

4

特集 配合薬時代の降圧薬療法の進め方

降圧薬併用療法と単剤増量療法を比較した臨床研究

光山勝慶

熊本大学大学院 生命科学研究部・医学系生体機能薬理学(医学部薬理学第二)教授

高血圧患者を対象にした大規模臨床試験のエビデンスから、厳格な血圧コントロールが高血圧患者における心血管イベント抑制に最も重要であることが認められている。したがって、欧米ならびに日本の高血圧治療ガイドライン(表1)では、高血圧治療において厳格な降圧目標値が設定されている^{1, 2)}。しかし、高血圧患者の過半数は、降圧薬単剤投与では降圧目標値を達成できないのが現状である。そのような背景から、異なるクラスの降圧薬の併用療法が高血圧治療の中心になっており、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(angiotensinⅡ receptor blocker; ARB)をベースとしたカルシウム拮抗薬(calcium channel blocker; CCB)や利尿薬との配合薬が多種類、日本でも臨床で使用されている。一方で、降圧薬を投与して降圧効果が不十分な場合、同じ降圧薬を増量することも理論的にはひとつの治療選択肢である。一般的には降圧薬を増量すると降圧効果の増強と並行して副作用や有害事象の増加もみられるので、降圧薬の増量療法は一般的には行われていない。しかし、ARBに関しては、増量することによって用量依存的な降圧効果の増強がみられるが、副作用や有害事象は一般的に増加しないことがいわれている(図1)³⁾。さらに、大規模臨床試験においてARBの増量療法が臓器保護効果の点で有用であることが証明されている。本章では、ARB増量療法とARB/CCB併用療法について比較した臨床研究について紹介する。

ARB増量療法の意義

IRMA2 (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study)⁴⁾では糖尿病性腎症合併高血圧患者を対象にARBの低用量と高用量の腎保護効果を比較検討した。ARBの低用量と高用量間で降圧効果には有意差がなかったが、尿中のアルブミン排泄量が高用量ARB投与で低用量投与よりも有意に減少した(図2)。すなわち、ARBの腎保護効果は増量することによって増強され、その増強効果は、降圧とは非依存的であることが証明された。さらに、HEAAL (The

Heart failure Endpoint evaluation of AngiotensinⅡ Antagonist Losartan)試験⁵⁾では心不全患者を対象に、ARBの低用量と高用量の心血管イベント発症抑制効果を比較したが、高用量ARBは低用量ARBよりも心不全患者の複合心血管イベント発症率を有意に減少することが証明された(図3)。サブ解析の結果から、高用量ARBが低用量ARBよりも有効であった患者群は非高血圧患者群であり、ARBの降圧非依存的な心保護効果が高用量投与によって増強されると考えられる。以上から、他のクラスの降圧薬と異なり、副作用の少ないARBに関しては増量投与もひとつの有効な治療法といえる。実際、JSH2009においても、糖尿病あるいは慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)を合併する高血圧においては、

表1 高血圧ガイドライン(JSH2009)の降圧目標値(mmHg)¹⁾

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

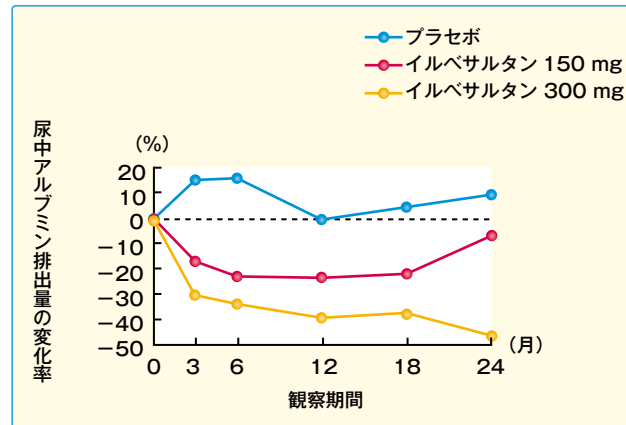


図2 IRMA2試験⁴⁾
尿中アルブミン排出量の変化

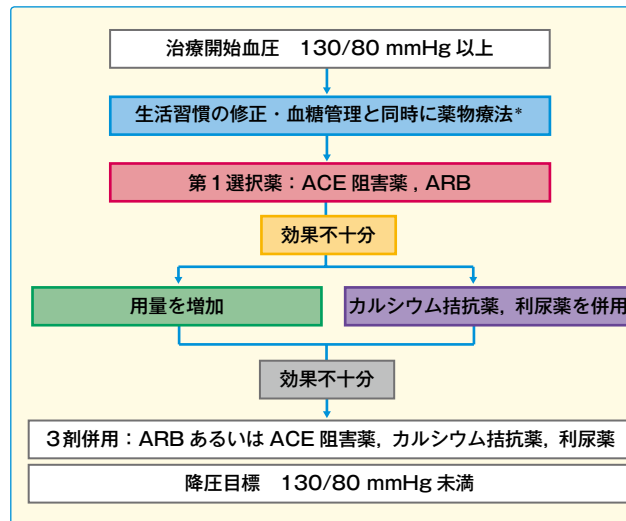


図4 糖尿病を合併する高血圧の治療計画(JSH2009)¹⁾
*血圧が130~139/80~89 mmHgで、生活習慣の修正による降圧目標が見込める場合は、3ヵ月を超えない範囲で生活習慣の修正により降圧を図る。
ACE: アンジオテンシン変換酵素, ARB: アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

ARBベースの治療法としてCCBあるいは利尿薬との併用に加えて、ARBの増量もひとつの治療選択肢として列挙されている(図4)。しかし、ARBをベースとした降圧治療を考えた場合、カルシウム拮抗薬や利尿薬との併用療法と、ARBの増量療法の優劣や使い分けについては十分わかっていない。現状のエビデンスをもとに、降圧効果

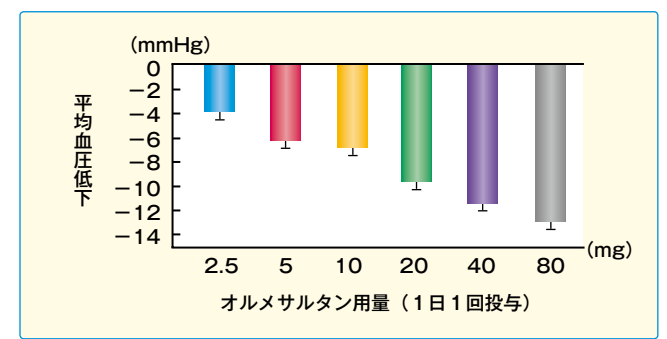


図1 本態性高血圧患者におけるARBの用量依存的降圧効果³⁾
7つの臨床試験の結果のメタ解析
[対象] 軽症~中等症の本態性高血圧患者
ARB: アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

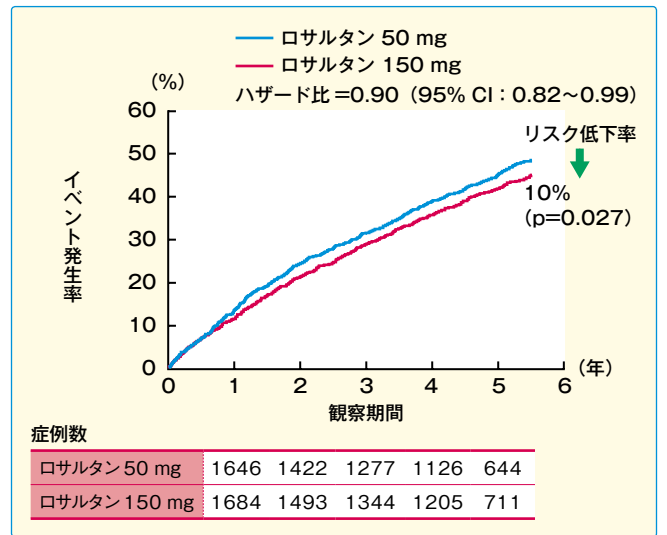


図3 HEAAL study⁵⁾
1次エンドポイント

と臓器保護効果の2つの面から、ARB/CCB併用療法とARB増量療法の差異について述べる。

降圧効果—ARB/CCB併用 vs. ARB増量—

日本人本態性高血圧患者において、ARB(オルメサルタン20 mg/日)単独療法, CCB(アゼルニジピン16 mg/日)単独療法, オルメサルタン1/2量(10 mg/日)とアゼルニジピン1/2量(8 mg/日)併用療法, オルメサルタン20 mg/日とアゼルニジピン16 mg/日の併用療法の降圧効果について詳細な検討を行った成績が報告されている⁶⁾。オルメサルタン20 mg, アゼルニジピン16 mgのそれぞれの単独療法よりも、それぞれの1/2用量の併用療法(オルメサ