血圧症の患者は、 β -遮断薬がよく効き、PRA の低い症例では、利尿降圧薬がよく効くことが知られているので、本試験は、病態の理解と、治療の方針の決定に役立つものといえる。

腎血管性高血圧 (renovascular hypertension, 以下 RVH と略す) では、PRA が高いことが多い。PRA が、正常な場合でも、食塩制限や利尿降圧薬の投与によって、PRA が著明に上昇することが多い。Saralasin infusion 試験は、本症の発見に役立つばかりでなく、手術効果を推定するうえでも参考になる。RVH でも、PRA が全く高くない例があり、そのような例では、手術効果があがりにくいことが知られている。

悪性高血圧症は、著しい PRA 上昇を伴うのが、むしろ普通である。血圧は極度に高く、心不全、高血圧性脳症、脳出血などを生じ易い。悪性高血圧症の緊急治療に、saralasin の点滴静注を行えば、劇的な降圧効果がえられ、危機を乗り切れることが多い。

以上が、saralasin のおもな臨床的応用である。

わが国では、sarilesin が用いられているが、saralasin と同様の効果を上げている⁵⁾。

使用上の注意

PRA の低い本態性高血圧症患者に、不用意に saralasin を静注すると、血圧が上がり過ぎて危険を招くことがある。Saralasin は、必ず点滴静注法で注入し、最初は、0.1 μ g/kg/分くらいの微量から始めるとよい。

逆に PRA の高い症例では、血圧が降り過ぎることがある。高血圧患者に、食塩制限を行い、かつ、強力な利尿降圧薬を用いると、血圧は正常化するか、それに近いところまで下降するのが普通である。このような症例に、saralasin を用いると、血圧がショックレベルまで降ってしまうことがある。このような場合も、点滴は微量から始めなければならない。Sarilesin についても同様である。

文 献

- 1) Skeggs, L. T., Lentz, K. E., Shumway, N. P., and Woods, K. R. : The amino acid sequence of hypertensin II. *J. Exp. Med.* **104** : 193, 1956.
- 2) Schwarz, H., Bumpus, F. M. and Page, I. H. : Synthesis of a biologically active octapeptide similar to natural isoleucine angiotensin octapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **79** : 5697, 1957.
- 3) Pals, D. T., Masucci, F. D., Sipos, F. and Denning, Jr. G. S. : A specific competitive antagonist of vascular action of angiotensin II. *Circulation Res.* **29** : 664, 1971.
- 4) Ogihara, T., Yamamoto, T. and Kumahara, Y. : Angiotensin blockade. *Lancet* **1** : 219, 1974.
- 5) 保島 実. 阿部圭志, 青柳春樹ら: Angiotensin II analogue (1-sarcosine, 8-isoleucine angiotensin II) の各種高血圧における効果. *ホルモンと臨床* **23**:231, 1975.

吉 永 馨

東北大学医学部第二内科