2011年 12 月 15 日 2011年 12 月 15 日 **Medical Tribune Medical Tribune**

メタボリックシンドローム時代に 望まれる高血圧治療とは

~ミカルディス®とミカムロ®配合錠APの臨床ベネフィット~

近年、わが国では生活習慣の欧米化などを背景に、メタボリックシンドローム(以下、MetS)が増加している。MetSを構成する因子の 中で血圧高値は最も高頻度に認められ、さらにMetSの病態から最初に発症しやすい合併症は高血圧であることから、MetS合併高血圧 も増加している。一方、JSH2009(高血圧治療ガイドライン2009)では、MetS合併高血圧患者に対し、第一選択薬としてARB(アンジオ テンシンⅡタイプ1受容体拮抗薬)などのRA(レニン-アンジオテンシン)系阻害薬を推奨している。とりわけ、テルミサルタン(ミカルディス®)は、 強力かつ持続的な降圧効果とともに、選択的PPAR(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体)-γ活性化作用を有する 'メタボサルタン*' として注目されている。

本座談会では、MetS合併高血圧におけるミカルディス®とテルミサルタン40mg/アムロジピン5mg配合錠(ミカムロ®配合錠AP)の 臨床ベネフィットについてご討議いただいた。

MetS合併高血圧治療におけるミカルディス®の役割

檜垣 MetSおよび高血圧は単独でも心血管イベント発症のリスクであり、両者を 合併するとリスクがさらに上昇することから、MetS合併高血圧では、厳格な降圧 と共にインスリン抵抗性改善に対する配慮が必要です。

森下 降圧そのものが臓器保護につながるので、特にMetS合併高血圧では、 厳格な降圧が大変重要になります。本邦において、各種ARBの降圧効果を 比較検討した試験では、ミカルディス®の強力な降圧効果が報告されています (図1)。ミカルディス®は、AT1 (アンジオテンシンIIタイプ1) 受容体と3点で強力に 結合する"デルタロック"構造を有することから、AT」受容体を強力に遮断する ほか. 脂溶性が高く組織移行性に優れ, 血中濃度半減期が長いなどの特性を 併せ持っています。このことから、強力かつ持続的な降圧効果が期待できると 考えられます。

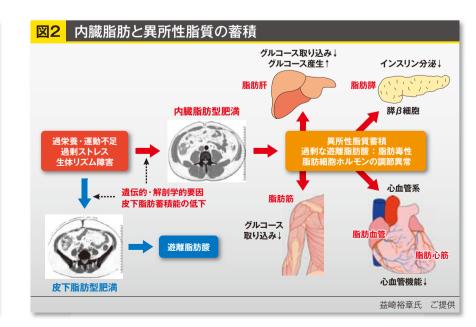
益崎 一方, わが国ではBMI (Body Mass Index) が25以上である肥満者の 割合が米国の半分以下であるにもかかわらず、糖尿病の有病率が米国と大きく 変わらないと報告されています」。その背景には、食生活の欧米化によって過栄養 となり、さらに運動不足といった要因も加わって、BMIだけでは規定されない内臓 脂肪や異所性脂質が蓄積したMetSが存在していると考えられます。農耕民族を 祖とする日本人は欧米人とは異なり、皮下脂肪に大量の脂肪を蓄えることができない

ミカルディス®の降圧効果 ロサルタン カンデサルタン オルメサルタン ミカルディス 100mg/日 12mg/日 40mg/日 80mg/日 10 15 **华** 20 30 -平均值±SD 35 対象: 微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病を合併した高血圧患者68例方法: 対象を4群(各17例)に無作為に割り付け、最終投与量としてロサルタン100mg/日、カンデサルタン 12mg/日、オルメサルタン40mg/日、ミカルディス80mg/日のいずれかを6ヵ月間投与し、血圧を測定した。 検定法: one-way ANOVA † p<0.001 vs. ロサルタン群, カンデサルタン群, オルメサルタン群(投与6ヵ月後) 用法・用量:通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mgまでとする。 Nakamura T, et al: Kidney Blood Press Res 33; 213-220, 2010

ので、皮下脂肪に蓄えきれなくなった余剰な脂肪は内臓脂肪として蓄積され、さらに 骨格筋や肝臓、血管壁などにも異所性脂質として蓄積されます。内臓脂肪が蓄積 したMetSでは異所性脂質が蓄積し脂肪筋や血管壁への脂肪沈着が進み, 臓器 の機能は低下していると考えられます(図2)。また、内臓脂肪が蓄積すると アディポサイトカインの調節異常をきたし、インスリン抵抗性を引き起こすことから、 血圧高値や脂質異常. 耐糖能異常を惹起し. 動脈硬化の進展や心血管イベント を引き起こします。

PPAR-yは脂肪細胞の分化や肥大化を司るマスター遺伝子であり、また脂肪 蓄積を調節する転写因子のほとんどがPPAR-yの標的遺伝子であります。遺伝子 変異疾患でPPAR-yが働かなくなると. 強いインスリン抵抗性や高度の動脈硬化 を引き起こし、脂肪肝・脂肪筋・脂肪心筋など異所性脂質の蓄積を呈することが 明らかにされています²⁾。従って、PPAR-yを活性化する薬剤は、インスリン抵抗性 の改善、内臓脂肪や異所性脂質の蓄積を抑制できると考えられています。

日本人のMetS型高血圧患者を対象に、ミカルディス®群またはアムロジピン群 へ無作為に割り付け, 血圧値を同程度にコントロールしたところ, ミカルディス®群 においてOGTT (経口ブドウ糖負荷試験)後のインスリン値上昇が抑制された ことから、ミカルディス®はインスリン抵抗性への好影響が期待できます。さらに、 内臓脂肪面積の減少も認められています(図3)。このような、内臓脂肪面積の 減少を実証した介入研究は殆どなく、インスリン抵抗性の改善がみられていること から、ミカルディス®は内臓脂肪蓄積型高血圧患者に適していると考えられます。



ミカルディス®の安全性 副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は22.6% (134/593例) で, 主なものはめまい2.9% (17/593例), ALT (GPT) 上昇2.7% (15/552例), 眠気2.2% (13/593例) 等です。(ミカルディスカプセル承認時) なお、重大な副作用として、「血管浮腫」「高カリウム血症」「腎機能障害」「ショック、失神、意識消失」「肝機能障害、黄疸」「低血糖」「アナフィラキシー |様症状」| 間質性肺炎」| 横紋筋融解症」が認められています。

ミカルディス®やミカムロ®配合錠 APの特徴を活かして、厳格な血圧 コントロールを達成し. インスリン 抵抗性改善を目指すことが重要で あると思います。



本邦において、各種ARBの降圧 効果を比較検討した試験では、 ミカルディス®の強力な降圧効果 が報告されています。

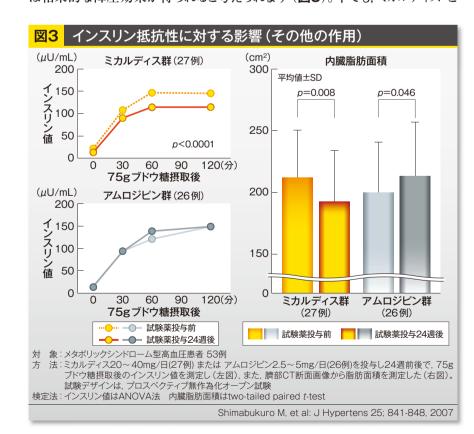
ミカルディス®はインスリン抵抗性 への好影響が期待できます。 さらに、内臓脂肪面積の減少も 認められています。



強力かつ持続的な降圧効果を有する ミカムロ®配合錠APへの期待

檜垣 わが国では高血圧治療を受けている患者さんの半数以上が血圧管理 目標値を達成できていないと報告されています³⁾。 'メタボサルタン' ミカルディス®とCa 拮抗薬アムロジピンの配合剤であるミカムロ®配合錠APにはどのような臨床ベネ フィットを期待されていますか。

森下 単剤では十分に血圧コントロールできないハイリスクな高血圧患者において、 厳格な降圧目標の達成が期待できるミカムロ®配合錠APの臨床的意義はとても大きいと 思います。他ARB/アムロジピン併用治療で降圧目標未達成の高血圧患者に対して、 他ARBをミカルディス®に切り替えることで、外来血圧の有意な低下が認められたこと から(図4)、ミカルディス®とアムロジピンの併用は、さらに強力な降圧効果が期待できます。 Ca拮抗薬を投与すると. 血管拡張作用の代償として. 反射性の交感神経活性 亢進が起こることから、RA系を活性化することが知られています。Ca拮抗薬により 活性化されたRA系はARBにより抑制できるため、ARBとCa拮抗薬の組み合わせ は相乗的な降圧効果が得られると考えられます(図5)。中でも、ミカルディス®と

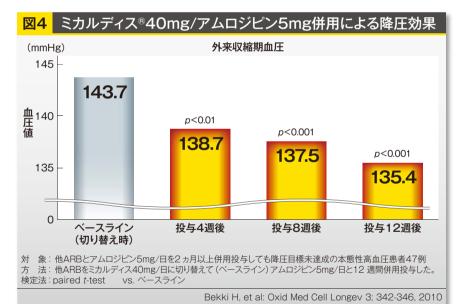


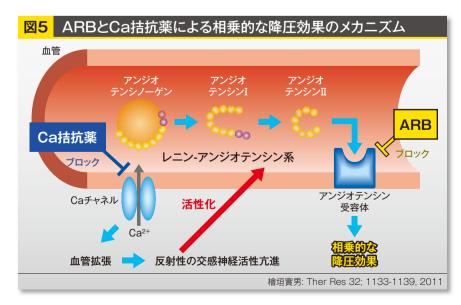
アムロジピンは、ともに血中濃度半減期が長い薬剤であるため4)、その配合剤で あるミカムロ®配合錠APは、24時間にわたり相乗的な降圧効果が期待できます。

檜垣 MetS合併高血圧患者に対し、ミカルディス®やミカムロ®配合錠APの 特徴を活かして、厳格な血圧コントロールを達成し、インスリン抵抗性改善を目指す ことが重要であると思います。

本日はありがとうございました。

- *メタボサルタン:強力なAT:受容体遮断作用に加えて選択的PPAR-y活性化作用を有するARBを指します。 1) Mandavilli A, Cyranoski D: Nat Med 10; 325-327, 2004
- 2) Semple RK, et al.: I Clin Invest 116: 581-589, 2006
- 4) 檜垣實男: Ther Res 32: 1133-1139, 201





ミカムロ®配合錠APの安全性 副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は3.8% (20/533例) で, 主なものは浮動性めまい0.6% (3/533例), 体位性めまい0.6% (3/533例) 等です。

なお、重大な副作用として、「血管浮腫」「高カリウム血症」「腎機能障害」「ショック、失神、意識消失」「肝機能障害、黄疸」「低血糖」「アナフィ ラキシー様症状」「間質性肺炎」「横紋筋融解症」「血小板減少、白血球減少」「房室ブロック」が認められています。