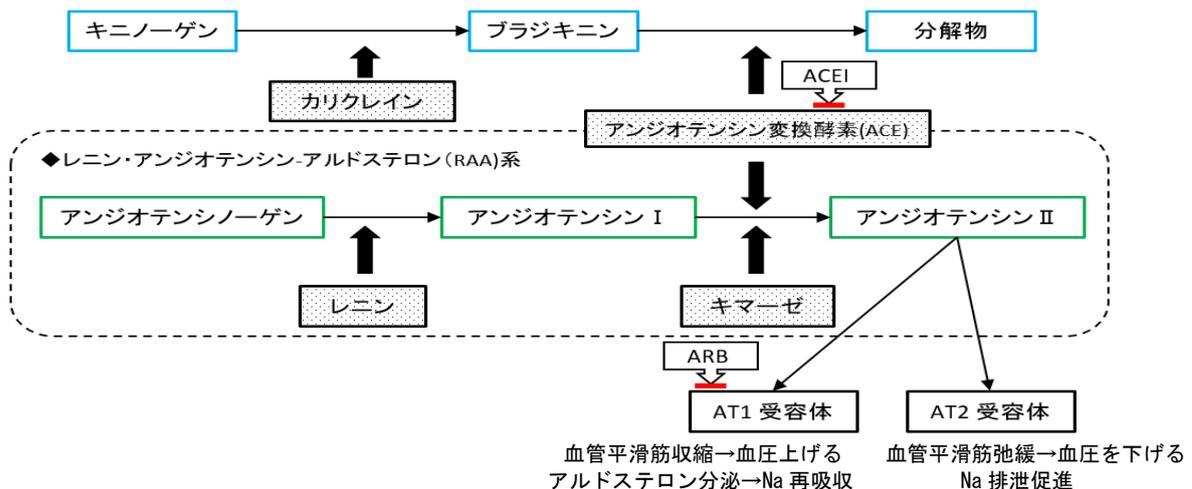


アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の違いについて

現在の降圧治療に欠かせない薬の1つにアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) がある。現在販売されている7種のARB薬の違いについてまとめてみました。

☆作用機序

ARB は直接 AT₁ 受容体と結合し、アンジオテンシン II の生理作用を阻害して降圧作用を示す。



レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系では、肝臓で産生されたアンジオテンシノーゲンが腎臓の傍系球体細胞で産生されるレニンによりアンジオテンシン I (A I) となった後、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) とキマーゼという酵素によりアンジオテンシン II (A II) に変換される。A II 受容体には、全身に非特異的に発現し、血管平滑筋収縮、アルドステロン分泌を促す AT₁ 受容体と、AT₁ 受容体と拮抗する作用を示す AT₂ 受容体のサブタイプが存在する事が知られている。

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤は、ACE 活性を阻害して A II の生成を抑制することにより降圧効果を発現させる。また、RAA 系だけでなくブラジキニン (BK) の分解を抑制することにより組織内の BK 濃度を増加させ、血管を弛緩させて血圧を下げる。BK は蓄積により ACE 阻害剤の代表的な副作用である空咳の原因物質となる。

A II 産生工程に関する酵素としてキマーゼが重要であることが明らかになっている。A II 産生ではキマーゼが7割、ACE が3割程度関与していると考えられている。ACE 阻害剤ではこのキマーゼ由来 A II 産生を抑制することが出来ないのに対し、ARB は A II そのものの作用を抑えるため、産生経路に関わらず A II の働きを広く抑制することができ、ACE 阻害剤より高い効果を示すと考えられている。

☆用法・用量と適応症

全製品において「高血圧症」の適応を持つが、**ニューロタン**では「高血圧及び尿蛋白を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症」に、**プロプレス**では「腎実質性高血圧」と「慢性心不全(軽症～中等症、ACE 阻害薬の投与が適切でない場合)」(ただし 12 mg は除く)に適応がある。

※海外においては、アバプロ・イルベタンに「高血圧及び尿蛋白を伴う2型糖尿病性腎症」の適応がある。

	商品名	一般名	用法・用量(国内最大用量)	作用形態	GEの有無
第1世代	ニューロタン	ロサルタンカリウム	1日1回 25~50 mg (100 mg)	プロドラッグ	あり(当院採用)
	プロプレス	カンデサルタンシレキセチル	1日1回 4~8 mg (12 mg) ※海外では 32 mg	プロドラッグ	あり
	ディオバン	バルサルタン	1日1回 40~80 mg (160 mg) ※海外では 320 mg	活性体	あり
第2世代	ミカルディス	テルミサルタン	1日1回 20~40 mg (80 mg)	活性体	なし
	オルメテック	オルメサルタン	1日1回 10~20 mg (40 mg)	プロドラッグ	なし
	アバプロ・イルベタン	イルベサルタン	1日1回 50~100 mg (200 mg) ※海外では 300 mg	活性体	なし
	アジルバ	アジルサルタン	1日1回 20~40 mg (40 mg)	活性体	なし

※赤字は当院採用薬

AIIは脳、血管、心臓、腎臓などに存在するAII受容体に作用する。AIIがAT1受容体に結合することにより、脳では脳卒中や認知機能障害、血管では高血圧、心臓では左室肥大、心筋梗塞や心不全、腎臓では腎不全に至る。ARBはAT1受容体を阻害することによる、心臓、腎臓、脳血管などの臓器保護作用が報告されている。

ARBの基本構造はいずれも似ているが、ミカルディスは少し異なりベンズイミダゾール環を持つ、ピオグリタゾン(アクトス)類似の構造である。核内受容体転写因子の1つであるペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR γ)を活性化し(=アクトスの作用機序と同じ)インスリン抵抗性の改善作用がある。アバプロ・イルベタンにもPPAR γ 活性化作用が認められている。

ニューロタンには弱い尿酸排泄作用がある。近位尿細管にある尿酸トランスポーター(URAT1)に作用して(=ユリノームの作用機序と同じ)尿酸の再吸収を抑制する。

アジルバはAT1受容体への親和性が強く長時間作用し、強力かつ持続的な効果が得られる。Ca拮抗薬とほぼ同等の効果とされる。

☆薬物動態

代謝では、CYP2C9が関与するものがニューロタン、ディオバン、プロプレス、アバプロ・イルベタン、アジルバである。ミカルディスはグルクロン酸抱合を受け、オルメテックは代謝をほとんど受けず、オルメサルタンとして排泄される。

消失半減期は、ミカルディスが21~35時間と最も長く、ニューロタンが最も短い。

消失で分類すると、代謝により消失するのがニューロタンとアバプロ・イルベタン、アジルバ、排泄により消失するのがミカルディス、ディオバン、プロプレス、オルメテックになる。排泄経路は、ミカルディスとディオバンは肝臓から胆汁中に排泄されるのに対し、プロプレスとオルメテックは肝臓から胆汁中と腎臓から尿中に排泄される。ミカルディスはほとんどが糞中排泄型であるため、腎機能障害時には比較的安心して使用できる。

商品名	臨床用量 (mg)	バイオアベイラ ビリティ(%)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	蛋白結合率 (%)	排泄率(%)*		代謝の寄与
						糞	尿	
ニューロタン	25~100	29~43	1~3	2~4	98.7	65	35	主に代謝物で排泄
プロプレス	4~12	34~56	4~6	6~13	99.5	67	33	主にカンデサルタンとして排泄
ディオバン	40~160	10~35	2~3	4~6	95	80	20	主に未変化体で排泄
ミカルディス	20~80	30~60	3~6	21~35	99.5	98	2	主に未変化体で排泄
オルメテック	5~40	26	1.8~2.2	8~15	99.6	65	35	主にオルメサルタンとして排泄
アバプロ・イルベタン	50~200	60~80	2~4	11~18	97	80	20	主に代謝物で排泄
アジルバ	20~40	75	1.8~2.4	13~14	99.5	64	26	主に代謝物で排泄

※放射能標識体投与後排泄率

☆インバースアゴニスト作用

インバースアゴニスト作用とは、AIIのAT1受容体への結合を阻害すると共に、AT1受容体の自立活性も抑制することで、部分活性型から不活性化型にする作用の事である。インバースアゴニスト作用のないARBは伸展刺激により構造変化が起こると受容体から解離し、心肥大や心筋の線維化を起こす。インバースアゴニスト作用をもつARBは構造変化を阻害し、心肥大や心筋の線維化を起こさないことから臓器保護作用を示す。プロプレス、ディオバン、オルメテック、アバプロ・イルベタンがこの作用を持つ。

☆副作用と禁忌

副作用は各ARBで大きな差はないと言われている。よく見られるのは立ちくらみ、めまい、ふらつきなどであるが、頻度は2%程度である。重大な副作用としては血管性浮腫や腎障害肝障害、高K血症、ショック・失神などであるが、ARBの特徴として投与量をあげても副作用は増加しない。

禁忌は全製品で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性【羊水減少、胎児奇形、最悪の場合死亡の可能性あり】。

またアリスキレンフマル酸塩(商品名:ラジレス)を投与中の糖尿病患者【過度の降圧、腎機能低下、高K血症非致死性脳卒中のリスク増加】となっている。

☆食事の影響

プロプレス、オルメテック、アジルバ、アバプロ・イルベタンは影響を受けないと考えてよい。

ニューロタン、ディオバンは食後投与で最高血漿中濃度やAUCに低下がみられるものの、臨床上的効果への影響は少ないと考えられる。

影響があるといわれるのはミカルディスで、空腹時服用で血中濃度が高くなるとの報告があるため、食後服用患者には毎日食後に服用するように指導するのが良い。