
研究助成業績報告集

2013（平成 25）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	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	1
2	中心血圧に関する追跡調査	河野 雄平	5
3	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	8
4	治療低抗性高血圧に対する効果的な降圧薬の併用に関する研究	河野 雄平	10
5	肥大型心筋症における左室収縮協調不全：心電図同期心筋血流SPECT 位相解析による検討	木曾 啓祐	13
6	スタチンによる腎機能障害進行抑制効果に関する研究	岩嶋 義雄	16
7	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
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	21
9	急性期脳出血への降圧療法に関する研究	山上 宏	25
10	不安定動脈硬化巣を検出する核磁気共鳴法を用いた新たな冠動脈分子イメージ法の開発	安田 聡	27

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。

FH は、冠動脈疾患の予防のために、若年齢に診断し、厳格に治療することが重要である。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 においては、成人 FH は、(1) 未治療時の LDL-C 値が 180 mg/dL 以上、(2) 腱黄色腫、アキレス腱肥厚あるいは皮膚結節性黄色腫の存在、(3) FH あるいは早発性冠動脈疾患の家族歴の 3 つの項目のうち、2 つを満たせば診断を下すことができると決められている。しかしながら、日本において FH は未だ診断率が低いことが報告されている。FH の診断率を上昇させるためには、LDL-C 値の測定、家族歴の聴取とともに、アキレス腱の厚さを正確に測定することが重要である。アキレス腱は現在、X 線軟線撮影にて、9 mm 未満が正常であるとされている。X 線撮影は被曝を伴うこと、アキレス腱の前後径の 1 方向のみの測定であることから、超音波を用いて測定する方法の検討を行った。超音波を用いることにより、アキレス腱の前後径、左右径、および面積を求めることができ、これらのパラメーターと、X 線検査による前後径との比較を行った。

II. 対象・方法

対象

2012 年 5 月から 2012 年 10 月までに国立循環器病研究センター糖尿病代謝内科外来を受診した FH 患者 127 例を対象とした (男性 44 人、女性 83 人)。FH の診断は、ガイドラインに則り、続発性高脂血症を除外し

た上で下記の内 2 項目が当てはまる場合とした。上記対象のうち、アキレス腱の部分断裂の既往がある 1 例と、大動脈炎症候群を併発している 1 例を除外した 125 例 (男性 44 人、女性 81 人) を研究対象とした。超音波と X 線での測定結果の関連を解析するために、X 線でアキレス腱の厚さを計測した 46 例 (男性 22 名、女性 24 名) を対象とした。また本研究のプロトコルは、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。

アキレス腱の計測

超音波によるアキレス腱の計測方法は、ベッド上腹臥位にて足首を 90 度屈曲させ、アキレス腱の水平断面にて出来る限り拡大し、両側のアキレス腱の厚さ (AT-T)、幅 (AT-W) と断面積 (AT-A) を計測し (図 1-a)、AT-T を AT-W で除し縦横比 (D/W) を算出した。計測する位置は、AT の中で AT-T が一番厚い部位とした。両側の測定結果を平均した値を AT の各因子の結果とした。AT の計測時には、AT 内の黄色腫や石灰化など異常所見の有無を確認した。足首屈曲時、超音波探触子が皮膚より離れず AT の全体像を描出させるため、検査時にはプローブと足首間に TAKIRON 社製 SONAGERU Ultrasound Gel Pad 10mm を用いた。検査機器は、Aloka 社製 $\alpha 10$ で、中心周波数 10MHz のリニアプローブを用い、超音波検査は日本超音波医学会認定の超音波検査士 2 名にて実施した。検者間誤差を確認するため、我々は 10 名の AT-T、W、A を計測したところ、相関係数はそれぞれ 0.91、0.93、0.88 と良好であった。

X 線による AT の計測方法は、足首を 90 度屈曲させた状態で軟線にて撮影し、ファイリングシステムの計測機能を用いアキレス腱の厚さ (AT-X) を計測した (図 1-b)、計測位置は超音波と同様に AT の中で AT-X が厚い部分とした。両側の計測結果の平均の値を AT-X の結果とした。

血中脂質測定

超音波検査の同時期に、空腹時に静脈から採血し、総コレステロール(TC; 正常値 128-219 mg/dL)、中性脂肪(TG; 30-149 mg/dL)、HDL コレステロール(HDL-C; 40-96 mg/dL)とLDL コレステロール(LDL-C; 0-140 mg/dL)を測定した。各項目の測定には、積水メディカル株式会社製(東京)のクオリジェントを用いた。

解析

超音波法とX線法で計測された各因子の関係はそれぞれ単回帰分析を用いて解析した。年齢や血中脂質因子がAT肥厚に与える影響を調べるために重回帰分析を用いて解析した。さらに、2群間比較にはstudent-t testを、相関解析にはピアソン相関分析を用いた。p<0.05を統計学的有意とした。また本文の値は全て平均±標準偏差で表記した。解析にはSPSS(version16.0)を使用した。

III. 結果

患者背景

患者背景を表1に示す。全対象患者の年齢分布は18歳から92歳であり、年齢分布に性差は認めなかった(年齢範囲 男性: 27-81歳、女性:18-92歳)。遺伝型は、125名中2名はホモ接合体、123名はヘテロ接合体であった。TC、LDL-C、HDL-C値は女性で有意に高値を示したが、TG値には有意な性差を認めなかった。超音波とX線の比較解析の対象患者の平均年齢は60.3±17.5歳(年齢範囲21-84歳)で、男性22名(平均年齢59.7±18.3歳、年齢範囲27-81歳)、女性24名(同60.8±17.2歳、21-84歳)であり、年齢に性差は認めなかった。

超音波とX線によるアキレス腱計測の相関性

超音波によるアキレス腱測定方法では、輪郭や内部性状まで明瞭に描出が可能であったが、X線による方法ではATが腫大するに伴い皮膚との境界が不明瞭化していた。一方、石灰化の描出能は、超音波とX線とでほぼ同等であった。アキレス腱の内部性状は、アキレス腱の厚さが薄い場合は繊維構造と考えられる線状の高エコー層構造が明瞭であったが、肥厚に伴い層構造は崩壊し全体的に不均一な低エコー所見を示した。超音波とX線によるアキレス腱の計測結果を表2に示す。AT-X、AT-T、AT-WとAT-Aは男性の方が女性より有意に大きな結果を示したが、D/Wに性差は認めなかった。超音波およびX線による測定のパラメーターの相関を図2に示す。AT-XとAT-Tは有意に正の相関性

を示したが($r=0.89$ $P<0.001$)、AXの方が高値を示す傾向を認めた。AT-Xに対しAT-W、AT-AとD/Wも有意に正の相関性を示した(AT-W; $r=0.78$ $P<0.001$ 、AT-A; $r=0.86$ $P<0.001$ 、D/W; $r=0.69$ $P<0.001$)。また、AT-TとAT-Wの間も良好な正の相関性を示した($r=0.85$ $P<0.001$)。

各因子がアキレス腱にあたる影響

年齢、体重や脂質因子がAT-Tに与える影響を調べた結果を表3に示す。年齢とTG値は、AT-Tと有意な関連性を示し、性別では男性がアキレス腱を肥厚させる有意な要因であった。体重、TC、HDLとLDLはAT-Tとの間に関連性を認めなかった。

超音波でのFH判別基準

ATの各因子におけるFHを判別するカットオフ値を、FH患者125名と非FH患者35名(男性16名 女性19名、平均年齢62.7±12.6歳、年齢範囲34-84歳)により'receiver operating characteristic' (ROC) curvesにて算出した(図3)。その結果、ROC curves下におけるAT-A、AT-T、AT-WとD/Wの各面積(95% CI)は、0.66(0.55-0.77)、0.71(0.61-0.80)、0.68(0.59-0.77)、0.64(0.54-0.75)、とほぼ同程度であった。また、各因子のカットオフ値は、AT-T 5.67 mm(感度 68%、特異度 63%)、AT-W 14.25 mm(同61%、60%)、AT-A 0.69 cm²(同62%、63%)、D/W 0.42(同58%、60%)であった。

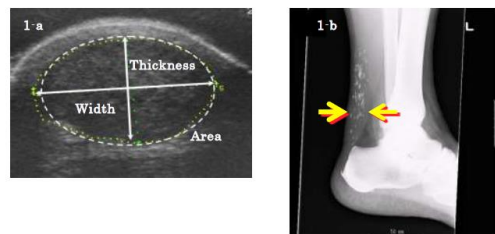


図1
超音波とX線によるアキレス腱の計測方法
1-a アキレス腱の水平断における超音波による計測方法
1-b アキレス腱の矢状断におけるX線による計測方法

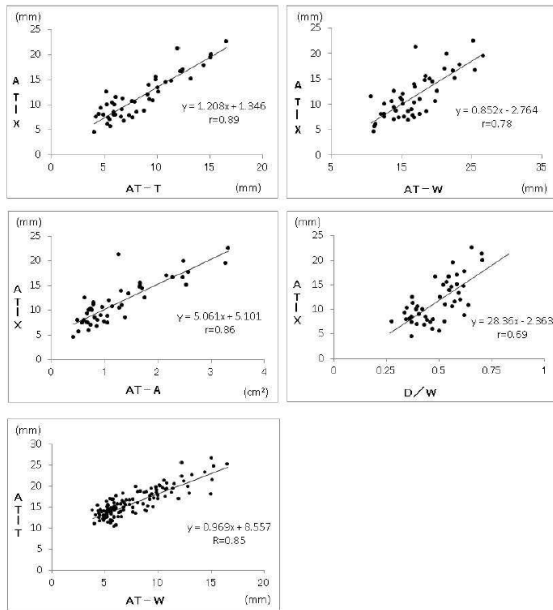


図2
アキレス腱(AT)の厚さにおける超音波法とX線法との相関性
AT A: ultrasonographic AT area, AT W: ultrasonographic Achilles tendon width,
AT T: ultrasonographic Achilles tendon thickness, D/W: ratio AT T to AT W

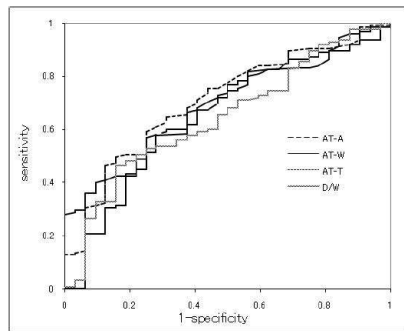


図3
超音波法による各アキレス腱の計測因子におけるROCカーブ
AT A: ultrasonographic Achilles tendon area, AT W: ultrasonographic Achilles tendon
width, AT T: ultrasonographic Achilles tendon thickness, D/W: ratio AT T to AT W

表
表1 母体背景と血清脂質

	Total	Men	Women	P value (men versus women)
N (person)	125	44	81	
Age (years)	57.8±17.6	56.6±16.1	58.4±18.3	0.580
Height (cm)	160.9±8.6	168.9±5.7	156.5±6.6	<0.001
Weight (kg)	58.1±11.5	68.6±9.4	52.4±8.0	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.7±5.0	24.0±2.9	22.0±4.8	<0.001
TC (mg/dL)	213.1±48.8	192.5±45.4	224.01±47.2	<0.001
LDL C (mg/dL)	137.2±40.0	123.4±36.1	144.6±40.2	<0.001
HDL C (mg/dL)	51.9±15.6	46.3±17.2	55±14.1	<0.001
TG (mg/dL)	105.1±80.6	113.1±63.1	100.7±88.8	0.419

人数以外のデータは全て平均値±標準偏差

表2 超音波法によるアキレス腱の測定結果

	Total	Men	Women	P value (men versus women)
AT X(mm)	11.5±4.4	13.4±5.1	9.8±2.7	0.004
AT T(mm)	7.6±2.9	8.9±3.4	6.8±2.4	<0.001
AT A(cm ²)	1.06±0.62	1.40±0.77	0.87±0.43	<0.001
AT W(mm)	15.9±3.3	18.1±3.5	14.7±2.6	<0.001
D/W	0.47±0.11	0.45±0.11	0.46±0.10	0.402

データは全て平均値±標準偏差

AT A: ultrasonographic Achilles tendon area, AT W: ultrasonographic Achilles tendon
width, AT T: ultrasonographic Achilles tendon thickness, D/W: ratio AT T to AT W

表3
アキレス腱厚に対する重回帰分析の結果

	B	95% CI	P value
Age (years)	0.22	0.001 to 0.015	0.026
Women	-0.36	-0.824 to -0.130	0.007
Height (cm)	0.05	-0.015 to 0.023	0.688
Weight (kg)	0.08	-0.013 to 0.005	0.605
TC (mg/dl)	-0.38	-0.013 to 0.003	0.241
LDL (mg/dl)	0.41	-0.002 to 0.015	0.142
HDL (mg/dl)	-0.04	-0.013 to 0.010	0.792
TG (mg/dl)	0.41	0.001 to 0.005	0.001

B = standardized regression coefficient, CI= confidence interval

IV. 考察

FHは生下時より高LDL-C血症を有するため、動脈硬化症の発症、進展が早く、若年齢で高頻度に心筋梗塞を引き起こすことが知られている。従って、FHの診療は、早期に的確に診断し、LDL-Cを含む動脈硬化のリスクを厳格にコントロールすることが重要である。FHを診断するには、LDL-C値、家族歴の聴取とともに、黄色腫の存在の確認が重要である。黄色腫の中でもFHにおいて特異度が高いアキレス腱肥厚の診断は、FHの診断基準の1つにもなっており、FHを診断する上で重要である。アキレス腱肥厚はX線軟線撮影にて診断され、9mm以上で肥厚があるとされている。X線によるアキレス腱厚さ測定は前後径を測定するものであり、左右径が大きい場合を反映することができない。また、X線による測定は被曝を伴うデメリットも存在する。本研究では、超音波を用いてFHおよびnon FH患者のアキレス腱の厚さを測定し、カットオフ値を求め、実際の診断に有用であることを示した。

本研究において超音波を用いた方法は、X線撮影によるデータと良好な相関性を示し、更にATの輪郭や内部性状を明瞭に描出できることが明らかとなった。またATの厚さのみならず、幅、面積や縦横比でも同程度の判定因子になりうることを示された。ATの厚さと幅は良好な相関性を認めたことは、幅方向で評価する触診と厚さ方向のX線による評価の間に大きな相違が生じる可能性は低いことも明らかになった。ただし、X線に比較し超音波の方が値は低値を示していた。原因としては、超音波ではATの境界が明瞭に描出できるのに対し、X線では肥厚に伴いATの境界が不明瞭化することが多く、ATのみを計測することが困難であり過大評価をしている可能性が考えられた。

本研究の study limitation として、ATの幅や面積を算出するには、探触子と皮膚が離れないようカプラやゲル等が必要となることが挙げられる。しか

しながら、厚さ、幅方向や面積も同程度の判定因子であることが明らかにされており、カプラ等が無い場合でも計測できる AT の厚さを計測し判定することは可能であるが、評価には AT が年齢や性別に影響を受けることを念頭に置く必要がある。

V. 結 論

超音波によるアキレス腱の厚さ測定の方法を確立し、検証を行った。

VI. 研究協力者

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

小倉 正恒・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・研究員

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

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

玉那覇民子・国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科医師

大畑 洋子・国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科医師

椽谷 真由・国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科医師

肥塚 諒・国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科レジデント

菱田 藍・国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科レジデント

宮本 恵宏・国立循環器病研究センター・集団検診部長

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

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

山本 剛史・国立循環器病研究センター研究所・病態代謝部・客員研究員

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

駒井 仁美・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

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

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、心臓に近い大動脈などの中心動脈の血圧（中心血圧）がより重要と考えられる。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る。

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。

II. 対象・方法

【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。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。

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	
	医師	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	

III. 結果

ABC-J追跡研究には当施設からは57例が登録され、本年度は登録された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・尿検査、心血管機能検査、患者属性、心血管イベントの有無、生存／死亡の確認を診療録に基づいて調べ、得られたデータを中央事務局に送付した。得られたデータは他施設からの資料と合わせて、中央事務局において解析される。これまで全体では、脳・心・腎のイベントや死亡など、合わせて363のイベントが報告されている。

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、300例を超える心血管イベントが報告されており、順調に進捗していると考えられる。今後、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。

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して、中心血圧と心血管予後を検討する多施設共同の縦断的研究である。本年度は、登録症例について追跡調査を行った。本研究により、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。

VI. 研究協力者

大田祐子 国立循環器病センター
高血圧・腎臓科 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) 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.
- 7) Ohta Y, Kawano Y, Iwashima Y, Hayashi S, Yoshihara F, Matayoshi T, Takiuchi S, Kamide K, Nakamura S, Horio T: Control of home blood pressure with an amlodipine- or losartan-based regimen and progression of carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients: the HOSP substudy. *Clin Exp Hypertens* 35: 279-284, 2013.

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

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。

本研究は、ARB内服下の高尿酸血症合併高血圧患者を対象として、イルベサルタンの尿酸病態および臓器保護作用について評価することを目的とした。

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、ロサルタン以外のARBを内服中の高尿酸血症合併高血圧外来患者17名(平均年齢 68 ± 13 歳)を対象とした。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以外の内服薬は変更しなかった。

2) 方法

診察室血圧は、座位で5分以上安静後に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、降圧薬服用前、朝食前に、2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前および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。

III. 結果

変更前のARB服用時における診察室血圧は $130 \pm 16 / 67 \pm 15 \text{ mmHg}$ 、朝の家庭血圧は $127 \pm 10 / 70 \pm 13 \text{ mmHg}$ であった。推算GFRは $59 \pm 16 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、UAは $7.6 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$ 、UUA/UCrは 0.40 ± 0.18 、尿酸排泄量 $0.25 \pm 0.11 \text{ mg/kg/時}$ 、尿酸クリアランス(CUA) $3.7 \pm 1.86 \text{ ml/分}$ であった。イルベサルタンへの変更3か月後、血圧、推算GFRは不変であったが、UAは $7.0 \pm 0.8 \text{ mg/dl}$ に有意に低下し、UUA/UCrは 0.43 ± 0.21 から 0.46 ± 0.26 と増加傾向を示し、CUAは $3.57 \pm 1.63 \text{ ml/min}$ から $4.44 \pm 2.68 \text{ ml/min}$ へ有意に増加した。また血流依存性血管拡張反応は上昇傾向を、脈波伝播速度と酸化ストレスマーカーである8OHdGは低下傾向を示した。

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合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)。また最近、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 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。降圧薬の中では、サイアザイド系利尿薬は血清尿酸値を上昇させるが、Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、 α 遮断薬は尿酸代謝に悪影響はないと考えられている。特に ARB のロサルタンは、腎尿細管に存在する URAT1 を阻害して尿酸排泄を増加させ、血清尿酸値を低下させることが報告されている (10, 11)。しかし、カンデサルタン、オルメサルタン、バルサルタンといった ARB は、血清尿酸値への影響はほとんどない (12-15)。イルベサルタンは URAT1 の阻害作用があり、また抗炎症作用を有することが報告されている。

本研究では、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、常用量のイルベサルタンによる尿酸排泄の増加と血清尿酸値を低下が認められた。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考えられる。

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。本研究では、

高尿酸血症合併高血圧患者において、イルベサルタンにより尿酸排泄は増加し、血清尿酸値は低下した。また、イルベサルタンは動脈スティフネスを改善し、酸化ストレスを低減する可能性が示唆された。

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 2 版), 日本痛風・核酸代謝学会, 東京, 2010
- 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

治療抵抗性高血圧に対する効果的な降圧薬の併用 に関する研究

国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科

河野雄平

I. 緒言

多数の優れた降圧薬やその配合剤により高血圧の治療は容易になってきたが、降圧治療下でも血圧が目標値に達していない者は多い(1,2)。治療抵抗性高血圧やコントロール不良高血圧に対しては、適切な評価と対応が望まれるが、どのような降圧薬の組み合わせがより効果的で、またどのような患者にどの組み合わせが効果的であるかは、十分に解明されていない。わが国では、降圧薬としてアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) とカルシウム拮抗薬 (CCB) が最も多く用いられている。また、利尿薬も降圧治療における第一選択薬あるいは併用薬として推奨されている(2,3)。高血圧患者の多くは血圧コントロールのために2種類以上の降圧薬の併用を要するが、ARB と CCB、ARB と利尿薬の併用はよく行われており、最近はこの配合剤も市販されている(4)。しかし、ARB と CCB、ARB と利尿薬の併用のいずれが優れているか、また配合剤間の効果の差については、よく分かっていない。

本研究では、血圧コントロールが不十分な高血圧患者を対象として、ARB と CCB の併用と ARB と利尿薬の併用の、血圧や臓器障害、代謝性因子への効果について比較検討した。また、異なる ARB と CCB の配合剤の、血圧や臓器障害指標への効果も検討した。適切な血圧コントロールにより高血圧患者の予後は改善することから、本研究の臨床的意義は大きいと考えられる。

II. 対象・方法

1) ARB と CCB の併用と ARB と利尿薬の併用の比較

外来通院中で、レニン・アンジオテンシン系 (RA 系) 阻害薬による治療で外来あるいは家庭血圧が目標血圧に到達しておらず、CCB や利尿薬を内服していない高血圧患者29名 (平均年齢61歳、男性13名) を対象とした。

試験は各3ヶ月のクロスオーバー法とし、RA系阻害薬をARBイルベサルタン 100 mg と CCB アムロジピン 5 mg との併用 (IRB+AML) もしくはイルベサルタン 100 mg と利尿薬トリクロルメチアジド1 mg の併用 (IRB+TCZ) に変更した。試験期間中は他の薬剤の変更は行わなかった。変更時、3カ月目、6カ月目に、外来と家庭の血圧評価および血液・尿検査を行った。降圧薬はいずれも朝1回服用とし、目標血圧値の達成は高血圧治療ガイドライン (JSH 2009) に基づき、外来と家庭の血圧値を用いて評価した。

2) 異なるARBとCCBの配合剤の比較

外来通院中で、RA系阻害薬かつ／あるいはCCBによる治療にて外来あるいは家庭血圧が目標血圧に到達しない高血圧患者35名 (平均年齢65歳、男性24名) を対象とした。RA系阻害薬は31名、CCBは30名に投与されていた。

試験は各3ヶ月のクロスオーバー法とし、使用降圧薬を、ARB オルメサルタン 20 mg と CCB アゼルニジピン 16 mg の配合剤 (OLM+AZE)、あるいはARB カンデサルタン 8 mg と CCB アムロジピン 5 mg の配合剤 (CAN+AML) に変更した。試験期間中は他の薬剤の変更は行わなかった。変更時、3カ月目、6カ月目に、外来と家庭の血圧評価および血液・尿検査を行った。降圧薬はいずれも朝1回服用とし、目標血圧値の達成はJSH 2009 に基づき、外来と家庭の血圧値を用いて評価した。

III. 結果

1) ARB と CCB の併用と ARB と利尿薬の併用の比較

降圧薬の変更後は、血圧は有意に低下した (外来血圧: IRB+AML -18/8 mmHg, IRB+TCZ -15/4 mmHg)。診察室の心拍数は、両群とも有意な変化はなかった。両群間の降圧効果は、外来血圧、朝の家庭血圧、夜の家庭血圧のいずれも有意差はなかった。変更後の降圧目標の達成率はいずれも上昇し、両群

間での達成率には有意差はなかった（外来血圧：変更前 21%、IRB+AML 69%、IRB+TCZ 55%）。両群とも HbA1c は変化せず、尿アルブミン排泄量 (UAE)、血漿 BNP 濃度は有意に低下した。IRB+AML 群では、血清 LDL コレステロール、尿酸値は有意に低下し、eGFR は上昇した。IRB+TCZ 群では、血清ナトリウム (Na)、カリウム (K)、eGFR は有意に低下し、HOMA index は上昇した。

2) 異なる ARB と CCB の配合剤の比較

降圧薬の変更後は、OLM+AZE 群、CAN+AML 群ともに血圧、心拍数は有意に低下した（外来血圧：OLM+AZE -16/-8 mmHg, CAN+AML -10/-5 mmHg、心拍数：OLM+AZE -8/min, CAN+AML -4/min）。降圧と心拍数減少の程度は、OLM+AZE 群が CAN+AML 群より有意に大きかった。変更後の降圧目標の達成率はいずれも上昇し、両群間での達成率には有意差はなかった（外来血圧：変更前 20%、IRB+AML 57%、IRB+TCZ 43%）。両群とも UAE、血漿 BNP 濃度は有意に低下した（UAE：OLM+AZE -102 mg/gCr, CAN+AML -86 mg/gCr, BNP：OLM+AZE -19 pg/ml, CAN+AML -14 pg/ml）。これらの低下度は、OLM+AZE 群が CAN+AML 群より大きかった。

IV. 考察

本研究においては、ARB と CCB の併用、ARB と利尿薬の併用、ARB と CCB の配合剤は、いずれも降圧薬の単剤あるいは 2 剤で血圧コントロールが不十分な高血圧患者の血圧を低下させ、降圧目標の達成率を上昇させた。降圧薬治療による心血管予後改善効果の大部分は降圧の程度によることから (2, 3)、高血圧の治療においては確実な血圧コントロールが極めて重要であり、本研究で用いた薬剤の組み合わせは、いずれも有用であると考えられる。また、本研究ではいずれの治療群においても腎障害の指標である UAE と心障害の指標である血漿 BNP 濃度は有意に低下した。本研究で用いた薬剤は、臓器保護の観点からも有用と考えられる。

しかし、降圧薬の代謝面への作用や副作用は、薬剤群により異なっている。ARB と CCB の併用、ARB と利尿薬の併用は、ともに高血圧治療において推奨されているが (2, 3)、利尿薬は尿酸、カリウム、糖・脂質代謝など、代謝面への悪影響が知られている。本研究では、ARB と利尿薬の併用 (IRB+TCZ) で用いられた利尿薬は少量であったが、血清 Na、K、インスリン感受性は低下した。一方、ARB と CCB の

併用 (IRB+AML) では、尿酸と LDL コレステロールは低下した。ARB と CCB の併用、ARB と利尿薬の併用のどちらよいかはまだ明らかではないが、電解質や尿酸、糖・脂質の代謝面については、前者が後者より優れていると考えられる。

降圧薬の配合剤は、確実な降圧効果と服薬アドヒアランスの改善が期待でき、薬価も安いことから、降圧薬の併用を要する患者への治療薬として推奨されている (2, 4)。わが国では多くの ARB と CCB、ARB と利尿薬の配合剤が市販されているが、それらの効果は同様ではない。本研究では、2 つの ARB と CCB 配合剤 (OLM+AZE、CAN+AML) について効果を検討した。いずれも高力価の薬剤であり、効果的に血圧を下げ、UAE、血漿 BNP 濃度も低下させたが、降圧と臓器保護の効果は前者が後者より大であった。高力価の配合剤の間にも薬効に差があることから、治療抵抗性高血圧などのコントロール不良の高血圧患者の治療においては、より高力価の ARB と CCB の配合剤あるいはそれらの高用量の併用が望ましいと考えられる。

V. 結論

血圧コントロールが不十分な高血圧患者への ARB と CCB の併用、ARB と利尿薬の併用、ARB と CCB の配合剤は、いずれも血圧を低下させ、降圧目標の達成率を上昇させた。また、これらは UAE と血漿 BNP 濃度を低下させ、臓器保護の観点からも有用と考えられた。しかし、ARB と利尿薬の併用は、利尿薬は少量であったが電解質と糖代謝に悪影響があり、一方 ARB と CCB の併用は代謝面への好影響がみられた。また、高力価の ARB と CCB の配合剤の間にも降圧と臓器保護効果に差がみられた。治療抵抗性高血圧などのコントロール不良の高血圧に対しては、より高力価の ARB と CCB の配合剤あるいはそれらの高用量の併用が望ましいと考えられた。

VI. 研究協力者

岩嶋 義雄 国立循環器病研究センター
大田 祐子 国立循環器病研究センター

VII. 参考文献

- 1) 河野雄平：治療抵抗性高血圧への対処。日本内科学会雑誌 101: 707-711, 2012.
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集：高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH

2009). 日本高血圧学会, 東京, 2009.

- 3) The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 31: 1281-1357, 2013.
- 4) 岩嶋義雄, 河野雄平: 降圧薬の最新情報: 降圧薬の配合錠. *Vascular Lab* 10: 348-352, 2013.

肥大型心筋症における左室収縮協調不全： 心電図同期心筋血流 SPECT 位相解析による検討

国立循環器病研究センター・放射線部 医長
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。一方、近年ではこの LV-dys が収縮能が正常な病態にも認められることが報告されるようになってきている(1, 2)。中でも虚血性心疾患に関しては多枝病変や重症化に伴い、LV-dys の程度が強くなることが報告され、虚血重症度の新たな指標となり得る可能性が期待されている(2)。しかし、それ以外の疾患について、特に心不全状態にない病態において LV-dys の存在や疾患重症度との関連は検討されていない。

そこで、本研究事業においては心機能が保たれている「肥大型心筋症」を対象に、この心電図同期心筋血流 SPECT の位相解析法を用いて LV-dys の存在やその程度を正常例などと比較し、さらには LV-dys を呈する関連因子についても検討する。

II. 対象・方法

① 対象

(ア) 2008 年(位相解析が搭載されたワークステーションが導入された年)以降で、安静時心電図同期心筋血流 SPECT が施行された患者の中で以下の患者群を対象とする。

① 正常群 (7 例)：心機能計測やスクリーニングを目的に同検査が施行された患者の中で、心疾患の既往がなく、検査結

果からは正常心筋血流及び正常心機能と診断されるもの。

② 肥大型心筋症患者 (24 例)：各種検査にて肥大型心筋症と診断された患者で、検査時点において心不全状態になく、治療により状態が安定している患者。基準指標としては後述の QGS による評価において左室駆出率が 50%以上のもので、さらに心筋血流に明らかな異常の認められない症例とする。

(イ) 正常者及び HCM 群ともに、生理的な LV-dys を伴う脚ブロックや人工ペースメーカー症例は除外する。

② 方法：

(ア) 心電図同期心筋血流 SPECT 収集法

- ① 核種及び投与量： ^{99m}Tc 標識心筋血流評価製剤 (sestamibi：600MBq もしくは tetrofosmine：592MBq)
- ② ガンマカメラ：2 検出器型 ADAC VERTEX (ADAC labo.)
- ③ 心電図同期は 1 心拍あたり 16 分割で収集。

(イ) 解析項目：

- ① 心電図同期心筋血流 SPECT のデータをガンマカメラ付属の QGS (quantitative gated SPECT)ソフトウェアに搭載されている位相解析法を用いて、LV-dys の評価項目として心筋 20 セグメントそれぞれの **Time to maximum thickening (TTMT)** を求め、セグメント間での TTMT 最大時間差 (**Δ TTMT**) と全体的な収縮時相のばらつきを示す 20 セグメント間における TTMT 変動係数 (**CV**) の 2 指標を求める。なお、実例を用いた計測法については図 1 に記す。

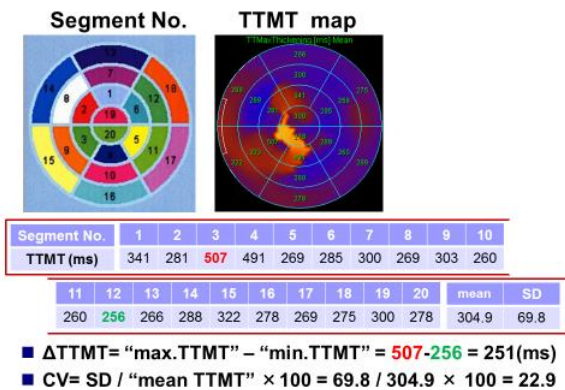


図1 LV-dysの評価方法

- ② 心機能 (QGS ソフトウェアにて算出) :
1. 左室拡張末期容積 (LVEDV)
 2. 左室収縮末期容積 (LVESV)
 3. 左室駆出率 (LVEF)

- ③ 心臓超音波検査の所見をもとに局所的な最大壁厚を求める。

(ウ) 統計解析: 上記解析項目について HCM 群及び正常群それぞれで求め、両群間で各指標を比較する。また、もし HCM 群において LV-dys 指標に差が認められれば、その関連因子として心機能や最大壁厚などと Lv-dys との相関などを検討していく。

III. 結果

① 患者背景:

年齢・性別・心機能について正常群と HCM 群とで比較した。年齢・性別では両群間に有意差は認められなかったが、心機能に関しては正常群で EF が有意に高く、収縮末期容積も小さかった。これは、正常群で small heart の症例が多かったことにより、その結果 EF が過大評価されている可能性があることと、HCM 群においては肥大部位を正確に心筋抽出できずに結果左室容積の過大評価・駆出率の過小評価を来している可能性などが考えられた。

Clinical Characteristics	HCM (n=24)	Normal (n=7)	P value
Age (years)	57.6 ± 17.0	68.9 ± 8.8	N.S.
Male / Female	12 / 12	3 / 4	N.S.
Etiology, n	24	7	
ASH type	20		
apical type	4		
LVEF (%)	59.9 ± 8.3	77.4 ± 7.9	P<0.001
LVEDV (ml)	98.3 ± 29.3	66.0 ± 36.8	N.S.
LVESV (ml)	40.7 ± 15.9	17.3 ± 11.1	P<0.005

表1 患者背景

② LV-dys 指標の比較:

正常群と HCM 群で LV-dys の 2 指標を比較したところ、2 指標共に HCM 群で有意に高値を示した。これにより、HCM 症例においては正常よりも CRT 適用症例のような大きなものではないが、有意に LV-dys が存在することがうかがえた。

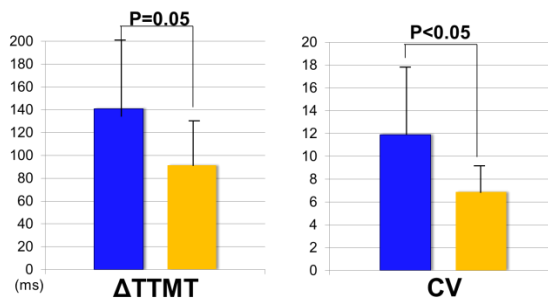


図2 LV-dys 指標比較: HCM 群(青)vs 正常群(黄)

③ HCM 群における LV-dys 指標の関連因子:

(ア) 左室機能との関係:

ΔTTMT 及び CV とで、左室機能 (LVEF・LVEDV) との相関を検討した。いずれの関係において有意な相関は認められず、今回の研究対象においては HCM における LV-dys 指標と左室機能の間には明らかな関連はないものと推察された。

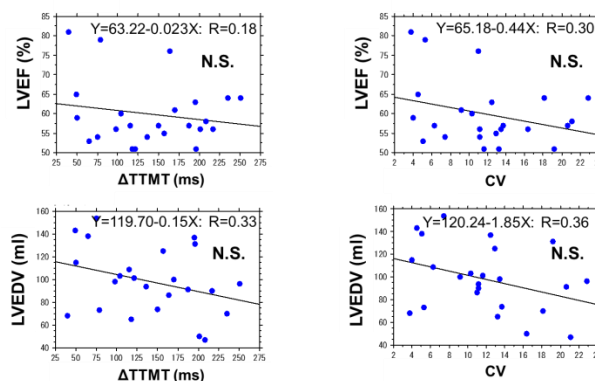


図3 LV-dys 指標と左室機能(LVEF/LVEDV)との関係

(イ) 最大壁厚との関係：

$\Delta TTMT$ 及び CV と心臓超音波検査で評価した左室壁最大壁厚との関連を調べたところ、 $\Delta TTMT$ 及び CV 共に有意な相関を示した。壁の厚みが増すほどに $LV\text{-}dys$ の程度が強くなることが示唆された。

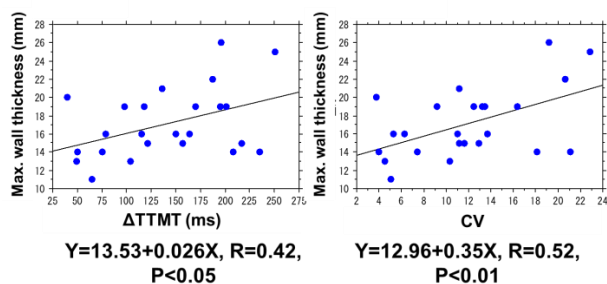


図4 $LV\text{-}dys$ 指標と最大壁厚との関係

IV. 考察

収縮能の保たれている HCM 患者を対象に心電図同期心筋血流 SPECT の位相解析法を用いて左室収縮協調不全 ($LV\text{-}Dys$) の存在について正常対象者と比較検討した。

HCM 患者は正常対象者と比較して有意な $LV\text{-}Dys$ の存在が認められた。

最大壁厚と $LV\text{-}Dys$ の程度については有意な正の相関関係が認められ、HCM における $LV\text{-}Dys$ の関連因子の一つと考えられた。

臨床上是問題ない程度ではあるが、正常例には見られない minor dyssynchrony が HCM に存在することが判明した。これが後の心血管イベントに関連するかどうかなど、予後との関連性を明らかにする必要性があり、今後の検討を要する。

V. 結論

HCM 患者においては正常者と比較して有意な $LV\text{-}Dys$ が存在し、HCM 患者における最大壁厚の程度は $LV\text{-}Dys$ の関連因子と考えられた。

$LV\text{-}Dys$ は HCM 患者における疾患重症度などの評価指標としてや予後推定因子としての有用性が期待される。

VI. 研究協力者

神崎 秀明・国立循環器病研究センター 心臓内科・医長
立石 恵実・国立循環器病研究センター 放射線部・専門

修練医

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

藤崎 宏・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

徳 俊成・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) Yang B, Chettiveetil D, Jones F, Aguerro M, Lewis JF. Left ventricular dyssynchrony in hypertensive patients without congestive heart failure. Clin Cardiol. Dec 2008;31(12):597-601.
- 2) Chen CC, Shen TY, Chang MC, et al. Stress-induced myocardial ischemia is associated with early post-stress left ventricular mechanical dyssynchrony as assessed by phase analysis of $(201)Tl$ gated SPECT myocardial perfusion imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. Aug 9 2012.

スタチンによる腎機能障害進行抑制効果に関する研究

—高用量スタチンの有効性—

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

高血圧と脂質異常症はともに心血管系疾患(CVD)発症リスクとなるが、両疾患は合併することも多い。¹スタチンの強化療は、CVD リスクを下げる事が報告されているが、²その機序については明らかでない部分が多い。本研究は、脂質異常症を合併した高血圧患者を対象に、スタチンの高用量治療と通常用量による治療について、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、過去3ヶ月以上スタチンを内服しておらず、かつLDLコレステロールが管理目標値に到達していない本態性高血圧患者63名を対象に、後ろ向きで検討した。

2) 方法

スタチンの通常用量(ピタバスタチン 1mg/日)または強化療法(同 4mg/日)について、開始前、3ヵ月目、6ヵ月目に血圧測定および血液・尿検査をおこなった。

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、1分間の心拍数を測定した。

採血および早朝尿は各来院日に空腹にて実施し、空腹時血糖、ヘモグロビン A1c [HbA1c]、総コレステロール、中性脂肪、LDL-コレステロール、アポリポ蛋白 A-I、A-II、B、C-II、C-III、E、リポ蛋白(a) [Lp(a)] (マロンジアルデヒド修飾 LDL (MDA-LDL) を測定し、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。

スタチンの投与方法は、いずれも1日朝1回服用とした。

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。相関係数は、フィッシャー $r-z$ 変換を用いて比較した。 $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。

III. 結 果

患者背景を表1に示す。63名中34名はスタチンの通常用量(1mg/日)を、残りの29名は高用量(4mg/日)を投与されている。2群間の投与前の患者背景は、脂質系以外に有意差はなく、投与前の総コレステロール、LDLコレステロール(ともに $p < 0.01$)、アポリポ蛋白 B($p < 0.05$)は、高用量群で有意に高値であった。

表1 患者背景

	ピタバスタチン		p value
	1 mg/日, n=34	4 mg/日, n=29	
年齢, 才	68.5±9.9	65.7±12.0	0.32
男性/女性, n	15/19	14/15	0.74
心血管系疾患既往, n	18	11	0.23
心筋梗塞	9	7	0.64
心不全	0	2	0.07
脳卒中	9	4	0.21
喫煙, n	3	3	0.84
糖尿病, n	15	11	0.62
Body mass index, kg/m ²	24.8±3.4	24.3±3.2	0.57
収縮期血圧, mmHg	130±14	131±12	0.78
拡張期血圧, mmHg	78±10	74±11	0.12
心拍数, bpm	73±12	71±12	0.47
降圧薬			
カルシウム拮抗薬, n	26	19	0.34
ACEI or ARB, n	32	23	0.07
β 遮断薬, n	7	9	0.34
α 遮断薬, n	3	1	0.37
利尿薬, n	11	10	0.86

平均±標準偏差または実数

ACEI : アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

投与前の値ならびに投与前と比較した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。スタチンを投与したところ、投与前にくらべて、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、LDL-コレステロール、LDL/HDL、アポ蛋白B、C-II、E、Apo B/Apo A-I、MDA-LDLを有意に低下させ、アポ蛋白A-Iを有意に上昇させた。投与後3、6ヶ月でのCRP、総コレステロール、LDLコレステロール、LDL/HDL、アポ蛋白B、E、Apo B/Apo A-I、MDA-LDLは、通常用量群と比べて、高用量群で有意に低下させた。eGFRは高用量で6ヵ月後に有意に低下していたものの、通常用量群に比べて有意差はなかった。

表2 投与前の血圧値、代謝パラメータ、腎機能とその変化 (3ヵ月目, 6ヵ月目)

	ピタバスタチン 1 mg/day			ピタバスタチン 4 mg/day			F	p ²
	開始前	3ヵ月後	6ヵ月後	開始前	3ヵ月後	6ヵ月後		
体重, kg	63.0±12.1	0.1±1.6	0.4±2.7	63.1±12.1	0.1±1.3	0.7±3.0	0.18	0.96
収縮期血圧, mmHg	130±14	0.6±12.4	-1.0±13.7	131±12	-3.7±23.7	-6.0±15.3 [*]	0.79	0.46
拡張期血圧, mmHg	78±10	-3.5±8.7 [*]	-4.2±11.2 [*]	74±11	-0.3±7.6	-3.7±6.8 [*]	1.33	0.27
心拍数, bpm	73±12	-2.3±10.9	-0.7±12.0	71±12	-1.3±10.6	-2.4±9.9	0.46	0.63
AST, IU/L	23.9±7.8	2.9±4.2 [*]	3.2±6.1 [*]	26.1±7.8	2.7±7.2	-1.1±13.4	1.91	0.15
ALT, IU/L	21.7±15.1	3.50±5.4 [*]	4.4±10.8 [*]	26.7±15.4	3.9±10.7	-0.8±12.5	2.76	0.07
クレアチニンキナーゼ, IU/L	100±51	17±39 [*]	27±96	114±59	37±237	1±53	0.85	0.43
eGFR, ml/min/1.73m ²	69.8±17.4	-1.8±4.8 [*]	-1.6±5.3	72.8±17.3	-2.9±5.9 [*]	-1.8±4.5 [*]	0.45	0.64
ACR, mg/g creatinine, median (IQR)	13.5 (5.8, 44.0)	-0.2 (-6.9, 3.6)	0.7 (-7.8, 7.0)	7.3 (4.6, 61.9)	-1.2 (-14.2, 3.3)	-1.7 (-48.7, 3.6)	0.26	0.77
Hb A1c, %	6.0±0.6	0.2±0.4	0.2±0.3	6.1±1.1	0.0±0.5	0.2±0.4	0.41	0.67
CRP, mg/dL, 中央値 (IQR)	0.09 (0.04, 0.14)	-0.01 (-0.05, 0.04)	0.02 (-0.03, 0.10)	0.09 (0.07, 0.31)	0.09 (-0.09, 0.00 [*])	-0.04 (-0.12, 0.00 [*])	3.76	<0.05
総コレステロール, mg/dL	225±6	-42±34 [*]	-46±31 [*]	252±7	-69±43 [*]	-82±37 [*]	10.65	<0.01
中性脂肪, mg/dL	147±54	-11±48	-23±43 [*]	138±45	-11±59	-26±33 [*]	0.04	0.96
HDL-コレステロール, mg/dL	53±12	1.9±6.8	2.7±8.7	57±17	5.0±18.3	2.9±8.7	0.79	0.46
LDL-コレステロール, mg/dL	143±31	-39±29 [*]	-38±28 [*]	169±34	-72±26 [*]	-80±30 [*]	23.37	<0.01
LDL/HDL	2.83±0.83	-0.87±0.60 [*]	-0.87±0.61 [*]	3.23±1.08	-1.51±0.88 [*]	-1.61±0.84 [*]	12.34	<0.01
アポ蛋白 A-I, mg/dL	140±18	5.2±11.6 [*]	7.2±15.3 [*]	145±33	12.3±26.1 [*]	8.6±15.9 [*]	1.48	0.23
アポ蛋白 A-II, mg/dL	30±5	1.04±2.56 [*]	0.97±3.13	30±7	1.57±4.95	1.04±3.81	0.21	0.81
アポ蛋白 B, mg/dL	110±18	-27.6±15.6 [*]	-29.3±15.7 [*]	122±22	-45.2±16.7 [*]	-51.8±18.9 [*]	19.07	<0.01
Apo B/Apo A-I	0.80±0.16	-0.23±0.12 [*]	-0.24±0.12 [*]	0.88±0.25	-0.37±0.19 [*]	-0.41±0.20 [*]	13.26	<0.01
アポ蛋白 C-III, mg/dL	5.48±1.54	-0.54±1.13 [*]	-0.71±1.31 [*]	5.67±1.62	-1.08±1.31 [*]	-1.41±1.17 [*]	2.99	0.054
アポ蛋白 C-II, mg/dL	10.8±2.9	-0.03±2.96	-0.65±2.36	11.0±3.5	-0.21±2.99	-1.00±1.78 [*]	0.17	0.85
アポ蛋白 E, mg/dL	4.14±0.77	-0.50±0.67 [*]	-0.64±0.66 [*]	4.35±0.79	-0.90±0.55 [*]	-1.14±0.57 [*]	6.49	<0.01
Lp (a), mg/dL	20.63±16.93	-0.95±4.94	-0.07±6.73	29.9±29.18	0.39±9.71	1.04±7.94	0.29	0.75
MDA-LDL, U/L	161.3±50.0	-35.4±49.3 [*]	-35.8±50.0 [*]	180.7±50.3	-63.3±48.6 [*]	-72.1±45.7 [*]	5.76	<0.01

平均±標準偏差または中央値 (IQR) .3ヵ月後, 6ヵ月後は、開始前からの変化量。

ACR: アルブミン-クレアチニン比, eGFR: 推定糸球体濾過量。

Lp (a): リポ蛋白 (a), MDA-LDL: マロンジアルデヒド修飾 LDL。

*p, 0.05, †p, 0.01 vs 開始前。

‡p values of repeated measures ANOVA。

投与開始時のLDLコレステロール、Apo B/Apo A-I、MDA-LDLと6ヵ月後の変化との関係を図1に示す。通常用量群に比べて、高容量群では、Apo B/Apo A-Iでは有意に強い相関関係をみとめたものの (p<0.01)、LDLコレステロール (p=0.30)、MDA-LDL (p=0.15)では有意差を認めなかった。

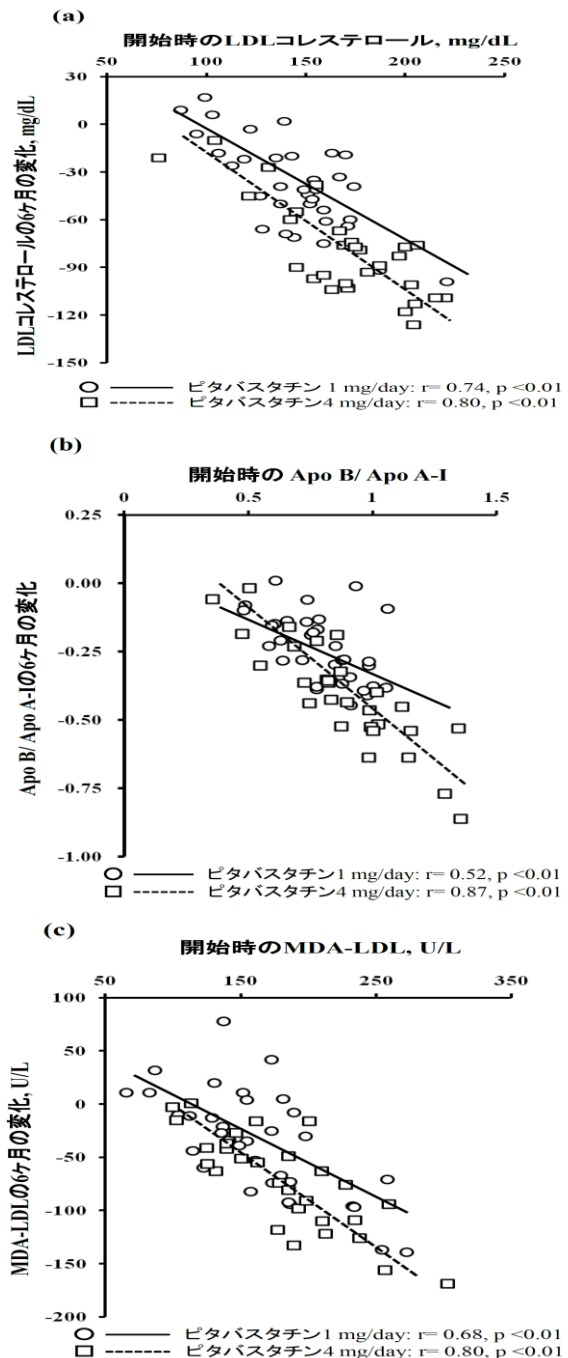


図1 変更前のLDLコレステロール (a), Apo B/Apo A-I (b), MDA-LDL (c) とそれぞれの6ヵ月の変化との関係

IV. 考察

脂質異常症を合併した本態性高血圧患者を対象に、ピタバスタチンを6ヵ月投与したところ、投与前に比較して、拡張期血圧と拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、LDL-コレステロール、LDL/HDL、アポ蛋白B、C-II、E、Apo B/Apo A-I、MDA-LDLを有意に低下させ、アポ蛋白A-Iを有意に上昇させた。通常量の1mg/日と比較して、高用量の4mg/日はより強力な脂質改善効果(総コレステロール、

LDL コレステロール、LDL/HDL)や、アポ蛋白改善作用、抗炎症効果を示した。一方で、腎機能に関しては、いずれも悪影響をもたらさなかった。

これまで、ピタバスタチンの脂質改善効果は、脂質異常症⁵や糖尿病患者⁶を対象にした研究結果が報告されているが、本研究の結果、脂質異常症合併高血圧でもすぐれた用量依存性の脂質改善効果をもたらすことが示された。また、スタチンの強化療法がCVDリスクを低下させることが報告されているが、その機序として、アポ蛋白改善効果、抗炎症、抗酸化作用の可能性が示唆された。

高用量スタチンを用いた強化療法には横紋筋融解症・末梢神経障害・肝機能障害などの副作用が知られるが、本研究で用いたピタバスタチンはCYP(p450)による代謝をほとんど受けないことから、安全性は高いことが、日本人約2万例を対象にした前向き調査⁷で示されている。

本研究の限界として、2群間で開始時の脂質パラメータに有意差があることや、治療期間が比較的短期間であることなどがある。

V. 結論

高用量スタチンによる強化療法は優れた脂質改善効果だけでなく、アポ蛋白、炎症、酸化ストレス改善効果といった多面的な効果をもたらした。ピタバスタチンは、副作用が少なく、複数の薬剤による治療が必要なハイリスクな脂質異常症合併高血圧への治療薬として有効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) Zanchetti A: Hyperlipidemia in the hypertensive patient. *Am J Med* 1994; 96: 3S-8S
- 2) Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al: Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-445
- 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) Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V: Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2010; 210: 202-208
- 6) Gumprecht J, Goshu M, Budinski D, Hounslow N: Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 1047-1055
- 7) Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T: Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 555-562

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, JSH2014 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、日本、米国、ヨーロッパのガイドラインでは、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3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 または JSH2014 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：85歳未満35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27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、テルミサルタンからの切り替え群との比較検討も行っている。すでに20名が検討対象者として後ろ向

き観察を開始しており、本年度内に結果を報告する予定である。

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。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の解析も進んでおり、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、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できた。

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。

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

—慢性腎臓病を有する高血圧患者の腎機能、蛋白尿と降圧目標達成度との関連—

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

高血圧と腎臓は相互に密接に関連し、高血圧の成因に腎臓病が関与し、腎臓病の悪化に高血圧が関与している。一旦、慢性腎臓病(CKD)を発症すると、高血圧が重症化する事が知られている(1)。

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(2)。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(3)。

CKDを合併した高血圧患者では、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, 2)。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, 2)。

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、慢性腎臓病を有する高血圧患者の腎機能、蛋白尿の程度と外来血圧値の関連を明らかにする。

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・腎臓科外来を受診し、以下の条件を満たす慢性腎臓病を有する高血圧患者117名。

1)年齢20歳以上80歳未満

2)期間中に血液検査、尿検査を行い、慢性腎臓病と診断された患者。

2. 評価項目

(1)アウトカム指標

主要アウトカム：腎機能(推定糸球体濾過率)や蛋白尿の程度と、外来血圧値との関連
副次的アウトカム：降圧薬の種類による、腎機能・尿蛋白の程度と外来血圧値との関連

(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 $eGFR(\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2)=194XCr^{-1.094}X\text{年齢}^{-0.287}$

女性 $eGFR(\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2)=194XCr^{-1.094}X\text{年齢}^{-0.287}X0.739$

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)慢性腎臓病の定義：①腎障害を示唆する所見(検尿異常、画像異常、病理所見など)の存在、②GFR60ml/分/1.73m²未満の腎機能低下が3ヶ月以上持続する事で定義される。

(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

2013年4月～2014年3月

5. 統計学的事項

(1) 腎機能、蛋白尿の程度と、外来血圧値の関連を検討する。

(2) 降圧薬の種類と腎機能、蛋白尿の程度と外来血圧値の関連を検討する。

(3) アゼルニジピンとその他のCCBでの腎機能、蛋白尿の程度と外来血圧値の関連を検討する。

腎機能、蛋白尿の程度と外来血圧値の関連は、単相関分析を行う。慢性腎臓病のステージ分類を行い、外来血圧値を評価し、群間比較はANOVAを用いて行う。アゼルニジピンとその他のCCBでの検討にはt検定を用いる

III. 結果

(1) 患者背景

対象となった117例の特徴は男性が56%、平均年齢67±13歳、生活習慣では過去・現在の喫煙者が51%、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41%、脂質異常症62%、高尿酸血症32%が有していた。慢性腎臓病の内訳はステージ1(eGFR:90以上)が2%、ステージ2(eGFR:89~60)が22%、ステージ3(eGFR:59~30)が43%、ステージ4(eGFR:29~15)が21%、ステージ5(eGFR:15未満)が12%を占めていた。合併症では、狭心症15%、心筋梗塞の既往10%、脳梗塞の既往20%、脳出血の既往3%、下肢閉塞性動脈硬化症の既往14%、大動脈疾患の既往14%が有していた。循環器疾患専門病院の高血圧・腎臓科に通院する慢性腎臓病患者であり、高齢者が多く、生活習慣病・循環器合併症を多数有していた。

(2) 慢性腎臓病のステージと外来血圧

表1に示すように、ステージ1に比べて、ステージ3・4は高齢であった。外来の収縮期血圧は、各ステージともに良好にコントロールされていた。拡張期血圧では、ステージ5で低値であった。

表1. CKDステージと年齢・外来血圧

CKD ステージ	1	2	3	4	5
人数	2	26	50	25	14
年齢(歳)	50±11	66±14	68±13*	70±12*	67±15
収縮期血圧(mmHg)	141±4	131±15	129±15	126±15	130±20
拡張期血圧(mmHg)	81±1	71±9	72±9	69±12	66±11*

Vs. ステージ1群; * <0.05

(3) 降圧薬の種類・服薬数と腎機能・血圧・タンパク尿の関連

CCB、RA系阻害薬をそれぞれ82%、68%が内服していた。ついで、β遮断薬を40%、利尿薬を30%が内服していた。アルファ遮断薬を12%、中枢作用薬を3%が内服していた。内服薬数では、単剤18%、2剤内服37%、3剤内服32%、4剤以上内服が13%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2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。CKD患者では、利尿薬は高齢のより腎機能が低下している患者に頻用されていた。一方、CCBやRA系阻害薬は68%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2. 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	35	82	
年齢(歳)	71±10	66±14	<0.05
収縮期血圧(mmHg)	128±19	130±14	ns
拡張期血圧(mmHg)	68±11	72±10	ns
eGFR(ml/min/1.73m ²)	28±18	49±22	<0.0001
尿アルブミン(mg/g・Cr)	984±1252	595±1012	ns

(4) 内服薬数と腎機能・血圧の関連

表3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3. 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	24	43	37	13
年齢(歳)	61±11	69±13*	70±11*	70±12*
収縮期血圧 (mmHg)	125±16	129±13	129±17	140± 16*#
拡張期血圧 (mmHg)	71±10	71±10	69±11	74±9
eGFR(ml/min /1.73m ²)	49±30	46±20	40±23	30±19*#
尿アルブミン (mg/g・Cr)	113±155	467±495	818± 1307	1410± 1971

Vs. 単剤内服群; * <0.05, 2剤内服群; # <0.05, 3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98例と比較して、年齢に有意差がなく、腎機能が有意に低下した症例に使用されていた。血圧コントロールは同等であり、アゼルニジピンが腎機能低下例での血圧コントロールに有効である可能性が示唆された。

IV. 考察

慢性腎臓病を合併した高血圧患者は、高齢で他の生活習慣病や循環器疾患を多数合併していた。内服薬も、80%以上が2剤以上の内服を要し、13%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68%以上に汎用されており、利尿薬は高齢で、より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(1,5)。

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11%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(1,6)。

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

当院に通院する慢性腎臓病を合併した高血圧患者は、複数の生活習慣病・循環器疾患を有していた。高血圧の治療には、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。

4剤以上の降圧薬内服を要する治療抵抗性高血圧を13%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2014。東京：ライフサイエンス出版；2014。1-234
- 2) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012。東京：東京医学社；2012。1-99
- 3) 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(2012年12月31日現在)。日本透析医学会雑誌 2014; 47: 1~56
- 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 hypertensive chronic 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.

急性期脳出血における経口降圧薬を用いた降圧効果に関する研究

国立循環器病研究センター・脳神経内科 医長
山 上 宏

I. 緒 言

わが国において脳卒中は死因の第4位、要介護疾患の首位である。とくに脳出血は脳卒中の17%~30%を占め、発症率が欧米諸国の数倍高いが、急性期脳出血に対する有効な治療法はほとんどない。血圧は脳出血の最も重要な原因であり、発症時の血圧高値は血腫拡大、症候増悪、転帰不良、死亡の重要な決定因子である。したがって、各国の治療ガイドラインでは、収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP) 180mmHg もしくは平均血圧 130mmHg を超える場合に降圧を考慮することが推奨されている。

急性期脳出血例に対する降圧治療としてニカルジピン静注が広く行われており、わが国における全国アンケート調査でも、急性期脳出血の降圧療法としてニカルジピン静注が最も多かった¹。しかしながら、ニカルジピン静注の長期間の継続は、静脈炎、感染症、頻脈などの合併症を生じる危険性があり、速やかに経口降圧薬による降圧を開始する必要があると考えられるが、急性期脳出血例での適切な経口降圧薬の開始時期、投与量、投与方法などについては、未だ明らかではない。

急性期脳出血における理想的な経口降圧薬は、速やかな降圧効果が得られる一方で、交感神経賦活による頻脈や、脳血流の低下が少ない、粉砕し懸濁液として経鼻胃管からの投与が可能などの条件が考えられる。アゼルニジピンは十分な降圧作用を有しつつ、動物実験における交感神経活性の抑制や²、高血圧患者における脳血流予備能の維持³、脳梗塞患者における脳血流の維持⁴などが示されている。また、粉末化しても短期間では作用の減弱がないことも確認されている。そこで、急性期脳出血例において、ニカルジピン静注からの離脱と、確実な降圧が得られ、安全な血圧管理が可能であると考えられ、本研究を計画した。

本研究の目的は、発症後3日以内の急性期脳出血患者に対して、経口降圧療法による速やかで安全な血圧管理を行うため、アゼルニジピン内服の治療効

果を検討することである。

II. 対象・方法

対象は、発症3日以内に当センター脳神経内科に入院した急性期脳出血患者で、登録時に収縮期血圧140mmHg以上またはニカルジピンによる降圧療法を施行中の患者である。既知の脳腫瘍、脳動静脈奇形または脳動脈瘤に因る脳出血、脳内血腫が外傷によるものと考えられる患者、緊急の血腫除去手術や脳室ドレナージ術を受ける患者、アゼルニジピンに対する過敏症の既往がある患者は除外する。

脳出血発症72時間以内にアゼルニジピン16mg/日投与を開始する。意識障害や嚥下障害のため経口での内服が困難な患者においては、試験薬を粉砕または懸濁液として経鼻経管栄養より注入する。投与後72時間の血圧ならびに脈拍の推移と、ニカルジピン投与量について調査を行う。投与開始から3日間は、他の内服降圧薬の併用は禁止し、血圧上昇時はニカルジピン静注によるコントロールを行う。

III. 結 果

2013年9月より症例登録を開始し、2014年3月末までの時点で9例が登録されている。全例が男性で、平均年齢は69.0±9.7歳、脳出血部位は視床出血5例、被殻出血2例、橋出血1例、皮質下出血1例で、8例が高血圧性脳出血であった。入院時血圧は178.2±22/92.8±23.9 mmHg、脈拍は74.3±12.8/分。全例で入院後にニカルピン持続静注が開始され、1例のみでアゼルニジピン開始前に終了されたが、他の8例では継続されていた。

登録時点での血圧値は141.6±10.6/77.6±11.5mmHg、脈拍は77.3±11.8/分であった。全例でアゼルニジピン16mg/日の投与が開始され、9例中7例でアゼルニジピン投与24時間以内にニカルピン持続静注が終了となった。アゼルニジピン投与後24、48、72時間および7日後の血圧の平均値は、139.1/78.0、146.1/80.2、148.3/82.3、128.3/72.2

mmHg、脈拍の平均値は、70.3、67.9、70.3、66.7/分と推移していた。7日後までに、9例中8例で経口降圧薬の追加あるいは変更が行われていた。投与7日後には全例で血圧140/90以下を達成していたが、臨床上問題となる低血圧やアゼルニジピンが原因と思われる副作用の出現は認めなかった。1例でニカルジピンが原因と考えられる静脈炎、1例で原疾患の合併症と考えられる誤嚥性肺炎を生じたが、いずれも退院時には軽快した。

IV. 考 察

現時点では症例数が限られているが、少なくとも脳出血発症3日以内にアゼルニジピン16mg/日を投与することによる重篤な有害事象は発生していない。また、9例中7例でアゼルニジピン開始24時間以内にニカルピンの投与を終了出来ており、静脈炎の発生は1例のみに留まっている。

一方で、アゼルニジピン投与後7日以内に9例中8例で降圧薬の強化または変更が行われており、急性期脳出血例において140/90mmHg以下の十分な降圧を得るためには、強力な降圧治療が必要であることが推察された。

本研究は40例の登録を目標としており、今後さらに症例を集積し、ニカルジピン投与量や終了までの日数を、過去の脳出血例と比較する予定である。

V. 結 論

発症3日以内の急性期脳出血例において、アゼルニジピン16mg/日の投与は、安全な降圧治療が行える可能性がある。

VI. 研究協力者

長束一行・国立循環器病研究センター脳神経内科・部長

杉浦由理・同・専門修練医

宮下光太郎・同・医長

猪原匡史・同・医長

梶本勝文・同・医師

斉藤こずえ・同・医師

田中智貴・同・医師

本山りえ・同・レジデント

高杉純司・同・レジデント

木下直人・同・レジデント

福間一樹・同・レジデント

殿村修一・同・レジデント

VII. 参考文献

- 1) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in japan. *Hypertens Res.* 2009;32:759-764
- 2) Konno S, Hirooka Y, Araki S, et al. Azelnidipine decreases sympathetic nerve activity via antioxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52:555-560
- 3) Kimura Y, Kitagawa K, Oku N, et al. Hemodynamic influences of azelnidipine, a novel calcium channel blocker, on cerebral circulation in hypertensive patients with ischemic white matter lesions. *Hypertens Res.* 2008;31:2147-2154
- 4) Watanabe M, Hirano T, Okamoto S, et al. Azelnidipine, a long-acting calcium channel blocker, could control hypertension without decreasing cerebral blood flow in post-ischemic stroke patients. A 123i-imp spect follow-up study. *Hypertens Res.* 2010;33:43-48

不安定動脈硬化巣を検出する核磁気共鳴法を用いた 新たな冠動脈分子イメージング法の開発

国立循環器病研究センター・心臓血管内科部門長
安田 聡

I. 緒言

わが国においては少子高齢化社会を迎え、疾病構造も大きく変化している。また、ライフスタイルの欧米化により、動脈硬化疾患の有病率は増加している。冠動脈疾患に対し毎年膨大な数の経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) が施行されているが¹⁾、PCIに伴う心筋障害 (periprocedural myocardial injuries : pMI) は未だ比較的頻度の高い合併症であり、約 30%の症例で認められる^{2,3)}。pMI は病変遠位部への塞栓や側副血行路の閉塞によって生じ、近年発表された心筋梗塞の新たな診断基準である universal definition に関するガイドラインでは、pMI を PCI-related myocardial infarction (MI) : type 4a MI と分類し、PCI 施行 24 時間後に心筋由来の troponin T (cTnT) が正常上限値の 5 倍以上に上昇したものと定義している⁴⁾。EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) レジストリーのサブ解析の結果からは、PCI 後に cTnT の上昇を認めた症例では心血管イベントのリスクが高くなることが報告されており⁵⁾、pMI の高リスク患者の層別化は非常に重要であると考えられる。前述の pMI の発症機序から、いわゆる vulnerable plaque においては pMI の発症リスクが高いと考えられ、そういった観点からも構造的特徴を評価する不安定プラークの診断技術の開発は不可欠である。申請者グループは 3 テスラの核磁気共鳴法 (Magnetic resonance imaging : MRI) を用いた新しい冠動脈プラーク・イメージングに成功し、一般臨床に応用できるまで発展させたので報告する。

MRI を用い、造影剤を投与することなく動脈硬化巣における形態のみならず構造評価までもが可能であることがこれまでに判明している⁶⁾。これまでの研究により、非造影 TI 強調画像における高信号プ

ラーク (high-intensity plaques: HIP) は冠動脈の positive remodeling、冠動脈 CT における低信号 low プラークや、血管内超音波における attenuation と関連があることが報告されているが⁷⁾、加えて HIP はプラークと心筋の信号強度

(plaque-to-myocardium signal intensity ratio: PMR) による定量的評価が可能であることが特長として挙げられる。PMR1.4 以上の HIP は将来の冠動脈イベントの独立した予測因子であることが判明している⁸⁾。

今回の研究では、冠動脈における HIP と PCI 後の pMI 発症の関連に関する検討を行った。

II. 対象・方法

2012 年 10 月から 2014 年 3 月にかけて当施設では PCI を施行した安定狭心症もしくは無症候性心筋虚血を有する 312 症例のうち、MRI での評価が困難と考えられる閉所恐怖症 (n=3)、高度石灰化病変 (n=84)、ステント内再狭窄病変 (n=47)、CABG 後症例(n=41)、永久ペースメーカーもしくは植え込み型除細動器を有する症例 (n=13) と MRI 画像が不鮮明であった症例 (n=3)、治療前の cTnT 基礎値の上昇し得る腎機能障害例 (血清クレアチニン値 ≥ 1.8 mg/dl, n=36) および治療前の cTnT 基礎値が測定できなかった症例(n=2)は対象から除外した。また、慢性閉塞性病変 (n=10)、血管径 2 mm 以上の分枝を有する分岐部病変 (n=9)、一期的に複数の病変に対して PCI を施行した症例(n=3)、PCI により冠動脈解もしくは側枝閉塞を来した症例 (n=2)、手技にロータブレーターを要した症例(n=2)に関しては、PCI 後の cTnT の評価が困難であるため除外とした。結果平均年齢 68 ± 11 歳の 57 症例 (男性 52 症例、女性 5 症例) を検討の対象とした。

各症例に関して、PCI 施行前に心臓 MRI 検査を

行い、PMR を測定し、PCI 施行前および施行後 24 時間で血清 cTnT 値を測定した。PCI 時には先だつて血管内超音波 (Intravascular ultrasound: IVUS) を用いて病変部を観察した。PCI 中の slow flow もしくは no reflow 現象の有無についても評価対象とした。

表 1 対象患者のフローチャート

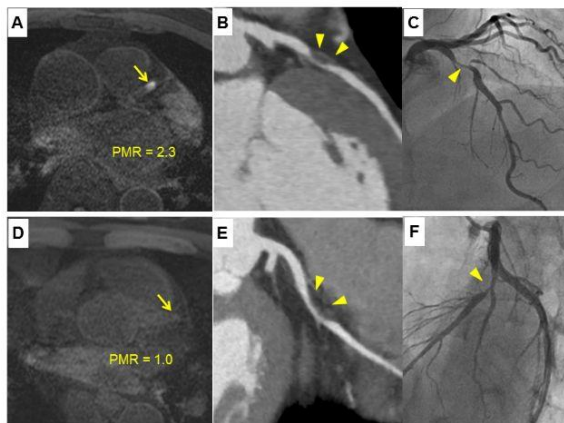
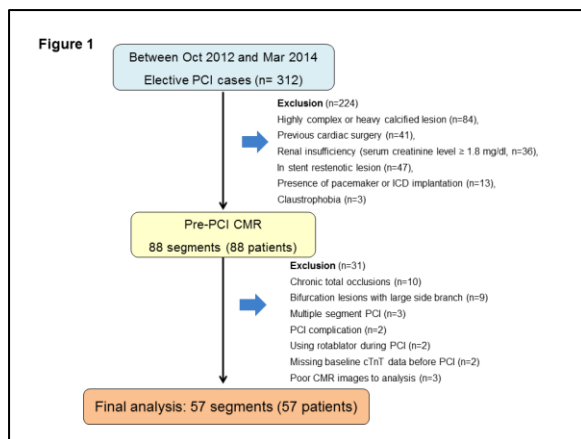


図 1 pMI 合併例 および非合併例における各画像所見

A~C: pMI 合併例における MRI 画像および PMR 値、冠動脈 CT 画像、冠動脈造影

D~F: pMI 非合併例における MRI 画像および PMR 値、冠動脈 CT 画像

III. 結果

今回の検討では、pMI は 57 症例中 15 症例(26%)での合併が認められた。pMI 合併群および非合併群では冠危険因子や薬物治療の内容をはじめとした患者背景には有意差は認められず、治療前の cTnT 基礎値に関しても両群で有意差は認めなかったが、PCI 後の血清 cTnT 値に関しては有意差を持って pMI 合併で高値であった(0.131 [0.094–0.171]

ng/ml vs. 0.025 [0.020–0.039] ng/ml, $p < 0.0001$)。また、全病変でステント植え込みが行われたが、治療の対象となった病変における type B2/C 病変の割合、分岐部病変の割合および植え込まれたステント数、ステント径に関しても両群で有意差は認めなかった。PCI 中の slow flow もしくは no reflow 現象に関しては、pMI 群で有意に多く認められた(27% vs. 5%, $p=0.036$)。興味深いことに PCI 標的的病変における PMR は pMI 合併群で非合併群と比較して有意に高かった。(1.3 [1.1–2.0] vs. 1.0 [0.8–1.2], $p=0.014$)

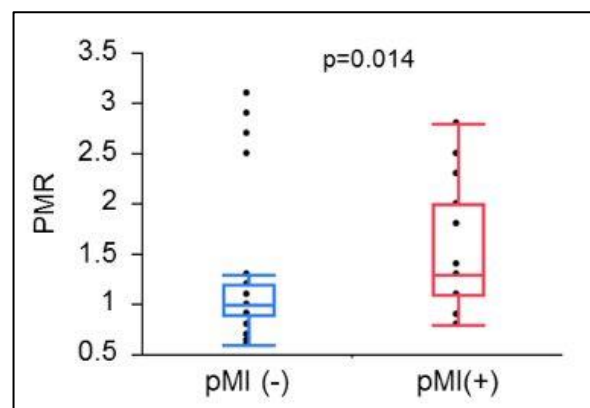


図 2 pMI 非合併群および合併群における標的的病変での PMR 値

pMI 予測における PMR 値に関する ROC 曲線では、PMR のカットオフ値が 1.3 で AUC が 0.71 となり、感度 67%、特異度 86%の結果であった。単変量解析では IVUS での attenuation (180 度以上の attenuation)、プラーク面積、血管径、remodeling index > 1.05 および PMR 値 1.3 以上が pMI 合併と有意に相関しており、多変量解析では PMR 値 1.3 以上が pMI 発症と最も強い相関を示した(odds 比 6.96; 95%信頼区間 1.12 to 53.53; $p = 0.037$)。IVUS での remodeling index > 1.05 は odds 比 3.25; 95%信頼区間 0.62–19.3; $p=0.160$ 、180 度以上の attenuation は odds 比 4.59; 95%信頼区間 0.97–24.5; $p = 0.055$)であった。

IV. 考察

今回我々が行った検討では、非造影 T1 強調画像心臓 MRI 画像における PMR 値以上のプラークを有する冠動脈硬化病変では、pMI 合併のリスクが高いと考えられることが示された。pMI 合併機序は側枝閉塞や冠動脈解離、急性ステント閉塞と多岐にわたるものの、病変部のバルーン拡張やステント留置

時の病変遠位部の血管塞栓が最も多いと考えられている³⁾。pMIはPCI施行例の5–30%の症例に認められるが、長期的な心血管イベントと関連すると報告されているため高リスク症例の層別化を行うことは非常に重要な課題である。そのためこれまでもIVUSや血管内視鏡、光干渉断層法(optic coherence tomography: OCT)などを用いた評価法を用いた検討がこれまで多くなされてきた。しかしながら、それらの検査法に関しては主義が侵襲的であるということや、PCI施行前に行うことができないため事前に高リスク症例の層別化に用いることができないという点が問題点として挙げられる。また冠動脈CTに関してもこれまでに多くの報告がなされているものの、腎機能障害を有する症例では検査施行が困難である場合があるという短所がある。一方で今回我々が用いた非造影T1強調画像心臓MRI検査では、造影剤使用なしに前述の如く他のモダリティで得られる、これまでに有用性の確立されている情報とも関連性のある、重要な所見を得ることができるため、臨床安全かつ非常に有用な検査であると考えられる。

V. 結論

非造影T1強調画像心臓MRI画像を用いた冠動脈HIP評価法は、低侵襲かつ定量的な評価法であり、不安定動脈硬化巣の新たな検査法である。PCI後のpMI発症の高リスク症例の層別化を行うことができる、非常に有用な検査であると考えられる。

VI. 研究協力者

野口暉夫・国立循環器病研究センター・心臓血管内科医長

浅海泰栄・国立循環器病研究センター・心臓血管内科医長

藤原玲子・国立循環器病研究センター・心臓血管内科専門修練医

森田佳明・国立循環器病研究センター・放射線診療部

VII. 参考文献

- 1) Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
- 2) Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ,

Holmes DR, Jr., Rihal CS. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1765-70.

- 3) Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011;364:453-64.
- 4) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:620-33.
- 5) Novack V, Pencina M, Cohen DJ et al. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2012;172:502-8.
- 6) Choudhury RP, Fuster V, Fayad ZA. Molecular, cellular and functional imaging of atherothrombosis. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:913-25.
- 7) Kawasaki T, Koga S, Koga N et al. Characterization of hyperintense plaque with noncontrast T(1)-weighted cardiac magnetic resonance coronary plaque imaging: comparison with multislice computed tomography and intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:720-8.
- 8) Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A et al. High-intensity signals in coronary plaques on noncontrast t1-weighted magnetic resonance imaging as a novel determinant of coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:989-99.