

## ENALAPRIL MALEATE

佐藤 康弘\* 谷口 興一\*

## 1. はじめに

Angiotensin 変換酵素 (ACE) 阻害薬は angiotensin I から II への変換阻害が主たる薬理作用であるが, Angiotensin II は動脈系には直接, 静脈系には交感神経系を介して間接的に働き動静脈血管を収縮させるため, Angiotensin II の合成阻害は末梢血管の拡張に働く. ACE 阻害薬は kininase II による bradykinin の不活性化も抑制するため, 血管拡張の機序として kinin-kallikrein 系の賦活化も関与していると考えられる. また, aldosterone, vasopressin の分泌を抑制し, Naや水の貯留も改善させる (図1). このため, ACE 阻害薬は高血圧症治療薬として高い臨床的評価を得ている. さらに, ACE 阻害薬などの血管拡張薬による減負荷療法が心不全治療に

試みられその適応が拡大している.

メルク社で開発された enalapril (Renivace®) は長時間作用型の ACE 阻害薬であり, 緩徐な作用とその持続性が期待される. 本稿では enalapril の心不全に対する効果に関し著者らの成績を含め紹介する.

## 2. 薬理作用

Renivace 錠は1錠中に 2.5, 5, 10 mg を含有するうすい桃色の裸錠である. 一般名は enalapril で, 経口吸収が良好なマレイン酸塩であるがそれ自体は不活性であり, 活性代謝物は enalaprilat (enalaprilic acid) である (図2). また, SH 基を構造に含まない点が captopril と異なる.

吸収・代謝: 経口投与された enalapril は約60

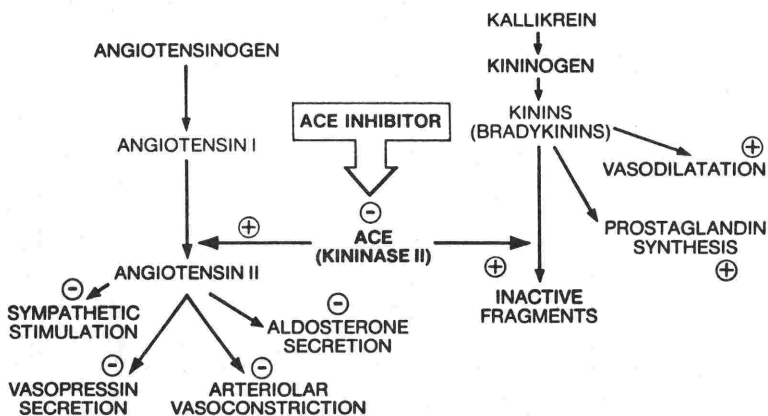


図1 Angiotensin 変換酵素 (ACE) 阻害薬の作用

ACE 阻害薬は Angiotensin II の生成阻害, bradykinin の増加により直接, 交感神経活性, aldosterone, vasopressin 分泌の抑制により間接的に血管拡張をもたらす.

\*東京医科歯科大学医学部第二内科

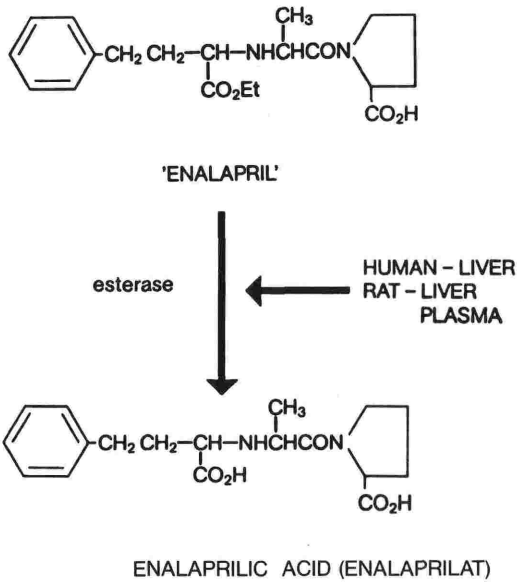


図2 Enalapril はヒト肝臓で esterase により脱エステル化され活性代謝産物 enalaprilat となる。

% (enalaprilat としては40%) が吸収されるが、吸収の程度は食物投与の有無には影響されない<sup>1)</sup>。吸収された enalapril の血中濃度は約1時間で最高に達する。代謝は主に肝臓でおこなわれるが enalaprilat が最高血中濃度に達するのは約4時間後<sup>2)</sup>、長期投与による有効半減期は11時間と報告されている<sup>3)</sup>。

排泄：最終代謝産物は enalaprilat そのものであり、主に腎臓から排泄される。そのため、糸球体ろ過率が 30 ml/min 以下の腎機能障害例では投与量を減らす必要がある<sup>4)</sup>。

薬理作用：薬理作用は冒頭に述べたように angiotensin 変換酵素の阻害である。心不全患者で前負荷が上昇することはよく知られているが、後負荷も以下の機序で増大することが多い。心不全患者では心拍出量が減弱し、腎血流が低下するため renin-angiotensin (R-A) 系がしばしば賦活化され、腎の輸出細動脈は収縮し腎血流の低下にもかかわらず糸球体ろ過率は保たれる。これは心不全に対する生体の代償機転であるが R-A 系が過度に活性化されると後負荷の上昇のため腎血流量は著しく低下する。さらに、aldosterone の上昇によりNa・水貯留がおこり心不全を悪化させ悪循環を形成する。Enalapril は薬理作用から推測

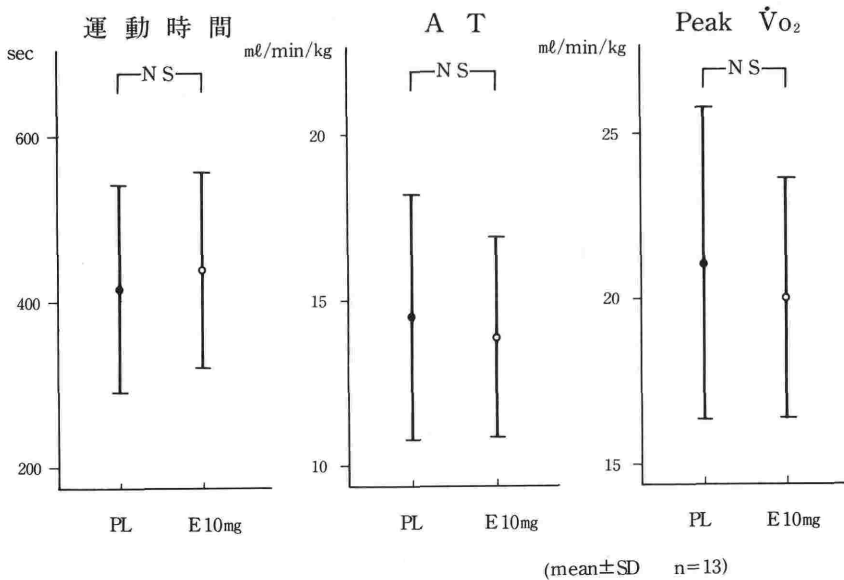


図3 慢性心不全に対する Enalapril の急性効果 (n=13, mean±SD) 単回投与では運動時間, AT, Peak  $\dot{V}O_2$  とも placebo と比較して有意差はなかった。

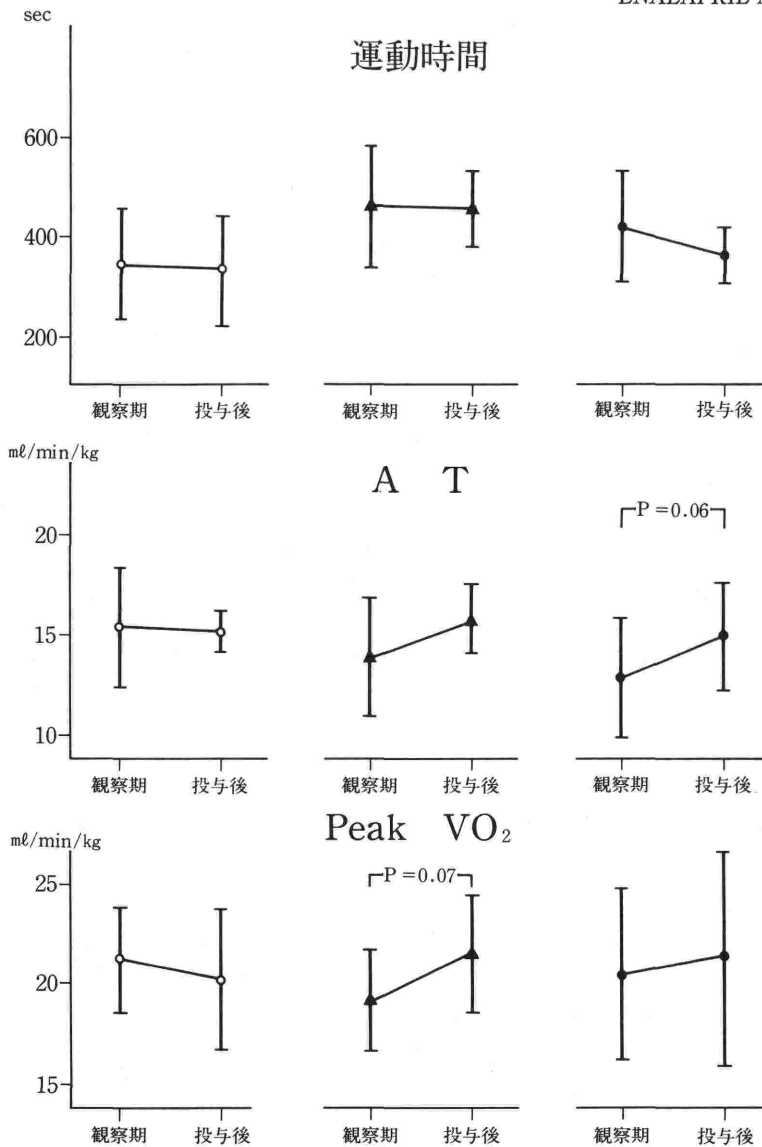


図4 慢性心不全に対する Enalapril の慢性効果 (placebo 4 例, enalapril 5 mg 6 例, 10 mg 5 例, mean±SD)  
 Placebo 群ではいずれの指標にも変化はないが、E 10 mg 群で AT は 12 週後に増加傾向を認めた。(Placebo ○, Enalapril 5 mg ▲, Enalapril 10 mg ●)

されるように動静脈両方を拡張し、前・後負荷を軽減し、心不全の改善に役立つ。さらに、他の血管拡張薬で反射性に交感神経系、R-A 系が刺激され生じる頻脈、耐性がおこりにくいのも特徴である。

投与方法：前述のように enalapril の代謝は緩徐で作用が持続的なため、1 日 1 回投与がなされる。慢性心不全患者での 1 日投与量は初期量 2.5 mg

から最大 40 mg であるが、維持量としては通常 10~20 mg が用いられる。

### 3. 心不全における臨床薬理

重症心不全患者の長期予後を調べた CONSENSUS Trial Study では enalapril 投与群で placebo 群に比べ約 27% の死亡率の減少が報告されている<sup>5)</sup>。また、本邦でも enalapril 心不全研究

会の報告でも enalapril 投与で急性投与40%, 慢性投与で44.9%の改善率が示されている<sup>6)</sup>。

著者らは軽症から中等度の慢性心不全患者を対象に心肺運動負荷試験を行い, Anaerobic Threshold (AT) および関連呼気ガス指標を用いて enalapril の効果を検討した<sup>7)</sup>。Cross-over 法(同一患者に placebo と enalapril 10 mg を用い2回負荷試験を施行)による単回投与試験では運動時間, AT, Peak  $\dot{V}O_2$  とも enalapril 投与で placebo 投与時に比べ有意な変化は認められなかった(図3)。しかしながら, 2重盲検群間比較試験を用い12週間にわたり投与した長期試験では観察期と12週間後の AT が placebo 群で変化しなかったのに対し enalapril 10 mg 投与群で増加傾向がみられた ( $p=0.06$ , 図4)。すなわち, enalapril 単回投与では効果がみられなかったが, 長期投与は心不全患者の運動耐容能を改善させることが示唆された。

#### 4. 副作用

CONSENSUS Trial では低血圧, ついで, 軽度のクレアチニン上昇が副作用として報告されている。また, K保持性利尿薬併用例で高K血症が起り易いので注意が必要である。ACE 阻害薬に多いとされる咳も3.1%に認められたが重篤なものはない。著者らの臨床試験では急性投与で1例に軽いめまいを認めた以外重篤な副作用を認めなかった。

低血圧に関してはは 2.5 mg を初回投与し血圧降下の程度をチェックすることにより過度の低血圧を予防できる。

#### 文 献

- 1) Ferguson, R. K. et al.: Food does not alter the absorption of enalapril maleate (MK-421) as measured by the disposition of its active metabolite (MK-422). *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 33:254, 1983.
- 2) Johnston, C. I. et al.: Evaluation of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) in the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ACE Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacology* 8:S9, 1986.
- 3) Till, A. E. et al.: Pharmacokinetics of repeated oral doses of enalapril maleate (MK-421) in normal volunteers. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 5:273, 1984.
- 4) Todd, P. A. and Goa, K. L.: Enalapril An Update of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Congestive Heart Failure. *Drugs* 37:141, 1989.
- 5) The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316:1429, 1987.
- 6) 新谷博一ほか: うっ血性心不全に対する Enalapril Maleate (MK-421) の急性効果および慢性効果—Multiclinic Open Study の成績. *薬理と治療* 16:2515, 1988.
- 7) 谷口興一ほか: 慢性心不全患者における Enalapril Maleate (MK-421) の運動耐容能に対する急性および慢性効果—Anaerobic Threshold (AT) を指標とした二重盲検比較試験—. *薬理と治療* 18:131, 1990.