

薬剤紹介

Enalapril

伊東 春樹*

アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) は, captopril に始まり, 現在では開発中のものを含めると十指に余るほど数えられる. そのほとんどが高血圧に対する適応を認められ, 第一選択薬の一つとして繁用されている. 従ってその作用機序については語り尽くされているので, 本稿では最近慢性心不全に対する適応を認められた enalapril について, 心不全におけるその作用機序と効果について述べる.

I. レニン-アンギオテンシン系の概要

(図1)

肝臓で合成されたアンギオテンシノーゲンは腎から分泌されたレニンによりアンギオテンシン I (A I) となり, アンギオテンシン変換酵素 (ACE) によりアンギオテンシン II (A II) となって, さらにアミノペプチターゼによりアンギオテンシン III (A III) へと変換される. A II は血管平滑筋を収縮させて血圧を上昇させ, 副腎皮質でアルドステロンの産生・分泌を促進, Na 貯留と細胞外液を増加させる. また, 副腎髄質からのカテコラミン放出を促進し, 末梢でのノルエピネフリンの作用を

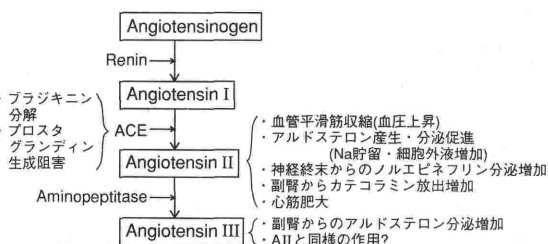


図1 レニン-アンギオテンシン系とアンギオテンシンの主な作用を示す.

増強, 同時に心筋自体に対しても収縮力増加や心筋細胞の肥大を起こすと言われている. ACE は血管拡張物質であるブラジキニンの分解やプロスタグランディンの生成阻害作用も持ち, やはり血管収縮の方向へと作用する. このようにレニン-アンギオテンシン系は直接的または全身および腎血行動態を介して交感神経-カテコラミン系, カリクレイン-キニン系, アルギニン-バズプレッシン系などと密接に関連している.

II. 心不全における神経体液性因子の異常と

ACEI

心不全は心機能異常に起因する運動制限とうっ血症状を主徴とする症候群であり, 神経体液性因子の異常を伴う (図2). 具体的には, ①交感神経-カテコラミン系, ②レニン-アンギオテンシン系, ③アルギニン-バズプレッシン系の亢進などであるが, これらは当初代償機転の一つであったものが心不全の進行や長期化と共に悪循環を形成し, 血管収縮や体液量増加を通じて血行動態をさらに悪化させる (図3). 従って, ACEI 療法は A II を減少させてこの悪循環を断ち切ること

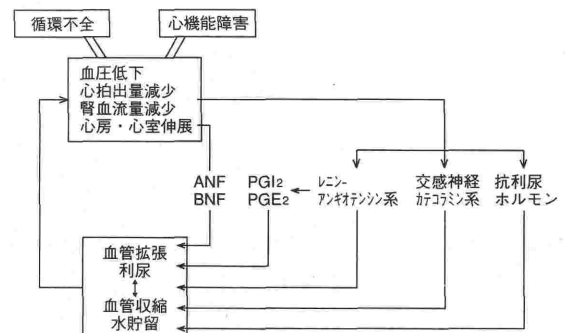


図2 心不全とレニン-アンギオテンシン系, 交感神経-カテコラミン系.

*心臓血管研究所付属病院

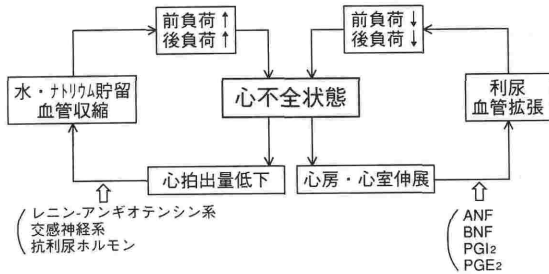


図3 心行動態と神経体液性因子。

により、心不全の神経一体液性因子の異常を是正し、血行動態を改善することを目的としている。

Ⅲ. Enalapril の心不全に対する効果

A) 軽ないし中等症心不全例の運動耐容能に対する急性および慢性効果¹⁾

最近、われわれは enalapril の軽ないし中等症心不全の運動耐容能に対する効果を、最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) と submaximal index である anaerobic threshold (AT)^{2,3)} を用いて検討した。

図4には enalapril 10 mg 一回投与による急性効果について検討した二重盲検比較試験の成績を示す。NYHA class II およびⅢの慢性心不全患者を対象に placebo または enalapril 10 mg からなる第一薬と第二薬を7日間の wash out 期間をあけて投与し、その3時間後に運動負荷試験を実施した。その結果 placebo 投与後の AT は 14.5 ± 3.7 ml/min/kg, enalapril 10 mg 投与後は 13.9 ± 3.0 ml/min/kg と差を認めず、むしろ実薬群で低下する例もあった。Peak $\dot{V}O_2$ も同様で、placebo 後では 21.1 ± 4.7 ml/min/kg, enalapril 投与後には 20.0 ± 3.6 ml/min/kg であり、特に enalapril 投与後に血圧低下の著しかった例で、運動耐容能の低下を示した例が多かった。この原因として血管拡張作用による減負荷で、運動中の心ポンプ機能が改善、また心拍量が増加するプラスの因子が、動脈系の拡張による perfusion pressure の低下や、血流分布の変化に起因するマイナスの因子に相殺されてしまったと考えられた。

つぎに慢性心不全を対象に enalapril の12週間連続投与による慢性効果を二重盲検法にて検討した結果を示す(図5)。NYHA 心機能分類 class II・Ⅲ 15例を対象に placebo, enalapril 5 mg または 10 mg を無作為に割り付け、12週間投与し

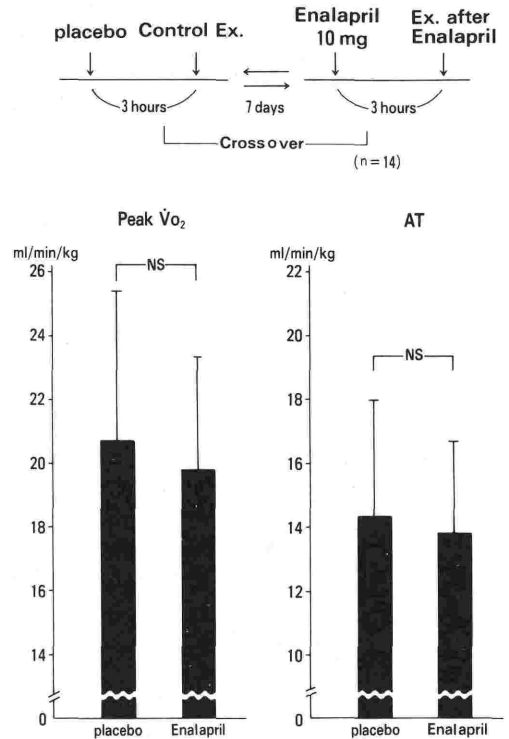


図4 Enalapril 10 mg の急性効果。AT, Peak $\dot{V}O_2$ とも改善は見られなかった。(文献1)より引用)

た。症例数が少ないものの、enalapril 投与で peak $\dot{V}O_2$ や AT は改善傾向を示し、特に AT は 5 mg 投与群で placebo 群に対し有意に改善した。これは心機能の改善のみならず、心不全状態が改善して日常生活の活動レベルが増加したことによる末梢効果も加わっていると考えられる。すなわち、筋肉量の増加、酸素抽出能の増加、ミトコンドリア数および機能の改善なども運動耐容能を改善させる重要な因子であり、心不全の改善と共にこれらの末梢側の異常も改善することが知られている。いずれにしても enalapril の長期投与が運動耐容能を改善し、ADL (activity of daily living) を高めることが推測される。

B) 重症心不全に対する延命効果

1985年からフィンランド6病院、ノルウェー12病院、スウェーデン17病院で行われた“CONSENSUS Study⁴⁾”が ACEI の臨床的有用性を確定的なものとしたといっても過言ではない。これは NYHA 心機能分類 class IV を対象に placebo を対象とした大規模な二重盲検比較試験

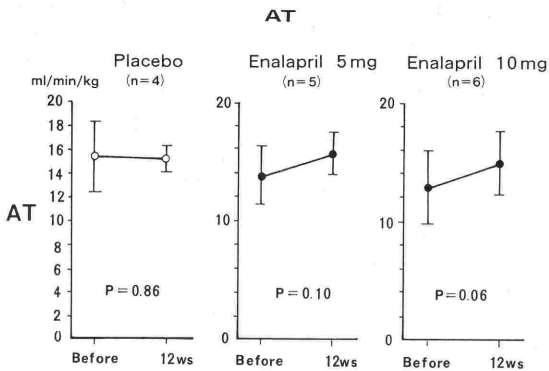
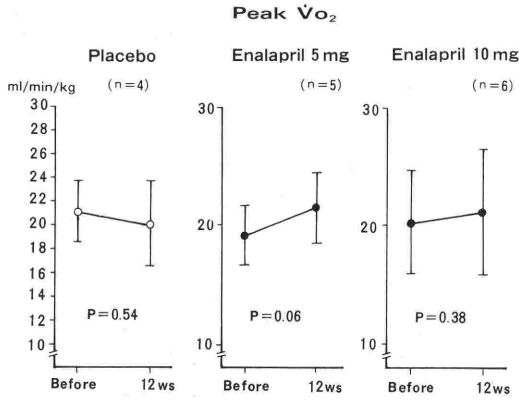


図5 慢性心不全に対する enalapril 連続投与の効果. peak VO₂, AT 共に実薬群で改善傾向が認められた. (文献1) より引用

で, placebo に割り付けられた126例と, enalapril 群127例の長期死亡率を比較したものである. その結果, 6カ月における粗死亡率は placebo 群44%, enalapril 群26% (p=0.002), 12カ月後では placebo 群52%, enalapril 群36% (p=0.001), 試験終了時には placebo 群68例, enalapril 群50例が死亡し, enalapril により有意に死亡率は27%低下した (p=0.003, 図6). また, 死亡例118例の内28例は突然死で66例 (56%) は心不全の進行のために死亡した. 突然死の発現率は2群間で差はなかったが, enalapril 群では心不全の進行による死亡率は50%低下した (p<0.001). 従来の血管拡張薬とは急性効果としての減負荷作用は同じであっても, enalapril の有する神経体液性因子に対する作用が延命効果に寄与したと考えられている.

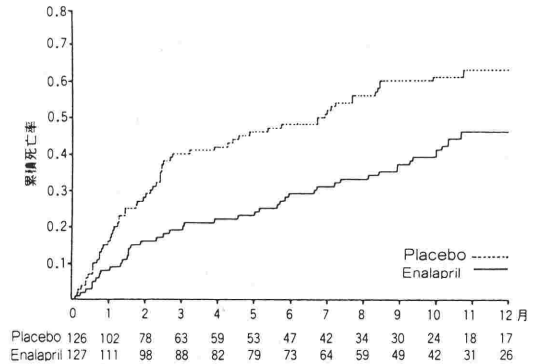


図6 Enalapril による心不全例の延命効果. (文献4) より引用)

表1 心不全における ACEI 療法の実際

1. 治療目的
 - 1) 血行動態改善
 - 2) 心機能・心形態の改善
 - 3) 神経体液性因子異常の是正
 - 4) 運動制限緩和, 症状の改善
 - 5) 生命予後の改善
2. 治療方法
 - 1) 利尿薬と ACEI で治療開始
captopril は 6.25 mg, enalapril は 2.5 mg を初回投与量とする. captopril では 1-2 時間後, enalapril では 4-6 時間後に血圧測定. カリウム補給や spironolacton は中止. 低ナトリウム血症や循環血液量減少の際には利尿薬を 1-2 日間中止し, 半量で再開.
 - 2) 長期投与
利尿薬と ACEI を基本的に必要に応じて digoxin, 硝酸薬, 他の抗心不全薬を追加. captopril は 12.5-25 mg を 1日 2-3 回, enalapril は 5-10 mg 1日 1 回, 血清電解質と腎機能をモニター, 臨床症状・体重・血液検査結果に注意し利尿薬の減量を念頭におく.
3. 禁忌
 - 1) 狭窄性の弁膜疾患
 - 2) 循環血液量減少
 - 3) 腎不全
 - 4) 高カリウム血症
 - 5) 拡張障害による心不全

IV. 心不全に対する enalapril 投与の実際

心不全治療の目的と ACEI 療法の具体的方法, 禁忌について表1にまとめた. 注意点を総括すると以下の如くなる. ①低血圧: 循環血液量の減

少や血管拡張による。特に初回投与は常用量の半分以下から開始すべき。また、腎機能低下例では糸球体濾過圧を輸出動脈を収縮させることで維持しようとしているため、これを拡張してしまうとGFRの低下を招く場合がある。②Kの貯留傾向：カリウム保持性の利尿薬やカリウム剤投与には注意。③せき、骨髄抑制、皮疹などの副作用。

文 献

1) 谷口興一, 伊東春樹, 海老原昭夫, 高元俊彦, 飯泉智弘, 宮原康弘, 小池 朗, 佐藤康弘, 安部慎治, 杉本圭市, 辻野元祥, 中村 滋: 慢性心不全患者に

おける enalapril (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: 131-148, 1990.

2) Wasserman, K., Mcllroy, M. B.: Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. Am J Cardiol 14:844-852, 1964.

3) Itoh, H., Taniguchi, K., Koike, A., Doi, M.: Evaluation of severality of heart failure using ventilatory gas analysis. Circulation 81(Suppl II): II-31-II-37, 1990.

4) The CONSENSUS trial study group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 316:1429-1435, 1987.

* * * * *

* * * * *

* * * * *