

Vascular Street


 特集

「降圧薬の併用療法を考える」



《座長》

国立病院機構九州医療センター 高血圧内科
医長 土橋 卓也 先生

福岡大学 医学部心臓・血管内科学
教授 朔 啓二郎 先生



《パネリスト》

猿田 享男 先生 (慶應義塾大学 名誉教授)

斉藤 喬雄 先生 (福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科学 教授)

出石 宗仁 先生 (福岡大学医学部 教育計画部 教授)

三浦伸一郎 先生 (福岡大学病院循環器内科 診療教授)

朔 本日は「降圧薬の併用療法を考える」というテーマでディスカッションを行いたいと思います。座長は九州医療センターの土橋教授と私で進めさせていただきます。JSH2009のガイドラインが出版されて1年たちましたが、まず心臓病を合併した高血圧の薬物治療ということで、三浦先生からコメントをお願いします。

三浦 まず心肥大からお話します。図1は80の試験のメタ解析で、降圧を同等にした場合に、どの薬剤が一番心肥大を抑制したかを示しますが、ARB、次にACE阻害薬やカルシウム拮抗薬が降圧を超えて心肥大を抑制しています。カルシウム拮抗薬の中でも様々な違いがあるのですが、同等に降圧させた場合、アゼルニジピンが最も降圧とともに心筋重

量を低下させています(図2)。心臓で次に重要なのが、狭心症ですが、冠れん縮性の狭心症の患者さんに6ヶ月間ニフェジピン等を投与していた患者さんに、アゼルニジピンに変更した場合、かなりの症例において狭心痛の発作が減少した報告があります。従って、日本人に多いスパズムの患者さんには、合剤の使用に関してカルシウム拮抗薬の選択を考える事が重要と思われる。

朔 アゼルニジピンの様々な効果が明らかにされてきましたね。心肥大の観点からするとARBにアゼルニジピンを加えることは理にかなったようにみえます。猿田先生、アゼルニジピンは脈拍数を下げますよね。交感神経を少し抑えるということですが、そのメカニズムはどうなんですか？

猿田 私は以前ダブルブラインドでアゼルニジピンとジルチアゼムを比較しました。脈拍が少し減る傾向があるので、それを厚労省に相談した時に、アムロジピンと比較して、何かメリットがないかということでした。ABPM を使って、両方の薬の降圧効果と、心拍数を24時間でみますと、降圧効果はほとんど変わらない。しかし、脈拍数は明らかにアゼルニジピンで下がりました。ジルチアゼムとβ遮断薬を投与するとブロックが起きますが、アゼルニジピンでは起こりません。つまり交感神経を別のかたちで抑えるのではないかということです。ネズミの実験ですが、意識下の状態で、腎交感神経活動と腎血流を示します(図3)。アゼルニジピンを使いますと、心拍数がずっと抑えられてきて、腎交感神経活動はどんどん減ってきます。多分、中枢から何かの抑制が起こっているのです。その後、抗酸化作用や腎の輸出細動脈をひらく、先ほどの三浦先生のお話もありましたけども、やはり心肥大を抑えるのも交感神経が抑えられたことや抗酸化作用が一部関係しているのではと思っています。

土橋 それでは次に斉藤教授にCKD 合併高血圧の薬物治療を解説いただきたいと思います。

斎藤 久山町研究でも報告されてますように、CKD になると男性でも女性でも心血管系のイベントが増えてくる。そこ

で、降圧薬の使用が必要になってきます。腎疾患では、ARB あるいは ACE インヒビターを中心としたものが第1選択薬になるとガイドラインでも取り上げられました。ただ、高カリウム血症では使えませんから、どうしてもカリウムが5.5以下で使われます。そこで効果が不十分であった場合に、第2次選択薬として何を使うかが大きな問題です。これは必ずしも腎疾患ばかりの問題ではありませんが、やはり利尿薬を使うか、カルシウム拮抗薬を使うかです。利尿薬といった場合に、腎機能が正常の場合にはサイアザイドを使うというのがガイドラインで取り上げられてます。我々のように腎臓を専門にする立場から言うと、サイアザイドはちょっと使いづらい。サイアザイドの併用は電解質の異常がきますので、カルシウム拮抗薬の併用が一般的だと思います。これは以前から言われていることで、ARB の利点は糸球体内圧を下げる、尿蛋白を減少することです。特にオルメサルタンは効果的です。カルシウム拮抗薬と尿蛋白との関係は、従来あまりエビデンスがありませんでしたが、アゼルニジピンで、尿蛋白が、ニフェジピンに比べて低下効果があることが示されてます(図4)。

土橋 例えばCKD 合併にオルメテックを20mg 投与したとします。それで不十分だった時の次の一手として、例えばオルメテックを40mg にする。用量依存性があります。それか

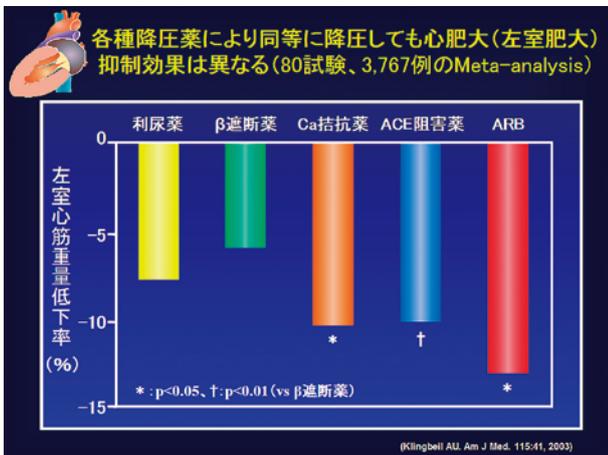


図1

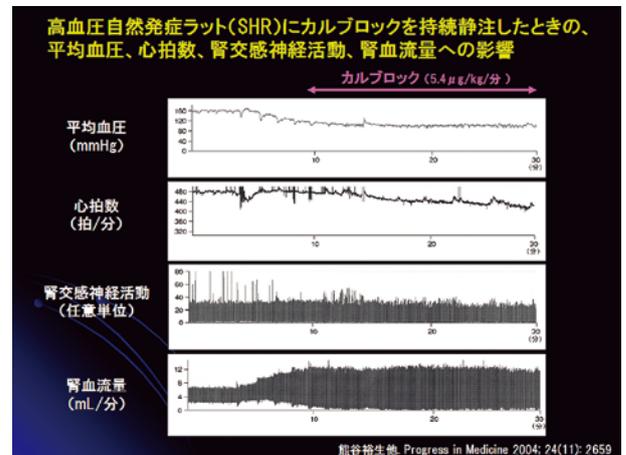


図3

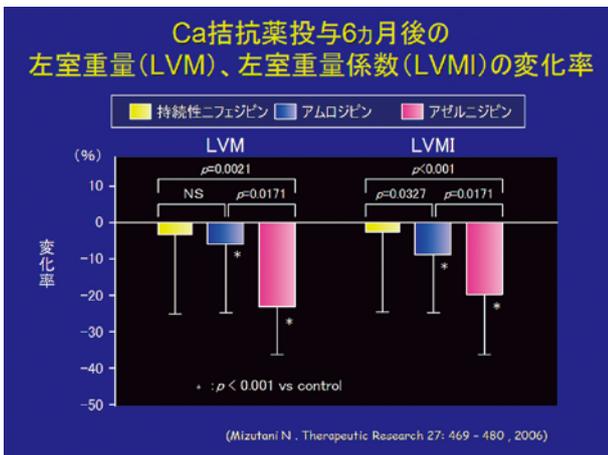


図2

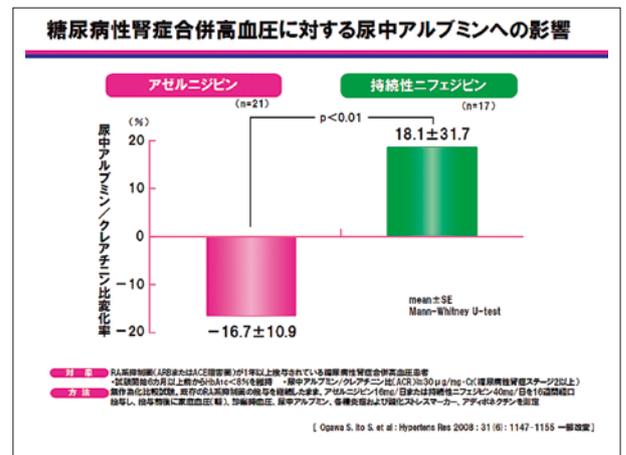


図4

ら利尿薬を少量を加える、またはカルシウム拮抗薬を加える。おそらく降圧効果という点では、カルシウム拮抗薬か利尿薬のほうが、倍量にするよりはいいような気がします。ただ腎保護という観点からすると、ARBは最大量まで使った方がいいという考え方もありますがいかがですか？

斉藤 尿蛋白と腎機能の程度というのが、かなり影響します。それからもちろんオルメテックを増量する場合には、カリウムの値は1つの選択肢だと思います。一般的に考えれば、血圧の程度にもよりますが、オルメテックは40mgまで使えますから、1つの手かだと思います。ACE阻害薬との併用ですが、これは適応があります。ARB、ACE阻害薬を併用するというので、RAS系を広い範囲で抑えるので、その選択があると思います。利尿薬の使用ですが、サイアザイドはちょっと問題がありますが、ループ利尿薬は実際使います。ですから、やはりケースバイケースだと思います。それからカルシウム拮抗薬ですが、実際降圧を求める場合には、やっぱり選ばなければいけないような選択肢だと思います。

出石 今年になって他のARBとの合剤もできますが、利尿薬、ARB合剤を使っていると、サイアザイド系の利尿薬で、特に6.25から12.5mgのハイドロクロチアジドの合剤を使っていて、クレアチニンが例えば1.5、2.0となってきたらどうしたらいいかの質問をよく頂きます。猿田先生は、むしろ早めにループのほうが良いというお考えでしょうか。それともARBと利尿薬の合剤は、少しCCrが落ちている人にも有用でしょうか。

猿田 ループ利尿薬のほうが安全性が高いので、ループ利尿薬をいかにうまくのせるかです。ただ、先ほどありましたARBとACE阻害薬の併用と、ARBだけを増やす、ACEだけを増やすということで、効果面では増やすと、ARB、ACE阻害薬を足した時と同じような効果です。もっと言えば、もし併用するならば、ACE阻害薬はどうしても咳が出ることで、それからもう1つは、大量に使った時に、やはり口頭浮腫の問題というのはどうしても避けて通れないのです。それを考えるならば、ARBを増量したほうがずっと安全です。ARBはあまり増やすと値段の問題もござります。では同じ効果を出すにはどうしたらいいかということで、実は腎保護のカルシウム拮抗薬です。T型、N型、それからアゼルニジピンです。実はそういうデータがないからということで、T型できっちりやってみたのですが、カリウムは上がりませんし、同じように尿蛋白も減らします。ARBをある程度の量まで使って、そこでさらに効果がなければ、T型とかのカルシウム拮抗薬のをせますと、降圧もいいですし、それからカリウムが上がらないということでのメリットを私は考えています。そこでもし上がればループ利尿薬を使うと良いですね。

三浦 日本のデータも少しお話ししたいのですが、これはARB、オルメサルタンにアゼルニジピンまたは利尿薬を加えてクロスオーバーさせた研究です(図5)。結果から言いますと、同等に血圧は下げています。そして、脈拍数はやはりアゼ

ルニジピンを併用したほうが下がる。しかも副次的な評価項目として、炎症性のマーカーや酸化LDLはアゼルニジピンを加えたほうがよかったというデータになっています(図6)。また、オルメサルタンにカルシウム拮抗薬または利尿薬を加えると、同等に降圧効果があつて、心拍数はアゼルニジピンのほうが低下し、中心血圧もカルシウム拮抗薬がよかつた、オーグメンテーションインデックスとかPWVという動脈硬化指標もやはりアゼルニジピンを併用したほうがいいです

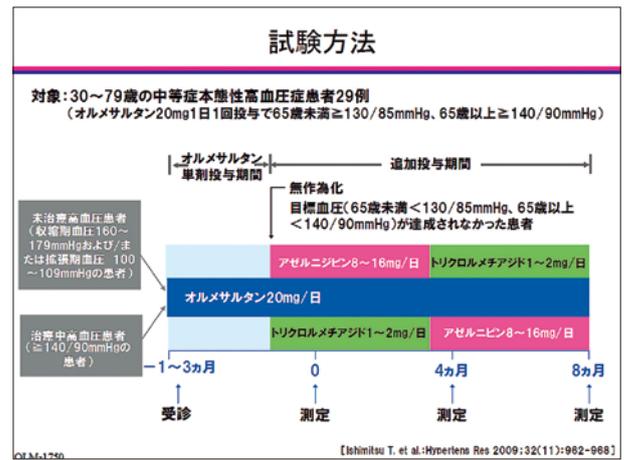


図5

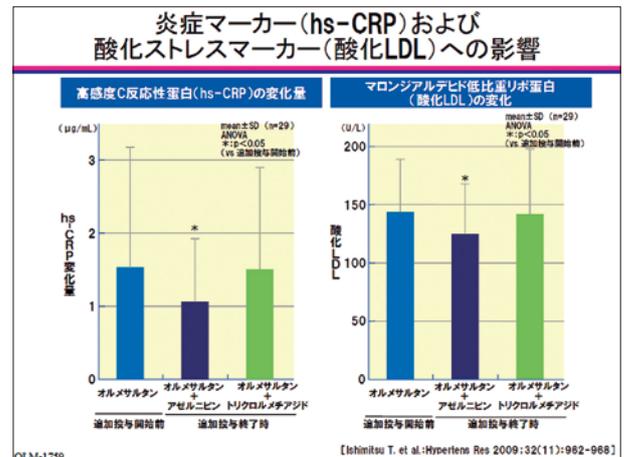


図6

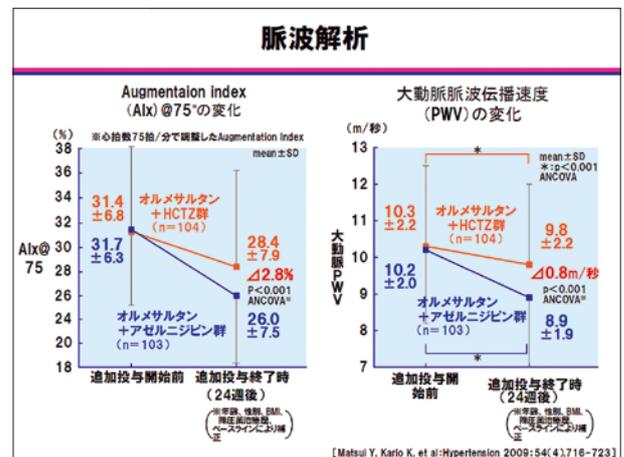


図7

(図7)。降圧効果から考えれば、もちろんレニン-アンジオテンシン系抑制薬にカルシウム拮抗薬または利尿薬でよいのですが、動脈硬化性の心血管疾患の予防の観点からすると、カルシウム拮抗薬のほうが少し分があるのではないかと考えます。

土橋 私は利尿薬はARBかACE阻害薬と一緒にしないと基本的にはよくないはずだと思っているので、カルシウム拮抗薬と利尿薬の組み合わせにエビデンスがあるとはいえ、他のものにちょっと劣るんじゃないかと思ってCOPEトライアルを非常に興味深く見ていました。COPEトライアルは利尿薬を半錠から1錠まで上げるというプロトコルになっているでしょう。代謝への影響があるのではないかと思っているのですがいかがでしょうか？

猿田 私も先生と同じ考えで、カルシウム拮抗薬と利尿薬の併用ですが、たしかに降圧はあることはあるんです。しかしながら、メリットとしてどれだけあるかは、おっしゃるとおりなかなか難しいと思っています。ですからいろいろな併用の中では、一番落ちる併用だと私は考えています。

フロアーから カルシウム拮抗薬とARBの併用が圧倒的に優位のような感じですが、今CKDとかメタボが多いから最初はARBを使って、それで効かない場合はどっちを使うかというのは、私は圧倒的に利尿薬が多いです。というのは、ARBは減塩下で効くということで、利尿剤を使う、それと非常に値段が安い。それと、特にソルトセンシティブの高血圧の場合とかCKDあるいはDMを合併した人の場合、ノンディッパーあるいはライザーが多い。昼間の高血圧に比べて、夜間の高血圧あるいは下がらないタイプは、5-6倍の脳血管障害を起こすとも言われています。そう考えると、特別に高尿酸血症があることを除いては、私自身は、一番使っているのはナトリウムの0、5から1、それとオルメテックの10mgから20mgですが、これでかなりコントロールできるんです。利尿剤が圧倒的にいいような気がするんですが、猿田先生はそのあたりはいかがでしょう？

猿田 やはり利尿薬の中でもループ利尿薬をいかにうまく使うかということです。腎障害が起こってきますと、必ず体内のナトリウム貯留が起こります。それを何とか負に持っていくために利尿薬は絶対必要です。カルシウム拮抗薬もかなり利尿作用を持っている部分があります。では何が強いかというと、T型チャンネルがあるとかなり利尿が強くなります。だから、そういったものを使って、さらにダメな部分をループ利尿薬を使うということではどうでしょうか。私はサイアザイドを腎障害には使いたくないもので、使うとすればサイアザイド類似薬のほうです。例えば先ほど言われたナ

トリックスとか、そういうものを少量使うのはいいと思います。基本的にはフロセマイドをのせて使います。

土橋 正直言って2剤でうまくいく人というのは実は非常に少なく、ガイドラインでも3剤目は利尿薬とされています。そういった意味では、多かれ少なかれ利尿薬もカルシウム拮抗薬も両方必要な薬剤です。どちらを先に使うかだけの問題ということかもしれないと思っております。ARB・利尿薬合剤が出てちょうど2年になり、今度はARB・カルシウム拮抗薬が出ました。レザルトス(オルメテックとカルブロックの合剤)。それからバルサルタンとアムロジピンの合剤でエックスフォージー、それからカンデサルタンとアムロジピンの合剤も近々出ます。ちょっと遅れてテルミサルタンとアムロジピンの合剤も出ます。そうすると、カルシウム拮抗薬・ARB合剤も4種類あって、同じメーカーがARB・利尿薬合剤と、ARB、CCB合剤両方発売することになると、その使い分けをどうするかというのは、また別の問題になってきます。ですからARB・利尿薬配合薬は先ほど言いましたように、降圧効果は多分カルシウム拮抗薬の併用とあまり変わらないように思えますが、カルシウム拮抗薬特にアゼルニジピンは、血圧を超えた効果で、いわゆるセントラルプレッシャー、CRPへの影響が少ない等、プラスアルファの効果が期待できるというのが今日のまとめになるのではないかと思います。

朔 動脈硬化に対するメリットの1つと考えることができますね。ガイドラインに薬の使い方にもう1つ、「専門家に聞く」という項目がありますね(笑)。あれは大切なことじゃないかと、今日思いました。オルメテック+カルブロックの合剤が、今年の4月に発売予定になり、承認がおりて初めての研究会が今日の研究会です。「レザルトス」という名前になります。レザルトを足すということ。要するに結果を足すということで、まあ変な名前ですけど、先生方は多分このオルメテック20mgとカルブロック16mgの配合薬が一番使われるのではないかと思います。多くの期待が持てる薬剤だと思います。

