

基礎・治療

特集

新たなSGLT2阻害薬に期待される作用とその効果

序文	稲垣 暢也
1. SGLT2阻害薬の基礎	金井 好克
2. SGLT2阻害薬の血糖降下作用メカニズム	山根 俊介
3. SGLT2阻害薬登場の意義：インクレチン関連薬が残した課題	岩本 真彦
4. SGLT2阻害薬に期待される効果：どのような患者に適しているのか	宮崎 睦子
5. SGLT2阻害薬と他の薬剤との併用：その期待される効果	下田 誠也
6. SGLT2阻害薬に想定されるリスクと慎重投与すべき(避けるべき)患者	黒瀬 健
7. SGLT2阻害薬と腎機能障害	羽田 勝計
8. SGLT2阻害薬と心血管イベント	前川 聡
9. SGLT2阻害薬投与後に留意すべき食事療法	川浪 大治
10. 上市予定の薬剤の臨床試験データ	
1) わが国におけるSGLT2阻害薬の開発状況	藤田 義人
2) イブラグリフロジン	川向 康生
3) ダバグリフロジン	草場 昭宏
4) ルセオグリフロジン	清野 裕
5) カナグリフロジン	綿田 裕孝
6) トホグリフロジンの第3相臨床試験データ	池田 勸夫

研究報告

■ 座談会

SGLT2阻害薬の誕生の歴史と臨床応用への期待…………… 司会・下村伊一郎

■ 総説

長引く咳、診断と治療の考え方—感染性咳嗽を中心に—…………… 田中 裕士

■ 臨床

大阪府内科医会における高血圧診療実態調査およびアジルサルタン降圧効果の検討…………… 泉岡 利於

高齢者に対するシタグリブチンの有用性および安全性…………… 井上 裕

季節変動がアログリブチン投与2型糖尿病患者のHbA1c、中性脂肪に与える影響についての検討…………… 中路幸之助

DPP-4阻害薬アログリブチンによる血糖改善効果に影響を与える患者背景因子の検討…………… 西山 孝三

セチリジン塩酸塩(ジルテック®錠5、ジルテック®ドライシロップ1.25%)の

小児患者を対象とした特定使用成績調査…………… 徳増 孝樹

イネ科花粉症患者の睡眠障害および労働生産性に対する第2世代抗ヒスタミン薬の治療効果…………… 太田 伸男

入院となったstroke mimicsの検討…………… 佐藤 岳史

■ Case Report

肺カンサシ症治療6年後、残存空洞内にアスペルギローマを発症、手術により治療した若年男子例…………… 柏木 秀雄

■ 座談会

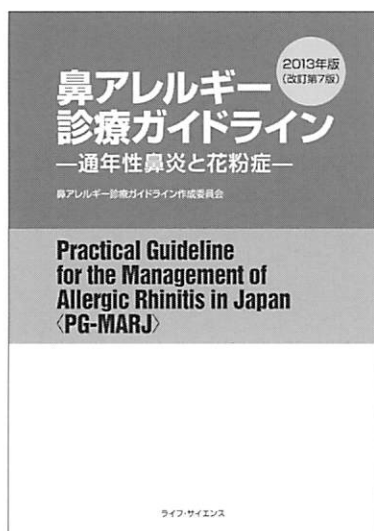
より最適な除菌療法を求めて…………… 司会・粉川 隆文

鼻アレルギー診療ガイドライン —通年性鼻炎と花粉症—

2013年版（改訂第7版）CD-ROM付
鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 編

●B5判 並製 130頁 定価：本体4,000円＋税

2013年1月発行
ISBN978-4-89801-436-3
消費税率の変更に伴い、上記
定価は変動します。



- 改訂第6版発行より4年ぶりの改訂版。2013年版では、治療に際しての疑問点・問題点等をClinical Question & Answer(CQA)として取り上げ、エビデンスに基づく解説が追加された。これはいわゆる推奨ではなく、治療を行っていく上での参考として記載された。
- 患者との十分なコミュニケーションを図るために問診票やアレルギー日記を収録。初期療法や通年性鼻炎、花粉症の重症度に応じた治療法の選択、小児・妊婦、専門医への紹介等の記載もさらに充実し、耳鼻咽喉科医のみならず、アレルギーの診療に携わる医師にとり、より一層充実した内容が目指された。巻末にはEBM文献集、本書内文献一覧等を収録したCD-ROMを付す。臨床家・研究者に必携の書。

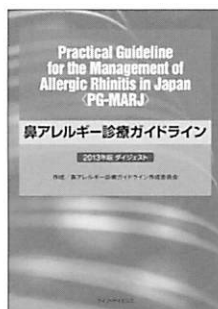
●本書の内容

第1章 定義、分類 I 定義と病名、II 鼻炎の分類／第2章 疫学／第3章 発症のメカニズム／第4章 検査・診断 I 検査、II 診断、III 分類／第5章 治療 I 目標、II 治療法、III 治療法の選択、Clinical Question & Answer／第6章 その他 I 合併症、II 妊婦、III 小児、IV 口腔アレルギー症候群、V アナフィラキシー、VI 耳鼻咽喉科専門医への紹介／アレルギー性鼻炎の主な治療薬一覧表／付録CD-ROM

鼻アレルギー診療ガイドライン 2013年版ダイジェスト

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会＝作成
B5判、31ページ、カラー 定価：630円（本体600円＋税）
2013年1月刊行 ISBN978-4-89801-437-0
消費税率の変更に伴い、上記定価は変動します。

『鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013年版（改訂第7版）』の内容を簡潔にまとめたダイジェスト版。ガイドラインのポイントを理解しやすいように、図表等を多用した日常診療に役立つコンパクトな構成になっている。



2013年版アレルギー性鼻炎ガイド

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会＝作成
B5判、18ページ、カラー 定価：630円（本体600円＋税）
2013年1月刊行 ISBN978-4-89801-438-7
消費税率の変更に伴い、上記定価は変動します。

『鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013年版（改訂第7版）』の内容を患者さんや一般向けにエッセンスだけをやさしく書き直したものの。患者さんや家族にとり、アレルギー性鼻炎の病気や治療の手助けとなるコンパクトな内容にまとめられている。



大阪府内科医会における高血圧診療実態調査 およびアジルサルタン降圧効果の検討

Izuoka Toshio

泉岡 利於*

はじめに

わが国の高血圧患者数は約4,000万人と推定されており¹⁾、単一疾患としては最も患者数が多い疾患である。平成20年に実施された「国民健康・栄養調査」によると、140/90 mmHg以上を高血圧とした場合、30歳以上の日本人男性の46.1%、女性の33.7%が高血圧と推定され、加齢に伴いその割合は高まり、60歳以上の男性の2人に1人、女性の5人に2人以上が高血圧と報告され²⁾、食生活の欧米化や高齢化に伴い増加することが危惧される。

「高血圧治療ガイドライン2009」(JSH2009)にも明記されているように、心血管イベント発症予防のためには厳格な血糖コントロールが重要であり、年齢、合併症に応じて、降圧目標値が定められ、その目標を達成すべくARB、Ca拮抗薬(CCB)をはじめ、様々な種類の降圧薬が発売され、単独あるいは併用で処方されてきた。JSH2009には主要降圧薬の積極的適応についても記載されているが、その同種同効薬の中での使い分けや処方頻度は、エビデンス発表や環境変化、新薬発売などにより、日々変化していると想定される。

今回、アジルサルタンが2012年5月に発売され、2013年5月に長期処方が可能になったことにより、大阪府一般臨床医の処方動向がどのように変化したかを調査する目的で、高血圧診療実態調査(アンケート)を実施し、また、既存ARBより降圧効果が優れていると期待されているアジルサルタンの降圧効果を実臨床下

で評価すべく、調査(データ集積)を実施した。

高血圧診療実態調査について

1. 対象と方法

大阪府内科医会に所属する約800名の医師を対象に、高血圧診療実態調査(アンケート)を2013年3月調査と同年10月調査の2回実施し、その中でもARBおよびアジルサルタンに関する項目の比較検討を行った。

2. 結 果

2013年3月調査は303名、同年10月調査は332名からのアンケート調査を得ることができた。回答の医師はほぼ一般内科であり、次いで循環器、糖尿病、消化器科がほぼ同数であり、両調査間で同様の傾向であった。

「よく使うARB」について、3月調査では1位「カンデサルタン」、2位「バルサルタン」、3位「オルメサルタン」の順であったが、10月調査では1位は同様で、2位、3位が入れ替わっていた(図1)。また、関連項目の「よく使うARBを評価している理由」は、10月調査に「エビデンス」の項目を加えているために厳密な比較とはならないが、両調査で大きな変化はなく、1位「降圧効果」、2位「臓器保護効果」で、「安全性」「24時間持続性」「血圧日内変動の是正」などが続いた(図2)。

「アジルサルタンの使用経験」は、3月調査26%から10月調査44%に大きく増加し、「アジルサルタンの降圧効果の印象」について、3月調査で“予想以上”と“予想どおり”の累計は69%で、10月調査では74%に達した(図3)。また、「アジルサルタンの使い方」では長期処方解禁前の3月調査では「新規投与」と「他ARB切り

*医療法人社団宏久会泉岡医院

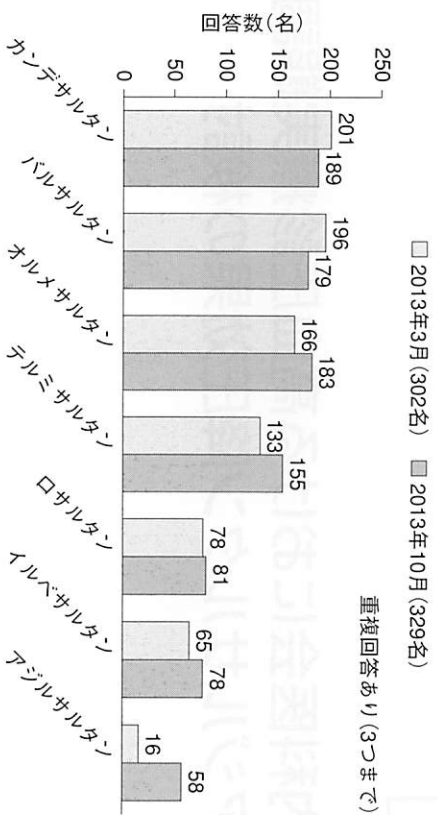


図1 よく使うARB

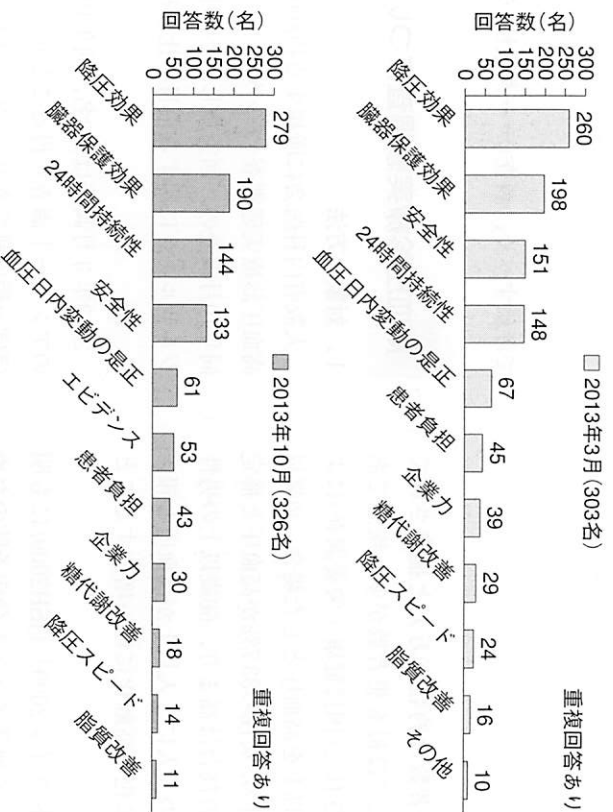


図2 よく使うARBを評価している理由

替え]がほぼ同数で、「CCB上乗せ」はわずかであったが、長期処方解禁後の10月調査では、1位[他ARB切り替え]、2位[新規投与]となり、3位[CCB上乗せ]は増加した(図4)。そして、「アジルサルタン」に期待する点]は両調査とも同様の結果で、1位[降圧効果]、2位[24時間持続性]、3位[臓器保護効果]、4位[血圧日内変動の是正]であった(図5)。

3. 考察

今回の調査目的であるアジルサルタン長期処方解禁前後での処方動向の比較検討では、使用頻度が大きく増加(26%→44%)していた。アジルサルタンの降圧効果の印象について“予想以上”、あるいは“予想どおり”との回答が増加し3/4に達しており、期待どおりの降圧効果が頻度の伸長につながったことも推察される。

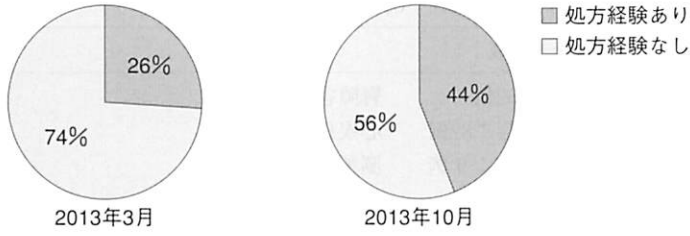
処方方法として、特に他のARBからの切り替えが目立っており、従来のARBでは降圧不十分例が存在していたことが想像される。ARB評価理由の1位が降圧効果であり、また、アジルサルタンに期待する点の1位も同様であったことから、アジルサルタンは望まれるARBとして受け入れられたものと考ええる。

アジルサルタン降圧効果に関する調査

1. 対象と方法

大阪府内科医会に所属する施設に通院する高血圧患者の中で、主治医がアジルサルタンの投与が適切と考えた患者を対象として、新規投与または既存ARBからの切り替え投与による降圧効果について検討を行った。

アジルサルタンの使用経験



アジルサルタンの降圧効果の印象



図3 アジルサルタンの使用経験，降圧効果の印象

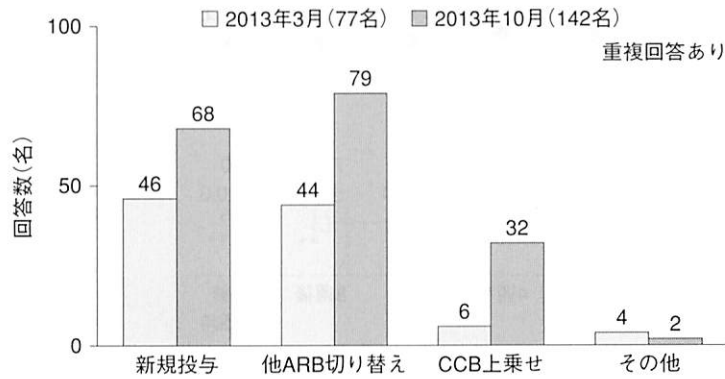


図4 アジルサルタンの使い方

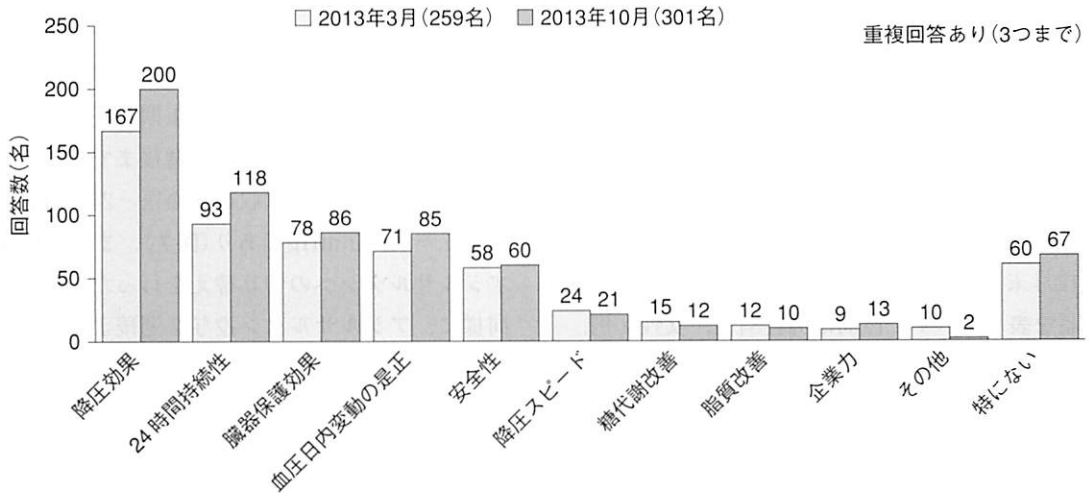


図5 アジルサルタンに期待する点

表1 患者背景

性別	男性：84例，女性：80例，不明：1例
年齢	66.6±12.7歳
合併症	糖尿病：52例 腎障害：13例 脂質異常症：82例 心疾患：34例 高尿酸血症：9例 脳梗塞：10例 肝疾患：16例 その他：29例
アジルサルタン投与状況	新規：50例 ARB切り替え：83例 利尿薬配合剤切り替え：9例 CCB配合剤切り替え：15例 アリスキレン切り替え：1例，エプレレノン切り替え：1例 不明：6例

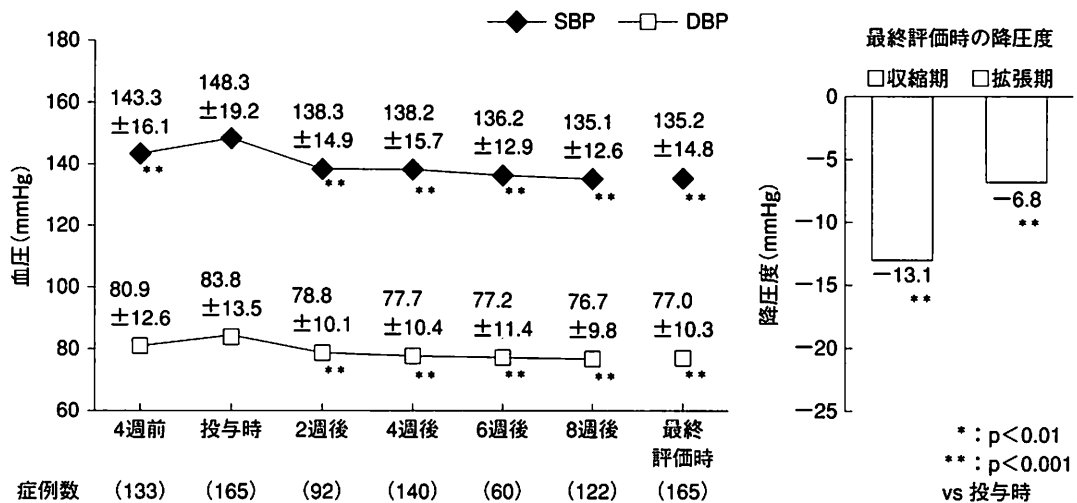


図6 血圧の推移(全例)

血圧の推移は平均値±標準偏差で表記し，対比較検定には線形混合モデルによる対比較検定(mixed model pairwise comparisons test)，多重比較のp値補正はBonferroni法を使用した。また，降圧目標達成率の対比較検定ではMcNemar検定を用いた。

2. 結果

2013年12月末までに集積し，解析対象とした165例の患者背景を表1に示す。性別は男性84例，女性80例，不明1例，平均年齢66.6±12.7歳であった。

外来診察室血圧を測定した全例165例の解析では，投与時の血圧は収縮期血圧148.3±19.2 mmHg，拡張期血圧83.8±13.5 mmHgであり，アジルサルタン投与2週後より収縮期血圧，拡張期血圧ともに有意な低下が認められ，その効果は8週後まで持続し，投与時から最終評価時の差は収縮期血圧-13.1 mmHg，拡張期血

圧-6.8 mmHgであった(図6)。アジルサルタン新規投与を行った50例においても同様に，アジルサルタン投与2週後より収縮期血圧，拡張期血圧ともに有意な低下が認められ，その効果は8週後まで持続し，投与時から最終評価時の差は収縮期血圧-22.0 mmHg，拡張期血圧-12.5 mmHgであり(図7)，また，他ARBからアジルサルタンへの切り替えを行った83例においても同様に，アジルサルタン投与2週後より収縮期血圧，拡張期血圧ともに有意な低下が認められ，その効果は8週後まで持続し，投与時から最終評価時の差は収縮期血圧-10.7 mmHg，拡張期血圧-5.2 mmHgであった(図8)。

収縮期血圧140 mmHgかつ拡張期血圧90 mmHg未満達成率は全例(165例)で投与前26.7%が最終評価時に63.0%に有意に改善し，新規症例(50例)で投与前

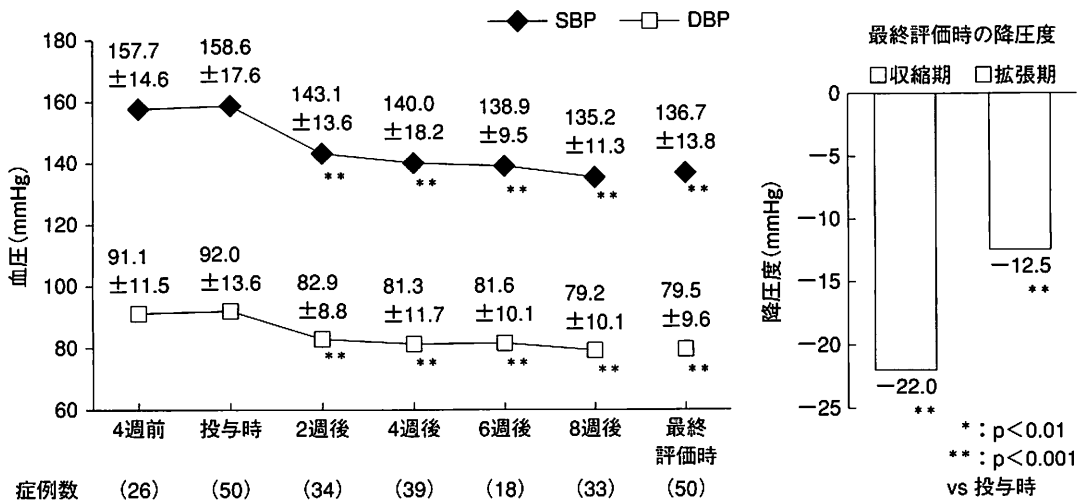


図7 血圧の推移(新規症例)

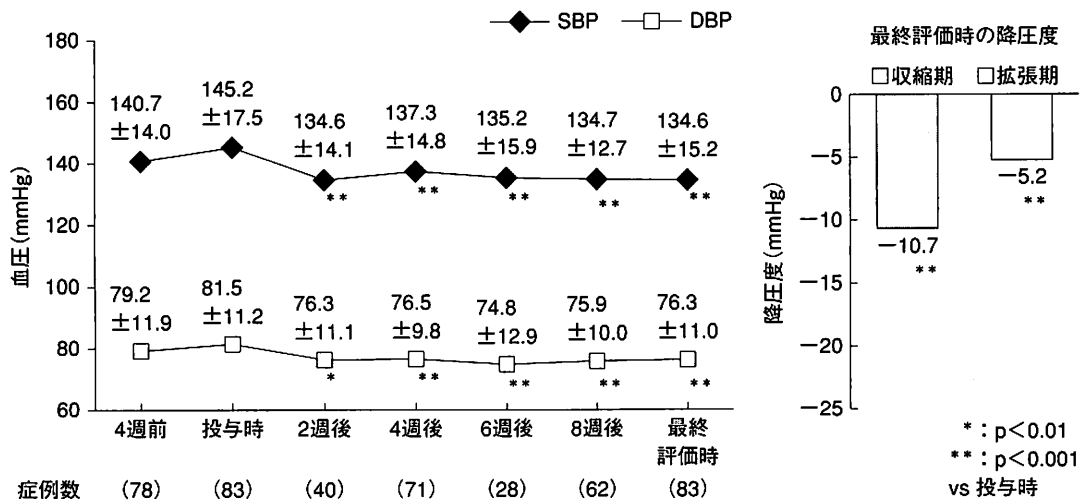


図8 血圧の推移(ARB切り替え例)

8%が最終評価時に60.0%に有意に改善し、ARB切り替え例(83例)で投与前28.9%が最終評価時に66.3%に有意に改善した(図9)。

3. 考 察

今回の調査では、アジルサルタンを投与することで収縮期血圧を148.3 ± 19.2 mmHgから135.2 ± 14.8 mmHg、降圧度-13.1 mmHg(最終評価時)へと有意に改善し、その効果は2週後から認められ、8週後まで持続した。新規症例に絞ると降圧度はさらに大きく、収縮期血圧-22.0 mmHg(最終評価時)であり、また他のARBからの切り替えにおいても、収縮期血圧-10.7 mmHg(最終評価時)の改善が示された。今回の検討より、アジルサルタンの強力な降圧効果が大阪府実地医家の日常診療下で確認され、高血圧治療の見直しが必要とされる患者への新規投与および他ARBからの切

り替え投与の有用性が示唆された。

「健康日本21」において策定された高血圧治療の目標は、収縮期血圧を4 mmHg低下させることで、そのことにより脳血管疾患による死亡率は男性で8.9%、女性で5.8%低下し、虚血性心疾患による死亡率は男性で5.4%、女性で7.2%低下すると推定されている³⁻⁷⁾。このことから、アジルサルタンの降圧効果は非常に有益なものと考えられる。

アジルサルタンの強力かつ持続的な降圧効果を発揮する根拠として、他ARBに比べARBの標的受容体であるAT₁受容体との親和性が高く、またAT₁受容体からの解離が遅いことから強力にRAS系を抑制するという特徴が報告されている⁸⁾。さらに、アジルサルタン開発コンセプトとして、カンデサルタンシレキセチルよりも脂溶性を高め、組織移行性を強くし降圧効果を高

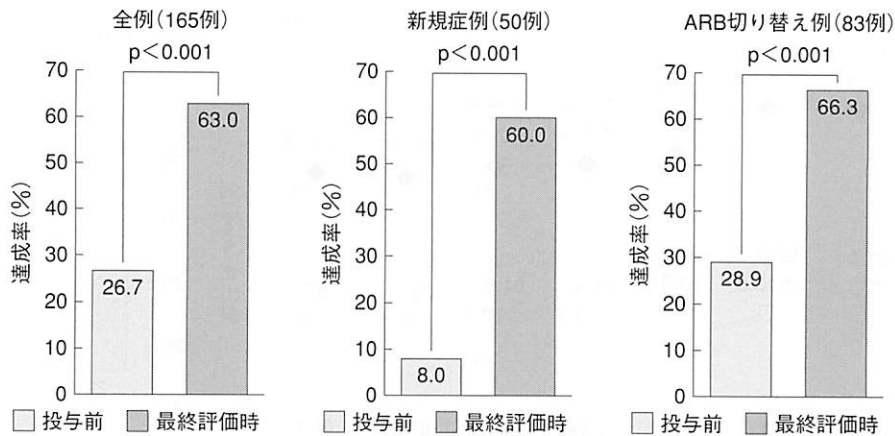


図9 140/90 mmHg未満達成率

めることがあり、結果、脂溶性が高く⁹⁾、また心臓や血管壁に対する組織移行性が高い化合物として創薬された^{10,11)}。

基礎研究において、アジルサルタンおよびカンデサルタンシレキセチルを高血圧自然発症ラットに経口投与し、24時間後に大動脈を摘出して組織内薬物濃度を検討したところ、組織内薬物濃度は有意にアジルサルタンで高いことが示された。一般に、降圧薬の血中薬物濃度は降圧効果に影響を及ぼす一因と考えられるが、本成績では、さらにアジルサルタンおよびカンデサルタンシレキセチルの「24時間後における血圧」と「組織内薬物濃度」および「血中薬物濃度」の相関を検討し、その結果、「血管の組織内薬物濃度」と「収縮期血圧」には相関関係があったが、「血中薬物濃度」と「収縮期血圧」は相関関係が認められなかった。

このことから、血管組織への良好な移行性もアジルサルタンの強力かつ持続的な降圧効果の理由の1つであると考えられる¹²⁾。

「健康日本21」では、この10年間で食塩摂取量は大きく低下している(13.5 g→10.7 g)にもかかわらず、血圧はほとんど低下していなかった(収縮期血圧136.5 mmHg→135.6 mmHg)ことが示され、その背景として、肥満者の増加が考えられる(肥満者の割合:20~60歳代の男性, 24.3%→31.7%)。肥満者では蓄えられた内臓脂肪から分泌される悪玉物質、特にアンジオテンシノーゲンから変換されるアンジオテンシンⅡが、昇圧作用のみならず直接的な臓器傷害にも直結し、悪影響を及ぼしていると考えられる^{13,14)}。肥満を伴う高血圧患者が急増している現代において、強力な降圧効果と強力なRAS抑制作用を有するアジルサルタンが、現代日本人の高血圧治療に最適であると考えられる。

おわりに

今回の「高血圧診療実態調査」および「アジルサルタン降圧効果に関する調査」は、大阪府内科医会に所属する約800名の会員により構築された実臨床を反映した貴重なデータであり、さらに検討を重ね臨床に活かしていきたい。今後もこのような臨床データの構築、検討を大阪府内科医会で行う予定である。

利益相反

本論文に利益相反はない。

文献

- 1) 循環器病予防研究会：完全収録第5次循環器疾患基礎調査結果，中央法規，東京，2003。
- 2) 厚生労働省：平成20年国民健康・栄養調査報告
- 3) 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会：健康日本21(第2次)の推進に関する参考資料
- 4) Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, et al : Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants : pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008 ; 51 : 1483-1491.
- 5) Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al : Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease by age groups in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012 ; 35 : 947-953.
- 6) Murakami Y, Miura K, Okamura T, et al : Population attributable numbers and fractions of deaths due to smoking : a pooled analysis of 180,000 Japanese. *Prev Med* 2011 ; 52 : 60-65.
- 7) 平成23年度厚生労働科学研究：「大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築(H23—循環器等(生習)—一般-005)」報告書
- 8) Ojima M, Igata H, Tanaka M, et al : *In vitro* antagonis-

- tic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011 ; 336 : 801-808.
- 9) Kohara Y, Kubo K, Imamiya E, et al : Synthesis and angiotensin II receptor antagonistic activities of benzimidazole derivatives bearing acidic heterocycles as novel tetrazole bioisosteres. *J Med Chem* 1996 ; 39 : 5228-5235.
- 10) 武田薬品工業株式会社：アジルバ錠医薬品インタビューフォーム，2014年3月改訂版。
- 11) 武田薬品工業株式会社：プロプレス錠医薬品インタビューフォーム，2013年3月改訂版。
- 12) Takai S, Jin D, Sakonjo H, et al : Significance of the vascular concentration of angiotensin II-receptor blockers on the mechanism of lowering blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Sci* 2013 ; 123 : 371-379.
- 13) 山内敏正, 門脇 孝：肥満症発症にかかわるアディポサイトカインの役割。 *日本臨牀* 2013 ; 71 : 251-256.
- 14) Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al : Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011 ; 60 : 1917-1925.

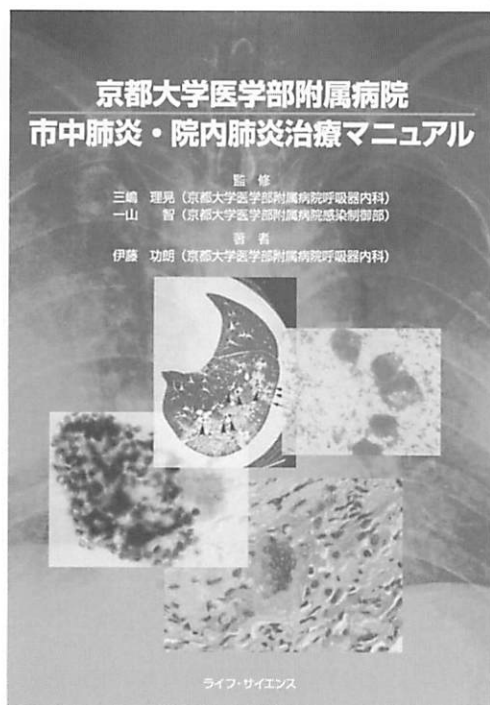
京都大学附属病院の肺炎治療マニュアルを単行本化

京都大学医学部附属病院 市中肺炎・院内肺炎 治療マニュアル

著者 伊藤 功朗（京都大学医学部附属病院呼吸器内科）

●本書の特徴

京都大学附属病院では、2009年に「肺炎治療マニュアル第2版」を完成し、本書はそれを単行本化したものである。作成に当たって明確にした目的は、肺炎の初期治療に用いる抗菌薬の選択における思考過程を明解にし、研修段階の医師や非専門医にも理解しやすいものとした。



目次

- I. 市中肺炎(CAP)のエンピリックセラピー
- II. 院内肺炎(HAP)のエンピリックセラピー
- III. 肺炎を伴う発熱性好中球減少症のエンピリック治療
- IV. 生物学的製剤や免疫抑制剤に関連する感染症
- V. 病原体が推定された場合の治療
- VI. 医療関連肺炎(HCAP)について
- VII. 抗菌薬が無効の場合の対処
- VIII. 結核の治療
- IX. インフルエンザの治療

●B6判/100頁
定価：本体1,800円＋税
ISBN978-4-89801-368-7
消費税率の変更に伴い上記定価は変動します。

ライフ・サイエンス

〒150-0001 東京都渋谷区神宮前5-53-67 コスモス青山
TEL:03(3407)8963(代) FAX:03(3407)8938 <http://www.lifesci.co.jp/>