

座談会

高血圧治療の新戦略 —ARB/Ca拮抗薬配合剤への期待—

選択的AT₁受容体ブロッカー（ARB）のバルサルタンとCa拮抗薬のアムロジピンの配合剤である高血圧治療薬「エックスフォージ®配合錠」の投薬期間制限が解除となり、高血圧治療薬の幅が広がった。そこで、高血圧治療に造詣の深い先生方にお集まりいただき、高血圧治療の現状と課題、ARB/Ca拮抗薬配合剤に対する期待について話し合っていた。

司会



三浦氏

出席者(発言順)



美田氏



小川氏



山地氏



齊藤氏

写真左から 札幌医科大学内科学第二講座教授
美田内科循環器科クリニック院長
旭川厚生病院循環器科主任部長
手稲溪仁会病院腎臓内科部長
札幌医科大学神経内科学講座助教

三浦 哲嗣氏
美田 晃章氏
小川 裕二氏
山地 泉氏
齊藤 正樹氏

降圧薬単剤での目標達成は難しく、 2～3剤の併用療法が主流

三浦 本日は、各専門領域における高血圧治療の現状とARB/Ca拮抗薬配合剤であるエックスフォージ配合錠への期待についてご意見を伺いたと思います。

まず高血圧治療における降圧目標達成状況、服薬アドヒアランスについて、美田先生、小川先生よりご意見をお聞かせいただけますか。

美田 「高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)」で示された降圧目標の厳格化に伴い、特に降圧薬単剤での目標達成は困難になりつつあります。JSH2009で

は合併症のある高血圧患者にはRA系抑制薬が積極推奨されており、現状ではRA系抑制薬をベースとした2～3剤の併用療法が主流になっています。当施設でも、降圧薬単剤による治療は約半数にすぎず、残りの半数では2剤以上が併用されています。

小川 患者タイプ別に高血圧症例のコントロール状況を調べたJ-GAP2では、コントロール良好群の割合は若年者・中年者、糖尿病患者/腎障害患者/心筋梗塞患者で低く、高齢者、脳血管障害患者では比較的高かったことが報告されています¹⁾。

当施設の循環器科外来で降圧目標達成率を検討したところ、診察室血圧のみでは43.1%、家庭血圧も合わせれば64.7%でした。当科では、降圧薬のみならず、

抗血小板薬、糖尿病治療薬などの薬剤も服用しなければならぬ患者さんが多く、服薬アドヒアランス低下が懸念されます。

三浦 確かにノンアドヒアランスの理由を調べた米国の調査でも、薬剤数の多さがその一因として挙げられており、薬剤数は重要な要素と思われます。

心疾患、腎疾患、脳血管疾患—— 合併症の種類を問わず重要なのは “厳格な降圧”

三浦 次に合併症と高血圧治療に話題を移したいと思います。まず心疾患合併例に対する高血圧治療について、小川先生に解説をお願いします。

小川 高リスク患者を対象にACE阻害薬+利尿薬とACE阻害薬+Ca拮抗薬の心血管イベントに及ぼす影響を検討したACCOMPLISH試験では、Ca拮抗薬併用群の方が有意に心血管イベントを減少させました²⁾。本成績から、虚血性心疾患患者に対する併用薬としては、利尿薬よりCa拮抗薬の方が推奨されています。

拡張機能不全を伴う高血圧患者にバルサルタン、アムロジピンを投与したEXCEED試験では、到達収縮期血圧が低いほど拡張能が維持されたことが報告され、降圧が最重要と指摘されています³⁾。本成績から、拡張不全型の心不全にはCa拮抗薬の併用により降圧を図ることが重要だと考えられます。

三浦 腎疾患合併例における高血圧治療については、いかがでしょうか。

山地 慢性腎臓病(CKD)の降圧目標値は130/80 mmHg未満ですが、1日1 g以上の蛋白尿の症例や糖尿病性腎症では125/75 mmHg未満と、より厳しい数値が設定されています。CKDには心血管疾患(CVD)の合併が多く、予後に大きく影響します。当科外来通院中の約350人のCKD患者の検討では、全体で約20%がCVDを合併していましたが、特に糖尿病性腎症と高血圧性腎障害でのCVD合併率が50%と高率でした。CKD合併高血圧の治療の目的は腎障害進展抑制とCVD抑制ですが、いずれの場合も厳格な降圧が最も重要です。CKDの降圧療法ではRA系抑制薬が第一選択薬として推奨されていますが、十分な降圧が得られない場合にはCa拮抗薬の併用が適していると思われます。

三浦 続いて、脳血管疾患合併例における高血圧治療について、齊藤先生、お願いします。

齊藤 JSH2009が脳卒中領域にも浸透し始めており、

脳卒中・心血管イベント抑制のためにはアドヒアランスの改善・維持が重要と認識されています。主幹動脈狭窄がない限り血圧を強力に低下させるとのコンセンサスが得られており、血圧の絶対値を重視した治療が行われています。

脳卒中領域の最近の流れとして、①脳卒中治療ガイドライン2009において140/90 mmHg未満の降圧目標値が明記されたこと、②高血圧の重要性がCHADS2スコア、ABCD2スコアなどの臨床スコアに反映されたこと、③抗血栓療法中の降圧の重要性が浸透したことが挙げられますが、いずれも降圧の重要性を認識した結果と考えられます。

こうした流れから、強力で安定した降圧効果を持つ薬剤に脳卒中専門医は大きな期待を寄せています。ARBの上乗せ効果を検討したJIKEI HEART Study⁴⁾はバルサルタンを上乗せすることによって脳卒中の発症抑制が示され、脳卒中治療ガイドライン2009にも引用されています。JIKEI HEART Study, KYOTO HEART Study⁵⁾などの成績を受けて、脳卒中領域でもCa拮抗薬とARBを併用する機運が高まっています。

エックスフォージ配合錠は エビデンスが豊富にある 薬剤同士の組み合わせ

三浦 次に腎疾患、脳卒中、循環器疾患を専門とするそれぞれのお立場から、ARB/Ca拮抗薬配合剤のエックスフォージ配合錠に対するご意見をお伺いしたいと思います。

山地 ARBで効果不十分な場合、腎血流量維持やCVD抑制の観点からARB+利尿薬よりもARB+Ca拮抗薬が勧められます。配合剤はそれぞれの用量調節に制限があるのが難点ですが、腎障害の程度が軽度～中等度で比較的血圧が安定している患者さんには、アドヒアランスの観点から推奨されます。

齊藤 脳卒中再発予防のみを重視した時代から、心血管系イベント全体の予防を考える時代へと変わってきています。そのような中、国内のエビデンスが豊富なバルサルタンに、脳卒中抑制に寄与するCa拮抗薬アムロジピンを加えたエックスフォージ配合錠への期待は大きいものがあります。同配合錠は、脳血流量を下げずに降圧を達成できると考えられ、安心して処方できるメリットがあります。高齢の脳卒中患者さんに対する配合剤の1日1回1錠投与はアドヒアラン

スの向上をも期待できると思います。

小川 バルサルタンとアムロジピンは日本のみならず世界でも広く使用されている実績がある薬剤です。この両薬剤を配合剤として1剤で投与できることは、患者さんにとって大きなメリットだと思います。ARB+利尿薬の配合剤は高尿酸血症やクレアチニンが高い場合には使いづらく、ARB+Ca拮抗薬の配合剤を選択することになります。

強力な降圧効果を有し、ベースラインから収縮期血圧を最大42.2mmHg低下

三浦 エックスフォージ配合錠を実際に多くの症例で使用されているご経験から、印象をお聞かせいただけますか。

美田 バルサルタンとアムロジピンを併用処方していた約40例をエックスフォージ配合錠に切り替えましたが、その後も安定した降圧効果が得られています。バルサルタンまたはアムロジピン単剤で効果不十分な約15例を同配合錠に切り替えたところ、血圧は150~160/90mmHg前後から130/80mmHg前後に低下し、降圧目標がおおむね達成されました。

三浦 最後に、エックスフォージ配合錠への期待をひと言ずつお願いします。

齊藤 脳血管障害だけでなく心血管系イベントすべてを予防するためには降圧が重要であり、エビデンスのあるバルサルタン、アムロジピンの配合剤は大きな力になると思います。アドヒアランスの改善による降圧効果の増強も期待されることから、積極的に使用する先生方が増えていくと思われます。

小川 降圧効果の増強が期待できるエックスフォージ配合錠は、心血管系イベント抑制に有用と考えられます。また、薬価が低く、医療経済的なメリットも期待できます。

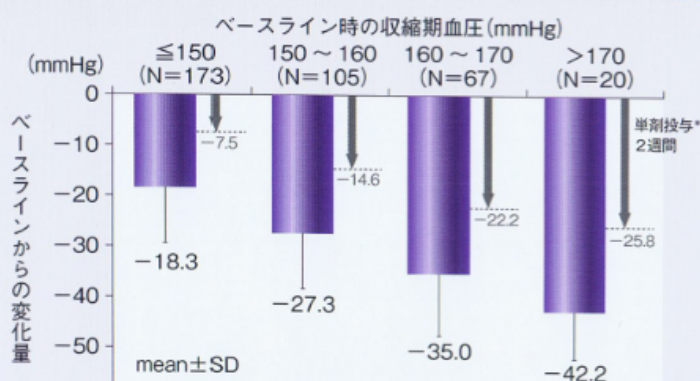
美田 エックスフォージ配合錠に最も期待しているのは強力な降圧効果です。日本人本態性高血圧患者365例に同配合錠を1日1回、52週間投与し、重症度別に降圧効果を検討した国内臨床試験成績では、ベースライン時の収縮期血圧が高いほど降圧の度合いが大きく、170mmHgを超えた群では42.2mmHgの降圧が示されました(図)。降圧目標値未達成が多い現状を考慮すると、強力な降圧効果をもたらすメリットは大きいと考えられます。

一方、国内臨床試験における同配合錠の副作用の発現率は低かったとのことですから⁶⁾、処方しやすい薬剤といえます。

山地 CKDの進行抑制やCVD合併予防には厳格な降圧が最も重要であり、エックスフォージ配合錠の降圧効果に期待しています。

三浦 本日は、循環器科、腎臓内科、神経内科の先生方にお集まりいただき、合併症予防の観点からの降圧の重要性、強力な降圧効果を有するエックスフォージ配合錠への期待についてお話しいただきました。貴重なご意見をありがとうございました。

図 エックスフォージ配合錠の重症度別降圧効果(52週、トラフ値)



対象：日本人本態性高血圧患者365例

方法：多施設共同非盲検非対照長期投与試験。国内二重盲検比較試験終了時に、血圧が適切にコントロールされた患者をバルサルタン80mgまたはアムロジピン5mgに無作為に割り付けた。1日1回2週間投与後、血圧コントロール不十分(拡張期血圧が85mmHg以上または収縮期血圧が130mmHg以上)の患者に対して、エックスフォージ配合錠を1日1回52週間投与し、有効性及び安全性を評価した。

(荻原俊男ほか：血圧 2010; 17(5): 422-433より改変)

- 1) 寺本民生ほか：Prog Med 2010; 30(5)：1437-1449.
- 2) Jamerson K, et al. N Engl J Med 2008; 359(23)：2417-2428.
- 3) Solomon SD, et al. Hypertension 2010; 55(2)：241-248.
- 4) Mochizuki S, et al. Lancet 2007; 369(9571)：1431-1439.
- 5) Sawada T, et al. Eur Heart J 2009; 30(20)：2461-2469.
- 6) 荻原俊男ほか：血圧 2010; 17(4)：314-328.

本特別企画はノバルティス ファーマ株式会社の提供です