

くすり一口メモ

アンジオテンシン阻害薬の薬理作用

ACE阻害薬は、組織でアンジオテンシン からアンジオテンシン への変換を阻害し、アンジオテンシン (A)の産生を低下させると同時に、ブラジキニンの分解を触媒するキニネース を阻害し、ブラジキニンの血中濃度を増加させます。ブラジキニンの増加は空咳の原因となり、コンプライアンス低下につながっています。この副作用の為、ACE阻害薬の使用量は減少し、逆にアンジオテンシン 受容体拮抗薬の使用量が増加してきました。ブラジキニンには内皮細胞に作用して一酸化窒素 (NO) の産生を促進したり、アラキドン酸カスケードを活性化しプロスタサイクリンの生合成を増加させる効果があり、新生内膜形成を80%抑制したとの報告があります。

トランドラプリルでは冠動脈の動脈硬化病変の進展を著明に抑制したとされています。アテローム性動脈硬化に対する抑制作用では、アンジオテンシン 受容体拮抗薬のカンデサルタンより強い傾向が認められています。この効果は平滑筋細胞の遊走や増殖を抑制させることによると考えられています。また、脳梗塞モデルにおける梗塞縮小作用も確認されています。梗塞部位のマクロファージでは、ACE活性が非梗塞部位よりも有意に増加していたが、薬剤を投与したところ梗塞部位のACE活性が有意に低下し、梗塞面積も有意に減少したことが示されています。

さらに、トランドラプリルでは腎症のない2型糖尿病患者に対してRA系の抑制が、早期腎症発症抑制効果を有していることがわかりました。微量アルブミン尿は心血管系危険因子として注目されており、近年、微量アルブミン尿陽性例では陰性例に比べて心血管系死亡リスクが2.03倍増加したとの報告があります。¹New England Journal of Medicine』に発表されたBENEDICT試験で、ACE阻害薬のトランドラプリルと非ジヒドロピリミジン系Ca拮抗薬のベラパミルで、早期腎障の発症予防効果の比較試験において、トランドラプリルが非服用群に比べ微量アルブミン尿出現を著明に抑制していた結果がでました。さらにエナラプリルでも同様に糖尿病性腎症の進行を遅らせることがわかり、死亡率の低下が認められています。

カプトプリルでは心筋梗塞後の早期治療に用いた大規模試験にて、ACE阻害薬の治療が心血管イベントのリスクを減少させ、心血管死亡率と重症心不全の発症を有意に低下していることが示されており。また、障害血管ではA 産生が著明に増加しており、A 受容体ブロックは代謝的にレニン分泌を増加させるため、さらにA が増加します。そこで臓器保護の観点から、ACE阻害薬によるA 産生とアンジオテンシン 受容体拮抗薬によるA 拮抗作用を確実にするため、併用が必要であるとする意見もあります。

リシノプリルではプラセボと比較して頭痛時間数 (20%)、頭痛日数 (17%)、片頭痛日数 (21%) を各々減少させ、片頭痛予防効果があると報告されました。エナラプリルでも同様の効果が報告されています。

参考文献：第27回日本高血圧学会総会レポート、月間ケアネット情報誌、カッツング薬理学 (鹿児島市医師会病院薬剤部 野間口 寛)