

表3 ACE阻害薬の禁忌

・両側腎動脈狭窄	
・妊婦, 授乳婦	
・血管性浮腫の既往	
・特定の膜を用いるアフェレシス/血液透析中	
・eGFR<60mL/min/1.73m ² の糖尿病患者での直接レニン阻害薬との併用	など

3. 治療薬の中での位置づけ

降圧薬選択は基本的には「高血圧治療ガイドライン2019」に準じ、併存疾患に応じて行う(表4)¹⁾。その中でもACE阻害薬を積極的に選択すべき病態についてそれぞれのエビデンスと期待される効果について述べる。

表4 主要降圧薬の積極的適応

	Ca拮抗薬	ARB/ ACE阻害薬	サイアザイド系 利尿薬	β遮断薬
左室肥大	●	●		
LVEFの低下した心不全		●*1	●	●*1
頻脈	● (非ジヒドロ ピリジン系)			●
狭心症	●			●*2
心筋梗塞後		●		●
蛋白尿/微量アルブミン尿を有するCKD		●		

*1:少量から開始し, 注意深く漸増する

*2:冠攣縮には注意

(文献1より転載)

1 左室肥大

主要降圧薬にはいずれも心肥大退縮効果を認める。それらを比較したメタ解析ではACE阻害薬, ARB, Ca拮抗薬で特に心肥大退縮効果が大きかった⁷⁾。

2 心筋梗塞後

ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival)⁸⁾とGISSI-3 (Gruppo

Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3)⁹⁾で急性心筋梗塞後24時間以内のACE阻害薬投与の有効性が示されてからは、**すべての急性心筋梗塞患者において禁忌でない限りなるべく早期にACE阻害薬を投与するべき**とされている。

その後、SAVE (the Survival and Ventricular Enlargement) 試験¹⁰⁾ や AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) 試験¹¹⁾で心筋梗塞後亜急性期の心機能低下例においても左室リモデリングの抑制、心不全や心事故を減少し、生命予後を改善させることが示された。また26の試験を検討したメタ解析¹²⁾では、ACE阻害薬は降圧効果を超えた冠動脈疾患の予防効果が示されており、**ACE阻害薬に対して忍容性がない場合のみARBを用いるべき**と考えられる。

3 左室駆出率の低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF)

HFrEF (左室駆出率40%未満) に対するエビデンスとして CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)¹³⁾でエナラプリル投与による死亡率低下が示され、SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) 試験¹⁴⁾でエナラプリル投与による全死亡率、心血管死亡率、心不全増悪入院の抑制が示された。その後の長期観察で顕性心不全の既往がない群においても心不全死、心不全増悪の抑制が示されており、心不全症状の有無にかかわらず左室駆出率が低下した患者にはACE阻害薬を投与するべきである。これは高血圧の有無に関わらないため、正常血圧であってもACE阻害薬を投与するべきである。

死亡や心不全増悪入院に関しては高用量でより効果が得られるとのATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) 試験¹⁵⁾の結果があるため忍容性がある限り増量を行う必要がある。HFrEF患者では血圧がむしろ低値である場合もあり、ACE阻害薬の導入や増量に不安を感じる場

合には迷わず循環器専門医へ紹介するとよい。

4 蛋白尿を呈するCKD

軽度以上 (0.15g/gCr以上) の蛋白尿を呈するCKDでは糸球体高血圧を伴っている場合が多く、輸出細動脈拡大による糸球体内圧の低下による腎保護効果が期待されるACE阻害薬・ARBが第一選択となる。特に留意してもらいたいのは血圧が目標値にある場合でも尿蛋白の減少が得られない場合には増量をすべき点である。

「高血圧治療ガイドライン2019」ではACE阻害薬とARBとで優劣をつけていない。しかし、2004年に発表されたメタ解析では糖尿病性腎症患者においてACE阻害薬が総死亡率を低下させることが示されており¹⁶⁾、禁忌がなければACE阻害薬を優先するべきと考える。また、イミダプリルは1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に唯一適応があり蛋白尿減少効果が認められている。

5 尿蛋白を呈さない糖尿病合併高血圧

「高血圧治療ガイドライン2019」では言及がないものの、2014年に発表されたメタ解析ではACE阻害薬が全死亡、心血管死、心血管疾患においてリスク低減効果が示されており¹⁷⁾、禁忌がなければACE阻害薬をお勧めしたい。

6 脳梗塞後の肺炎予防

脳梗塞後の高血圧患者においてACE阻害薬は他の降圧薬と比較して肺炎死亡を1/3に減少させたと報告¹⁸⁾されている。後のメタ解析¹⁹⁾でも同様の結果が示されているが、有用性が示されたのはペリンドプリルとイミダプリルのみでありACE阻害薬のクラスエフェクトとまでは言えない点に注意が必要である。

7 認知症予防効果

降圧薬服用中の高齢高血圧患者を対象にした研究²⁰⁾では非脳移行性ACE

阻害薬に比べて脳移行性ACE阻害薬(カプトプリル, ペリンドプリル, リシノプリル, トランドラプリル, fosinopril)を服用した群で認知症発症や認知機能スコアの低下が有意に少なかった。

<ARBとの降圧効果の比較>

ACE阻害薬とARBの安全性, 降圧効果を比較したメタ解析²¹⁾では, 降圧効果について比較した47研究のうち37研究で両者の降圧効果に統計学的有意差なし, 2研究でACE阻害薬がまさり, 8研究でARBがまさるとの結果であった。わが国では複数の二重盲検試験が行われているが, いずれもACE阻害薬とARBの降圧効果に統計学的有意差はなかった。にもかかわらず, ACE阻害薬はARBに降圧効果で劣る印象が一般的にある。

その原因のひとつとして考えられるのはわが国でのACE阻害薬の投与量の少なさである。多くのACE阻害薬で欧米の最大投与量の半分~1/4程度に設定されている。ACE阻害薬の降圧効果には用量依存性があるため, なるべく高用量で使用できる薬剤を選択するのが, より高い降圧効果を得るために重要と考えられる。

<ACE阻害薬内での優劣>

上記の結果をまとめると, 高血圧に対しては欧米と同用量が使えるペリンドプリル, 慢性心不全に対してはエビデンスが豊富なエナラプリル, 1型糖尿病による糖尿病性腎症に対しては腎保護効果のあるイミダプリル, 脳梗塞後で肺炎リスクが高い場合や高齢者で認知症予防を期待する場合にはペリンドプリルを選択することをお勧めする。

4. うまくいったケース

50歳代, 女性。皮膚悪性リンパ腫に対して化学療法を施行している。心エコーで左室駆出率(left ventricular ejection fraction:LVEF)40%と

全周性の壁運動低下，中等度僧帽弁閉鎖不全症，収縮期右室右房圧較差 (transtricuspid pressure gradient: TRPG) 43mmHg，両側中等度胸水貯留を認め，左心不全に伴ううっ血性心不全と判断した。ループ利尿薬の静脈投与を行い胸水は軽度に改善した。収縮期血圧は130mmHgほどであったが，左室収縮能が低下しておりエナラプリルを少量から導入する方針としてエナラプリル1.25mgより投与を開始した。

低血圧やCr上昇，K上昇，心不全増悪のないことを確認しつつ約1カ月をかけエナラプリル10mgまで漸増した。胸水消失後からはβ遮断薬であるカルベジロールを2.5mgから導入し約1カ月をかけ20mgまで漸増した。現在，LVEFは60%と正常化しており，心不全徴候も認めていない。

収縮不全を伴う心不全に対して心保護作用を期待してACE阻害薬を投与するケースである。収縮不全を認める場合，血圧は正常～低値のことも多く，導入にあたっては添付文書での開始用量のさらに半量から投与開始することもある。増量は入院中であれば数日ごとに血圧，血清Cr値，血清K値などを確認しつつ忍容性がある限り最大量まで漸増する。外来であれば数週間ごとに同様の項目を確認しつつ最大量まで漸増する。

5. うまくいかなかったケース

60歳代，男性。労作性狭心症に対して冠動脈バイパス術既往，高血圧，糖尿病あり外来通院中であった。血圧コントロール不良でありコバシル[®]4mgを追加したところ腎機能の経時的悪化を認め血清Cr値0.9mg/dL，eGFR 58.7mL/min/1.73m²から血清Cr値1.94mg/dL，eGFR 28.1mL/min/1.73m²と悪化していた。

腎動脈狭窄の関与を疑い腎臓MRAを施行したところ，両側腎動脈の高度狭窄が疑われた。造影CTでは左腎動脈は閉塞しており，造影効果を認めなかった。右腎動脈は起始部に高度狭窄を認め血行再建の適応と考えられ経皮的腎動脈形成術 (percutaneous transluminal renal angioplasty: PTR)A)