



高齢高血圧患者における サクビトリルバルサルタンの 長期効果と安全性

市立藤井寺市民病院 内科

内本定彦

Efficacy and Safety of Sacubitril / Valsartan in Elderly Patients with Hypertension

Sadahiko UCHIMOTO

Fujiedera Municipal Hospital Internal Medicine

● 要約

高齢高血圧患者に対する、サクビトリルバルサルタン（ARNI）の長期効果と安全性について検討した。65歳以上の高血圧患者65例（男性34例、女性31例、平均年齢76歳）を対象に、ARNIを1年間投与し、その効果や安全性について検討した。ARNI投与1年後、収縮期血圧・拡張期血圧、蛋白尿定量、HbA1c、AST、ALT、LDL-Cは有意に低下し、HDL-Cは有意に上昇した。TGや血清K、eGFRには有意な変化はみられなかった。また過降圧による薬剤の中止症例や、血清K値の異常、eGFRの10%以上の低下や血管浮腫を示す症例はみられなかった。これらのことから、ARNIは65歳以上の高齢高血圧患者において、有用かつ安全な薬剤であると考えられる。

Key words：高血圧，高齢者，安全性，脂質代謝

はじめに

サクビトリルバルサルタンは、本邦において心不全と高血圧に保険適応のある薬剤である。我々は、2型糖尿病合併高血圧患者において、サクビトリルバルサルタンは降圧作用に加え、HbA1cの低下¹⁾や、尿アルブミンの減少²⁾、さらに脂肪肝のある患者における肝機能の改善³⁾がみられることを報告し

た。サクビトリルバルサルタンは、強力な降圧作用のある薬剤⁴⁾であるが、一方で高血圧患者において、症候性低血圧、高K血症、腎機能の悪化、血管浮腫が懸念されている⁵⁾。特に高齢高血圧患者では、より慎重に投与する必要がある。サクビトリルバルサルタンを65歳以上の高血圧患者に投与し、14週での安全性について検討した報告があり、オルメサルタンと比較して有意に多い副作用はみられないことが報告されている⁶⁾。しかしながら高齢高血圧患者の1年以上に渡る長期安全性をみた報告はみられない。そこで今回我々は、サクビトリルバルサルタンの長期投与による効果と安全性について検討した。

連絡先：内本定彦

〒583-0012 大阪府藤井寺市道明寺2-7-3

TEL：072-939-7031 FAX：072-939-7068

E-mail address：ybmbb638@yahoo.co.jp

Table 1 患者背景

n	65	HbA1c (%)	6.6 ± 0.8
年齢 (歳)	76.0 ± 5.6	AST (IU/L)	22.9 ± 9.0
男性, n (%)	34 (52.3)	ALT (IU/L)	17.4 ± 8.8
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 3.9	LDL-コレステロール (mg/dL)	100.3 ± 22.0
糖尿病あり	43 (66.2)	HDL-コレステロール (mg/dL)	57.2 ± 12.3
脂質異常症あり	44 (67.7)	中性脂肪 (mg/dL)	145.9 ± 11.6
収縮期血圧 (mmHg)	145.9 ± 11.6	血清 K (mEq/L)	4.2 ± 0.4
拡張期血圧 (mmHg)	73.7 ± 12.0	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	57.1 ± 17.0
尿蛋白定量 (g/g・Cre)	0.34 ± 0.72		

The data are expressed as the n (%) or as the mean ± the standard deviation.

BMI: body mass index, HbA1c: hemoglobin A1c, AST: aspartate aminotransferase,

ALT: alanine aminotransferase, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein,

eGFR: estimated glomerular filtration rate.

方 法

当院通院中の65歳以上の高血圧患者で、2021年12月から2023年1月の間にサクビトリアルサルタン200 mgを投与された65例(男性34例, 女性31例, 平均年齢76歳)を対象とした。患者背景を**Table 1**に、併用薬剤を**Table 2**に示す。

投与前および投与1年後で、収縮期血圧(SBP), 拡張期血圧(DBP), 尿蛋白定量, hemoglobin A1c (HbA1c), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), low density lipoprotein (LDL)-コレステロール, high density lipoprotein (HDL)-コレステロール, 中性脂肪(TG), 血清K, estimated glomerular filtration rate (eGFR)を比較検討した。また過降圧による薬剤の中止症例や、血清Kの異常値, eGFRの10%以上の低下や血管浮腫を示す症例の有無について検討した。なお血圧は、投与直前と投与1年後の受診時の血圧を比較した。また採血は空腹時に行い、LDL-コレステロールは直接法で測定した。

本研究は後ろ向き観察研究であり、2022年10月5日に行われた市立藤井寺市民病院倫理委員会(承認番号:4-2)の承認を得た。患者の同意は、市立藤井寺市民病院のウェブサイト(<https://www.city.fujiidera.lg.jp/hospital/oshirase/12593.html>)において、オプトアウト法で得た。

データは平均値 ± 標準偏差で示し、検定はStudent's t-testで行った。なお尿蛋白定量およびTGはMann-Whitney u-testで行った。有意水準は5%とした。統計ソフトはJMP14.2 (SAS Institute

Table 2 使用中の降圧薬, 血糖降下薬およびスタチン

Ca拮抗薬	40 (61.5)
利尿剤	2 (3.1)
α-ブロッカー	2 (3.1)
β-ブロッカー	10 (15.4)
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	5 (7.7)
DPP4阻害薬	22 (33.8)
ビッグアナイド	16 (24.6)
SGLT2阻害薬	11 (16.9)
SU薬	5 (7.7)
チアゾリジン	3 (4.6)
α-グルコシダーゼ阻害薬	2 (3.1)
グリニド薬	3 (4.6)
GLP-1受容体作動薬	5 (7.7)
インスリン	12 (18.5)
スタチン	38 (58.5)

The data are expressed as n (%).

Inc., Cary, NC, USA)を用いた。HbA1c値(%)はすべてNGSP値で表示した。

結 果

Table 3に各パラメータの変化を示す。

SBPは、サクビトリアルサルタン200 mg投与1年後有意に低下した(投与前145.9 ± 11.6 mmHg, 投与1年後132.8 ± 10.5 mmHg, $p < 0.001$)。またDBPも有意に低下した(投与前73.7 ± 12.0 mmHg, 投与1年後68.9 ± 11.2 mmHg, $p < 0.001$)。

尿蛋白定量は、投与1年後有意に低下した(投与前0.34 ± 0.72 g/g・Cre, 投与1年後0.24 ± 0.58 g/g・Cre, $p < 0.05$)。

Table 3 サクビトリルバルサルタン投与前と投与1年後の各種データの比較

	投 与 前	投 与 1 年 後
収縮期血圧 (mmHg)	145.9 ± 11.6	132.8 ± 10.5***
拡張期血圧 (mmHg)	73.7 ± 12.0	68.9 ± 11.2***
尿蛋白定量 (g/g・Cre)	0.34 ± 0.72	0.24 ± 0.58*
HbA1c (%)	6.6 ± 0.8	6.5 ± 0.7*
AST (IU/L)	22.9 ± 9.0	21.3 ± 5.6*
ALT (IU/L)	17.4 ± 8.8	14.7 ± 6.0**
LDL-コレステロール (mg/dL)	100.3 ± 22.0	94.6 ± 18.8*
HDL-コレステロール (mg/dL)	57.2 ± 12.3	59.8 ± 14.2*
中性脂肪 (mg/dL)	145.9 ± 11.6	132.8 ± 10.5
血清 K (mEq/L)	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.4
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	57.1 ± 17.0	56.3 ± 17.1

The data are expressed as the mean ± the standard deviation.

*p < 0.05, **p < 0.005, ***p < 0.001 vs baseline.

HbA1c: hemoglobin A1c, AST: aspartate aminotransferase,

ALT: alanine aminotransferase, LDL: low density lipoprotein,

HDL: high density lipoprotein, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

HbA1cは投与後有意に低下した(投与前6.6 ± 0.8%, 投与1年後6.5 ± 0.7%, p < 0.05)。

ASTは投与1年後有意に低下した(投与前22.9 ± 9.0 IU/L, 投与1年後21.3 ± 5.6 IU/L, p < 0.05)。ALTも投与1年後有意に低下した(投与前17.4 ± 8.8 IU/L, 投与1年後14.7 ± 6.0 IU/L, p < 0.005)。

LDL-Cは投与1年後有意に低下した(投与前100.3 ± 22.0 mg/dL, 投与1年後94.6 ± 18.8 mg/dL, p < 0.05)。HDL-Cは投与1年後有意に上昇した(投与前57.2 ± 12.3 mg/dL, 投与1年後59.8 ± 14.2 mg/dL, p < 0.05)。TGや血清K, eGFRには有意な変化はみられなかった。

またデータには示さないが, 過降圧による薬剤の中止症例や, 血清K値の異常, eGFRの10%以上の低下や血管浮腫を示す症例はみられなかった。

考 察

今回我々の検討では, 65歳以上の高血圧患者において, サクビトリルバルサルタン200 mg投与1年後, 収縮期血圧, 拡張期血圧の低下, 蛋白尿の減少, HbA1c, AST, ALT, LDL-Cの低下と, HDL-Cの上昇を認めた。またTG, 血清K, eGFRには有意な変化はみられなかった。過降圧や血清K値の異常, 腎機能の悪化や血管浮腫などの副作用はみられなかった。

高血圧患者において, サクビトリルバルサルタンはプラセボとの比較で有意に降圧効果を認め⁷⁾, バルサルタンとの比較においてもより強い降圧効果を示すことが報告されている⁵⁾。本研究において, サクビトリルバルサルタン投与1年後, 有意に収縮期血圧, 拡張期血圧の低下を認めた。

また我々は, 2型糖尿病合併高血圧患者において, 尿アルブミンが減少することを報告²⁾しているが, 今回は糖尿病患者, 非糖尿病患者を含め, 65歳以上の高齢高血圧患者においても蛋白尿が減少することが示された。その機序としては, 降圧による効果⁸⁾とともに, タコ足細胞の保護による機序⁹⁾などが推定されるが, 現在のところ詳細は不明である。

HbA1cの低下に関しては, 我々は高血圧合併2型糖尿病患者において, サクビトリルバルサルタンを投与した53例において, HbA1cの有意な低下を報告¹⁾しており, 主な機序として, ネプリライシンによるグルカゴン様ペプチド-1分解抑制作用が推定されている¹⁰⁾。

またサクビトリルバルサルタン投与1年後, 有意にAST, ALTの低下がみられ, サクビトリルバルサルタンが肝機能に影響を及ぼす可能性が示された。我々は, 2型糖尿病に合併した高血圧患者において, 脂肪肝を有する症例で, 有意に肝機能が改善することを報告している³⁾。その機序として, ナト

リウム利尿ペプチドが脂肪組織に働き, browning や脂肪融解を起こすことで肝臓への lipid overload が改善したことや, ANP が直接肝臓に作用する可能性も指摘されている¹¹⁾が, まだ詳細な機序は解明されていない。

さらに本研究において, 65歳以上の高齢高血圧患者において, サクビトリルバルサルタン投与により, LDL-C の有意な低下と HDL-C の有意な上昇を認め, TG には有意な変化はみられなかった。なお観察期間中に新たにスタチンをはじめとする脂質代謝に影響する薬剤を開始ないし中止した症例はない。心不全患者を対象とした試験の事後解析で, バルサルタン投与群に比しサクビトリルバルサルタン投与群で, 有意に TG が減少し HDL-C が上昇, わずかに LDL-C が上昇したことが報告されている¹²⁾。また単一施設の研究ではあるが, 心不全患者にサクビトリルバルサルタンを投与したところ, 総コレステロールと中性脂肪の低下ならびに HDL-C の上昇がみられたことが報告されている¹³⁾。さらにバルサルタンが有意に LDL-C を上昇させることも報告されている¹⁴⁾。これらのことから, サクビトリルバルサルタンが何らかの脂質代謝に影響を及ぼすことが推測されるが, その機序については, 現時点では詳細不明である。Massimo らはナトリウム利尿ペプチドが脂肪分解に影響を及ぼすことを報告しており¹⁵⁾, そのことが何らかの関係している可能性が考えられる。ただまだまだ不明な点が多く, 今後さらなる検討が必要である。

本邦では高血圧患者の高齢化が進んでおり, サクビトリルバルサルタンの高齢患者への影響が懸念される。しかし 65歳以上の高齢高血圧患者へのサクビトリルバルサルタンの影響を検討したものは, 1報⁶⁾のみであり, しかも観察期間が 14 週と短いものである。我々の検討では, 後ろ向き観察研究ではあるが, 過降圧による薬剤の中止や, 血清 K 値の異常, eGFR の 10% 以上の低下や血管浮腫を有害事象と定義すると, それに合致する症例は 1 例もみられなかった。この事実は, 少数例検討ではあるが, サクビトリルバルサルタンが高齢高血圧患者においても, 安全に使用しうる可能性を示していると考えられる。

《**Limitation**》まず 1 つ目は, 単一の施設で, 症例数も 65 例と少なく, single arm study でかつ後ろ

向き観察研究であることである。2 つ目に, 観察期間中薬剤の変更は行っていないが, 他の薬剤の各パラメータへの影響については検討できていない。今後さらに多数例での検討が必要である。

結 語

高血圧合併 2 型糖尿病患者において, サクビトリルバルサルタン 200 mg を 1 年間投与することにより, 収縮期血圧・拡張期血圧は低下し, 尿蛋白の減少, HbA1c の低下, AST・ALT の低下, LDL-C の低下, HDL-C の上昇がみられ, 危惧される過降圧や高 K 血症, 腎機能の悪化, 血管浮腫を示す症例はみられなかった。以上のことから, サクビトリルバルサルタンは, 65歳以上の高齢高血圧患者において, 有用かつ安全な薬剤であると考えられる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 内本定彦: 講演料 (ノボノルディスクファーマ, ノバルティスファーマ, 大塚製薬, 興和)

引用文献

- 1) 内本定彦, 矢野正博, 山口沙織: 高血圧合併 2 型糖尿病患者におけるサクビトリルバルサルタンの血糖管理への影響. *Prog Med* 2023; **43** (5): 101-104.
- 2) 内本定彦, 矢野正博, 山口沙織: 高血圧合併 2 型糖尿病患者におけるサクビトリルバルサルタンの尿アルブミンへの影響. *Prog Med* 2023; **43** (6): 527-530.
- 3) Uchimoto S: Effects of sacubitril/valsartan on liver function in hypertensive patients with type 2 diabetes. *J Clin Physiol*, in press.
- 4) Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, Lacourciere Y, Gong J, Lefkowitz MP: Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; **375** (9722): 1255-1266.
- 5) Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E: Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019; **380**: 539-548.
- 6) Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, Zhang Y, Zhang J: Efficacy and safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) compared with Olmesartan in elderly Asian patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2017; **30** (12): 1163-1169.
- 7) Kario K, Sun N, Fu-Tien C, Ouppatham S, Sang HB, Inubushi-Molessa A, Zhang V, Gotou H, Lefkowitz M, Zhang J: Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class

- angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension* 2014; **63** (4): 698-705.
- 8) Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A: Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; **387** (10017): 435-443.
- 9) Chai MR, Fernandez BE: Protective renal effects of atrial natriuretic peptide: Where are we now? *Frontiers* 2021; **12**: 680213.
- 10) Zhang X, Zhou Y, Ma R (2022) Potential effects and application prospect of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications* **36** (1): 108056.
- 11) Kimura H, Nagoshi T, Oi Y, Yoshii A, Tanaka Y, Takahashi H, Kashiwagi Y, Tanaka D, Yoshimura M: Treatment with atrial natriuretic peptide induces adipose tissue browning and exerts thermogenic actions in vivo. *Sci rep* 2021; **11**: 17466.
- 12) Selvaraj S, Claggett BL, Packer M, Zannad F, Anand IS, Pieske B, Zhao Z, Shi VC, Lefkowitz MP, McMurray JJV, Solomon SD: Effects of Sacubitril/Valsartan on serum lipids in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2021; **10**: e022069.
- 13) Barman HA, Tanyolac S, Dogan O, Bal Erdem, Atici A, Ozyildinm S, Yigit Z: Impact of Sacubitril/Valsartan on lipid parameters in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Drug Investig* 2022; **42** (6): 535-540.
- 14) Hanefeld M, Abletshauser C: Effect of the angiotensin II receptor agonist valsartan on lipid profile and glucose metabolism in patients with hypertension. *J Int Med Res* 2001; **29** (4): 270-279.
- 15) Massimo V, Mario C, Vittoria M: The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci* 2016; **130**: 57-77.
-