


ARBにおけるインバースアゴニスト活性について

体内で変換されたアンジオテンシン (Ang) が結合するレセプター (AT₁受容体) には, Ang が結合しない状態で持続的な自然活性が存在することが報告されています。Ang が結合しない状態では部分活性型ですが, Ang が結合すると完全活性型となって血圧上昇や細胞増殖等の薬理作用が現われてきます。

現在降圧薬として用いられているARB (アンジオテンシン 型受容体拮抗薬) は, Ang がAT₁受容体に結合することを阻害することによって薬理作用を現します。しかし最近では, ARBにはこの作用に加えて, Ang が受容体に結合しない状態で存在する持続的な自然活性までも阻害する (インバースアゴニスト作用) ことがわかってきました。そして, このインバースアゴニスト作用の活性の強さが, 降圧作用や脳, 心臓, 腎臓などへの臓器保護作用と大きく関係していることが明らかになってきました。

一般名	ロサルタン	テルミサルタン	カンデサルタン	バルサルタン	オルメサルタン
商品名	ニューロタン	ミカルディス	プロプレス	ディオバン	オルメテック
AT ₁ 拮抗様式	ロサルタンは競合的 活性代謝物は非競合的	非競合的	非競合的	非競合的	非競合的
AT ₁ 選択性	ロサルタンは > 1,000倍 活性代謝物は > 4,4000倍	> 27,000倍	> 17,000倍	> 30,000倍	> 15,000倍
T/P比	52, 72	88	65~69	55, > 85	57~70
インバースアゴニスト作用	弱  強				

T/P比 = 最も低い時間帯での降圧効果/最大降圧時間帯での降圧効果

国内ではARBが5種類販売されていますが, インバースアゴニスト作用の強さは薬剤によって異なります。インバースアゴニスト作用は, ARBの化学構造の側鎖部分であるカルボキシル基やヒドロキシル基が関与していると考えられています。プロプレス, ミカルディス, デイオバンは化学構造にカルボキシル基の側鎖を持ち, オルメテックはカルボキシル基とヒドロキシル基の2つの側鎖を持っていることが作用の強さの違いと言われていました。

インバースアゴニスト作用と降圧効果や臓器保護への関与は, 多くの研究でその詳細が解明されようとしており, 今後その臨床的意義は益々高まってくるものと思われます。ARBが高血圧の中心的治療薬剤となってきた現在, インバースアゴニスト作用の強弱はARB選択時の重要な指標の一つになると考えられます。

参考資料: 薬局2007年8月号, 各種文献
(鹿児島市医師会病院薬剤部 中木原由佳)