



# Vascular Street

特集

## 「降圧目標達成のためのSolution」



司会  
福岡大学医学部  
心臓・血管内科学  
主任教授  
朔 啓二郎先生



千葉大学大学院  
循環病態医科学  
主任教授  
小室 一成先生



福岡赤十字病院  
副院長  
稻生 哲治先生



福岡大学医学部  
心臓・血管内科学  
講師  
三浦 伸一郎先生



福岡市医師会  
成人病センター  
副院長  
上野 高史先生



今津赤十字病院  
院長  
藤井弘二先生

### はじめに

**朔** 本日は、降圧目標を達成するためにはどのようにすべきかを「降圧目標達成のためSolution」と題してご出席の先生方と一緒に考えてみたいと思います。先ず、心不全は高血圧・左室肥大からつながる病態であり、先日、新たな心不全発症のメカニズムをNature誌に発表された千葉大学大学院循環病態医科学の小室一成教授より、そのメカニズムについて紹介していただきたいと存じます。

### 心臓への圧負荷によるp53の誘導がHif-1の抑制により心機能異常を誘起する

**小室** 癌抑制遺伝子産物であるp53が、実は心不全症に重要な分子であることがわかりました。血管新生は、代償期心肥大の必要十分条件であり、血管新生が阻害されると非代償期心肥大へ移行し、心不全に陥ります。心肥大の状態では、虚血が存在し、転写因子Hif-1 (hypoxia-inducible factor-1) が誘導され、血管内皮増殖因子(VEGF)が増加しており、血管新生を促進し、心肥大をコントロールしています(図1)。ここで、p53が低酸素に対して亢進していくはずのHif-1の

発現低下を引き起こす重要な因子であることを発見したわけです。すなわち、p53こそ代償期心肥大を非代償期心肥大へ転換する因子であることがわかりました。

**朔** p53の抗血管新生作用が、心肥大から心不全への移行に必要な役割を果たすお話をはじめにしていただきました。今後は、先生のご研究からどのような心不全に対する治療戦略が考えられますか。

**小室** 心筋特異的にp53と相互作用する分子の検索、既存の心不全治療薬とp53の関連性の再評価などを進めて、今後の治療に役立てていくことが可能になると考えます。

### 高血圧診療の現状

**朔** 貴重なお話有り難うございました。心不全治療にも新たな光が射してきたような気がします。それではここからは、「降圧目標達成のためのSolution」ということでお話を進めたいと思います。降圧目標に達している患者さんは、J-HOMEの結果から約40%というのが現状で、単剤の投与が半数、2剤35%、3剤以上というものが16%といわれています(図2)。稻生先生、循環器専門医という立場から、どのように降圧治療を実施されていますか?

**稻生** 冠動脈疾患合併の患者さんが多いものですから、どうしてもスパスムということが頭をよぎり、カルシウム拮抗薬がファーストチョイスであるケースが多い印

### 心不全発症の分子メカニズム

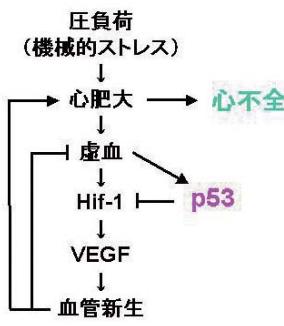


図1

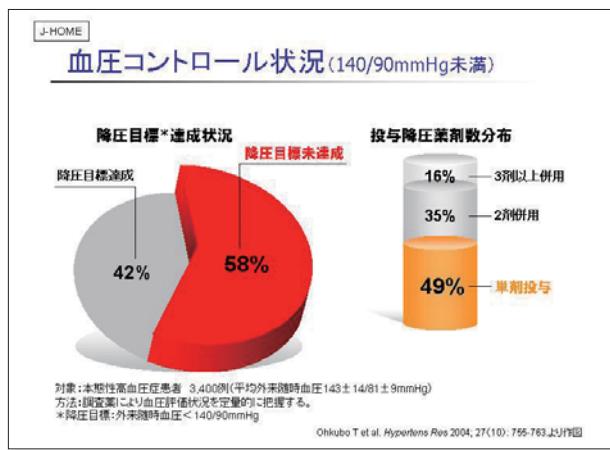


図2

象があります。

**朔** 病態によると思いませんけど、藤井先生のところでは平均、何剤使用されてますでしょうか？

**藤井** 私の勤めております今津赤十字病院では、高齢者が多く、カルシウム拮抗薬の使用率が高いです。また、ARBもかなり使われております。特徴としては、利尿薬が3割近く使われており、平均2剤弱です。

**朔** 降圧目標の達成率が40%くらいですけれども、降圧目標値に達していない一番の理由をどのようにお考えになられますか？

**稻生** ちょっと難しいですけれども、患者さんの自覚症状がなければ、一応ガイドラインがありますのでそれに沿って説明を実施しています。けれども、患者さんのご意見を聞くと、1剤追加するという時にやっぱりコストの問題があります。

**朔** 先生が言われましたように、やっぱり薬剤を追加することに対する抵抗感があります。医療経済的にもお金がかかりますし、病気が悪くなっているのではないかという不安が出てくる可能性がありますね。

**三浦** 一剤でコントロールできない場合にカルシウム拮抗薬を追加するのか、ARBを增量するのか、プレ

ミネットに変えるのかということですが、利尿薬は安価ですし、プレミネットにしても1錠190円ということで、費用対効果は一番です（図3）。高用量にするとARBはレニンアンジオテンシン系を抑えるということで非常によいのですが、薬価も高くなるということです。

**朔** プレミネットはコストパフォーマンスがよいのではないかということです。上野先生は、心筋梗塞を起こされた患者さんでは薬剤費を考えられて処方されますか？

**上野** はい。血圧だけの薬だけでなく、他の薬もいれて薬の数が増え、さらに血圧のための薬がどんどん増えていくと、ARBを増やすというのは非常に抵抗がありますね（図4）。まず患者さんが経済的に問題のある方もいますので、そういう方を考えますとARBの增量には問題が多いと感じます。

**朔** メタボリックシンドロームということでリスクをたくさん持つ方が増えていますけれども、ARBを使って、スタチンを使う、そしてカルシウム拮抗薬を追加…今そんな感じですか？

**上野** そうですね、私は虚血性心臓病ばかりを診るのですが、虚血の患者さんでPTCAとかうまくいった後は硝酸薬とかは中止し、コントロールよければカルシウム拮抗薬も切って、ARBとスタチンが残ればいいなあと感じます。

**朔** 藤井先生も同じようなご意見でしょうか？

**藤井** そうですね、メタボリックの場合はARBから中心に始める場合が多いですね。高齢者の場合も最近3割負担が出てきてやはり薬剤負担に敏感になっています。

**朔** 非常に薬価が高いということですね。降圧目標達成のためにどうすればいいか、ということなのですが、三浦先生、ガイドラインからご説明願います。

**三浦** 2003年と2007年の欧州高血圧学会のガイドライン（図5）を示します。それぞれの降圧薬の作用機序からそれを補う組み合わせというのが実践されてお

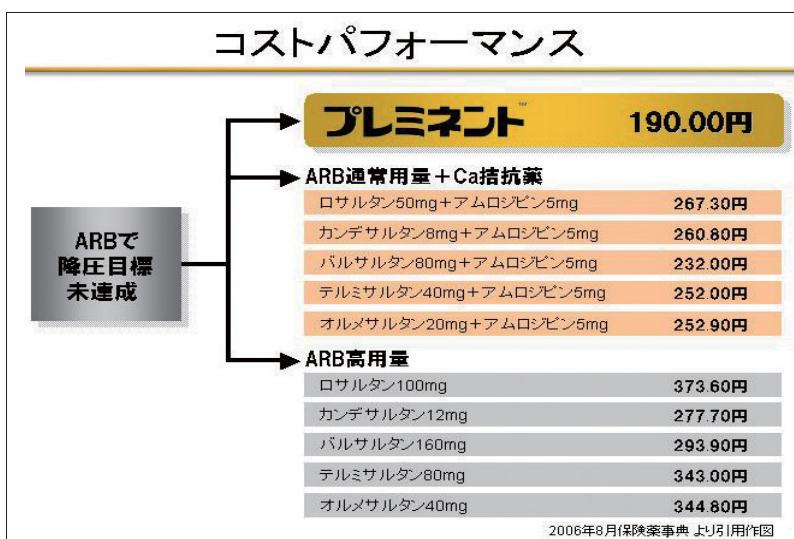


図3

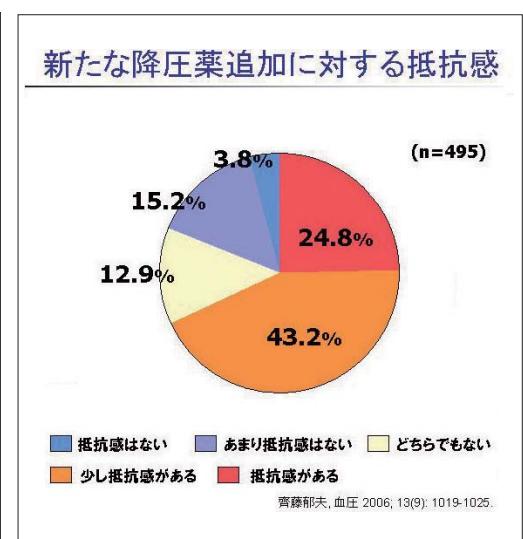
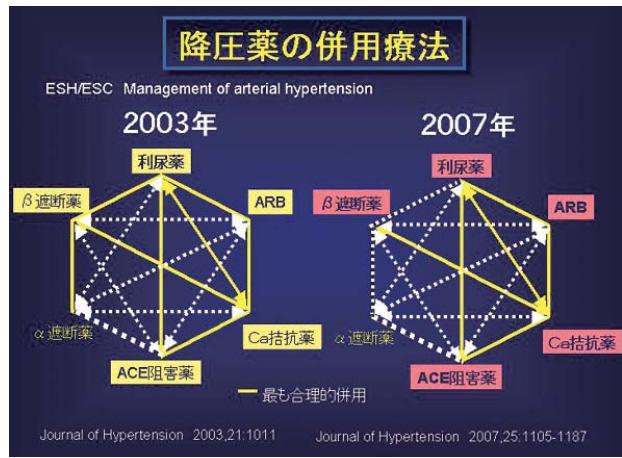


図4



り、日本高血圧学会のガイドラインとほとんど一緒です。図5の右のパネルに示すのが、2007年の新しいガイドラインですが、ARBとカルシウム拮抗薬、ARBと利尿薬、カルシウム拮抗薬とβ遮断薬、カルシウム拮抗薬と利尿薬、利尿薬とACE阻害薬、カルシウム拮抗薬とACE阻害薬これが主な代表的な組み合わせとなっています。

**朔** 利尿薬とβ遮断薬の併用も昔から行われてますが代謝障害をもち、メタボリックシンドロームや糖尿病ではさける必要があります。ARBの降圧目標達成状況ですけれども、単剤でも併用でも、どちらかというと40%くらいだということですね。次に、ARBの不満点、2つに分けられますけれども、もう少し降圧が強いほうがいいのではないかということと、薬価が安いほうがよいのではないかということがいわれます。ARBからニューロタン+利尿薬併用に切り替えると、収縮期血圧は約20mmHg低下しています(図6)。稻生先生、プレミネン

トの降圧効果を含めて、具体的にどのような症例にこのようなARBと利尿薬の配合剤を使うべきでしょうか?

**稻生** 私どもはARBを最初に入れております。ARBとカルシウム拮抗薬のコンビネーションが多いのですけれども、どうしても減塩できない人、その時ではプレミネントはかなり期待できると思います。

**上野** 例えばARBを処方し、少量の利尿剤を追加すると降圧効果が良いということなのですけれども、ARBの種類によって違いますが、ニューロタンは尿酸を少し下げます。尿酸がちょっと高めであるとか、他にメタボリックのファクターがある人だとプレミネントは、片方が上がっても片方が下がるので、あまり尿酸のことを気にしなくても良いという印象です。

**藤井** ARBの次に使うとしたらカルシウム拮抗薬を使うことが多かったかと思うのですが、私は現在高齢者を診療する機会が多くなって、少し考え方が変わって来ています。高齢者は塩分摂取量も多いですし、なかなか減塩が難しいです。そして、拡張能の低下があります。BNPを測ると正常値というのはほとんどないというような状態で、潜在的な心不全がある方も多く、高齢者でARBが入っていて次にというと、どちらかというと利尿薬の方が適していると思います。

**朔** 小室先生、今からのARBのFuture Direction、どのような薬剤の開発になっていくのかというのかということを先生のお考えを少しお聞かせください。

**小室** もうARBはかなり完成されていると思うのですが、今後どのように使っていくかをお話したいと思います。ARBは今ある中ではベストだと思うので、三浦先生が呈示されたようにARBファーストだと思います。価格の問題、ARBでまずい合併症、カリウムが高いとか、そういうのがなければARBファーストでいく。そして十分血圧が下がらない場合、今までカルシウム拮抗薬を併用していましたけど、今日のこのデータを見ますと、価格の点、また、2剤よりは1剤の方がずっと患者さんのコンプライアンスもよいですし、ARBで下がらなかつた場合はプレミネント、という選択になるのではないかでしょう。もうひとつ、今世界的にでもわが国でもARBとカルシウム拮抗薬の合剤の開発が進んでいます。多分来年くらいに始まると思いますけど、価格がどこに設定されるか、臓器保護で差があるのかが注目されます。価格はプレミネントの方が安価でしょうから、もし効果が同じであれば、プレミネントの方がよいのではないかと私は思います。

### ARBからニューロタン+利尿薬の併用に切り替え時の降圧効果 (日本人における検討)

	江原・土橋 日者医療 2002	土橋 Therapeutic Res 2005	西澤 医学と薬学 2006	中野 高血 2006	南・松岡 Int Heart J 2007
<b>対象患者</b>	高齢者高血圧 (平均75歳)	高血圧 (平均65歳)	高血圧 (平均62歳)	高齢者高血圧 (平均76.3歳)	高血圧 (平均55歳)
<b>ARB</b>	ニューロタン 25~50mg	ニューロタン 25~50mg	ニューロタン 50mg	ティオパン 80mg	プロブレス 8mg
<b>ニューロタン + 利尿薬</b>	ニューロタン 25~50mg + ダイクロライド 12.5mg	ニューロタン 25~50mg + カトリックス 0.5~1mg or フレイタン 1~2mg	ニューロタン 50mg + ダイクロライド 12.5mg	ニューロタン 50mg + ダイクロライド 12.5mg	ニューロタン 50mg + ダイクロライド 12.5mg
<b>SBP (mmHg)</b>	<b>切替前</b> <b>160±6</b>	<b>163</b>	<b>156±15</b>	<b>154.4±11.3</b>	<b>145±10</b>
	<b>切替後</b> <b>139±3 (4週間後)</b>	<b>144 (3ヶ月後)</b>	<b>134±13 (3ヶ月後)</b>	<b>132.6±7.8 (3ヶ月後)</b>	<b>123±12 (12ヶ月後)</b>
	<b>変化量</b> <b>△21</b>	<b>△19</b>	<b>△22</b>	<b>△21.8</b>	<b>△22</b>

図6



朔 先生方どうもありがとうございました。合剤の開発も進むかもしれませんけど、ジェネリックとの絡みですね、おもしろい医療経済がでてくるかもしれません。どうして目標の降圧に達しないかということですけど、ガイドラインに忠実でないということが時々言われます。最適な条件の設定、health care deliveryが十分ではない、高血圧や高脂血症の教育の問題ですね、こういった機会をもう少し多くした方がよいのかもしれません。それから生活習慣や薬物治療などに対する患者さんの態度の問

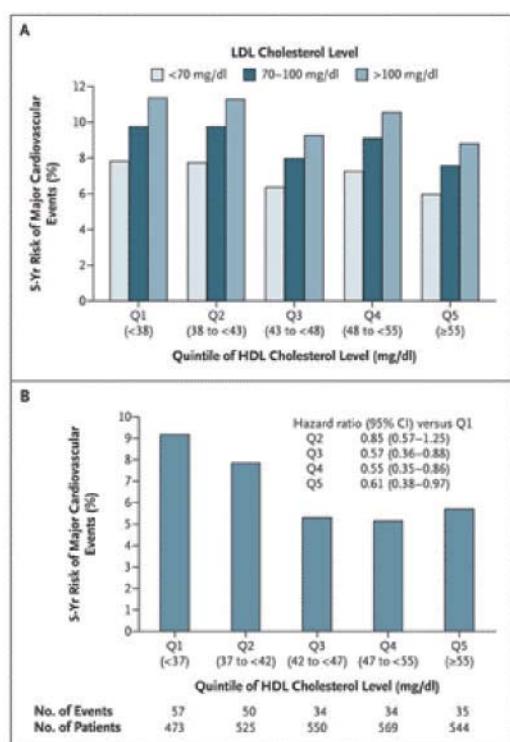
題です。それからcost benefitの問題、conventional(従来的)な治療の潜在的なニーズを対象にしたベンチャーのシステム等がありますけど、様々な理由があるということです。より厳格な降圧を目指すことがJSHで提唱されてますので、降圧薬の併用や合剤を処方する意味があるのでしょうね。確かにプレミネットには、優れた降圧効果があります。収縮期圧で約20mmHg確実に下がるということですね。プレミネットの使い方については、降圧効果不十分な患者さんに使用するという感覚が一つの基準になるかもしれません。

## One-point lesson for medical students

**Q. 低LDL-C血症でも、HDL-Cが高値であることは意味があるのですか？**



古山 正大先生  
福岡大学  
医学研究科循環生理化学



文献(図) N Engl J Med 2007;357:1301-10 から引用

### 【解説】

高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)値は心血管イベントに対する強力な負の危険因子です。この値は独立した心血管疾患の指標であり、Framingham Heart Studyでは低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)よりもインパクトがあるといわれています。HDL-Cが1mg/dl増加することに2-3%の冠動脈疾患のリスクが減少します。つまり、1mg/dl LDL-Cを下げるより、1mg/dl HDL-Cを増加した方が心臓病にはお得なんです。しかし、LDL-C値がすごく低い方にもこの関係が維持されるかどうかは不明でした。

Treating to New Targets : TNT試験の後付解析ですが、スタチン投与後3ヶ月目のHDL-C値と主要心血管イベントの初回発症までの時間との間で、様々な解析が行われました。結果の一部ですが、スタチン内服している患者のHDL-C値は、TNT研究の主要心血管イベントの予後推定因子であると同時に、LDL-C値別に層別化してもHDL-Cと主要心血管イベントの相関は有意( $p=0.05$ )でした(図上)。LDL-C<70mg/dl群のみをとりだした場合、HDL-C最高五分位群(HDL-C>55mg/dl)は、最低五分位群(HDL-C>38mg/dl)に比べてイベントが有意に少ない結果がでました(図下)。従って、低LDL-C症者でもHDL-Cが高いのは意味があるようです。以上のデーターはスタチン投与中のものですが、スタチン治療中でなくとも同様のことがいえるのではないかでしょうか。