

# 高用量ARBの使用経験



竹内内科・循環器科  
竹内素志

# ARBを用いた大規模臨床試験(心血管系疾患に対する抑制効果)

高血圧

LIFE  
SCOPE  
VALUE  
ONTARGET

糖尿病 / 腎臓

RENAAL  
IDNT  
IRMA  
MARVAL  
ABCD-2V  
NAVIGATOR  
ONTARGET  
DIRECT  
ROADMAP

冠動脈疾患 /  
心筋梗塞

OPTIMAAL  
Val-PREST  
VALIANT  
ONTARGET

うっ血性心不全

ELITE &  
Val-HeFT  
CHARM

## 表 6. 降圧薬の積極的適応と根拠となる臨床試験 / ガイドライン

強制的適応の ハイリスク患者*	推奨される降圧薬						根拠となる臨床試験†
	利尿薬	遮断薬	ACE 阻害薬	A R B	Ca 拮 抗 薬	アルド ステロン 拮抗薬	
心不全							ACC/AHA 心不全ガイドライン, MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, Val-HeFT, CHARM, RALES
心筋梗塞後							ACC/AHA 心筋梗塞後ガイドライン, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHEBUS
冠動脈疾患 ハイリスク							ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCENCE
糖尿病							NKF-ADA ガイドライン, UKPDS, ALLHAT
慢性腎不全							NKFガイドライン, Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
脳卒中の再発							PROGRESS

\* 降圧薬の積極的適応はこれまでに発表された臨床試験と臨床ガイドラインの成績に基づく。

また、これらの患者では血圧値と合併症をともにコントロールする。

† 特定の降圧薬のクラスについて有益性を証明した臨床試験を示す。

# 降圧薬の積極的適応と根拠となる臨床試験 / ガイドライン

強制的適応の ハイリスク患者*	推奨される降圧薬						根拠となる臨床試験†
	利尿薬	遮断薬	ACE 阻 害薬	A R B	Ca 拮 抗薬	アルド ステロン 拮抗薬	
心不全							ACC/AHA 心不全ガイドライン, MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, Val-HeFT, RALES, CHARM
心筋梗塞後			VALIANT ONTARGET				ACC/AHA 心筋梗塞後ガイドライン, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHEBUS
冠動脈疾患 ハイリスク			VALUE				ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCENCE
糖尿病							NKF-ADA ガイドライン, UKPDS, ALLHAT
慢性腎疾患							NKFガイドライン, Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
脳卒中の再発			VALUE ONTARGET				PROGRESS

\* 降圧薬の積極的適応はこれまでに発表された臨床試験と臨床ガイドラインの成績に基づく。

また、これらの患者では血圧値と合併症をともにコントロールする。

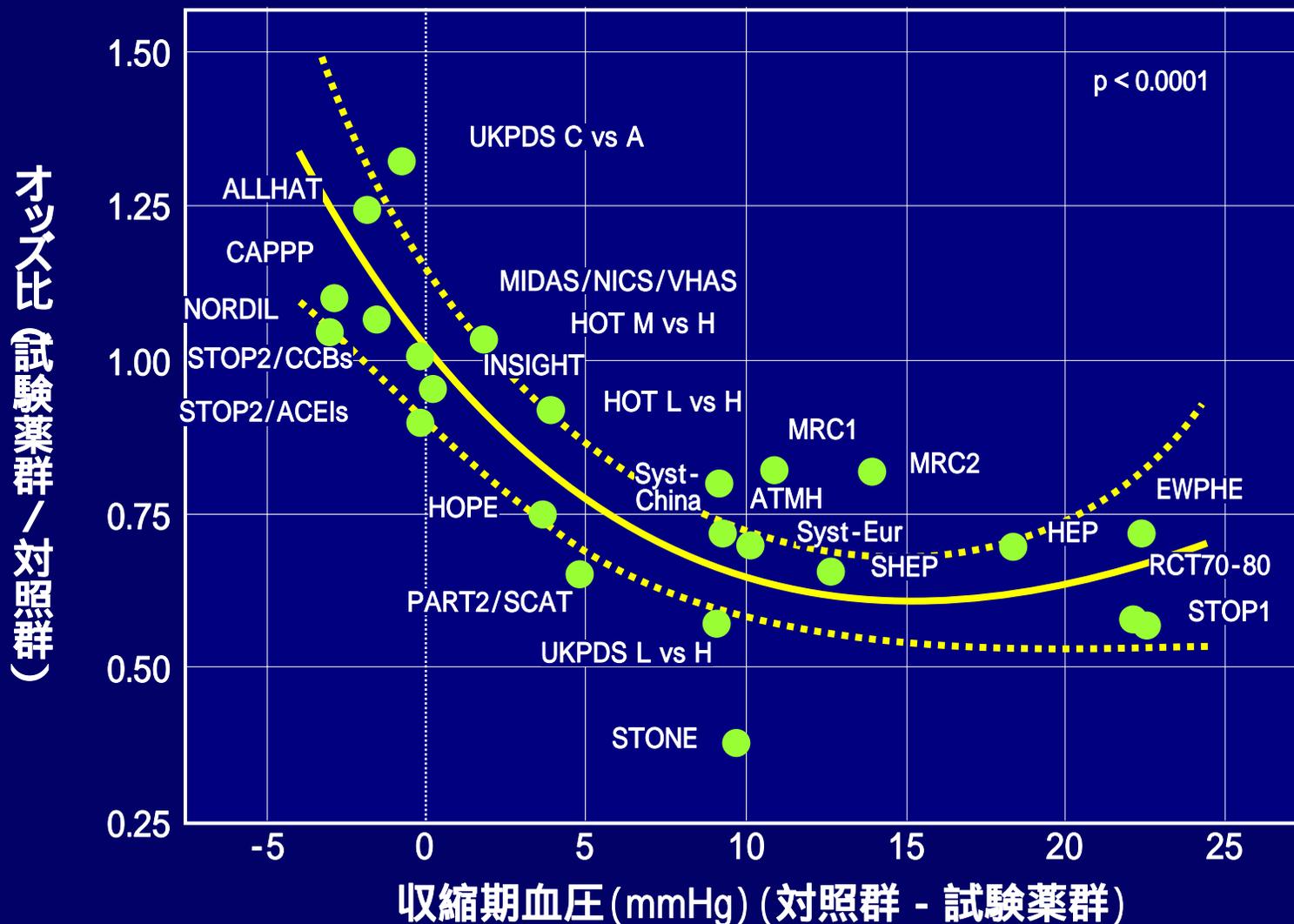
† 特定の降圧薬のクラスについて有益性を証明した臨床試験を示す。

# JSH2004の特徴

- ◆ より嚴重な降圧
  - 初診時の治療計画
  - 脳血管疾患、慢性腎疾患、糖尿病合併者
  - 高齢者
- ◆ 24時間にわたる降圧
  - 早朝高血圧
  - 逆白衣高血圧
- ◆ Ca拮抗薬、レニン・アンジオテンシン系抑制薬を中心とした併用治療
- ◆ 利尿薬の適切な利用

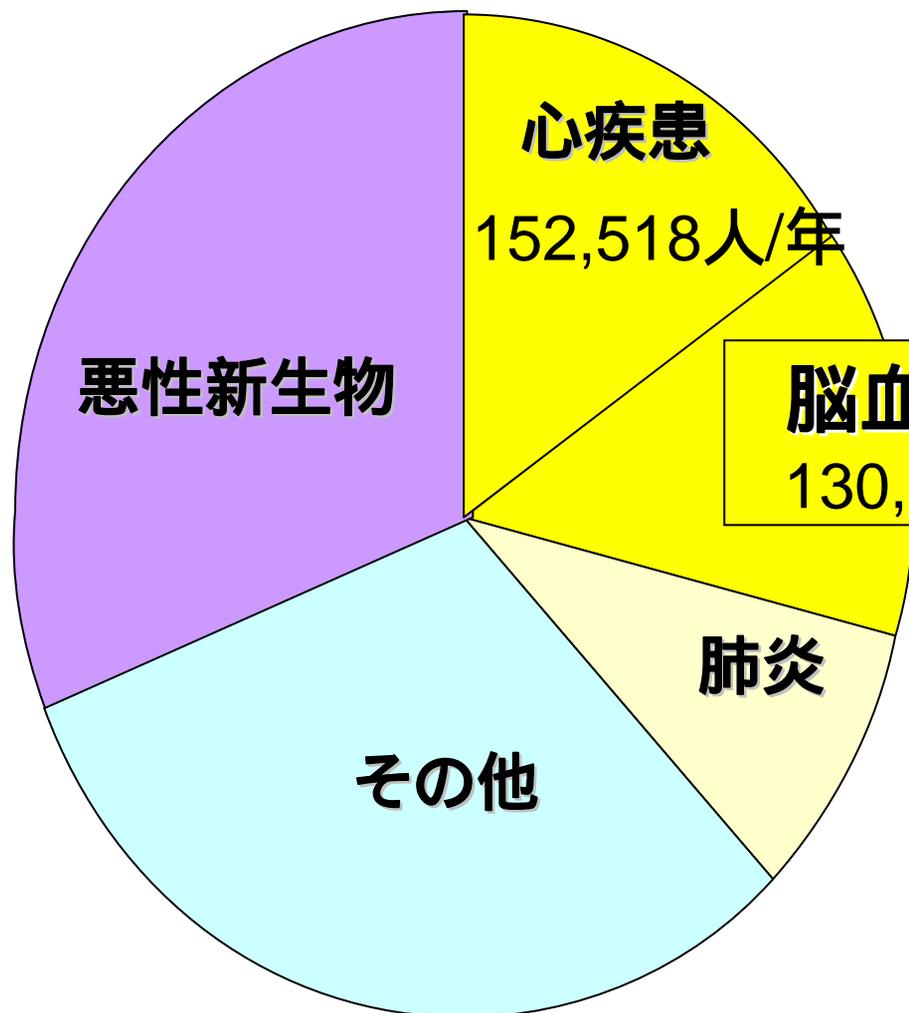
# 大規模介入試験における降圧薬治療の有効性

## 心血管事故

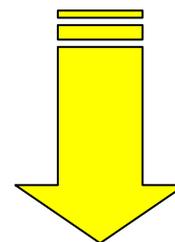


平成14年死亡総数  
982,379人/年

国民全体として  
収縮期血圧を  
**2mmHg**  
低下させると



脳血管疾患  
130,257人/年



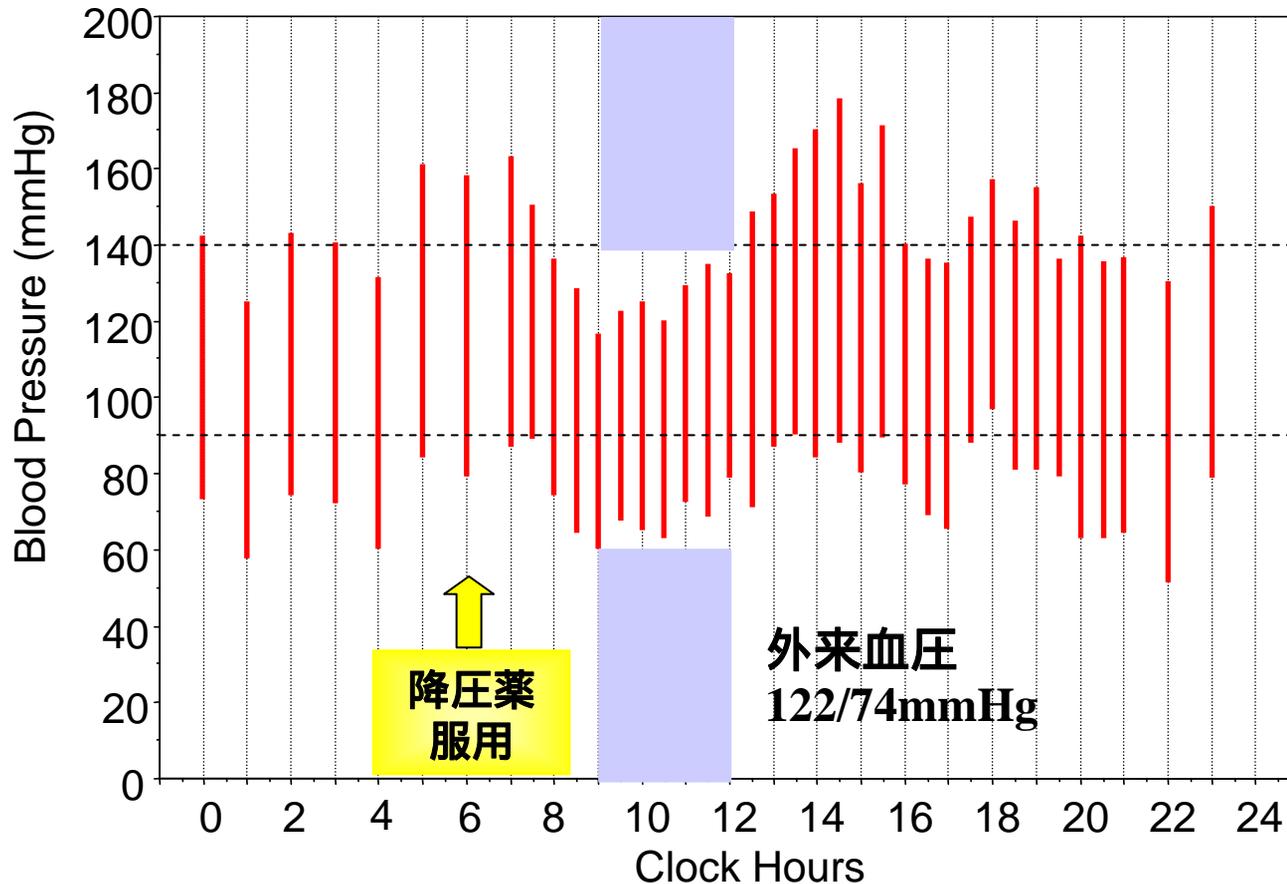
脳血管疾患の  
死亡数は年間約1万人、  
心疾患による死亡を合わせると  
年間約2万人  
減少する(健康日本21)。

## 血圧日内変動パターンの異常

- ・ 白衣高血圧 (white coat hypertension)
- ・ 夜間血圧異常  
(extreme-dipper, non-dipper, riser)
- ・ 早朝高血圧 (morning surge)
- ・ 仮面高血圧 (masked hypertension)

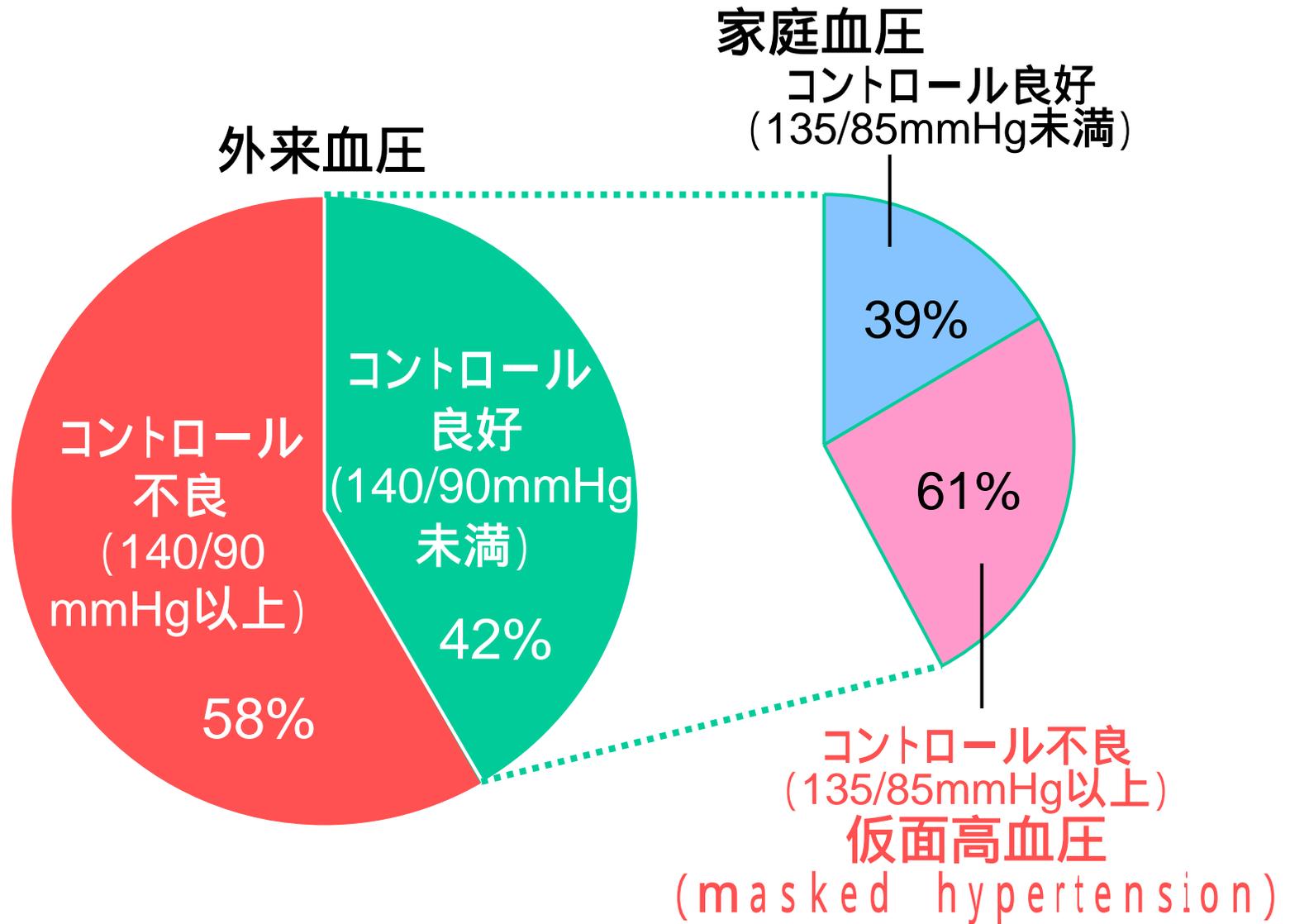
# 降圧剤服用中の仮面高血圧の一例(57歳、男性)

## Ambulatory BP monitoring (ABPM)による24時間血圧測定



外来血圧だけではなく、家庭血圧を指標とした高血圧治療が重要

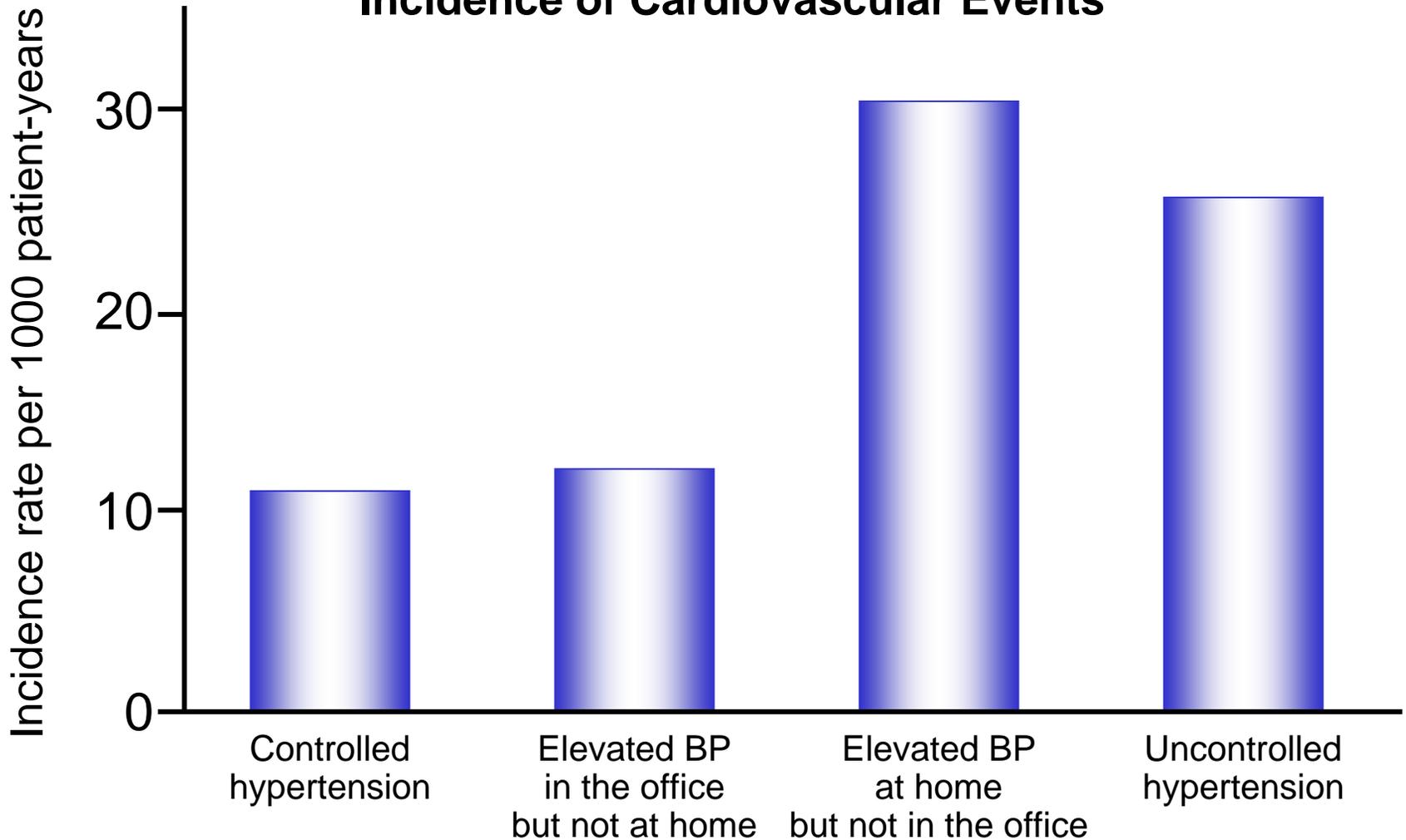
# 外来血圧と家庭血圧 (J-MORE研究)



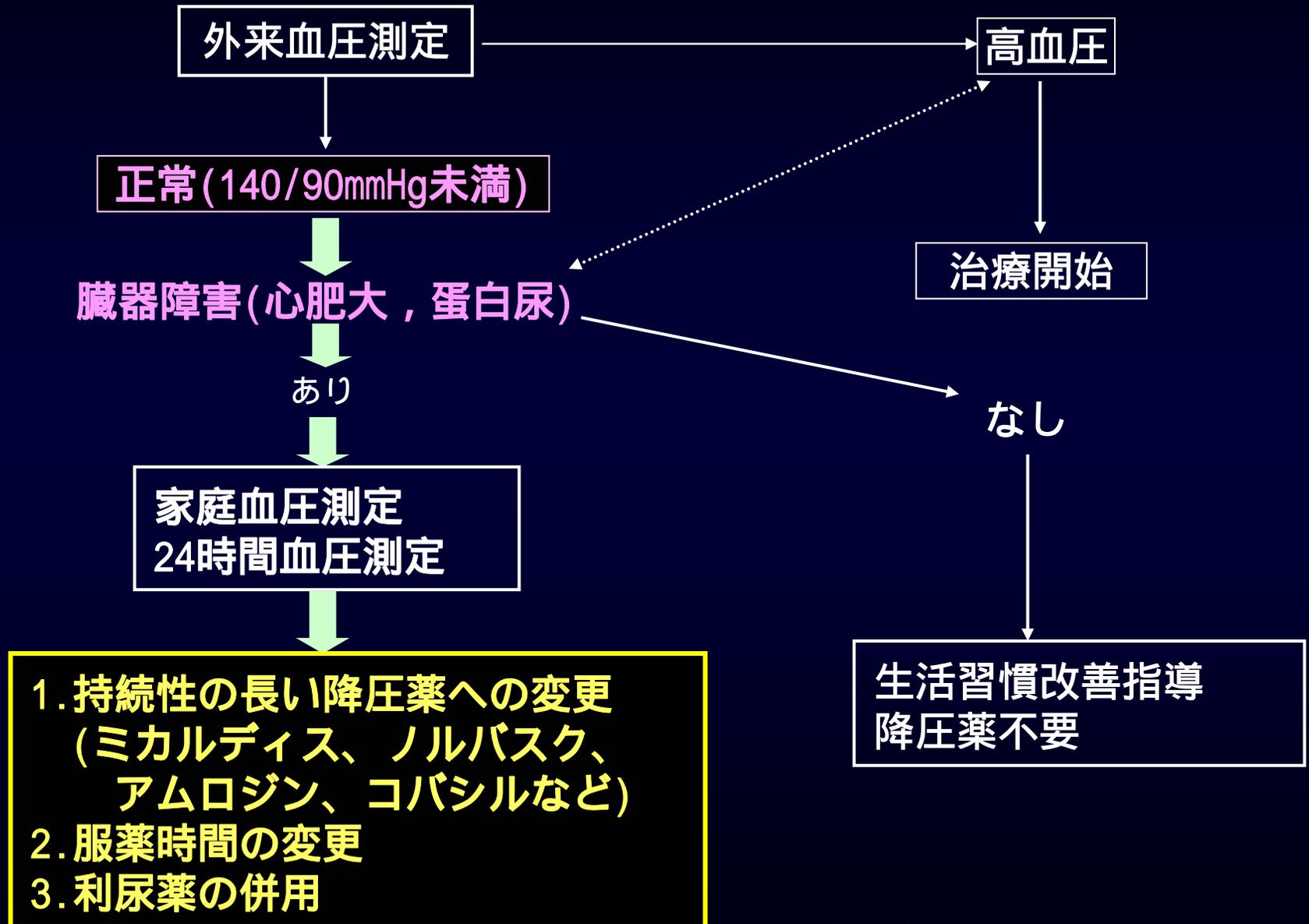
# SHEAF Study

(Self-Measurement of Blood Pressure at Home in the Elderly:  
Assessment and Follow-up)

Incidence of Cardiovascular Events



# 仮面高血圧の診断と治療のチャート



# 日本高血圧学会ガイドラインによる家庭血圧測定



## 血圧管理手帳



竹内内科・循環器科

### 血圧チェックシート

第 43 週目

7月17日	7月18日	7月19日	7月20日	7月21日	7月22日	7月23日
起床時 12:20	起床時 10:00	起床時 23:00	起床時 6:30	起床時 0:30	起床時 6:00	起床時 23:00
血圧値 116 / 81	110 / 72	110 / 78	123 / 85	118 / 82	120 / 80	116 / 79
脈拍 61	70	64	64	65	62	63
服薬チェック ✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
メモ(症状等)						
54.6kg	54.6kg	55.0kg	54.8kg	54.8kg	55.0kg	55.0kg

51

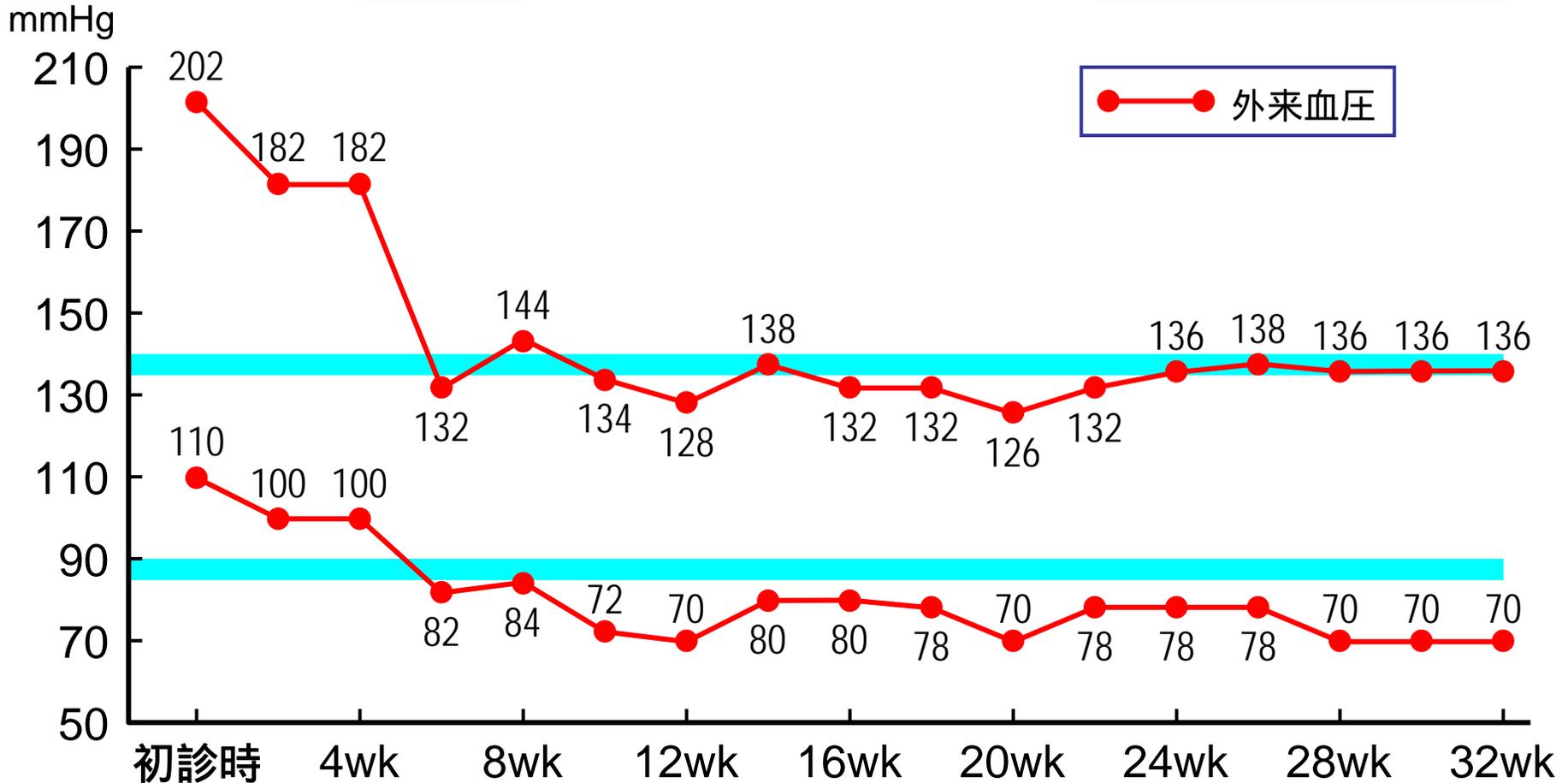
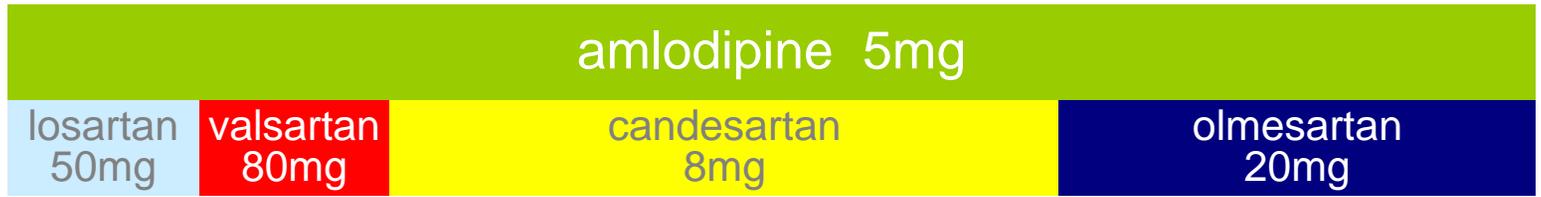
### 血圧チェックシート

第 44 週目

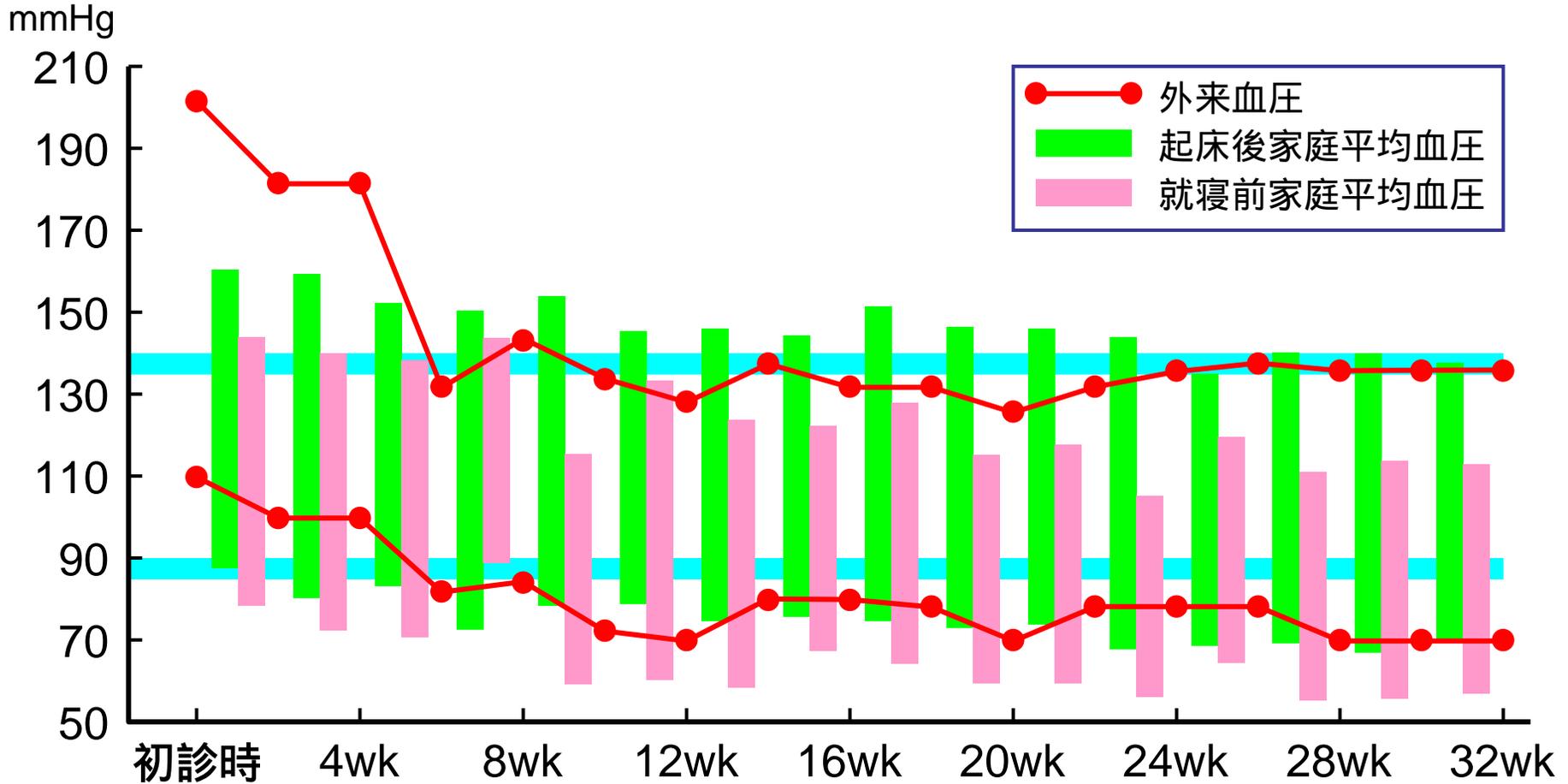
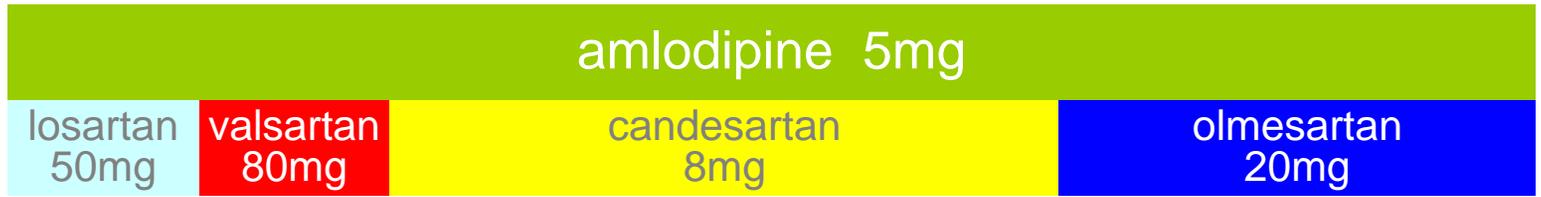
7月24日	7月25日	7月26日	7月27日	7月28日	7月29日	7月30日
起床時 6:00	起床時 8:00	起床時 23:00	起床時 10:00	起床時 7:30	起床時 1:00	起床時 23:30
血圧値 123 / 86	121 / 80	116 / 82	119 / 78	129 / 87	116 / 75	125 / 86
脈拍 62	66	62	63	60	74	59
服薬チェック ✓	✓	●	✓	✓	✓	✓
メモ(症状等)		薬食水の 忘れた。				
54.6kg	54.8kg		55.1kg	54.8kg	55.2kg	55.0kg

52

# Case 1. S.S. 65y.o. female

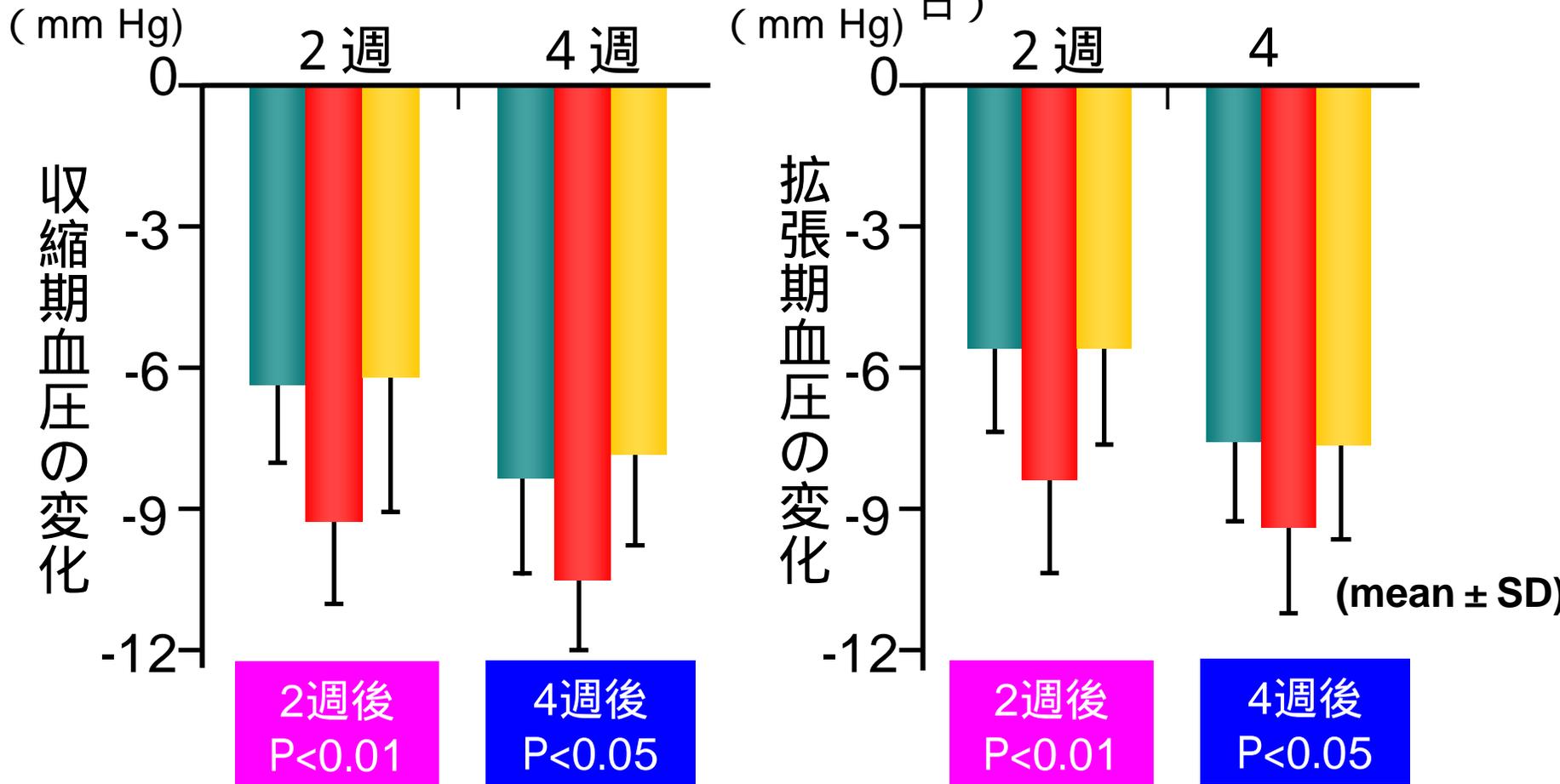


# Case 1. S.S. 65y.o. female

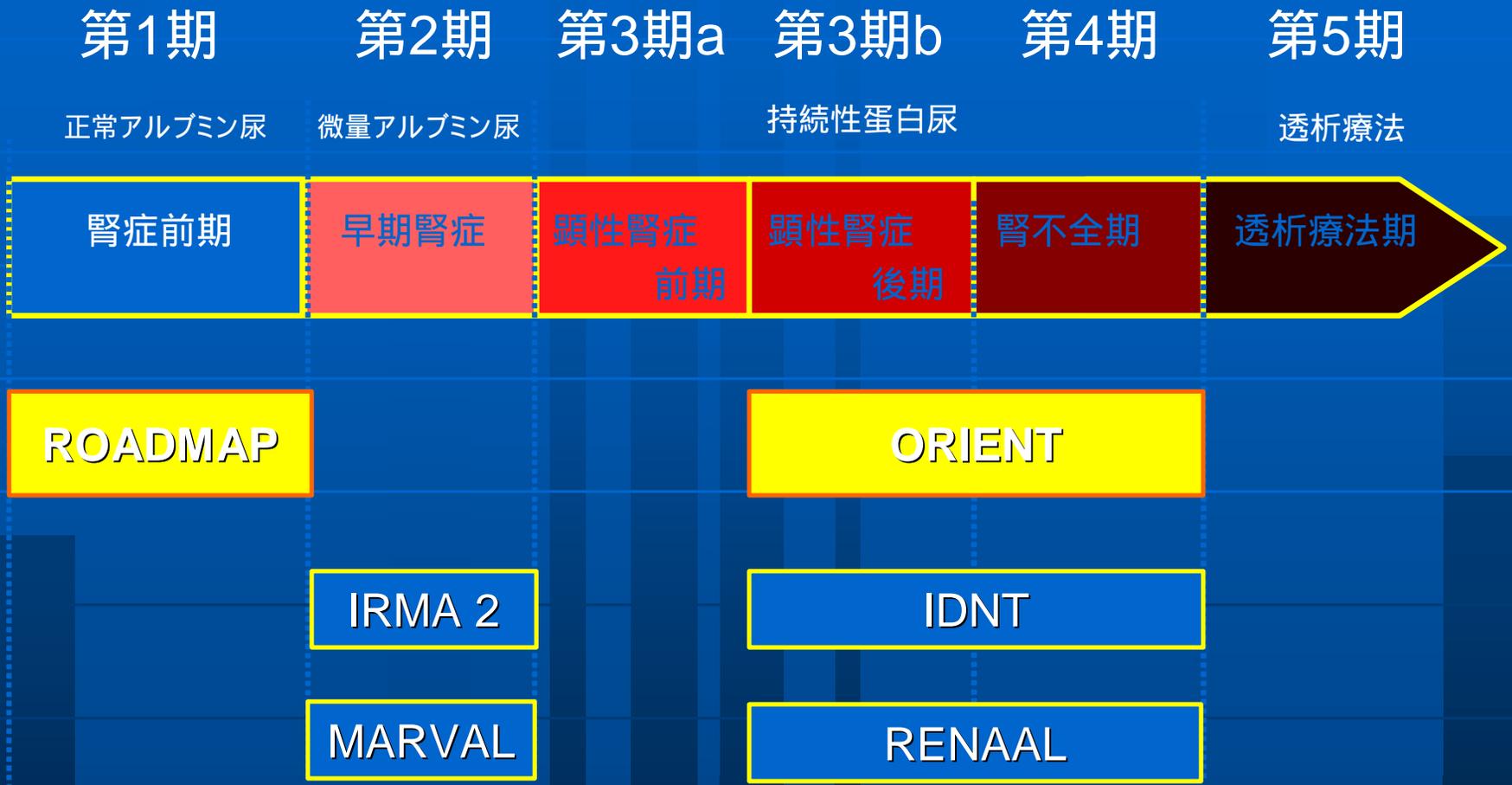


# ARB 3 剤の降圧効果 (24時間血圧)

■ バルサルタン (80mg/日)
 ■ ロサルタン (50mg/日)
 ■ テルミサルタン (40mg/日)



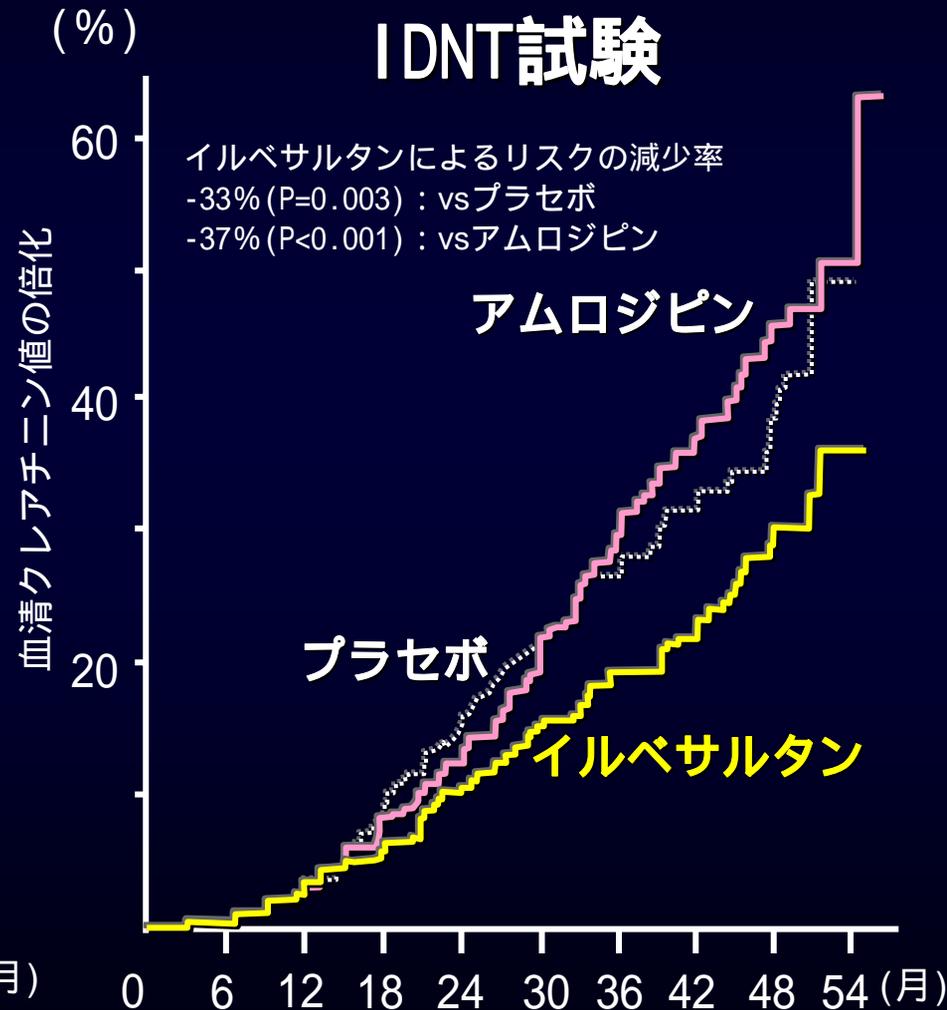
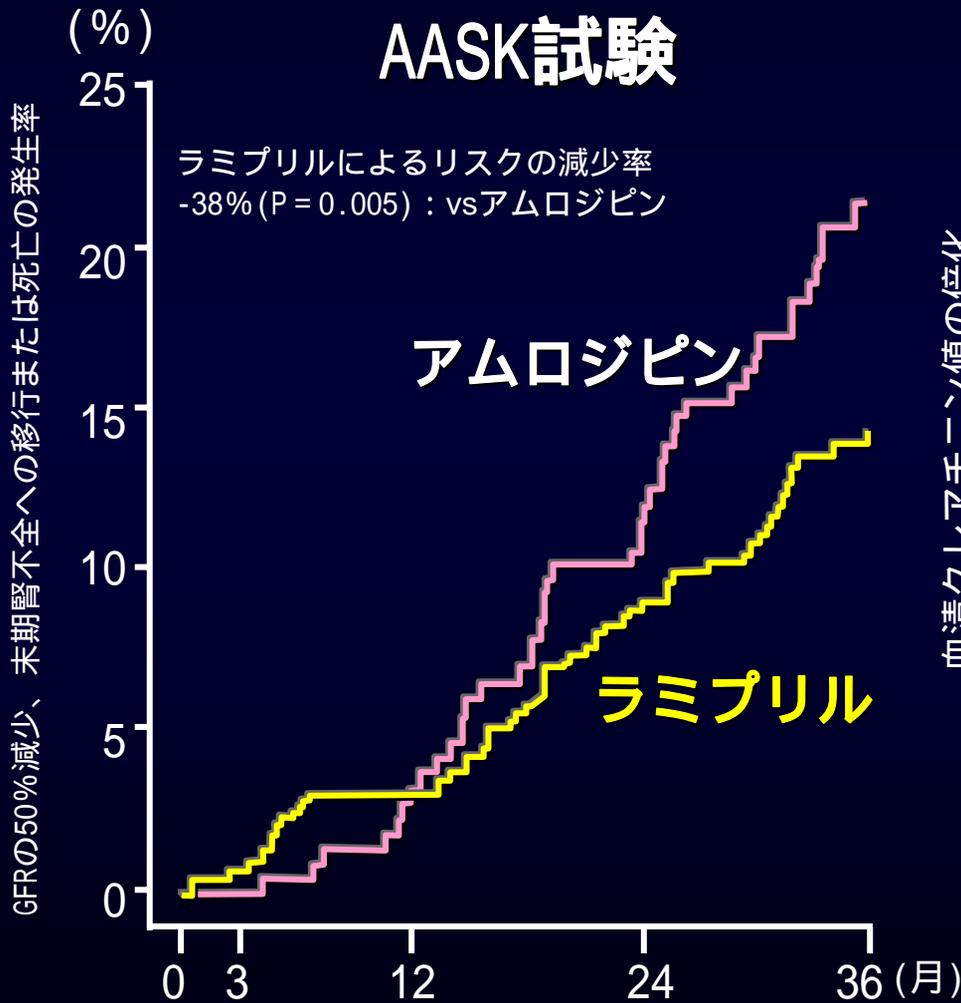
# 糖尿病性腎症の進展ステージ概念 および臨床試験相関



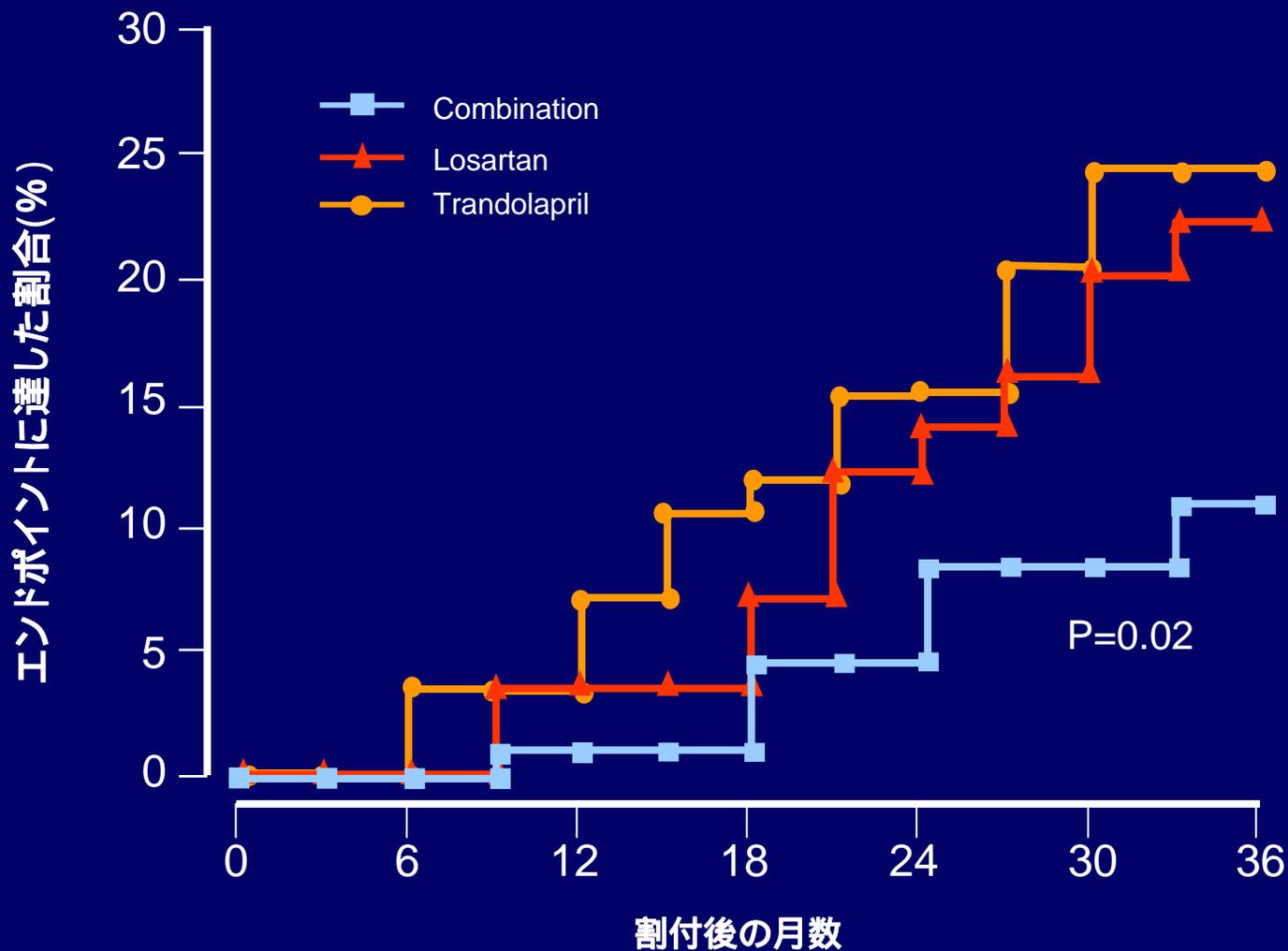
# RA系抑制薬 腎保護作用のエビデンス

高血圧性腎障害の進行抑制効果

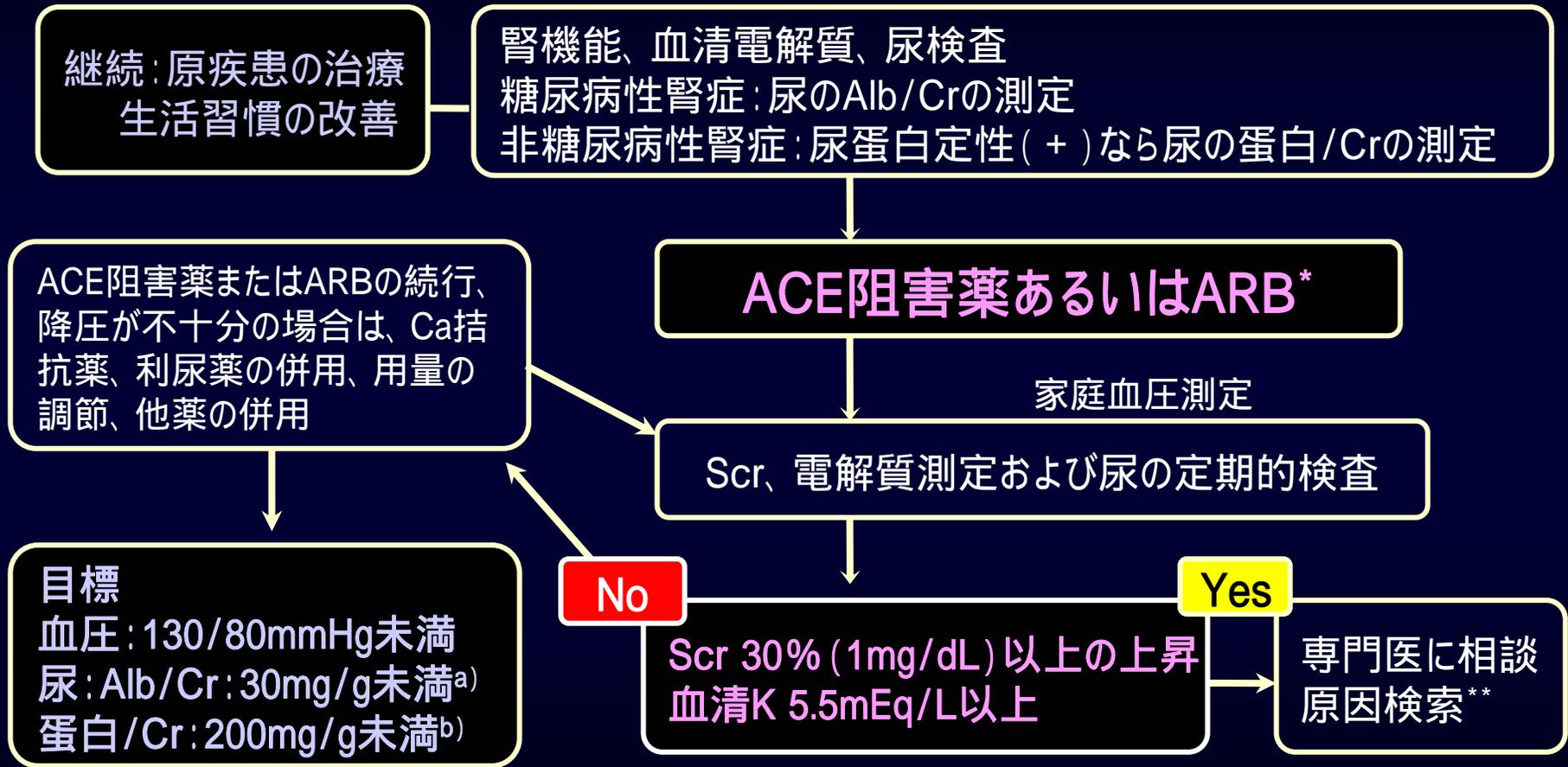
2型糖尿病性腎症の進展抑制効果



# 血清クレアチニンの倍増またはESRDに達した患者の割合 - COOPERATE -



# 慢性腎疾患を合併する高血圧の治療計画



\*血清クレアチニン値2.0mg/dL以上では最小用量より投与開始

\*\*原因: 腎動脈狭窄、NSAID、心不全、脱水、尿路異常など

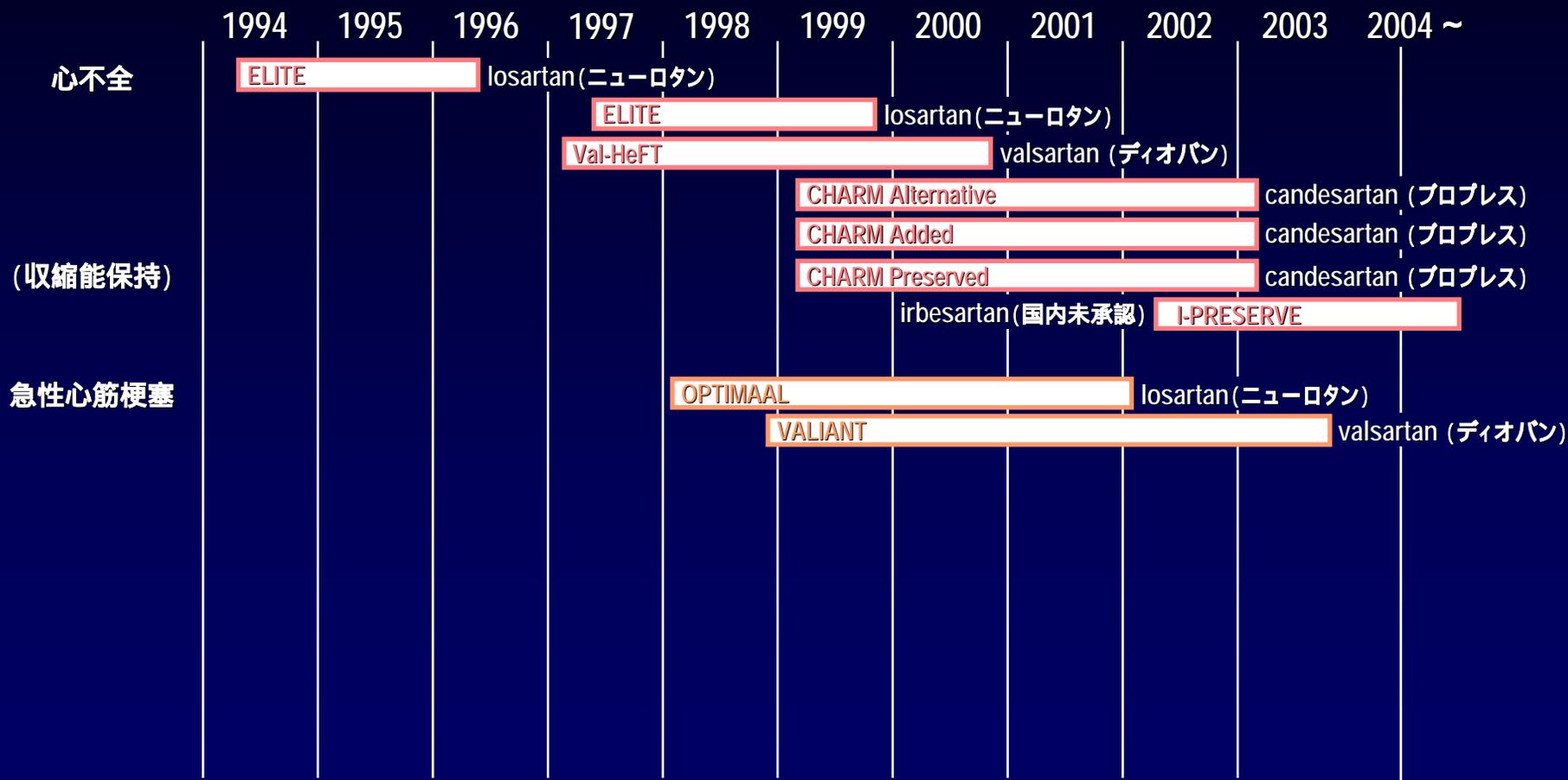
a) 糖尿病性腎症、b) 非糖尿病性腎症

Alb/Cr: アルブミン/クレアチニン比

Scr: 血清クレアチニン

- 症例 (腎不全)

# ARBの心不全や冠動脈疾患を 対象とした大規模臨床試験



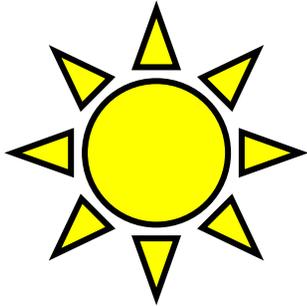
- 症例(心不全)

## まとめ

1. 血圧日内変動パターンの異常は、臓器障害や予後との関連が指摘され注目を集めている。
2. 外来血圧が正常でありながら24時間血圧が高い仮面高血圧は、脳心血管疾患のリスクである。
3. 外来血圧だけではなく、家庭血圧を指標とした高血圧治療が重要である。
4. 長時間作用性の新しいARB投与により外来血圧・家庭血圧ともに良好なコントロールが得られた。

- スライド予備

# 血圧日内変動を規定する要因



内因性の生体リズム

生活パターン

活動パターン

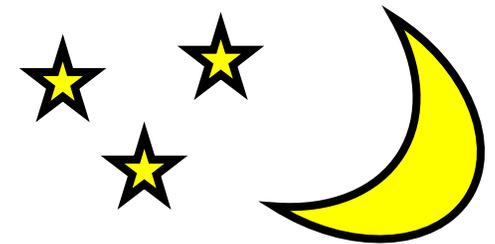
精神的要因

運動・姿勢

睡眠

疾患

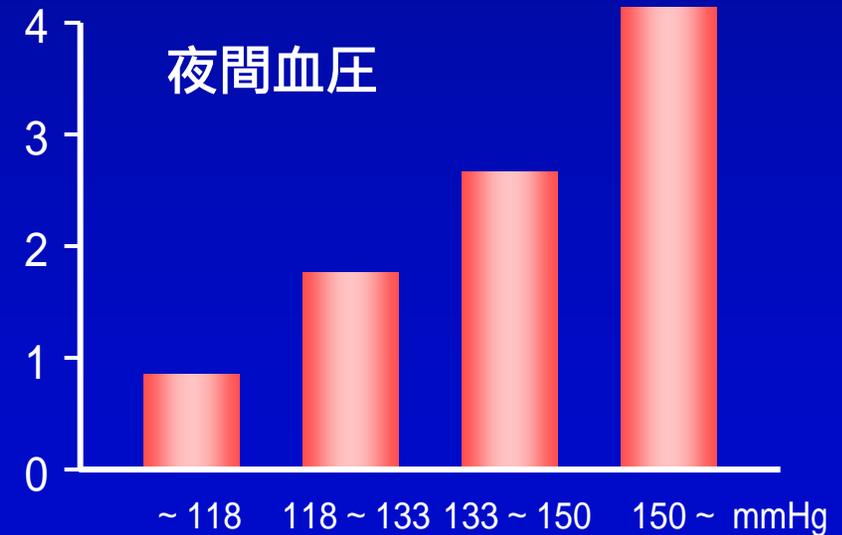
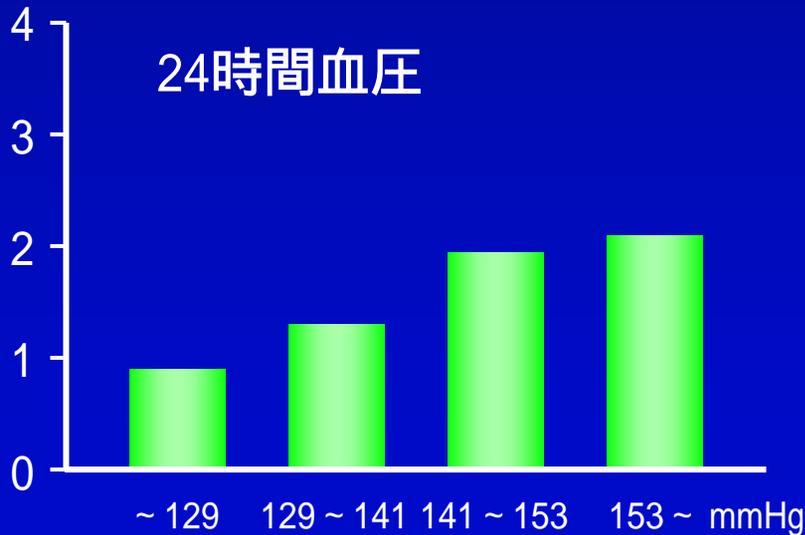
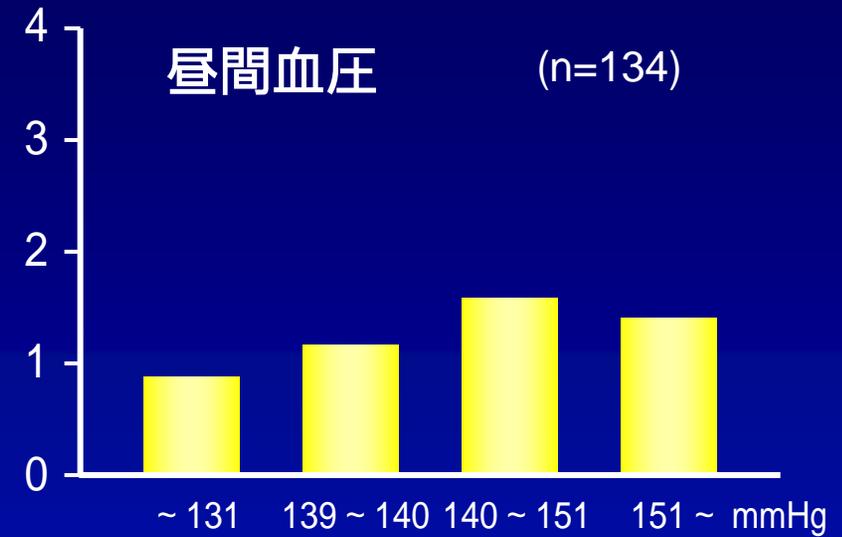
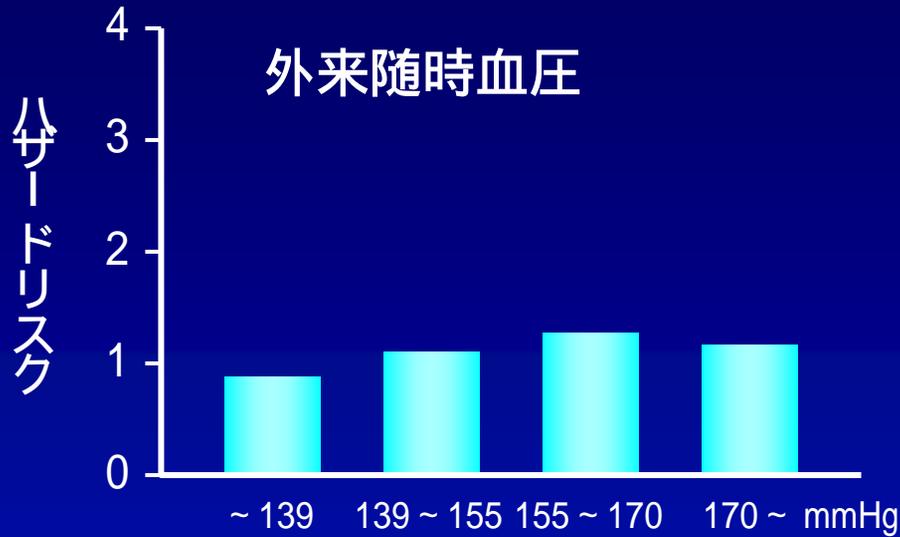
環境因子



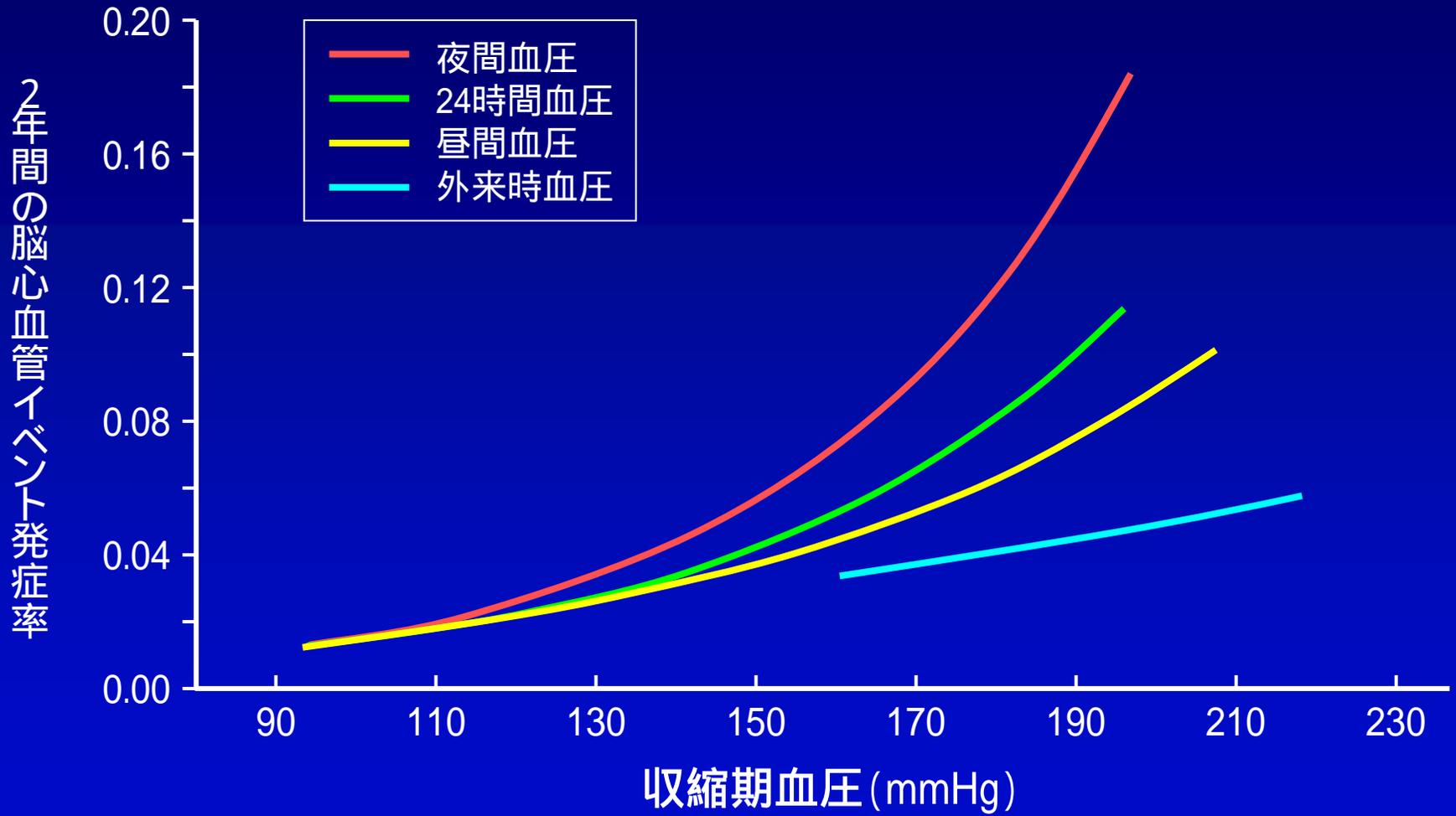
# 早朝における脳心血管事故

1. 交感神経系の賦活
2. RAA系の亢進
3. 血液粘調度の増加
4. 血小板凝集能の亢進

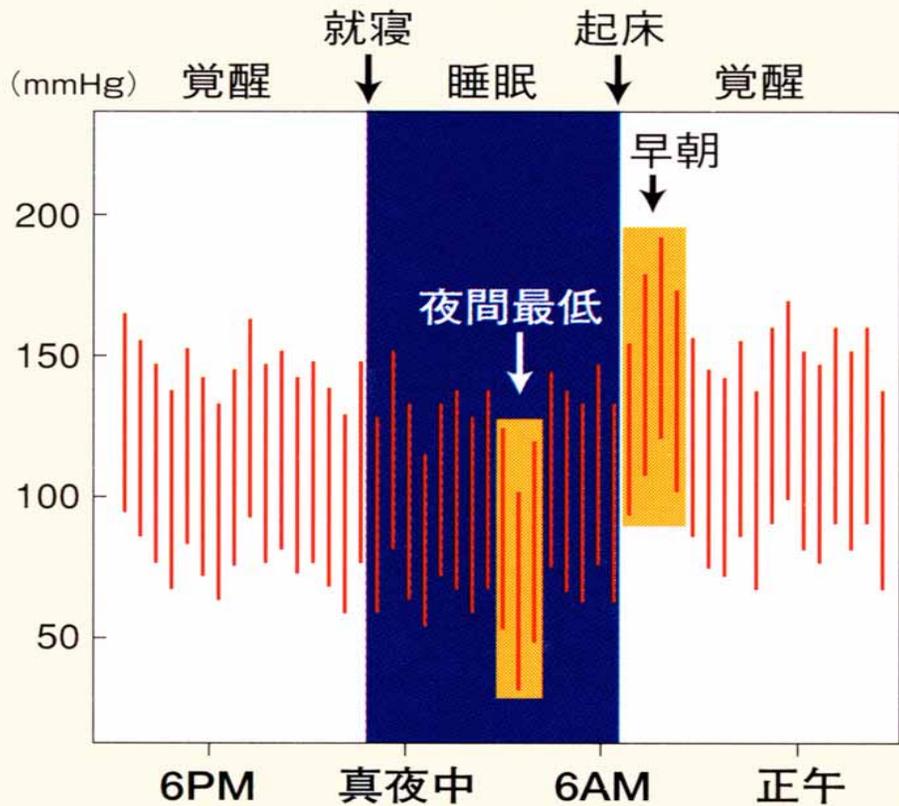
# 脳心血管イベント発症に対する各収縮期血圧値のリスク



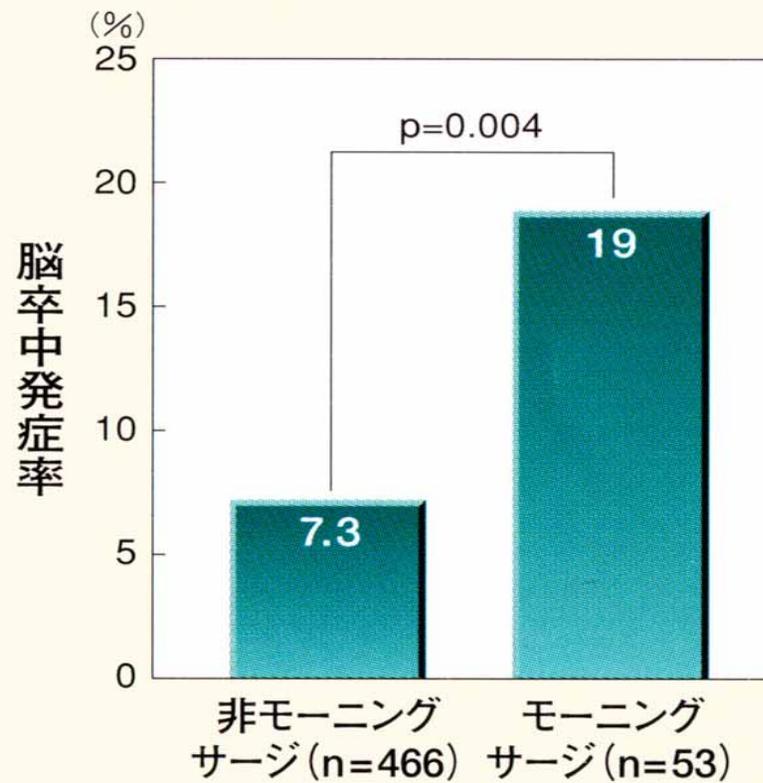
# Syst-Eur試験における外来血圧, 24時間血圧と脳心血管イベント発症率(プラセボ群, 2年間)



\* 脳心血管イベント発症率は性, 年齢, 合併病歴, 喫煙, 西欧住民で標準化



モーニングサージ：早朝血圧と夜間最低血圧との差が55mmHg以上



Kario K. et al., Circulation, 2003; 107: 1401.

早朝高血圧は脳心血管疾患のリスクである

# 異常な血圧日内変動パターンの機序

1. 高血圧性臓器障害の進行
2. 夜間交感神経活性の上昇
3. 食塩感受性の亢進
4. 自律神経障害 (Shy-Drager症候群、糖尿病性神経障害)
5. 睡眠時無呼吸症候群
6. 慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、慢性腎不全、腎移植

# 家庭血圧測定のガイドライン: 日本高血圧学会

- 家庭血圧測定条件設定の指針 -

**条件:** 家庭血圧は以下の条件で測定されることが望ましい

**朝:** 起床1時間以内

排尿後

座位(1-2分安静後) - 日常の座位

朝食前、**服薬前**

**晩:** 就床前

座位(1-2分安静後)

その他必要に応じて職場、夕食前(晩の服薬前)、深夜等

# 家庭血圧測定のガイドライン: 日本高血圧学会

- 家庭血圧測定条件設定の指針 -

## 評価:

家庭血圧は**135/80mmHg以上**をもって**高血圧**と診断し、**135/85mmHg以上**ならば**確実な高血圧**として降圧治療の対象とする。

一方、**125/80mmHg未満**を家庭血圧の**正常**とし、**125/75mmHg未満**を**確実な正常血圧**と判断する。

# 家庭血圧による高血圧基準値

日本高血圧学会ガイドライン

(JSH) : 135/85mmHg

米国合同専門委員会第7次報告

(JNC7) : 135/85mmHg

ヨーロッパ高血圧学会・心臓病学会

(ESH/ESC) : 135/85mmHg

# 家庭血圧測定のガイドライン: 日本高血圧学会

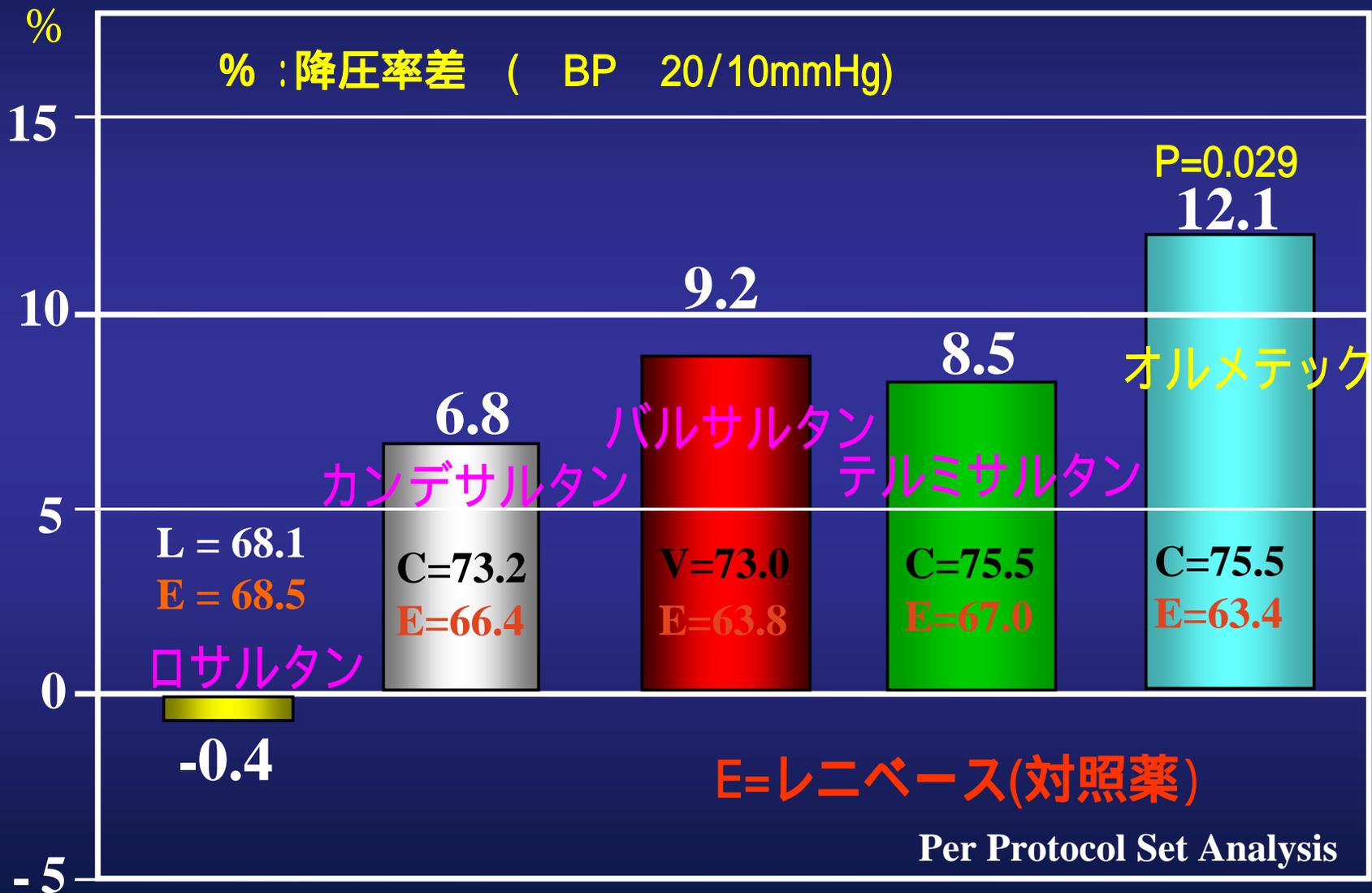
## - 家庭血圧測定条件設定の指針 -

### 集計:

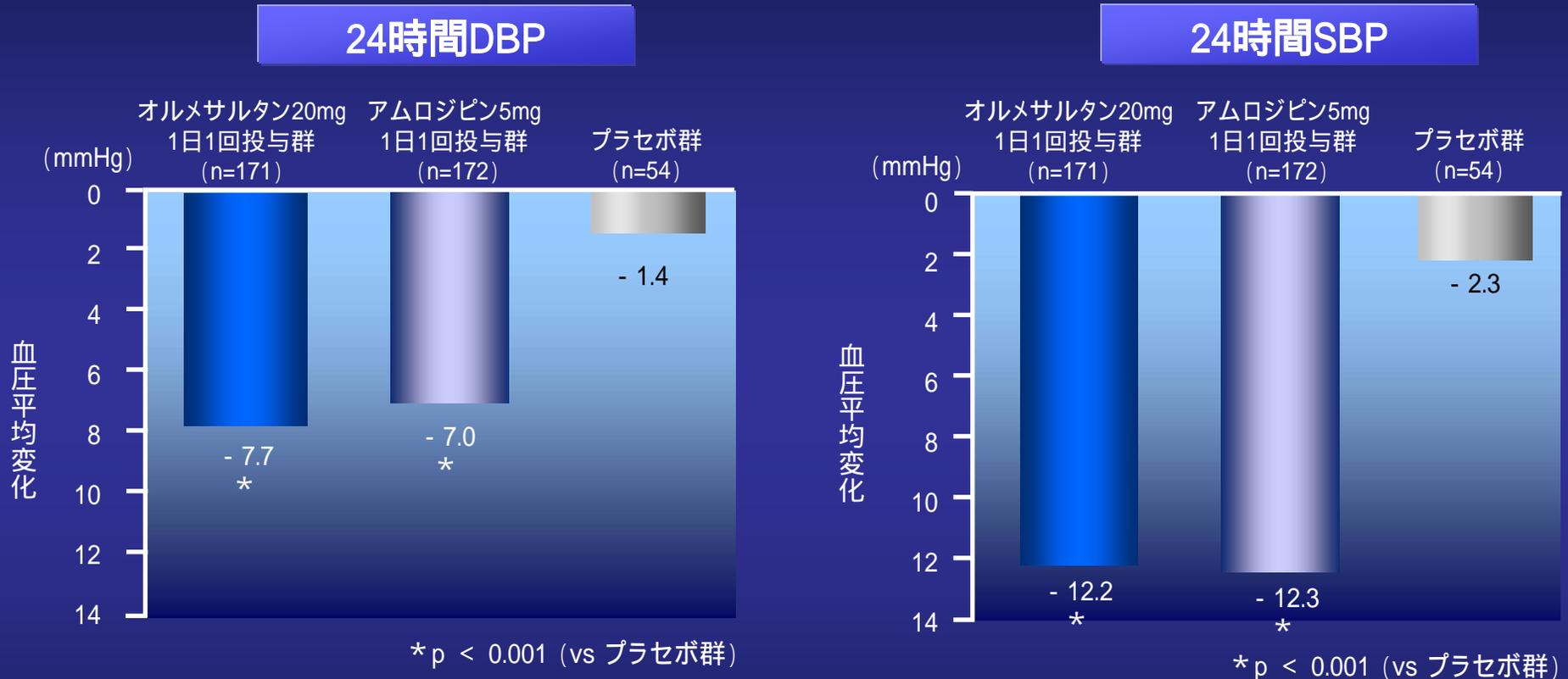
家庭血圧は朝の1回目の血圧、晩の1回目の血圧のある期間にわたる平均値を用いて、それぞれ別個に評価する。同時に標準偏差を算出することも必要である。

(また記録されたすべての値は評価の対象となることから、別途すべての値も集計されることが望ましい)

# 各社A R B二重盲検比較試験の比較



# アムロジピンと比較したABPMによる血圧変化(8週時)

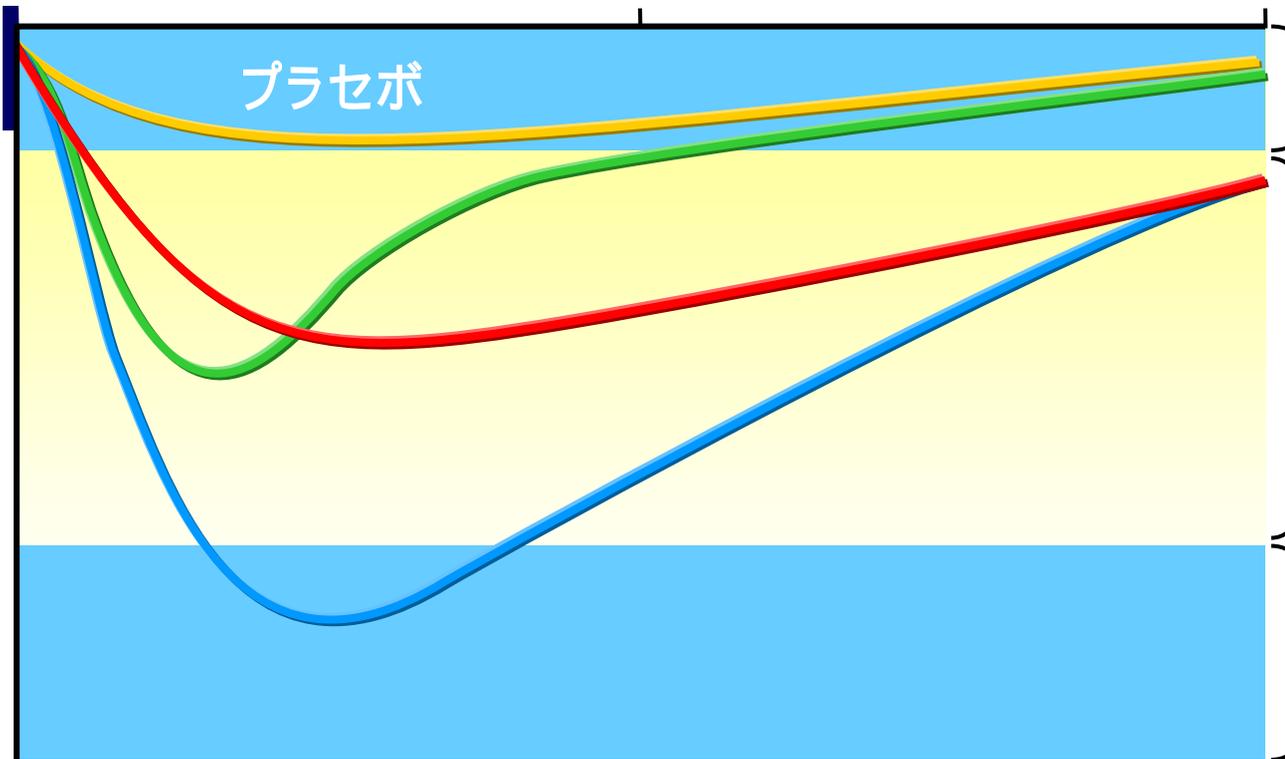


[概要] 軽症～中等症の高血圧患者におけるオルメサルタンの有効性および安全性について、ABPMを用いて、Ca拮抗薬アムロジピンを対照とした無作為二重盲検比較試験を8週間にわたって行った。

[対象] 4週間のプラセボ投与による観察期間において、3週および4週時の通常血圧計による座位DBPが平均100～115mmHg(2度の測定値の差が10mmHg以内)、ABPMによる昼間DBPが平均90～119mmHgの高血圧患者440例。

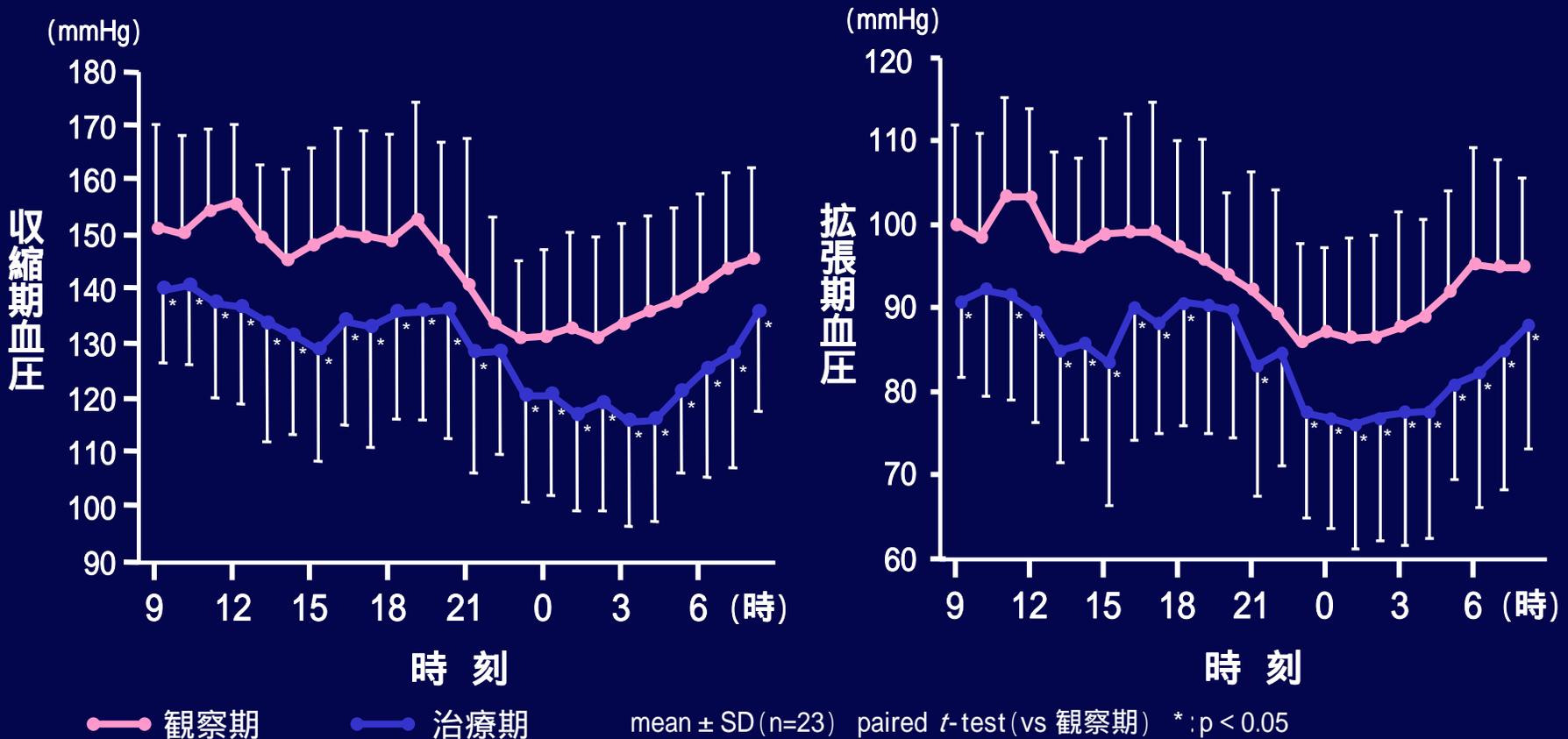
# T/P比の意味するところ

理想的な降圧パターン



# オルメサルタンの血圧日内変動への影響

## 24時間血圧の推移(1年間投与)

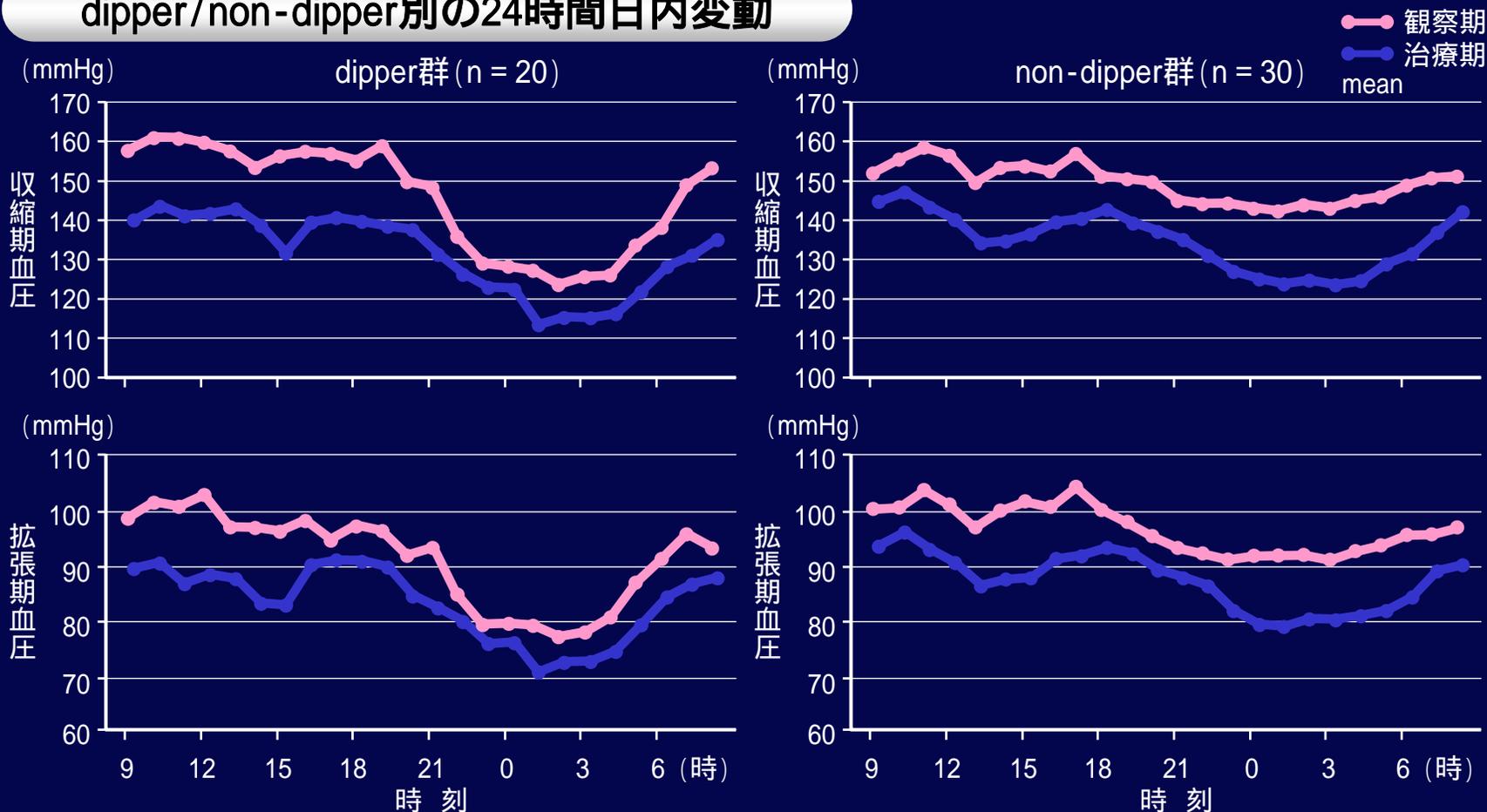


[対象] 軽症および中等症本態性高血圧症患者26例

[方法] オルメサルタン メドキシミル5mgを開始用量とし、1日1回朝食後1年間経口投与した。なお、降圧効果が不十分でかつ忍容性が良好な場合は、十分な降圧効果が得られるまで10、20、40mgに段階的に増量した。

# オルメサルタンのdipper/non-dipperへの影響

## dipper/non-dipper別の24時間日内変動



[対象] 軽症および中等症本態性高血圧症患者53例

[方法] オルメサルタン モドキソミル5mgあるいは10mgを開始用量とし、1日1回朝食後8週間以上経口投与した。なお、降圧効果が不十分でかつ忍容性が良好な場合は、十分な降圧効果が得られるまで10、20、40mgあるいは20、40mgに段階的に増量した。

[製品情報概要より]

# 家庭血圧に基づいた高血圧治療

— 仮面高血圧 (Masked Hypertension) 症例に対するオルメサルタンの効果 —



竹内内科・循環器科

竹内 素志

# 血圧日内変動を規定する要因

内因性の生体リズム

生活パターン

活動パターン

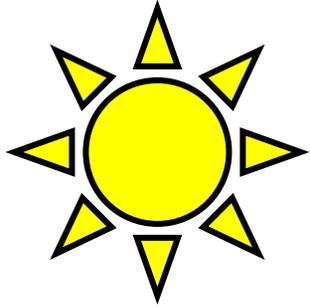
精神的要因

運動・姿勢

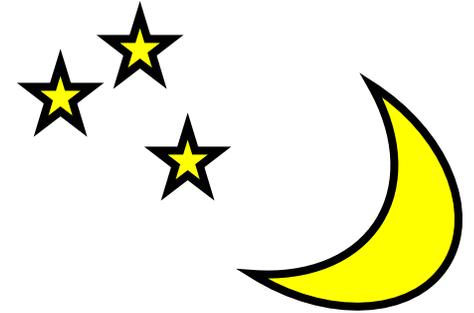
睡眠

疾患

環境因子



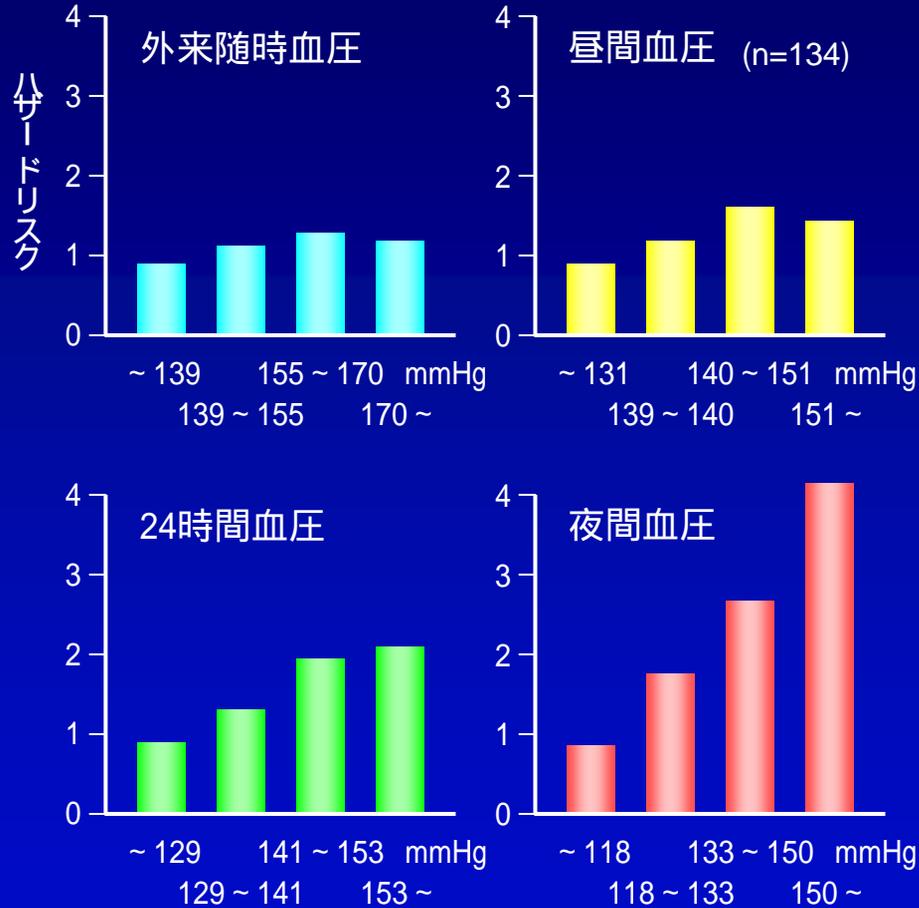
# サーカディアンリズム Circadian Rhythm



Rat: 24.5 h  
Mouse: 23.4 h  
Human: 25.1 h

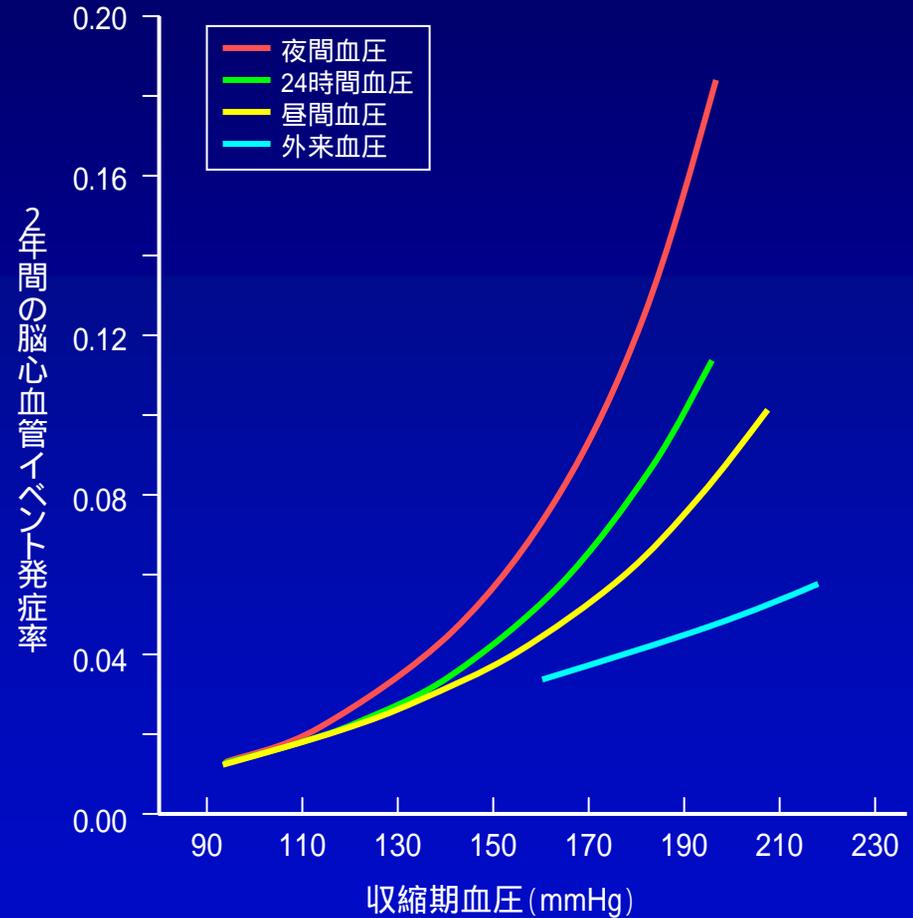


## 脳心血管イベント発症に対する 各収縮期血圧値のリスク



(Suzuki Y, et al: Hypertens Res 23: 323, 2000. より引用)

## Syst-Eur試験における外来血圧, 24時間血圧と 脳心血管イベント発症率(プラセボ群, 2年間)



\* 脳心血管イベント発症率は性, 年齢, 合併病歴, 喫煙, 西欧住民で標準化

(Staessen JA, et al: JAMA 282: 539, 1999. より引用)



# 血圧管理手帳



竹内内科・循環器科

## 血圧チェックシート

第 43 週目

7月17日	7月18日	7月19日	7月20日	7月21日	7月22日	7月23日
起床時 12:20	起床時 10:00	起床時 23:00	起床時 6:30	起床時 0:30	起床時 0:00	起床時 6:00
血圧 116 / 81	110 / 72	110 / 78	123 / 85	118 / 82	120 / 80	116 / 79
脈拍 61	70	64	64	65	62	63
服薬チェック ✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
メモ(症状)						
体重 54.6kg	54.6kg	55.0kg	54.8kg	54.8kg	55.0kg	55.0kg

51

## 血圧チェックシート

第 44 週目

7月24日	7月25日	7月26日	7月27日	7月28日	7月29日	7月30日
起床時 6:00	起床時 8:00	起床時 23:00	起床時 10:00	起床時 7:30	起床時 1:00	起床時 23:30
血圧 123 / 86	121 / 80	116 / 82	119 / 78	129 / 87	116 / 75	125 / 86
脈拍 62	66	62	63	60	74	59
服薬チェック ✓	✓	●	✓	✓	✓	✓
メモ(症状)		薬食本の 忘れた。				
体重 54.6kg	54.8kg		55.1kg	54.9kg	55.2kg	55.0kg

52

# 血圧日内変動を考慮した高血圧管理

— 仮面高血圧 (Masked Hypertension) 症例に対するオルメサルタンの効果 —



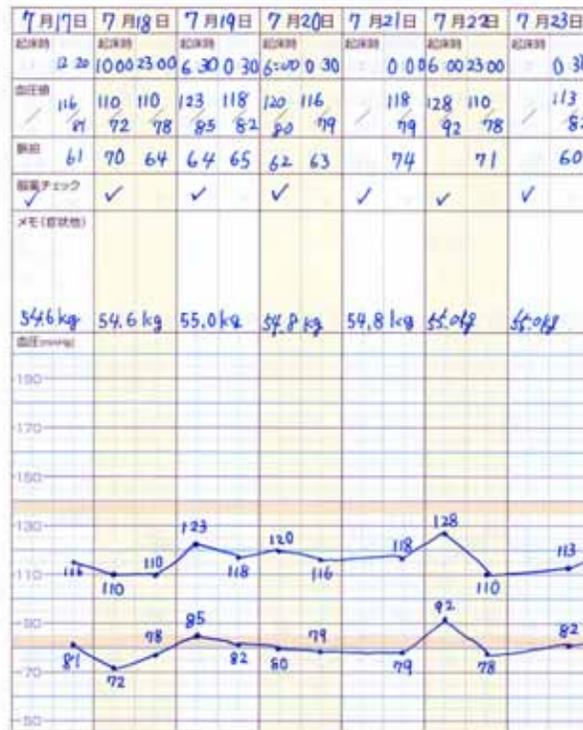
## 血圧管理手帳



竹内内科・循環器科

### 血圧チェックシート

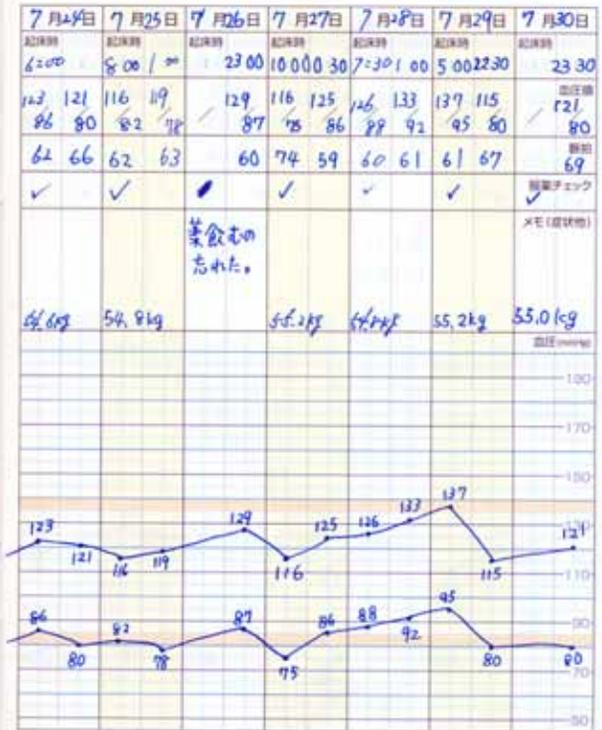
第 43 週目



51

### 血圧チェックシート

第 44 週目



52

竹内内科・循環器科  
竹内 素志