

臓器障害を合併する高血圧に対する 高用量Valsartanの使用経験



竹内内科・循環器科
竹内素志

JSH2004の特徴

より厳格な降圧をめざす

初診時から降圧治療開始間での期間が短縮

脳血管疾患、慢性腎疾患、糖尿病合併者の降圧目標が厳格化

高齢者でも年齢に関係なく降圧の重要性を強調

24時間にわたる降圧が重要

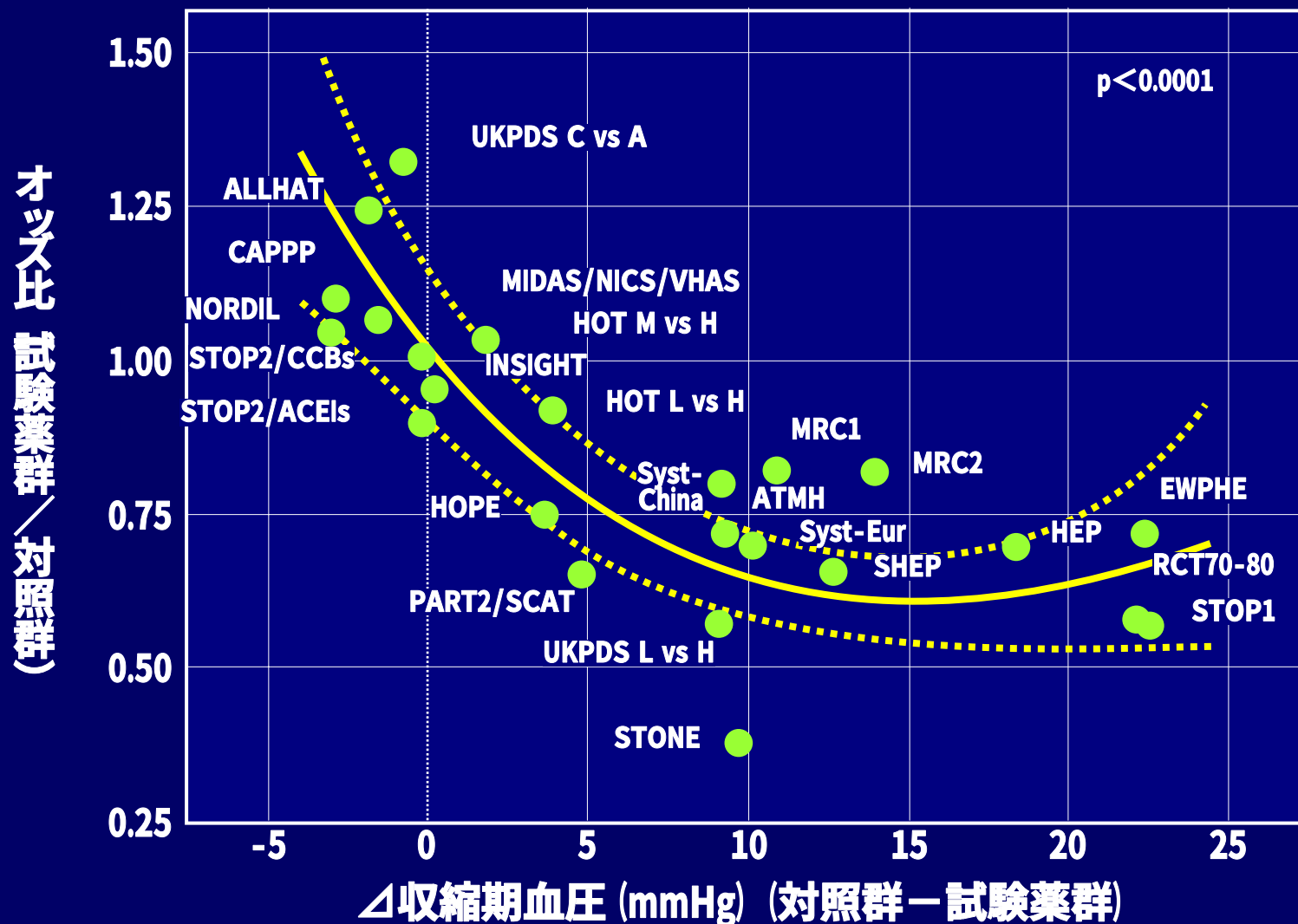
早朝高血圧、逆白衣高血圧の重大性から、長時間作用型降圧薬を推奨

Ca拮抗薬、RA系抑制薬を中心とした併用療法を重視

利尿薬の適正な利用を求める

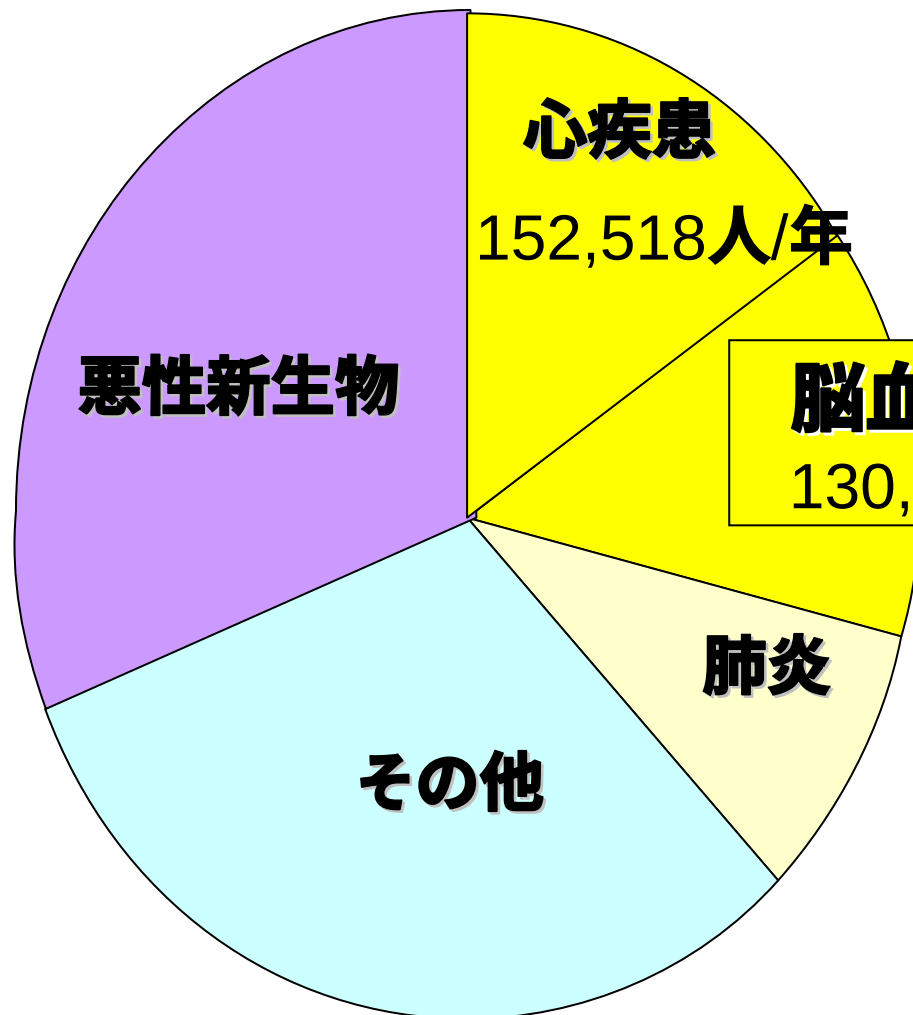
大規模介入試験における降圧薬治療の有効性

心血管事故

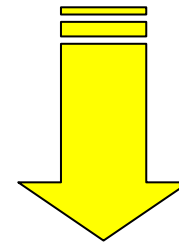


平成14年死亡総数
982,379人/年

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

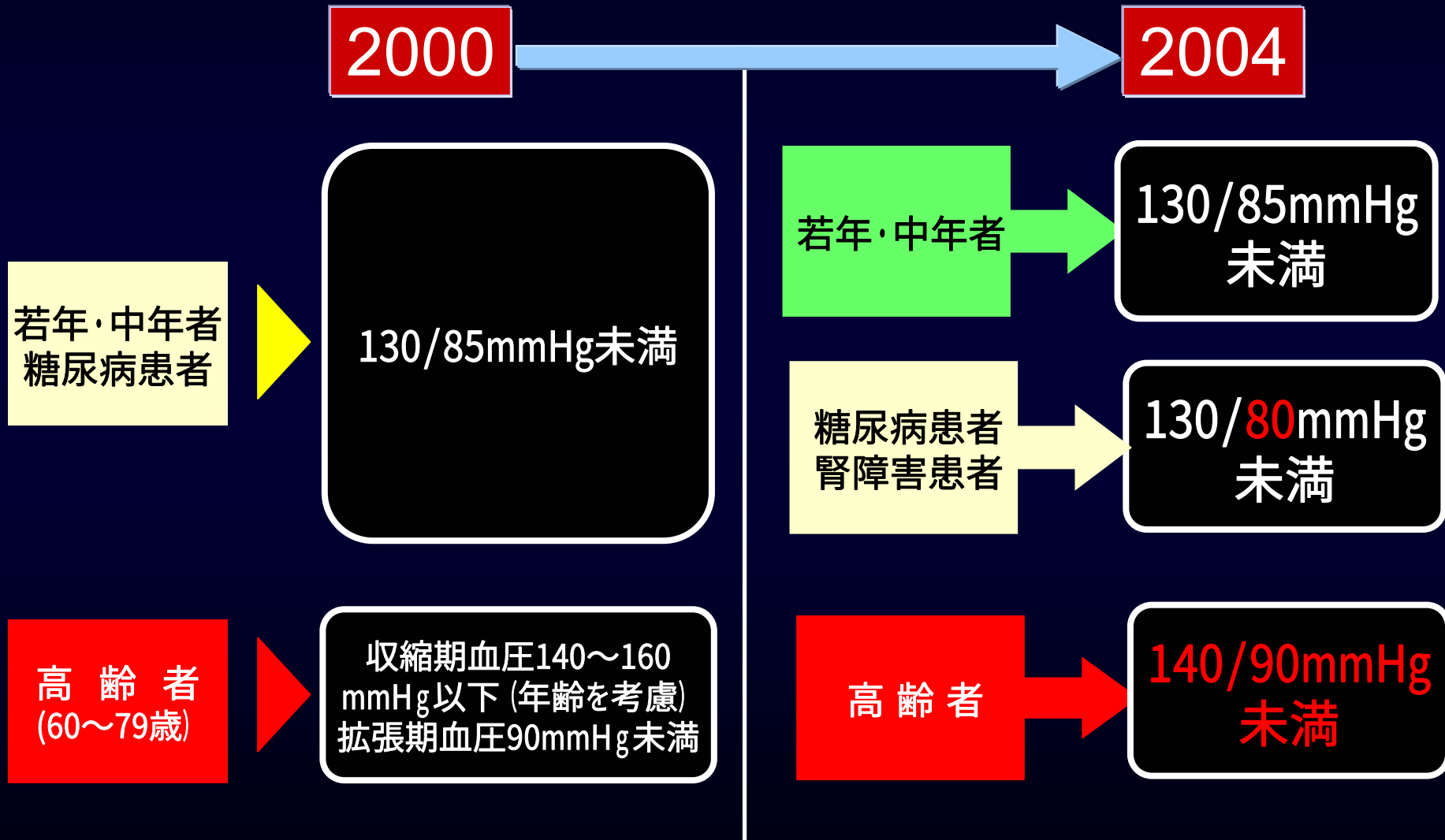


脳血管疾患の
死亡数は年間約**1万人**、
心疾患による死亡を合わせると
年間約**2万人**
減少する (健康日本21)。

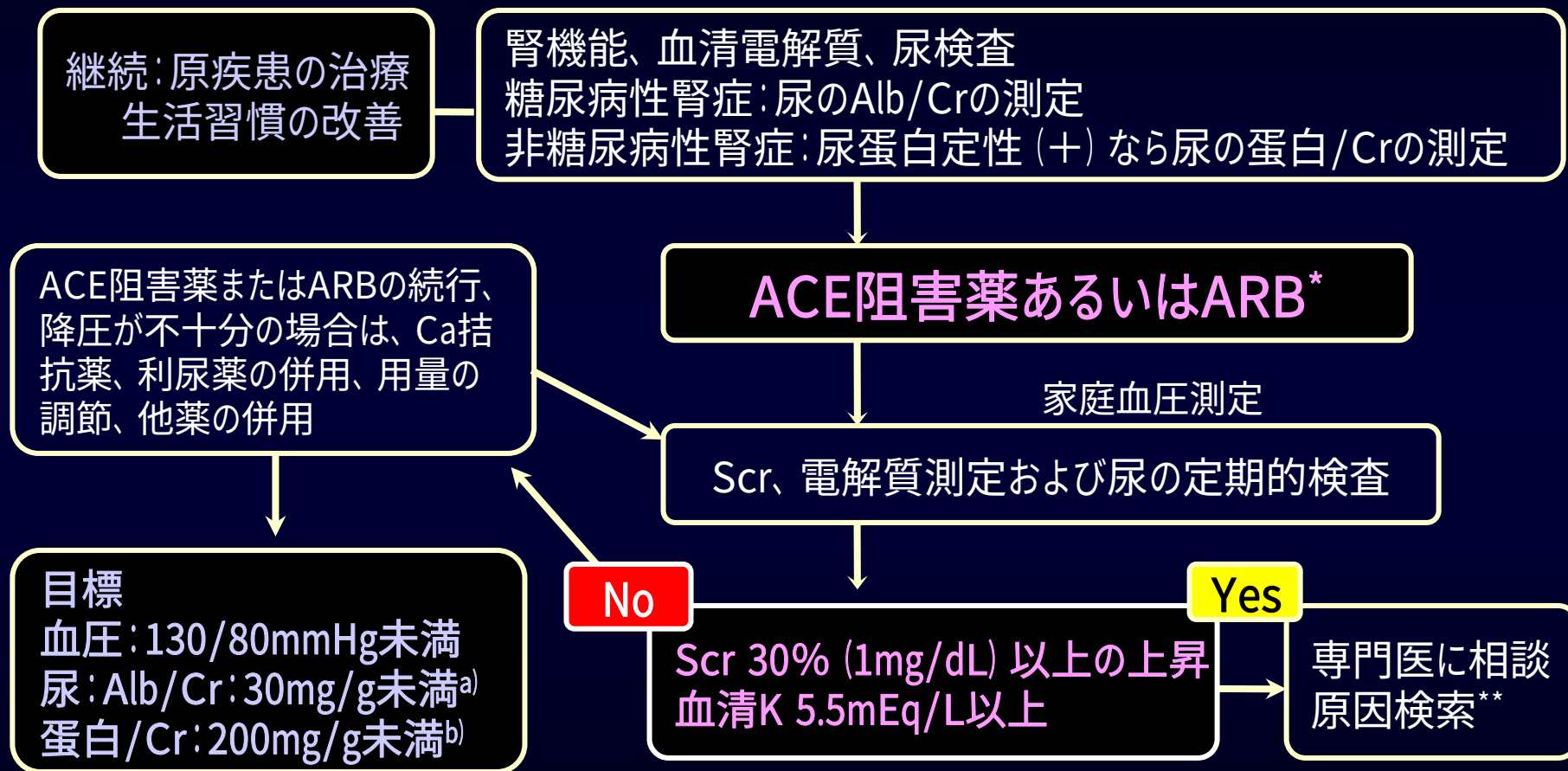
平成14年 厚生労働省人口動態統計

JSH高血圧治療ガイドラインの変更点

降圧目標値



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

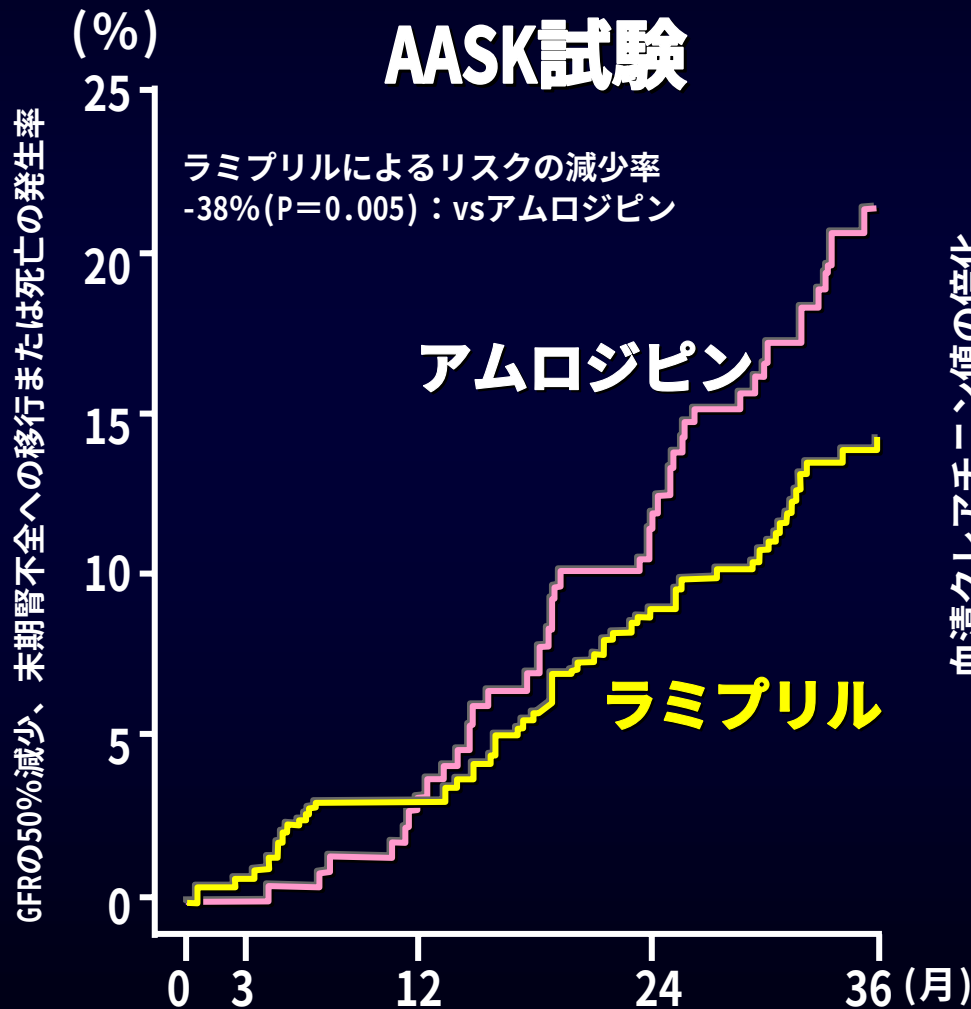
^{a)} 糖尿病性腎症、^{b)} 非糖尿病性腎症

Alb/Cr：アルブミン/クレアチニン比

Scr：血清クレアチニン

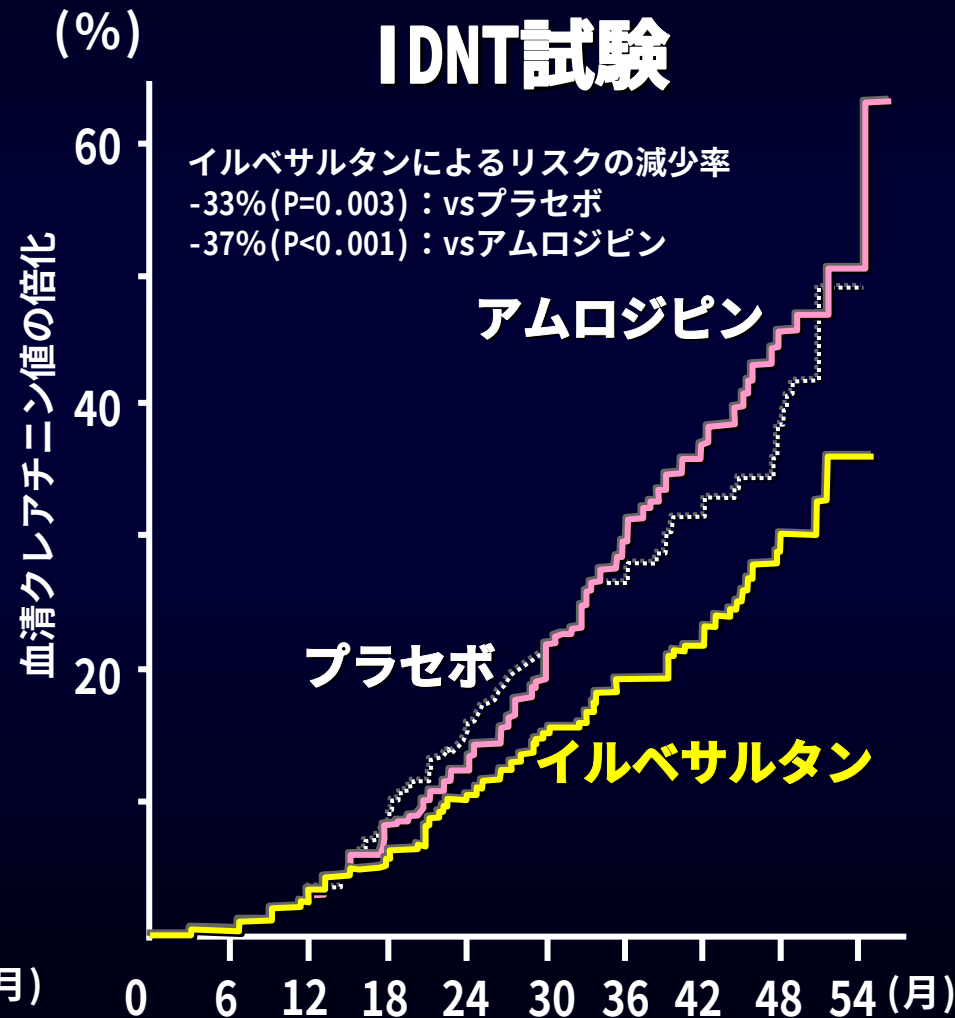
RA系抑制薬 腎保護作用のエビデンス

高血圧性腎障害の進行抑制効果



Agodoa LY. JAMA 2001 285:2719-2728

2型糖尿病性腎症の進展抑制効果

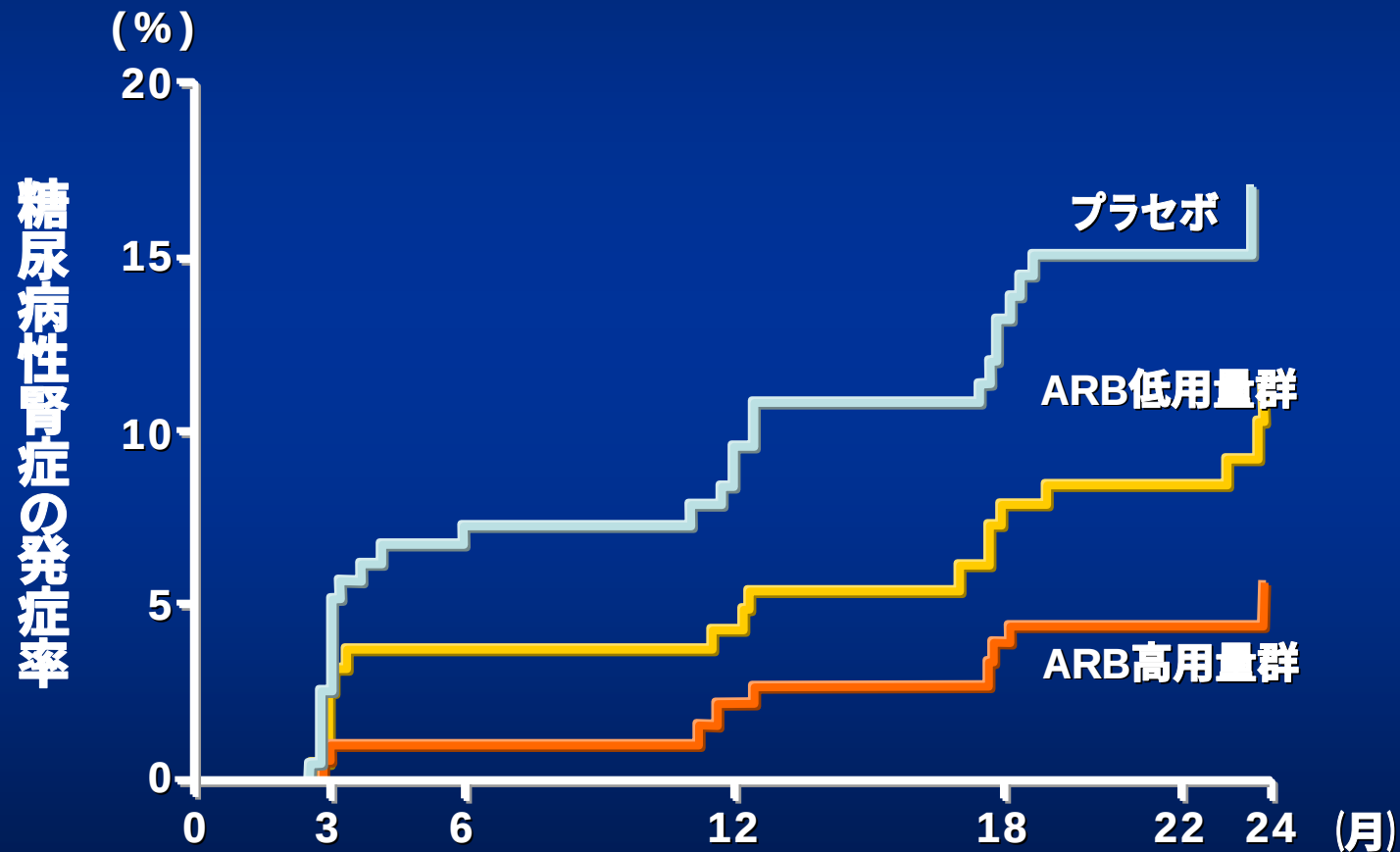


Lewis EJ. N Engl J Med 2001 345:851-860

IRMA-2：RA系抑制薬の用量が及ぼす影響 (早期腎症)

対象：2型糖尿病および微量アルブミン尿を有する高血圧 590例

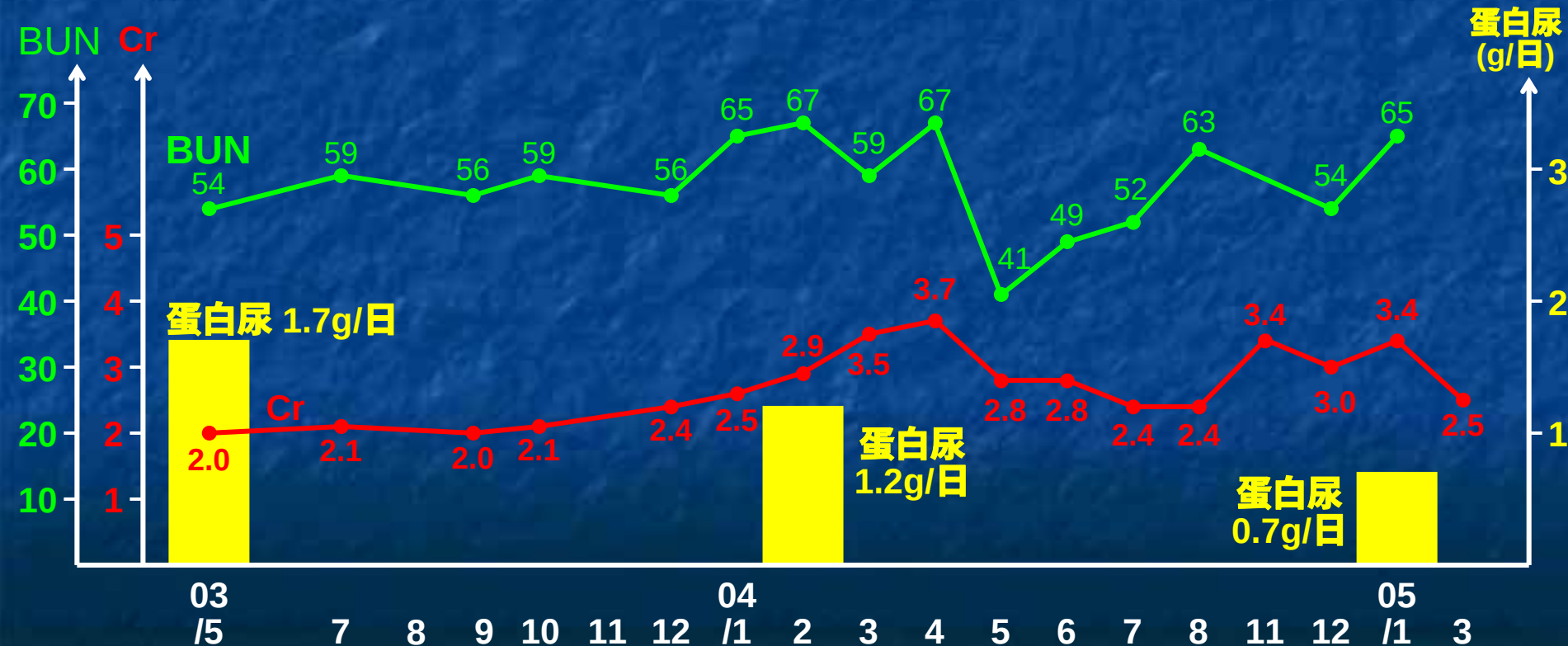
方法：プラセボ群、イルベサルタン150mg群、イルベサルタン300mg日群の3群に無作為化し、二重盲検比較試験にて糖尿病性腎症発症までの時間を一次エンドポイントとし検証した。



Case 1. M.E. 82y.o. male

高血圧 腎硬化症による慢性腎不全

アムロジピン 10mg				
ドキサゾシン 4mg	ドキサゾシン 2mg			
インダパミド 2mg			インダパミド 2mg+フロセミド 40mg	
クレメジン 1.2g		1.8g	2.4g	4g
25mg	ロサルタン50mg	75mg	バルサルタン 80mg	バルサルタン 160mg

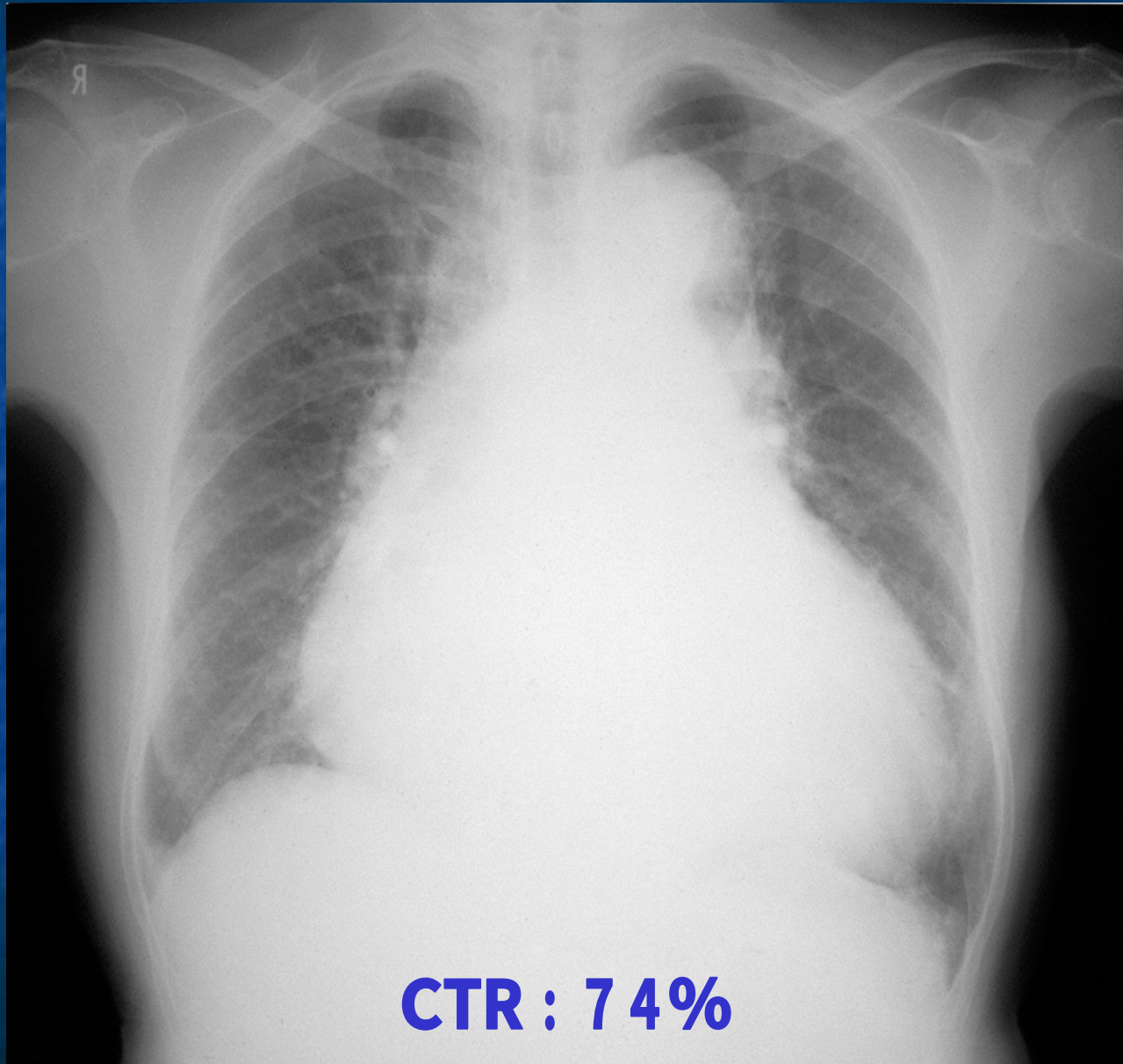


Case 2: M.M. 76 y.o. Female

高血圧 心房細動 三尖弁閉鎖不全 心不全

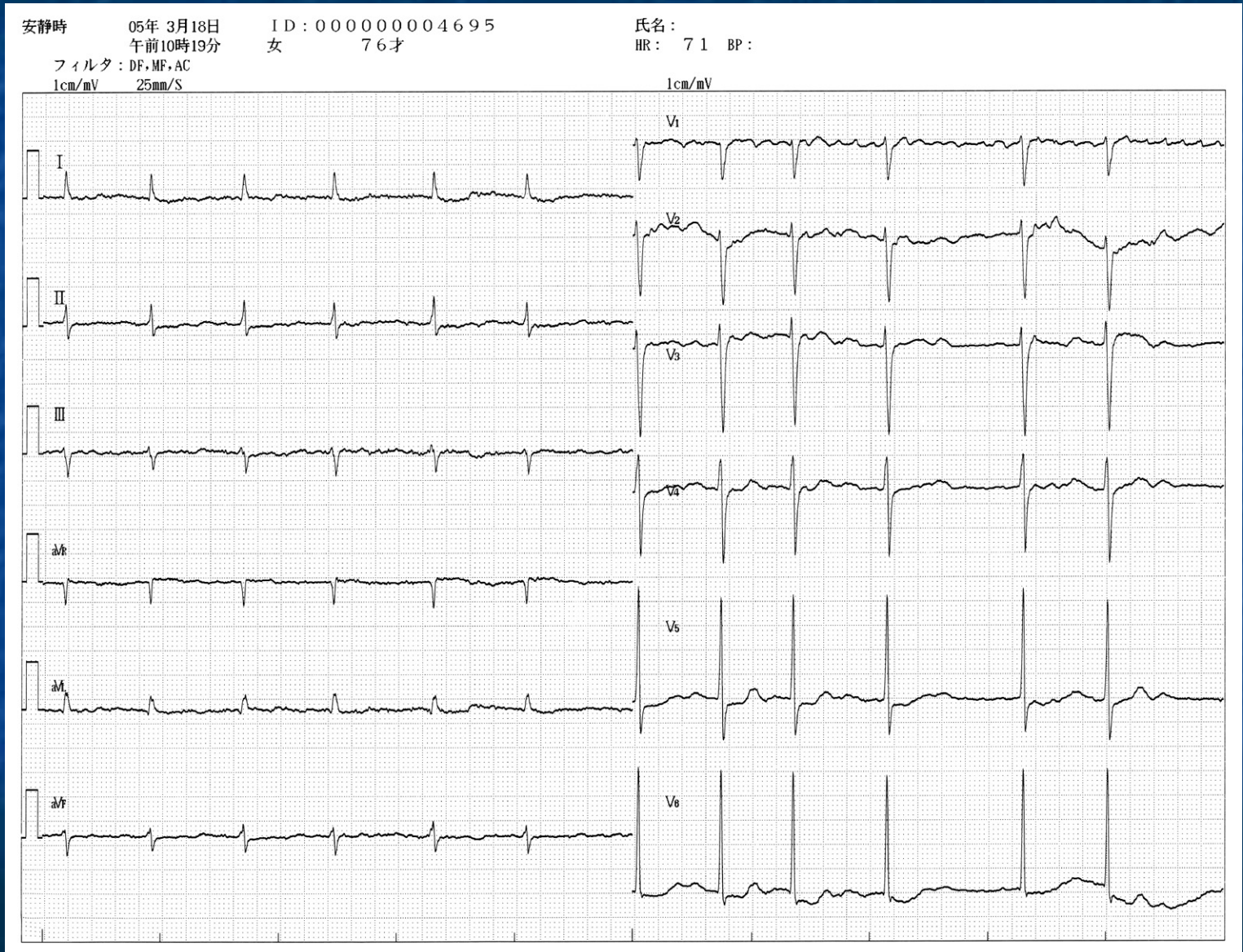
- **主訴:** 労作時呼吸困難
- **現病歴:** 1996年、高血圧と不整脈を指摘されるが放置していた。2002年4月、労作時の倦怠感が出現し病院への通院を開始、高血圧、心房細動、三尖弁閉鎖不全、心不全の診断を受けジゴキシン、トラセミド、アスピリン、カンデサルタン、シルニジンを投与された。その後、次第に労作時の息切れの訴えが増強し、2004年12月、通院の容易な当院を希望して紹介来院となった。
- **現症:** 身長153.6cm、体重 54.6kg、BP 162/102mmHg, PR 71 /min、Heart : 収縮期雑音 II/IV、頸静脈怒張 (++)、下腿浮腫 (++)
- **血液生化学検査:** BNP 247.6 pg/ml

胸部レントゲン写真 M.M. 2004. 12. 16



症例 M.M. 76歳 女性

04.12.16



心エコー図所見 M.M.

2004. 12. 16

LAD : 50mm

AOD : 30mm

LVDd : 49mm

LVDs : 34mm

FS : 31%

LVEF : 58%

IVST : 10mm

PWT : 7mm

MR : mild

TR : severe

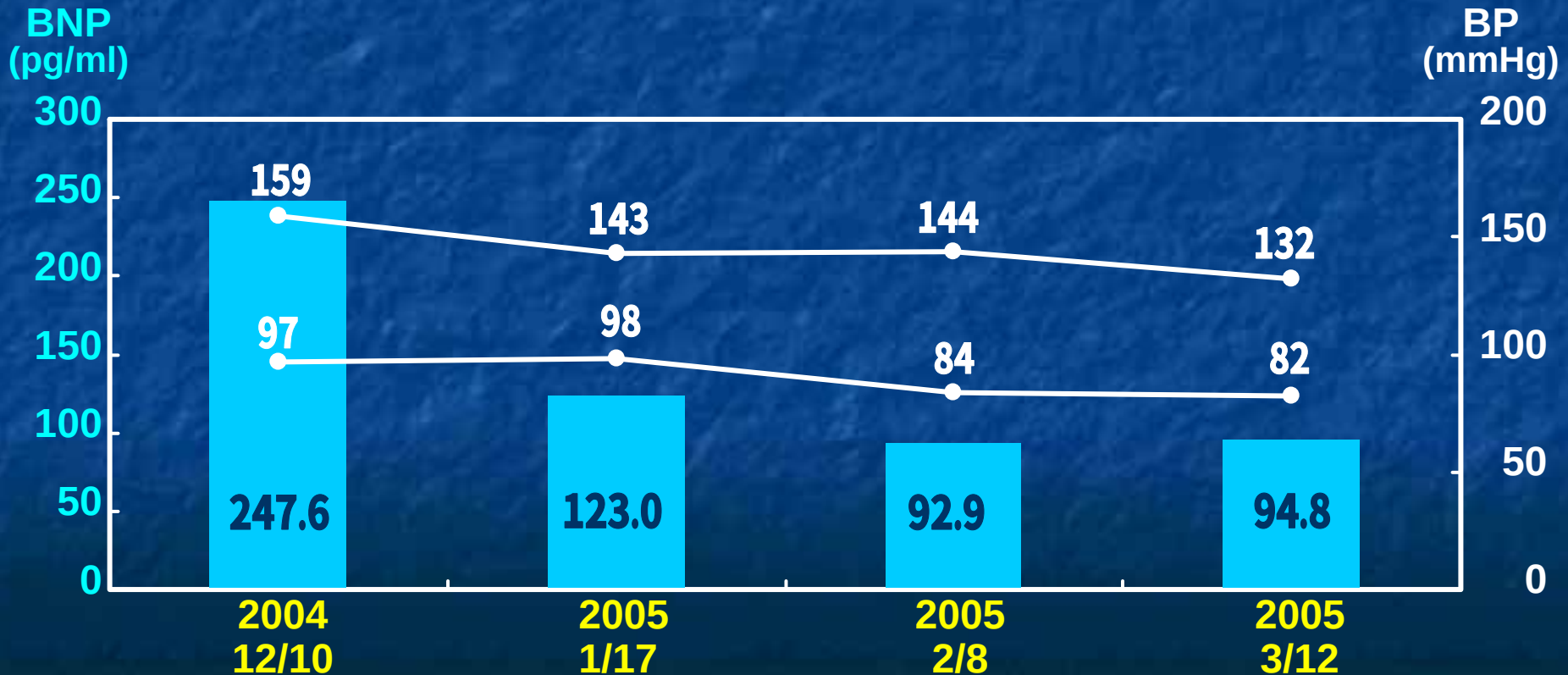
TR-PG : 22mmHg



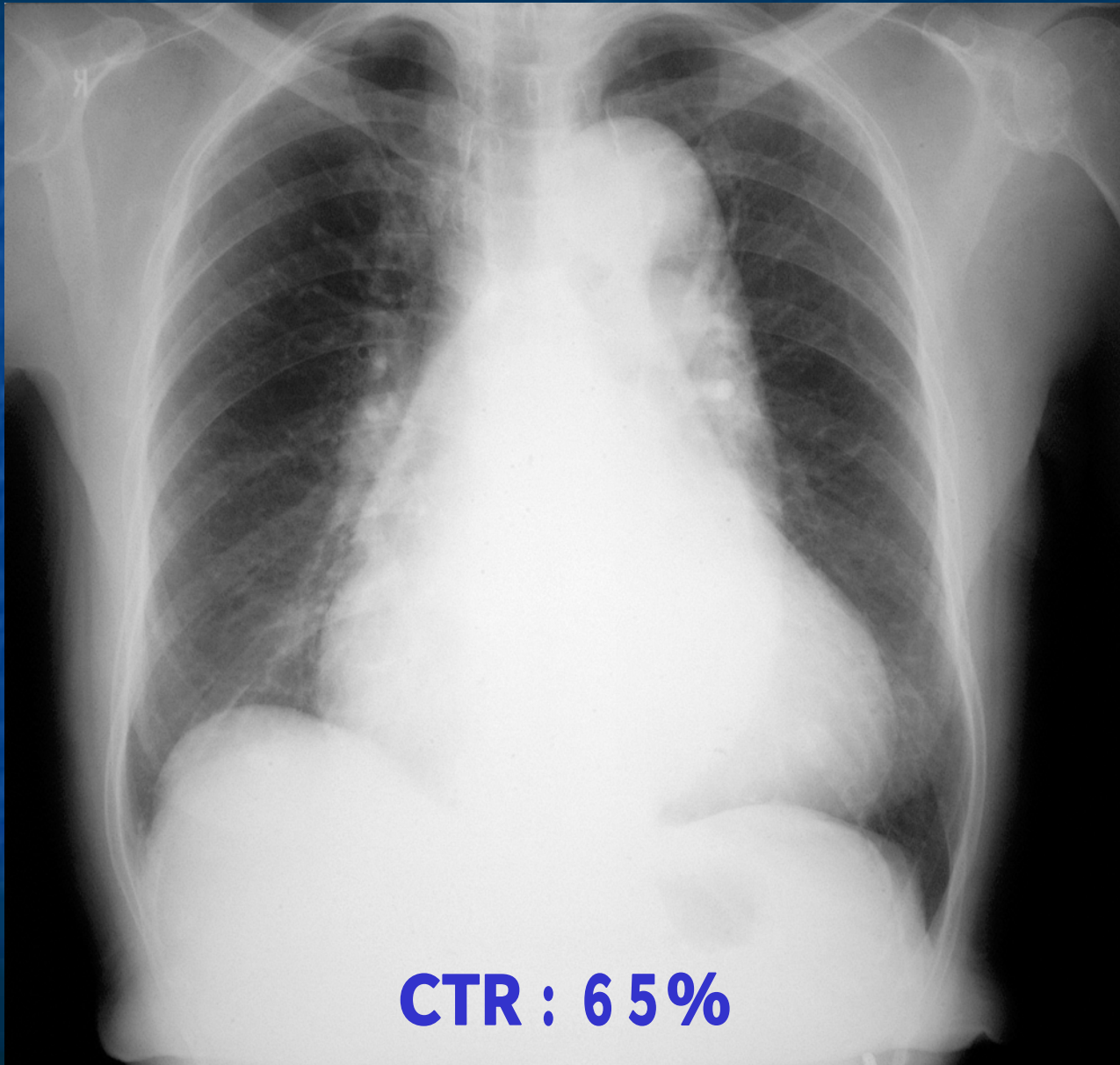
Case 2. M.M. 76y.o. female

高血圧 心房細動 三尖弁閉鎖不全 心不全

ジコキシン 0.125mg	
トラセミド 8mg	アゾセミド 60mg
シルニジピン 10mg	
カンデサルタン 8mg	バルサルタン 160mg



胸部レントゲン写真 M.M. 2005. 3. 18



心エコー図所見 M.M.

2005. 3. 22

LAD : 55mm

AOD : 30mm

LVDd : 40mm

LVDs : 27mm

FS : 41%

LVEF : 72%

IVST : 10mm

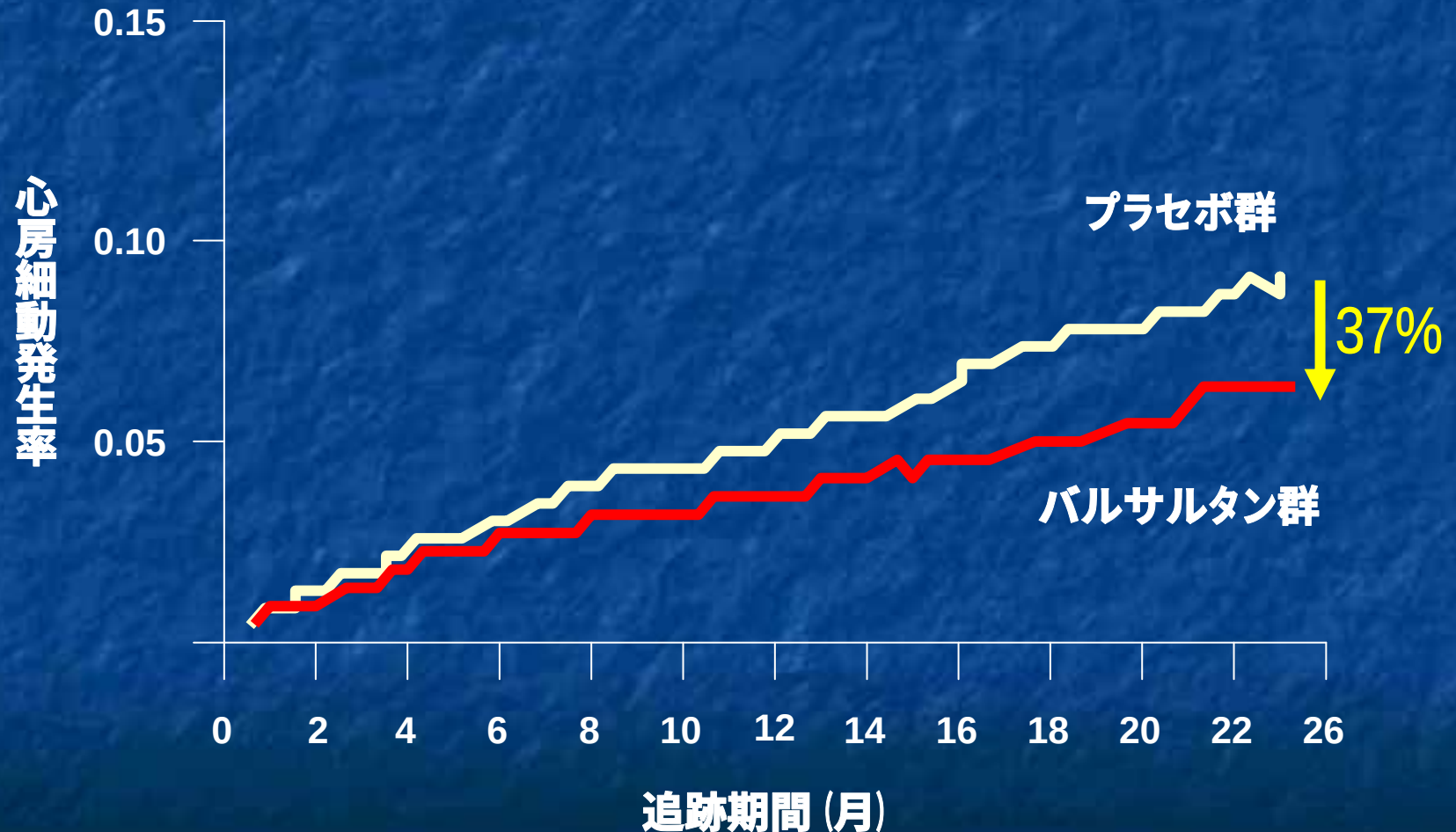
PWT : 10mm

MR : trace

TR : mild



Val-HeFT: 心房細動発生頻度 (カプランマイヤー曲線)

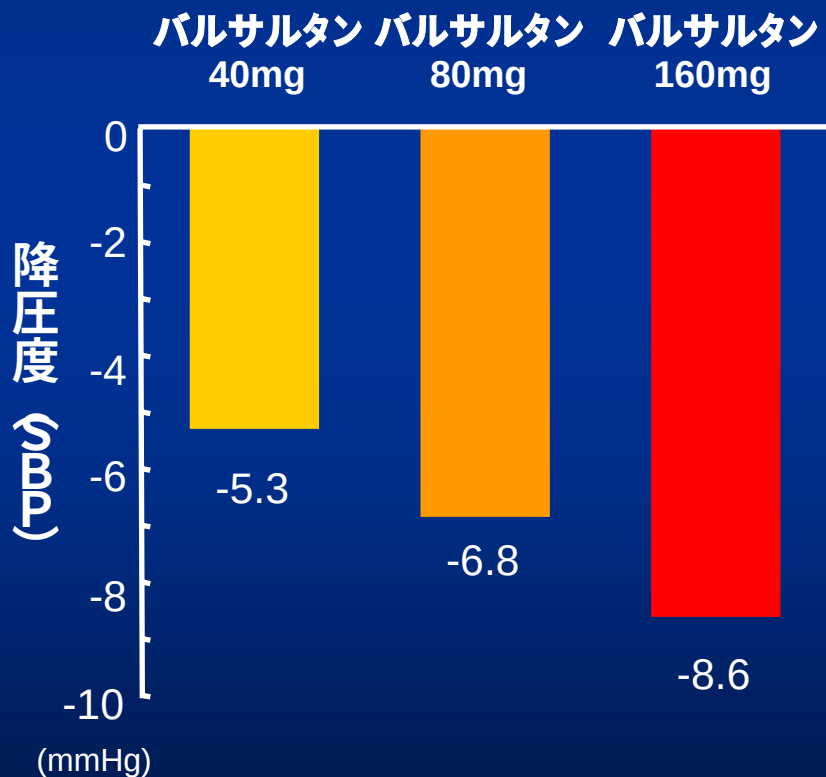


バルサルタンの降圧効果は用量依存的に増加する

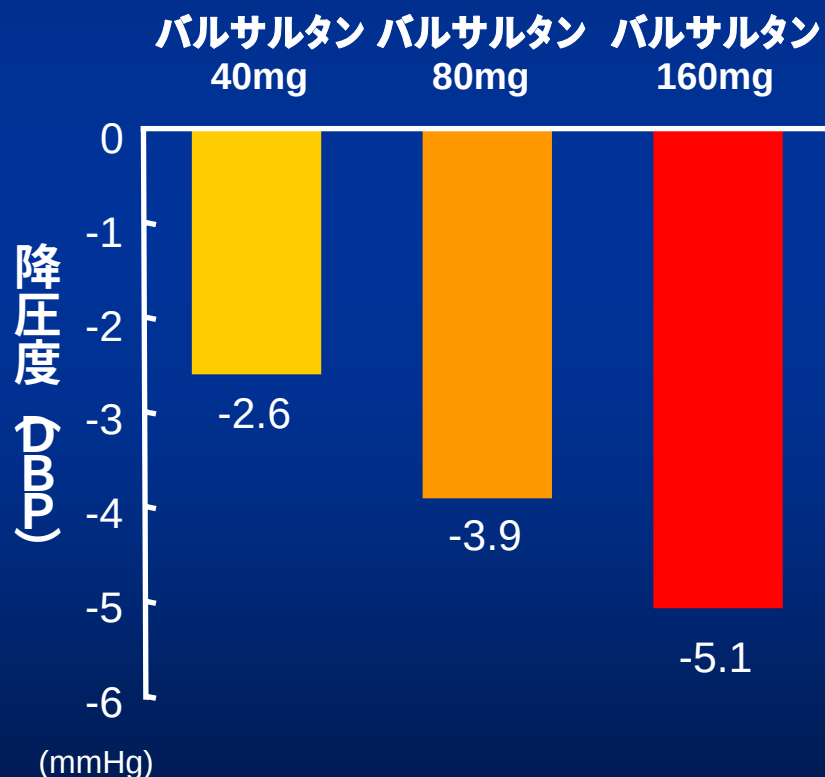
対象：軽症～中等症高血圧患者4,067例（バルサルタン群2,901例、対象群1,106例）

方法：9つの無作為二重盲検比較試験において投与2時間目における対象群との降圧度の差をメタ解析した。

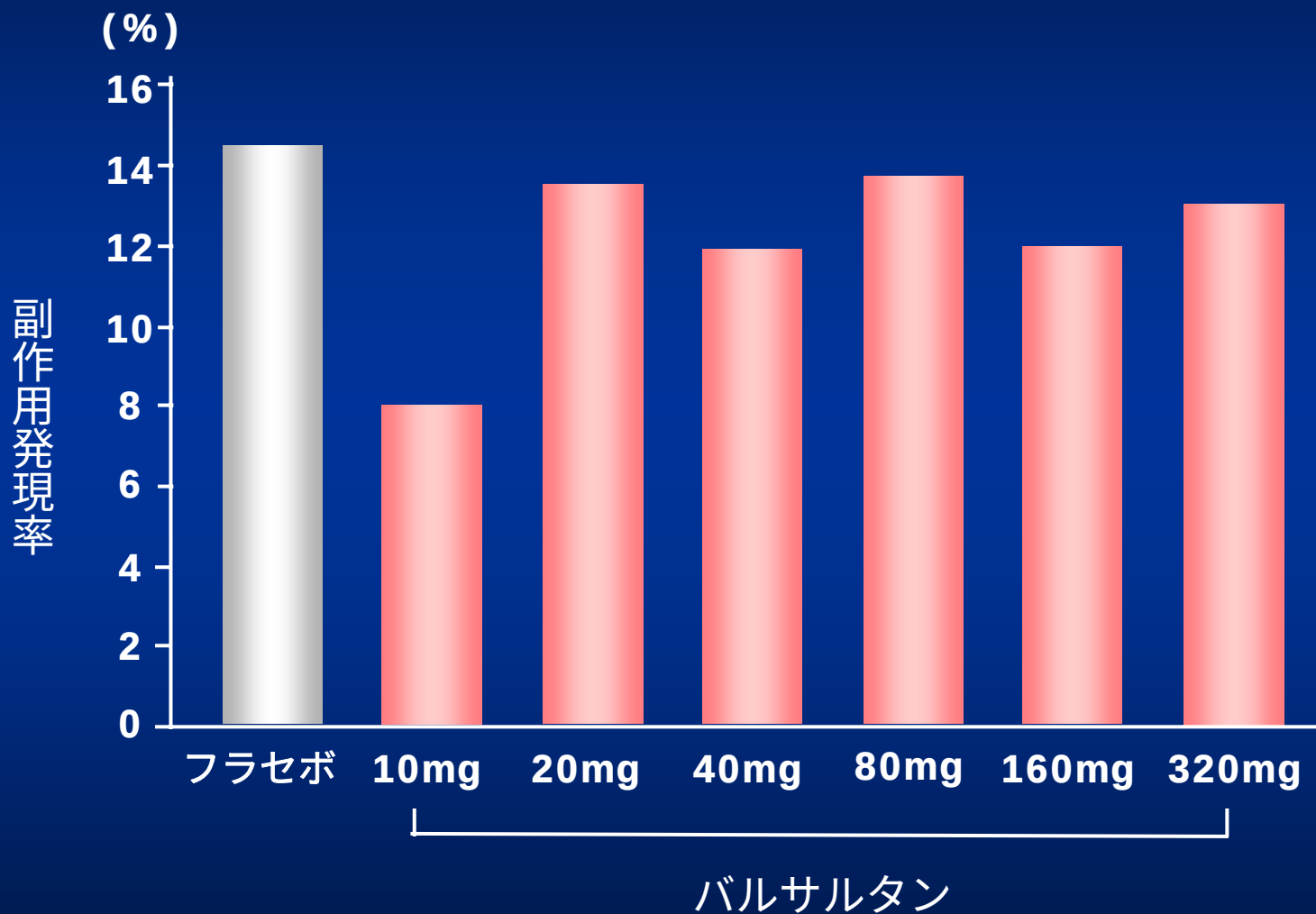
収縮期血圧



拡張期血圧



バルサルタンの用量別の副作用発現率

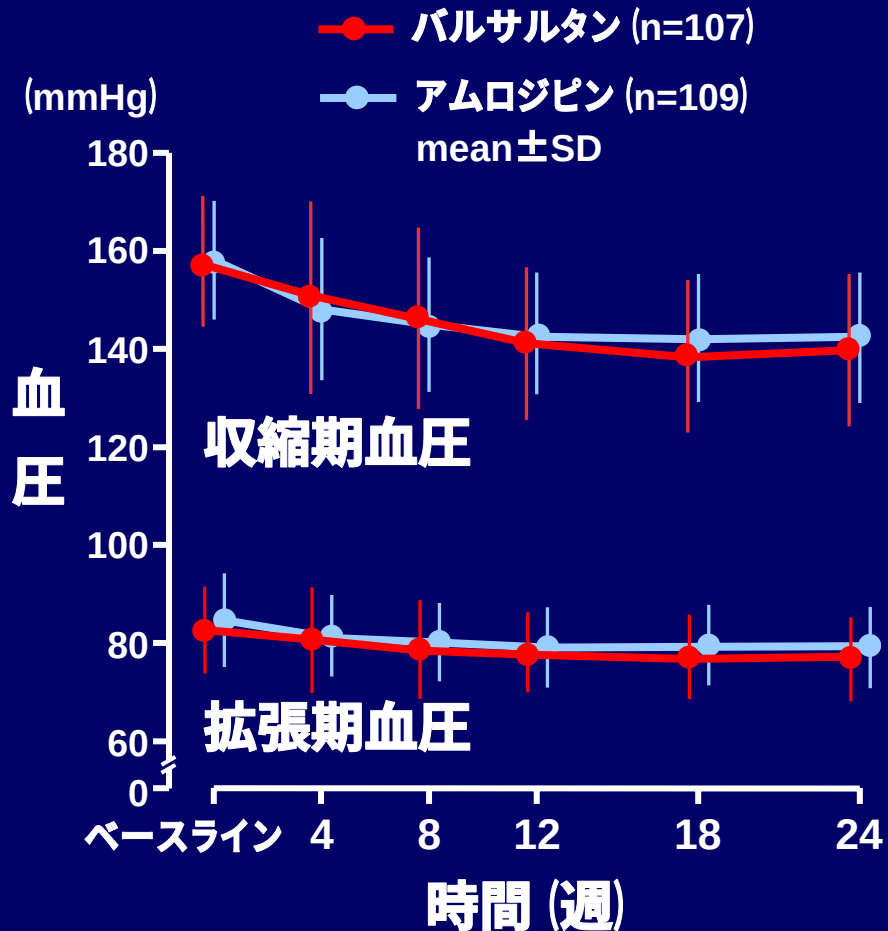


まとめ

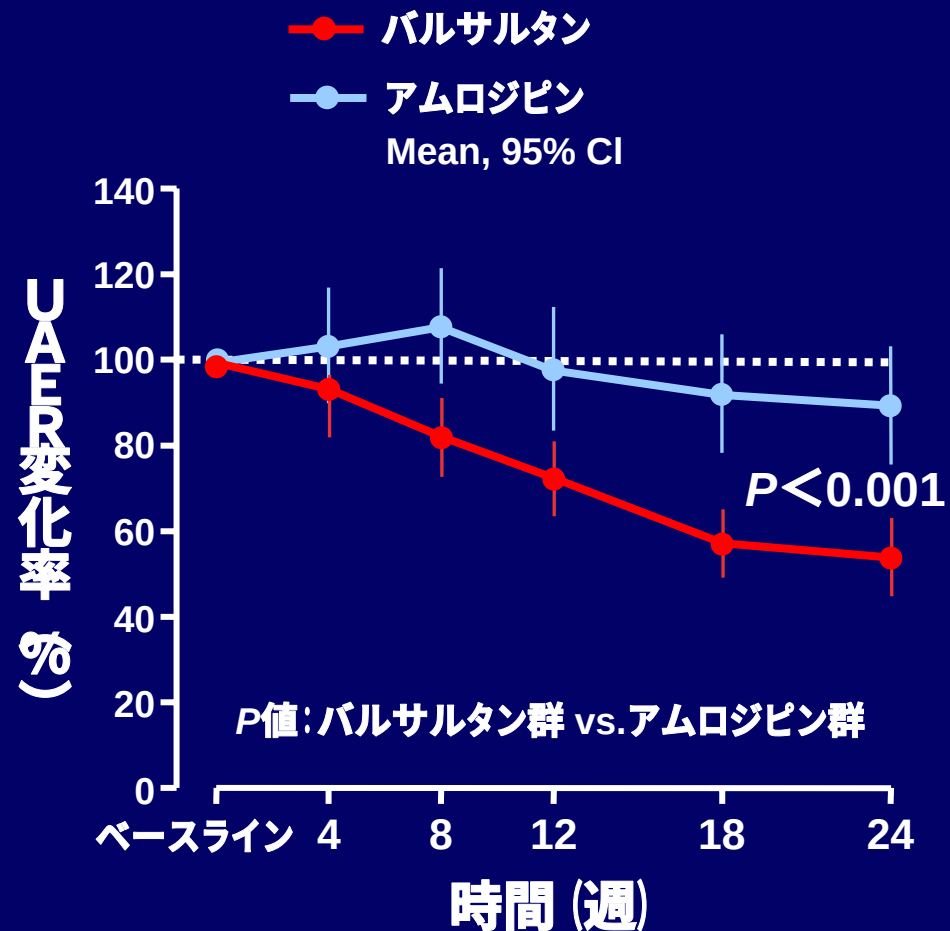
- 1. JSH2004ではより厳格な降圧、24時間にわたる降圧の重要性が強調されたが、ARBはCCBと異なり増量による副作用出現が少なく用量依存的に効果が増強する。**
- 2. 降圧効果に加えて臓器保護作用を期待する場合、より高用量のARBが推奨される。**
- 3. 腎不全、心不全を合併した高血圧症に対し、併用療法に高用量Valsartan (160mg) を使用し、臓器保護効果が得られた。**

MARVAL

血圧の推移 (高血圧患者)

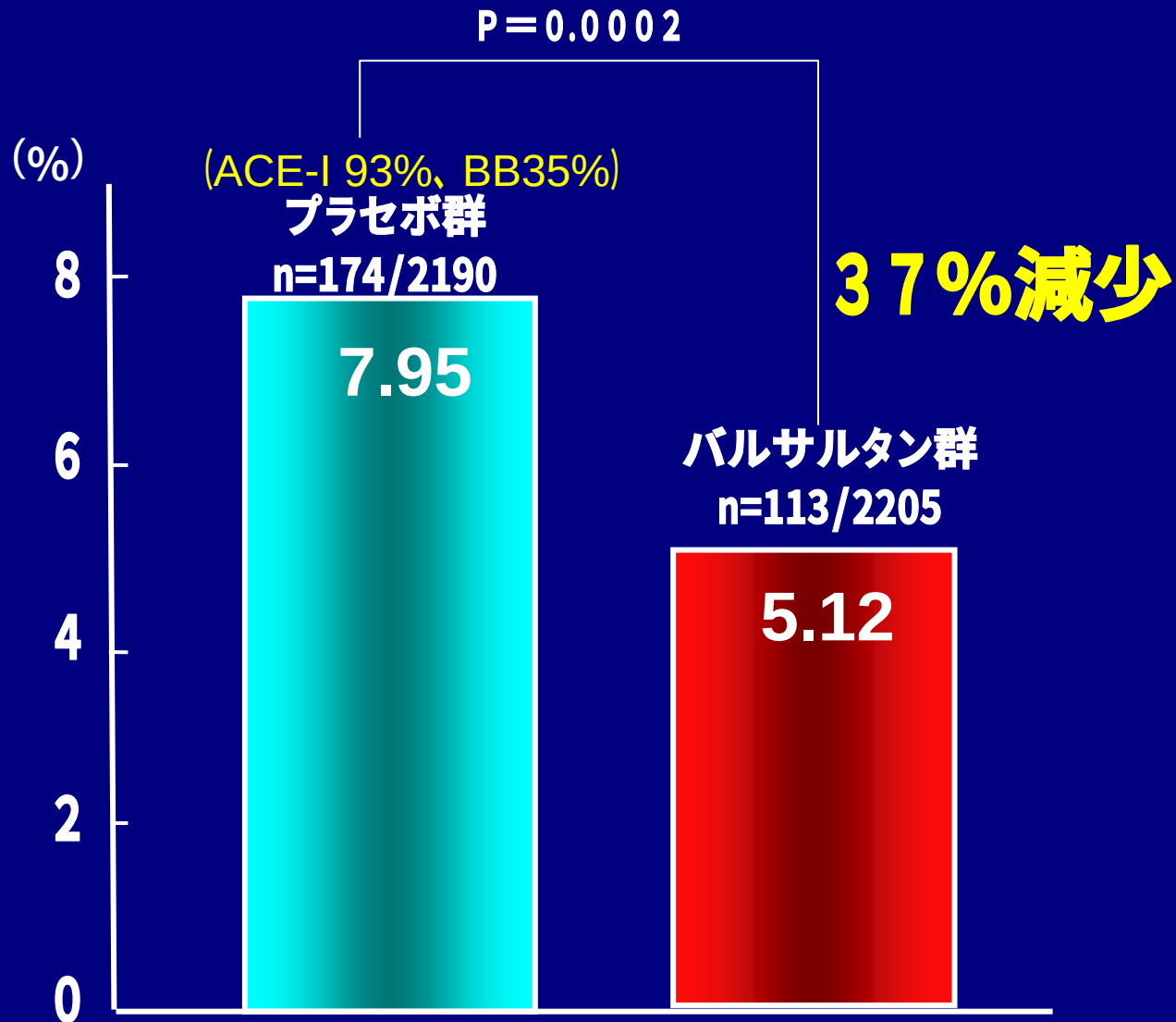


尿中アルブミン排泄率 (UAER) の推移 (高血圧患者)



Val-HeFTサブ解析より

心房細動発症率



Maggioni A.P. et al; Am Heart J. 149(3)548-557, 2005

Case 1. M.E. 82y.o. male 高血圧 慢性腎不全

(2枚目)

一般内科	循環器内科	神経内科	消化器内科	呼吸器内科	小児科	精神神経科	一般外科	呼吸器外科	胸部外科	整形外科	脳神経外科	皮膚科	泌尿器科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	放射線科	歯科	歯科口腔外科	受診科に○をつけてください。
------	-------	------	-------	-------	-----	-------	------	-------	------	------	-------	-----	------	------	----	-------	------	----	--------	----------------

診療情報提供書 (紹介状) 平成15年7月9日

竹内内科 医院・病院 名称 神戸市中央区北長狭通5丁目7番17号
御中 原 泌尿器科病院
竹内素志 先生 住所 〒 TEL(078)371-1203
侍史 FAX(078)371-6419

医師 腎内科 吉矢邦彦 (印)

フリガナ	受診歴	1. 有 2. 無
患氏名 ●●●●● (男) 女	生年月日	明(天)平10年12月10日 (歳)
住 所 〒	自宅 ()	連絡先 ()
診 断 名	主 訴	
紹介目的 1. 診 療 2. 検 査 3. 入 院 4. その他 ()		
①主 訴 ②家族歴 ③現病歴 ④現 症 ⑤検査所見 ⑥治療経過 ⑦現在の処方 ⑧その他		
Cr 38 mg/dl. 1日尿蛋白排泄 1.7 g/day 1日 Ca 尿排泄 12.6 mg/day P 尿排泄 913 mg/day 推定塩分摂取量 13.7 g/day 推定蛋白摂取量 68 g/day 当科でクレアチニンのみ経過にて出していたのですが、 ⇒まず塩分制限、続いて蛋白制限を指導します。 塩分制限にて、浮腫、血圧改善すると思います。 ⇒Cr安定した時点で、ACEI/ARB 再検討がよいと思います。 以上よろしくお願ひします		
患者に対する留意事項、薬剤アレルギー、嗜好 ⇒浮腫に因しては、減塩+利尿剤の増量が必要です。		
予約希望日又は曜日	第1 (月 日 / 曜日)	第2 (月 日 / 曜日)
主 保 険	保険者番号	記 号・番 号
	負担者番号	受給者番号
併 用 保 険	種 別	1. 有 2. 無

老・乳・()

備考 1. 必要に応じて、画像診断のフィルム、検査記録を添付してください。 ⑧
 2. 2枚複写になっています。2枚毎に下敷きを入れるか切り離してご記入ください。
 3. 保険欄は、必要に応じて記入してください。

腎不全の薬剤代謝に注意して投与

1. 非ステロイド鎮痛剤の使用過多
2. 腎排泄の抗生物質の減量
3. H₂ブロッカーの減量, アルミ製剤は禁忌
4. 大量ビタミンD(骨粗鬆症)
5. ザイロリックの減量(腎排泄, 貧血)
6. アシクロビルの減量(腎排泄)
7. ジギタリスの減量(腎排泄, 血中濃度測定)
8. 経口糖尿病剤SU剤低血糖
9. インスリン代謝遅延による低血糖
10. 利尿剤(高K&アルダクトン)
11. 高脂血症剤(ベザトールは禁忌, スタチン系は注意)

JSH2004の特徴

より厳格な降圧をめざす

初診時から降圧治療開始間での期間が短縮

脳血管疾患、慢性腎疾患、糖尿病合併者の降圧目標が厳格化

高齢者でも年齢に関係なく降圧の重要性を強調

24時間にわたる降圧が重要

早朝高血圧、逆白衣高血圧の重大性から、長時間作用型降圧薬を推奨

Ca拮抗薬、RA系抑制薬を中心とした併用療法を重視

利尿薬の適正な利用を求める

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 II
MARVAL
ABCD-2V
NAVIGATOR
ONTARGET
DIRECT
ROADMAP

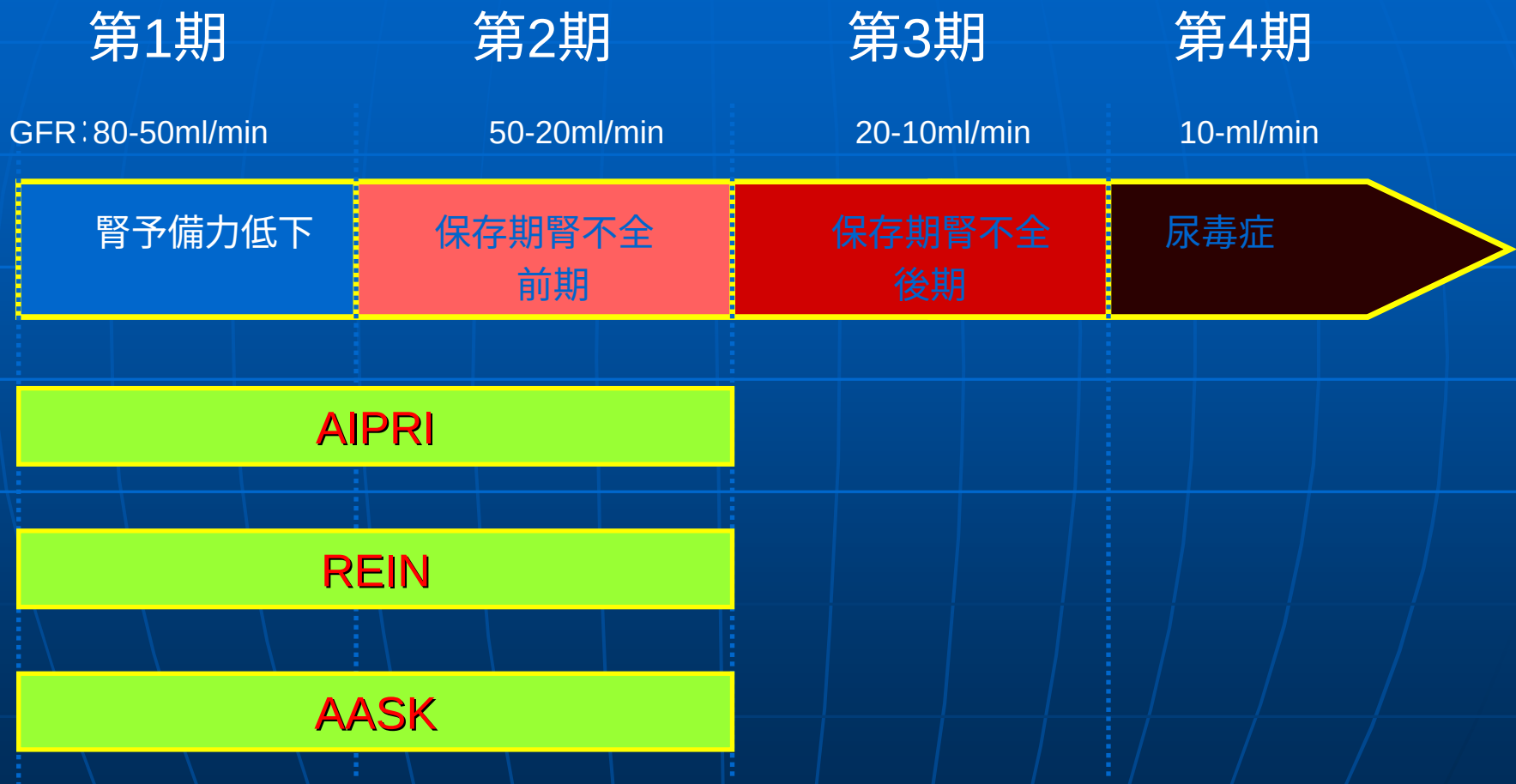
冠動脈疾患／
心筋梗塞

OPTIMAAL
Val-PREST
VALIANT
ONTARGET

うっ血性心不全

ELITE I & II
Val-HeFT
CHARM

慢性腎不全の進展ステージ概念 および臨床試験相関



糖尿病性腎症の進展ステージ概念 および臨床試験相関



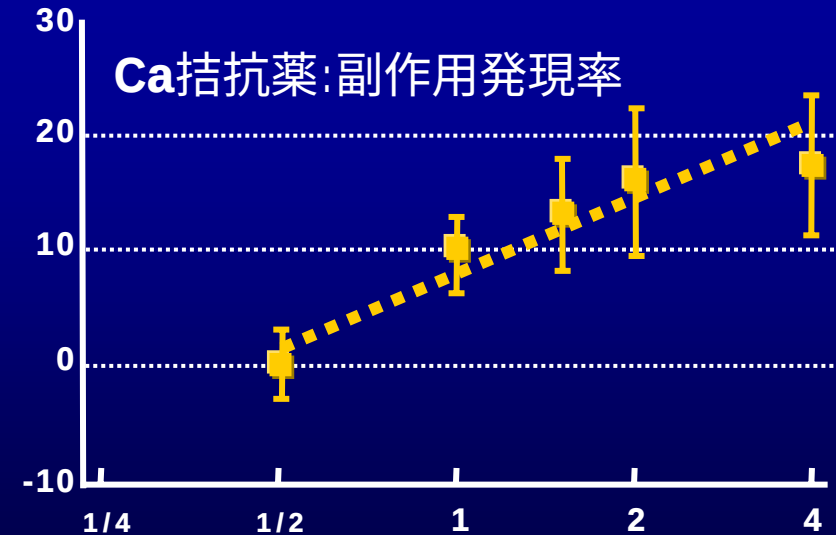
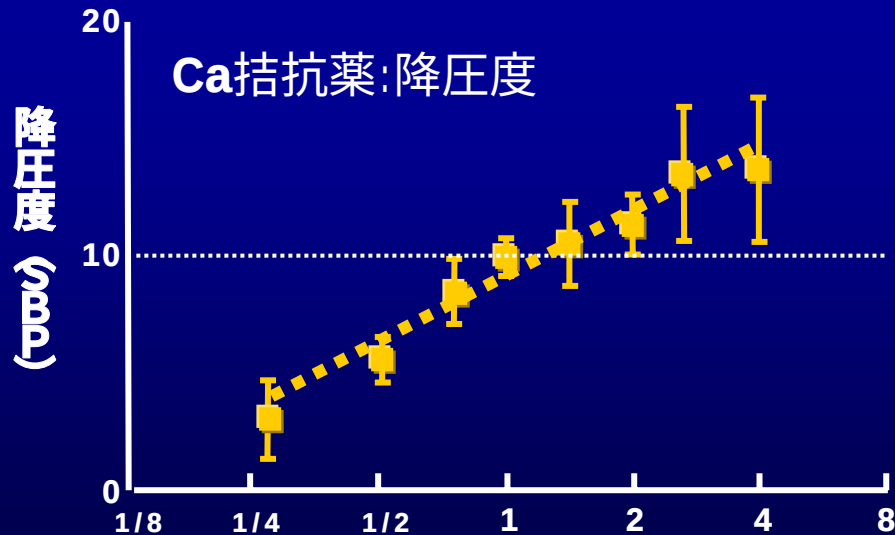
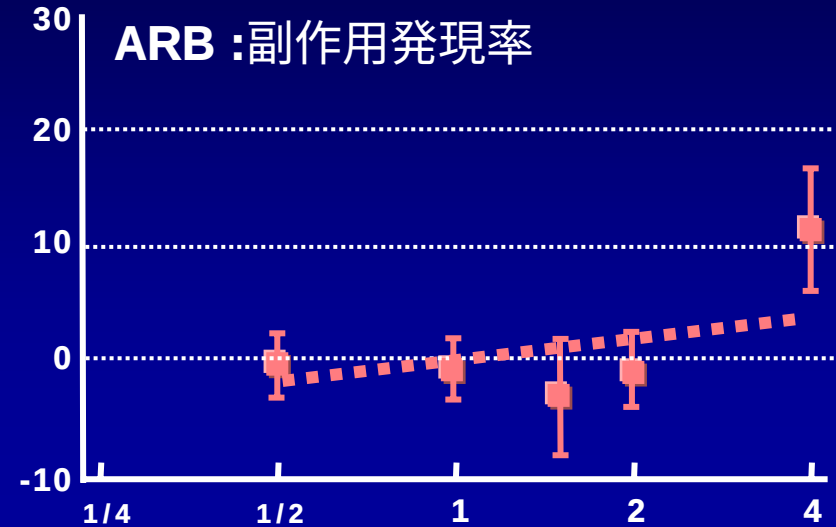
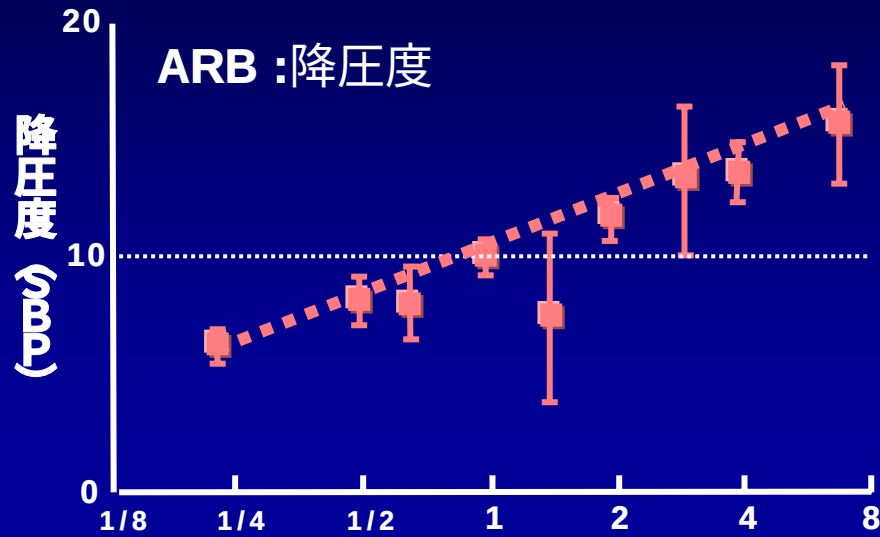
ARBのエビデンスと薬剤投与量

試験名	対象	薬剤	目標投与量	平均投与量
ELITE II	慢性心不全	ロサルタン	50mg/日	-
RENAAL	糖尿病性腎症	ロサルタン	100mg/日	82mg/日
LIFE	高血圧	ロサルタン	100mg/日	-
OPTIMAAL	心筋梗塞	ロサルタン	50mg/日	-
CHARM	慢性心不全	カンデサルタン	32mg/日	24mg/日
Val-HeFT	慢性心不全	バルサルタン	320mg/日	254mg/日
VALIANT	心筋梗塞	バルサルタン	320mg/日	247mg/日

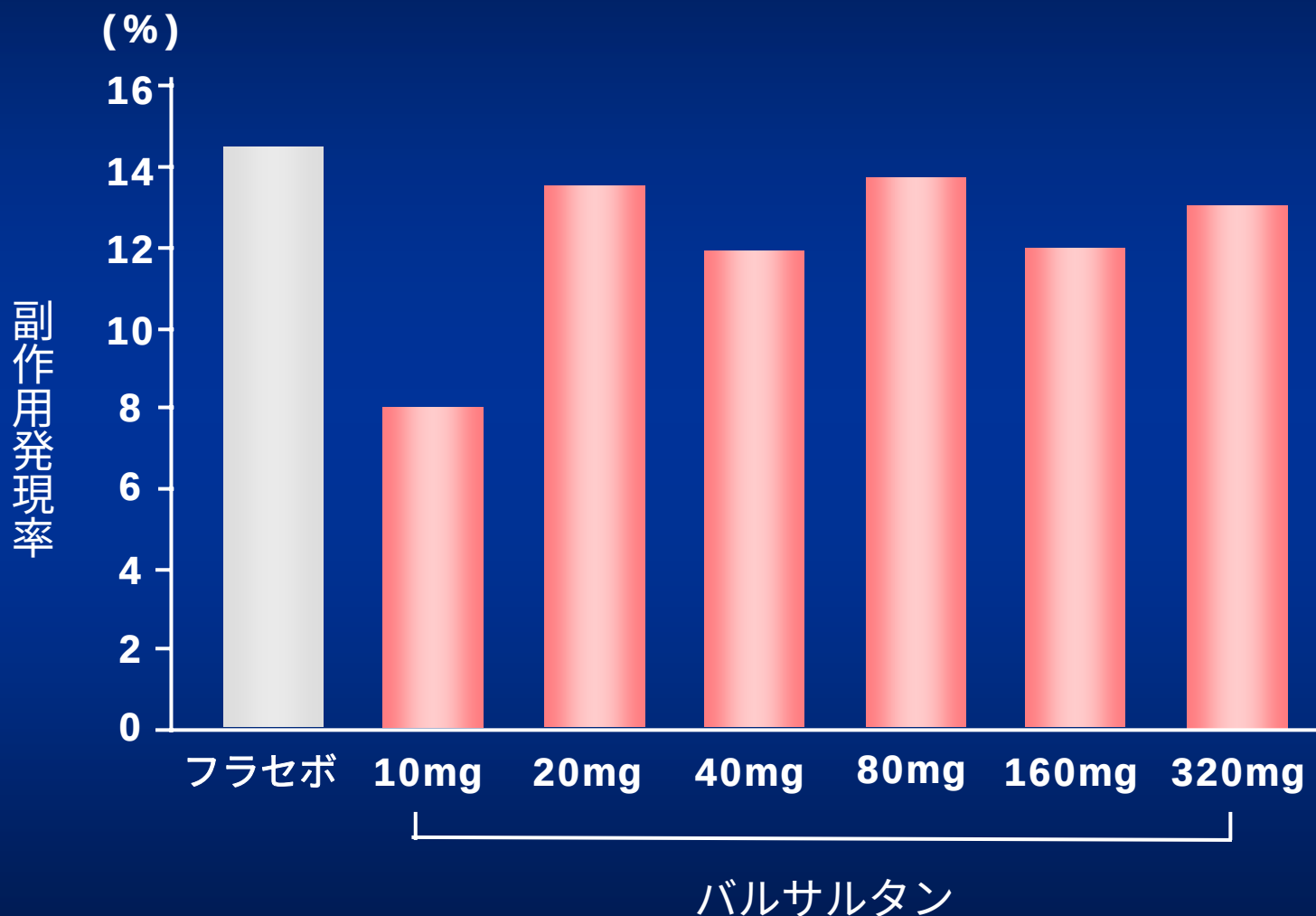
ARBのエビデンスと薬剤投与量

試験名	対象	薬剤	目標投与量	平均投与量
ELITE II	慢性心不全	ロサルタン	50mg/日	-
RENAAL	糖尿病性腎症	ロサルタン	100mg/日	82mg/日
LIFE	高血圧	ロサルタン	100mg/日	-
OPTIMAAL	心筋梗塞	ロサルタン	50mg/日	-
CHARM	慢性心不全	カンデサルタン	32mg/日	24mg/日
Val-HeFT	慢性心不全	バルサルタン	320mg/日	254mg/日
VALIANT	心筋梗塞	バルサルタン	320mg/日	247mg/日

➤ARBは高用量を使っても副作用は増えない



バルサルタンの用量別の副作用発現率



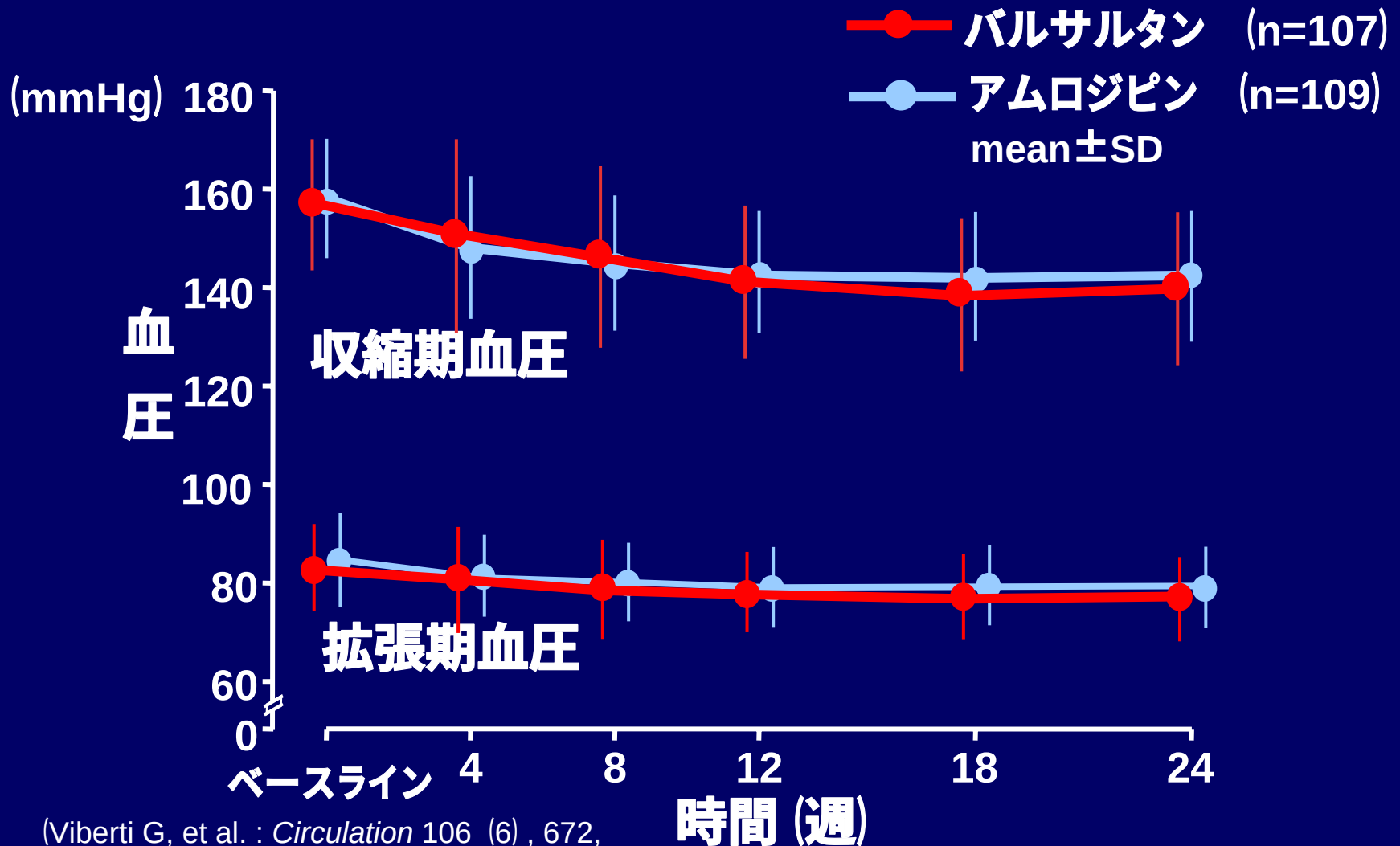
まとめ

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。

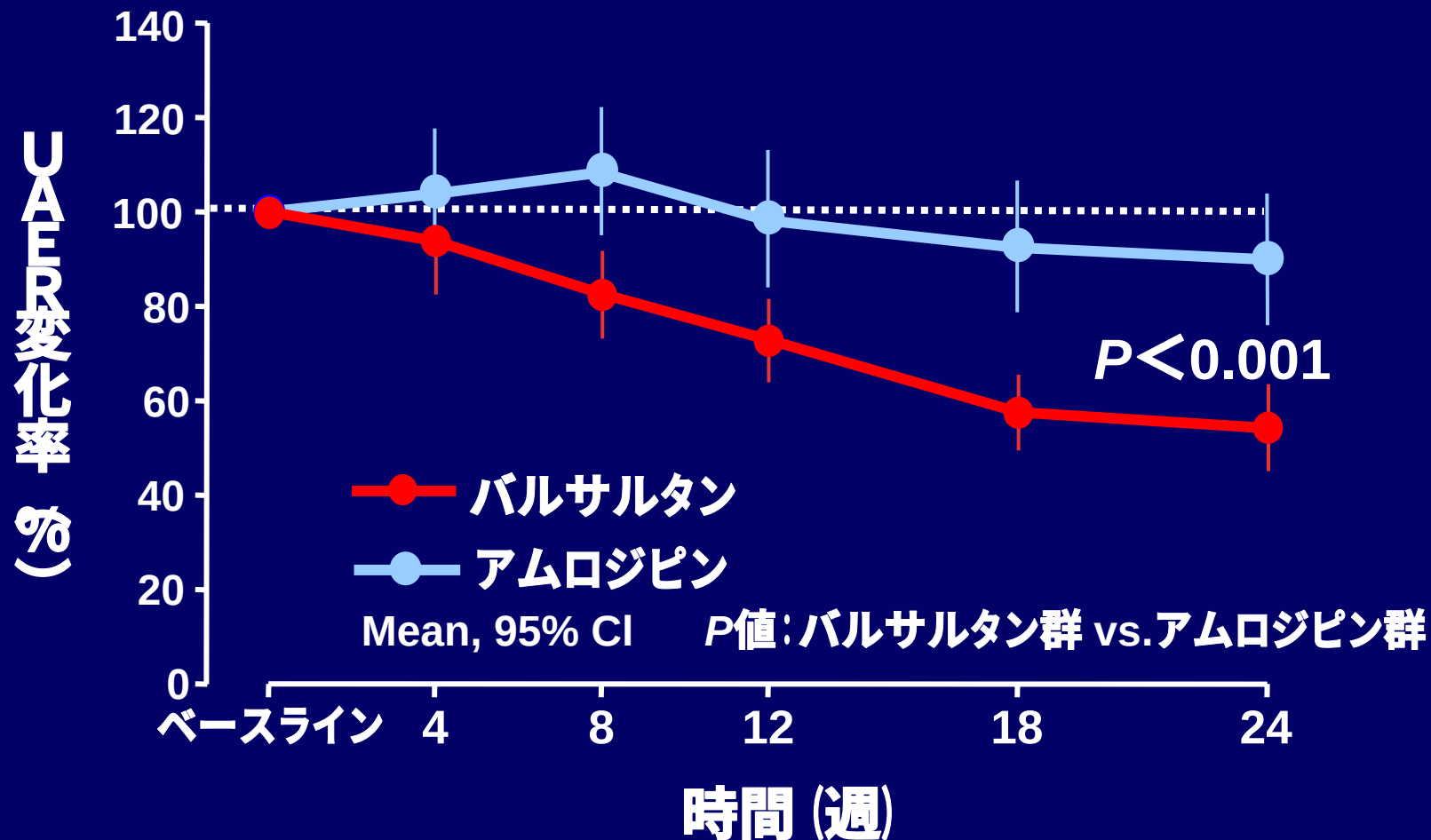
MARVAL:目 的

**微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者において
バルサルタンの尿中アルブミン排泄率 (UAER) に
対する降圧作用以外の効果 (腎保護作用) を評価
する**

MARVAL: 血圧の推移 (高血圧患者)

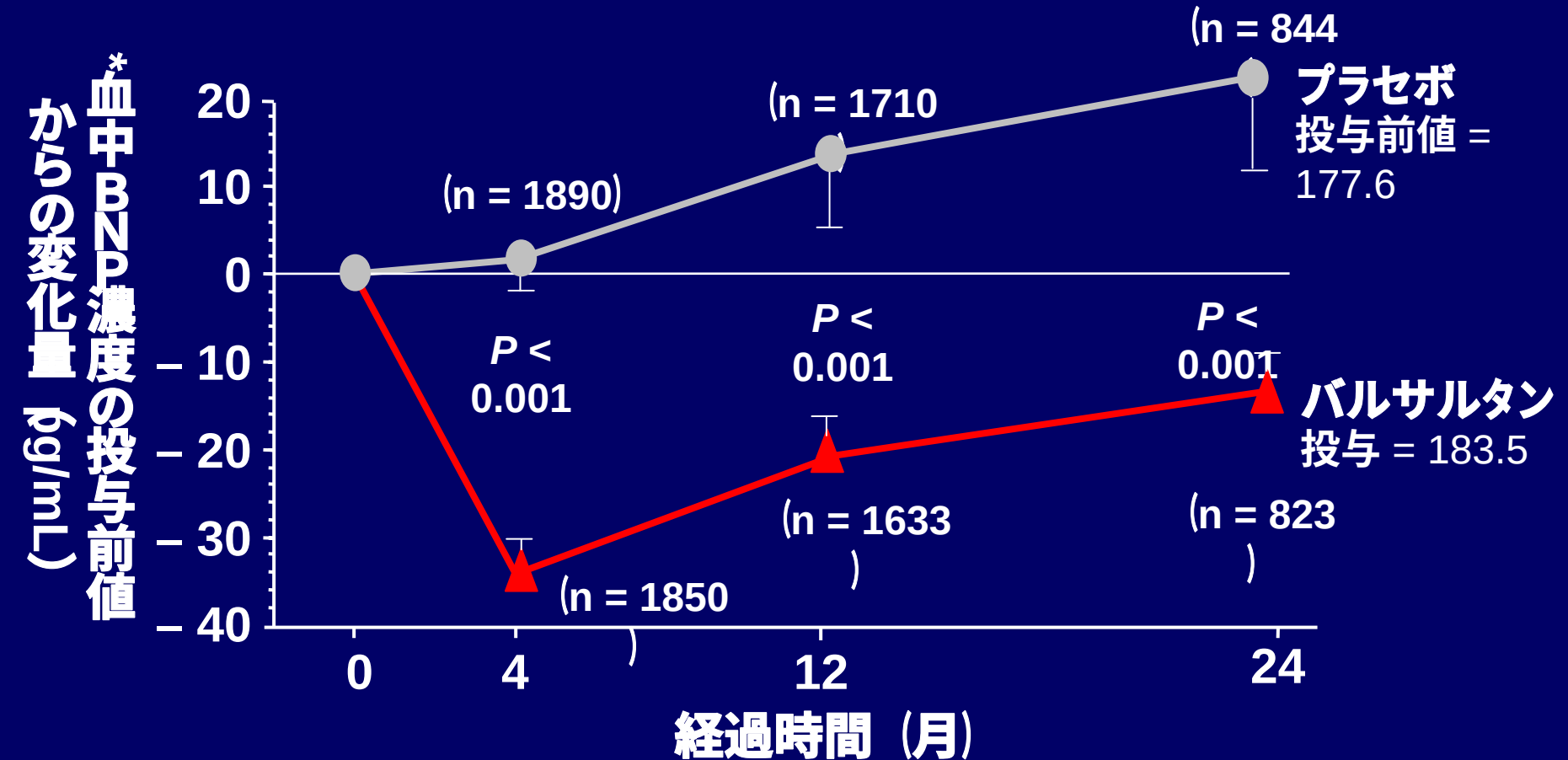


MARVAL:尿中アルブミン排泄率 (UAER) の推移 (高血圧患者)



Val-HeFT: 神経ホルモン

血中BNP濃度の経時的変化



*平均 ± SEM.

(Latini R, et al. [abstract]. *Circulation*. 2001より改変)

降圧による腎保護作用 (目標血圧値)

MDRD : 130/80 mmHg (尿蛋白1g／日以上:125/75)

RENAAL: 140/90 mmHg

IDENT: 135/85 mmHg

**JNC7(米国合同委員会) 腎機能障害:130/80 mmHg
(心血管障害のリスクファクター:蛋白尿)**

JSH2004(日本高血圧学会)

腎機能障害:男性Cr1. 3、女性1.2mg/dl以上(GFR60)

降圧目標130/80 mmHg未満 (尿のAlb/Crの測定)

**少量ACEI /ARBはCr の30%(1mg/dl以上)の上昇 or
K5.5以上で専門医に相談、Ca拮抗剤／利尿剤の併用**

ACE-I,ARBのエビデンス (EBM:Evidence based medicine)

アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシン受容体拮抗剤

ACEI vs nonDM Maschio NEJM:ベナゼプリル
REIN Study Lancet:ラミプリル
Jarfer Ann Inter Med:メタ解析

ACEI vs DM Lewis NEJM

ARB vs DM RENAAL NEJM:ロサルタン
IDENT NEJM:イルベサルタン
IRMA NEJM:イルベサルタン (早期)
MARVAL Circulation:バルサルタン (早期)
ROADMAP:オルメサルタン (前期)

ACEI & ARB COOPERATE Lancet:ロサルタン &
トランドラプリル

試験の対象

- ◆ 血圧値：140未満／80～90mmHg
- ◆ 顕性アルブミン尿を伴わない2型糖尿病患者129例

強度コントロール群
(140未満／75mmHg目標)
66例

↑
バルサルタンを投与

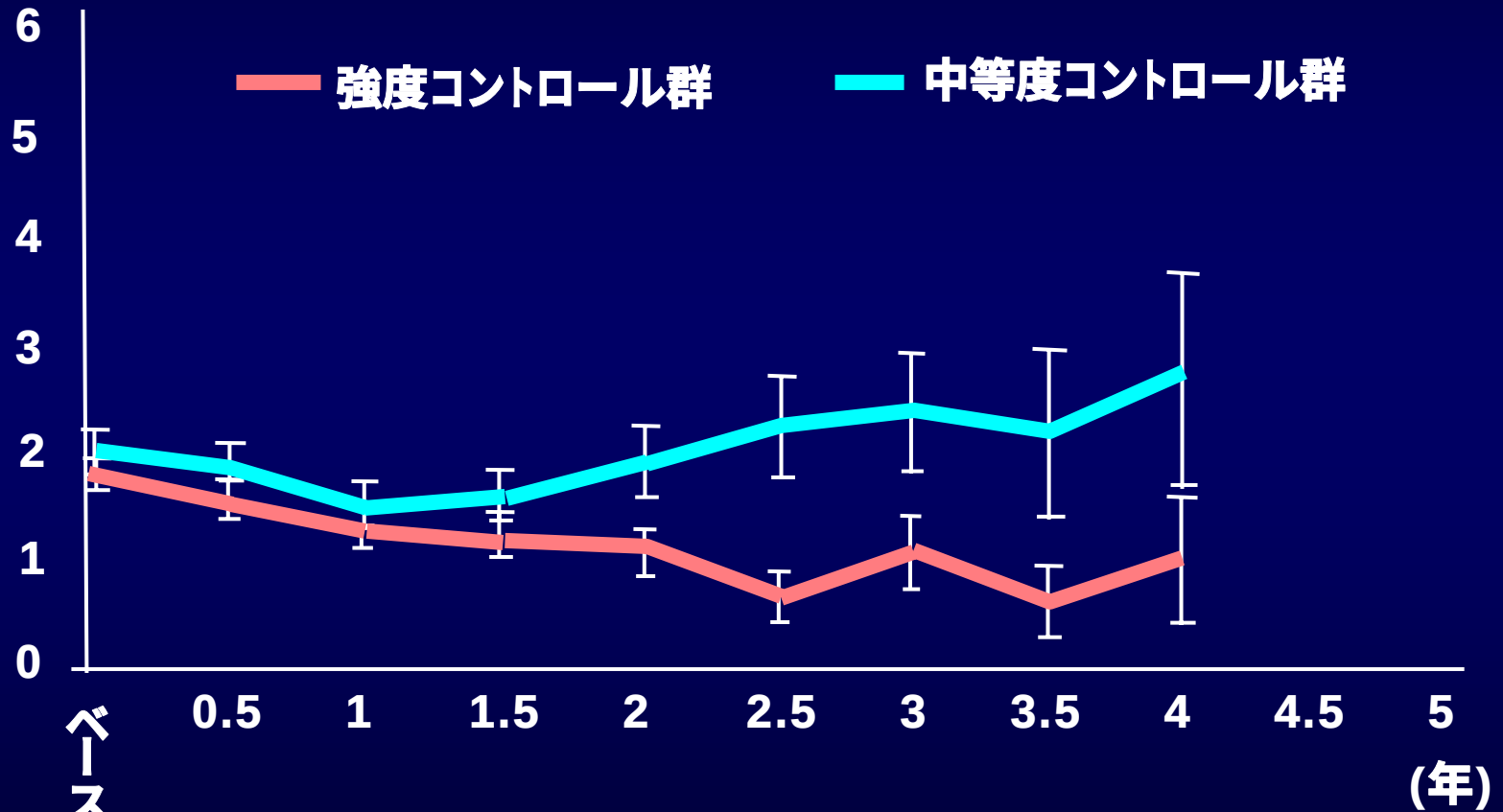
中等度コントロール群
(140未満／80～90mmHg維持)
63例

↑
プラセボを投与

(平均1.9±1.0年観察)

結果：強度コントロール群と中等度コントロール群の $\log(\text{UAE} + 1)$ 推移

Log(UAE + 1)

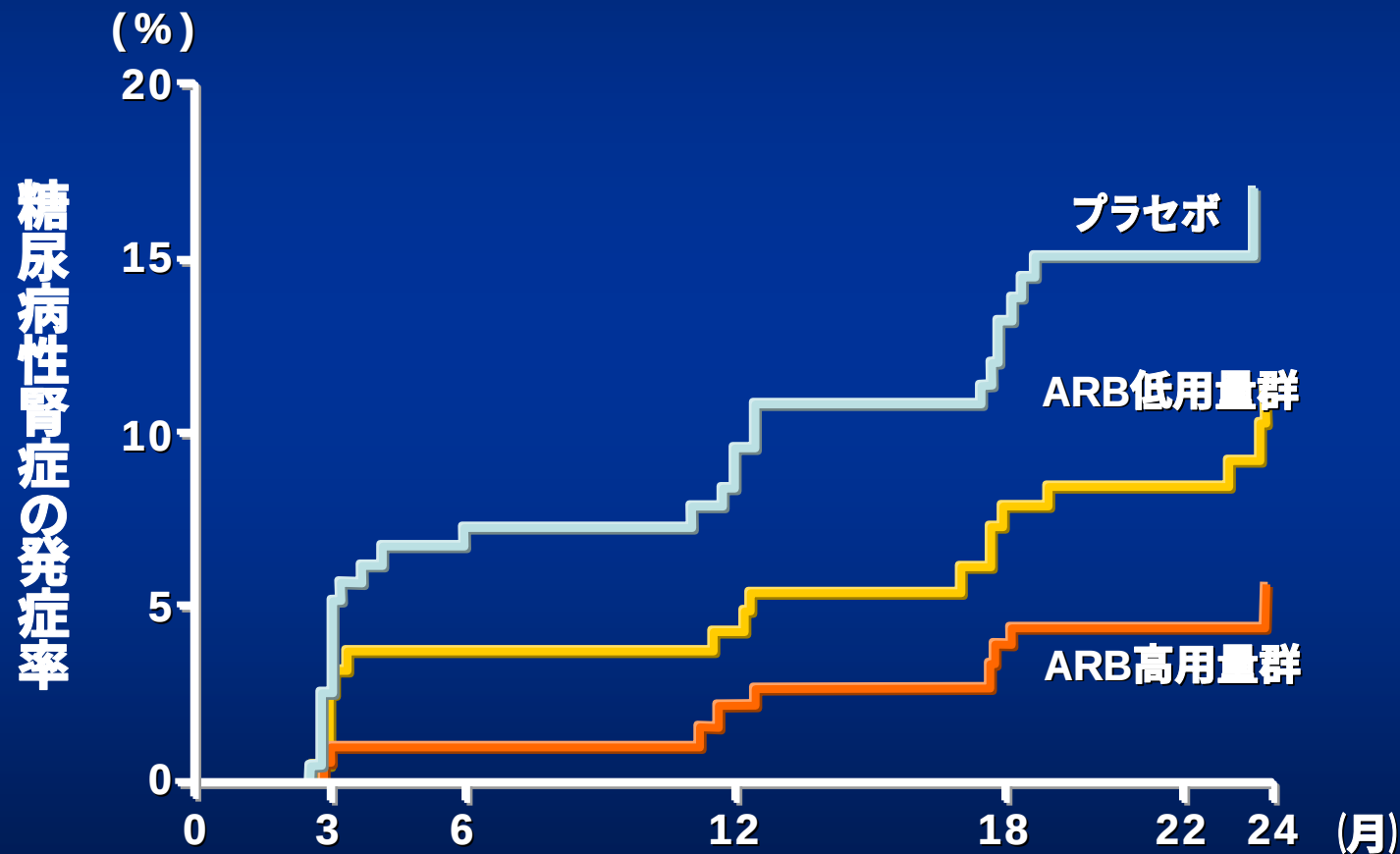


ベースライン

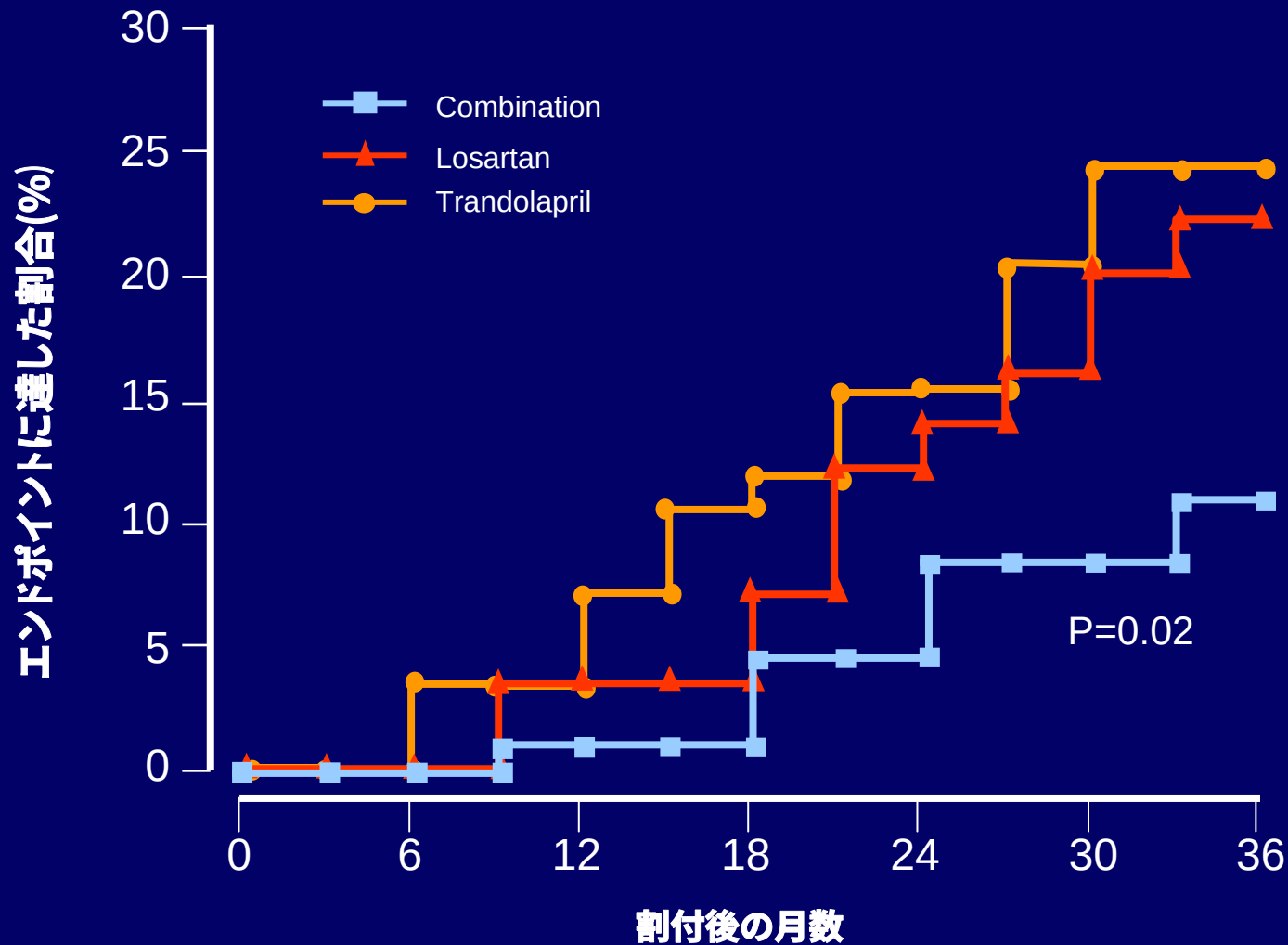
RA系抑制薬の用量が及ぼす影響 (早期腎症)

対象: 2型糖尿病および微量アルブミン尿を有する高血圧 590例

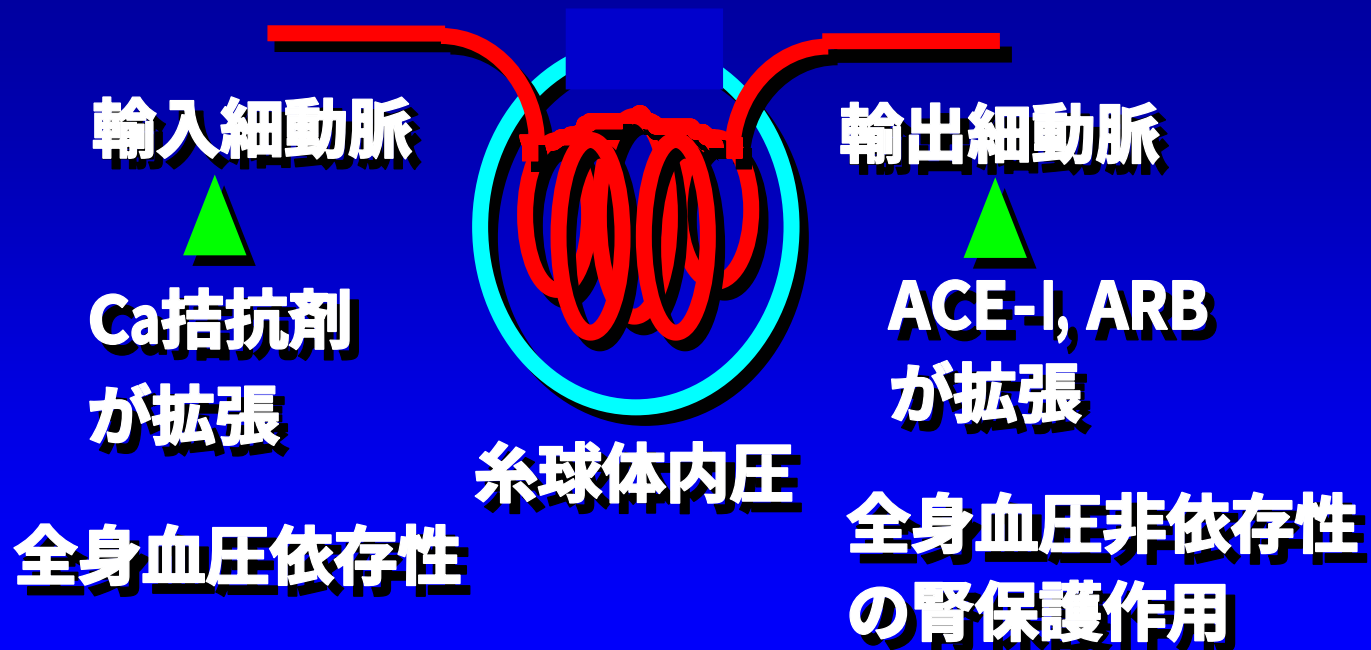
方法: プラセボ群、イルベサルタン150mg群、イルベサルタン300mg日群の3群に無作為化し、二重盲検比較試験にて糖尿病性腎症発症までの時間を一次エンドポイントとし検証した。



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 —



腎保護作用のある降圧剤 ACE-I, ARB
蛋白尿を減少させる効果: 降圧作用とは別の作用



ACE-I, ARBのエビデンス (EBM: Evidence based medicine)

アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシン受容体拮抗剤

ACEI vs nonDM Maschio NEJM: ベナゼプリル
REIN Study Lancet: ラミプリル
Jarfer Ann Inter Med: メタ解析

ACEI vs DM Lewis NEJM

ARB vs DM RENAAL NEJM: ロサルタン
IDENT NEJM: イルベサルタン
IRMA NEJM: イルベサルタン (早期)
MARVAL Circulation: バルサルタン (早期)
ROADMAP: オルメサルタン (前期)

ACEI & ARB COOPERATE Lancet: ロサルタン & トランドラプリル

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	β遮断薬	ACE阻害薬	ARB	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, EPHEUS
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。

ARBの心不全や冠動脈疾患を 対象とした大規模臨床試験

