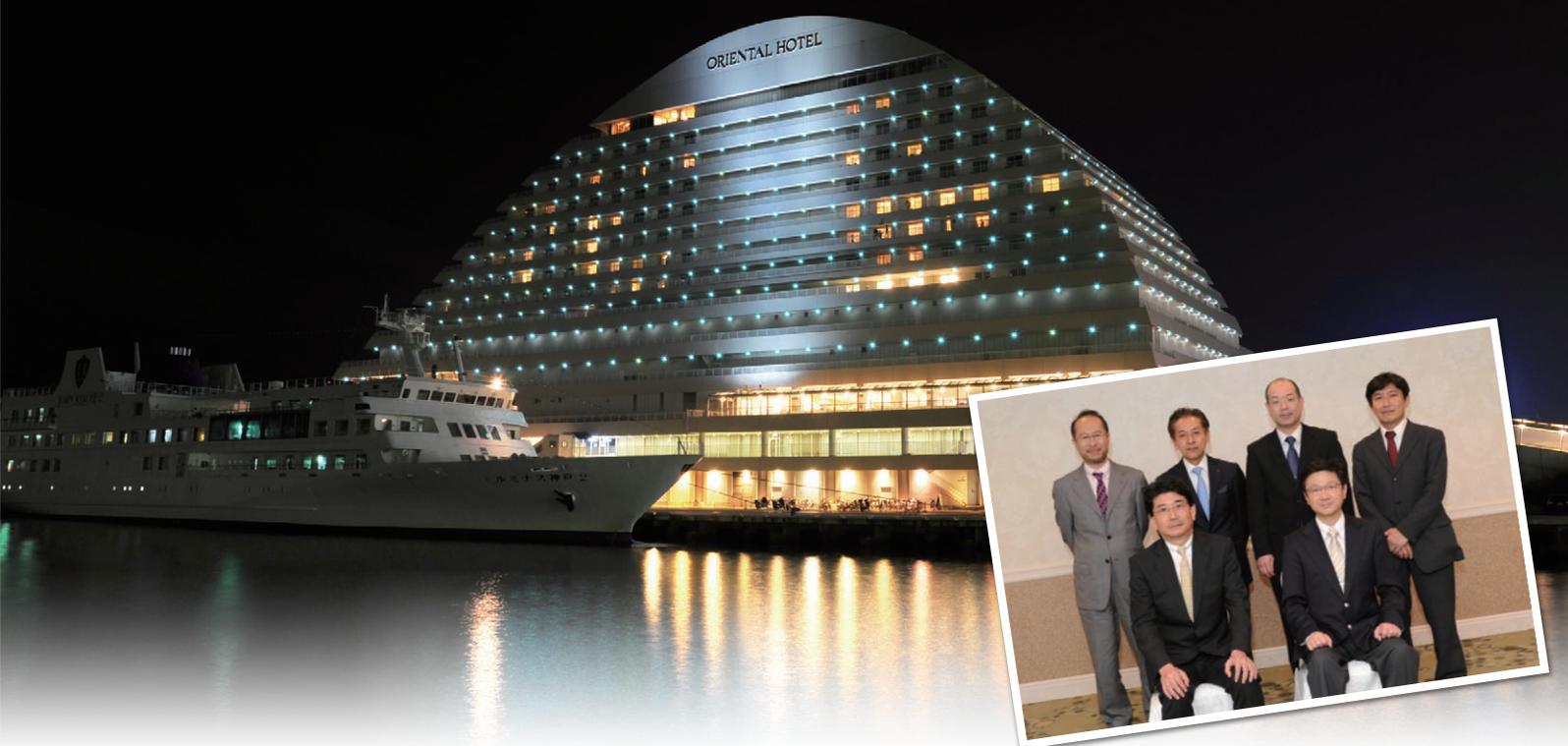


Roundtable
Discussion

高血圧治療の新戦略 アジルサルタンへの期待



司 会

中村 正 先生（川崎病院 院長）

特別講演

楽木 宏実 先生（大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 教授）

ディスカッサー

竹内 素志 先生（医療法人社団 竹内内科 院長）

川合 宏哉 先生（神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 特命教授）

江本 憲昭 先生（神戸薬科大学臨床薬学 教授 /
神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 戦略的客員教授）

古川 裕 先生（神戸市立医療センター中央市民病院 循環器内科 部長）



Special Lecture : 「高血圧制圧の戦略と進化するARB」



薬木 宏実 先生

大阪大学大学院医学系研究科内科学講座 老年・腎臓内科学 教授

高血圧は、臓器障害を引き起こす疾患として重要であり、最近では心血管疾患だけではなく、慢性腎臓病 (CKD) あるいは認知症に至るまで、血圧をコントロールすることが大事であるといわれています。

この高血圧を制圧するためには、発症抑制、先制医療、降圧治療、臓器障害を抑制するといった戦略が必要です。

さらに高血圧制圧の新たな戦略として新規デバイス、ワクチン療法、新規降圧薬、臓器保護薬などの新規治療法の開発が進められています。

2009年に現在の高血圧治療ガイドライン(JSH2009)が発表され、2009年以降も日本人高血圧を対象としたエビデンスが数多く発表されてきました。

血圧をどこまで下げる必要があるか、併用療法も含め

てどの薬剤で治療を行うのが良いのか、さまざまな議論が交わされてきました。

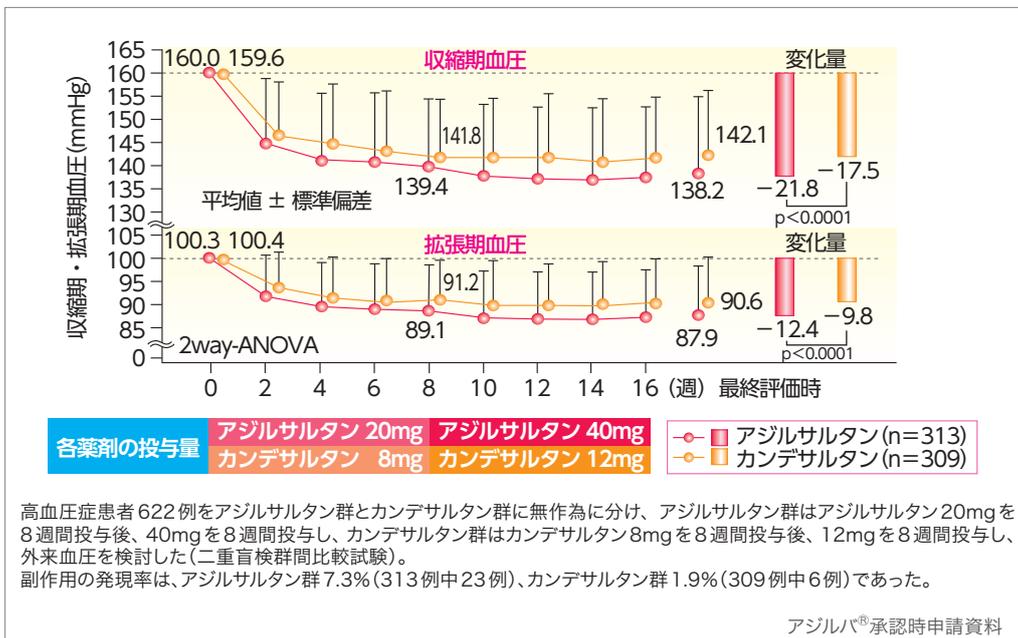
そういった背景の中、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) アジルサルタンは、注目すべき新規降圧薬と考えます。

アジルサルタンの基礎的な特徴

ヒトアンジオテンシンIIタイプ1 (AT1) 受容体発現細胞膜を用いた基礎研究で AT1 受容体阻害率の経時変化を評価したところ、アジルサルタンは、高い AT1 受容体阻害率を維持しました。

また、ラットにおいて経口投与後の組織濃度を測定すると、心臓、動脈壁、静脈壁で、アジルサルタンは高

図 1 アジルサルタン投与後の血圧推移



濃度でした。

これらの結果から、アジルサルタンは、AT1 受容体との親和性が高く、血管へ移行しやすい ARB であることがいえます。

アジルサルタンの強力な降圧効果

日本における第Ⅲ相二重盲検比較試験として、カンデサルタンとの比較試験が行われました。アジルサルタン群(20mgを8週間投与後40mgに増量)は、カンデサルタン群(8mgを8週間投与後12mgに増量)に比べて、どの時点でも血圧が低い値で推移しました。また、収縮期血圧の変化量は、最終評価時で、アジルサルタン群で-21.8mmHg、カンデサルタン群で-17.5mmHgと、アジルサルタンの方が有意に強い降圧効果を示しました(図1)。

アジルサルタンによる 血圧変動パターンの正常化

24時間の血圧変動パターンにより、dipper型(正常：降下度10～20%)、non-dipper型(降下度0～

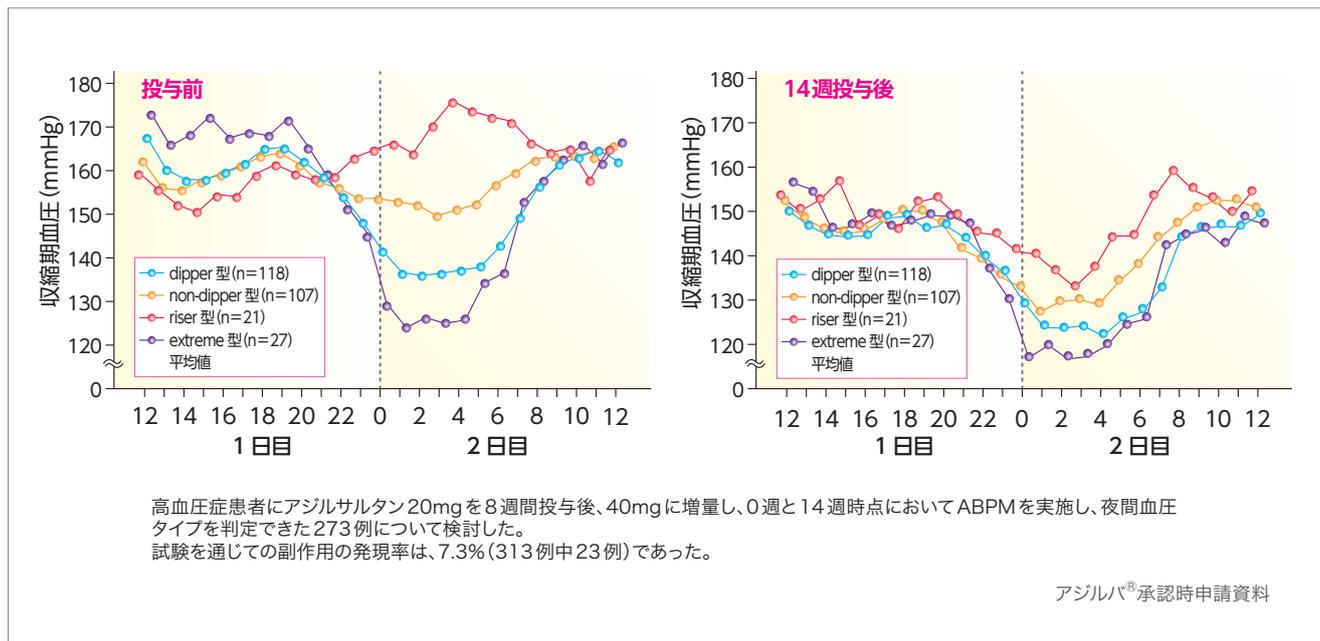
10%)、extreme dipper型(降下度20%以上)、riser型(降下度0%未満)に分類して、アジルサルタンによる降圧効果を解析したところ、投与前よりも投与14週後では、すべての変動型で血圧がよく下がっていました。さらに非常に興味深いのは、すべての血圧変動パターンが、正常に最も近いdipper型に近づいてきていることです(図2)。

このようにアジルサルタンでは夜間の血圧変動パターンを全体的に是正することが示されました。これだけの症例数で血圧日内変動を比較した試験はほとんどなく、信憑性は高いと思っています。

まさに強力なアンジオテンシン抑制の結果と推察されますが、詳細な機序は今後の新たな研究を待つ必要があります。

現在も新規治療法の開発が進む中、我々は新しい治療可能な薬物として、アジルサルタンを手に入れました。強い降圧効果と持続性、降圧の質の改善も期待される薬剤であり、高血圧制圧の新たな治療選択肢になると考えます。

図2 アジルサルタン投与による 夜間血圧変動パターン別 24 時間血圧の変化 (14 週投与後)



Discussion : 高血圧治療の新戦略—アジルサルタンへの期待

司会



中村 正 先生

川崎病院 院長

ディスカッサー



竹内 素志 先生

医療法人社団
竹内内科 院長



川合 宏哉 先生

神戸大学大学院医学研究科
循環器内科学分野 特命教授



江本 憲昭 先生

神戸薬科大学臨床薬学 教授
神戸大学大学院医学研究科
循環器内科学分野 戦略的客員教授



古川 裕 先生

神戸市立医療センター
中央市民病院 循環器内科 部長

中村(司会) 薬木先生の高血圧制圧の新たな治療戦略に関する講演を受け、高血圧治療におけるポイントを3つのテーマに分けてディスカッションしたいと思います。

まずは高血圧自体の治療について江本先生と竹内先生にご意見を伺いたいと思います。

アジルサルタンの強力な降圧効果によるメリット

江本 JSH2009では、臓器保護のためには24時間にわたる厳格な降圧が必要であることが強調されています。特に、糖尿病、CKD、心筋梗塞後患者における降圧目標値は130/80mmHg未満と非常に厳しい値が設定されています(表1)。しかし、実臨床では、特にCKDの患者を診察していると、降圧目標の達成率は決して満足のいくものではありません。アジルサルタンによる強力な降圧効果は、このような降圧に難渋するリスクの高い患者において発揮されることを期待しています。さらに腎機能低下例に対しても、アジルサルタンの降圧効果とともに腎保護に大きな期待を寄せています。

また、アジルサルタンは血圧日内変動を是正することが示されています。non-dipper型やriser型を正常パ

ターンであるdipper型に近づける機序としては、アジルサルタンの強力なレニン・アンジオテンシン系(RAS)の抑制に加え、夜間の交感神経系の抑制が関与しているのではないかと推察されます。一方、extreme-dipper型を是正するメカニズムは不明であり今後の検討が待たれます。個人的にはアジルサルタンの薬理学的特徴を踏まえた臨床データを蓄積することにより、血圧日内変動に対するRASの果たす役割について新たな知見が見出されるのではないかと期待しています。いずれにせよ、臓器保護という観点からみて、血圧日内変動の是正は強力な降圧効果に加えて大きなベネフィットであり、アジ

表1 JSH2009における降圧目標

	診察室血圧	家庭血圧
若年者・中年者	130/85mmHg未満	125/80mmHg未満
高齢者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満
糖尿病患者 CKD患者 心筋梗塞後患者	130/80mmHg未満	125/75mmHg未満
脳血管障害患者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満

注: 診察室血圧と家庭血圧の目標値の差は、診察室血圧140/90mmHg、家庭血圧135/85mmHgが、高血圧の診断基準であることから、この二者の差を単純にあてはめたものである。

高血圧治療ガイドライン2009.

ルサルタンに注目しています。

中村 竹内先生はかなりの高血圧患者を診ておられると思いますが、いかがでしょうか？

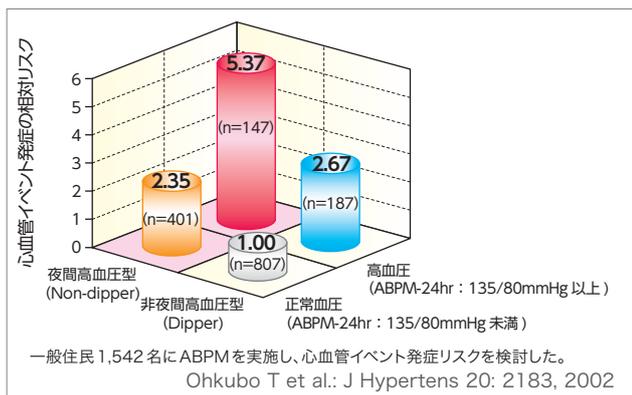
竹内 J-MORE 研究や I-HAT 研究に代表される血圧管理の実態をみても、外来での血圧コントロールが良好でも、家庭血圧においてコントロール不良例が多く存在することが報告されています。そういった中、近年リスクの高値に関わらず、ARB がファーストラインで処方されているケースも多く、さらに 1 剤でのコントロールが困難なケースがほとんどだと思います。

私自身、クリニックで 1 月に 600 人以上の高血圧患者を診ており、夜間高血圧の観点から、その 7 割超の方に朝一番と夜就寝前の家庭血圧測定をお願いしていますが、モーニングサージといった早朝血圧の上昇が認められる症例が多くみられます。夜間高血圧のリスクは、正常血圧例であっても、non-dipper 型の心血管イベントのリスクは dipper 型の 2 倍を超える相対リスクであることが既に示されており、高血圧群ではさらに心血管イベントのリスクが上昇します (図 3)。このような状況を鑑みた治療には、より強力な降圧効果を持ち、血圧の日内変動の観点からも 24 時間しっかりと持続する降圧薬が必要であると考えます。

冠動脈疾患合併患者における RAS 抑制の意義

中村 次に冠動脈疾患を合併している患者に関して

図 3 夜間高血圧は心血管イベントの重大なリスク



RAS 抑制の意義も含めて古川先生にご意見を願います。

古川 初回冠血行再建術を受けた患者の予後を検討した CREDO-Kyoto Registry のサブ解析では、心血管イベントに関連している因子について、55 歳を境に若年者と非若年者に分けて年齢層ごとに解析しています。CKD は両者に共通した最も強い危険因子であり、非若年者ではそれに加え高血圧、糖尿病が予後に関連する重要な危険因子でした。高血圧、糖尿病はいずれも CKD の原因でもあり、これらに対する包括的な管理が、心血管イベント抑制のために重要であることを再認識しました (表 2)。

心血管イベント抑制の薬物治療に関して、CREDO-Kyoto cohort-2 のサブ解析において、心筋梗塞の既往のある患者、すなわち、既に心臓という重要な臓器の傷害がある患者においては、RAS 抑制薬の治療を受けて

表 2 MACE の予測因子の多変量解析

MACE の予測因子の多変量解析 (>55歳)			
変数	相対リスク	95% 信頼区間	P 値
不安定狭心症	1.67	1.19 - 2.27	0.0034
多枝疾患	1.55	1.25 - 1.93	<0.0001
心不全歴	1.22	0.97 - 1.52	0.0912
心房細動	1.82	1.35 - 2.42	0.0001
貧血 (Hb <10 g/dL)	1.71	1.29 - 2.23	0.0003
脳血管障害	1.43	1.16 - 1.75	0.0008
大動脈・末梢動脈疾患	1.31	0.94 - 1.79	0.1101
慢性腎臓病	2.00	1.64 - 2.44	<0.0001
糖尿病	1.34	1.11 - 1.60	0.0018
高血圧症	1.33	1.07 - 1.66	0.0092
LDL-C ≥ 130 mg/dL	0.85	0.70 - 1.02	0.0880
中性脂肪 ≥ 150 mg/dL	0.87	0.71 - 1.06	0.1746
BMI ≥ 25 kg/m ²	1.04	0.84 - 1.27	0.7330
Statin	0.73	0.58 - 0.90	0.0038
抗血小板薬	0.60	0.41 - 0.91	0.0177
利尿薬	1.22	0.98 - 1.52	0.0791
ワーファリン	0.84	0.64 - 1.09	0.1881
I 群抗不整脈薬	0.82	0.60 - 1.11	0.2027
ジギタリス	1.15	0.84 - 1.56	0.3750

30項目の変数で単変量解析を行い、p<0.05の変数を用い、多変量解析を行った。

MACE の予測因子の多変量解析 (≤55歳)			
解析/変数	相対リスク	95% 信頼区間	P 値
多変量解析 1			
慢性腎臓病	3.94	2.03 - 7.18	<0.0001
糖尿病	1.64	0.98 - 2.78	0.0589
貧血 (Hb<10 g/dL)	1.10	0.44 - 2.57	0.8232
多変量解析 2			
慢性腎臓病	3.69	1.87 - 6.90	0.0003
糖尿病	1.57	0.93 - 2.67	0.0893
ジギタリス	1.64	0.59 - 3.91	0.3197
脳血管障害	1.33	0.50 - 2.90	0.5346
心不全歴	1.05	0.49 - 2.08	0.8965
貧血 (Hb<10 g/dL)	1.05	0.40 - 2.53	0.9120

30項目の変数で単変量解析を行い、p<0.05の変数 (多変量解析 1) または、p<0.1の変数 (多変量解析 2) を用いて、多変量解析を行った。

Furukawa Y, et al. Circ J. 2009; 73:1459-65.

いた方が総死亡も心血管死も有意に発生率が少なかったという結果が得られています。心臓や腎臓など重要臓器障害のある患者においては、RAS 抑制が降圧とともに重要であることを示唆しているのではないかと考えています。

ガイドラインが示すように臓器障害を有する患者では厳格な降圧が必要になることが多いのですが、アジルサルタンは降圧力が強く、組織移行性も高いといわれているので、臓器障害を有する患者で、組織のRASを含めた十分なRAS 抑制を行う際の作用に期待を持てるのではないかと考えています(図4)。

心不全治療におけるRAS 抑制の意義

中村 最後に川合先生から心不全治療におけるRAS 抑制の意義についてご意見を頂きたいと思います。

川合 高血圧は心不全と密接な関連があり、本邦の慢性心不全入院患者に対するJCARE-CARD 調査研究によると、高血圧の合併は全心不全患者の52.6%にみられます。心不全は左室収縮能が低下した心不全と収縮能が保持された拡張性心不全に分けられ、治療方針が異なります。心不全を合併した高血圧に対する薬物療法はJSH2009で示され、左室収縮能低下を合併した高血圧にはRAS 抑制薬、 β 遮断薬、利尿薬が標準的治療とされています。日本循環器学会の「慢性心不全治

療ガイドライン」では、収縮能低下を示す心不全の進展をステージA からD までに分類し、各ステージに対する治療法を示しており、RAS 抑制薬の役割は、収縮能低下が顕在化する前のステージA から重症心不全のステージD までの全ステージで適応があります。ARB の慢性心不全に対するEBMとしては、CHARM 試験において死亡率の低下が示されています。

一方、拡張性心不全に関しては、JCARE-CARD 研究により最多原因疾患が高血圧と報告され、治療方針として厳格な血圧コントロールがガイドラインで推奨されています。拡張性心不全患者を対象としたCHARM-Preserved 試験では、心不全入院の低下が示され(図5)、また拡張能低下を伴う高血圧患者を対象としたEXCEED 試験では降圧効果が大きいと拡張能の改善が大きいことが示されました(図5)。このようにRAS 抑制薬は、左室収縮能が低下している心不全では β 遮断薬とともに中心的な役割を果たし、拡張性心不全では降圧により心不全進展を抑制することが期待されます。



中村 アジルサルタンへの期待が非常に大きいことがわかりました。今後いろいろと検証していかないといけない項目もありますが、今日の座談会でどのような形で臨床に生かせばよいか参考になったのではないかと考えています。

どうも長い間ありがとうございました。

図4 アジルサルタンの組織移行性(ラット)

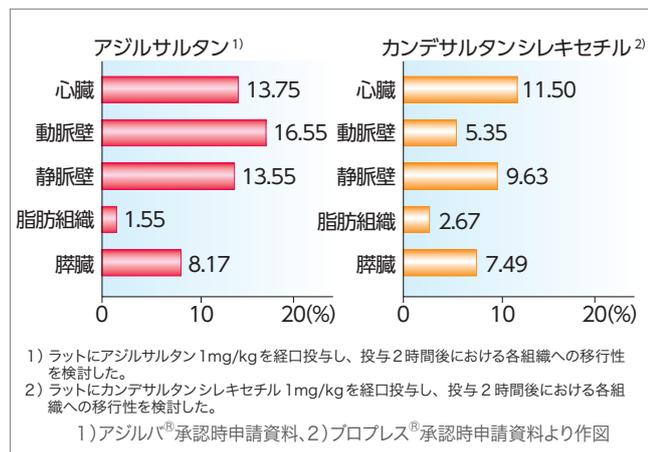


図5 最終到達血圧と最終拡張早期心筋運動速度の関連

