HATORI Yutaka　　HATORI CLINIC　yutaka@hatori.or.jp　　http://hatori.or.jp
TEL044(522)0033　FAX 044(522)0367　ZIP　212-0058 Kawasaki　Saiwai-ku, Kashimada 1133-15

高血圧学術講演会

『ＡＲＢ高用量の可能性を探る』

2006.4.27　　羽鳥　裕

横浜ベイシェラトンホテルにて

はじめに

JNCⅥ、JSH2000，ADA2002，JNC７，ESH－ESC，WHO／ISH など血圧に関して主要なガイドラインが改訂されてきた。（アメリカの VA STUDY において、主に拡張期高血圧に対し 1967 年重症高血圧、1970 年、軽・中等症高血圧で脳・心血管合併症が減少する成績をもとに、1988 年米国高血圧合同委員会 JNC1 が発表され、ほぼ４年おきに改訂されてきた。）それらを踏まえ、国内の新たな知見を加えて JSH2004 が一昨年末に発表された。

主な改訂のポイントは、高齢者高血圧の目標値の引き下げ、降圧薬の位置づけでは、第一次薬は、主要降圧薬から選択し、１日１回服用の長時間作用型を推奨、生活習慣では、食塩摂取を７ｇから６ｇ未満へ引き下げられたことなどである。

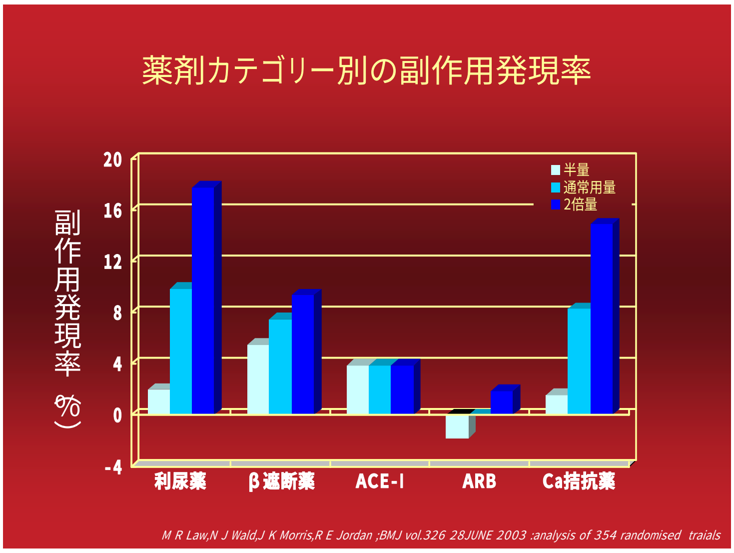
印象的な点は、従来よりもより厳格な血圧コントロールが求められている点である。

ARB の高用量の可能性を探る

背景

高血圧患者における心血管事故の予防には、厳格な血圧管理が最も重要であることが多くの大規模介入試験やメタアナリシスなどで証明されている。しかしながら、降圧薬治療下の患者において 140/90mmHg 未満にコントロールされている患者の割合は約 30%前後との報告もあり、より一層適切な降圧治療が求められている。JSH2004 ガイドラインにおいては降圧効果不十分な場合は多剤併用療法、或いは降圧薬の増量治療が推奨されている。実際の日常診療においては降圧薬の増量には副作用増加の懸念があり、薬理作用の異なる降圧剤の併用療法がしばしば実施される。しかしながら、多剤併用療法には服薬錠数増加によるコンプライアンス低下が考えられるため、単剤の降圧剤増量により、降圧効果の増強と、良好な認容性が認められれば、患者コンプライアンスの面からも有益な降圧療法と考えられる。

近年、本邦において汎用されているアンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー(ARB)であるディオバン錠は 40～80mg が標準用量とされているが 160mg までの用量依存的な降圧効果の増強が報告されており、また、用量を増加した際の副作用の頻度上昇は認められていない。一昨年ディオバン 160mg 錠が上市され、160mg 錠１日１回投与は降圧効果と患者コンプライアンスの改善を考慮し、実地診療下における有益な降圧療法と考えられる。今回、当クリニックを受診しディオバンを投与された患者を対象に 160mg 錠の効果と、その使用経験を報告する。



降圧剤の薬剤別副作用発現率をみると、利尿剤は通常量の２倍用いれば、糖尿病、K低下、痛風、動脈硬化などをおこしやくすくなり、CCB，βｰ遮断薬も用量依存的に増加するが、ACEI，ARB は副作用が増加せず忍容性が高いことがわかる。

今回 ARB であるディオバンの降圧効果を検討するために本院を受診しディオバン 160mg 中心に投与された 49 名を対象に随時血圧ならびに SHEAF 試験などで心血管イベントの重要な予後規定因子として注目されている家庭血圧の解析を実施した。患者背景はスライドに示すとおりである。

約 60%が CCB を中心に何らかの降圧剤を投与されていた。合併症は約 80%の患者に認められた。ディオバン投与前の随時血圧・家庭血圧ならびに心拍数・脈拍数を示す。約 60%の患者がなんらかの降圧剤投与をされていたにもかかわらず CSBP・

HATORI Yutaka　HATORI CLINIC　yutaka@hatori.or.jp　http://hatori.or.jp
TEL044(522)0033　FAX 044(522)0367　ZIP　212-0058 Kawasaki　Saiwai-ku, Kashimada 1133-15

hSBP-M は 157.4・153.9mmHg と降圧が不十分であった。ディオバン投与後、48 例の随時血圧は　収縮期で 157.4mmHg から 143.2mmHg、拡張期で 91.2mmHg から 81.6mmHg、と有意に低下した。心拍数も有意に低下していた。

48 例の hSBP-M は 153.9mmHg から 142.9mmHg に有意に低下し、hDBP-M に関しても 88.7mmHg から 81.2mmHg に有意に低下した。脈拍数も有意に低下していた。同じく 48 例の hSBP-N は 150.0mmHg から 135.8mmHg に有意に低下し、hDBP-N に関しても、85.5mmHg から 78.0mmHg に有意に低下した。脈拍数に関しても有意に低下した。

お示ししたデータでは、1 例が登録基準を満たしていなかったため 48 例の解析結果となっている。

今回は 48 例を、全体で前後の血圧値を検討したが、さらに 80mg 投与例で降圧不十分例について、160mg へ増量した例と CCB を追加した症例について例について血圧値、PWV などを用いて検討した。

方法

当クリニック外来通院中の本態性高血圧患者のうち、降圧薬未治療・既治療を問わず、収縮期血圧 140mmHg 以上を呈し、ディオバン錠の投与を受けた 49 症例の外来時随時血圧並びに家庭血圧の推移を検討した。計量値は平均値±標準偏差で示し、群内および群間比較は paired および unpaired t-検定により実施した。

結　果

患者背景(1)

	全体 (%)	男性 (%)	女性 (%)
症例数 (n)	49 (100)	22 (44.9)	27 (55.1)
年齢 (歳)	60.0±9.3	60.0±8.9	60.0±8.8
身長 (cm)	156.2±8.2	160.9±8.9	152.4±5.1
体重 (Kg)	61.8±12.4	66.8±12.1	57.8±11.3
ウェスト (cm)	86.1±10.5	90.1±9.6	85.7±10.5
BMI (%)	25.2±3.7	25.6±3.2	24.8±4.1
メタボリックシンドローム			
あり	28 (57.1)	18 (81.8)	10 (37.0)
なし	21 (42.9)	4 (18.2)	17 (63.0)

対象となった 49 例の患者背景を示す。男性 22 名、女性 27 名で年齢は 60.0±9.3 歳であった。身長・体重は図に示すとおりであり、BMI は男性で 25.6±3.2、女性で 24.8±4.1 であった。メタボリックシンドロームと診断された症例は全体で 28 名、57.1%であったが男性においては 22 名中 18 名、81.8%がメタボリックシンドロームありに該当し、女性 27 名中 10 名、37.0%がメタボリックシンドロームありに該当した。その要因としては今回の検討対象におけるウエスト平均値は男性で 90.1±9.6cm であり、昨年発表されたメタボリックシンドローム診断基準におけるウエスト周囲径 85cm 以上に該当する症例が男性 22 例中 17 例に認められたことが大きく関与していると考えられる。

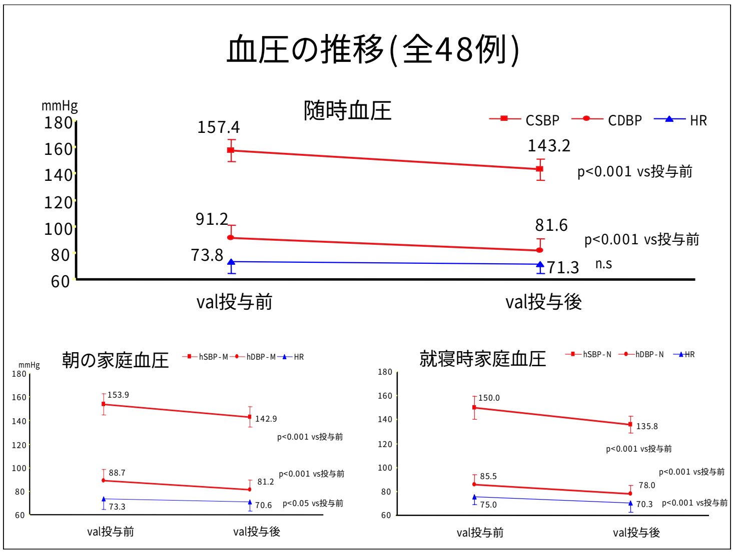
降圧薬の既治療患者は 51%であり既治療薬は CCB が約半数を占め、ARB、ACE-I の順であった。降圧薬未治療患者は 49%であった。心血管リスクである合併症は 38 名、77.6%の患者に認められた。

全 49 例における収縮期血圧並びに拡張期血圧は 157.4±8.3/91.2±10.0mmHg であった。心拍数は 73.8±9.4 あった。

早朝並びに就寝時家庭血圧は 153.9±8.9/88.7±9.7mmHg, 149.9±9.3/85.5±8.4mmHg であった。

降圧薬未治療、既治療別の血圧前値を図に示す。

注目すべきは降圧薬既治療患者における血圧前値が依然 158.0±8.1/89.3±10.9 と高値を示しており、今回の検討症例には約半数の治療抵抗性を示す高血圧患者が含まれていることである。



全例における随時血圧、家庭血圧の推移を示す。随時血圧は投与前 157.4/91.2mmgHg に比較し投与後 143.2/8 1.5mmHg と有意に低下した。心拍数は投与前値と比較し変化が認められなかった。

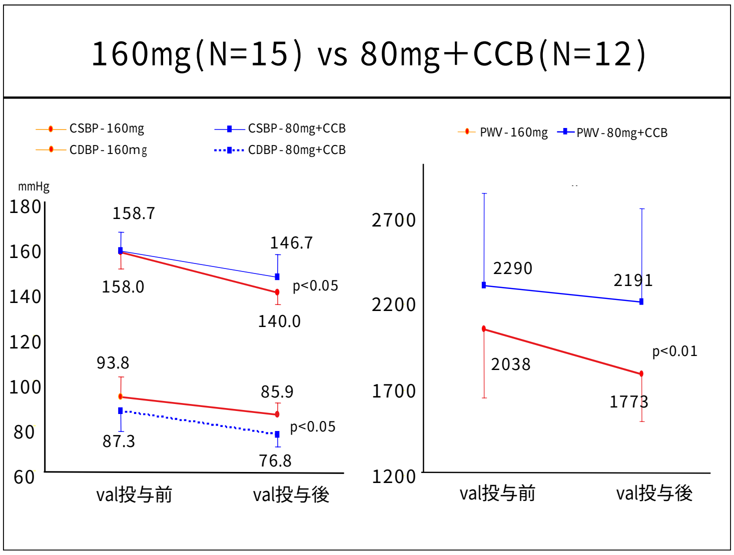
家庭血圧は朝、就寝時ともに投与前値に比較し投与後有意な低下を示した。家庭血圧測定時の脈拍数は

HATORI Yutaka　　HATORI CLINIC　yutaka@hatori.or.jp　　http://hatori.or.jp
TEL044(522)0033　FAX 044(522)0367　ZIP　212-0058 Kawasaki　Saiwai-ku, Kashimada 1133-15

朝・就寝時ともに有意な減少がみられたが、今後症例数を増加し継続観察を実施していく。
家庭血圧計は、新規に購入する患者さんには、**OMRON　MEDINOTE** を購入していただき、起床時、就寝時のデータを記録してもらった。

ディオバンの降圧効果を未治療患者と治療抵抗性を示す既治療患者で検討した。
未治療患者、既治療患者ともに治療前に比較し収縮期、拡張期ともに有意な減少を示し、両群間における有意な差は認められなかった。この結果よりディオバンは **CCB** などの治療において十分な降圧が得られなかった症例に対し、切替えあるいは追加投与により十分良好な降圧効果が得られる薬剤であることを示している。

ディオバンの用量依存的な降圧効果の増強作用を検討する為、ディオバン **80mg** 錠単剤治療群 **11** 例とディオバン **160mg** 錠単剤治療群 **14** 例にて検討した。
ディオバン **80mg,160mg** 群ともに収縮期血圧、拡張期血圧を良好にコントロールしているが、収縮期血圧において有意な差は認められなかったものの、ディオバン **160mg** 群は **80mg** 群に比較してより著明な傾向がみられた。
次に、**80mg** 群と **160mg** 群における投与前値からの減少実数値(⊿**BP**)を比較した。拡張期血圧の減少値に有意な差は認めらなかったが、収縮期血圧においては **80mg** 群が投与前と投与後の減少値が **8.9mmHg** であったのに対し、**160mg** においては **18.0mmHg** と **80mg** 群に比較し有意な減少が認められ、従来報告されている、ディオバンの用量依存的な降圧効果の減少が、今回の検討では収縮期血圧において検証できた。



次に **160mg** 錠の降圧効果が多剤併用例と比較し同等であるならば、服薬錠数を減少できコンプライアンスの面からも有益な治療法であることを検証する為、日常臨床においてしばしば経験する多剤併用例であるディオバン **80mg** と **CCB** との併用例と、ディオバン **160mg** 錠の降圧効果を比較検討した。
今回の検討においては収縮期血圧で **160mg** 単剤治療が **80mg** と **CCB** 併用群に比較し有意な改善がみられた。拡張期血圧においては **80mg** と **CCB** 併用群で有意な改善が認められた。
近年の大規模臨床研究やメタアナリシスの結果から心血管疾患発症の予後規定因子としては拡張期血圧よりも収縮期血圧の低下が重要であるとの報告が多い。今回の検討においても血管弾性の指標である **PWV** の改善効果が **160mg** 群において **80mg** と **CCB** の併用群よりも有意であったことを踏まえ、高血圧患者における将来の心血管疾患発症のリスクを考慮した場合、高用量ディオバンの投与が収縮期血圧の低下や服薬錠数減少によるコンプライアンス改善などとあわせ、より有用な治療法である可能性が推測された。

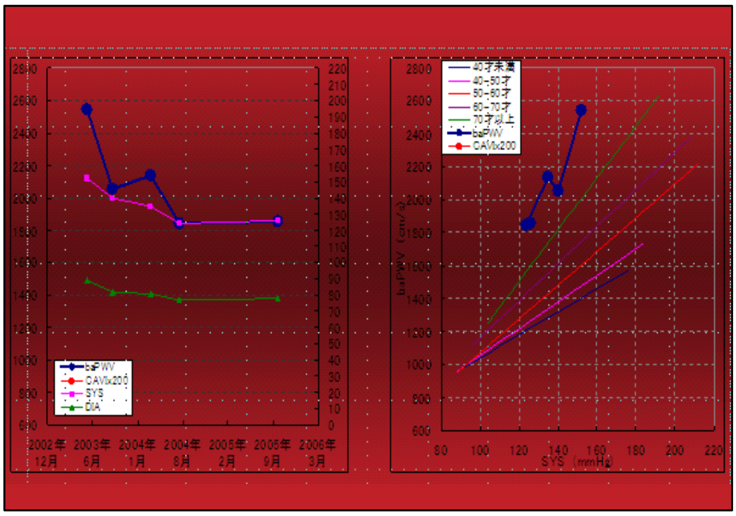
高血圧性心血管障害の評価法として、形態変化だけでなく機能面での変化の評価が予後因子になることが証明されている。血管内皮の評価として、**FMD**(血流依存性血管拡張反応)は血管内皮の評価として有用であるが高血圧患者において障害が認められる。また、最近多用される頚動脈内膜中膜複合体厚(**IMT**)の変化の前に **FMD** の異常が現れることが示されている。
弾性血管スティッフネスを反映する頚動脈－大腿動脈間の脈波速度高値は独立した心血管リスクで

HATORI Yutaka　HATORI CLINIC　yutaka@hatori.or.jp　http://hatori.or.jp
TEL044(522)0033　FAX 044(522)0367　ZIP　212-0058 Kawasaki　Saiwai-ku, Kashimada 1133-15

ある。

簡易 PWV は上腕と足関節の PVR(Pulse Volume Recording)を用いて測定される。脈波は心臓から上腕動脈と足関節部動脈に伝播する。そのため、PVR の立ち上がりの時間差ΔPTT は心臓から上腕、足関節までの距離の差を伝わるに要する脈波伝播時間である。PWV は身長から換算した距離をΔPTT で除して求める。

baPWV は心血管疾患の予測因子になるかはまだ十分な証拠が得られていない。より末梢の筋性血管の成分を含むもので、より早期の血管機能評価を反映する可能性もあり、baPWV とＦＭＤには有意の負の相関があり、baPWV は炎症反応ＣＲＰとも単相関し、閉塞型睡眠時無呼吸患者では baPWV は有意に高値である。



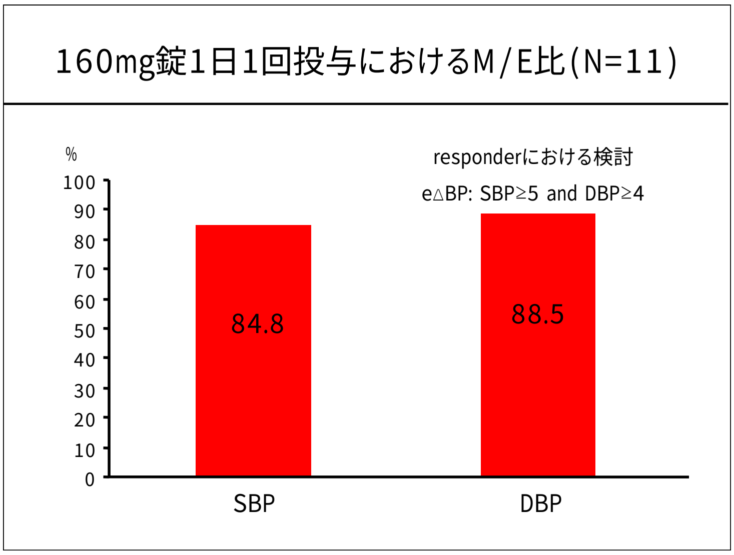
高用量ＡＲＢ服用中における baPWV とＳＢＰの変化をくらべると、降圧によるＰＷＶ減少効果以上にＰＷＶ値が低下することより、ＡＲＢによる降圧以外に動脈硬化改善機能があることが推察される。

次にディオバン 160mg 錠 1 日 1 回投与と 80mg 錠朝・夕 2 回投与における降圧効果を比較検討した。日常臨床においては朝 1 日 1 回投与の降圧効果を懸念し朝・夕 2 回投与を実施するケースもあるが、今回の検討においてはディオバン 160mg 錠 1 日 1 回投与は 80mg 錠朝・夕 2 回投与と非常に類似した降圧効果を認めた。

今回のディオバン 160mg 錠の M/E 比検討に際しては、今井らによっての報告されている responder の指標である eΔ BP において収縮期血圧が 5mmHg 以上の低下かつ拡張期血圧が 4mmHg 以上の低下を認めたものを対象とした。

ディオバン 160mg 錠の M/E 比は収縮期血圧で 92.2%、拡張期血圧で 71.6%と非常に高い値を示し良好な降圧効果の持続性が ME 比においても実証された。

同様の指標にて 160mg1 日 1 回投与のみでの M/E 比を検討した。ディオバン 160mg 錠 1 日 1 回投与の M/E 比は収縮期血圧で 84.8%、拡張期血圧で 88.5%と非常に高い値を示し 1 日 1 回投与においても十分な降圧効果の持続が得られることが実証された。



考察

近年、Staessen らにより厳格な血圧管理が心血管イベントの抑制に重要であるとの報告がなされている。しかしながら、降圧薬投与患者のうち降圧目標値までコントロールされている患者は 30～40%との報告もあり、我々、実地医家にとって厳格に血圧管理を行うことが重要な課題となっている。今回、ディオバン 160mg 投与により随時血圧や早朝血圧が良好にコントロールでき、かつ持続性の指標である M/E 比も良好な値を示したことは、ディオバンがその降圧効果や持続性などから効果不十分例や未治療例に対する欠くことのできない薬剤である可能性を示唆している。

高血圧神奈川スタディの新規登録の御願い

神奈川県内科医学会　高血圧神奈川スタディ委員会　委員長
羽鳥裕 2006.4.27

高血圧神奈川スタディにご参加・ご協力いただき誠にありがとうございます。

高血圧治療の目標が単なる降圧を求めることから、臓器保護や合併症の予防などを目指すようになってきました。日本高血圧学会でもJSH2004ガイドラインにより、明確な降圧目標を設定してきましたが、この目標値に達している治療患者は約四分の一程度です。このような現状の中で、開業医の創意工夫の中で行う神奈川メガスタディにより、自らのトリートメントギャップを理解しつつ診療を行うことは、実地医家にとって非常に重要なことと考えます。さらに本研究の目的は、本邦における高血圧患者の予後を検討するだけでなく、家庭血圧計の普及の高さを考え、これら家庭血圧の測定値も有効に利用した降圧薬治療を検討することも考えています。家庭血圧を使うことは白衣性高血圧を除外するだけでなく、家庭血圧は外来随時血圧に比べ、高血圧予後予測能が高いこと、薬効評価の能力が優れていること、家庭血圧を高血圧診療へ導入することでかなりの医療経済効果が得られることもわかっています。　このような臨床調査研究に参加し、将来のための日本人のデータを蓄積して、エビデンスを育てていくことこそ、今、地域医療を掌る開業医に求められていることではないでしょうか。

神奈川県内科医学会の会員の医療機関を受診している患者さんが、これからもより良い高血圧の治療を受けていくために、そして高血圧の合併症の発症を少しでも少なくするために、この高血圧神奈川メガスタディに積極的に参加されることを願っています。

この調査にご協力頂いている先生方のメーリングリストも作りましたので、疑問・質問に迅速にお答えできるよう、ディスカッションできる場にしたいと存じますのでご参加ください。

（事務局　谷貴大　tani@kanagawa.med.or.jp または羽鳥 yutaka@hatori.or.jp までメールアドレスをお教えください。

変更点

JSH2004に基づき、家庭血圧の測定法を統一しました。

朝の家庭血圧：起床排尿後、食事前、服薬前　でおねがいします。　就寝前の家庭血圧：入浴前でも、入浴後でも結構です。原則1回（初回）ですが、平均でも構いません。

動脈硬化の指標となる血圧脈波を計っておられる先生も多いと思います。フォルム、バセラなどの血圧脈波（PWV）、上下肢の血圧比（ABI）の数値記入欄をもうけました。将来、内科医の検討課題になるであろうと思われますので、高血圧だけでなく生活習慣病・メタボリックシンドローム（MetS）の観点から、腹囲（臍周囲径）の記入欄をもうけました。WEB登録の場合には、MetSについて、FBS，TC，TG，HDL、SBP，DBPなどの必須項目が入力されていれば、　MetSの　あり、なし　の自動判定がでるようにしました。

インターネット環境が整っている方はなるべくWeb登録をご利用ください。調査票を再作成する場合の登録が容易になります。

神奈川県内科医学会会員向けホームページ

http://www.kmed.org/kmed/main.php

神奈川メガスタディのWeb登録は、神奈川県内科医学会会員向けホームページから行ってください。

https://www.homed-bp-doctor.org/index.php

また、登録のための諸注意も記載しています。登録の際には県内科医会員番号が必要です。

WEB版マニュアルも整備しました。（55ページあります。）

https://www.homed-bp-doctor.org/pdf/Gen_Manu.pdf

現在ほぼ完成している事項

1.

紙登録の場合、昨年までに入力して頂いた登録票・調査票の、ID、年齢、性別、前回の投薬薬品名、血圧値など主なデータをあらかじめ打ち出せるようにします。

（WEB登録では、すでに可能です。また昨年まで紙登録で、今年からWEB登録される場合もすでに入力済みですので閲覧可能です。一括してCSVファイルに取り出せます。）

2.

自院の登録症例の症例数、性別、年齢、薬効別投薬頻度、登録一覧表、平均など統計を出せるようにします。県全体登録症例との比較などもできます。臨床の場でお役立てください。

羽鳥　裕　HATORI Yutaka
（医）はとりクリニック　川崎市幸区鹿島田１１３３－１５
ＴＥＬ044-522-0033　ＦＡＸ044-522-0367
Mail　yutaka@hatori.or.jp　URL http://hatori.or.jp