

塩分はむしろ過剰摂取の状態であり、RASの異常な活動がさまざまな生活習慣病の発症・促進因子となると考えられている。本稿では、RASとメタボリックシンドローム(MetS)、慢性腎臓病(CKD)の関連について紹介し、これらの病態に対するACE阻害薬やARBの有効性について文献的に概説する。

## RAS抑制薬の作用機序

RASには循環RASと組織RASがある。循環RASが活動を開始すると、腎で分泌されたレニンが肝臓で合成されたアンジオテンシノーゲンを切断してアンジオテンシンI(Ang I)を産生し、Ang Iは肺と血管内皮細胞のACEなどによりアンジオテンシンII(Ang II)となる。循環RASは昇圧や電解質の調節を分～時間単位で行う急性の機能的調節系であると考えられる。一方、脂肪組織、腎臓、心臓、脳、血管などで組織特異的に発現調節されている系が組織RASである。これらの組織で産生されたアンジオテンシノーゲンが、局所で産生されたレニンによりAng Iに変換され、Ang IIの産生は局所のACEやキマーゼにより行われる。組織RASの亢進は心肥大、血管肥厚、動脈硬化などの構造的なりモデリングを比較的慢性期に招来すると考えられている。RAS各因子のmRNAの発現亢進が組織レベルで確認されており、RAS亢進の抑制が降圧降下のみならずさまざまな臓器保護効果をもたらすという観点

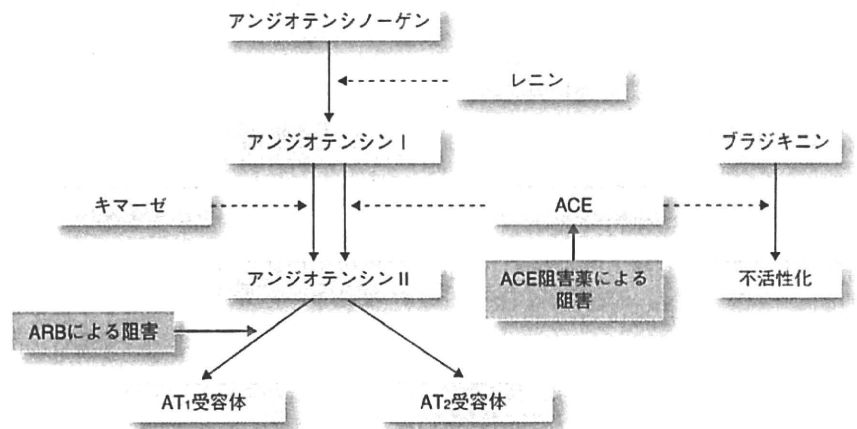


図1 RASとRAS抑制薬

ACE：アンジオテンシン変換酵素、ARB：アンジオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬、AT<sub>1</sub>：アンジオテンシンIIタイプ1、AT<sub>2</sub>：アンジオテンシンIIタイプ2。

から研究が進んでいる。

RAS抑制薬であるACE阻害薬とARBの作用部位を図1に示した。ACE阻害薬とARBの作用の差は主に以下の3点と考えられている。

- ①ACE阻害薬はブラジキニン不活性化を抑制してブラジキニン増加をもたらす。この結果として空咳が発生しやすい。空咳の発生に関してはサブスタンスPの増加も関連していると報告されている。
- ②組織RAS亢進下ではキマーゼ活性増加によりAng II産生が増加する。ARBはこのようにして増加したAng IIの作用を抑制できる。
- ③ARB投与時にはAng IIが代償的に増加することでAng IIタイプ2受容体が刺激される。タイプ2受容体の刺激はタイプ1受容体の機能と拮抗して、抗動脈硬化や血管拡張作用をもたらすと考えられている。

## MetSとRASの関連

MetSの病態の中心は内臓肥満とそれによって惹起されたインスリン抵抗性であると思われる。これらの異常とRASには深い関係がある(図2)。肥満した脂肪細胞においてはアディポサイトカイン異常が認められる。アンジオテンシノーゲン増加はRASを亢進させ、インスリンシグナル伝達の阻害や脂肪細胞の分化抑制、さらにはアディポサイトカイン異常をもたらす。腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor; TNF)- $\alpha$ 増加とアディポネクチン低下はインスリン抵抗性を増強し、高インスリン血症は交感神経系亢進をもたらしてRASを亢進させる。このようにインスリン抵抗性とRAS亢進は悪循環を形成して増悪を続けていくことになり、RAS抑制薬によって負の連鎖を断ち切ることが重要と考えられる。

## MetSとCKDの共通の病態

CKDは新たな心血管疾患のリスクとして近年注目されてきている。腎機能の低下は微量アルブミン尿の出現という早期の段階から心血管疾患の発生と関連している。この病態は心腎連関とよばれ、年齢・高血圧・糖尿病・脂質異常症といった従来型の危険因子をCKD患者は有することが多い。MetSとCKDの病態の共通点を図3にまとめた。MetSの主要な病態であるインスリン抵抗性はCKDの患者においても報告されており、また、インスリン抵抗性はRAS亢進をもたらし、腎臓内において微小な炎症を惹起することでCKDのリスクになる。一方、CKD患者では糸球体濾過能が低下しており、機能している糸球体は腎臓全体の糸球体濾過量を維持しようとして糸球体内高血圧

をつくり出す(糸球体過剰濾過説)。この際Ang IIは糸球体の輸入細動脈より輸出細動脈の収縮に強くかかわっており、この結果CKDの原因が除去されてもネフロン破壊は進行する。また、糸球体高血圧は図3に示した機序で糸球体障害を促進するがこの過程にはRAS亢進が深くかかわっていることが想定されている。したがって、CKDの発症・進展の抑制においてはRAS抑制薬が必須の薬剤であると考えられる。

## RAS抑制とMetS・CKD

以上に示したように、RASの亢進は、心血管疾患の初期において血管内皮機能障害や炎症亢進を惹起してその進展に大きく寄与し、MetSの病態と深く関連している。特に、Ang IIは動脈硬化

の開始と進展において最も重要な役割を果たすと考えられている。肥満、高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常、インスリン抵抗性亢進、微量アルブミン尿、酸化ストレスの亢進、炎症反応の亢進、内皮障害などがMetSの病態の主体であるが、これらはCKDや心血管疾患の発症・進展の促進因子となる。MetSの中心概念である内臓肥満やインスリン抵抗性ないし高インスリン血症は、炎症性サイトカイン産生と線溶系の異常によってさまざまな代謝異常を惹起し、また、RASや交感神経系を亢進させることが知られている。MetSの治療においては体重減少、低脂肪食、減塩食や適度な運動によってライフスタイルの改善が必要であるのはもちろんであるが、ACE阻害薬やARBによるRASの適切な抑制によってCKDや心血管疾患の発症を抑制し病態を改善させることが知られている。MetS、CKD、高血圧、耐糖能異常、糖尿病の家族歴、肥満のようなインスリン抵抗性の関与した病態ではRAS抑制薬は第一選択薬であると考えてよい。以下にこれまで発表されている主な知見を概観する。以前はMetSの構成因子である糖尿病に関連した報告が多かったが最近ではMetSを合併した症例に対する研究が増加している。

### (1) ACE阻害薬

2型糖尿病患者を対象とした、ABCD、CAPPP、FACET、UKPDSの4試験のメタ解析では、ACE阻害薬が他の降圧薬と比較して急性心筋梗塞などの心

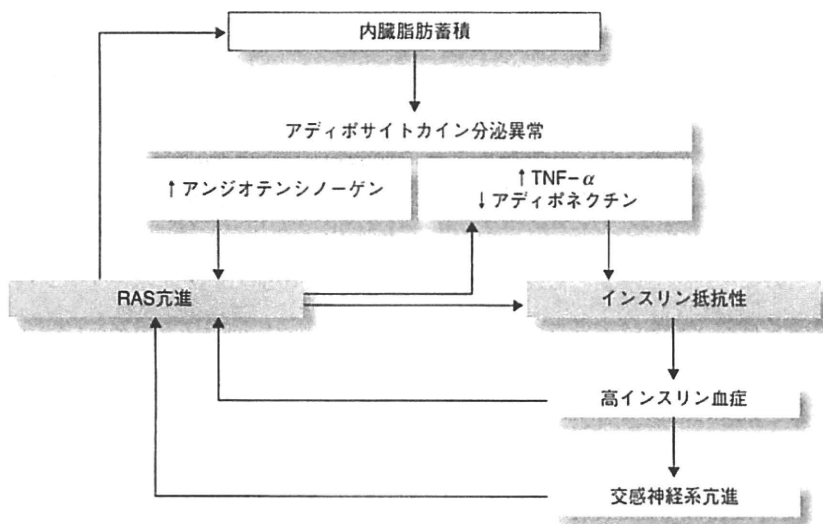


図2 内臓脂肪蓄積とRAS亢進の関連

血管疾患発症と全死亡を有意に減少させることが報告されている<sup>1)</sup>。また、心機能低下や心不全の認められない心血管疾患の高リスク患者を対象としたHOPEやMICRO-HOPE試験では<sup>2)</sup>、ラミプリルが心血管死、心筋梗塞、脳卒中の発症や、糖尿病症例の蛋白尿進展の抑制効果を有することが示されている。心不全のない冠動脈疾患を対象としたEUROPE試験では<sup>3)</sup>、ペリンドプリルは心血管死、心筋梗塞、心停止の発生を抑制したと報告されている。さらに、そのサブ解析であるPERTINENT試験では<sup>4)</sup>、ペリンドプリル投与が、Ang II, TNF- $\alpha$ , von Willebrand因子の低下や内皮細胞のアポトーシスの減少をもたらすことを示唆している。

## (2) ARB

ACE阻害薬と同様に有用とする報告が数多く認められる。AbuissaらによってRAS抑制薬の新規糖尿病発症予防効果を検討したメタ解析では<sup>5)</sup>、CAPPP, STOP-2, HOPE, LIFE, ALLHAT, ANBP2, SCOPE, ALPINE, CHARM, SOLVD, VALUE, PEACEの12の無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)を対象として、新規糖尿病発症をACE阻害薬で27%、ARBで23%有意に抑制した。この機

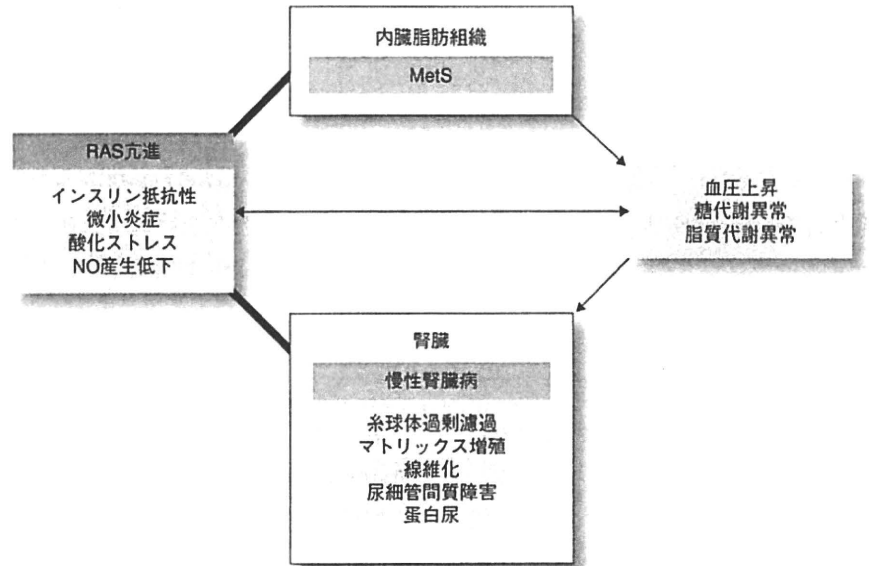


図3 MetSとCKDは共通の病態基盤をもつ

序としては、

- ①ACE阻害薬によって増加したブラジキニンがプロスタグランジンとNOの産生を増加させる、あるいは、RAS抑制薬による血管拡張作用が骨格筋への血流を増加させることでインスリン感受性が改善する
  - ②RAS抑制薬により脂肪細胞の成熟と再分布が促進され脂肪や糖の代謝が改善する
  - ③臍臓ラ氏島への血流増加作用により $\beta$ 細胞からのインスリン放出が促進される
- などが考えられている。また、RENAAL<sup>6)</sup>やIDNT<sup>7)</sup>では糖尿病性腎症を有する症例において、ロサルタンやイルベサルタンが降圧効果と無関係にCKDの進展を抑制したと報告されている。また、IRMA II試験では、蛋白尿の改善

効果が示されている<sup>8)</sup>。

## (3) MetSを合併した症例に対する研究

Kintscherらは、14,200例の高血圧患者に対してperoxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )活性化作用のあるイルベサルタンを単独投与しないシヒドロクロロチアジドとの併用投与を行った。9ヵ月の投与期間後、MetSのある症例で血圧降下作用に加えて血糖値、ウエスト周囲径、TG値、HDLコレステロール値に有意の改善を認めた<sup>9)</sup>。Vitaleらによると、ARBによる代謝因子の改善効果はクラス効果ではなくPPAR- $\gamma$ 活性化作用のある薬剤に著明であるとしているが<sup>10)</sup>、一方Bahadirらは、MetSを合併した高血圧患者を対象にPPAR- $\gamma$ 活性化作用

を有するテルミサルタンと作用のないロサルタンを投与したところ、両者の群ともにhomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)の改善効果は認められず、これはMetSの基準としてnational cholesterol education program (NCEP) -ATP IIIを選択したため、症例の多くでHOMA-IRが上昇していなかったためとしている<sup>11)</sup>。

また、Yilmazらの報告によると高血圧を合併したMetS患者に多種の降圧薬を投与したところ、ラミプリルとバルサルタンのみがアディポネクチン濃度を増加させたと報告し、この効果はHOMA-IRで評価したインスリン抵抗

性の改善と関連していたとしている<sup>12)</sup>。

Solaらは、MetS患者にイルベサルタンを4週間投与して降圧効果と独立したinterleukin (IL)-6, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), 8-isoprostaneの有意の低下とflow-mediated dilationの増加を認め、ARBによる血管内皮機能の改善と抗炎症・凝固能改善効果の存在を示している<sup>13)</sup>。また、Khanらは、キナプリルをMetS患者に投与し、降圧効果と独立してerythrocyte superoxide dismutase活性の増加や8-isoprostaneの低下などを示し、酸化ストレスの改善効果があると報告している<sup>14)</sup>。

## まとめ

RAS抑制薬は降圧効果のみならず、MetSのインスリン抵抗性を改善し、糖代謝、脂質代謝を良好に維持して、蛋白尿や内臓肥満を改善させCKDや心血管疾患発症を抑制することが明らかになりつつある。この背景となるメカニズムとして、RAS亢進の改善による抗炎症効果、線溶系異常や内皮機能の改善、酸化ストレスの軽減が報告されている。心血管疾患発生予防のためには、MetSやCKDの病態を十分に理解したうえで、RAS抑制薬を使いこなすことが必要であると思われる。

## 文献

- 1) Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al: Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 888-892, 2000.
- 2) HOPE Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-259, 2000.
- 3) Fox KM, EUROPA Study Investigators: European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 365: 782-788, 2003.
- 4) Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al: ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 73: 237-246, 2007.
- 5) Abuissa H, Jones PG, Marso SP, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 46: 821-826, 2005.
- 6) 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* 345: 861-869, 2001.
- 7) 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* 345: 851-860, 2001.
- 8) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al: Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study groups. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
- 9) Kintscher U, Bramlage P, Paar WD, et al: Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovasc Diabetol* 6: 12, 2007.
- 10) Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al: Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 15: 4-6, 2005.
- 11) Bahadir O, Uzunlulu M, Oguz A, et al: Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertens Res* 30: 49-53, 2007.
- 12) Yilmaz M, Sonmez A, Caglar K, et al: Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrology* 12: 147-153, 2007.
- 13) Sola S, Mir MQ, Cheema FA, et al: Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome. Results of the irbesartan and lipoic acid in endothelial dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 111: 343-348, 2005.
- 14) Khan BV, Sola S, Lauten WB, et al: Quinapril, an ACE inhibitor, reduces markers of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 27: 1712-1715, 2004.

