特集

「循環器系薬剤のトレンド 2」

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

(angiotensin II receptor blocker: ARB)

吉武 勇 瀬在 明 塩野 元美

日本大学医学部外科学系心臓血管・呼吸器・総合外科学分野

The Recent Trends in the Use of Angiotensin II Receptor Blockers

Isamu YOSHITAKE, Akira SEZAI and Motomi SHIONO

Department of Cardiovascular Surgery, Nihon University School of Medicine

Angiotensin II receptor blockers (ARB) represent a class of drugs that inhibit the renin angiotensin system in the treatment of hypertension. However, the efficacy of ARB is not only due to their hypotensive effects but also to their organ protective effects. In this paper, we clarify the characteristics and the latest knowledge to explain the recent trends in the use of angiotensin II receptor blockers.

Key words: angiotensin II receptor blocker, hypertension, organ protective effects

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, 高血圧, 臓器保護

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2014; 73 (1): 8–11)

はじめに

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB) はレニン-アンジオテンシン系阻害薬の一種であり、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting-enzyme inhibitor: ACE) とともに降圧効果のみならず、脳卒中、心房細動、心筋梗塞後、心不全および慢性腎臓病などに対する臓器保護作用に寄与することが示されており、本邦の高血圧治療ガイドラインにおいても心血管系、腎機能障害および糖尿病を合併する症例においては第一選択薬に挙げられている。現在までに数多くの ARB が様々なコンセプトのもとで開発・使用されてきているが、実臨床の場ではその作用特性から明確に取捨選択されているわけではなく、循環器領域を専門にしていなかった医師にとっては、どの薬剤を選択すべきか苦慮することも少なくない。本稿では各 ARB の薬理作用や特性について明らかにし、高血圧性臓器障害合併症例における薬剤選択の基本について最新の知見を踏まえ解説する。

薬理作用について

アンジオテンシン II (angiotensin II: AII) はレニン-アンジオテンシン (renin-angiotensin system: RA) 系の重要な生体内因子であり、AII がアンジオテンシン I (angiotensin I: AT1) 受容体に結合することにより、AII は強力な血管収縮作用を発揮して血圧を上昇させている。また、AII は副腎にも作用してアルドステロンの生成・分泌を促進させ、Na の貯留を促進することで血圧を上昇させている。ARB は AII の AT1 受容体への結合を阻害することにより降圧効果を発揮する薬剤であり、

直接血管平滑筋に作用するだけでなく、アルドステロン分泌を抑制することで、Na の貯留を防いで血圧を低下させている。また、AT2 受容体を活性化することで臓器保護作用を発揮するとされている。

現在日本で使用可能な薬剤は 7 剤であり、第一世代のロサルタン (ニューロタン)、カンデサルタン (プロプレス)、バルサルタン (ディオバン)、第二世代のオルメサルタン (オルメテック)、テルミサルタン (ミカルディス)、イルベサルタン (イルベタン/アバプロ)、アジルサルタン (アジルバ) がある。すべての ARB には降圧作用とともに、脳・心・腎保護作用を発揮するクラスエフェクトが存在するが、その保護作用の強さや尿酸低下作用ならびに抗炎症作用など各薬剤により異なったドラッグエフェクトも存在し、個々の症例・目的に合わせて ARB を選択する必要がある。当科の心臓術後 ARB 投与に関する臨床研究においてカンデサルタンとオルメサルタンを比較したところ、オルメサルタンのアルドステロン抑制効果、心筋肥大抑制効果が示された¹⁾。各種 ARB の特徴は表 1 へ記載したとおり。

最近のトピックスについて

前述の如く、高血圧治療ガイドラインにおいても心血管系、腎機能障害および糖尿病を合併する症例においては ARB が第一選択薬に挙げられているが、目標血圧まで降圧するためには少なくとも 2 種類以上の降圧薬を併用する場合が多い。近年、高容量 ARB 療法の有効性や多剤併用療法の有効性を示した大規模臨床試験が行われており、その結果を踏まえて最近のトピックスについて解説する。

表1 各種 ARB の特徴

一般名	商品名	AT1 受容体 選択性	血管 収縮度	血中 半減期	インバース アゴニスト 作用	尿酸低下 作用	PPAR γ 刺激作用	インスリン 抵抗性 改善作用	特徴 (ドラッグエフェクト)	臨床試験
ロサルタン	ニューロタン	1,000 倍	67.5	2 時間	—	あり	あり	—	世界で初めての持続性 ARB。 トロンボキサン A2 受容体抑制作用あり。 「蛋白尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病 性腎症」に対する保険適応あり。	RENAAL ²⁾ ：腎障害の進展抑制
カンデサルタン	プロプレス	17,000 倍	90.2	9 時間	あり	—	—	—	慢性心不全に対する保険適応あり。	CHARM ³⁻⁵⁾ ：慢性心不全による死亡、 入院抑制、SCOPE ⁶⁾ ：非致死性脳卒中 発生頻度抑制、認知機能低下の抑制
バルサルタン	ディオバン	30,000 倍	23.3	4-6 時間	あり	—	—	—	認知機能改善効果あり。	SMART ⁷⁾ ：2 型糖尿病患者の微量アル ブミン尿改善
オルメサルタン	オルメテック	12,000 倍	95	12-18 時間	あり	—	—	あり	CYP の影響を受けない。 NADPH オキシダーゼの働きを低下。 抗酸化作用、抗ストレス作用、抗コレス テロール作用、脳血流増加作用あり。	ROADMAP ⁸⁾ ：2 型糖尿病に対する糖 尿病性腎症発症抑制 ORIENT ⁹⁾ ：顕性腎症を伴う 2 型糖尿 病患者の脳心血管イベント抑制
テルミサルタン	ミカルディス	27,000 倍	16.1	20-24 時間	—	あり	あり	あり	CYP の影響を受けない。 胆汁からほぼ 100% 排泄。 食事の影響を受ける。 糖・脂質代謝を改善する。	INNOVATION ^{10,11)} ：微量アルブミン尿 を伴う 2 型糖尿病患者に対する顕性腎 症の進展抑制
イルベサルタン	アバプロ イルベタン	8,500 倍	不明	10-15 時間	あり	あり	あり	—	欧米において糖尿病性腎症への適応あり。 ロサルタンに匹敵する腎保護作用あり。 抗酸化・抗炎症作用あり。	IDNT ¹²⁾ ：2 型糖尿病に伴う腎症の進行 抑制、腎保護、IRMA2 ¹³⁾ ：微量アルブ ミン尿を伴う 2 型糖尿病患者に対する 腎保護、ACTIVE I ¹⁴⁾ ：血管イベントの リスク因子を持つ心房細動患者に対す る心不全による入院抑制
アジルサルタン	アジルバ	10,000 倍	不明	13 時間	あり	あり	あり	あり	ATI 受容体選択性が高く、解離が遅い ¹⁵⁾ 。 カンデルサルタンの経口吸収性を改善し たプロドラッグ（脂溶性はカンデルサル タンの 3.8 倍高い）であり、組織移行性が 高い。 すべての血圧変動パターンにおいても正 常 dipper 型へ近づいてシフトする。	—

近年行われた ARB を使用した大規模臨床試験

1) The Olmesartan and Calcium Antagonist Randomized (OSCAR) study¹⁶⁾

高リスク日本人高齢高血圧患者（心血管系疾患ないし2型糖尿病を有する患者）を対象に，ARB（オルメサルタン）およびカルシウム拮抗薬（calcium channel blocker: CCB，アムロジピンもしくはアゼルニジピン）を併用した群と高容量のARBを投与した群における心血管イベントおよび総死亡抑制効果について検討した大規模臨床試験であり，3年間の追跡調査の結果，収縮期および拡張期血圧はARB/CCB併用療法群が高容量ARB療法群よりも有意に低いことが報告された．主要評価項目である致死性および非致死性心血管系イベントならびに非心血管死については両治療群で有意差を認めなかったが，心血管系疾患既往のあるサブグループではARB/CCB併用療法群が高容量ARB療法群よりも主要評価項目のイベント発症率が有意に少ないことが報告された．さらに，OSCAR study登録患者の慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）合併患者におけるサブグループ解析¹⁷⁾では，ARB/CCB併用療法群が高容量ARB療法群よりも主要評価項目のイベント発症率が有意に少ないことが報告され，しかも，ARB/CCB併用療法群が高容量ARB療法群よりも脳血管疾患および心不全の発症率を有意に低下させることが報告された．このことからARB/CCB併用療法は，高容量ARB療法よりも降圧効果が有意に強く，心血管系疾患あるいはCKDを合併する高血圧患者では，ARB/CCB併用療法は，高容量ARB療法よりも心血管イベントおよび非心血管死亡の抑制効果の点で有意に優れていることが示された．

2) Combination therapy of hypertension to prevent cardiovascular event (COPE) trial サブ解析¹⁸⁾

COPE trial^{19,20)}は日本人高血圧患者を対象にCCBであるベニジピンを基礎降圧薬とし，ARB， β 遮断薬（ β blocker: BB），あるいは半量のサイアザイド系利尿薬（thiazide diuretics: TD）のそれぞれを併用薬とした場合の目標血圧達成度および心血管イベントの発症率を検討した大規模臨床試験であり，3種類の降圧薬のどれを併用してもほぼ同等で有意な降圧効果が得られ，一次心血管複合エンドポイント発症率に有意差はなく，心血管イベントの予防には有用であったが，副次評価項目においてBB併用はTD併用と比べ，心血管ハードエンドポイント発生率および致死性・非致死性脳卒中発症が有意に高く，ARB併用と比べ，糖尿病新規発症が有意に高かったと報告されている．また，2013年になり報告された脳卒中発症様式別によるサブ解析²¹⁾においても，BB併用はTD併用と比べ，出血性脳卒中，虚血性脳卒中が有意に高いと報告され，高血圧患者における脳卒中予防に関してはCCB+TDの組み合わせが有益であることが示唆された．

COPE trialのサブ解析である本報告では高齢高血圧（65歳以上）においても，3種類の降圧薬のどれを併用しても目標血圧を達成し，心血管イベント発症予防に有用であったが，高齢者のBB併用はTD併用と比べ非致死性脳卒中発症が，ARB併用群と比べ糖尿病新規発症が有意に高かったと報告された．また2013年になり報告されたCKD合併患者²²⁾におけるサブ解析では，CKD合併患者のARB併用はTD併用と比べ糖尿病新規発症が有意に低いと報告された．このことから65歳以上の高齢者においてはCCBの併用薬としてTDあるいはARBがよいことが示唆された．

おわりに

本稿では各ARBの薬理作用や特性（ドラッグエフェクト）について明らかにし，高血圧性臓器障害合併症例における薬剤選択の基本について最新の知見を踏まえ概説した．また，降圧目標が達成されない症例において，ARB増量をするのか，他剤併用するのかといった疑問点について，近年行われた大規模臨床試験やサブ解析について紹介した．今後の実臨床の場におけるARB選択の一助になれば幸いである．

文 献

- 1) Sezai A, Soma M, Hata M, et al. Effects of olmesartan on the renin-angiotensin-aldosterone system for patients with essential hypertension after cardiac surgery—investigation using a candesartan change-over study. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **17**: 487–493.
- 2) 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* 2001; **345**: 861–869.
- 3) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; **362**: 759–766.
- 4) McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; **362**: 767–771.
- 5) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; **362**: 772–776.
- 6) Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; **21**: 875–886.
- 7) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T, Sawaguchi M, et al. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 2007; **30**: 1581–1583.
- 8) Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and

- design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens* 2006; **24**: 403–408.
- 9) Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; **54**: 2978–2986.
- 10) Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy—rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *J Int Med Res* 2005; **33**: 677–686.
- 11) Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res* 2008; **31**: 657–664.
- 12) 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* 2001; **345**: 851–860.
- 13) Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; **345**: 870–878.
- 14) ACTIVE I Investigators, Yusuf S, Healey JS, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **364**: 928–938.
- 15) Ojima M, Igata H, Tanaka M, et al. *In vivo* antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; **336**: 801–808.
- 16) Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K, et al. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *Am J Med* 2012; **125**: 981–990.
- 17) Kim-Mitsuyama S, Ogawa H, Matsui K, et al. An angiotensin II receptor blocker-calcium channel blocker combination prevents cardiovascular events in elderly high-risk hypertensive patients with chronic kidney disease better than high-dose angiotensin II receptor blockade alone. *Kidney Int* 2013; **83**: 167–176.
- 18) Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, et al. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertens Res* 2012; **35**: 441–448.
- 19) Ogihara T, Matsuzaki M, Matsuo H, et al. The combination therapy of hypertension to prevent cardiovascular events (COPE) trial: rationale and design. *Hypertens Res* 2005; **28**: 331–338.
- 20) Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011; **29**: 1649–1659.
- 21) Umemoto S, Ogihara T, Rakugi H, et al. Effects of a benidipine-based combination therapy on the risk of stroke according to stroke subtype: the COPE trial. *Hypertens Res* 2013 Aug 29. doi: 10.1038/hr.2013.100. [Epub ahead of print]
- 22) Rakugi H, Ogihara T, Umemoto S, et al. Combination therapy for hypertension in patients with CKD: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events trial. *Hypertens Res* 2013 Jul 18. doi: 10.1038/hr.2013.63. [Epub ahead of print]
-