特集

「循環器系薬剤のトレンド2」

ACE 阻 害 薬

大 矢 俊 之

日本大学医学部内科学系循環器内科学

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor

Toshiyuki OHYA

Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors inhibit angiotensin converting enzyme, thereby reducing vessel tone and lowering the blood pressure. In addition to decreasing blood pressure, ACE inhibitors are also known to suppress cardiovascular events, and are particularly effective for ischemic heart disease, heart failure and atrial fibrillation.

Key words: ACE inhibitor, hypotensive drug, ischemic heart disease, heart failure, cardiovascular event

ACE 阻害薬, 降圧薬, 虚血性心疾患, 心不全, 心血管イベント抑制

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2014; 73 (1): 6-7)

要旨 ACE 阻害薬はアンジオテンシン変換酵素を阻害することにより, 高血圧の原因の一つであるレニン・アンジオテンシン系を抑制することで血圧を低下させる降圧薬である。近年の研究により, 降圧効果を越えた心血管系のイベントの抑制効果も指摘され, 虚血性心疾患, 心不全, 心房細動に有効な降圧薬とされている。

はじめに

アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (Angiotensin converting enzyme inhibitor: 以下 ACE 阻害薬) は, 血管トーンと体液の調整を行うレニン・アンジオテンシン系 (RA 系) の抑制と共にカリクレイン・キニン系 (KK 系) の生成物であるブラジキニンの分解を抑制することで降圧効果を示す降圧薬である。特徴は, 昇圧系を司る RA 系と降圧を司る KK 系の両者に作用することである¹⁾。また障害心臓における心室筋の再構築 (ventricular remodeling) を抑制することも知られている²⁾。

循環器系薬剤としては高血圧, 心筋梗塞, 心不全, 心房細動などに有効であるとされ, 循環器系薬剤の中で最も多いエビデンスを有する薬剤の一つである。

高血圧治療薬としての ACE 阻害薬:

ACE 阻害薬は最も優れた降圧効果を示す薬剤の一つであり, その降圧効果による心血管イベントのリスク減少効果は強い。また, ACE 阻害薬の特徴として, 降圧効果を越えた薬剤固有の心血管イベント抑制効果があることが指摘されている。大規模臨床試験 HOPE 試験³⁾では, ACE 阻害薬 (Ramipril) 群が, プラセボ群との間の降圧効果から予想されるよりも大きな心血管系イベント抑制効果を示した。また, 降圧効果とは独立した心血管イベント抑制効果の評価を行うため WHO と

ISH により BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Collaboration) が共同設立された。この結果, 2007 年の発表では約 20% のイベント抑制効果の内, 約 9% が降圧と独立した抑制効果であったことが示された⁴⁾。こうした研究結果を受けて, 本邦の JSH 2009 ガイドライン⁵⁾において, ACE 阻害薬は高血圧への第一選択薬の一つとされる。特に頻脈, 狭心症を除くすべての検討項目 (左室肥大, 心不全, 心房細動, 心筋梗塞後, 蛋白尿, 腎不全, 脳血管障害慢性期, 糖尿病, メタボリックシンドローム, 高齢者) において積極的適応とされる。

虚血性心疾患治療薬としての ACE 阻害薬:

虚血性心疾患に対する ACE 阻害薬の効果は様々な大規模臨床試験で示されている。SAVE⁶⁾, AIRE⁷⁾, TRACE⁸⁾ 試験などにおいて, ACE 阻害薬は心筋梗塞後の心筋保護と心血管リスクの減少効果が高いことが示された。また, 安定型狭心症に関しては EUROPA 試験⁹⁾において心不全発症のリスクを低下させることが示されており, これら虚血性心疾患患者への ACE 阻害薬の投与には高い効果が期待される。なお, 異型狭心症への効果に関しては未だエビデンスは少なく, 今後の研究が期待される。

心不全治療薬としての ACE 阻害薬:

1987 年の CONSENSUS 試験¹⁰⁾以後 V-HeFT II¹¹⁾, SOLVD 試験¹²⁾などの大規模臨床試験の結果から, 慢性心不全の予後に対して ACE 阻害薬が有効であることが知られている。また前述の SAVE⁶⁾, AIRE⁷⁾, TRACE⁸⁾ 試験, またそれらのメタ解析¹³⁾では心筋梗塞後急性心不全の予後の改善効果も示されている。拡張不全に対する ACE 阻害薬の研究として PEP-CHF¹⁴⁾があるが, 一時エ

ンドポイント（全死亡＋心不全入院）では有意差を認めなかった。しかし、この試験では高い脱落率、低いイベント発生率が背景にあり、本試験の結果のみでの有効性の評価は難しい。今後の研究が期待される。

心房細動治療薬としての ACE 阻害薬：

心房細動の up stream 治療として ACE 阻害薬は注目されてきている。2010 に行われたメタ解析^{15,16)}では心房細動の発症に対して ACE 阻害薬は一次予防、二次予防ともに 33% の低下を認めた。しかし、メタ解析の情報源となった個々の試験間での結果の異質性もまた有意であり、ALLHAT のように大規模試験で有意差の認められなかった試験¹⁷⁾を考えると、ACE 阻害薬の心房細動への up stream 治療の有効性を判定するには今後の更なる知見が必要と考えられる。

使用時の注意点：

使用禁忌は妊娠、血管神経性浮腫、高 K 血症であり、慎重投与は腎動脈狭窄症（両側腎動脈狭窄症の場合は禁忌）となる。副作用としては、咳嗽、高 K 血症などが挙げられる。咳嗽は 20–30% に発生するとされ、ACE 阻害薬投与後一週間から数ヵ月で出現し、投薬中止により速やかに消失する。機序としては、ACE 阻害薬の作用によりブラジキニン濃度が上昇するためと考えられている。観察研究ではあるが咳嗽が高齢者の誤嚥性肺炎の予防に効果があったとする研究もある¹⁸⁾。高 K 血症は腎不全合併時、K 保持性利尿薬併用の場合、特に注意が必要である。

文 献

- 1) Ondetti MA, et al. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; **196**: 441–444.
- 2) Pfeffer MA, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997; **95** (12): 2643–2651.
- 3) Turnbull F, et al. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; **362** (9395): 1527–1535.
- 4) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; **25**: 951–958.
- 5) 日本高血圧学会. 降圧薬治療. 日本高血圧学会高血圧ガイドライン作成委員会（編）：高血圧ガイドライン 2009. ライフサイエンス出版、東京、2009.
- 6) Pfeffer MA, et al. on behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction; results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; **327**: 669–677.
- 7) The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; **342**: 821–828.
- 8) Kober L, et al. for thetrandolapril cardiac evaluation (TRACE) study group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1670–1676.
- 9) The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; **362**: 782–788.
- 10) 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* 1987 Jun 4; **316** (23): 1429–1435.
- 11) Cohn JN, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325**: 303–310.
- 12) The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325**: 293–302.
- 13) Flather MD, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; **355**: 1575–1581.
- 14) Cleland JG, et al. on behalf of the PEP-CHF investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; **27**: 2338–2345.
- 15) Hearly JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1832–1839.
- 16) Schneider MP, et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 2299–2307.
- 17) Haywood LJ, et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; **54** (22): 2023–2031.
- 18) Arai T, et al. ACE inhibitors and protection against pneumonia in elderly patients with stroke. *Neurology* 2005; **64** (3): 573–574.