

NPO法人 臨床応用科学
Clinical and Applied Science

Vascular Street

第6回 高血圧薬物治療研究会

教育講演「腎障害を伴う高血圧の治療 —ABC studyの考察—

日 時：平成19年11月12日(月) 19:00~20:30

会 場：ホテルオークラ福岡3F オークルーム

福岡大学
心臓・血管内科学
主任教授

朔 啓二郎 先生

福岡大学
循環器内科
講師

西川 宏明 先生

大阪大学 大学院
老年・腎臓内科学
講師

大石 充 先生

朔 第6回高血圧薬物治療研究会をはじめます。本研究会では、ご出席の先生方にも参加していただいているCOPE-Trialの経過や臨床データを報告する主旨で実施しています。今回はCOPE-Trialの経過報告に加えて、大阪大学大学院の大石先生に教育講演をお願いしました。

COPE-Trialの中間報告

西川 本日は先般、沖縄で開催された第30回日本高血圧学会において発表されたCOPE-trialの中間解析結果を報告致します。COPE-trialでは日本の先生方の使用頻度が高いCa拮抗薬をベースに、他にどのような併用薬を組み合わせることでより良い効果が得られるかを検討する大規模臨床試験です。まず、COPE-trialの概要をお示しします。基礎薬はベニジピンで、併用薬はアンジオテンシン受容体拮抗薬(以下 ARB)、β遮断薬およびサイアザイド系類似利尿薬(以下利尿薬)の3種です。対象患者は治療の有無に関わらず収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上の併用療法を必要とする高血圧患者、目標症例は3000例、主要評価項目は脳心血管系イベント、血圧および降圧目標値(140/90mmHg未満)への達成度です(図1)。観察期間中に血圧の測定、対象患者の適格性および同意取得を行い、仮登録としてベニジピン4mg単独投与を開始します。仮登録中に降圧目標値に達成しない症例については、本登録として無作為にARB

群、β遮断薬群あるいは利尿薬群に割り付けられます。ARB群およびβ遮断薬群では、Step1として通常用量(目安)の薬剤を追加投与し、利尿薬群では通常の半量(目安)の薬剤による併用療法を行います。その後、降圧目標値に達成するまで、Step2ではベニジピン8mgへの増量、Step3では併用薬の増量を行い、Step4では試験薬以外の薬剤を併用します。

2006年11月末の登録終了時までに3,000例の目標に対し、3,051例が本登録されました(図2)。

本登録された患者の背景を紹介します。性別は男女ほ

研究スケジュール

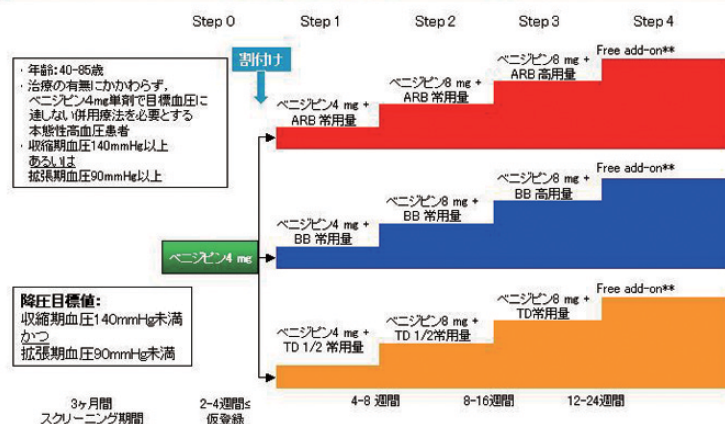


図1

NPO法人 臨床応用科学
Clinical and Applied Science

COPE Trial 集積結果



図2

ば50%ずつ、平均年齢は 63.2 ± 10.7 歳でした。平均BMIは $24.6 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ で、 25 kg/m^2 以上の症例は41.1%でした。登録時の平均血圧は $157 \pm 13/90 \pm 11 \text{ mmHg}$ 、脈拍は $74 \pm 11 \text{ bpm}$ でした。脳血管系合併症は3.7%で、心血管系合併症は8.9%で、内訳は狭心症が2.8%、不整脈が2.5%、心筋梗塞は0.6%でした。脳心血管系以外の合併症を有する割合は53.8%で、高脂血症は35.6%、糖尿病は14.3%でした。

続いて3群全体の血圧推移をします(図3)。追跡期間中、収縮期血圧は $133 \sim 135 \text{ mmHg}$ 、拡張期血圧は $76 \sim 77 \text{ mmHg}$ までコントロールされています。36ヶ月まで追跡した症例では65.9%で降圧目標値を達成しています。脈拍はCa拮抗薬により増加することが懸念されましたが、仮登録時の74bpmから追跡時には $71 \sim 72 \text{ bpm}$ と安定しています。追跡率は36ヵ月後で91.7%であり、離脱が少ないことが示されています。

脳心血管系イベントの発生状況(2007年8月6日時点)を紹介します(表1)。全体のイベント発生数は75件でした。脳イベントは34件(ラクナ梗塞:13件、脳出血:6件、アテローム血栓性脳梗塞:5件など)でした。心臓イベントは27件(狭心症の新規発症・再発による入院:13件、致死性の・非致死性の心筋梗塞:8件、心不全の新規発症:5件など)でした。血管イベントは6件(閉塞性動脈硬化症:5件など)でした。突然死が2件、腎不全が1件

血圧推移



図3

British Hypertension Society guideline 2006

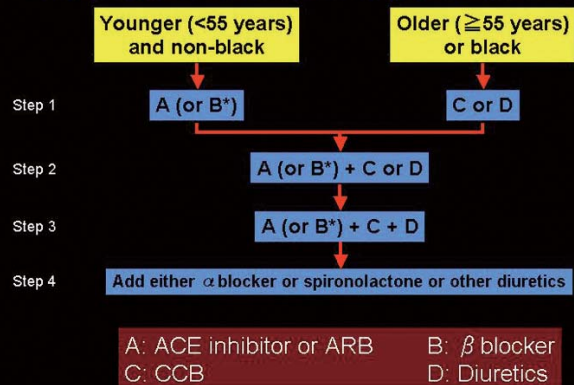


表1

で発生しました。死亡例は10例で認め、そのうち5件では脳心血管系イベントにより亡くなられています。

独立データモニタリング委員会からの答申により、3群間に有効性と安全性に著しい差はなく、プロトコルに従って継続することに問題はないことが示されました。COPE-Trialは高血圧治療の併用療法を確立するための初めての大規模臨床研究です。本研究により、わが国の本態性高血圧患者に対するより有効かつ安全なCa拮抗薬を基礎薬とする降圧薬併用療法が確立されることが期待できます。

朔 COPE-Trialの経過報告の機会を今後も1年に1回を目安に行いたいと思います。これまでの研究会ではプロトコルの説明を中心に行ってきましたが、少しずつデータが出て参りました。西川先生、ありがとうございました。

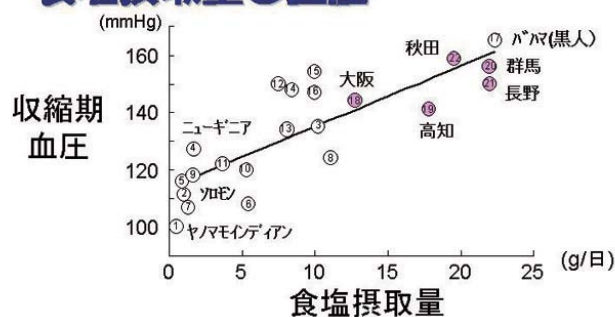


生活習慣と血圧

朔 大阪大学大学院老年・腎臓内科講師の大石充先生に教育講演をお願いします。大石先生のご略歴についてご紹介いたします。平成2年に大阪大学医学部をご卒業され、桜橋渡辺病院 等を経て、平成6年から大阪大学老年医学に戻られ、その後オーストラリアハワードフローリー研究所に留学、平成13年大阪大学老年医学 助手、平成17年 講師、現在は副科長を務められています。大石先生、よろしくお願いいたします。

大石 朔先生、ご丁寧な紹介を頂き、ありがとうございます。福岡で昨年行われた国際高血圧学会で、高血圧制圧の為の世界戦略として「福岡宣言」が提案されました。治療の第一歩は非薬物療法であり、禁煙・減量・減塩・運動などを行います。効果が不十分であれば、降圧薬を用いて厳格な血圧コントロールを行うというものです。しかし、多くの場合、非薬物療法でも効果が十分

食塩摂取量と血圧



1-3 ブラジル(1 Yanomamo Indians, 2 Carajas, 3Mundurucus), 5-10 南太平洋諸島(5 Baegu, 6 Nasioi, 7 Aita, 8 Lau, 9 Kwaio, 10 Nagovisi), 11 南太平洋(Pukapukans), 12 南太平洋(Rarotonga), 13 インド(Agra), 14 南ウェールズ, 15 インド(黒人), 16 米国がミシシ

図4

得られにくいのが現状です。

食塩摂取と血圧に関する成績を紹介します。食塩摂取量の増加に伴って収縮期血圧が増加しています(図4)。ブラジルには全く食塩を取らない人種が存在し、彼らには高血圧はありません。チンパンジーでの研究では、食塩摂取量を5gから徐々に増加させると血圧が増加することが示されています。また、食塩摂取量を元に戻しても血圧がベースに戻るまでに20週間も要します。

朔 塩分以外に血圧調節機構は非常に多岐に渡っています。例えば、驚いた時や運動時に血圧が上昇するように秒単位に生じる圧受容体反射、また酸素分圧低下時や二酸化炭素増加時における化学受容器反射、レニンアンジオテンシン系による血管収縮では分～時間単位で生じます。また、アルドステロンや腎臓による体液量調整では時間～日単位で変化しますね。

大石 私たちが降圧治療のターゲットとするのは、秒や分単位で現れるものではなく、時間や日単位で現れるものであり、即ち、塩分過多やアルドステロンの経路がターゲットとなるわけです。アメリカのガイドラインでは体重減少による影響が大きく、収縮期血圧で5～20mmHgも低下します。それ以外でも、DASH食による降圧効果が大きく、塩分制限や運動や摂取でも血圧が低下します(図5)。

朔 このように総合的に生活習慣を改善すると、収縮期血圧で20～30mmHgも低下しますが、降圧薬の中で収縮期血圧で20～30mmHgの効果は高用量使用しない限り得られません。そこでCa拮抗薬ですが、対象を選ばずに血圧を低下させ、患者さんが嫌がる副作用も少ない利点があります。それ以外にも、心血管疾患抑制効果、代謝への悪影響がない、臓器血流(脳、冠、腎)の増加作用なども期待できます。

大石 Ca拮抗薬のNa利尿効果の根拠は、腎血管拡張による糸球体ろ過量が増大することです。英国高血圧学会のガイドライン(BSH2006)では、既にこのようなCa拮抗薬の役割が反映され、非常に分かりやすいシエマが用いられています(図6)。BHS2006では、ABCDで処方薬が分類されています。即ち、AはACE阻害薬かARB、Bはβ遮断薬、CはCa

生活習慣修正により期待される血圧低下

体重減少	DASH食	塩分制限	運動	節酒
BMIを18.5～24.9に保つ	果物、野菜を豊富に、また飽和脂肪酸を減じた低脂肪食を摂る	食塩6g/日未満	早足などの有酸素運動(ほぼ毎日30分以上)	ビールなら720mL/日 ワインなら300mL/日

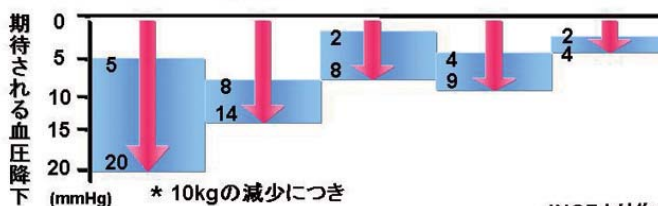


図5

JNC7より作成

拮抗薬、Dは利尿薬(Diuretics)です。BHSでは、AとBをグループ、CとDを別のグループとして分類しています。その理由としてβ遮断薬(B)はレニンの活性を抑制しますので、ACE阻害薬、ARB(A)と同様にRA系を抑制する薬剤として分類され、Ca拮抗薬(C)は先ほど申しましたようにNa利尿効果を発揮しますので、利尿薬(D)と同様に分類されています。したがって、塩分が貯留するタイプの高齢者や黒人に対してはCかDから開始することが推奨されています。一方、RA系が亢進している白人や55歳未満の若い方には、Aから開始します。2004年度のBHSガイドラインではAとBは同等に扱われていましたが、2006年の改定版では、β遮断薬の第一次薬としての有用性に疑問符が打たれました。また、BHSでは費用対効果からAの中でも、ACE阻害薬を優先して用いることが推奨され、ACE阻害薬により副作用などが発現した場合にARBを使用することが推奨されています。また、これらの第一次薬を用いて十分な降圧効果が得られなければ、第一次薬で用いられなかったグループの薬剤を用います。さらに効果が十分得られなければ、A(or B)とCとDを組み合わせます。さらに併用する場合は、別のクラスとして、α遮断薬やスピロノラクトンを用いるというカスケードです。これは非常に分かりやすいものだと思います。

British Hypertension Society guideline 2006

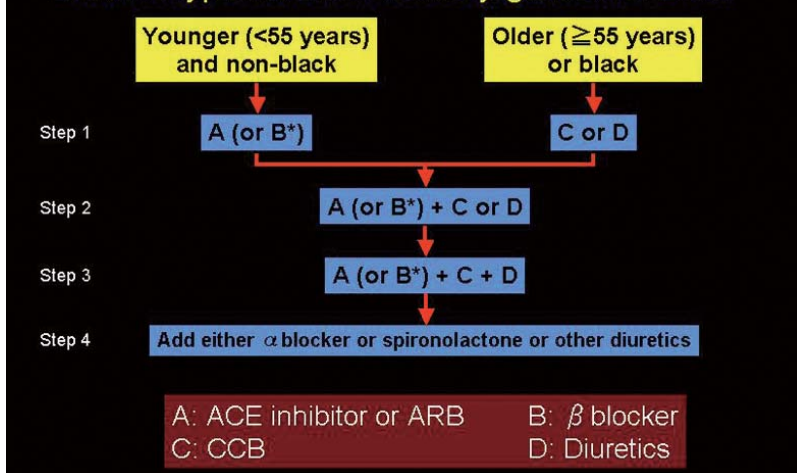


図6



CKDの及ぼす影響

朔 先日、日本腎臓学会からCKD診療ガイドが発表され、CKDをターゲットとした診断法・治療法がでてますが説明をお願いします。

大石 本年度、GFRを推定する式として" $GFR (mL/min/1.76m^2) = 175 \times age^{-0.203} \times sCr^{-1.154} \times 0.741$ "というMDRD式が発表されました(表2)。昨年は下線部分の係数として"175"が"186"、"0.741"が"0.881"となっていました。つまり、昨年までの計算式に比べて、GFRが30%程度少なく計算されますので、CKDに該当する割合が増加します。血清クレアチニン値1.0mg/dLの患者は通常、腎機能が正常と考えられますが、例えば70歳、女性、血清クレアチニン1.0としてMDRD式で計算すると、推定GFRは40.6 mL/min/1.76m²となりますので、ステージ3のCKDになります。この患者がCKDを免れるためには、尿蛋白や尿潜血が無く、血清クレアチニン値が0.7mg/dL以下になることが必要になります。

朔 CKDは動脈硬化を促進するのですか？

それに関するエビデンスをコメントいただけますか？

大石 私の外来で行った臨床研究NOAH-studyという高血圧患者を対象とした調査で、CKDを有する高血圧患者ではCKDでない患者に比べてPWVが増加し、推定GFRとPWVが有意な逆相関を示しますので、腎機能が低下するほど、動脈硬化が進展することが明らかになりました。イベントを脳卒中と心臓病と定義し、CKDと5年間のイベント発現率との関係についても調査しました。CKDを有する高血圧患者はCKDでない患者に比べてイベントが約2倍増加し、CKDステージに関わらず予後が悪化しました。PWVが高値を示すCKD患者では、更にイベントが増加しました。このように、高

血圧患者においてCKDの存在は動脈硬化および脳心血管病のリスクとなりますので、CKDを改善する治療が必要不可欠です。

朔 日本高血圧学会のガイドラインJSH2004では、CKDを合併する高血圧の治療計画が出されています。糖尿病合併例ではアルブミンを測定することが推奨されます。糖尿病を合併していない患者では尿蛋白の定性試験を行い、+以上であれば、尿蛋白を測定します。CKDの降圧療法はACE阻害薬およびARB(RA系抑制薬)が第一薬となります。ただし、血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上では最小用量より投与すると記載されていますが、最小用量の判断が難しいのですか？

大石 クレアチニンが高ければRA系抑制薬を使いにくいという先生方も多く、そこで、8分の1量からのステップアップ療法を提案させていただきます。慢性心不全のβ遮断薬療法と同様ですね。ARBのバルサルタンを例にしますと、10mgから開始し、忍容性が確認できれば通常用量までステップアップします。今のところ、私の外来ではこの方法による治療で事故が生じたことはありません。また、RA系抑制薬による降圧治療により血清クレアチニン値で30%以上、血清カリウム値5.5mEq以上増加した場合には、直に腎臓専門医に相談ください。このような問題が生じなければ、RA系抑制薬を続行いただきますが、降圧効果が十分得られない場合にはCa拮抗薬か利尿薬を併用することが推奨されています。最終的な目標は血圧を130/80mmHg未満(尿蛋白1g/日以上では125/75mmHg未満)にコントロールし、尿蛋白を減少させることです。

朔 一昔前までは腎障害のある患者に対してRA系抑制薬は禁忌と言われていました。しかし、RENAAL試験では、ロサルタンはプラセボに比べて有意に腎臓イベントのリスクが16%減ることが示され、MARVAL試験では、バルサルタンがアムロジピンに比べて尿蛋白を抑制することが示されました。また、本邦でも、CASE-J試験のサブ解析において、カンデサルタンがアムロジピンに比べて腎機能が悪化した患者ほどリスクを抑制することが示されています。しかしながら、ARBを用いた大規模臨床試験の問題点は海外で実施されたものが多く、本邦における承認用量の最大用量、もしくは、承認用量を超える高用量のARBが投与されていることです。そういったエビデンスを本邦での治療に役立ててよいか、先生はどう思われますか？

大石 カンデサルタンのデータでは、降圧効果は32mgで頭打ちになりますが、尿蛋白低下作用は96mgまで増加し続けることが明らかにされていますし、バルサルタンでは、640mgまで用量依存的にアルブミン排泄量を低下させることが示されています。しかしながら、日本ではカンデサルタン12mg、バルサルタン160mgしか処方できませんので、ARBの真の効果を得るには4倍以上と用量に限界があります。JSH2004のCKDを

慢性腎臓病(CKD)の定義

1. 構造又は機能の異常；GFRとは関係なく、3ヵ月以上続く組織、尿・生化学・画像所見の異常
2. 原疾患にかかわらず、GFRで60mL/分 未満

MDRDの簡易式

$$GFR (mL/min/1.76m^2) = 175 \times age^{-0.203} \times sCr^{-1.154} \times 0.741$$

(×0.742: 女性)

血清Cr=1.0は正常か？

$$70歳、女性、血清Cr 1.0 なら 推定GFR = 40.6 mL/min/1.76m^2$$

もしCKDとならないようにするためには??

尿蛋白(-)、尿潜血(-)、血清Cr=0.7

表2



合併する高血圧の治療計画には、腎臓専門医へのコンサルテーションが記載されています。腎臓専門医に紹介することが望ましい基準は表3に示す3項目で、これらは全て末期腎不全の危険因子となりますので、注意が必要です。

腎臓専門医に紹介することが望ましい基準

- ESRDの危険因子 -

- ① 2+以上もしくは0.5g/g Cr以上の蛋白尿
- ② eGFR 50mL/min/1.73m²以下
(血清Cr 1.4 mg/dL 以上)
- ③ 蛋白尿と血尿がともに陽性(1+以上)

一口メモ

表3

糸球体内圧とCa拮抗薬

大石 糖尿病や動脈硬化性疾患における糸球体内圧の特徴を解説します。血液はまず輸入細動脈から糸球体に入り、糸球体でろ過が行われ、残りの血液が輸出細動脈から出ていきます。糖尿病や動脈硬化性疾患では、輸入細動脈が自動調節能の破綻によって拡張する一方で、輸出細動脈は拡張しません。従って、血流は糸球体に多く流入して、排出されにくいことになります。その結果、糸球体高血圧による過ろ過が生じ、蛋白も一緒にろ過され、尿蛋白が生じるわけです。ARBが腎保護効果を有する理由は、輸出細動脈にAT1受容体が非常に多く存在する為です。ARBが血管収縮作用のあるアンジオテンシンIIの輸出細動脈への作用を抑制するために、糸球体内圧を低下させて尿蛋白を減少することが可能です。一般的にL型Caチャネルのみに拮抗する薬剤が多く使用されています。L型Caチャネルは末梢の血管平滑筋に多く分布しますので、降圧効果を期待する上では重要です。輸入細動脈にはL型・N型・T型の3種類のCaチャネルが分布しますが、輸出細動脈にはL型は存在せず、N型とT型Caチャネルだけが分布しています。したがって、L型Caチャネル拮抗薬(ニフェジピン、アムロジピンなど)は輸入細動脈を拡張し、輸出細動脈を拡張しませので、糸球体高血圧を改善できません。一方、L型に加えて、N型Caチャネルに作用するCa拮抗薬(シルニジピン、ベニジピン)やT型Caチャネルに作用するCa拮抗薬(エホニジピン、ベニジピン)は輸出細動脈も拡張しますので、糸球体高血圧を低下することが出来ます(図7)。T型やN型Caチャ

輸出細動脈拡張による糸球体高血圧の是正

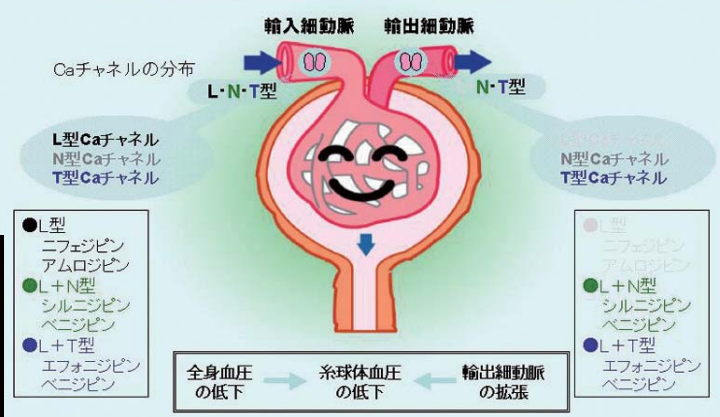


図7

ネルはAT1受容体ほど分布していませんので、ARBほどの輸出細胞脈拡張作用は期待できませんが、軽度の腎障害に対しては、T型やN型Ca拮抗薬でも十分有効であると考えられます。

Ca拮抗薬の中でもベニジピンはNO産生や、T型Caチャネル阻害によるアルドステロン分泌抑制効果によって、近位尿細管や集合管におけるNa再吸収の抑制作用を示します。

朔 減塩や利尿薬の処方が困難な症例には、Na利尿効果を有するCa拮抗薬を処方の方が有効ですね。CKD治療において重要な点は糸球体内圧の適正化と減塩ですね。糸球体内圧の低下には"全身血圧の低下"と"輸出細動脈の拡張"が寄与し、後者にはARBに加えて、T型Caチャネルを阻害するCa拮抗薬も有効です。また、NOはNa利尿効果を有しますので、NOを産生するT型Ca拮抗薬であるベニジピンがCKD治療に有効であると考えられますね。では、T型Ca拮抗薬とL型Ca拮抗薬の腎保護効果を比較するためにABC (Amlodipine Benidipine Changeover)-Study (Hypertens Res 2007,30: 797-806)のご紹介をお願いします(図8)。

大石 本研究では、アムロジピン5mgの服用中によりJSH2004の至適血圧を達成していない本態性高血圧患者58例に対してアムロジピンをベニジピン8mgに切替えて血圧および腎機能の変化を観察しました。患者背景の特徴は糖尿病31%、高脂血症38%で、降圧薬は平均2.1剤処方されていました。アムロジピン5mgからベニジピン8mgに切替え後、収縮期血圧で11.9mmHg、拡張期血圧で8.8mmHg、平均血圧で9.8mmHg、何れも有意な低下を認めました。JSH2004の至適血圧に到達した割合は全体で約30%、高齢者では約50%、腎機能障害に対する効果としては、推定GFRに影響せずに尿蛋白を39%低下しました。RA系抑制薬の併用の有無で検討した結果、ベニジピンとRA系抑制薬との併用例において尿蛋白を大きく低下することが示されました。食塩感受性高血圧のモデル動物であるDahl食塩感受性ラットにおいて、ベニジピンと降圧効果を示さない用量のARBを併用した群では血圧および尿中アルブミン排泄量が有意に低下したのに対し、アムロジピンではそのような傾向を認め

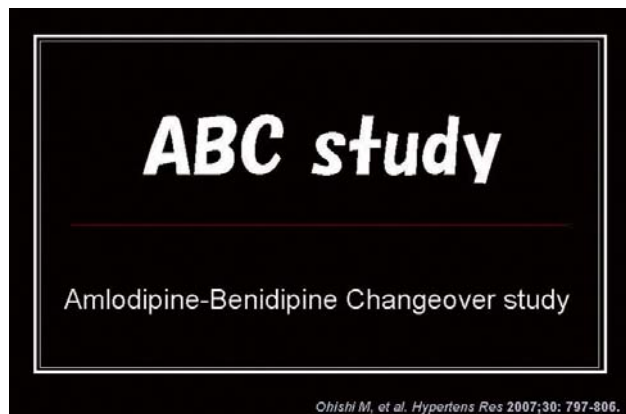


図8

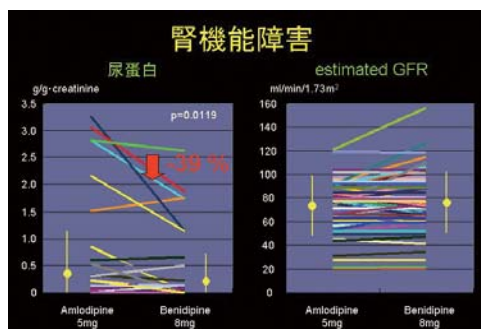
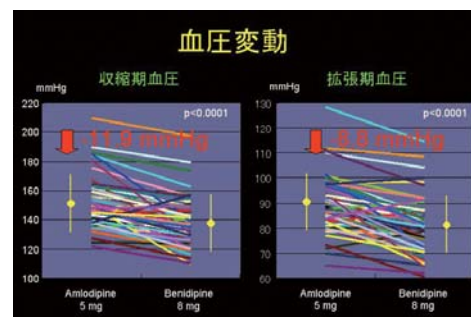
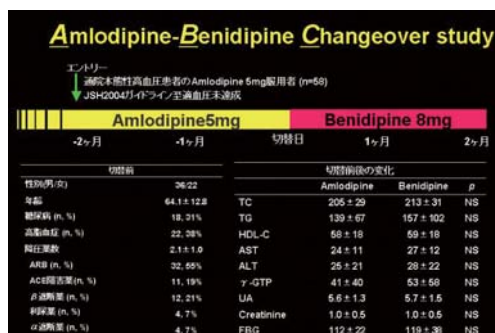
ませんでした。また、ベニジピン8mg投与により尿蛋白減少に有効な症例の特徴についても解析しました。糖尿病合併例、切替え時に尿蛋白排泄量が多い症例およびGFRが低下している症例であれば、ベニジピンの腎保護作用が効果的に得られることが示されました。

朔 CKDの治療方針についてまとめます。JSH2004でも推奨しているように、ARBが第1選択薬となります。しかし、ARBは高用量でなければ真の効果が得られないと報告されていますし、CKDではレニン・アンジオテンシン系が抑制傾向であるといわれています。従って、ARBで十分な効果が得られないことがあります。その後の治療としては、ABCDルールに則りCa拮抗薬もしくは利尿薬の併用となりますが、利尿薬は腎機能低下例では投与しにくいと、Ca拮抗薬の投与が優先されます。Ca拮抗薬の中でもT型Caチャンネルを抑制し、利尿効果も併せ持つタイプの薬剤がARBとの相性も良いと考えられます。ベニジピンはT型Ca拮抗薬であり、単独でも腎保護作用が認められますので、ARBと併用するうえで有用ですね。大石先生、今日の講演でCa拮抗薬の使い方や将来性が明らかにされたと思います。ベニジピンは糖尿病合併例で尿蛋白が多い患者が、尿蛋白減少効果に寄与するとのことですが、血圧の違いは寄与しなかったのでしょうか？

大石 様々な解析方法で検討しましたが、ベニジピンは切替え前の血圧や、血圧低下度や、投与後にコントロールされた血圧の値に関わらず、尿蛋白が減少しました。このことから、ベニジピンは血圧に依存せずに尿蛋白を減少すると考えられます。

朔 今、話題の抗アルドステロン拮抗薬には触れられませんでした。如何でしょうか？

大石 ACEやARBにスプロラクトンやエプレレノンに組み合わせた処方しますと、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を完璧にブロックするため、自検例でも優れた尿蛋白減少効果を確認しています。しかしながら、血清K値が急激に上昇するため危険を伴いますので、専門医が十分のコントロールする必要があると思います。



フロアからのご質問

CKDに対してARBの増量と同様に、ARBとACE阻害薬の併用は有効でしょうか？

大石 ACE阻害薬もしくはARBを高用量投与した群とACE阻害薬とARBのそれぞれ半量を併用した群で検討したことがありますが、併用した場合のほうがより尿蛋白が減少しています。

フロアからのご質問

拡張期血圧に対する治療について教えていただけますか？

大石 拡張期血圧を下げる必要があるかどうかが重要です。収縮期血圧が140mmHg以下である場合は拡張期血圧が高くても問題ないと思いますが、収縮期血圧が160mmHg程度で、拡張期血圧も高い場合は降圧する必要があります。収縮期血圧と拡張期血圧の差が少ない場合は体液貯留型であることが多いので、塩分を取り除くため、少量の利尿薬の併用が有効と考えられます。

Prof. K. Saku's commentary

今日の話のまとめますと、腎保護のゴールは確実な降圧と輸出細動脈を拡張することです。ARBに加えて、ABC-Studyでも検証されたT型Caチャンネルに作用するベニジピンなどのCa拮抗薬の併用が重要と思われます。