

Vascular Street

ARB の特性を活かした降圧療法 ～アジルサルタンを識る～



聞き手
朔 啓二郎 先生 (福岡大学心臓・血管内科学 主任教授)



話し手
三浦 伸一郎 先生 (福岡大学病院循環器内科 診療教授)

はじめに

ARB は、高血圧治療ガイドライン2009 (JSH2009) において降圧治療の第一選択薬です。日本ではすでに6種類(ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン)のARBが実臨床で使用されています。そして今年(2012年)の5月28日には、7番目のARBであるアジルサルタン(アジルバ®)が発売されました。ARB は、基礎的または臨床的研究によりその有効性や薬理学的な特性に違いのあることが報告されています。本日は、福岡大学病院循環器内科の三浦伸一郎先生に、新規 ARB アジルサルタンへの期待について伺いました。

朔 海外では ACE 阻害薬がよりポピュラーですが、なぜ ARB がこのように日本で多く使用されるようになってきたのでしょうか。

三浦 心腎連関というように、心臓と腎臓の病態は相まって進行していくということはよく知られていますが、その中心的役割をなすのがレニン・アンジオテンシン (RA) 系の活性化です。すなわち、アンジオテンシン II を介して、臓器障害の負のスパイラルが続きます。ARB はこのスパイラルをはさみで断ち切るような作用があるといわれており、降圧作用とともに臓器保護作用が強力に現れること、また、副作用も少ないため使用頻度が高くなってきたと考えられます。

朔 ARB は7種類あるわけですが、どれも同じ効果を持っているのでしょうか。

三浦 ARB の化学構造を見ますと、ほとんどの ARB の基本骨格は、イミダゾール基、ピフェニルテトラゾール基から構成されており、これらにより ARB の共通の薬効(クラスエフェクト)がもたらされると考えられます。一方で、基本骨格を修飾する側鎖に僅かな差異があります。各 ARB の降圧効果などに違いがあるといわれていますが、このような僅かな化学構造の違いが ARB の薬効の差(ドラッグエフェクト)に重要な役割を担っていることが推測されています。

朔 アジルサルタンにはどのようなドラッグエフェクトがあると考えられるのでしょうか。

三浦 第3相の臨床試験において、アジルサルタンとカンデサルタンの降圧効果を比較検討しています(図1)。高血圧症患者622例をアジルサルタン群(20mg を8週間投与後40mg に増量)とカンデサルタン群

(8mg を8週間投与後12mg に増量) に無作為に分け、16週間にわたりトラフ時外来血圧を測定しています。最終的には、アジルサルタンでは、カンデサルタンより収縮期血圧が4.3 mmHg、拡張期血圧が2.7 mmHg の低下を認めていました。したがって、図1の点線より上の部分が降圧に対するクラスエフェクト、下の部分(降圧の違い)が、アジルサルタンの降圧に対するドラッグエフェクトといえるかもしれません。

朔 例えば、収縮期血圧を2 mmHg 低下させる意義ですが、あるメタ解析によると、虚血性心疾患による死亡リスクを7%低下、脳卒中による死亡リスクを10%低下させると報告されており、わずかな降圧効果の違いでも大変意義のあることであると推測されます。そこで、なぜ、アジルサルタンはこのようなドラッグエフェクトを有しているのでしょうか。

三浦 それは、おそらくアジルサルタンの特異的な化学構造によるものではないかと考えられます(図2)。例えば、私たちが今まで使用してきた現在型ARBとでもいべきカンデサルタンは、カンデサルタン-7H というものから合成されました。カンデサルタン-7H にカルボキシル基を付けると、アンジオテンシン II 1型(AT1)受容体と強固に結合し、臨床でも良好な降圧を認めることが確認されました。次世代型としてのアジルサルタンは、カンデサルタンのテトラゾール基をオキサジアゾール基に置換しています。したがって、化学構造としては数パーセントしか異なりませんが、この僅かな違いがさらに強力なAT1受容体結合を実現していると考えられます。

朔 アジルサルタンの降圧効果は強力であるといわれましたが、それはなぜでしょうか。他に基礎的な研究でわかって

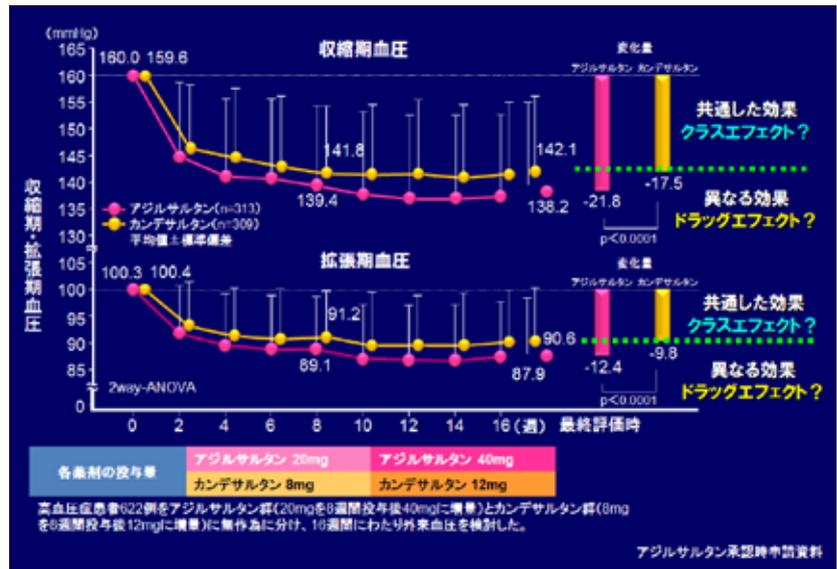


図1 アジルサルタンとカンデサルタンの降圧効果を比較検討

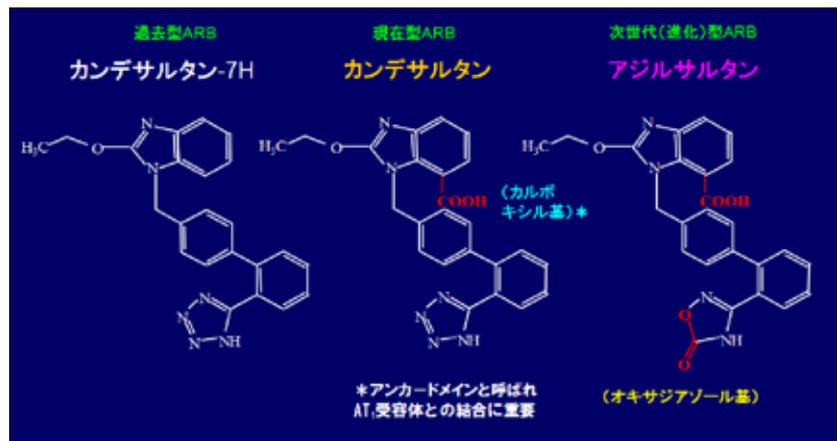


図2 カンデサルタン、カンデサルタン7H とアジルサルタンの化学構造

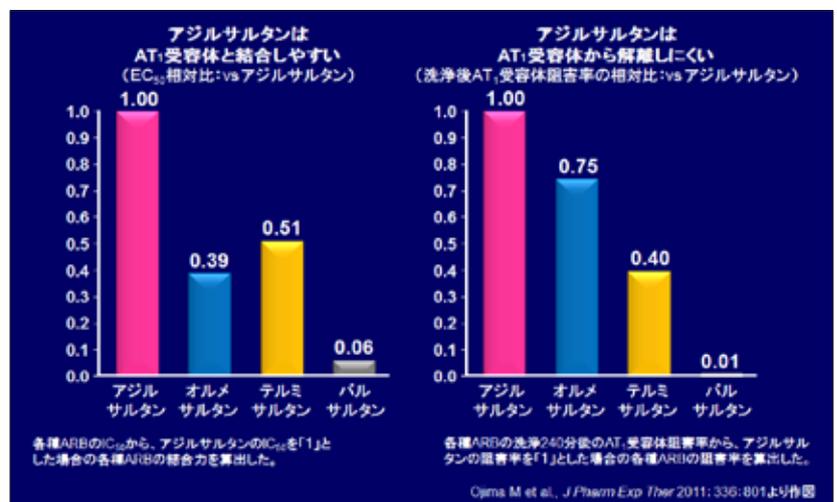


図3 アジルサルタンのAT1受容体との結合親和性と偽非可逆性(in vitro)

いることはありますか。

三浦 基礎的には、アジルサルタンの様々なドラッグエフェクトが報告されています。例えばアジルサルタンは、AT1受容体と結合しやすく、解離しにくい (in vitro) ことがわかっています (図3)。したがって、受容体と偽非可逆的な結合を形成するため、高い効果が長時間持続すると予想されます。また、アジルサルタンには、オキサジアゾール基があるためカンデサルタンと比較して脂溶性が4倍ほど高く、心臓や動脈壁などの組織への移行性がよいと報告されています (図4)。それにより、速やかに体循環・組織へ移行し、効果を発現するとともに、全身 RA 系とともに局所 RA 系も効果的に抑制すると考えられます。

朔 最近では、降圧治療において早朝高血圧や夜間高血圧が心血管疾患発症のリスクとして注目されていますが、これらに対するアジルサルタンの効果はどうでしょうか。

三浦 早朝高血圧の時間帯である朝6時から午前中にかけては、脳・心血管イベント(血栓性脳卒中・心臓突然死・心筋梗塞)の発症の好発時間帯と一致していることがわかっています。また、各種の収縮期血圧値と心血管系イベントの発生率を見た PAMELA 研究では、診察室血圧や24時間血圧などよりも夜間血圧が最もイベントの発生率と関連性が高いと報告されています。したがって、動脈硬化症のコントロールにおいて、降圧に優る臓器保護作用はないという原則の下に質の高い降圧治療戦略として、診察室血圧を下げるのみでなく、夜間・早朝血圧も低下させることを考えた降圧治療が重要です。これらの点においてアジルサルタンは、プロプレスよりも24時間に亘って強い降圧力を維持するとともに、早朝血

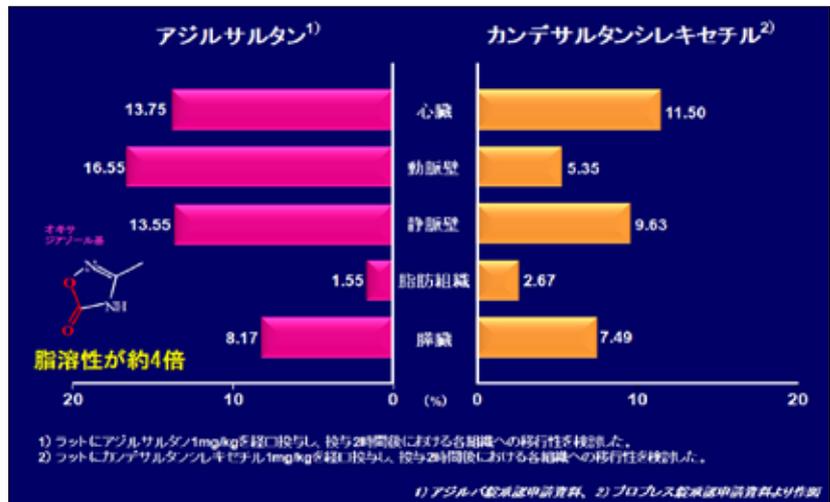


図4 アジルサルタンの組織移行性(ラット)

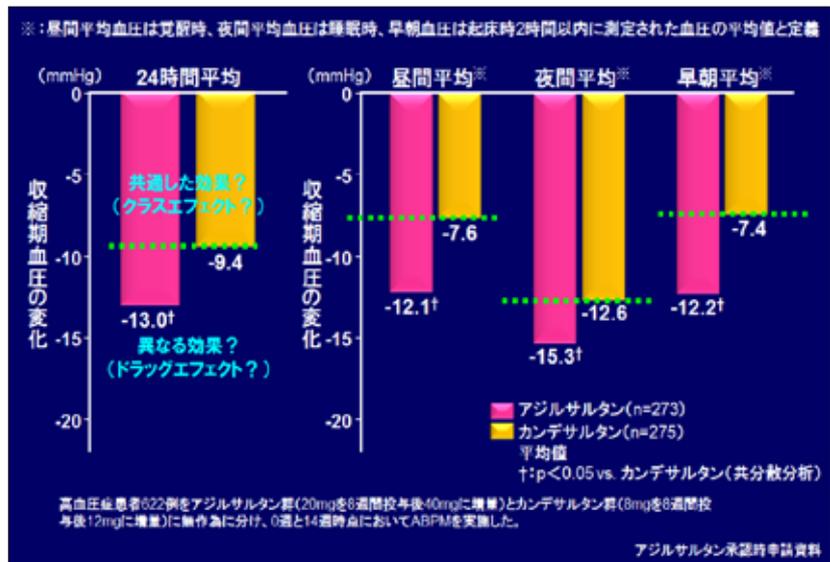


図5 アジルサルタンによる24時間にわたる強い降圧力

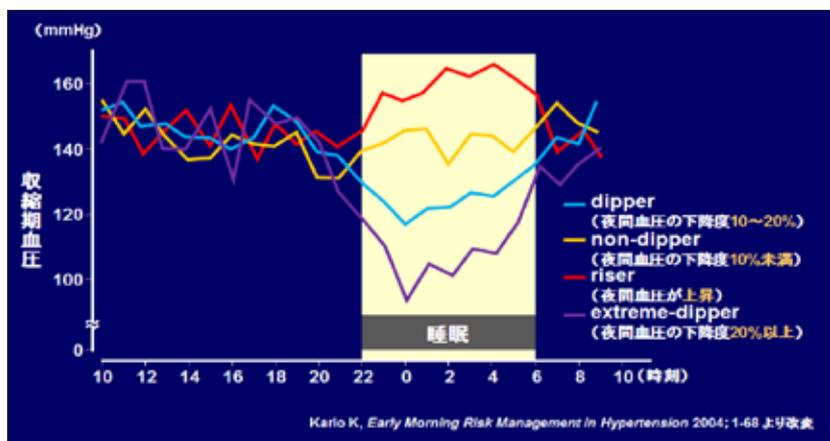


図6 夜間血圧変動タイプ別の24時間血圧推移

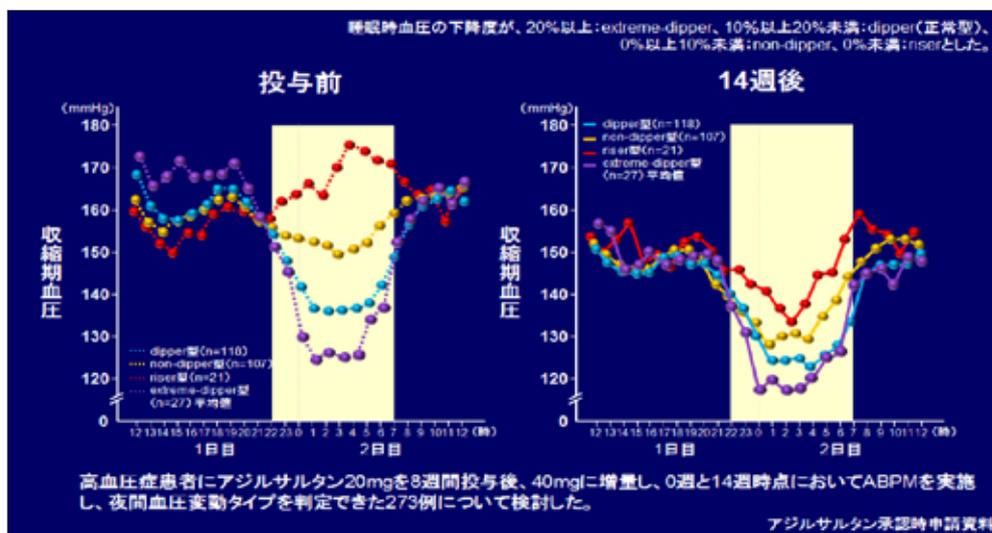


図7 アジルサルタン投与による夜間血圧タイプ別 24時間血圧変化(14週後)

圧平均値や夜間血圧平均値も有意に低下させることがわかっています(図5)。このアジルサルタンの効果もドラッグエフェクトとってよいかもしれません。

朔 夜間高血圧では、non-dipper型やriser型の存在が重要であるといわれていますが、この点についてもう少し詳しく教えてください。

三浦 一般的に昼間血圧よりも夜間血圧は低く、夜間血圧の下降度が10～20%程度の場合をdipper型と呼びます(図6)。逆に、夜間血圧の下降度20%以上の場合はextreme-dipper型といいます。これに対し、non-dipper型は、夜間血圧の下降度10%未満、riser型は夜間血圧が上昇する型です。non-dipper型やriser型では、dipper型に比し、心血管系イベント発現率や脳卒中発現率が2倍程度上昇し、腎障害進展例の割合も増加します。アジルサルタン投与による夜間血圧タイプ別の血圧変化を見てみると、non-dipper型やriser型でも投与14週後には、dipper型へ近づいてシフトしていることがわかり、これはアジルバシフトと呼ばれています。この点においてもアジルサルタンは興味深いARBといえます(図7)。

朔 Non-dipper型やriser型をどのように発見すればよいでしょうか。

三浦 自由行動下24時間血圧測定(24hABPM)が最もよい方法ですが、最近の家庭血圧計でも、設定して

おけば夜間に数回血圧測定できる機器も発売されています。これらの測定が困難な場合は、患者背景を見て、60歳以上、肥満、脂質異常、糖尿病、脳血管疾患、冠動脈疾患、慢性腎臓病の合併のあることや罹病期間が長いことが参考となります。そして、アジルサルタンのような早朝高血圧や夜間高血圧に有用といわれているARBを患者さんへ投与して、自分でその降圧効果を確認してみることがよいと思います。

朔 一般にARBは副作用は少ないと臨床医は思っていますが、アジルサルタンの副作用についてはどうでしょうか。

三浦 今までのARBと比較して特異的な副作用があるとか、副作用の発現率が高いといったことはわれていません。しかし、どの新薬でもそうですが、新規のARBです所以我们が注意深く使用しなければならないことには変わりはありません。

朔 三浦先生、本日はありがとうございました。現在では、診察室血圧の降圧のみでなく、夜間から早朝を含めた24時間にわたる厳格な血圧管理を行う質の高い降圧療法を目指すことが重要です。アジルサルタンは、次世代型ARBともいわれ、他のARBより優れた降圧効果が期待され、特に早朝・夜間高血圧に有用である可能性があると思います。