
研究助成業績報告集

2015（平成 27）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	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 100mg／アムロジピン 10mg 配合錠の有効性に関する検討—	岩嶋 義雄	1
2	D-SPECT 日本人正常マップ策定の為の多施設共同研究	木曾 啓祐	7

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 100mg/アムロジピン 10mg 配合錠の有効性に関する検討—

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 2014」(JSH2014) [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 [2], JSH2014 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]。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 [3, 4], 効果的な併用であると考えられる [5]。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錠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、イルベサルタン 100mg+アムロジピン 10mg 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、腎機能の推移を検討した。

II. 対象・方法

1) 対象

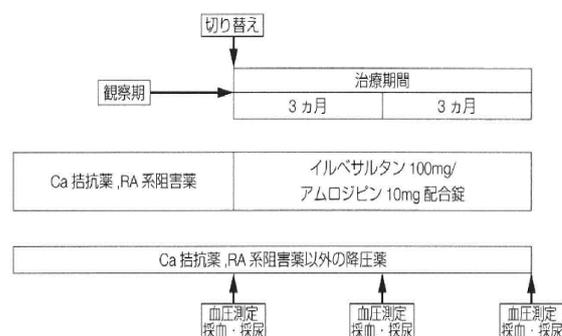
国立循環器病研究センター外来通院中で、2 剤以上の降圧薬にて診察室血圧かつ/あるいは家庭血圧が目標血圧に到達していない本態性高血圧患者 25 名を対象とした。

2) 方法

本試験の観察・検査スケジュールを図 1 に示す。Ca 拮抗薬ならびに RA 系阻害薬をイルベサルタン 100 mg/アムロジピン 10mg (IRB+AML : アイミクス

配合錠®HD) に変更した。変更前後でのウォッシュアウト期間は設けていない。変更前、3 ヶ月目、6 ヶ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。

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て平均値で評価した。家庭血圧は、上腕カブ・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 1 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 (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 Alc [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 [6, 7] を用いて推定糸球体濾過量 (eGFR) を算出した。糖尿病 [8] や慢性腎臓病 (CKD) [9] 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、1 日朝 1 回服用とした。目標血圧値の達成は、JSH2014 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、高齢者では 140mmHg 未満、135mmHg 未満、糖尿病・蛋白尿陽性の慢性腎臓病

(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 t 検定 (paired t test) または反復測定分散分析 (repeatedmeasured ANOVA) 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. 総数25名を対象とし, 平均年齢64.8歳, 男性が15名であった. 5名に脳梗塞の既往があり, 12名に糖尿病, 8名に蛋白尿陽性のCKDを合併していた. また, 25名中全員にCa拮抗薬とRA系阻害薬であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB), 3名にサイアザイド系利尿薬, 1名にループ利尿薬, 7名に β 遮断薬, 1名に α 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Ca拮抗薬とARBの内訳と用量を表1に示す. 変更前に11名にアムロジピン10mgが投与されていたが, 5mg錠を1日2錠2回の分割で服用していた.

2) 降圧効果

変更前の血圧値および変更前と比較した3ヵ月目, 6ヵ月目での血圧変化度を表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. Ca拮抗薬とARBをIRB+AMLに変更したところ, 変更前に比べて, 診察室血圧, 早朝ならびに就寝前の家庭血圧は有意に低下した. 家庭の収縮期血圧の朝晩較差(早朝-就寝前)は変更により有意に小さくなった. 診察室の心拍数は, 変更前に比べて, 3ヵ月目では有意に低下したものの, 6ヵ月目では有意な変化は認めなかった.

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, RA: レニンアンジオテンシン.

年齢, 歳	64.8±13.8
性別, 男/女 (n)	15/10
高血圧罹患歴, 年	19.7±11.8
喫煙, 非喫煙/禁煙/喫煙 (n)	15/6/4
CVD 既往, n	
心筋梗塞	0
脳梗塞	5
糖尿病, n	12
蛋白尿陽性のCKD, n	8
BMI, kg/m ²	26.0±3.8
降圧薬	
投与薬剤数	2.4±1.1
投与薬の内訳	
Ca拮抗薬, n	25
Ca拮抗薬の内訳, n	
アムロジピン5mg/10mg	12/11
アゼルニジピン16mg	2
RA系阻害薬, n	25
RA系阻害薬の内訳, n	
イルベサルタン100mg	8
オルメサルタン20mg/40mg	6/1
カンデサルタン8mg	5
テルミサルタン40mg	2
ロサルタン50mg/100mg	1/2
β 遮断薬, n	7
α 遮断薬, n	1
サイアザイド系利尿薬, n	3
ループ利尿薬, n	1
アルドステロン拮抗薬, n	1

変更前の降圧目標の達成は, 診察室血圧で25名中3名(12.0%), 早朝の家庭血圧で5名(20.0%), 就寝前の家庭血圧で7名(28.0%)であった. 降圧目標の達成率は, 変更前と比較して, 診察室血圧(図2a), 早朝の家庭血圧(図2b), 就寝前の家庭血圧(図2c)のすべてで有意に上昇した.

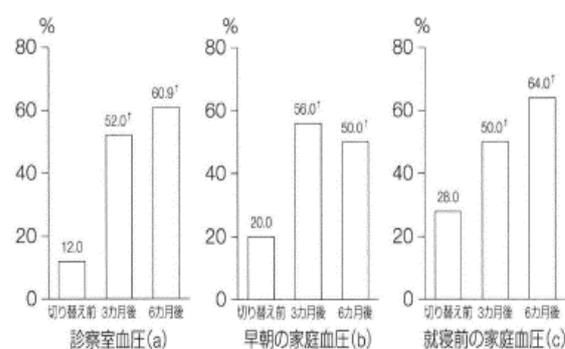


図2. 治療前後の診察室血圧 (a), 早朝家庭血圧 (b), 就寝前家庭血圧 (c) での降圧目標血圧の達成率はパーセントで表示. * $p<0.01$ vs. 変更前

3) 電解質, 内分泌・代謝パラメータ, 腎機能の変化

変更前に比べて, 体重および電解質 HbA1c, eGFR は有意に変化しなかったが, 総コレステロール, LDL コレステロール, HOMA index, 尿酸値尿蛋白, 尿中アルブミン, BNP は有意に低下した(表2).

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)・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。

*P < 0.05, †P < 0.01 versus 変更前 by paired t test

#反復分散分析で検定, † 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。

	変更前	3ヵ月目	6ヵ月目	p [†]
診察室血圧				
SBP, mmHg	143±10	-14±16 [†]	-16±20 [†]	<0.01
DBP, mmHg	80±12	-6±12*	-6±11*	<0.05
心拍数, bpm	72±12	-4±9*	1±11	<0.05
家庭血圧, 早朝				
SBP, mmHg	140±11	-12±11 [†]	-12±13 [†]	<0.01
DBP, mmHg	83±13	-7±7 [†]	-7±7 [†]	<0.01
家庭血圧, 就寝前				
SBP, mmHg	137±13	-11±11 [†]	-8±13 [†]	<0.01
DBP, mmHg	80±13	-8±8 [†]	-5±9 [†]	<0.01
家庭でのSBPの朝晩較差				
早朝-就寝前, mmHg	3.0±9.2	-1.2±8.6	-4.6±11.2 [†]	<0.01
体重, kg	68.9±12.0	0.3±0.5	-0.1±0.3	0.75
血清ナトリウム, mEq/l	141±2	-0.5±1.6	-0.7±1.6*	0.11
血清カリウム, mEq/l	4.3±0.4	0.11±0.38	0.11±0.25	0.19
総コレステロール, mg/dl	196±31	-9.1±18.6 [†]	-12.0±19.0 [†]	<0.01
LDL-コレステロール, mg/dl	112±30	-10.0±14.9 [†]	-13.7±14.1 [†]	<0.01
血清尿酸値, mg/dl	7.11±1.15	-0.68±0.96 [†]	-0.76±0.91 [†]	<0.01
HbA1c, %	6.08±0.97	-0.08±0.30	-0.14±0.51	0.24
HOMA index	4.17±2.98	-1.15±2.68 [†]	-1.31±2.65*	<0.05
eGFR, ml/min/1.73m ²	63.1±20.7	1.43±4.96	1.97±5.85	0.16
蛋白尿≥+1, n	8	-4 [†]	-4 [†]	<0.05
尿中アルブミン, mg/g Cr [†]	188.2±501.1	-88.4±284.4 [†]	-89.8±226.6 [†]	<0.05
BNP, pg/ml [†]	60.9±120.8	-8.7±14.0 [†]	-19.8±40.0 [†]	<0.01

4) 変更前のCa拮抗薬投与量での比較

変更前のCa拮抗薬の投与量(表3)で, 通常量群(アムロジピン5mgまたはアゼルニジピン16mg; n=14)と高用量群(アムロジピン10mgを朝夕分割; n=11)の2群に分けて検討した, 両投与群の降圧効果, 内分泌・代謝パラメータ, 腎機能の変化を表4に示す。

表3 変更前のCa拮抗薬とRA系阻害薬の投与量の内訳・数値は実数(n), Ca拮抗薬: カルシウム拮抗薬

	Ca拮抗薬	
	通常量群	高用量群
	アムロジピン 5mg/ アゼルニジピン 16mg	アムロジピン 10mg (5mg錠を1日2錠2回分割投与)
カンデサルタン	8mg	2
ロサルタン	50mg	0
	100mg	0
オルメサルタン	20mg	2
	40mg	0
テルミサルタン	40mg	2
イルベサルタン	100mg	8

Ca拮抗薬の通常量からアムロジピンを高用量に増量した群(通常量群)では診察室ならびに家庭血圧の有意な降圧を認めたのに対して, アムロジピンの1日投与量はそのまま, 投与方法を1日1回服用に変更した群(高用量群)では, 変更前に比べて, 3ヵ月後は診察室の収縮期血圧ならびに就寝前の家庭血圧の有意な降圧を認めたものの, 6ヵ月後では有意な変化は認めなかった。家庭の収縮期血圧の朝晩較差は,

通常量群では有意に小さくなったものの, 高用量群では有意な変化はなかった。また, 両群ともに, 変更前と比較して, 尿酸値, BNPは有意に低下したが, HOMA indexと尿中アルブミンはそれぞれ高用量群と通常量群のみで低下した。

表4 変更前のCa拮抗薬投与量別でみた, 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・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 *p<0.05, †p<0.01 versus baseline by paired t test, #反復分散分析で検定 † ログ変換して比較, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, 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。

	Ca拮抗薬通常量群(n=14)				Ca拮抗薬高用量群(n=11)			
	変更前	3ヵ月目	6ヵ月目	p [†]	変更前	3ヵ月目	6ヵ月目	p [†]
診察室血圧								
SBP, mmHg	146±9	-16±14 [†]	-24±20 [†]	<0.01	140±11	-12±16 [†]	-9±17	<0.05
DBP, mmHg	82±8	-6±11	-10±10 [†]	<0.01	78±16	-7±13	-3±10	0.14
家庭血圧, 早朝								
SBP, mmHg	142±12	-16±9 [†]	-17±13 [†]	<0.01	137±10	-8±13	-6±14	0.08
DBP, mmHg	83±13	-9±8 [†]	-9±5 [†]	<0.01	83±14	-4±6	-3±8	0.07
家庭血圧, 就寝前								
SBP, mmHg	139±15	-14±10 [†]	-10±13 [†]	<0.01	134±15	-7±13 [†]	-5±13	<0.05
DBP, mmHg	81±13	-10±8 [†]	-7±4 [†]	<0.01	80±15	-5±9 [†]	-2±12	<0.05
家庭でのSBPの朝晩較差								
早朝-就寝前, mmHg	3.0±8.5	-2.3±4.9	-7.3±7.6	<0.05	2.9±10.0	-0.7±11.4	-1.1±14.4	0.49
体重, kg	7.05±0.97	-0.82±1.10 [†]	-0.72±1.11 [†]	<0.05	7.18±1.36	-0.52±0.81 [†]	-0.81±0.86 [†]	<0.01
HbA1c, %	6.13±0.73	-0.12±0.21 [†]	-0.09±0.37	0.41	6.03±1.12	-0.05±0.38	-0.18±0.64	0.40
HOMA index	3.82±2.40	-0.28±1.14	-0.73±1.67	0.24	4.54±3.58	-2.08±3.55 [†]	-1.95±3.37 [†]	<0.05
eGFR, ml/min/1.73m ²	63.5±18.9	1.68±5.27	0.80±6.45	0.51	62.7±23.3	1.15±4.81	3.20±5.11	0.11
蛋白尿≥+1, n	3	-2	-2	0.06	5	-2	-2	0.13
尿中アルブミン, mg/g Cr [†]	125.4±191.3	-88.9±113.0 [†]	-77.4±106.9 [†]	<0.05	256.3±708.8	-108.5±401.9 [†]	-103.9±315.0	0.11
BNP, pg/ml [†]	90.9±158.5	-9.4±17.6 [†]	-30.5±52.1 [†]	<0.01	21.89±18.74	-8.0±8.9 [†]	-7.1±9.3	<0.05

IV. 考察

Ca拮抗薬と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, Ca拮抗薬とARBをイルベサルタン100mgとアムロジピン10mgの配合錠に変更し, 6ヵ月間投与した。切り替えに伴う有害事象や, 電解質への悪影響は認めず, 診察室ならびに家庭血圧, 目標降圧達成率, インスリン抵抗性, 脂質代謝, 尿酸値, 尿中アルブミン, BNPの改善を認めた。

Ca拮抗薬と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た[3, 4, 10]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から[11-13], 望ましい組み合わせであると考えられている。

RA系阻害薬, とくにARBは, アンジオテンシンIIタイプ1受容体に特異的に結合し, 血管収縮, 体液貯留, 交感神経活性を抑制することで降圧効果を発揮する。イルベサルタンは, アンジオテンシンIIタイプ1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]。ロサルタン, バルサルタン, イルベサルタン,

カンデサルタン,テルミサルタン,エプロサルタン(本邦では上市されていない),オルメサルタンの降圧効果を検討したメタ解析の結果では,診察室血圧,24 時間血圧の平均値,起床時並びに就寝中血圧でのイルベサルタンの降圧効果はオルメサルタンに次いで優れていた[15].また,アムロジピンの降圧効果は用量依存性であり,10mg への増量によりさらなる降圧効果が期待できる[16].アムロジピンとイルベサルタンの併用は優れた降圧効果をもたらすことが報告されており[17-19],本研究においても,イルベサルタン 100mg とアムロジピン 10mg の配合錠は良好な降圧効果と目標降圧達成率の改善を認めている.

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[20],糖・脂質改善効果[21-23]や尿酸低下作用[24]が報告されている.ほかにも,心臓左室拡張能の改善作用[25]や心臓肥大の退縮効果[26],アルブミン尿減少[27],降圧効果とは独立した腎保護作用[28]が報告されている.その脂質改善効果は,PPAR- γ 活性化による LDL コレステロール受容体の発現亢進を介した機序が考察されている[23].Ca 拮抗薬は糖・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,イルベサルタンのインスリン抵抗性・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.また,腎機能のマーカーである eGFR は有意な変化は認められなかったが,尿中アルブミンは有意に減少している.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 単独投与を比較した NICE-combi 試験[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,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.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[9].したがって,イルベサルタン 100mg とアムロジピン 10mg の併用は腎保護効果が期待できる効果的な組み合わせである可能性がある.

変更前の Ca 拮抗薬の投与量で,Ca 拮抗薬の通常量からアムロジピンを高用量に増量した群と,アムロジピンの 1 日投与量はそのままで,投与方法を 1 日 1 回服用に変更した群に分けて検討したところ,アムロジピンを増量した群では診察室ならびに家庭血圧の降

圧を認めたものの,投与方法を変更した群では変更後 6 か月後での血圧の変化は認めなかった.一方で,血圧変動性の指標の一つである朝晩較差は,通常量からの切り替えでは有意に小さくなり,高用量からの切り替えでは有意な変化は認めなかった.アムロジピンの半減期は 36 時間と長く,アムロジピン 10mg は 1 日 1 回(朝あるいは夜)もしくは 1 日 2 回(朝・夜)に分けて服用しても,降圧効果は同等で,24 時間にわたり維持される[30].したがって,アムロジピン 10mg を含有する配合錠の服用は,Ca 拮抗薬の増量では良好な降圧効果が,服用方法の変更では降圧は維持されつつ血圧変動性への悪影響はないと考えられる.また,両群ともに尿酸値と BNP の低下を認めたことから,イルベサルタン 100mg/アムロジピン 10mg の配合錠の使用は,アドヒアランスの改善だけでなく,尿酸改善・心保護効果が期待できる可能性がある.

V. 結論

Ca 拮抗薬と 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,イルベサルタン 100mg とアムロジピン 10mg を含有した配合錠(アイミクス®配合錠 HD)への切り替えは,良好な降圧効果をもたらし,電解質に悪影響を与えず,脂質代謝,尿酸値を改善し,心・腎保護的にはたらく可能性が示された.同配合錠は,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	帝京大学福岡医療技術学部 医療技術学科・学科長
林 真一郎	国立循環器病研究センター 高血圧・腎臓科・医員
楠 博	国立循環器病研究センター 高血圧・腎臓科・医員

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. 日本高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014). 日本高血圧学会. 2014.
- 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) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150:604-612.
- 7) 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.
- 8) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26:S5-20.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 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) Croom KF, Curran MP, Goa KL, Perry CM. Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy. *Drugs.* 2004; 64:999-1028.
- 15) Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2007; 25:1327-1336.
- 16) 伊藤正明, 宮川政昭, 吉田克己, 内膳廉. アムロジピン 10mg/日への増量による降圧効果の検討—後ろ向き観察研究の報告—. *PROGRESS IN MEDICINE* 2010; 30:1391-1397.
- 17) 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.
- 18) 島田和幸, 小室一成, 松原弘明, ほか. イルベサルタンとアムロジピンと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.
- 19) 島田和幸, 小室一成, 松原弘明, ほか. 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Yagi S, Takashima A, Mitsugi M, et al. Effect of combination tablets containing amlodipine 10 mg and irbesartan 100 mg on blood pressure and cardiovascular risk factors in patients with hypertension. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11:83-88.
- 23) 赤堀弘. 生活習慣病に対するイルベサルタンの血清脂質代謝改善および動脈硬化進展抑制効果. 血圧. 2012; 19:816-822.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens.* 2001; 19:1167-1176.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351:1941-1951.
- 30) 石光俊彦, 福田博文, 内田昌子, ほか. 高血圧患者における高用量の長時間作用型 Ca 拮抗薬の服用時間に関する検討— Trial for Administration Method of Amlodipine 10 mg (TRAD10)—. 血圧. 2011; 18:1117-1122.

D-SPECT 日本人正常マップ策定の為の多施設共同研究

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

近年米国を中心に心臓核医学領域においては半導体検出器を備えた心臓専用の新型ガンマカメラ「D-SPECT」が利用され始め、大きな反響を得ている。

日本においても平成 25 年 4 月によりやく薬事承認され、当センターでも本邦第 5 施設目として平成 27 年 1 月に導入され、翌 2 月より臨床使用を開始している。

D-SPECT について公表されている機器性能は、従来のガンマカメラと比較して空間分解能及びガンマ線検出感度の大幅な向上が得られており¹、「RI 投与量の減量」や「短時間収集」が可能になると言われている^{2,3}。また従来のガンマカメラでは臥位で撮影するのに対して本機種では座位で撮影をする点も大きな相違点の一つである。

その空間分解能の向上により、従来のガンマカメラで撮影された画像と比較すると心筋壁の厚みが薄くなり、さらには細かい血流異常も検出できるようになっている。さらには撮影体位の違いから、従来では横隔膜による吸収アーチファクトに起因する下壁領域の相対的血流低下所見が正常例でも散見されたが、本機種ではその頻度がかなり低減されているようであり、以上のように画像そのものが従来機種で撮影されたものと大きく異なってきている。

心筋血流 SPECT における画像評価は主に RI 集積の程度を視覚的に評価することで行われるが、そのみでは主観的な評価であるため、その評価に一定の客観性を付加するため、近年では血流異常の程度や分布を正常者の血流分布のデータベース(=normal database: NDB)と照らし合わせて自動的に計測した指標(例: 負荷時血流異常スコア=summed stress

score: SSS, 安静時血流異常スコア= summed rest score: SRS, 負荷・安静血流異常スコア差= summed difference score: SDS [=SSS-SRS]) が重要な補助診断所見として用いられている⁴。しかし、上記のように本機種では従来機種とは心筋血流分布が大きく異なることが予想されるため、従来機種で蓄積された NDB^{5,6}を用いた自動計測は誤診につながる恐れからその利用は推奨されていない。さらに、D-SPECT にデフォルトで導入されている NDB は体格の大きく異なる欧米人を対象としており、日本人への適用はこれも誤診を招くため推奨されていない。

そこで、今回、日本人を対象にこの新型半導体ガンマカメラ「D-SPECT」で撮影された負荷心筋血流 SPECT の正常データを多施設から集計し、異常所見の自動検出用の対象データベースとなる NDB として利用できるように整備を行う。

II. 対象・方法

① 対象:

当センターにおいては 2015 年 2 月以降で半導体型ガンマカメラ: D-SPECT で撮影された負荷心筋血流 SPECT のうち、以下の項目を満たす所見を NDB の対象データとして登録する。

正常者の定義:

- 1) 冠動脈造影で<50%狭窄、あるいは冠動脈疾患存在の確率が低いために冠動脈造影の適応が無いと判断された症例。
- 2) 虚血を疑う安静時心電図所見がない。
- 3) 基礎疾患として心疾患がない。
- 4) 服薬治療を必要とする糖尿病がない。
- 5) 慢性腎臓病 (eGFR<45ml/min/1.73²) がない。

- 6) 左室駆出率正常 (EF>50%)
- 7) 局所壁運動異常を認めない。
- 8) 心電図同期収集に不適切な不整脈(心室性期外収縮や心房細動)がない。
- 9) 撮像時にアーチファクトの要因となり得る体動がない。

対象数については男女別で ^{201}Tl 及び 2 種類の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識製剤 (tetrofosmine: TF および sestamibi: MIBI) の計 3 種の RI 製剤において各群 10 名 (合計 30 名) を目標にエントリーする。

② 撮影器材:

半導体ガンマカメラ: SPECTRUM DYNAMICS 社製 D-SPECT

③ 撮影方法:

運動負荷・薬剤負荷のいずれの負荷法および ^{201}Tl 及び 2 種類の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識製剤のいずれの RI 核種においても D-SPECT によるメーカー推奨の 150 万カウントで設定された preset count 方式でリストモードでの撮影プロトコルを施行し、心電図同期収集も合わせて行う。

④ 画像再構成及び心機能計測:

ガンマカメラ附属のソフトウェアで行い、画像再構成においては QPS プログラムを利用する。

⑤ 心筋血流分布正常データベースの作成:

上記要領で作成された正常心筋血流データを多施設より集計し、日本人対象の NDB として現在 D-SPECT を利用している他施設や今後導入される施設においても利用できるよう、公開に向けて整備を行う。なお、本多施設共同研究の参加施設は本センターの他、日本大学、神戸大学、名古屋第二日赤病院、姫路循環器病センターであり、研究責任施設は日本大学で本センターのデータをはじめ、他施設から集められたデータはこちらで集計・解析される。なお、提出されるデータは連結可能な匿名化されたものである。

⑥ 比較検討項目:

本多施設共同研究で作成された NDB は D-SPECT に付属する QPS プログラムに新たに組み込み、その新たな NDB を元に臨床で撮影される各被験者の心筋血流指標 (SSS, SRS, SDS) の自動計測を行う。

比較検討項目としては、臨床例 20 例を対象に D-SPECT にデフォルトで導入されている欧米

人対象の NDB を用いた時の SSS/ SRS/ SDS の自動計測結果と今回作成した日本人 NDB を用いたそれら自動計測結果を比較し、相違点の出る領域やその程度なども明らかにする。

III. 結果

当センターからは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmine (TF): 10 例 (男性: 6 名、女性: 4 名)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (MIBI): 3 例 (男性: 1 名、女性: 2 名)、 ^{201}Tl : 19 例 (男性: 7 名、女性: 12 名) の計 32 名を多施設共同研究用 NDB 症例として登録した。

多施設から収集された正常症例の登録は完了したが、NDB の作成、特に登録された症例の中から不適症例を除外する共同作業に多大な時間を要してしまい、今回の研究期間においては $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF の NDB のみの完了となった。

当センターにおける臨床例: 連続 20 症例(男性=10 名・女性=10 名)の実症例において Default の NDB (D-NDB 群) と今回作成した日本人の NDB (J-NDB 群) とでそれぞれで自動計測された血流血流指標 (SSS, SRS, SDS) の比較を行った。

結果、左室全体 20 セグメントの SSS 及び SRS, SDS についてはいずれも D-NDB 群及び J-NDB 群の両者間に良好な相関を示した (SSS: $r=0.79$, $P<0.0001$, SRS: $r=0.84$, $P<0.0001$, SDS: $r=0.61$, $P<0.005$)。

しかし、各指標の比較においては SSS および SDS では有意差は認められなかったが、SRS については両群間で有意な差を認めた (D-NDB vs. J-NDB $=0.70\pm 1.98$ vs. 1.70 ± 2.60 , $P<0.01$)。

男女別では、男性の SRS で両群間に有意な差が認められた。 (0.40 ± 1.27 vs. 1.20 ± 1.62 , $P<0.05$)

さらに、領域別では「側壁領域」の SRS で両群間に有意な差が認められた。 (0.45 ± 1.79 vs. 0.90 ± 2.13 , $P<0.05$)

IV. 考察

Default で搭載されている欧米人を対象とした NDB (D-NDB) を利用したときと、今回新たに作成した日本人を対象にした NDB (J-NDB) との間では、20 例の同一症例においても特に安静時の血流異常スコア (SRS) で有意な差が認められ、特に男性や側壁領域でこの差異が有意であった。このような差が生じた主な理由としては日本人と欧米人の体格の差異が挙げられ、これによる吸収アーチファクトや散乱線の影響が異なることが推定される。

また、いずれの差においても J-NDB で算出した計測指標が D-NDB で算出された指標よりも高値であったことから、D-NDB を用いた自動計測指標では血流異常の程度を有意に過小評価する可能性が高いことが示唆された。

以上のような結果から、今後の臨床使用においては自動計測指標の対象 NDB としては今回作成した日本人向けの J-NDB を利用することが望ましいことは明白である。

今回は作成予定の 3 核種の内、1 核種のみしか多施設で利用できる NDB の作成が完了しておらず、今後は引き続き残りの 2 核種の NDB 作成を行う予定である。

V. 結論

新たな半導体ガンマカメラ : D-SPECT で収集された日本人正常データベース (NDB) の作成を行った。

この新たな NDB を利用して自動計測した血流異常スコアは Default で搭載されている欧米人の NDB を用いて計測した結果と有意差を持って異なっていることが判明し、今後の臨床利用においては日本人の NDB を利用することが肝要であることが示唆された。

VI. 研究協力者

東 将浩	国立循環器病研究センター 放射線部・医長
森田 佳明	国立循環器病研究センター 放射線部・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
井元 晃	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
寺川 裕介	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
清水 彰英	国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師
宮ノ尾井秀人	国立循環器病研究センター 放射線 部・診療放射線技師
濃野 祥史	国立循環器病研究センター 放射線部・診療放射線技師

VII. 参考文献

1)Erlandsson K, Kacperski K, van Gramberg D, et al. Performance evaluation of D-SPECT: a novel SPECT system for nuclear cardiology. Phys Med

Biol. 2009;54:2635-49.

2)Gambhir SS, Berman DS, Ziffer J, et al. A novel high-sensitivity rapid-acquisition single-photon cardiac imaging camera. J Nucl Med. 2009;50:635-43.

3)Nkoulou R, Pazhenkottil AP, Kuest SM, et al. Semiconductor detectors allow low-dose-low-dose 1-day SPECT myocardial perfusion imaging. J Nucl Med. 2011;52:1204-9.

4)Nakajima K, Matsuo S, Kawano M, et al. The validity of multi-center common normal database for identifying myocardial ischemia: Japanese Society of Nuclear Medicine working group database. Ann Nucl Med. 2010;24:99-105.

5)Nakajima K. Normal values for nuclear cardiology: Japanese databases for myocardial perfusion, fatty acid and sympathetic imaging and left ventricular function. Ann Nucl Med. 2010;24:125-35.

6)Nakajima K, Kumita S, Ishida Y, et al. Creation and characterization of Japanese standards for myocardial perfusion SPECT: database from the Japanese Society of Nuclear Medicine Working Group. Ann Nucl Med. 2007;21:505-11.