
研究助成業績報告集

2012（平成 24）年度 学術活動支援

公益財団法人 循環器病研究振興財団

* 目 次 *

No	研 究 課 題	研 究 代 表 者	頁
1	中心血圧に関する追跡調査	河野 雄平	1
2	めまいと脳卒中の関連について	宮下光太郎	4
3	高血圧治療におけるイルベサルタンを基軸とした降圧薬の併用療法に関する研究	岩嶋 義雄	6
4	高血圧治療におけるレザルタスの有効性に関する研究	岩嶋 義雄	13
5	生活習慣病、高血圧治療におけるオルメサルタンの有用性に関する研究	林 真一郎	19
6	慢性心不全患者におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬もしくはアンジオテンシン変換酵素阻害剤投与中のレニン・アンジオテンシン動態に関する研究	高濱 博幸	21
7	心電図同期心筋血流 SPECT の位相解析法を用いた左室収縮協調不全の各種評価パラメーターの正常値と診断的有用性の検討	木曾 啓祐	23
8	高血圧患者における降圧薬併用の腎機能へ及ぼす影響に関する研究	中村 敏子	27
9	不整脈源生右室心筋症における心磁図を用いた伝導遅延の検討（追加研究）	山田 優子	30
10	拡張性心不全の新たな非侵襲的診断法の開発：カラーMモード法の空間的・時間的分析	大原 貴裕	32
11	高尿酸血症合併高血圧患者におけるベンズプロマロンの有用性に関する検討	大田 祐子	34
12	高血圧患者におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)の尿酸排泄増加作用なたびに血管内皮機能に関する比較・検討	河野 雄平	37
13	エゼチミブ の家族性高コレステロール血症に及ぼす有用性の検討に関する研究	斯波真理子	39
14	高血圧治療におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)利尿剤の配合剤の有用性に関する検討	尾崎 達哉	43

中心血圧に関する追跡研究

国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科部長

河野 雄平

I. 緒言

高血圧は心血管疾患の主要な危険因子であるが、血圧と心血管疾患との関連については、通常測定される上腕動脈の血圧より、心臓に近い中心動脈の血圧（中心血圧）がより重要であると考えられる。中心血圧は、非侵襲的に計測された橈骨動脈の脈波解析により推計できることが示されている。また、その関連指標である Augmentation Index (AI: 大動脈反射波の指標) も、動脈硬化や心血管疾患との関連が注目されている。

高血圧の治療においては、降圧の程度や目標血圧値、降圧薬が重要と考えられるが、ASCOT-CAFÉ (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial - Conduit Artery Function Evaluation) 研究ではカルシウム拮抗薬とベータ遮断薬が比較検討され、心血管予後に中心血圧の差が関与することが示唆された。また、本研究の先行研究である中心血圧研究 (ABC-J: Antihypertensives and Blood pressure of Central artery study in Japan) では、多施設共同の横断的検討において、各種の降圧薬が中心血圧や AI に異なる効果を及ぼし、血管拡張性の降圧薬がこれらをより低下させることが明らかになった。しかし、降圧薬の中心血圧や AI への効果や、それらと心血管疾患との関連をより明らかにするには、多数の高血圧患者についての縦断的研究による検討が必要であろう。

本研究 (ABC-J追跡研究) は、通常診療の範囲内で降圧薬内服中あるいは降圧治療を開始した高血圧患者を対象として、(1) 中心血圧と予後の関係を検討する、(2) 降圧薬治療の継続による中心血圧の変化を上腕血圧と比較する、(3) 降圧治療開始前後の中心血圧の変化を上腕血圧と比較し各降圧薬の特徴を中心血圧への効果として評価すること、を目的とする多施設共同研究で、2009年に開始された。本年度は登録症例の追跡調査を行った。

また、当科では以前より、家庭血圧に基づいた高血圧治療の無作為介入試験であるHOSP研究 (Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure Stu

dy) を実施してきた。本年度はこのサブスタディとして、高血圧患者におけるアムロジピンまたはロサルタンを基礎薬とする早朝家庭血圧の厳格あるいは緩和な降圧が中心血圧およびPWVに及ぼす長期効果を検討したので、併せて報告する。

II. 対象・方法

1. ABC-J追跡研究

【対象】

- 1) 継続症例：外来通院中の高血圧患者で、平成 19 年の中心血圧スタディ参加者
- 2) 新規症例：外来通院中の高血圧患者で、以下の条件を満たすもの：①降圧薬服用中もしくは新たに降圧薬を服用開始、②年齢 35 歳以上、性別は問わない、③脈波血圧計 (HEM-9000AI) により橈骨動脈脈波解析を 1 回以上施行済み

目標症例数：200 例（共同研究全体で 2500 例）

本研究への協力の同意は、対象者に説明文書を用いて説明し、本人の署名により同意を得る。

【方法】

1) 脈波検査

脈波血圧計 (HEM-9000AI、オムロンヘルスケア) を使用して、血圧および脈波パラメータ (AI, SBP2) の測定を行う。この機器は通常の自動血圧計に脈波センサーが付随した装置で、短時間で血圧測定と橈骨動脈脈波解析を行なうものである。本検査は非侵襲的で、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインにおいて、血管障害評価の検査として推奨されている。同機器は薬事法認可品であり、安全性が確認されている。

2) 調査方法

- ①12 か月ごとの定期的調査により以下の情報を収集する。匿名化されたデータを中央事務局に届ける。
- ②脈波血圧計のフラッシュメモリに記録されている検査履歴のデジタルデータから、血圧および橈骨動脈脈波パラメータを収集する。治療開始例としては、治療前のデータが存在する症例を対象とする。

2) 診療録からの転記：

- ①服用中の降圧薬の薬剤名を含む治療内容
 - ②血液検査（血糖、脂質、腎機能、電解質）
 - ③尿検査（尿タンパク、微量アルブミン）
 - ④心血管機能検査（心エコー：オプション）
 - ⑤患者属性（年齢、性別、身長、体重、既往歴、家族歴、生活習慣）
 - ⑥心血管イベントの有無、生存／死亡の確認
- 4) エントリーからの個々の症例の追跡期間は2年以上を目標とする。研究期間は、倫理委員会承認後より平成24年3月31日までである。

【研究全体組織】

中央事務局：	自治医科大学	
自治医科大学（代表）	教授	島田和幸
（中央事務局）	講師	宮下 洋
東北大学	教授	今井 潤
	准教授	橋本潤一郎
九州大学	教授	砂川賢二
	准教授	廣岡良隆
国立循環器病研究センター	部長	河野雄平
	専門修練医	大田祐子
愛媛大学	准教授	小原克彦
	講師	田原康玄
埼玉医科大学	教授	鈴木洋通
		竹中恒夫
東京医科大学八王子医療センター	教授	高沢謙二
		曾澤 彰

2. HOSP サブスタディ

【対象】

HOSP スタディに登録された高血圧外来患者のうち70名を対象とした。40-79才の心血管疾患のない本態性高血圧患者で、ほとんどの症例は降圧薬治療中であった。

【方法】

朝の家庭収縮期血圧に基づく2つの降圧目標（130 mmHg未満：厳格群、あるいは130以上140 mmHg未満：緩和群）と、2種類の降圧薬（アムロジピンとロサルタン）が無作為に割り付けられ、5年間治療された。単剤で目標血圧に達しない場合は他の降圧薬を追加した。

中心血圧、AIはオムロン社のHEM-9000AIを、上腕-足首脈波速度（pulse wave velocity: PWV）は同社のform ABI/PWVを使用して測定した。降圧薬および降圧目標と、中心血圧、PWVとの関連性について

検討した。

III. 結果

ABC-J 追跡研究では、本年度は登録症例の追跡調査を行った。服用中の降圧薬を含む治療内容、血液検査、尿検査、心血管機能検査、患者属性、心血管イベントの有無および生存／死亡の確認を診療録に基づいて調べ、得られた資料は中央事務局に送付した。得られたデータは他施設からのデータと合わせて、中央事務局において解析される。

HOSP サブスタディでは、全症例の介入前の外来血圧は平均144/85 mmHg、家庭血圧は138/85 mmHgであった。5年後の結果は32名について得られ、朝の家庭血圧平均値は厳格群128/79 mmHg、緩和群136/81 mmHg ($p < 0.01$ vs. 緩和群)と目標は達成され、基礎薬別での差はなかった。中心血圧検査時の上腕および中心収縮期血圧は、厳格群126 mmHg, 128 mmHg、緩和群130 mmHg, 138 mmHgであり、厳格群が低かったが、有意差はなく、基礎薬別でも両群間で有意差を認めなかった。5年後のPWVの変化率は、厳格群(-2.2±11.2%)は緩和群(+6.6±11.0%)に比し低下傾向を示したが、有意差を認めず、基礎薬別でも両群間で有意差を認めなかった。

IV. 考察

中心血圧と心血管疾患との関連が注目されており、また降圧薬により中心血圧と上腕血圧への効果が異なることが明らかになってきた。本研究の先行研究である中心血圧スタディ(ABC-J)では、多数例の治療中の高血圧患者を対象とした多施設共同の横断的検討において、各種の降圧薬が中心血圧やAIに異なる効果を及ぼし、血管拡張性の降圧薬（アンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、 α 遮断薬）が、そうでない降圧薬（ β 遮断薬、利尿薬）に比べて、これらをより低下させることが認められた。

しかし、各種の降圧薬の中心血圧やAIへの効果や、それらの心血管疾患との関連をより明らかにするには、多数の高血圧患者についての縦断的研究による検討が必要と考えられる。ABC-J追跡研究は、降圧薬内服中あるいは降圧治療を開始した高血圧患者を対象として、多施設共同で、中心血圧と予後の関係を検討し、降圧薬治療の継続による中心血圧の変化を上腕血圧と比較し、各降圧薬の特徴を中心血圧への

効果として評価すること、を目的とするものである。本研究の最終結果はまだ得られていないが、共同研究全体では4000例以上が登録され、順調に進捗している。研究の遂行と解析により、中心血圧と臓器障害や心血管予後との関連や、それに及ぼす各種降圧薬の効果について、多くの新知見が期待される。

HOSP研究は、Ca拮抗薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬を基礎薬とする、朝の家庭収縮期血圧に基づいた厳格あるいは緩和な降圧治療の長期の実行性と効果を検討することを目的とした、多施設共同の無作為介入試験である。主要評価項目は朝と夜の家庭血圧および外来血圧で、また臓器障害、心血管イベント、副作用などについて検討するもので、追跡期間は5年間である。このサブスタディとして、中心血圧およびPWVに及ぼす長期効果についての検討を行ったが、家庭血圧の厳格なコントロールは、緩和なコントロールに比し、PWVおよび中心血圧を長期的に低下させる可能性が示唆されたが、明らかな差はみられなかった。また、Ca拮抗薬群とアンジオテンシン受容体拮抗薬群との間にも、有意差はみられなかった。家庭血圧の厳格なコントロールが緩和な降圧より改善が明確でなかった理由は明らかではないが、症例の大部分はすでに降圧治療を受けていたことや、両群間の血圧差が小さかったこと、中心血圧およびPWVは外来での測定であること、などが考えられる。

V. 結論

中心血圧は上腕血圧より心血管疾患により密接に関連することが示されており、臨床上有用な指標と考えられる。ABC-J追跡研究は、降圧薬治療中あるいは治療を開始した高血圧患者を対象とする多施設共同の縦断的研究である。本年度は、登録された症例について追跡調査を行った。本研究の遂行により、中心血圧と臓器障害や心血管予後との関連や、それに及ぼす各種降圧薬の効果について、多くの新知見が期待される。また、家庭血圧に基づいた高血圧治療の無作為介入試験であるHOSP研究のサブスタディとして、中心血圧およびPWVに及ぼす長期効果についての検討を行った。家庭血圧の厳格なコントロールは、緩和なコントロールに比し、PWVおよび中心血圧を長期的に低下させる可能性が示唆されたが、少数例での検討では明らかな差はみられず、Ca拮抗薬群とアンジオテンシン受容体拮抗薬群との間にも有意差はみられなかった。

VI. 研究協力者

高田英明 国立循環器病センター
高血圧腎臓内科医師

VII. 参考文献

- 1) Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier A, et al: Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
- 2) 河野雄平: 各種降圧薬の中心動脈圧の低下効果. *血圧* 2009; 16: 777-781.
- 3) 安田久代, 河野雄平: 高血圧病態における中心動脈血圧の意義. *高血圧 (上) 第4版基礎編*, 日本臨床 2009; 67 巻 増刊号 6: 108-112.
- 4) Miyashita H, Aizawa A, Hashimoto J, Hirooka Y, Imai Y, Kawano Y, et al: Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms of central blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2010; 23: 260-268.
- 5) Townsend RR, Roman MJ, Najjar SS, Cockcroft JR, Feig PU, Stockbridge NL: Central blood pressure measurements – an opportunity for efficacy and safety in drug development? *J Am Soc Hypertens* 2010; 4: 211-214.
- 6) 高田英明, 河野雄平: 腎臓からみた中心血圧. *J Cardiol Jpn Ed* 2011; 6: 55-59.
- 7) 河野雄平, 高田英明: 血圧測定: 診察室血圧, 家庭血圧, 24時間血圧, AI, 中心血圧. *Diabetes Frontier* 2012; 23: 467-472.
- 8) Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y, Nakamura S, Horio T, Kawano Y: Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 770-777.

めまいと脳卒中の関連についての臨床研究

—追跡調査—

国立循環器病研究センター 脳神経内科 医長
宮下 光太郎

I. 緒言

急性発症のめまいは、主として回転性めまい (vertigo) もしくは浮動感などの非回転性めまい (dizziness, disequilibrium) に大別される。一般に vertigo は末梢から中枢まで含めた前庭機能障害による症状であり、dizziness は前庭機能障害の他に種々の要因による症状である(1)。また、嘔気や嘔吐、眼振以外の構音障害、眼球運動障害や運動失調などの局所神経症状を伴う場合には脳卒中を含む小脳・脳幹病変を主とした中枢神経疾患によるめまいを考慮し得るがそれらを欠く場合であっても脳卒中の可能性は否定し得ない。実際、昨年の本研究報告のとおりに、局所神経症状を欠き画像診断において器質的異常がみられない突発性めまいにおいて、10% (21/201) は脳卒中に伴うめまいと判断された(2)。脳梗塞が大半を占め(19/21)、殆ど小脳・脳幹病変であった (20/21)。今回、我々は局所神経症状を欠き画像診断において器質的異常がみられない突発性めまいを「末梢性めまい」と定義し、そのような末梢性めまいが退院後に脳卒中をどの程度合併するかを検討した。また、末梢性めまいが脳卒中発症のリスクとなりうるか検討するため、末梢性めまい患者と一般住民との比較検討を行った。

II. 対象・方法

1988年4月より2000年2月の間、めまいを主訴に緊急受診し入院精査の上、末梢性めまいと診断された患者170名をめまい群とした。対照群は、1998年5月より2010年1月まで健診目的で受診された吹田(大阪府)研究対象者でめまいの既往のない3970名を対象とした。めまい群も対照群も、2010年1月まで追跡して、脳卒中発症の有無を確認した。末梢性めまいによる脳梗塞発症のリスクは、性年齢、Body mass index (BMI)、生活習慣病歴(高血圧、糖尿病、脂質異常)の有無、喫煙、2合/日以上以上の過剰飲酒による調整ロジスティックモデルを用いた。こ

れらの調査に関しては、国立循環器病研究センターにおける倫理委員会の審査にて承認された(研究課題番号22-129、承認番号M22-78、H23.2.16承認)。

III. 結果

両群において脳出血の発症はみられなかった。一方、脳梗塞発症は、めまい群で11名(6.5%)、対照群で70名(1.8%)とめまい群が有意に多かった($p<0.01$)。めまい群での脳梗塞合併例の特徴として、発症後4年までは脳幹のラクナ梗塞が主体で、4~8年ではテント上の心原性脳塞栓症を呈していた(表)。末梢性めまいによる脳梗塞発症のリスク(95%信頼区間,P値)は、性年齢調整によるオッズ比で2.80(1.44-5.44, $P=0.002$)、性年齢のほか、BMI、生活習慣病歴、喫煙、飲酒を含む多変量調整でも2.21(1.07-4.57, $P=0.03$)と、めまい群での脳卒中合併が有意に多かった。

表. めまい群における脳梗塞発症例の臨床的特徴

年齢	性別	めまい後経過年数	病変部位	病型
81	女	0.1	放線冠	心原性塞栓症
76	男	1	中脳	ラクナ梗塞
71	女	2	橋	ラクナ梗塞
84	女	3	中脳	ラクナ梗塞
61	女	4	橋	ラクナ梗塞
63	男	4	橋	ラクナ梗塞
68	男	4	側頭葉	大動脈原性塞栓症
69	女	5	側頭葉	心原性塞栓症
82	男	5	後頭葉	心原性塞栓症
63	男	7	頭頂葉	心原性塞栓症
76	男	8	前頭葉	心原性塞栓症

IV. 考察

画像上、脳血管障害の病変を示さなかった、いわゆる「末梢性めまい」症例の10年余りにわたるカルテベースでの経過観察において6.5%(11/170)の脳梗塞発症がみられた。めまいのみの症例における脳卒中頻度については、Leeらが4年間の経過観察において6.1%(185/3021)みられたと報告してい

る(3)が、それとほぼ一致している。また、Leeらは虫垂切除で入院しためまいのない患者をコホート集団として比較したところ、4年の経過観察期間でめまい症例は約3倍脳卒中発症が多かったと報告している(3)。今回、我々の予防検診部における住民検診者を対象とした比較対象試験を実施したところ、めまいのない一般住民における脳卒中頻度とくらべ、性年齢、体重、生活習慣病などを補正した後でも、末梢性と考えられるめまい患者は2倍強の脳梗塞発症を認めることから、めまい発作自体が虚血性脳卒中の重要なリスク要因となることが推察された。その内訳をみると発症まで4年以内の症例は脳幹のラクナ梗塞、4～8年の観察期間においてはテント上の心原性脳塞栓症が主体であることから、前半では動脈硬化性の要因が関与し、後半には不整脈の要因が加わることが示唆された。しかしながらこれらの検討は後方視的検討であり、今後さらなる原因究明のためには前方視的研究が是非とも必要であると思われる。

V. 結論

突発発症で頭部画像上の病変が明らかでないめまい患者において、めまい発作後に脳梗塞を発症するリスクが一般住民より高く、慎重な経過観察を要することが示唆された。

VI. 研究協力者

国立循環器病研究センター脳神経内科

部長 長束 一行

医師 梶本 勝文、斎藤 こずえ

専門修練医 大塚 伸子

レジデント 渡邊 彰弘、田中 智貴、
土井尻 遼介、神吉 秀明、
上村 昌寛、安井 麻里子

千里中央病院 病院長 成富 博章

関西ろうさい病院 脳神経内科部長

森脇 博

宝塚三田病院 内科医長 宇野久一

大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学

非常勤講師 小仲 邦

VII. 参考文献

(1) 宮下光太郎, 長束一行: 脳血管障害によるめまい. *Equilibrium Research* 2012; 71: 155-161

(2) 宮下光太郎: めまいと脳卒中の関連についての臨床研究. 循環器病研究財団 平成 23 年度研究報告, 2012

(3) Lee C-C, Su T-C, Ho H-C, et al: Risk of stroke in patients hospitalized for isolated vertigo. A four-year follow-up study. *Stroke* 2011; 42: 48-52

高血圧治療におけるイルベサルタンを 基軸とした降圧薬の併用療法に関する研究

—イルベサルタンの併用療法—

国立循環器病研究センター 高血圧・腎臓科 医長
岩 嶋 義 雄

I. 緒 言

高血圧による心血管疾患(CVD)予防には積極的な降圧が有効であることが明らかになり、「高血圧診療ガイドライン 2009」(JSH2009)¹では、診察室血圧に加えて家庭血圧あるいは 24 時間血圧を評価し、24 時間にわたる厳格な降圧治療を目指すことの重要性が述べられている。日常診療において、降圧薬の単剤療法のみで降圧目標を達成できる頻度は高くなく、²JSH2009 では、単剤で降圧不十分の場合は増量、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬への変更や併用が好ましいとされている。降圧薬の中で、レニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬は、心、腎、脳の臓器合併症や糖尿病などを有する症例で第一選択薬に位置付けられている。¹RA 系阻害薬の治療にて降圧目標の達成が得られない場合の併用薬として、カルシウム拮抗薬(CCB)もしくは利尿薬が使用されることは多い。そこで本研究では、RA 系阻害薬の内服治療で降圧効果の不十分な本態性高血圧患者を対象に、CCB であるアムロジピン 5mg とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)であるイルベサルタン 100mg の併用と、サイアザイド系利尿薬であるトリクロルメチアジド 1mg とイルベサルタン 100mg の併用の、降圧効果ならびに電解質、内分泌・代謝パラメータ、腎機能の変化を比較・検討した。

II. 対象・方法

1) 対象

国立循環器病研究センター外来通院中で、RA 系阻害薬の内服治療で診察室血圧かつあるいは家庭血圧が目標血圧に到達しておらず、かつ Ca 拮抗薬と利尿薬のいずれも内服していない本態性高血圧患者 29 名を対象とした。

2) 方法

本試験の観察・検査スケジュールを図 1 に示す。試験は各 3 ヶ月のクロスオーバー法とし、RA 系阻害薬をアムロジピン 5mg とイルベサルタン 100 mg の併用(AML+IRB)もしくはトリクロルメチアジド 1mg とイルベサルタン 100 mg の併用(TCZ+IRB)に変更した。3 カ月後に、各群を AML+IRB から TCZ+IRB に、あるいは TCZ+IRB から AML+IRB に切り替えて 3 ヶ月投与した。変更前後でのウォッシュアウト期間は設けていない。変更時、3 カ月目、6 カ月目に診察室血圧測定および血液・尿検査を行った。試験期間中、RA 系阻害薬以外の降圧薬を含む他の内服薬の変更は行っていない。

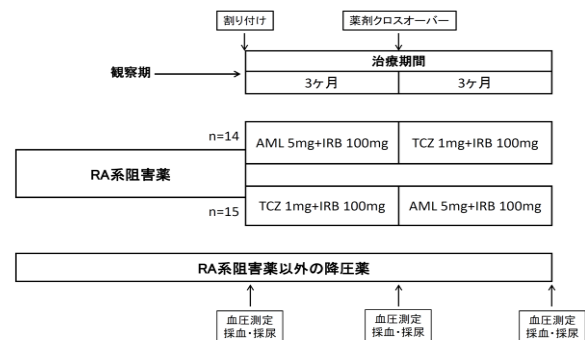


図 1 研究プロトコル

RA: レニン・アンジオテンシン

AML 5mg+IRB 100mg: アムロジピン 5mg+イルベサルタン 100 mg

TCZ 1mg+IRB 100mg: トリクロルメチアジド 1mg +イルベサルタン 100 mg

診察室血圧は、座位で 5 分以上安静で 1-2 分間隔で 3 回測定し、1 分間の心拍数を測定した。家庭血圧は、上腕カフ・オシロメトリック法に基づく装置を使用し、早朝起床後 1 時間以内の空腹時ならびに

就寝前に、それぞれ2回ずつ測定し、来院日前5日間の平均値で評価した。採血および早朝尿は、各来院日に空腹にて実施し、代謝・内分泌系パラメータ(ナトリウム、カリウム、総コレステロール、LDLコレステロール、血清尿酸値、ヘモグロビンA1c[HbA1c]、空腹時血糖、インスリン、クレアチニン、尿タンパク、尿中アルブミン、脳性ナトリウム利尿ペプチド[BNP])を測定し、

HOMA-index(Homeostasis model assessment-Insulin Resistance) や、CKD-EPI(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)式^{3,4}を用いて推定糸球体濾過量(eGFR)を算出した。糖尿病⁵や慢性腎臓病(CKD)⁶は、それぞれのガイドラインに基づいて診断した。

降圧薬の投与方法は、いずれも1日朝1回服用とした。目標血圧値の達成は、JSH2009に基づいて診察室血圧と家庭血圧の収縮期血圧(SBP)を用いて評価し、それぞれ若・中年者では130mmHg未満、125mmHg未満、高齢者では140mmHg未満、135mmHg未満、糖尿病・慢性腎臓病(CKD)患者では130mmHg未満、125mmHg未満、脳血管障害患者では140mmHg未満、135mmHg未満とした。

1

本研究は、国立循環器病研究センターの倫理委員会にて承認されている。

3) 統計学的手法

各測定項目の値は平均値±標準偏差(mean±SD)もしくは実数で表記した。連続変数のベースラインからの変化および連続変数間の比較には、対応のあるStudent t検定で比較した。降圧目標達成率は、それぞれの血圧値から算出して χ^2 検定を用いて比較した。等分散性はLevene's testで検定した。p<0.05の場合に有意差ありと判定した。

III. 結果

1) 患者背景

患者背景を表1に示す。総数29名を対象とし、平均年齢60.8歳、男性が13名であった。2名に心筋梗塞、3名に脳梗塞の既往があり、3名に糖尿病、12名に慢性腎臓病(CKD)を合併していた。また、全員にRA系阻害薬、5名に β 遮断薬、1名に α 遮断薬、2名にアルドステロン拮抗薬が投与されていた。変更前のRA系阻害薬の内訳は、7名にイルベサルタン、2名にエナラプリル、6名にオルメサルタン、

3名にカンデサルタン、3名にテモカプリル、7名にバルサルタン、1名にロサルタンであった。

表1 患者背景

平均±標準偏差もしくは実数。CVD: 心血管系疾患, CKD: 慢性腎臓病, BMI: body mass index.

年齢, 才	60.8±14.1
性別 男/女 (n)	13/16
高血圧罹患歴, 年	16.7±12.7
喫煙, 非喫煙/禁煙/喫煙 (n)	20/8/1
CVD既往, n	
心筋梗塞	2
脳梗塞	3
糖尿病, n	3
CKD, n	12
BMI, kg/m ²	25.2±3.9
降圧薬	
投与薬剤数	1.3±0.5
投与薬の内訳	
レニン・アンジオテンシン系阻害薬, n	29
イルベサルタン 100mg, n	7
エナラプリル 10mg, n	2
オルメサルタン, 20mg, n	6
カンデサルタン 8mg, n	3
テモカプリル 4mg, n	3
バルサルタン 80mg, n	7
ロサルタン 50mg, n	1
β 遮断薬, n	5
α 遮断薬, n	1
アルドステロン拮抗薬, n	2

2) 降圧効果

変更前の血圧値および変更後の血圧変化度を表2に示す。変更前の降圧目標の達成は、診察室血圧で29名中6名(20.7%)、早朝の家庭血圧で0名(0%)、就寝前の家庭血圧で3名(10.3%)であった。

変更後は、変更前に比べて、TCZ+IRB投与後の診察室の拡張期血圧(p=0.07)以外は有意に血圧値を低下させた。診察室の心拍数は、両治療群ともに変更前に比べて有意な変化は認めなかった。また、切り替えに伴う副作用症状や有害事象は認められなかった。

3) 電解質、内分泌・代謝パラメータ、腎機能の変化

AML+IRB投与後とTCZ+IRB投与後では、変更前に比べて、ともに体重およびHbA1cは有意に変化しなかったが、蛋白尿、尿中アルブミン、BNP

は有意に低下した。AML+IRB 投与後では、総コレステロール、LDL コレステロール、尿酸値は有意に低下し、eGFR は有意に上昇したのに対して、TCZ+IRB 投与後では、ナトリウム、カリウム、eGFR は有意に低下し、HOMA index は有意に上昇した(表 2)。

表 2 変更前の体重、内分泌・代謝パラメータ、腎機能と、AML 5mg/IRB 100mg または TCZ 1mg/IRB 100mg への切り替え後の変化
平均±標準偏差もしくは実数。AML 5mg/IRB 100mg, TCZ 1mg/IRB 100mg は、変更前からの変化量。*p<0.05, †p<0.01 versus baseline by paired t test, ††ログ変換して比較。AML:アムロジピン, IRB:イルベサルタン, TCZ:トリクロルメチアジド, SBP:収縮期血圧, DBP:拡張期血圧, LDL: low density lipoprotein, HOMA: homeostasis model assessment, eGFR:推定糸球体濾過量, BNP:心室性ナトリウム利尿ペプチド。

	変更前	AML 5mg / IRB 100mg	TCZ 1mg / IRB 100mg
診察室血圧			
SBP, mmHg	143±16	-18.0±8.5 [†]	-14.6±14.2 [†]
DBP, mmHg	83±13	-8.0±7.5 [†]	-3.7±10.7
心拍数, bpm	76±13	-4.4±11.3	-3.0±15.0
家庭血圧, 早朝			
SBP, mmHg	145±10	-18.8±10.1 [†]	-17.8±12.0 [†]
DBP, mmHg	86±11	-10.2±8.3 [†]	-7.7±7.2 [†]
家庭血圧, 就寝前			
SBP, mmHg	142±11	-18.3±12.1 [†]	-13.1±14.8 [†]
DBP, mmHg	86±12	-10.3±7.6 [†]	-8.6±7.8 [†]
体重, kg	65.5±14.2	0.0±1.7	0.1±1.7
血清ナトリウム, mEq/L	141±2	0.2±2.0	-1.2±1.9 [†]
血清カリウム, mEq/L	4.3±0.4	-0.02±0.38	-0.26±0.39 [†]
総コレステロール, mg/dL	206±43	-13.6±21.3 [†]	1.0±25.4
LDL-コレステロール, mg/dL	121±40	-12.3±23.2 [†]	4.2±21.4
血清尿酸値, mg/dL	6.22±1.56	-0.51±0.62 [†]	0.18±0.69
HbA1c, %	5.49±0.64	-0.07±0.20	0.05±0.18
HOMA index	4.34±4.85	-1.04±2.77	1.35±3.53 [*]
eGFR, ml/min/1.73m ²	71.1±19.7	1.70±2.78 [†]	-3.12±4.72 [†]
タンパク尿 ≥+1, n	7	-4 [†]	-3 [†]
尿中アルブミン, mg/g Cr [†]	95.2±145.7	-60.5±109.7 [†]	-62.5±115.7 [†]
BNP, pg/mL [†]	45.2±48.7	-14.4±22.8 [†]	-18.9±26.0 [†]

4) AML+IRB と TCZ+IRB の比較

両投与群間の降圧効果を比較したところ、診察室血圧、早朝の家庭血圧、就寝前の家庭血圧のいずれも有意差はなかった(表 3)。変更後の降圧目標の達成率は、AML+IRB 投与後と TCZ+IRB 投与後のいずれも有意に上昇しており(図 2)、両投与群間での達成

率には、診察室血圧(p=0.28)、早朝の家庭血圧(p=1.00)、就寝前の家庭血圧(p=0.06)のいずれも有意差はなかった。変更後の SBP の等分散の検定では、診察室血圧の SBP、早朝の家庭血圧 SBP には両治療間の分散に有意差はなかったものの、就寝前の家庭血圧 SBP では有意差を認めた(図 3A,B,C)。

両投与群間の電解質、内分泌・代謝パラメータ、腎機能の変化を比較したところ、総コレステロール、LDL コレステロール、血清尿酸値、HbA1c、HOMA index、ナトリウム、カリウム、eGFR、尿中アルブミン、BNP について、有意差が認められた(表 3)。

表 3 AML 5mg/IRB 100mg 投与後と TCZ 1mg/IRB 100mg 投与後の降圧効果・診察室心拍数・内分泌・代謝パラメータ・腎機能の変化の比較

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

AML:アムロジピン, IRB:イルベサルタン, TCZ:トリクロルメチアジド, SBP:収縮期血圧, DBP:拡張期血圧, LDL: low density lipoprotein, HOMA: homeostasis model assessment, eGFR:推定糸球体濾過量, BNP:心室性ナトリウム利尿ペプチド。

	変化度の差 (AML 5mg/IRB 100mg- TCZ 1mg/IRB 100mg)	p
診察室血圧		
SBP, mmHg	-3.4±12.2 (-15.0, 4.0)	0.28
DBP, mmHg	-4.2±8.9 (-10.0, 1.0)	0.09
早朝家庭血圧		
SBP, mmHg	-1.1±8.1 (-8.0, 5.3)	0.72
DBP, mmHg	-2.5±8.0 (-8.5, 2.0)	0.22
就寝前家庭血圧		
SBP, mmHg	-5.2±13.0 (-17.1, 6.0)	0.15
DBP, mmHg	-1.6±6.9 (-6.6, 3.2)	0.42
血清ナトリウム, mEq/L	1.41±1.94 (0.0, 3.0)	<0.01
血清カリウム, mEq/L	0.23±0.33 (0.10, 0.45)	<0.05
総コレステロール, mg/dL	-14.6±19.0 (-25.0, -1.0)	<0.05
LDL-コレステロール, mg/dL	-16.5±24.1 (-23.0, -4.5)	<0.01
血清尿酸値, mg/dL	-0.90±0.61 (-1.3, -0.4)	<0.01
HbA1c, %	-0.18±0.19 (-0.25, -0.1)	<0.01
HOMA index	-2.39±3.27 (-2.92, -0.43)	<0.01
eGFR, ml/min/1.73m ²	4.82±5.02 (1.79, 6.69)	<0.01
尿中アルブミン, mg/g Cr [†]	2.05±27.89 (0.05, 7.00)	<0.05
BNP, pg/mL [†]	4.56±9.55 (0.05, 8.25)	<0.05

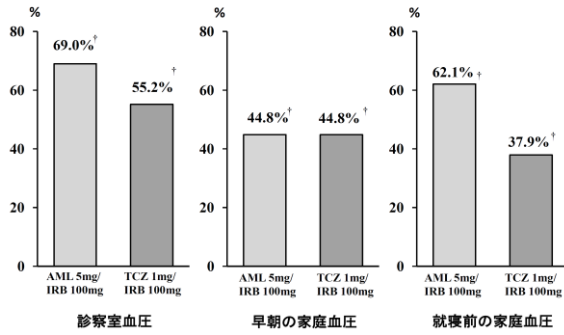


図2 治療後の目標血圧の達成率

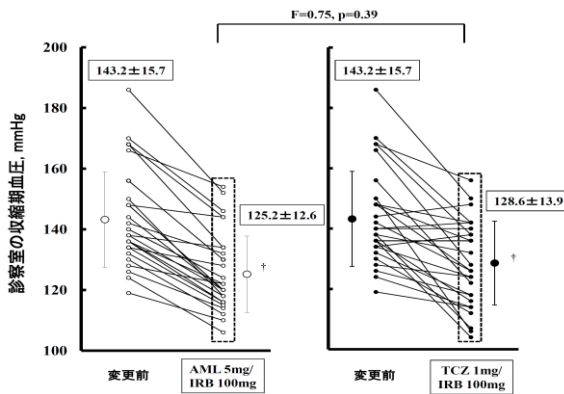


図3A 診察室血圧 SBP の変化

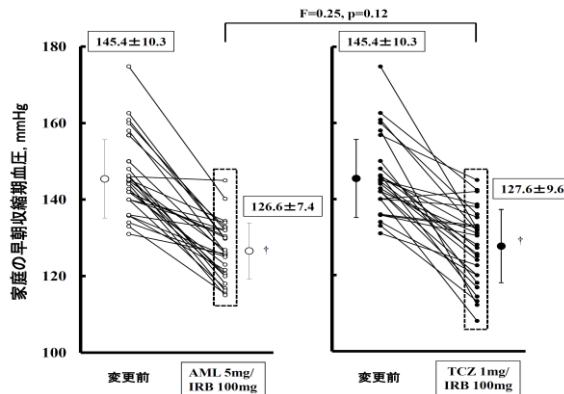


図3B 早朝の家庭血圧 SBP の変化

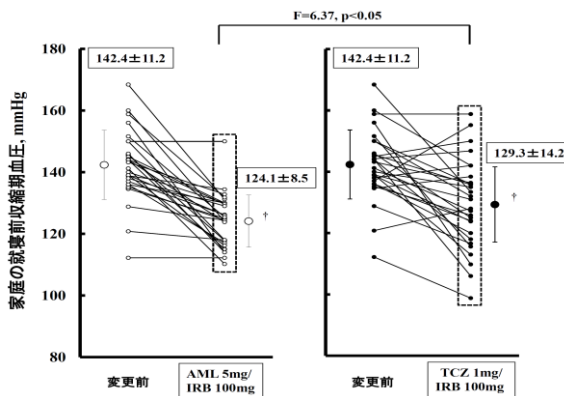


図3C 就寝前の家庭血圧 SBP の変化

†p<0.01 vs. 変更前

AML 5mg+IRB 100mg: アムロジピン 5mg+イルベサルタン 100 mg

TCZ 1mg+IRB 100mg: トリクロルメチアジド 1mg +イルベサルタン 100 mg

IV. 考察

ARB を含む内服治療で診察室血圧かつあるいは家庭血圧が目標血圧に到達しない本態性高血圧患者を対象に、クロスオーバー法でアムロジピン 5mg とイルベサルタン 100mg の併用とトリクロルメチアジド 1mg とイルベサルタン 100mg の併用に変更し、それぞれ3カ月間投与した。切り替えに伴う有害事象や、変更時からの収縮期血圧および拡張期血圧の降圧効果、目標降圧達成率に有意差は認めなかったものの、アムロジピン 5mg とイルベサルタン 100mg の併用は、トリクロルメチアジド 1mg とイルベサルタン 100mg の併用に比較して、電解質、糖代謝に悪影響を与えず、脂質代謝、尿酸値、eGFR の改善を認めた。一方で、トリクロルメチアジド 1mg とイルベサルタン 100mg の併用は、アムロジピン 5mg とイルベサルタン 100mg の併用よりも尿中アルブミンや、BNP の改善に優れていた。

RA 系阻害薬、とくに ARB は、高血圧治療において使用されることが多い。CCB と RA 系阻害薬との併用は、それぞれの単剤投与に比べて相加的な降圧効果をもたらし、7-9 糖・脂質代謝関連項目を悪化させず、腎保護にはたらくことが示されている。10-12 また、CCB の副作用には末梢動脈の拡張(毛細管圧の上昇)による下腿浮腫があるが、RA 系阻害薬は毛細血管を拡張させて毛細管圧を減少させるため、併用により浮腫を改善させることが期待できる。13 一方で、利尿薬と ARB の併用は、それぞれの降圧効果を増強させ、RA 系阻害薬による食塩感受性の亢進や高カリウム血症などの副作用を相殺する。したがって、本研究で用いた降圧薬の併用は、ともに望ましい組み合わせであると考えられている。1

イルベサルタンは、アンジオテンシン II 受容体の AT1 受容体への結合力が強く、長時間にわたる降圧効果が期待できる。14 アムロジピンとイルベサルタンの併用 15-17 と、サイアザイド系利尿薬とイルベサルタンの併用 18,19 は、ともに優れた降圧効果をもたらす。本研究において、AML+IRB と TCZ+IRB の降圧効果ならびに目標降圧達成率に有意差はなかったものの、切り替え後の就寝前の家庭血圧 SBP では、AML+IRB と比較して、TCZ+IRB の分散は有意に大きかった。TCZ+IRB は AML+IRB よりも、夜の血圧への降圧効果の個人差が大きい可能性があ

る。

TCZ+IRB は、脂質代謝や尿酸値への悪影響は認めなかったものの、ナトリウム、カリウムを低下させ、インスリン抵抗性の指標である HOMA index を悪化させた。利尿薬、とくにサイアザイド系利尿薬には電解質、脂質代謝、糖代謝、尿酸への悪影響が懸念されている。¹イルベサルタン 150mg/日とサイアザイド系利尿薬であるヒドロクロロチアジド (HTCZ)の低用量(12.5 mg/日)の併用では糖・脂質代謝は悪化させないとする報告があるものの、²⁰イルベサルタン 100mg とトリクロルメチアジド 1mg の併用では、糖代謝への悪影響を相殺できず、インスリン抵抗性を悪化させた可能性がある。一方で、AML+IRB は、脂質を改善させ、尿酸値を低下させた。イルベサルタンには、インスリン抵抗性や糖代謝に関与する PPAR- γ を活性化する作用があり、²¹糖・脂質改善効果²²や尿酸低下作用²³が報告されている。CCBは糖・脂質・電解質代謝に悪影響が少ないことから、アムロジピンとの併用により、イルベサルタンの糖・脂質改善効果や尿酸低下作用が発揮されたと考えられる。

イルベサルタンには、心臓左室拡張能の改善作用²⁴や心臓肥大の退縮効果、²⁵アルブミン尿減少、²⁶降圧効果とは独立した腎保護作用²⁷が報告されている。腎機能のマーカーである eGFR は、AML+IRB では改善したのに対して、TCZ+IRB では悪化した。一方で、心・腎障害のマーカーである、BNP と尿中微量アルブミンは、ともに治療後に低下したが、AML+IRB と比べて TCZ+IRB のほうが大きく低下させた。アルブミン尿減少効果は、RA 系阻害薬と CCB の併用に比べて、RA 系阻害薬とサイアザイド系利尿薬の併用の方が大きいことが示されている。²⁸これまで、本態性高血圧患者を対象に、ニフェジピン徐放錠とカンデサルタンの併用と ARB 単剤投与を比較した NICE-combi 試験¹²や、腎障害のない 2 型糖尿病合併高血圧患者を対象に、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬トランドプリル、ベラパミル、およびその併用効果をプラセボと比較した BENEDICT 試験²⁹などで、CCB と RA 系阻害薬の併用は腎保護に働くことが示されている。近年提示された国際腎臓病ガイドライン機構(KDIGO: Kidney Disease : Improving Global Outcomes)では、eGFR とアルブミン尿を共に用いて腎臓病の重症度を評価している。⁶したがって、AML+IRB の併用と TCZ+IRB の併用について、腎保護効果に関

する優劣は結論出来ず、むしろ、ともに腎保護効果が期待できる効果的な併用である可能性がある。

V. 結論

ARB を含む内服治療で診察室血圧かつあるいは家庭血圧が目標血圧に到達しない本態性高血圧患者において、アムロジピン 5mg とイルベサルタン 100mg の併用への切り替えは、良好な降圧効果をもたらし、トリクロルメチアジド 1mg とイルベサルタン 100mg の併用と比較して、電解質、糖代謝に悪影響を与えず、脂質代謝、尿酸値を改善し、心・腎保護的に働く可能性が示された。アムロジピン 5mg とイルベサルタン 100mg を併せたものは、アイミクス LD 配合錠として上市されており、ARB 単剤にて目標降圧が得られない高血圧患者における効果的な選択薬の一つであると考えられる。

VI. 研究協力者

河野雄平・国立循環器病研究センター・部長
堀尾武史・川崎医科大学 川崎病院・教授
林真一郎・国立循環器病研究センター・医員
大田祐子・国立循環器病研究センター・専門修練医

VII. 参考文献

- 1) Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al: The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res.* 2009;32:3-107.
- 2) Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ: ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14:241-247.
- 3) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
- 4) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al: Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:32-38.
- 5) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes

- mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
- 6) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80:17-28.
 - 7) Karlberg BE, Andrup M, Oden A: Efficacy and safety of a new long-acting drug combination, trandolapril/verapamil as compared to monotherapy in primary hypertension. Swedish TARKA trialists. *Blood Press*. 2000;9:140-145.
 - 8) Kuschner E, Acuna E, Sevilla D, et al: Treatment of patients with essential hypertension: amlodipine 5 mg/benazepril 20 mg compared with amlodipine 5 mg, benazepril 20 mg, and placebo. *Clin Ther*. 1996;18:1213-1224.
 - 9) Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al: Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29:563-580.
 - 10) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-2428.
 - 11) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
 - 12) Hasebe N, Kikuchi K: Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens*. 2005;23:445-453.
 - 13) Frishman WH, Ram CV, McMahon FG, et al: Comparison of amlodipine and benazepril monotherapy to amlodipine plus benazepril in patients with systemic hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The Benazepril/Amlodipine Study Group. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:1060-1066.
 - 14) Croom KF, Curran MP, Goa KL, et al: Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy. *Drugs*. 2004;64:999-1028.
 - 15) Bobrie G: I-ADD study: assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with irbesartan monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with irbesartan 150 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. *Clin Ther*. 2012;34:1720-1734 e1723.
 - 16) 島田和幸, 小室一成, 松原弘明, et al: イルベサルタンとアムロジピンの併用投与による有効性と安全性の検討—単独投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした多施設共同,無作為化,二重盲検,並行群間比較試験—. *血圧*. 2011;18:1231-1243.
 - 17) 島田和幸, 小室一成, 松原弘明, et al: イルベサルタンとアムロジピンの配合錠(アイミクス配合錠 LD,HD)投与による有効性と安全性の検討—単独投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした多施設共同長期投与試験—. *血圧*. 2012;19:1022-1034.
 - 18) Bramlage P: Fixed combination of irbesartan and hydrochlorothiazide in the management of hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:213-224.
 - 19) Flack JM: Maximising antihypertensive effects of angiotensin II receptor blockers with thiazide diuretic combination therapy:

- focus on irbesartan/hydrochlorothiazide. *Int J Clin Pract.* 2007;61:2093-2102.
- 20) Parhofer KG, Munzel F, Krekler M: Effect of the angiotensin receptor blocker irbesartan on metabolic parameters in clinical practice: the DO-IT prospective observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:36.
 - 21) Fujino M, Miura S, Kiya Y, et al: A small difference in the molecular structure of angiotensin II receptor blockers induces AT(1) receptor-dependent and -independent beneficial effects. *Hypertens Res.* 2010;33:1044-1052.
 - 22) Kintscher U, Bramlage P, Paar WD, et al: Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:12.
 - 23) Coronel F, Cigarran S, Garcia-Mena M, et al: [Irbesartan in hypertensive non-diabetic advanced chronic kidney disease. Comparative study with ACEI]. *Nefrologia.* 2008;28:56-60.
 - 24) Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, et al: Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *Am J Hypertens.* 2006;19:927-936.
 - 25) Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al: Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens.* 2001;19:1167-1176.
 - 26) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-878.
 - 27) Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al: Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3027-3037.
 - 28) Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al: Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int.* 2008;73:1303-1309.
 - 29) Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-1951.

高血圧治療におけるレザルタスの有効性に関する研究

—レザルタスの降圧効果—

国立循環器病研究センター 高血圧・腎臓科 医長
岩 嶋 義 雄

I. 緒 言

高血圧による心血管疾患 (CVD) 予防には積極的な降圧が有効であることが明らかになり、「高血圧治療ガイドライン 2009」(JSH2009)¹では、診察室血圧に加えて家庭血圧あるいは 24 時間血圧を評価し、24 時間にわたる厳格な降圧治療をめざすことの重要性が述べられている。しかし、日常診療において、降圧薬の単剤での最大量投与と生活習慣修正を指導しても降圧目標の達成が得られないことは多い。JSH2009 では、単剤で降圧不十分の場合は増量、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬への変更や併用が好ましいとされている。とくに、カルシウム (Ca) 拮抗薬とレニン・アンジオテンシン (RA) 系阻害薬との併用は、それぞれの単剤投与にくらべて相加的な降圧効果をもたらすことが報告されており、^{2,3}効果的な併用であると考えられる。⁴また、2 種の降圧薬の配合錠は、確実な降圧効果とともに患者の服薬アドヒアランスの向上と医療費の軽減が期待され、その使用が増加している。しかし、これまでに降圧薬の配合剤を比較した臨床試験は少なく、いずれの組み合わせが臓器保護や心血管予後の改善に有効であるのかは明らかでない。そこで本研究では、降圧効果の不十分なコントロール不良の本態性高血圧患者を対象に、オルメサルタン 20 mg + アゼルニジピン 16 mg の配合錠と、カンデサルタン 8mg + アムロジピン 5 mg の配合錠を用いて、降圧効果ならびに脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、尿アルブミンの変化を比較検討した。

II. 対象・方法

1. 対象

国立循環器病研究センター外来通院中で、2 種類以上の降圧薬の内服治療で診察室血圧かつ/あるいは家庭血圧が目標血圧に到達しないコントロール不良本態性高血圧患者 35 名を対象とした。

2. 方法

本試験の観察・検査スケジュールを図 1 に示す。試験は各 3 カ月のクロスオーバー法とし、RA 系阻害薬かつ/あるいは Ca 拮抗薬で加療中の高血圧患者に対して、オルメサルタン 20 mg / アゼルニジピン 16 mg (レザルタス配合錠 HD : OL+AZ) もしくはカンデサルタン 8mg / アムロジピン 5 mg (ユニシア配合錠 HD : CA+AM) に変更した。3 カ月後に、各群を OL+AZ から CA+AM に、あるいは CA+AM から OL+AZ に切り替えて 3 カ月投与した。変更前、3 カ月目、6 カ月目に診察室血圧測定および血液・尿検査をおこなった。薬の変更はおこなっていない。

診察室血圧は、座位で 5 分以上安静で 1~2 分間隔で 3 回測定し、1 分間の心拍数を測定した。家庭血圧は、上腕カフ・オシロメトリック法にもとづく装置を使用し、早朝起床後 1 時間以内の空腹時ならびに就寝前に、それぞれ 2 回ずつ測定し、来院日前 7 日間の平均値で評価した。

採血および早朝尿は、各来院日に空腹にて実施し、代謝・内分泌系パラメータ (血清尿酸値、空腹時血糖、尿潜血、尿蛋白、BNP、尿中アルブミン) を測定した。降圧薬の投与方法は、いずれも 1 日朝 1 回

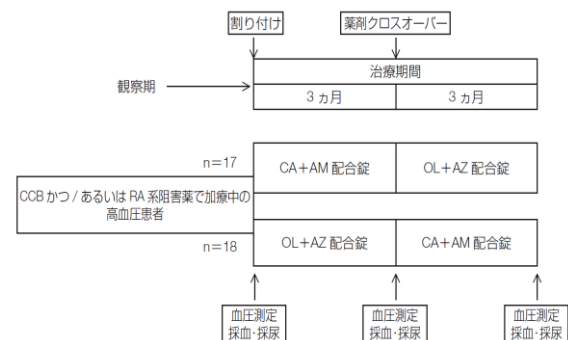


図 1. 研究プロトコル

CCB : Ca 拮抗薬, RA : レニン・アンジオテンシン, CA+AM : カンデサルタン 8mg + アムロジピン 5mg, OL+AZ : オルメサルタン 20mg + アゼルニジピン 16mg

服用とした。

目標血圧値は、JSH2009 にもとづいて診察室血圧と家庭血圧を用いて評価し、それぞれ若・中年者では 130/85mmHg 未満、125/80 mmHg 未満、高齢者では 140/90mmHg 未満、135/85 mmHg 未満、糖尿病・CKD・心筋梗塞後患者では 130/80 mmHg 未満、125/75 mmHg 未満、脳血管障害患者では 140/90 mmHg 未満、135/85 mmHg 未満とした。¹

3. 統計学的手法

各測定項目の値は平均値±標準偏差 (mean±SD) で表記した。連続変数のベースラインからの変化および連続変数間の比較には、対応のある Student t 検定で比較した。降圧目標達成率は、それぞれの血圧値から算出して χ^2 検定を用いて比較した。

p<0.05 の場合に有意差ありと判定した。

III. 結果

1. 患者背景

患者背景を表 1 に示す。平均年齢 65.3 歳、男性が 24 名であった。9 名に心筋梗塞、1 名に脳梗塞の既往があり、8 名に糖尿病、11 名に慢性腎臓病 (CKD)、17 名に脂質異常症を合併していた。また、30 名に Ca 拮抗薬、10 名に β 遮断薬、31 名に RA 系阻害薬、6 名に利尿薬が投与されていた。変更前の RA 系阻害薬の内訳は、11 名にオルメサルタン、11 名にカンデサルタン、3 名にエナラプリル、2 名にバルサルタン、2 名にロサルタン、1 名にテルミサルタン、1 名にイミダプリルであった。

2. 降圧効果

変更前の血圧値を表 1 に示す。降圧目標では、35 名中 28 名が診察室血圧、34 名が早朝の家庭血圧、31 名が就寝前の家庭血圧が達成されてなかった。切り替えに伴う副作用症状の訴えや有害事象は認められなかった。体重および電解質、尿酸値、血糖値、尿蛋白は、ベースラインからの変化および治療間の差に有意性は認めなかった。

各治療後の血圧値の低下を図 2, 3 に示す。いずれの配合錠も、変更前に比べて、CA+AM 投与後の就寝前の家庭血圧の拡張期血圧 (p=0.24) 以外は有意に血圧値を低下させた。両治療間の降圧効果を比較したところ、早朝の家庭血圧の拡張期血圧を除き、CA+AM と比較して、OL+AZ の降圧効

果は有意に大きかった (表 2)。

表 1 患者背景

平均±標準偏差

CVD: 心血管系疾患, CKD: 慢性腎臓病, BMI: body mass index, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, eGFR: 推定糸球体濾過量, BNP: 心室性ナトリウム利尿ペプチド, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, PR: 心拍。

年齢, 歳	65.3±12.4
性別 男/女 (n)	24/11
高血圧罹患歴, 年	18.9±13.5
喫煙, never/past/current (n)	12/21/2
CVD 既往, n	
心筋梗塞	9
脳梗塞	1
糖尿病, n	8
CKD, n	11
脂質異常症, n	17
BMI, kg/m ²	24.7±3.2
体重, kg	66.1±12.7
血清ナトリウム, mEq/l	140.3±2.3
血清カリウム, mEq/l	4.3±0.4
総コレステロール, mg/dl	204.5±33.5
中性脂肪, mg/dl	139.1±59.8
HDL-コレステロール, mg/dl	57.1±14.2
LDL-コレステロール, mg/dl	125.9±36.9
血清尿酸値, mg/dl	6.0±1.0
空腹時血糖, mg/dl	117±30
eGFR, ml/min/1.73 m ²	72.2±17.8
蛋白尿 \geq +1, n	5
尿中アルブミン, mg/g·Cr	132.8±370.2
BNP, pg/ml	46.6±53.2
診察室血圧	
SBP, mmHg	139.3±15.6
DBP, mmHg	80.9±9.6
PR, bpm	69.7±10.2
家庭血圧, 早朝	
SBP, mmHg	141.4±10.0
DBP, mmHg	83.5±12.2
家庭血圧, 就寝前	
SBP, mmHg	137.0±10.8
DBP, mmHg	78.1±10.9
降圧薬	
Ca 拮抗薬, n	30
β 遮断薬, n	10
RA 系阻害薬, n	31
利尿薬, n	6

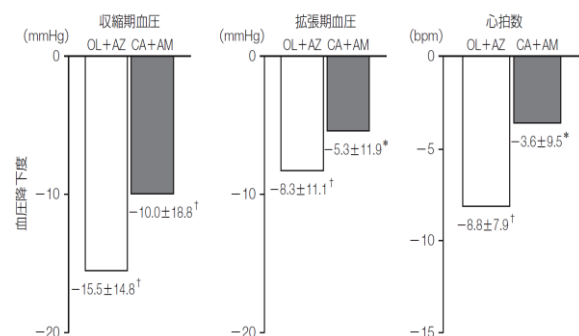


図 2. 診察室血圧での降圧度

平均値±標準偏差 (mean±SD), *p<0.05, †p<0.01 vs. 変更前 CA+AM: カンデサルタン 8 mg+アムロジピン 5 mg, OL+AZ: オルメサルタン 20 mg+アゼルニジピン 16 mg. OL+AZ: オルメサルタン 20mg+アゼルニジピン 16mg

診察室の心拍数は、両治療群ともに変更前にくらべて有意に低下したが(図2), CA+AMと比較して, OL+AZの心拍数減少は有意に大きかった(表2).

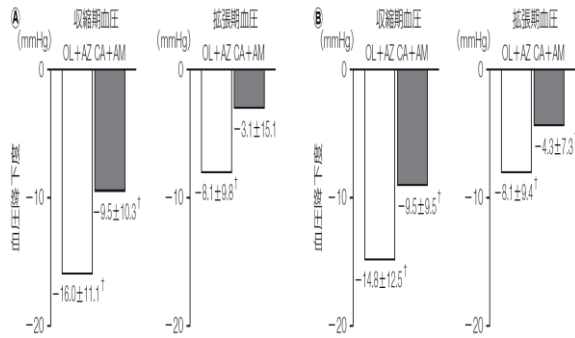


図3. 家庭血圧での降圧度

Ⓐ: 早朝の家庭血圧, Ⓑ: 就寝前の家庭血圧

平均値±標準偏差 (mean±SD), †p<0.01 vs. 変更前

CA+AM: カンデサルタン8 mg+アムロジピン5 mg, OL+AZ: オルメサルタン20 mg+アゼルニジピン16 mg.

表2 OL+AZ投与後とCA+AM投与後の降圧効果・診察室心拍数・BNP・尿中アルブミンの変化の比較

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

CA+AM: カンデサルタン8mg+アムロジピン5mg, OL+AZ: オルメサルタン20mg+アゼルニジピン16mg, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, BNP: 心室性ナトリウム利尿ペプチド.

	減少の差 (OL+AZ-CA+AM)	p
診察室血圧		
SBP, mmHg	-5.5±9.4 (-8.8, -2.3)	<0.01
DBP, mmHg	-2.9±7.6 (-7.6, -1.3)	<0.05
心拍数, bpm	-4.9±8.3 (-7.7, -1.4)	<0.01
早朝家庭血圧		
SBP, mmHg	-6.5±6.7 (-8.7, -1.1)	<0.01
DBP, mmHg	-4.9±15.0 (-10.1, 0.2)	0.059
就寝前家庭血圧		
SBP, mmHg	-5.7±7.7 (-7.7, -1.3)	<0.01
DBP, mmHg	-3.7±6.6 (-6.0, -1.1)	<0.01
尿中アルブミン, mg/g-Cr	-14.0±33.9 (-25.8, -2.1)	<0.05
BNP, pg/ml	-5.38±13.6 (-10.57, -0.19)	<0.05

降圧目標の達成率は, CA+AM投与後の早朝家庭血圧(p=0.058)を除き, 有意に上昇した(図4). 治療目標の達成率はOL+AZがCA+AMよりも高い傾向を示したが, 診察室血圧(p=0.23), 早朝の家庭血圧(p=0.16), 就寝前の家庭血圧(p=0.09)のいずれも両群間に有意差はなかった(図4).

3. BNP・尿中アルブミンの減少効果

治療後に, 尿中アルブミンとBNPは有意に低下した(図5). 両群間のBNP, 尿中アルブミン減少

の差を表2に示す. CA+AMと比較して, OL+AZのほうが有意にBNP, 尿中アルブミンを減少させた.

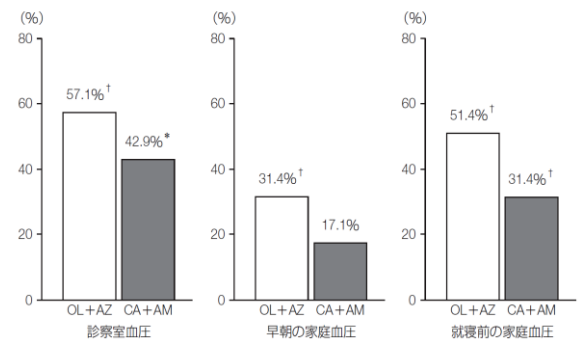


図4. 治療後の目標血圧の達成率

Ⓐ: 早朝の家庭血圧, Ⓑ: 就寝前の家庭血圧

平均値±標準偏差 (mean±SD), *p<0.05, †p<0.01 vs. 変更前 CA+AM: カンデサルタン8 mg+アムロジピン5 mg, OL+AZ: オルメサルタン20 mg+アゼルニジピン16 mg.

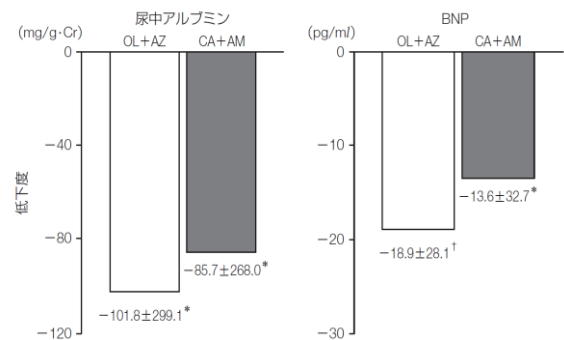


図5. 尿中アルブミン・BNPの減少・低下度

平均値±標準偏差 (mean±SD), *p<0.05, †p<0.01 vs. 変更前 CA+AM: カンデサルタン8 mg+アムロジピン5 mg, OL+AZ: オルメサルタン20 mg+アゼルニジピン16 mg.

IV. 考察

本研究では, 2種類以上の降圧薬の内服治療で診察室血圧かつ/あるいは家庭血圧が目標血圧に到達しないコントロール不良の本態性高血圧患者を対象に, クロスオーバー法でオルメサルタン20 mg+アゼルニジピン16 mgの配合錠とカンデサルタン8 mg+アムロジピン5 mgの配合錠に変更し, それぞれ3か月間投与した. 両配合錠はともに変更前に比較して血圧とBNPを低下させ, 尿アルブミンを減少させた. しかし, オルメサルタン20 mg+アゼルニジピン16 mgの配合錠は, カンデサルタン8 mg+アムロジピン5 mgの配合錠よりもすぐれた降圧効果や, 尿中アルブミンや, BNPの改善を示した.

Ca拮抗薬は糖・脂質・電解質代謝に悪影響が少

なく、多くの高血圧患者の第一選択薬として使用されているものの、交感神経を活性化し、ノルアドレナリン濃度を昇させ、⁵その結果、RA系が亢進してアンジオテンシンIIの産生が亢進される。⁴また、Ca拮抗薬の副作用には末、動脈の拡張(毛細管圧の上昇)による下浮腫があるが、RA系阻害薬は毛細管圧を減少させるため、併用により浮腫を改善させることが期待できる。⁶したがって、Ca拮抗薬投与とRA系阻害薬との併用は望ましい組み合わせであると考えられる。24時間自由行動下血圧測定(ABPM)を用いた検討では、オルメサルタン20 mg/日はカンデサルタン8 mg/日より降圧目標の達成率が高いことが報告されている。⁷また、アゼルニジピンはアムロジピンと同じ長時間作用型Ca拮抗薬であり、アゼルニジピン16 mg/日はアムロジピン5 mg/日と同等の降圧効果を有する。⁸アゼルニジピンの降圧薬の持続性を評価する指標であるトラフ/ピーク比は、二重盲検比較試験でアムロジピンよりよいとの報告⁸もあり、24時間にわたる降圧効果やすぐれた臓器保護効果が期待できる。⁹したがって、オルメサルタン20 mg+アゼルニジピン16 mgの配合錠は、カンデサルタン8 mg+アムロジピン5 mgの配合錠よりもすぐれた診察室血圧と家庭血圧の改善効果をもたらしたと考えられる。また、アゼルニジピンは血管組織親和性と脂溶性が高く、持続的な降圧作用を緩徐に発現するために、交感神経系の活性化にもとづく頻脈やRA系の活性化が生じにくい。⁹アゼルニジピンはアムロジピンにくらべて心拍数を減少させることが報告されているが、^{10,11}本研究においても、オルメサルタン20 mg+アゼルニジピン16 mgはカンデサルタン8 mg+アムロジピン5 mgよりも診察室心拍数を減少させている。

心・腎障害のマーカーである、BNPと尿中微量アルブミンは治療後に低下したが、カンデサルタン8 mg+アムロジピン5 mgの配合錠と比較してオルメサルタン20 mg+アゼルニジピン16 mgの配合錠はより有意に低下させた。BNP低下の機序として、降圧の他に、アゼルニジピンには心臓左室拡張能の改善に伴うBNPの低下作用が報告されている。¹²これまで、本態性高血圧患者を対象に、ニフェジピン徐放錠とカンデサルタンの併用とアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)単独投与を比較したNICEcombi試験(Nifedipine and Candesartan Combination)¹³や、腎障害のない2型糖尿病合併

高血圧患者を対象に、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬トランドラプリル、ベラパミル、およびその併用効果をプラセボと比較したBENEDICT試験(Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial)¹⁴などで、Ca拮抗薬とRA系阻害薬の併用は腎保護に働くことが示されている。2型糖尿病患者において、オルメサルタンは他のARBよりもすぐれた尿中アルブミン低下作用を認めており、¹⁵また、アゼルニジピンは糸球体の輸出細動脈の拡張作用を有しており、アムロジピンよりもすぐれた尿蛋白および尿中微量アルブミン低下作用、抗酸化作用を有することが報告されている。^{10,16}

近年、種々の降圧薬の併用薬が上市されているが、配合剤は、適切な使用によって、薬剤数が少なくなり服薬アドヒアランスを改善させ、薬価も安くなる可能性がある。近年の研究の結果、降圧薬の服薬アドヒアランスは、長期の血圧コントロールのみならずCVDリスクにおいても重要であることが示されている。¹⁷⁻¹⁹配合剤の使用によって、服薬アドヒアランスの向上だけでなく、長期にわたる適切な血圧コントロールの維持、さらにはCVDリスクの低下が期待できると考えられる。

V. 結論

2種類以上の降圧薬の内服治療で診察室血圧かつ/あるいは家庭血圧が目標血圧に到達しないコントロール不良の本態性高血圧患者において、オルメサルタン20 mg+アゼルニジピン16 mgの配合錠(レザルトス配合錠HD)あるいはカンデサルタン8 mg+アムロジピン5 mgの配合錠(ユニシア配合錠HD)への切り替えはともに血圧と血漿BNPを低下させ、尿アルブミン排泄量を減少させたが、これらの効果は前者が後者よりも大きかった。オルメサルタン20 mg+アゼルニジピン16 mgの配合錠への切り替えは、目標降圧が得られない高血圧患者における効果的な選択薬の一つであると考えられる。

VI. 研究協力者

河野雄平・国立循環器病研究センター・部長
堀尾武史・川崎医科大学 川崎病院・教授
林真一郎・国立循環器病研究センター・医員

VII. 参考文献

1) Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al:

- The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res.* 2009;32:3-107.
- 2) Karlberg BE, Andrup M, Oden A: Efficacy and safety of a new long-acting drug combination, trandolapril/verapamil as compared to monotherapy in primary hypertension. Swedish TARKA trialists. *Blood Press.* 2000;9:140-145.
 - 3) Kuschnir E, Acuna E, Sevilla D, et al: Treatment of patients with essential hypertension: amlodipine 5 mg/benazepril 20 mg compared with amlodipine 5 mg, benazepril 20 mg, and placebo. *Clin Ther.* 1996;18:1213-1224.
 - 4) 岩嶋義雄, 河野雄平: Ca拮抗薬との併用療法: ベストコンビネーションは?. *血圧.* 2010;17:59-64.
 - 5) Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, et al: Acute and chronic calcium antagonist treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. *Hypertension.* 1994;24:287-296.
 - 6) Frishman WH, Ram CV, McMahon FG, et al: Comparison of amlodipine and benazepril monotherapy to amlodipine plus benazepril in patients with systemic hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The Benazepril/Amlodipine Study Group. *J Clin Pharmacol.* 1995;35:1060-1066.
 - 7) Brunner HR, Arakawa K: Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals. *Clin Drug Investig.* 2006;26:185-193.
 - 8) Kuramoto K, Ichikawa S, Hirai A, et al: Azelnidipine and amlodipine: a comparison of their pharmacokinetics and effects on ambulatory blood pressure. *Hypertens Res.* 2003;26:201-208.
 - 9) Fujisawa M, Yorikane R, Chiba S, et al: Chronotropic effects of azelnidipine, a slow-acting dihydropyridine-type calcium channel blocker, in anesthetized dogs: a comparison with amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;53:325-332.
 - 10) Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, et al: Azelnidipine reduces urinary protein excretion and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with hypertensive chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2007;333:321-326.
 - 11) Yamagishi T: Efficacy of azelnidipine on home blood pressure and pulse rate in patients with essential hypertension: comparison with amlodipine. *Hypertens Res.* 2006;29:767-773.
 - 12) Ito H, Ishii K, Iwakura K, et al: Impact of azelnidipine treatment on left ventricular diastolic performance in patients with hypertension and mild diastolic dysfunction: multi-center study with echocardiography. *Hypertens Res.* 2009;32:895-900.
 - 13) Hasebe N, Kikuchi K: Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens.* 2005;23:445-453.
 - 14) Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-1951.
 - 15) Ikeda H, Hamamoto Y, Honjo S, et al: Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:117-118.
 - 16) Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al: Calcium channel blocker inhibition of AGE and RAGE axis limits renal injury in nondiabetic patients with stage I or II chronic kidney disease. *Clin Cardiol.* 2011;34:372-377.
 - 17) Heagerty A: Optimizing hypertension management in clinical practice. *J Hum Hypertens.* 2006;20:841-849.
 - 18) Roumie CL, Elasy TA, Greevy R, et al: Improving blood pressure control through

provider education, provider alerts, and patient education: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:165-175.

- 19) Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al: Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120:1598-1605.

生活習慣病、高血圧治療における オルメサルタンの有効性に関する研究

—オルメサルタンの臓器保護効果—

国立循環器病研究センター・医師
林 真一郎

I. 緒言

高血圧は罹患頻度の高い疾患であり、心血管病の発症予防のためには、より低い降圧目標と24時間にわたる降圧の重要性が注目されている（JSH2009 高血圧治療ガイドライン）。その一方で、外来血圧と家庭血圧ともに降圧目標を達成することは困難であることが多く、JSH2009では、異なった種類の降圧薬併用療法が推奨されている。しかしながら、降圧薬の組み合わせについてのエビデンスは少なく、予め有効な組み合わせを予測することは未だ困難である。降圧薬併用療法についてさらなる知見の集積が望まれる。オルメサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)で、降圧作用に加え、高血圧により障害を受ける脳、心、血管、腎など主要臓器の保護作用を持つ可能性がある。本研究では、2種類以上の降圧薬を内服し、家庭血圧を記録している高血圧・腎臓科外来受診患者を対象に、オルメサルタンへの切り替えに伴う血圧値ならびに生活習慣に関わる代謝、心、血管、腎因子の変化について検討することを目標とする。

II. 対象・方法

1. 研究の概要

国立循環器病研究センターの高血圧・腎臓科外来において加療中の患者（降圧薬2種以上を使用）を対象に、オルメサルタンへの切り替えに伴う外来および家庭血圧、脂質、心腎機能の変化を後ろ向きに収集する。

2. 研究デザイン

観察的研究（後ろ向き縦断研究）

3. 対象者の選択と人数

2007年1月より2012年4月31日までに高血圧・腎臓科を受診し、以下を満たす患者とする（以下、研究対象者とする）。

- 家庭血圧を記録している。
- 2種類以上の降圧薬の投与により血圧コントロールを行なっている（JSH2009における降圧目標値が未達成、または達成）。
- 切り替え前のARBとの併用降圧薬はCa拮抗薬、ACE阻害薬、または利尿薬とする。
- 年齢：80歳未満20歳以上とする。
- 性別：性別は問わない。
- 入院・外来：外来通院患者。

4. 評価項目（アウトカム指標）

- 主要アウトカム→ 研究対象者の家庭血圧ならびに外来血圧の変化を主要アウトカムとする。
- 本研究における「家庭血圧・外来血圧」の定義→ 家庭血圧：家庭血圧を用いて測定した朝（起床後1時間以内、排尿後、座位1-2分の安静後、降圧薬服薬前、朝食前）と、晩（就寝前、座位1-2分の安静後）の血圧。
- 外来血圧→ 診察室で測定した2回の平均値。
- 副次的アウトカムの測定を目的に採用する尺度
腎機能： 体重ならびに血清クレアチニン濃度より算出される推定糸球体濾過量、随時尿より得た糖、蛋白、潜血。
脂質系： 総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール
糖代謝系： 血糖、HbA1c、空腹時インスリン濃度
その他： 脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、血清尿酸値。
- 研究に用いる資料および収集する情報の種類→ 診療録および検査データ
- 収集する具体的なデータ項目→ 生化学、内分泌検査等の各種検査結果、既往歴、生活歴・家

族歴、投薬内容、体重・尿量・血圧値・心拍数、
内分泌データ

5. 研究方法

研究代表者(実施責任者)および研究分担者により
診療データから収集を行う。

6. 研究期間

平成24年4月～平成26年3月

7. 統計学的事項

- 降圧薬の切り替え前後の外來血圧・家庭血圧の
変化について、Paired designにより検討する。
- 合併する疾患(糖尿病、腎障害、高尿酸血症)の
有無で割り当てし、群間での降圧についてANOVA
分散分析を行う。
- 同様の解析を、降圧だけでなく、「糖代謝の変化」、
「脂質代謝の変化」、「腎機能の変化」、「尿酸値
の変化」においても群間比較を行う。

III. 結果

平成24年4月から平成25年3月までの本研究期
間前半においては、ARB カンデサルタンから ARB
オルメサルタンへの切り替えを行なった群 (Ca 拮
抗薬併用) で検討を行った。平均年齢 65 歳の 24 名
が最終的な検討対象者として選ばれ、ARB 切り替え
後 3 ヶ月の時点で、研究方法に記載のあるアウトカ
ムの評価を行なった。降圧効果はオルメサルタンへ
の切り替えにより、収縮期血圧で平均 5.5mmHg の
低下、拡張期血圧では平均 3.0mmHg の低下が見ら
れた。カンデサルタンからオルメサルタンへの切り
替えにより、特に降圧効果見られた時間帯としては、
早朝と就寝前であった。ARB の臓器保護効果につ
いて、カンデサルタンからオルメサルタンへの切り替
えを行なった群で検討を行なったところ、尿中アル
ブミン/クレアチニン比は、平均 16.1mg/g・Cr 低
下し、また血中 BNP 値は平均 5.3pg/ml 低下した。
心腎障害のマーカーがともに低下傾向をしめしたこ
とでオルメサルタン切り替えによる臓器保護効果が
期待された。研究期間後半では、カンデサルタンよ
りより持続性の降圧効果が期待されるテルミサル
タン使用群からオルメサルタンへの切り替えを行な
った場合のアウトカム指標の変化について検討を行
い、カンデサルタンからの切り替え群との比較検討も計
画している。脂質代謝や尿酸値の変化についても検
討を進める。

IV. 考察

研究期間終了時に、本研究で得られたアウトカム
について考察を行なう。研究期間後半には、テルミ
サルタンからオルメサルタンへの切り替え群につ
いても解析を終えることが期待でき、総合的な考察を
予定している。

V. 結論

研究対象の人数としては十分ではないが、研究期
間終了時に、本研究で得られた ARB の臓器保護効
果や降圧効果の傾向について一定の結論を示すこと
が可能と考える。

VI. 研究協力者

岩嶋 義雄・国立循環器病研究センター・医長
河野 雄平・国立循環器病研究センター・部長

VII. 参考文献

研究期間終了時の報告にて詳細を記載する。

慢性心不全患者におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬もしくはアンジオテンシン変換酵素阻害剤投与中のレニン・アンジオテンシン動態に関する研究

国立循環器病研究センター心臓血管内科
高濱博幸

I. 緒言

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAA系) は心不全の病態悪化に重要な役割を果たし、この阻害作用をもつ ACE 阻害剤やアンジオテンシンⅡ阻害剤 (ARB) は標準的な心不全治療薬として臨床応用が成されている^{1,2}。しかしこれら薬剤の長期間投与例においても血中のアルドステロンが上昇している現象、いわゆる“アルドステロン・エスケープ”現象の存在が報告されている^{3,4}。また近年、Val-HeFT 等の大規模臨床研究におけるサブ解析から ACE 阻害剤と β 遮断剤の投与群において血中レニン活性は心事故発生における有用な予測因子であること等が報告されている⁵。これらの報告から ACE 阻害剤もしくは ARB の単独投与のみでは慢性心不全患者における RAA 系の制御には不十分である可能性が示唆される。

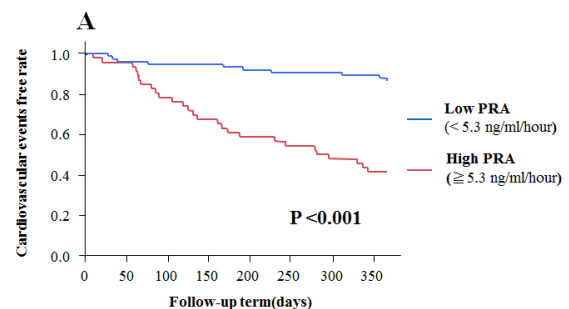
または近年アルドステロン選択的拮抗薬 (エプレレノン) や直接的レニン阻害剤 (アリスキレン) などの新規薬剤が高血圧患者に対し本邦で使用可能となっており、薬理的機序からこれらの薬剤は心不全治療に合目的であり、将来的に心不全治療に応用される可能性が高いことが考えられる。実際既に海外から慢性心不全に対する効果についての報告例が散見される⁶。これらの新規薬剤の投与の必要性を考える上でも ACE 阻害剤や ARB 投与下におけるレニン・アルドステロンの動態の基礎データの収集は必須であると考えられる。慢性心不全患者における ACE 阻害剤もしくは ARB 内服中の患者におけるレニン活性の動態やアルドステロンの上昇については頻度、時期、患者背景も含め不明な点も多く探索的な後ろ向き研究による基礎データの収集が必要であると考えられる。

II. 対象・方法

2005年8月から2011年2月まで当科心不全入院歴を有する患者について入院後6日以内に血中レニン活性およびアルドステロン濃度を測定している連続120症例についてレトロスペクティブに解析を行った。プライマリーエンドポイントは心血管事故は心不全再入院もしくは心臓死のいずれかとした。

III. 結果

平均 67 ± 15 歳の心不全患者について検討を行った。入院時NYHAは3 (60%)、4 (38%)であった。基礎心疾患は心筋症患者が38%、高血圧性心疾患が24%、虚血性心筋症患者が9%、弁膜症患者が21%であった。1年後の予後の予測能力検討においてROCカーブを用いた解析を行いより血清レニン値のカットオフ値を 5.3 ng/ml/hr とし高レニン群 ($n=46$)、低レニン群 ($n=74$) の両群比較を行った。



カプランマイヤー曲線を上記に示す。

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	(95% CI)	p value	HR	(95% CI)	p value
Age (y.o.)	1.01	(0.99-1.04)	0.243	1.05	(1.02-1.09)	<0.001
Gender	0.67	(0.35-1.34)	0.251	0.33	(0.15-0.72)	0.006
NYHA	1.72	(0.92-3.24)	0.087	3.81	(1.78-8.53)	<0.001
HR (bpm)	1.00	(0.98-1.01)	0.475			
SBP (mmHg)	0.98	(0.97-0.99)	<0.001	0.98	(0.97-0.99)	0.002
LVDd (mm)	1.02	(1.00-1.04)	0.098			
%FS (%)	0.97	(0.93-1.00)	0.041	0.95	(0.91-0.99)	0.012
Hb (g/dl)	0.90	(0.78-1.04)	0.150			
Sodium (mEq/L)	0.93	(0.86-1.00)	0.056			
eGFR (ml/min/1.73m ²)	0.98	(0.96-0.99)	<0.005	0.99	(0.97-1.01)	0.318
logBNP	0.96	(0.49-1.93)	0.905			
PRA (ng/ml/hour)	1.03	(1.01-1.04)	<0.005	1.03	(1.01-1.05)	0.017
PAC (ng/dl)	1.01	(1.00-1.02)	0.054			
Age-Gender-NYHA Matched univariate analysis						
PRA (ng/ml/hour)				1.05	(1.03-1.06)	<0.001

また多変量解析の結果、急性期の血清レニン値は長期予後予測に際して有用であることが明らかとなった。また高レニン群ではレニン/アルドステロン比は低レニン群のそれより低値であった。

IV. 考察

急性心不全患者の急性期レニン値の病的意義については報告も少なく不明な点も多い。今回の検討では急性期のレニン値の上昇は多変量解析の結果も含め独立した予後予測因子であることが明らかとなった。

V. 結論

心不全入院患者の急性期レニン活性の上昇は独立した長期予後予測因子の一つである。

VI. 研究協力者

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 中田康紀

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 北風政史

VII. 参考文献

- 1) Kjekshus J et al. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. Am J Cardiol 1992; 69: 103-7.
- 2) Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
- 3) Bombardieri AS et al. The incidence and

implications of aldosterone breakthrough. Nat Clin Pract Nephrol 2007; 9: 486-92.

- 4) Hollenberg NK et al. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the rennin system. Hypertension 1998; 32: 387-92.
- 5) Masson S et al. Elevated plasma rennin activity predicts adverse outcome in chronic heart failure, independently of pharmacologic therapy: data from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) J Card Fail 2010; 12: 964-70.
- 6) McMurray JJ et al. Aliskiren observation of heart failure treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct rennin inhibitor in patients with symptomatic heart failure. Circ Heart Fail 2008; 1: 117-24.

心電図同期心筋血流 SPECT の位相解析法を用いた 左室収縮協調不全の各種評価パラメーターの 正常値と診断的有用性の検討

国立循環器病研究センター・放射線部
木 曾 啓 祐

I. 緒 言

左室収縮協調不全(LV dyssynchrony: LV-dys)は重症心不全でよく見られる病態で、心機能低下が進行する悪循環因子の一つとして考えられており、この病態を改善するための治療：心臓再同期療法(CRT)もすでに保険診療として一般的に施行されている。この LV-dys の評価方法としては心臓超音波検査(UCG)が唯一の modality として用いられてきたが、近年 ^{99m}Tc 製剤を用いた心電図同期心筋血流 SPECT(GMPS)においても位相解析を応用することでその検出が可能となってきており、先述の CRT の適応決定や効果判定にも臨床応用可能なレベルにまで発展してきた(1-4)。さらに、近年ではその位相解析を用いた LV-dys 評価指標が多数提唱されているが、各指標に関する臨床的な有用性についての検討は行われていない。

そこで、本研究においてはこの心電図同期心筋血流 SPECT の位相解析法を用いた LV-dys の各種評価指標について CRT の適応決定や治療効果判定における有用性を明らかにし、そこで有用性の示された指標について、同時に健常例における正常値も求める。

II. 対象・方法

① 対象：

- a) CRT 症例:2008 年春以降に CRT の施行された症例で CRT 前及び CRT 後 6 ヶ月時において ^{99m}Tc 製剤を用いて GMPS が施行された症例 33 例。
- b) 健常例：2008 年春以降に ^{99m}Tc 製剤(tetrofosimine: TF 及び MIBI)を用いて心電図同期心筋血流 SPECT (GMPS)が施行され、心筋血流及び心機能が正常で

心血管疾患の既往が無く、検査前確率の低い症例 7 例。

以上の症例を後方視的にエントリーした。

② 検査方法及び評価項目：

- a) GMPS のプロトコール:安静状態において ^{99m}Tc 製剤(tetrofosimine: 592MBq もしくは MIBI: 600MBq)を投与し、心筋血流 SPECT のデータを収集。なお、心電図同期のプロトコールとしては R-R 時間を 16 分割とした。
- b) GMPS のデータを心臓解析ソフトウェアである「QGS : Quantitative Gated SPECT」に搭載されている位相解析法を利用して、LV-dys に関する評価指標である以下の項目を評価した。
 - i) Time to maximum thickening (TTMT : 左室壁が最大壁厚に至るまでの時間)
 - ii) Time to maximum displacement (TTMD : 左室壁の最大変位までの時間)
 - iii) Time to peak velocity (TTPV : 左室壁の最大収縮速度までの時間)
 - iv) Phase(位相 : 左室壁の収縮開始時間)なお、上記 4 種の指標において左室全体のヒストグラムを求め、左室全体における分布のばらつきを見るために各種指標の変動係数 (CV) を算出した。
- c) GMPS のデータを上記と同様に QGS を用いて左室拡張末期容積 (LVEDV)・収縮末期容積 (LVESV) 及び駆出率 (LVEF)、さらには組織障害の広さを示す % defect size (%DS)を計測。
- d) 以上の画像データ収集には Philips 社製の 2 検出器型ガンマカメラ「BrightView」を

用いて行い、データ解析には同社製ワークステーション AutoQuant に搭載されている QGS ソフトウェアを用いた。

③ 解析項目：

- a) 対象①-a) の CRT 施行症例を治療効果の認められた「responder 群 (R 群)」と治療効果のなかった「non-responder 群 (NR 群)」に分け、②-a) に挙げられた各種指標と CRT の治療効果との関連を検討した。なお、responder の判定には CRT 前後に施行された GMPS で計測された心機能②-c)のうち、LVEF の 10%以上の改善もしくは LVESV の CRT 前と比較して 10%以上の縮小を基準とした。
- b) ③-a) に挙げた各指標を対象で有用性の認められた指標について、①-a)の健常例において計測し、これら指標の正常値を算出した。

III. 結果

① 患者背景：

CRT 症例における患者分類及び患者背景を表 1 に示す。先に示した responder の判定基準に照らし合わせたところ、33 例中 R 群は 16 例、NR 群は 17 例であった。また、年齢や CRT 前の NYHA class や組織障害範囲を示す%DS は両群間で差を認めなかったが、性別に関しては R 群で男性の比率が多く、また、CRT 前の左室機能は NR 群より R 群で有意に低心機能であった。

表 1：CRT 症例 (33 例) における患者分類及び患者背景

	Responders	Non-Responders	P value
症例数	16	17	
年齢 (歳)	56±17	62±13	N.S.
性別 (男性/女性)	15/1	10/7	<0.05
NYHA	2.8±0.5	2.5±0.5	N.S.
% DS	18.6±15.6	19.8±14.8	N.S.
LVEF (%)	22.6±10.7	27.6±8.5	= 0.08
LVESV (ml)	283.5±166.7	180.2±117.2	<0.05
LVEDV (ml)	351.3±167.1	239.5±128.4	<0.05

② 位相解析各種指標比較：

CRT 前において R 群は NR 群に比べ有意に高い TTMT-CV を示し(35.2±14.2 vs. 25.2±11.3, P=0.03)、効果予測性に関する有用性が示唆された(図 1)。しか

し、TTMD・TTPV・Phase の CV においては両群間で有意な差は認められなかった(図 2)。さらに、R 群では TTMT と TTMD において CRT 後に有意な CV 低下を認め (TTMT:35.2±14.2→24.3±9.6, P<0.005, TTMD:40.2±20.7→26.0±13.3, P<0.005)、治療効果判定における有用性が示唆された(図 3)が、TTPV や Phase においてはこのような CV の減少は認められなかった。また、NR 群においてはいずれの指標も CRT 前後で有意な CV 変化は見られなかった。

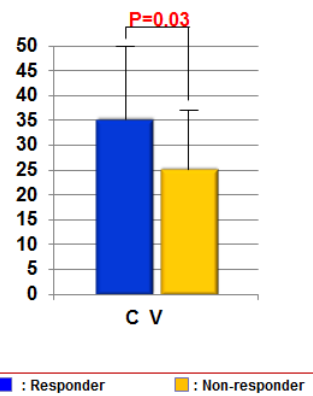


図 1：TTMT における R 群と NR 群との比較

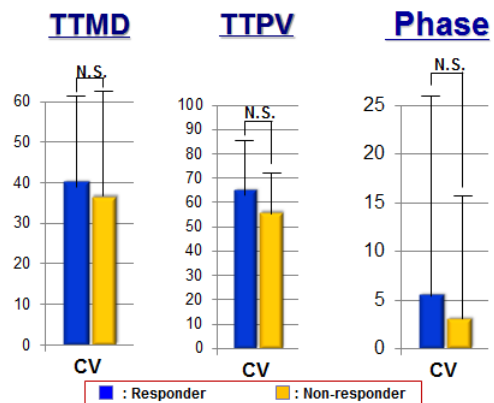


図 2：TTMD・TTPV・Phase における R 群と NR 群との比較

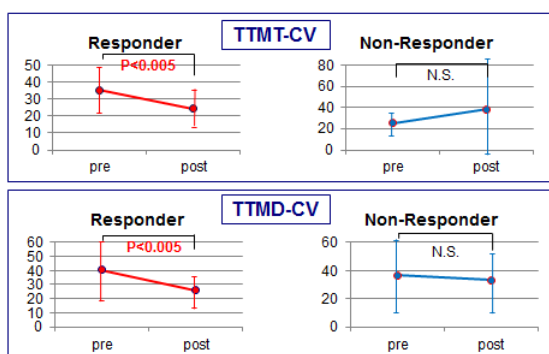


図3：R群のTTMT及びTTMDのCRT前後における変化

③ TTMTの正常値：

上記検討においてCRTの治療効果予測及び効果判定にはTTMTが有用であることが示唆された。この指標に関して健常例を対象にTTMTのCVを算出したところ、TTMT-CV=6.1±1.7であり、CRT適用症例の慢性心不全患者と比較して明らかに低値を示していること(=心筋局所間の収縮時相が均一であること)が判明した。

IV. 考察

今回の検討ではCRTの治療効果の予測及び効果判定にいずれも有用であった指標は唯一、一周期あたりの壁厚変化を評価する指標であるTTMT: Time to maximum thickeningのみであった。一方、心臓超音波検査の組織ドップラー法ではTTPV: Time to peak velocityが左室収縮協調不全の評価に有用性が報告されている(5, 6)が、今回の検討では心電図同期心筋血流SPECTの位相解析では有用性が認識されなかった。その理由は心電図同期心筋血流SPECTは空間分解能・時間分解能がUCGと比較して劣っている点がこのような結果の差異となって現れたものと推察される。また、今回の検討ではすでに有用性が報告されているPhaseの有用性も認識されるには至らなかった。その理由として、今回使用したPhilips社製AutoQuantに搭載されているQGSでは全ての対象症例においてPhase=収縮開始時間(onset of contraction)と定義されているにもかかわらず、ヒストグラム上はピーク時相が一心周期の後半(=拡張期)に存在していることから、定義されている「収縮開始時間」をとらえていない可能性が強く示唆された(図4)。その影響で今回の対象では有用性が認められなかったと推察される。以

上から、同じ位相解析でも使用される機器やソフトウェアによって解析内容が異なる可能性もあり、注意が必要と思われる。

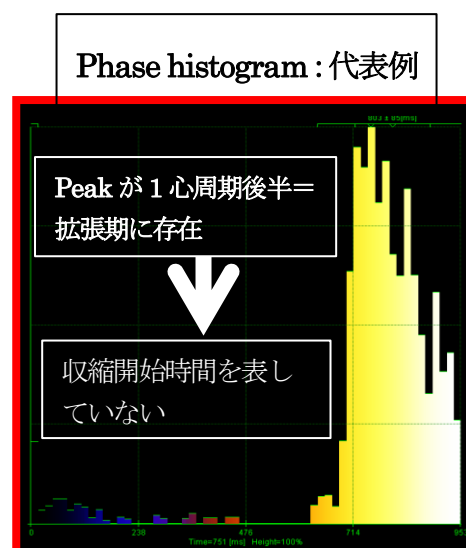


図4：CRT症例におけるPhaseのヒストグラム

分布が一心周期あたりの後半(=拡張期)に存在していることから、定義されている収縮開始時間を示していないと推察される。

V. 結論

CRTの治療効果予測に関しては位相解析による各種指標の中では「TTMT」が最も有用性が高く、また、治療効果の判定には「TTMT」の他に「TTMD」の有用性も示唆された。

心電図同期心筋血流SPECTにおいては壁運動や収縮速度などの指標ではなく、壁厚変化を見る指標がCRT治療効果予測などに対する有用性が高いことが示され、その理由は本モダリティの空間分解能や時間分解能などの特性に起因すると推察された。

VI. 研究協力者

森田 奈緒美・国立循環器病研究センター・放射線部 医師
 清水 渉・国立循環器病研究センター・心臓内科部長
 神崎秀明・国立循環器病研究センター・心臓内科 医長
 野田 崇・国立循環器病研究センター・心臓内科 医長
 岡村英夫・国立循環器病研究センター・心臓内科 医師
 西村圭弘・国立循環器病研究センター・放射線部 診療放射線技師主任

Ⅶ. 参考文献

- 1) Boogers MM, Van Kriekinge SD, Henneman MM, et al. Quantitative gated SPECT-derived phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT detects left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med.* May 2009;50(5):718-725.
- 2) Chen J, Garcia EV, Folks RD, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol.* Nov-Dec 2005;12(6):687-695.
- 3) Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? *J Nucl Med.* Jul 2007;48(7):1104-1111.
- 4) Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography compared with tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* Apr 24 2007;49(16):1708-1714.
- 5) Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* Nov 2 2004;44(9):1834-1840.
- 6) Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* Jul 6 2004;110(1):66-73.

高血圧患者における降圧薬併用の腎機能へ及ぼす影響に関する研究

国立循環器病研究センター 高血圧・腎臓科医長
中村 敏子

I. 緒言

慢性腎臓病(CKD)は、我が国の成人の約13%に認められ、末期腎不全や循環器疾患の原因として注目されている(1)。昨今、維持透析患者は増加し、新規の透析導入の原因の第3位を高血圧(腎硬化症)が占めており、10年前の約3倍に著増している(2)。

高血圧患者でCKDを合併した場合には、CKD進展抑制とそのための降圧治療の重要性が増している。CKDの進展抑制には、血圧管理の適正化と、尿タンパクを軽減させるような降圧薬を選択することが重要である。日本腎臓学会・日本高血圧学会のガイドラインでは、CKDを合併した高血圧患者は、高リスク群に分類され、厳格な血圧管理が勧められている(1,3)。内服薬では、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)などのレニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬が第一選択薬として推奨されている。CKDを有する患者では、1剤で適切な降圧を得ることは一般には困難であり、第二選択薬には利尿薬またはカルシウム拮抗薬(CCB)が考慮されている(1,3)。

RA系阻害薬が投与されていて尿タンパク陽性が継続している場合に、利尿薬とCCBのどちらが有効であるかは明らかではない。CCBの中には糸球体内圧を低下させ、尿タンパク軽減効果が期待される薬剤がある。アゼルニジピン(Az)もその1つであり、CKDを合併した高血圧患者での有用性が期待できる(4)。

本研究では、高血圧患者について、RA系阻害薬・利尿薬・CCBの内服や併用状況を調査し、血圧・腎機能との関連性を明らかにする。ついで、CCBを内服している患者で、Azとそれ以外のCCBに群分けした場合の、血圧・腎機能との関連性を明らかにする。

II. 対象・方法

1. 対象者の選択と人数

(1) 対象患者

2010年1月より2011年6月までに当センター高血圧・腎臓科の外来を受診し、以下の条件を満たす本態性高血圧患者142名。

①年齢20歳以上80歳未満

②降圧薬を内服し、期間中に血液検査、尿検査を2回以上行った患者。

2. 評価項目

(1)アウトカム指標

主要アウトカム：降圧薬の種類と血圧、腎機能(推定糸球体濾過率、尿アルブミン)

副次的アウトカム：アゼルニジピンとその他のCCBでの血圧、腎機能

(2)アウトカムの測定を目的に採用する尺度

①推算糸球体濾過率(eGFR)：年齢、性別、血清クレアチニン値(Cr)による推算式

男性 $eGFR(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$

女性 $eGFR(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$

②尿アルブミン：随時尿での尿中アルブミン/クレアチニン比(mg/g・Cr)

(3)研究に用いる資料および収集する情報の種類

診療録および検査データ

(4)収集する具体的なデータ項目

年齢、性別、身長、体重

生活歴、既往歴、合併症

生化学、末梢血、内分泌、尿検査

血圧値、脈拍数

3. 研究方法

研究代表者(実施責任者)および研究分担者により診療データから収集を行う。

4. 研究期間

2012年4月～2013年3月

5. 統計学的事項

- (1) 降圧薬の種類と患者背景、血圧、腎機能を検討する。
- (2) 降圧薬の内服数と患者背景、血圧、腎機能を検討する。
- (3) アゼルニジピンとその他のCCBでの血圧、腎機能を検討する。
- (4) 統計解析方法
平均±標準偏差で示す。2群間の検討はt-検定を用いる。群間比較はANOVAを用いる。

III. 結果

(1) 患者背景

対象となった142例の特徴は男性が55%、平均年齢66±13歳、生活習慣では過去・現在の喫煙者が49%、飲酒歴44%であった。生活習慣病では、高血圧を全例が有し、糖尿病37%、脂質異常症61%、高尿酸血症30%が有していた。慢性腎臓病を82%が有し、その内訳はステージ1(eGFR:90以上)が1%、ステージ2(eGFR:89～60)が18%、ステージ3(eGFR:59～30)が35%、ステージ4(eGFR:29～15)が18%、ステージ5(eGFR:15未満)が10%を占めていた。合併症では、狭心症13%、心筋梗塞の既往9%、脳梗塞の既往18%、脳出血の既往2%、下肢閉塞性動脈硬化症の既往12%、大動脈疾患の既往13%、悪性疾患の既往6%が有していた。循環器疾患専門病院の高血圧・腎臓科に通院する患者であり、高齢者が多く、生活習慣病・循環器合併症を有し、CKDの割合が多いという特徴を有していた。

(2) 降圧薬の種類・服薬数と腎機能・血圧の関連

CCB、RA系阻害薬をそれぞれ79%、65%が内服していた。ついで、β遮断薬を38%、利尿薬を27%が内服していた。内服薬数では、単剤23%、2剤内服37%、3剤内服29%、4剤以上内服が11%であり、2剤の降圧薬を内服している患者が最も多かった。

それぞれの内服薬の有無と患者の特徴を検討したところ、表1に示すように、利尿薬内服群では、非内服群に比べて、高齢で拡張期血圧が低く、腎機能が低下していた。尿アルブミンは多い傾向があったが、有意差はなかった。利尿薬は高齢の腎機能障害を有する患者に頻用されていた。一方、CCBやRA系阻害薬は65%以上に多用されており、内服の有無と

患者背景には関連が見いだせなかった。CCB、RA系阻害薬が、第一選択薬として、ほぼ同等に広く使われていることを意味していると考えられた。

表1. 利尿薬内服の有無と血圧・腎機能の関係

	利尿薬 内服群	利尿薬 非内服群	P
人数	38	104	
年齢(歳)	71±10	65±14	<0.05
収縮期血圧(mmHg)	129±19	131±13	ns
拡張期血圧(mmHg)	68±11	73±10	<0.05
eGFR(ml/min/1.73m ²)	32±23	55±25	<0.001
尿アルブミン(mg/g・Cr)	845±1110	600±1218	ns

(3) 2剤内服患者での腎機能・血圧の比較

降圧薬を2剤内服している患者は53例、全体の37%と最も多数を占めていた。その内服薬の組み合わせは、RA+CCB 33例、RA+利尿薬7例、その他13例であった。RA+CCB群とRA+利尿薬群で比較を行ったところ、RA+利尿薬群が高齢の傾向があったが、有意差はなかった。血圧、腎機能にも有意差がなかった。

(4) 内服薬数と腎機能・血圧の関連

表2に示すように、単剤内服に比べて、2剤以上の内服している患者は、高齢であった。4剤以上内服している群では、収縮期血圧が高値で、腎機能が低下していた。尿アルブミンは多い傾向があったが有意差はなかった。

表2 服薬数と血圧・腎機能の関係

	単剤 内服群	2剤 内服群	3剤 内服群	4剤以上 内服群
人数	33	53	41	15
年齢(歳)	62±13	67±13*	69±11*	69±12*
収縮期血圧(mmHg)	127±14	130±12	132±16	139±15*
拡張期血圧(mmHg)	72±10	72±10	69±10	74±9
eGFR(ml/min/1.73m ²)	54±29	53±27	45±26	37±24*#
尿アルブミン(mg/g・Cr)	359±633	557±963	850±1636	1001±1614

Vs. 単剤内服群; * <0.05, 2剤内服群; # <0.05

(5) アゼルニジピンとその他のCCBでの腎機能・血圧の比較

アゼルニジピンを18例が内服していた。他のCCB内服群と比較して、より腎機能が低下した症例に多く使用されていたが、血圧コントロールは同等であった。

IV. 考察

今回の研究では、対象患者の80%以上が慢性腎臓病を有し、高齢で生活習慣病・循環器疾患を多数合併していた。内服薬も、約80%が2剤以上の内服を要し、10%で4剤の内服を要していた。収縮期血圧はおおむね130mmHg前後にコントロールされていたが、4剤以上の内服を要する群では血圧コントロールが不良であった。

対象症例では、CCBとRA系阻害薬は65%以上に汎用されており、利尿薬はより高齢で腎機能の障害された患者に頻用されていた。一般に、高齢者や腎機能障害例では、食塩感受性高血圧を呈する事が知られており、このような患者群で利尿薬を使用することは有効な治療法と考えられる(3,5)。

3剤以上の内服で十分な降圧を得られない場合、治療抵抗性高血圧症例とするが、今回の症例では10%がその範疇であった。特徴は、高齢と腎機能低下であり、更なる降圧には、食事療法・減塩指導が有効と考えられる(3,6)。

降圧薬単剤治療と比較して、降圧薬併用を要する患者の特徴は、高齢と腎機能障害であった。今後、腎機能に及ぼす影響を検討する為に、経過観察が必要である。尿アルブミンは、随時尿で2回測定し、多剤併用群で多い傾向があったが有意差はなかった。

アゼルニジピンは他のCCB内服群と比較して、腎機能低下症例に使用されていた。一般に腎機能低下例の血圧コントロールには難渋するが、アゼルニジピン投与群では、腎機能低下にも関わらず、他のCCB内服群と比較して同程度に血圧がコントロールされていた。アゼルニジピンは、腎機能低下例の血圧管理に有効な薬剤の一つと考えられた。

V. 結論

当院に通院する高血圧患者は、複数の生活習慣病・循環器疾患を有し、慢性腎臓病の割合が多かった。高血圧の治療には、降圧薬を併用する割合が多

く、併用療法を要する患者の特徴は高齢と腎機能低下であった。今後の腎機能悪化を防止する取り組みが必要と考えられる。

治療抵抗性高血圧を10%に認め、これらの患者での二次性高血圧の検討や減塩指導を行う必要性が示唆された。

VI. 研究協力者

河野雄平・国立循環器病研究センター・部長

VII. 参考文献

- 1) 日本腎臓学会編:CKD診療ガイド2012. 東京:東京医学社;2012. 1-99
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会、統計解析小委員会:我が国の慢性透析療法の現況(2011年12月31日現在). 日本透析医学会雑誌 2013; 46: 1~76
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編:高血圧治療ガイドライン2009. 東京:ライフサイエンス出版;2009. 1-151
- 4) Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y et al:Azelnidipine reduces urinary protein excretion and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with hypertensivechronic kidney disease. Am J Med Sci 2007; 333: 321-326.
- 5) Law MR, Wald NJ, Morris JK et al: Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. BMJ 2003; 326: 1427.
- 6) Moser M, Setaro JF: Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med 2006; 355: 385-392.

不整脈源性右室心筋症における心磁図を用いた伝導遅延の検討

国立循環器病研究センター 心臓血管内科
山田 優子

I. 緒言

不整脈源性右室心筋症(ARVC)患者では右心室の心筋線維化や脂肪浸潤により高率に心室遅延電位が認められ、時に心室頻拍などの致死的不整脈による死亡率が高いのが問題とされている¹⁾。現在のAHAの診断基準による診断率は60-70%と低く、また特徴的とされる心室内遅延電位はカテーテル検査などの侵襲的な検査でしか、その場所の検出が不可能である²⁾。

心磁図は近年開発された微小な心臓電気生理学的異常を詳細に捕らえることができる非侵襲的検査である。本検査は、日本では2002年に薬事が認可され、2007年4月より国立循環器病センターに導入され実施されている。国内では初めて臨床使用される新しい検査であるが、国外ではこれまで約10年わたる臨床試験により数々の報告がなされ、評価されている。64チャンネル(17.5×17.5cm²)の磁気センサーが装備され、チャンネル毎に心電図と同様の波形が得られるため、体表面心電図と同じようなマッピング表示ができる。サンプリング周波数も最大2KHzと高分解能であることが大きな特徴で、これらより心筋各部位での電気生理学的現象を可視化することができる。心電図検査と同様にモニター程度の電極をつけるだけで、記録時間も約10分程、被爆や苦痛もない非侵襲的検査である。

本研究の目的は、ARVC患者において心磁図にて非侵襲的に遅延電位が検出可能かどうかを検討することである。

II. 対象・方法

2007-13年にARVC患者25例を対象として、日立心臓磁気計測システムMC-6400を用いて洞調律時に心磁図を記録し、電流アロー図を作成した。またその結果を侵襲的検査である心臓電気生理カテーテル検査での右室心内膜マッピング結果と比較検討

した。また対象患者として心臓器質疾患のない完全右脚ブロック(CRBBB)患者と比較した。

III. 結果

結果は、心磁図で25例中23例に、右室脱分極の終末期に特徴的な微小異常電流アローが記録された。その局所部位は12例が右室下壁で3例が右室流出路であった。心磁図上の異常電流アローの検出部位は、全例心臓電気生理カテーテル検査での遅延電位検出部位と一致した。異常電流アローのタイミングは、標準12誘導心電図のQRS終末部と一致し、カテーテル検査での右室心内膜マッピングの遅延電位部位と一致するものではなかった。また加算平均心電図はnarrow QRS(<120msec)のARVC患者では14/15例で陽性であったが、CRBBBを伴ったARVC10例では結果が得られなかった。一方心磁図上では、CRBBBを伴ったARVC症例でも全例、異常電流アローを認めた。

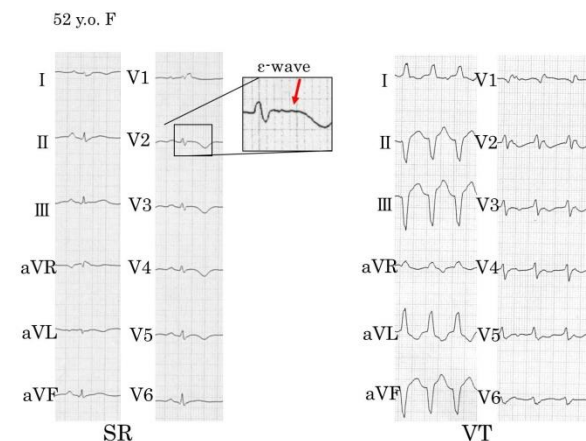


図1 12誘導心電図

52歳女性、洞調律時にV1-3でε波(左図)、また心拍数150bpmの心室頻拍(右図)を認めた。

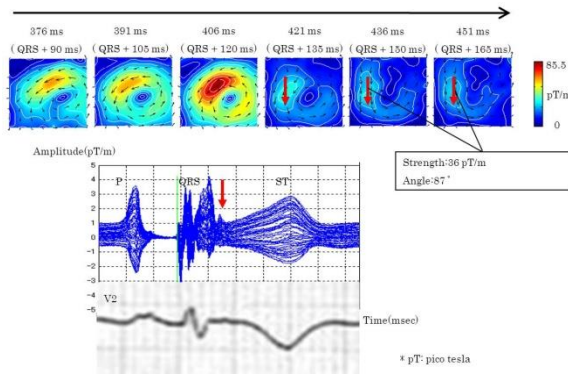


図2 心磁図

図1と同症例、洞調律時に12誘導心電図のV1-3で認めたε波と同時相(QRS onsetから130-170msec)に、心磁図右上室下側壁部に特徴的な微小異常電流アローを認めた。

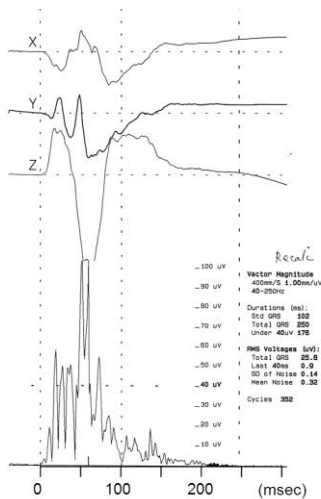


図3 加算平均心電図

図1と同症例、QRS onsetから250msecまで持続した遅延電位を認めた。

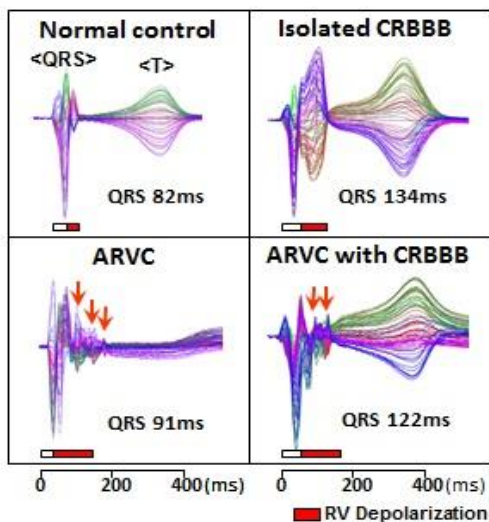


図4 心磁図

ARVC症例では、右室脱分極の終末期に特徴的な微小異常電流アローが記録され(左下)、CRBBBを伴ったARVC症例でもそれはCRBBB患者のものと(右上)は性質を異にしていた(右下)

IV. 考察

ARVC患者において、心磁図を用いて伝導遅延を検出するかどうかを検討した。

心磁図で25例中23例に特徴的な微小異常電流アローを認め、心磁図の特徴的な微小電流アローは、12誘導心電図で認められるε波と同様の時相であった。心磁図では電気生理カテーテル検査で捉えられるQRS波より50-100msec程遅れる遅延電位は捉えられないものの、それらの捉えられる部位は一致しており、右室内の局在的的中率は100%であった。よって心磁図にて特徴的な異常電流アローを認めた場合、ARVCに特徴的であり、診断に有用であると考えられた。

今後さらに症例を増やして、そのタイミングや検出率について検討を行う予定である。

V. 結論

心磁図上、ARVC患者において、CRBBBを伴った患者でも、特徴的な右室遅延電位を示す微小電流アローを認めた。その部位を特定でき、診断に有用であると考えられた。

VI. 研究協力者

鎌倉史郎・国立循環器病研究センター・心臓血管内科・部長

高木洋・国立循環器病研究センター研究所・循環動態制御部・室長

VII. 参考文献

- 1) Boulos M, et al: J Am Coll Cardiol 2001;38:2020-2027
- 2) Satomi K, et al: J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17:469-476

拡張期心不全の新たな非侵襲的診断法の開発： カラーMモード法の空間的・時間的分析

—左室拡張期 Untwisting は左室拡張早期 Suction を規定する—

国立循環器病研究センター・心臓血管内科医師
大原 貴裕

I. 緒言

社会が高齢化するに伴い、心不全患者が増加する。中でも収縮能の低下していない拡張期心不全は、高齢者に多いことが知られている。拡張期心不全は、収縮期心不全と予後が変わらないだけではなく、収縮期心不全で有効な薬剤の有効性が証明されていない¹。拡張期心不全の診断、有効な治療法の開発のためには血行動態の理解が不可欠であるが、これまでその侵襲的検査法に依存してきた。本研究の目的は、心臓超音波検査法とコンピューター解析技術を応用して、非侵襲的に左室内圧を計測し、既存の他の指標と組み合わせることによって、左室拡張機能を評価し、より深く理解するための新たな検査法を確立することにある。

拡張早期には左室の吸引 (LV suction) による左房から左室心尖部にかけての心室内圧較差 (IVPD) が発生し、左室への急速な血液流入を引き起こす²。左室線維走行に沿った個々の心筋細胞運動は、左室ねじれ運動 (twisting、untwisting) を引き起こし、ポンプとして機能する。Suction は左室収縮能、拡張能の指標に規定されると考えられるが、そのうちいずれがより重要であるかは明らかでない。今回我々は左室拡張期 Untwisting が Suction を規定するという仮説を検討した。

II. 対象・方法

対象は心不全精査、抗腫瘍薬投与後精査で心エコーを行った 15 例。使用機器は GE 社製 ViVid E9 を用い、EchoPac を用いて解析した。

カラーMモード画像をオイラーの式を用いて積分して心室内圧較差 (IVPD) を計測し、Suction の指標とした。

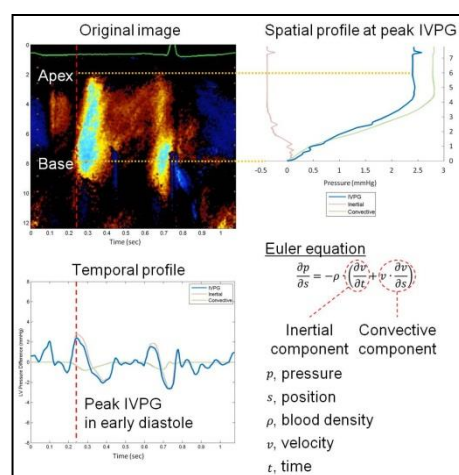


図1 左室内圧較差の算出。カラーMモード画像 (左上) から左室内圧較差の時間分布 (左下)、空間分布 (右上) が計算される。

2D スペックルトラッキング法により組織ドプラ指標 (global longitudinal strain、global longitudinal strain rate、strain rate during isovolumic relaxation、early diastolic strain rate)、左室ねじれ運動の指標 (peak twisting rate、peak untwisting rate) を計測した。

III. 結果

年齢の平均年齢は 56 ± 16 歳。男性は 15 人中 6 人。左室駆出率は $45 \pm 15\%$ であった。EF やその他のストレイン指標は、IVPD と有意な相関を示さなかった (表 1)。

表1 IVPD vs. Global Strain/Strain Rate

	r	P
EF	0.21	0.464
GLS	-0.24	0.390
GLSRsys	-0.23	0.420
SRivr	0.13	0.640
SRe	0.22	0.434

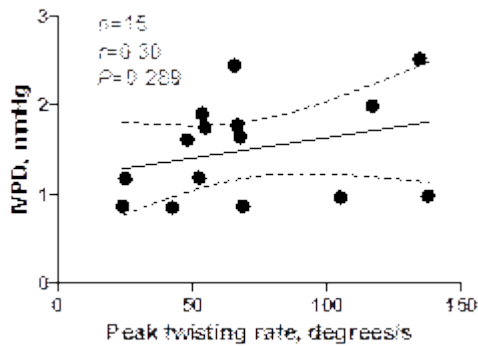


図2 IVPDと Peak twisting rate の関係

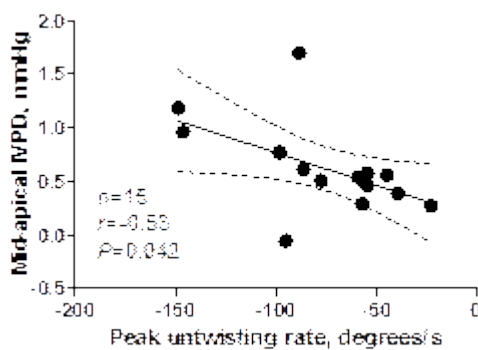


図3 IVPDと Peak untwisting rate の関係

一方、収縮期のねじれの指標である Peak twisting rate も IVPD とは相関を示さなかった (図 2) が、拡張期のねじれのほどけの指標である Peak untwisting rate は IVPD と有意な相関を示した (図 3)。

IV. 考察

高血圧、糖尿病、睡眠時無呼吸などによって左室肥大、左室心筋/間質の線維化、虚血性心疾患が生じる。これがさらに軽度の収縮能低下や、心筋弛緩能の低下、心筋/間質の弾性成分の障害、左室形態の変化を引き起こす。これらが複合して左室吸引圧 (suction) の低下が生じることが、拡張期心不全の本態であると考えられる³⁾。一方、局所心筋レベルの拡張機能の障害は、臓器レベルの左室回転運動の障害につながり、さらにはポンプとしてのレベルの左室 Suction の低下につながると考えられる⁴⁾。

今回私たちは、Speckltracking 法を用いて計測した左室の Untwisting rate が Suction と正の相関を持つことを示した。しかし、左室の長軸方向の拡張期の指標とは相関を示さなかった。これは、左室局

所心筋レベルの運動が統合されてねじれ運動となり、それが Suction を規定するということを意味すると考えられる。

V. 結論

左室拡張期 Untwisting rate は左室 Suction を規定する

VI. 研究協力者

菅野康夫・国立循環器病研究センター心臓血管内科・医師

舟田晃・同上・医師

長谷川拓也・同上・医師

神崎秀明・同上・医長

安斉俊久・同上・部長 (心不全担当)

安田聡・同上・部門長

小川久雄・国立循環器病研究センター・副院長

Pavlos Vlachos・Virginia Tech・Professor

William Little・Wake Forest School of Medicine・Professor

VII. 参考文献

- 1 Ohara T, Little WC: Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*, 25:613-621 2010. Nov
- 2 Courtois M, Kovacs SJ, Jr., Ludbrook PA: Transmitral pressure-flow velocity relation. Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation*, 78:661-671 1988. Sep
- 3 Little WC: Diastolic dysfunction beyond distensibility: adverse effects of ventricular dilatation. *Circulation*, 112:2888-2890 2005. Nov 8
- 4 Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, Frenneaux M, Sanderson JE: The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*, 54:36-46 2009. Jun 30

高尿酸血症合併高血圧患者における ベンズブロマロンの有用性に関する検討

国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科専門修練医

大田 祐子

I. 緒言

高尿酸血症は高血圧を含むメタボリックシンドロームや腎障害と関連し、その高値は独立した心血管系疾患発症リスクとなることが報告されている(1-4)。一方で、高血圧患者では高尿酸血症の合併頻度が高く、痛風のリスクのみならず、腎障害や心血管事故の発症と関連することから、高尿酸血症合併の高血圧患者に対する高尿酸血症の治療は、重要視されている(5)。

高尿酸血症の病態は、尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、混合型に大別される(6)。高血圧患者では尿酸排泄低下型高尿酸血症が主因であるため、主に尿酸排泄促進薬の使用が好ましいと思われる。ベンズブロマロンは、尿酸排泄促進作用により、血清尿酸値を低下させる薬剤である。しかしながら、実際の日常診療では病型分類を行わずに尿酸降下薬として尿酸産生抑制薬であるアロプリノールやフェブキソスタット(フェブ)を投与されている例が多い。

そこで今回本研究では、高尿酸血症患者における高用量のフェブおよびフェブとベンズブロマロンの少量併用の尿酸低下作用を比較検討した。

II. 対象・方法

1) 対象

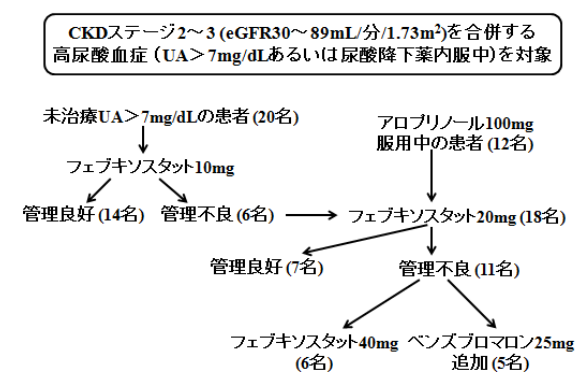
高尿酸血症患者で、フェブ 20mg 服用中の管理不良者をフェブ 40mg へ増量する増量群およびベンズ 25mg を併用する併用群に割り付け、尿酸の推移を評価した。

2) 方法

プロトコールの詳細を図1に示す。診察室血圧は、座位で5分以上安静で1-2分間隔で2回測定

した。採血および早朝尿は、各来院日に空腹にて実施し、代謝・内分泌系パラメータ(血清尿酸値、空腹時血糖、HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪)、腎機能パラメータ(推定糸球体濾過量、尿タンパク)を測定した。また簡便法(随時尿にて尿酸/クレアチニン(UUA/UCr)を算出)を用いて病型分類を評価し、尿酸動態の推移を評価した。

図1 研究プロトコール



3) 統計学的手法

各測定項目の値は平均値±標準偏差 (mean±SD) で表記した。各高尿酸血症治療終了時における血圧・脈拍、血液・尿データを、paired-t testを用いて比較する。p<0.05の場合に有意差ありと判定した。

III. 結果

全対象者におけるフェブ投与前の eGFR は $61 \pm 13 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、血清尿酸値は $8.3 \pm 1.2 \text{ mg/dl}$ であった(表1)。表2に尿酸管理別にみたフェブ 20mg 投与前の患者背景を示す。尿酸管理良好群と管理不良群の患者背景に有意差はなかった。フェブ 20mg 服用中の管理不良者は11名で、尿酸排泄は低下していた(表3)。増量(6名)、併用(5名)により血清尿酸値は有意に低下し、その程度は両群間に差はなか

った(表4)。増量群の随時尿 UA/Cr は低下傾向であったが (p=0.09)、併用群では増加傾向を示した(表4)。併用群における尿酸動態の改善は eGFR によらず認められた。

表1. フェブキソスタット 20mg 投与前の患者背景

人数	18
男性/女性	13/5
年齢	65 ± 14
収縮期血圧 (mmHg)	135 ± 28
拡張期血圧 (mmHg)	79 ± 18
推算GFR (ml/min/1.73m ²)	61 ± 13
尿酸 (mg/dl)	8.3 ± 1.2
血糖 (mg/dl)	108 ± 27

平均 ± 標準偏差

表2. 尿酸管理別フェブキソスタット 20mg 投与前の患者背景

尿酸管理	管理良好	管理不良
人数	7	11
男性/女性	4/3	9/2
年齢	64 ± 12	65 ± 15
収縮期血圧 (mmHg)	150 ± 36	125 ± 16
拡張期血圧 (mmHg)	83 ± 23	76 ± 15
推算GFR (ml/min/1.73m ²)	64 ± 16	58 ± 10
尿酸 (mg/dl)	8.4 ± 0.9	8.3 ± 1.4
血糖 (mg/dl)	104 ± 22	111 ± 30

平均 ± 標準偏差

表3. フェブキソスタット 20mg 投与後の管理不良患者背景

人数	11
男性/女性	9/2
年齢	65 ± 15
推算GFR (ml/min/1.73m ²)	61 ± 11
尿酸 (mg/dl)	6.8 ± 0.7
随時尿酸/クレアチニン	0.3 ± 0.1
尿pH	5.6 ± 0.6

平均 ± 標準偏差

表4. 増量群と併用群の比較

	増量群 (フェブ40mg)	併用群 (フェブ20mg + ベンズ25mg)
人数	6	5
推算GFR (ml/min/1.73m ²)	60 ± 10	62 ± 13
Δ推算GFR	+0.7 ± 7.6	-1.0 ± 3.7
尿酸 (mg/dl)	5.2 ± 0.7	5.3 ± 1.3
Δ尿酸	-1.7 ± 0.4	-1.5 ± 0.8
随時尿酸/クレアチニン	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.1*
Δ随時尿酸/クレアチニン	-0.08 ± 0.10	+0.05 ± 0.18
尿pH	5.6 ± 0.7	5.9 ± 0.8

平均 ± 標準偏差

IV. 考察

尿酸産生量、尿酸排泄能を測定することにより病型分類が可能であるが、外来での60分法は簡便ではない(6)。我々は、以前、随時尿での尿酸/クレアチニンは、60分法や24時間蓄尿法との一致率が比較的高く、有用であることを報告した(7)。

高尿酸血症の病型別頻度は排泄低下型が産生過剰型より多く、高血圧合併患者においては約90%が排泄低下型であったとの報告もある(8)。

高尿酸血症に対しては、病型分類に基づいた治療が望ましいと考えられる。ただし、それが病型分類によらない方法より予後を改善するかは明らかではない。

V. 結論

フェブ20mgでコントロール不十分な高尿酸血症患者の血清尿酸値は、フェブ増量あるいは少量のベンズ併用により同程度に低下した。高尿酸血症患者は尿酸排泄が低下しており、両者の併用はその是正に有用であると考えられる。

VI. 研究協力者

河野 雄平 国立循環器病センター・部長

VII. 参考文献

- 1) Alderman MH et al: Hypertension 34, 144, 1999
- 2) Verdecchia P et al: Hypertension 36, 1072, 2000
- 3) Franse LV et al: J Hypertens 18, 1149, 2000
- 4) Wang J et al: Hypertension 37, 1069, 2001
- 5) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン 2009
- 6) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員

会: 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第1
版

- 7) 大田祐子, 土橋卓也: 痛風と核酸代謝 35, 169,
2011
- 8) 宮田恵理, 土橋卓也: 血圧 15, 890, 2008

高血圧患者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) の尿酸排泄増加作用ならびに血管内皮機能に 関する比較・検討

国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科・部長

河野雄平

I. 緒言

高尿酸血症は高血圧を含むメタボリックシンドロームや腎障害と関連し、その高値は独立した心血管系疾患発症リスクとなることが報告されている。一方で、高血圧患者では高尿酸血症の合併頻度が高く、痛風のリスクのみならず、腎障害や心血管事故の発症と関連することから、高尿酸血症合併の高血圧患者に対する高尿酸血症の治療は、高血圧治療ガイドライン 2009 においても推奨されている。

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) であるロサルタンやイルベサルタンは、腎尿細管における URAT1 に作用を阻害することで血清尿酸値を低下させる。また、イルベサルタンは抗炎症作用を有することが報告されている。一方、尿酸の改善に伴う内皮機能の改善が報告されているものの、その効果が各 ARB で異なるかは明らかでない。

そこで今回本研究では、高血圧患者を対象に、後ろ向きにて診療録よりデータ収集を行い、尿酸病型と内皮機能を分類し、ARB 投与に伴う血圧値、尿酸動態と内皮機能を各 ARB 間で比較・検討した。

II. 対象・方法

1) 対象

国立循環器病研究センター外来通院中で、イルベサルタン以外の ARB を内服中の高尿酸血症合併高血圧外来患者 10 名を対象とした。(平均年齢 69 ± 10 歳、男性 6 名、女性 4 名、オルメサルタン (O 群) 2 名、カンデサルタン (C 群) 2 名、テルミサルタン (T 群) 3 名、バルサルタン (B 群) 2 名、ロサルタン (L 群) 1 名)。血清尿酸値 7 mg/dl 以上もしくは尿酸降

下薬服用者を高尿酸血症と定義し、試験期間中 ARB 以外の服薬は変更しなかった。

2) 方法

診察室血圧は、座位で 5 分以上安静で 1-2 分間隔で 2 回測定した。家庭血圧は、上腕カフ・オシロメトリック法に基づく装置を使用し、早朝起床後 1 時間以内、排尿後、座位 1-2 分の安静後、降圧薬服用前、朝食前に、1 回測定し、来院日前 3 日間の平均値で評価した。

採血および早朝尿は、各来院日に空腹にて実施し、24 時間蓄尿は各来院前日から来院日にかけて実施した。代謝・内分泌系パラメータ (血清尿酸値、空腹時血糖、HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪)、腎機能パラメータ (推定糸球体濾過量、尿タンパク、尿アルブミン)、炎症パラメータ (CRP、MCP-1) を測定した。また 24 時間蓄尿法 (尿中尿酸排泄量 : EUA・尿酸クリアランス : CUA を算出) と簡便法 (随時尿にて尿酸/クレアチニン (UUA/UCr) を算出) を用いて病型分類を評価し、イルベサルタンへ変更 3 か月後の尿酸動態の推移を評価した。その他、イルベサルタン変更前後での血流依存性血管拡張反応検査 (FMD)、脈波速度 (PWV) の推移も評価した。

3) 統計学的手法

各測定項目の値は平均値 \pm 標準偏差 (mean \pm SD) で表記した。血圧・脈拍、血液・尿データは、イルベサルタンへの切り替え時と切り替え 3 か月後の値について、paired-t test を用いて比較した。p < 0.05 の場合に有意差ありと判定した。

III. 結果

イルベサルタン以外の ARB 服用時の全対象者の推算 GFR (e GFR) は 63 ± 13 ml/min/1.73m²、血清尿酸値 (UA) は 7.5 ± 1.3 mg/dl、UUA/UCr は 0.40 ± 0.19 であった。イルベサルタンへ変更 3 ヶ月後、血圧、UA は有意な変化を認めなかった ($128 \pm 19/69 \pm 14$ vs. $133 \pm 7/72 \pm 10$ mmHg, 7.5 ± 0.9 vs. 7.7 ± 0.7 mg/dl, n.s.)。また UUA/UCr、EUA、CUA も有意な変化を認めなかった (0.40 ± 0.19 vs. 0.36 ± 0.10 , 0.25 ± 0.11 vs. 0.29 ± 0.09 , 3.8 ± 2.0 vs. 4.1 ± 1.6 , n.s.)。PWV は低下傾向を示したが、FMD の変化とともに有意差を認めなかった (1759 ± 372 vs. 1603 ± 164 , 4.7 ± 2.6 vs. 4.4 ± 1.6 , n.s.)。

IV. 考察

高尿酸血症は肥満、高血圧、脂質異常症、耐糖能異常などの生活習慣病を合併することが多く (1)、我々もメタボリック症候群併高血圧患者で高頻度に高尿酸血症を合併することを報告している (2)。このように高尿酸血症はマルチプルリスクファクター症候群を形成し、動脈硬化に深く関わると考えられ、最近、高尿酸血症が独立した心血管病の危険因子であることが報告されている (3-6)。

高尿酸血症はその機序により産生過剰型、排泄低下型、混合型に大別される。日本痛風・核酸代謝学会による高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (7) に基づいた高尿酸血症の病型分類は、尿酸産生量を尿中尿酸排泄量から、尿酸排泄能を尿酸クリアランスから求め判定する。しかしながら 24 時間尿での測定は必ずしも容易ではないため、簡便法として随時尿中の尿酸/クレアチニン比が有用とされている

(8)。高血圧患者では尿酸排泄低下型高尿酸血症が主因であり、24 時間蓄尿を行った高血圧患者における高尿酸血症の病型分類でも、産生過剰型は 4.7% で、排泄低下型が 92.1% と高値であった (9)。

尿酸はプリン体代謝の最終産物であり、その血中濃度は体内での産生と腎臓からの排泄によって決定される。降圧薬の中で Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、 α 遮断薬、カリウム保持性利尿薬は尿酸代謝に悪影響を及ぼさないと考えられている。特に ARB のロサルタンはベンズプロマロンと同様に腎尿細管に存在する URAT1 を阻害して尿酸排泄を増加させ、血清尿酸値を平均 0.7 mg/dl 低下させることが報告されている (10, 11)。カンデサルタン、オルメサルタン、バルサルタンではいずれもロサルタンと比較して相

対的に血清尿酸値を増加させることが報告されている (12-15)。高尿酸血症患者は、他の生活習慣病を合併している例が多く、心血管イベントの発症を予防するためにも尿酸値に配慮した降圧治療が望ましいと思われる。

本検討では、高尿酸血症合併高血圧患者において、各種 ARB からイルベサルタンへの切り替え前後での尿酸代謝を検討したが、有意な改善効果は認められなかった。しかし、まだ症例数は少なく、イルベサルタン変更 3 ヶ月後の判定であり、今後は症例数を増やしての定期的な観察が必要であると思われる。

V. 結論

高血圧患者において高尿酸血症の合併は多く、そのほとんどが尿酸排泄低下型と考えられるため、高尿酸血症合併高血圧には尿酸排泄促進作用のある降圧薬を用いた治療が有用と思われる。しかしながら本研究では、他の ARB と比較してのイルベサルタンの尿酸代謝への有用性は認められなかった。

VI. 研究協力者

大田 祐子 国立循環器病研究センター
岩嶋 義雄 国立循環器病研究センター

VII. 参考文献

- 1) 疋田美穂: Gout and Nucleic Acid Metabolism 24, 139, 2000
- 2) Ohta Y et al: Hypertes Res 30, 1077, 2007
- 3) Alderman MH et al: Hypertension 34, 144, 1999
- 4) Verdecchia P et al: Hypertension 36, 1072, 2000
- 5) Franse LV et al: J Hypertens 18, 1149, 2000
- 6) Wang J et al: Hypertension 37, 1069, 2001
- 7) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会: 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第 1 版), 日本痛風・核酸代謝学会, 東京, 2002
- 8) 山中 寿: 医薬の門 44, 46, 2004
- 9) 宮田恵里 他: 血圧 15, 890, 2008
- 10) Iwanaga T, et al: J Pharmacol Exp Ther 320, 211, 2007
- 11) Enomoto A et al: Nature 417, 447, 2002
- 12) Rayner BJ et al: Am J Hypertens 19, 208, 2006
- 13) Elliott WJ et al: Clin Ther 23, 1166, 2001
- 14) Sato M et al: Pharm Res 25, 639, 2008
- 15) Manolis AJ et al: Clin Ther 22, 1186, 2000

エゼチミブの家族性高コレステロール血症に 及ぼす有用性の検討に関する研究

国立循環器病研究センター研究所・部長
斯波 真理子

I. 緒言

家族性高コレステロール血症 (FH) は、Low density lipoprotein (LDL) 受容体遺伝子の変異による遺伝病である。ヘテロ接合体は 500 人に 1 人以上、ホモ接合体は 100 万人に 1 人以上の頻度で認められ、わが国における FH 患者総数は 25 万人以上と推定される。FH は高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症、アキレス腱黄色腫および若年性冠動脈疾患を主徴とする。コレステロールと心血管イベントの関連は既に多くの報告があり更に、FH の動脈硬化の進展速度は速く、早期からの治療の重要性が指摘されている。

FH の主要な治療薬はスタチンであり、スーパースタチンと呼ばれる強力なスタチンの発売により、FH においても LDL-C の低下が得られるようになった。しかしながら、スタチンのみにて LDL-C を目標値まで低下できる例は限られており、他の薬効を有する薬剤との併用が試みられている。近年、新しい薬理作用を有する高コレステロール血症治療薬 (エゼチミブ) が発売された。エゼチミブは小腸でのコレステロールトランスポーターのはたらきを阻害することが報告されており、スタチンによるコレステロール合成抑制に、エゼチミブによる吸収抑制効果を併用することで、より効率的な LDL-C 低下療法が可能になった。しかし、FH を対象としたエゼチミブの有効性および安全性の検証は十分されていないのが現状である。

本研究では、日本における FH の病態を明らかにすること、さらに FH に対する脂質低下療法 (エゼチミブ、スタチン、その他) に関する長期使用時の有効性及び安全性を多施設において調査して FH の治療実態を把握すること、FH に対して LDL-C のさらなる低下が得られた場合に冠動脈疾患の予防・再発を抑制できるかどうかを検証することを目的とする。本研究の結果から、FH に対するよりよい治療法が確立

できること、さらに大規模な FH の調査につながる可能性があり、難治性疾患である本疾患の予後改善に寄与できるものと考えられる。

本年度は、当院において行う本研究の全体計画、さらに登録した FH 例について、その病態の特徴を報告する。

II. 対象・方法

家族性高コレステロール血症に対する脂質低下療法の有効性および安全性に関する調査を下記の要領で行う。すなわち、2012 年 12 月までに登録を終了し、2015 年 12 月まで調査を実施する。

対象者：

以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない FH 患者 (ホモ接合体およびヘテロ接合体) を対象とし、国立循環器病研究センターにおいては以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない FH 患者 200 例を目標とする。

(1) 選択基準

- 1) LDL-C が 100 mg/dL 以上の患者
(エゼチミブを既に投与中の患者は、投与前の LDL-C が 100mg/dL 以上の患者)
- 2) 外来患者 (年齢不問)
- 3) 本疫学研究への参加の同意を得たもの
(20 歳以上は本人、16 歳から 19 歳は本人および保護者 (代諾者)、16 歳未満は保護者 (代諾者) より文書にて同意を得たもの)

(2) 除外基準

- 1) 登録時にトリグリセライドが 400 mg/dL を超える患者
- 2) 重篤な肝機能障害を有する患者 (急性期および非代償性)
- 3) 下記の疾患に伴う高脂血症患者

- (1) 甲状腺機能低下症 (2) 膵炎
- 4) コントロール不良な糖尿病患者 (HbA1c が 9%以上)
- 5) 妊娠中・授乳中の患者または妊娠している可能性のある患者
- 6) その他医師が不適当と判断した患者

(3) 追跡中止基準

患者より調査研究の中止の申し出があった場合。

方法:

通常の外來診療で行う採血に加え、患者の血液 5mL を追加採血し、hs-CRP 測定用の保存血清とする。また、臨床情報および予後を調査する (悉皆性)。

(1) 調査対象薬剤

すべての脂質低下療法剤 (特にゼチーア錠 10 mg (一般名: エゼチミブ) 使用例)

(2) 観察期間

本研究の観察期間は 4 年とする。

登録期間: 倫理委員会承認後 ~ 2012 年 12 月

調査実施期間: 倫理委員会承認後 ~ 2015 年 12 月

調査項目: (調査票 (添付書類 2) 参照)

1) 患者の背景因子

年齢、性別、身長、体重、ウエスト周囲径、喫煙、若年性冠動脈疾患の家族歴 (両親および兄弟)、初診日または FH 診断日、罹病期間、FH の種類 (ホモ接合型、ヘテロ接合型)、FH ヘテロ接合型の診断スコア (加療中の患者は FH と診断した理由)、合併症

2) 脂質低下療法剤の使用状況

1 日投与量、投与期間、薬剤の中止の有無および中止理由

3) 併用療法

本調査中に併用された薬物治療以外の全ての療法の有無、療法名

尚、LDL アフェレーシスについては実施日

*: アフェレーシス実施前に採血を実施する

4) 併用薬剤

本調査中に併用された全ての薬剤の有無、薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与開始日および終了日

5) 有効性に関する項目

・血清脂質 (総コレステロール、LDL コレステロール (計算式で求めることが望ましい)、HDL コレステロール、トリグリセライド、ポリアクリルアミド電気泳動、RemL-C、LP(a)、apo A-1、apo B、apo E)

・HbA1c、インスリン、空腹時血糖

・動脈硬化関連 (IMT)、アキレス腱の肥厚

6) 安全性に関する項目

・血液生化学検査 (AST、ALT、 γ -GTP、CPK、血清クレアチニン)、hs-CRP

・有害事象

本調査期間中の有害事象の有無および有害事象の以下の事項を調査する。

有害事象には脳・心血管イベント (非致死性心筋梗塞、不安定狭心症による入院、TIA を除く脳梗塞、TIA、冠血行再建術 (PCI または CABG)、心臓死/突然死) の調査も加える。

・有害事象名、発現日、程度、重篤度、転帰、転帰日、投与薬剤との因果関係、有害事象に対する処置
随伴症状または臨床的に有意と判断される臨床検査値の異常変動が認められた場合、患者状態、既往歴、併用薬、投薬と発症の時間関係などを勘案して、投与薬剤との因果関係を次の 4 段階で判定する。

① 投与薬剤との因果関係

1: 明らかに関係あり 2: おそらく関係あり 3: 関係あるかもしれない 4: 関係なし

このうち、因果関係が 1、2、3 と判定されたものを投与薬剤の副作用または臨床検査値異常として取り扱う。

② 随伴症状の重症度

随伴症状の重症度は下記の 3 段階で判定する。

1: 軽度 2: 中等度 3: 重度

軽度: 徴候または症状はあるが、日常生活に支障はない

中等度: 日常生活に支障があり、処置が必要な場合もある

重度: 日常生活に著しく支障があり、処置が必要

③ 変更薬剤の有無 1: あり 2: なし

④ 必要とした処置 1: なし 2: あり

⑤ 転帰

1: 回復 2: 軽快 3: 不変 4: 悪化 5: 死亡 6: 不明

エゼチミブ既使用例: 登録時のデータとは別にエ

ゼチミブ開始前の血清脂質（総コレステロール、LDL コレステロール（計算式で求めることが望ましい）、HDL コレステロール、トリグリセライド、ポリアクリルアミド電気泳動、RemL-C、LP(a)、apo A-1、apo B、apo E) HbA1c、インスリン、空腹時血糖、IMT、アキレス腱の肥厚

登録後エゼチミブ追加使用例：登録時のデータとは別にエゼチミブ開始前の血清脂質（総コレステロール、LDL コレステロール（計算式で求めることが望ましい）、HDL コレステロール、トリグリセライド、ポリアクリルアミド電気泳動、RemL-C、LP(a)、apo A-1、apo B、apo E)、HbA1c、インスリン、空腹時血糖、IMT、アキレス腱の肥厚

有効性および安全性の評価は以下の項目に関してサブグループ解析を行う。

- 1) 年齢別
- 2) 性別
- 3) 糖尿病の有無
- 4) 高血圧の有無
- 5) 危険因子の数：1) 糖尿病、2) 高血圧、3) 低 HDL コレステロール血症、
- 4) 高トリグリセリド血症、5) 喫煙
- 6) メタボリックシンドローム (MetS) の有無
- 7) 慢性腎臓病 (CKD) の有無、尿蛋白の有無による層別解析
- 8) 脂質異常症治療薬：試験開始前の治療歴の有無、試験期間中の併用の有無
- 9) ベースラインおよび経過中の各血清脂質値による層別解析

III. 結果

国立循環器病研究センターにおいて現在までのところ、171 例の FH を登録している。その臨床像を表 1 に示す。

	Mean±SD
N(数)(男性/女性)	171 (66/105)
年齢(歳)	58.0 ± 16.0
身長(cm)	160.8±10.2
体重(kg)	58.0±12.1
BMI	22.2±3.0
収縮期血圧(mmHg)	121±18
拡張期血圧(mmHg)	72±11

表 1. 登録時の臨床像

171 例中 105 例が女性であり、女性の方が多く登録された。BMI は平均 22.2 であり、平均的には肥満ではない。登録時のアキレス腱の厚さ、IMT、脂質値について、表 2 に示す。

	Mean±SD
TC (mg/dL)	210±49
TG (mg/dL)	111±83
HDL-C (mg/dL)	50±16
LDL-C (mg/dL)	137±39
IMT Max (mm)	1.58±0.82
IMT Mean (mm)	0.97±0.34
ATT (mm)	11.3±4.9

表 2. 登録時の FH の脂質値、IMT、ATT

登録時には既に脂質低下薬にて治療中である患者が大部分であるため、FH としては TC および LDL-C が低めである。IMT は、Max および Mean とともに極めて厚く、FH において動脈硬化が進行しやすいことを表している。アキレス腱肥厚は平均 11.3 であり、正常値の 9 mm 未満を大きく上回っていることも、FH の特徴である。

IV. 考察

国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科にてフォロー中の FH を 171 例登録した。登録時において LDL-C 値の平均は 137 mg/dL であり、ほとんどの例においてすでに脂質低下薬による治療中であることを考えると、FH において既存の脂質低下薬だけでは目標値の 100 mg/dL には到達し難いことがわかる。FH の治療は、1989 年 10 月の最初のスタチンの上市、2000 年 5 月の最初のストロングスタチンの上市を契機に LDL-C 値低下が可能になってきた。エゼチミブの上市により、さらに LDL-C の低下が可能になり、その有効性の報告もなされてきた。FH は、LDL-C 値が著明に高値であり、極めて若年齢より動脈硬化が進行し、心筋梗塞や狭心症を引き起こす。当センターのデータでも、男性で平均 46.5 歳、女性で平均 58.7 歳で発症を認める。一般の日本人の冠動脈疾患の初発年齢は、男性で 68 歳、女性で 73 歳であることから、FH において極めて発症年齢が若いと言える。スタチンやエゼチミブは、LDL 受容体活性を上昇させる機構を用いて LDL-C 値を低下させるため、LDL 受容体活性が半分である FH ヘテロ接合体においては、これらの薬剤の効果が低い。未治療時の LDL-C 値が高値であることも相まって高用量のスタチンに加えてエゼチミブなどの脂質低下薬を使用する例が

多い。従って、FHにおける脂質低下薬の安全性の検討は、極めて重要であると言える。今回、171例を登録し、経年的にイベントの発症、副作用の発現について、調べていく予定である。

V. 結論

国立循環器病研究センター糖尿病代謝内科においてフォロー中の171例のFHの登録を行った。

VI. 研究協力者

榎野久士・国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科医長

宮本恵宏・国立循環器病研究センター・集団検診部長

岸本一郎・国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科医長

堀 美香・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・研究員

道倉雅仁・国立循環器病研究センター研究所病態代謝部・研修生

富家千鶴・国立循環器病研究センター研究所病態代謝部・研修生

山本剛史・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・研修生

和田 俊輔・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・流動研究員

柴田映子・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・特任研究員

森本めぐむ・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・研究補助員

安原秀典・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・研修生

和田郁人・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・研修生

湯浅由美子・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・研修生

吉田晶子・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・事務補助員

象にしたテルミサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠の降圧効果と代謝・腎機能への影響についての検討

—テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠の有効性—

国立循環器病研究センター・レジデント
尾崎達哉

I. 緒言

高血圧による心血管疾患 (CVD) 予防には積極的な降圧が有効であることが明らかになり、「高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009)」¹では、診察室血圧に加えて家庭血圧あるいは 24 時間血圧を評価し、24 時間にわたる厳格な降圧治療をめざすことの重要性が述べられている。日常診療において、降圧薬の単剤療法のみで降圧目標を達成できる頻度は高くなく²、JSH2009 では、単剤で降圧不十分の場合は増量、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬への変更や併用が好ましいとされている¹。近年、複数の降圧薬の配合錠が上市されているが、降圧薬の配合錠を使用することで、確実な降圧効果とともに患者の服薬アドヒアランスの向上と医療費の軽減が期待できる。とくに、レニン・アンジオテンシン (RA) 系阻害薬と利尿薬との併用は、β遮断薬と利尿薬との併用に比べてすぐれることが報告されており³、効果的であると考えられる。しかしながら利尿薬は、他の降圧薬と比べて劣らない成績が示されているにもかかわらず、低カリウム血症や耐糖能低下、高尿酸血症など代謝への影響が懸念されることから、わが国での使用頻度は低い¹。

本研究では、利尿薬を含まない降圧薬の内服治療で、降圧効果の不十分なコントロール不良の本態性高血圧患者を対象に、テルミサルタン 40 mg+ヒドロクロロチアジド (HCTZ) 12.5 mg の配合錠を用いて、降圧効果ならびに内分泌・代謝パラメータ、腎機能の変化を検討した。

II. 対象・方法

1) 対象

国立循環器病研究センター外来通院中で、利尿薬を含まない降圧薬の内服治療で、診察室血圧かつ／あるいは家庭血圧が目標血圧に到達しないコント

ール不良本態性高血圧患者 41 名を対象とした。

2) 方法

本試験の観察・検査スケジュールを図 1 に示す。診察室血圧かつ／あるいは家庭血圧が目標血圧に到達していない高血圧患者を対象に、RA 系阻害薬をテルミサルタン 40 mg/HCTZ 12.5 mg 配合錠 (TEL+HCTZ: ミコンビ配合錠 AP) に変更した。変更前、3 カ月目、6 カ月目に血圧測定および血液・尿検査をおこなった。試験期間中、降圧薬を含む他の内服薬の変更はおこなっていない。

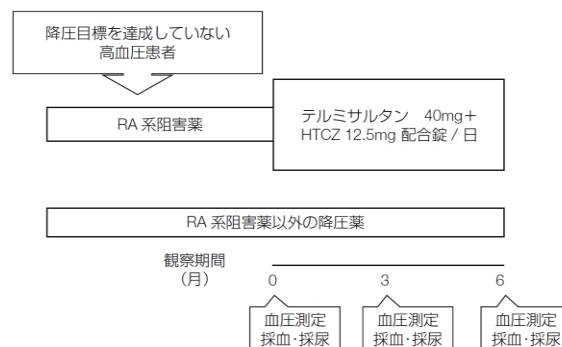


図1 . 研究プロトコル

RA: レニン・アンジオテンシン, HCTZ: ヒドロクロロチアジド。

診察室血圧は、座位で5分以上安静で1~2分間隔で3回測定し、1分間の心拍数を測定した。家庭血圧は、上腕カフ・オシロメトリック法にもとづく装置を使用し、早朝起床後1時間以内の空腹時ならびに就寝前に、それぞれ2回ずつ測定し、来院日前5日間の平均値で評価した。

採血および早朝尿は、各来院日に空腹にて実施し、代謝・内分泌系パラメータ (ナトリウム, カリウム, 総コレステロール, LDL-コレステロール, 血清尿酸値, ヘモグロビン A1c [HbA1c], 空腹時血糖, インスリン, クレアチニン, 尿蛋白, 尿中アルブミン, 脳性ナトリウム利尿ペプチド [BNP]) を測定し、

HOMA-index (Homeostasis model assessment-Insulin Resistance) や, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 式^{4,5}を用いて推定糸球体濾過量 (eGFR)を算出した. 糖尿病⁶や慢性腎臓病 (CKD)⁷は, それぞれのガイドラインにもとづいて診断した.

降圧薬の投与方法は, いずれも1日朝1回服用とした. 目標血圧値の達成は, JSH2009にもとづいて診察室血圧と家庭血圧の収縮期血圧 (SBP)を用いて評価し, それぞれ若・中年者では130 mmHg未満, 125 mmHg未満, 高齢者では140 mmHg未満, 135 mmHg未満, 糖尿病・CKD患者では130 mmHg未満, 125 mmHg未満, 脳血管障害患者では140 mmHg未満, 135 mmHg未満とした¹.

本研究は, 国立循環器病研究センターの倫理委員会にて承認されている.

3) 統計学的手法

各測定項目の値は平均値±標準偏差 (mean±SD)もしくは実数で表記した. 連続変数のベースラインからの変化および連続変数間の比較には, 二元配置分散分析 (repeated measured ANOVA) で比較した. 2種類の連続変数の相関は相関分析で検定し, 相関係数rで表記した. 降圧目標達成率は, それぞれの血圧値から算出して χ^2 検定を用いて比較した. $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した.

III. 結果

1) 患者背景

患者背景を表1に示す. 心筋梗塞の既往があるものは含まれていない. 変更前に, 41名すべてにRA系阻害薬, 37名にCa拮抗薬, 9名にb遮断薬, 8名にa遮断薬, 1名にアルドステロン拮抗薬が投与されていた. 変更前のRA系阻害薬の内訳ならびに用量を表1に示す.

2) 降圧効果

変更前の値ならびに変更前と比較した3ヵ月目, 6ヵ月目での変化を表2に示す. 変更に伴う副作用症状の訴えや有害事象は認められなかった. RA系阻害薬をTEL+HCTZに変更したところ, 変更前にくらべて, 診察室血圧, 早朝ならびに就寝前の家

表1 患者背景

年齢, 歳	66.7±11.1
性別, 男/女 (n)	15/26
高血圧罹患歴, 年	23.2±17.3
喫煙, 非喫煙/禁煙/喫煙 (n)	27/12/2
CVD既往, n	
狭心症	7
脳梗塞	3
糖尿病, n	16
CKD, n	14
BMI, kg/m ²	25.0±3.5
体重, kg	63.0±12.9
降圧薬	
投与薬剤数	2.3±0.8
投与薬の内訳	
RA系阻害薬, n	41
テルミサルタン 40 mg, n	13
オルメサルタン 20 mg, n	15
カンデサルタン 8 mg, n	8
ロサルタン 50 mg, n	1
バルサルタン 80 mg, n	4
Ca拮抗薬, n	37
β遮断薬, n	9
α遮断薬, n	8
アルドステロン拮抗薬, n	1

平均±標準偏差

CVD: 心血管系疾患, CKD: 慢性腎臓病, BMI: body mass index.

表2 変更前の血圧値, 内分泌・代謝パラメータ, 腎機能とその変化 (3ヵ月目, 6ヵ月目)

	変更前	3ヵ月目	6ヵ月目	F*	p†
診察室血圧					
SBP, mmHg	139±16	-16.2±12.9	-18.2±19.0	33.42	<0.01
DBP, mmHg	80±10	-6.4±8.5	-8.4±8.4	25.09	<0.01
心拍数, bpm	68±13	1.0±11.0	2.4±13.0	0.78	0.46
家庭血圧, 早朝					
SBP, mmHg	144±11	-16.2±10.7	-18.8±10.8	82.41	<0.01
DBP, mmHg	80±11	-5.3±7.9	-6.7±8.0	19.77	<0.01
家庭血圧, 就寝前					
SBP, mmHg	138±12	-12.0±10.5	-15.5±11.3	50.24	<0.01
DBP, mmHg	77±11	-3.2±6.9	-5.3±8.7	11.58	<0.01
体重, kg	63.0±12.9	0.2±1.2	0.1±2.4	0.20	0.82
血清ナトリウム, mEq/l	141±2	-0.6±2.7	-0.7±4.5	0.90	0.41
血清カリウム, mEq/l	4.3±0.4	-0.11±0.45	-0.14±0.59	1.98	0.15
総コレステロール, mg/dl	186±32	3.0±24.6	7.7±34.6	1.52	0.23
LDL-コレステロール, mg/dl	102±25	4.15±25.9	6.51±20.6	1.77	0.18
血清尿酸値, mg/dl	5.53±1.41	0.52±0.75	0.55±1.14	7.93	<0.01
HbA1c, %	5.70±0.80	0.02±0.24	-0.02±0.30	0.51	0.60
HOMA index	4.07±5.00	-0.50±4.85	-0.85±4.46	0.87	0.43
eGFR, ml/min/1.73 m ²	73.1±14.2	-1.13±5.16	-4.94±11.23	6.97	<0.01
蛋白尿≥+, n	8	-6	-8	8.57	<0.01
尿中アルブミン, mg/g-Cr [†]	103.0±278.4	-53.4±207.0	-71.5±220.8	3.56	<0.05
BNP, pg/ml [†]	43.8±40.6	-9.6±16.2	-14.6±20.0	16.05	<0.01

平均±標準偏差もしくは実数. 3ヵ月目, 6ヵ月目は, 変更前からの変化量.

*二元配置分散分析で検定, †ログ変換して比較

LDL: low density lipoprotein, eGFR: 推定糸球体濾過量, BNP: 心室性ナトリウム利尿ペプチド, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧.

庭血圧は有意に低下した (表2). 変更前の診察室血

圧 SBP ($r=-0.66$, $p<0.01$), 早朝 (図 2A) ならびに就寝前 (図 2B) の家庭血圧 SBP は, 変更後 6 カ月の降圧効果と有意に相関した. 変更後 6 カ月の診察室血圧 SBP の降圧効果は, 男女別 (男性: -16.5 ± 16.1 , 女性: -19.2 ± 20.7 mmHg, $F=0.14$, $p=0.87$), 糖尿病の有無別 (なし: -19.0 ± 22.1 , あり: -17.0 ± 13.3 mmHg, $F=3.24$, $p=0.08$), CKD の有無別 (なし: -17.0 ± 12.0 , あり: -20.6 ± 28.5 mmHg, $F=3.21$, $p=0.08$) で有意差を認めなかった. つぎに, 変更後 6 カ月の早朝の家庭血圧 SBP の降圧効果について, 男女別 (男性: -15.4 ± 8.1 , 女性: -20.8 ± 11.8 mmHg, $F=0.01$, $p=0.92$), 糖尿病の有無別 (なし: -20.0 ± 11.4 , あり: -16.9 ± 9.8 mmHg, $F=0.84$, $p=0.36$) では有意差を認めなかったものの, CKD の有無別では CKD なし群に有意に大きな降圧効果を認めた (なし: -20.5 ± 9.8 , あり: -15.5 ± 12.2 mmHg, $F=4.90$, $p<0.05$).

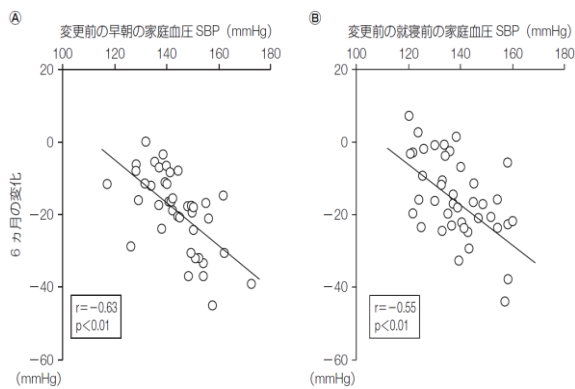


図 2 . 変更前の早朝家庭血圧 (A) と就寝前家庭血圧 (B) とそれぞれの 6 カ月の変化との関係
SBP: 収縮期血圧

降圧目標の達成率は, 診察室血圧 (図 3A), 早朝の家庭血圧 (図 3B), 就寝前の家庭血圧 (変更前: 22.0%, 3 カ月目: 53.7%, 6 カ月目: 63.4%, ともに $p<0.01$ vs. 変更前) のすべてで有意に上昇した.

3) 内分泌・代謝パラメータ, 腎機能の変化

変更前にくらべて, 体重および電解質, 総コレステロール, LDL-コレステロール, HbA1c, HOMA-index は有意に変化したが, 尿酸値は有意に上昇し, eGFR, 尿蛋白, 尿中アルブミン, BNP は有意に低下した (表 2).

糖尿病の有無別で, HbA1c (図 4A), HOMA-index (図 4B) の変化を検討したところ, 両群ともに有

意に変化しなかった (HbA1c, なし: 0.0 ± 0.2 , $F=0.12$, $p=0.88$; あり: 0.0 ± 0.4 , $F=0.40$, $p=0.68$; HOMA-index, なし: 0.17 ± 2.23 , $F=0.26$, $p=0.77$; あり: -2.43 ± 6.39 , $F=1.96$, $p=0.16$).

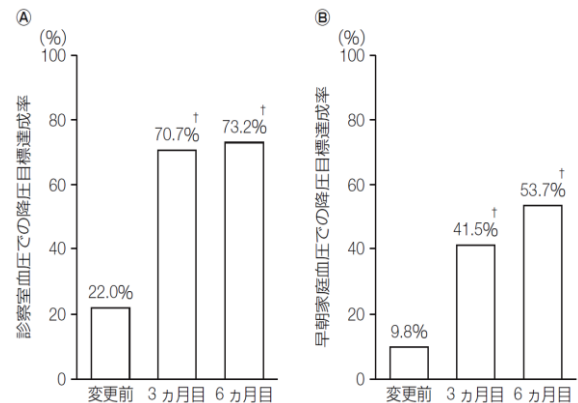


図 3 . 診察室血圧 (A) と早朝家庭血圧 (B) での目標血圧の達成率
† $p<0.01$ vs. 変更前

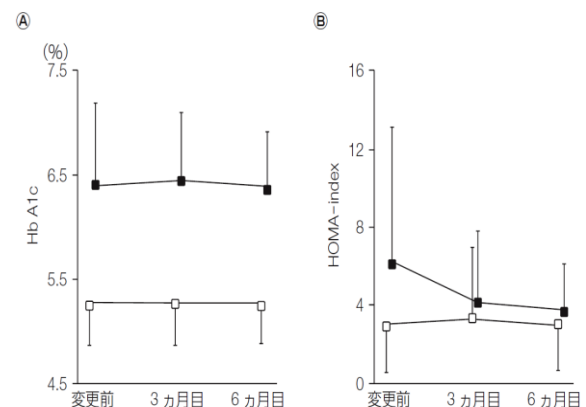


図 4 . 糖尿病の有無別での HbA1c (A) と HOMA-index (B) の変化
□: 糖尿病なし (n=25), ■: 糖尿病あり (n=16)
平均値±標準偏差 (mean±SD)

つぎに, CKD の有無別で, eGFR (図 5A), 尿中アルブミン (図 5B), 尿酸値 (図 5C) の変化を検討した. eGFR は, CKD なし群のみで有意に低下した (なし: -3.4 ± 6.4 , $F=5.53$, $p<0.01$, あり: -7.9 ± 17.1 ml/min/1.73 m², $F=2.99$, $p=0.07$). 尿中アルブミンは, 両群とも有意に減少したが (なし: -14.6 ± 18.3 , $F=14.75$, $p<0.01$; あり: -181.3 ± 360.0 mg/g・クレアチニン, $F=4.83$, $p<0.05$), CKD なし群と比較して, CKD あり群の尿中アルブミン減少は有意に大きかった ($F=18.67$, $p<0.01$). 尿酸値は, CKD あり群のみで有意に上

昇したが (なし: 0.42 ± 1.32 , $F=2.98$, $p=0.07$, あり: 0.81 ± 0.64 mg/dl, $F=10.64$, $p<0.01$), 両群間の比較では有意差はなかった ($F=1.36$, $p=0.25$).

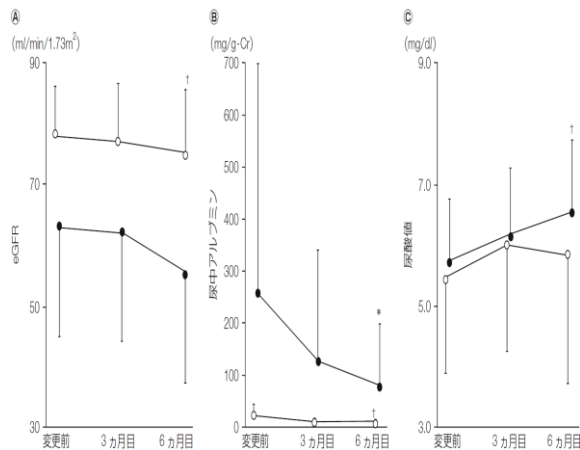


図5 . CKDの有無別でのeGFR (A), 尿中アルブミン (B), 尿酸値 (C) の変化

○: CKD なし (n=27), ●: CKD あり (n=14)
 平均値±標準偏差 (mean±SD)
 * $p<0.05$, † $p<0.01$, 二元配置分散分析で検定.

IV. 考察

本研究では、利尿薬を含まない降圧薬の内服治療で、診察室かつ/または家庭血圧が目標血圧に到達していないコントロール不良の本態性高血圧患者を対象に、RA系阻害薬をTEL+HCTZの配合錠(ミコンビR配合錠AP)に変更して6ヵ月投与した。TEL+HCTZの配合錠は、変更前に比較して、血圧と蛋白尿、尿中アルブミン、BNPを低下させ、その降圧効果は、変更前の血圧値と相関し、男女別、糖尿病の有無での違いはなかった。また、糖代謝・脂質代謝への悪影響は認められず、尿酸値は上昇し、eGFRは低下した。CKD合併群では、CKDを合併しない群にくらべてすぐれたアルブミン尿の減少を示した。

RA系阻害薬、とくにアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)は、高血圧治療において使用されることが多い。本研究では、RA系阻害薬をTEL 40 mg+HCTZ 12.5 mgの配合錠に変更することで、降圧効果と降圧目標達成率の改善を認めた。一方で、目標血圧の達成率の改善は、診察室血圧とくらべて早朝家庭血圧で低かった。早朝家庭血圧SBPと診察室SBPの降圧効果はほぼ同様であったが、家庭血圧の降圧目標値は低いことや、また、CKD合併

群での早朝家庭血圧SBPの降圧効果は、合併しない群とくらべて低かったために、早朝家庭血圧での目標血圧の達成率の改善は低くなったと考えられる。テルミサルタンの降圧効果は、他のARBにくらべて強力であり⁸、その血中濃度半減期は長いことから⁹、長時間にわたる降圧効果が期待できる。また、サイアザイド系利尿薬は、夜間血圧を低下させる¹⁰。さらに、TEL 40mg+HCTZ 12.5 mgの併用の降圧効果は、他のARBとHCTZの併用とくらべてすぐれるとする報告もあり^{11,12}、降圧不十分な場合でのTEL 40 mg+HCTZ 12.5mgの配合錠への切り替えは有効な治療選択肢の一つであると考えられる^{13,14}。

RA系阻害薬と利尿薬の併用は、RA系阻害薬による食塩感受性の亢進や高カリウム血症などの副作用を相殺することから、望ましい組み合わせである。日本人の食塩摂取量は多く、高血圧治療での減塩の重要性や、これまでの利尿薬の大規模臨床試験の結果から、利尿薬の使用が推奨される。しかしながら、利尿薬、とくにサイアザイド系利尿薬には電解質、脂質代謝、糖代謝、尿酸への悪影響が懸念されることから、わが国での使用頻度は低い¹。近年上市されているARBと利尿薬の配合錠に含有されるサイアザイド系利尿薬は低用量であり、HCTZ 12.5 mg/日の服用では血清総コレステロールと血糖値は悪化させないとするメタ解析もある¹⁵。本研究では、TEL 40 mg+HCTZ 12.5 mgの併用による糖代謝への悪影響は認めなかった。テルミサルタンにはインスリン抵抗性や糖代謝に関与するPPAR-gを活性化する作用があるため¹⁶、同薬とHCTZの併用は、糖代謝への悪影響を相殺した結果、血糖コントロールやインスリン抵抗性を悪化させなかった可能性がある。

アルブミン尿減少効果は、RA系阻害薬とCa拮抗薬の併用にくらべて、RA系阻害薬とHCTZの併用のほうが大きい¹⁷。また、テルミサルタンには、蛋白尿低下や、サイアザイド系利尿薬より強いアルブミン尿減少¹⁸などの腎保護作用が報告されている¹⁹。本研究では、切り替えに伴い蛋白尿を消失させ、アルブミン尿を減少させたものの、eGFRを低下させている。近年提示された国際腎臓病ガイドライン機構(KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes)では、eGFRとアルブミン尿をともに用いて腎臓病の重症度を評価していることから⁷、TEL+HCTZが腎機能に悪影響を及ぼすとは結論

できず、むしろ、腎機能がある程度保たれた場合では、アルブミン尿減少効果が期待できる効果的な治療選択肢となる可能性がある。また、TEL+HCTZには尿酸上昇作用が報告されているものの²⁰、本研究では、CKD 群のみで有意な上昇を認めた。

V. 結論

利尿薬を含まない内服治療で診察室血圧かつ／あるいは家庭血圧が目標血圧に到達しない本態性高血圧患者において、TEL+HCTZ（ミコンビR 配合錠 AP）への切り替えは、血圧値と BNP を低下させ、尿蛋白、尿アルブミン排泄量を減少させた。また、切り替えに伴う電解質、糖代謝、脂質代謝の変化は認められなかったものの、CKD での尿酸値は増加させており、該当する場合にはモニタリングが必要であると考えられる。同薬への切り替えは、目標降圧が得られない高血圧患者における効果的な選択肢の一つであると考えられる。

VI. 研究協力者

岩嶋義雄・国立循環器病研究センター・医長
河野雄平・国立循環器病研究センター・部長
堀尾武史・川崎医科大学 川崎病院・教授
林真一郎・国立循環器病研究センター・医員
大田祐子・国立循環器病研究センター・専門修練医

VII. 参考文献

- 1) Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res.* 2009;32:3-107.
- 2) Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14:241-247.
- 3) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
- 4) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular

filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.

- 5) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:32-38.
- 6) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
- 7) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80:17-28.
- 8) Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract.* 2009;63:766-775.
- 9) Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet.* 2000;355:637-645.
- 10) Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation.* 1999;100:1635-1638.
- 11) Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, Singh A. Telmisartan/Hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28:555-563.
- 12) Plosker GL, White WB. Telmisartan/Hydrochlorothiazide: a review of its use as fixed-dose combinations in essential hypertension. *Drugs.* 2008;68:1877-1899.
- 13) McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled,

- parallel-group trial. *Clin Ther.* 2001;23:833-850.
- 14) Lacourciere Y, Martin K. Comparison of a fixed-dose combination of 40 mg telmisartan plus 12.5 mg hydrochlorothiazide with 40 mg telmisartan in the control of mild to moderate hypertension. *Am J Ther.* 2002;9:111-117.
 - 15) Neutel JM. Metabolic manifestations of low-dose diuretics. *Am J Med.* 1996;101:71S-82S.
 - 16) Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension.* 2004;43:993-1002.
 - 17) Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int.* 2008;73:1303-1309.
 - 18) Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D, et al. Angiotensin II receptor antagonist telmisartan in isolated systolic hypertension (ARAMIS) study: efficacy and safety of telmisartan 20, 40 or 80 mg versus hydrochlorothiazide 12.5 mg or placebo. *J Hypertens.* 2004;22:1033-1037.
 - 19) Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1577-1578.
 - 20) Minami J, Furukata S, Ishimitsu T, Matsuoka H. Comparison of therapies between fixed-dose telmisartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *Int Heart J.* 2009;50:85-93.