

## 薬剤紹介

ロサルタン：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の特徴と  
降圧療法における位置づけ

小野善平\*，谷口興一\*

高血圧治療の目的は、単に血圧を下げる事ではなく、臓器合併症を予防し、生命予後を改善させ、生活の質（QOL）を維持充進させる事にある。臓器合併症の予防には使用薬剤の如何を問わず十分な降圧が大切であり<sup>1,2)</sup>、現在、降圧利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、Ca拮抗薬、 $\alpha$ 1遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（AII受容体拮抗薬）の6種類の降圧薬が第一選択薬として認められ、病態に即した使用が薦められている<sup>3,4)</sup>。大規模臨床試験の結果が明らかになる中で、従来の利尿薬や $\beta$ 遮断薬の再評価がなされる一方、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の、降圧効果とは独立した臓器保護効果が明らかになってきた<sup>5)</sup>。

## レニン・アンジオテンシン系抑制薬

レニン・アンジオテンシン系は、体液電解質バランスや血圧の保持に重要な役割を果たすとともに、高血圧や心肥大、動脈硬化の促進等病態形成にも重要な役割を果たしている。この系を遮断する薬剤として、レニン分泌抑制薬、レニン阻害剤、ACE阻害薬、AII受容体拮抗薬がある（図）。現在、ACE阻害薬による臨床的有用性のエビデンスは集積し、脳、心、腎に対する保護効果はほぼ確立した感がある<sup>5-7)</sup>。しかし、空咳の副作用などから本邦ではその使用は必ずしも増えず、副作用の少ないAII受容体拮抗薬が急激にその用量を伸ばしている。ACE阻害薬とAII受容体拮抗薬はレニン・アンジオテンシン系抑制薬と一括されて呼ばれる事もあるが、両剤は作用機序も異な

り、似て非なる薬剤である。AII受容体拮抗薬はAII受容体拮抗薬のエビデンスに基づいて適切な使用がなされなければならない。

## AII受容体拮抗薬の種類

本邦では98年8月にロサルタンが発売されて以来、99年6月にカンデサルタン、2000年にバルサルタンと現在3種類のAII受容体拮抗薬が市販されている。ロサルタンはそれ自体が活性を持つが、体内で代謝されてより強力なEXP-3174に変換される。カンデサルタンはプロドラッグであり、体内で活性体に変換される。バルサルタンはそれ自体が活性体である（表1）。ロサルタンはAII拮抗作用の他に、尿酸低下作用を有している。降圧効果については、43試験、11,281例を対象とした

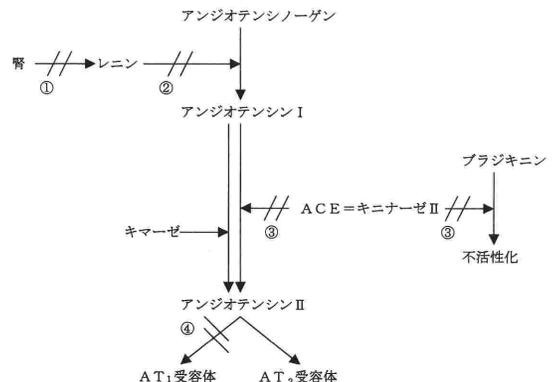


図 レニン-アンジオテンシン（R-A）系と遮断薬の作用部位

① $\beta$ 遮断薬 ②レニン阻害剤 ③アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬 ④アンジオテンシンⅡ受容体（AT<sub>1</sub>）拮抗薬

\*群馬県立心臓血管センター内科

メタアナリシスで、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタンは同等の降圧効果を示し、利尿薬の併用で作用は増強する<sup>8)</sup>。

### AII 受容体拮抗薬の作用機序

AII 受容体拮抗薬は AT1 受容体に選択的に結合する事により AII の作用を受容体のレベルで抑制し、降圧効果を示す。AII は ACE 以外にもキマーゼやトニン、カテプシン G などの酵素を介して産生される経路が認められており、AII 受容体拮抗薬は ACE 阻害薬に比べ AII の作用をより完全にブロックできる(図)。これに対し、ACE 阻害薬は ACE の作用を阻害する事により、AII 産生抑制とブラディキニンの分解抑制による蓄積とそれによる NO 放出や PGI<sub>2</sub> 産生亢進などを介して、降圧や臓器保護作用を示していると考えられる(表 2)。

### AII 受容体の種類

アンジオテンシン II 受容体には AT1 受容体と AT2 受容体がある。AT1 受容体は心臓、血管、副腎皮質、腎臓などに存在し、血管収縮、アルドステロン分泌促進、心筋肥大、血管平滑筋細胞肥大、細胞外基質の産生増加など従来知られている AII の作用に関与している。AT2 受容体は胎児組

織には豊富に存在し、成人では限られた臓器にわずかに発現しているに過ぎなが、心肥大や心筋梗塞、血管傷害時など病的状態において特異的に発現する事が知られている。AT2 の生理的役割ははまだ明らかではないが、血管拡張、細胞増殖抑制、組織線維化抑制など AT1 と拮抗する作用が報告されている(表 3)。

### 最近の AII 受容体拮抗薬のエビデンス

#### RENAAL 試験<sup>9)</sup>

腎症を合併した 2 型糖尿病患者 1513 名を対象とした、ロサルタンの腎および心血管系障害の予後改善効果を検討したプラセボ対照の多施設無作為 2 重盲検試験である。複合一次エンドポイントを血清クレアチニン値倍増、末期腎不全または死亡として評価したところ、ロサルタン群はリスクを 16% 抑制した。2 次エンドポイントでは、ロサルタン群は心不全による初回入院のリスクを 32% 減少させ、尿蛋白量を 35% 減少させた。両群の降圧レベルは同等であるにも関わらず、このような差が見られた事は、ロサルタンが降圧効果とは独立した腎保護作用を持つ事を示している。本試験には本邦からも多数の症例が組み入れられており、この結果は日本人にも適応し得るものと考えられる。本邦における透析患者は増加の一途をたどり、

表 1 わが国で使用できるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬

	商 品 名	活 性 体	使用量(mg/日)	半減期(時間)
ロサルタン	ニューロタン	ロサルタン EXP3174	25-100	2 6-9
カンデサルタン	プロプレス	カンデサルタン (活性型)	4-12	3-11
バルサルタン	ディオバン	バルサルタン	40-120	9

表 2 AII 受容体拮抗薬と ACE 阻害薬の作用の比較

	AII 受容体拮抗薬	ACE 阻害薬
血漿レニン活性	↑	↑
血漿アンジオテンシン II	↑↓	↓
血漿アルデステロン	↓	↓
ブラジキニン作用	→↑?	↑
AT1 受容体刺激	↓↓	↓
AT2 受容体刺激	↑	↓

表 3 AT1 受容体と AT2 受容体の比較

	AT1 受容体	AT2 受容体
発現臓器	心, 血管, 腎臓, 副腎皮質, 脳など	胎児組織, 生後は卵巣, 脳, 副腎皮質, 肥大心, 梗塞心など
選択的リガンド	ロサルタン, カンデサルタン, バルサルタンなど	PD123177, PD123319, CGP42112 など
作用	血管収縮, アルドステロン分泌, 心筋肥大, 心筋線維化など従来の A-II の作用	細胞増殖抑制 (血管平滑筋等) アポトーシス (心筋, 中枢神経等) 血圧低下

その多くが 2 型糖尿病を背景とした糖尿病性腎症であることを考えると, 本試験の意義は大きい。このほか, イルベサルタンでも, 高血圧を合併した 2 型糖尿病患者において, 降圧効果に依存しない腎保護作用が明らかにされた<sup>10)</sup>。

#### LIFE 試験<sup>11)</sup>

心電図上左室肥大の所見を有する本態性高血圧患者 9193 例を対象に, ロサルタンによる心血管系障害の予後改善効果を, アテノロールを対照薬として検討した無作為 2 重盲検試験。平均追跡期間は 4.8 年。両群の血圧コントロールに有意差はなかったが, 複合一次エンドポイントである心筋梗塞, 脳卒中または心血管疾患による死亡はロサルタン群で 13% の有意な減少を認めた。この差は, 脳卒中の発症抑制効果によるものであり (ロサルタン群で 25% 減少), 心血管死や心筋梗塞の発症には両群間で差は認めなかった。また, 総死亡にも両群間に差は認めなかった。本邦においては, 脳卒中は死因の上位にあるとともに痴呆やねたきりの主要な原因である事を考えると, この結果の意味するところは大きい。さらに, ロサルタン群ではアテノロール群に比べ新規の糖尿病発症が有意に少なかったことも, 重要な知見である。

#### 結 び

1998 年のロサルタンの登場以来, 臨床効果のエビデンスが不足しているにも関わらず AII 受容体拮抗薬は ACE 阻害薬に取って代る勢いで使用されるようになっていたが, ここに来て漸く AII 受容体拮抗薬の大規模臨床試験のエビデンスが出始め, エビデンスに裏打ちされた処方が可能になってきた。AII 受容体拮抗薬は副作用も少なく, 今後その使用量は益々増加していくと思われる。し

かし, AII 受容体拮抗薬は ACE 阻害薬とは作用機序も異なる別のクラスの薬剤で薬価も高価であること, AII 受容体拮抗薬が ACE 阻害薬の効果に優るといふエビデンスはいまだないことを踏まえ, さらに日本の医療費問題を考える時, ACEI との使い分けや相加・相乗効果を期待した併用薬の選択等, 臨床の現場でもあらためてその適切な投与方法について問い直してみる必要があると考える。

#### 文 献

- 1) U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 317 : 713-720, 1998
- 2) Staessen JA, Wang JG, Thijs L : Cardiovascular protection and blood pressure reduction. *Lancet* 358 : 1305-1315, 2001
- 3) Guidelines Subcommittee : 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 17 : 151-183, 1999
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン 2000 年版, 日本高血圧学会, 東京, 2000, pp31-37
- 5) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 342 : 145-153, 2000
- 6) Flater MD, Yusuf S, Kober L, et al : Long-term ACE-inhibitor in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction. *Lancet* 355 : 1575-1581, 2000
- 7) PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
- 8) Conlin PR, Spence JD, William B, et al : Angiotensin II antagonists for hypertension: Are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 13 : 418-426, 2000
- 9) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al : Effects of

- losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 : 861-869, 2001
- 10) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 : 851-860, 2001
- 11) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359 : 995-1003, 2002