

降圧薬中止後の血圧変動についての検討 —アンジオテンシン II 受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の比較—

宮森 政志, 難波 靖治, 木村 佳穂

勤労者健康福祉機構岡山労災病院循環器科

(平成 20 年 8 月 18 日受付)

要旨: 目的: 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) であるアムロジピンは高血圧治療に広く使用され, 効果を認めている. 我々は, レニン・アンジオテンシン系が高血圧の発症に重要な役割を演じていると考えている. そこで, 我々は高血圧患者において降圧剤を 14 日間中止し血圧の変動を測定し, ARB 内服群では非内服群と比較して血圧の上昇が抑制されるか否かを検討した.

対象と方法: 対象は岡山労災病院に一年以上にわたり高血圧にて通院中の患者 94 例 (男性 49 例 女性 45 例 平均年齢 67.4 歳) である. 試験参加後に 2 週間すべての降圧剤を中止した. 定期外来受診時に血圧を測定し, さらに 2 週間の休薬後の同時刻に再度血圧を測定した. 血圧変動率 = (中止後の収縮期血圧 - 内服中の収縮期血圧) / 内服中の収縮期血圧 × 100 と規定した.

結果: ARB 非内服群では収縮期血圧の変動率は $16.1 \pm 1.7\%$ であったが, ARB 内服群では $10.7 \pm 3.4\%$ であり変動率は ARB 内服群で有意に低値であった. CCB 非内服群では収縮期血圧の変動率は $8.8 \pm 0.12\%$ であったが, CCB 内服群では $15.2 \pm 0.13\%$ であり変動率は CCB 内服群で有意に高値であった. ARB 単独内服群, ARB・CCB 併用群, CCB 単独内服群での収縮期血圧の変動率の検討では, ARB 単独内服群: $7.4 \pm 1.0\%$, ARB・CCB 併用群: $15.6 \pm 1.0\%$, CCB 単独内服群: $14.8 \pm 1.6\%$ であり, ARB 単独内服群では ARB・CCB 併用群に比べて有意に低値であった.

結論: 高血圧の治療において, メタボリックシンドロームの観点からは ARB を含めた治療は不可欠であると考え.

(日職災医誌, 57: 60—65, 2009)

—キーワード—

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB), カルシウム拮抗薬 (CCB), テルミサルタン, カンデサルタン, バルサルタン, アムロジピン, 高血圧

はじめに

今日, 日本には血圧 140/90mmHg を超える高血圧患者が 3,600 万人存在すると言われ, メタボリックシンドロームにおいても大きく注目を浴びている. 高血圧は心血管病, 脳血管障害, そして心不全の大きな危険因子である. 血圧が高くなると冠動脈疾患死亡率が高くなり¹⁾, さらに脳血管障害, 心血管障害のリスクを増加させる. 高血圧の合併症は慢性的な高血圧が臓器を傷害する終末像である. 高血圧の診断は非常に重要であり, 血圧を正常化させ合併症を予防することが極めて重要である. 以前より言われているようにレニン・アンジオテンシン (RA) 系に影響を与えるアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)

は血圧の調節に重要な役割を担っている. ACEI はアンジオテンシンを活性化に導く酵素を阻害する. 活性されたアンジオテンシンは動脈を狭小化する作用を有しているが, 非活性型にはその作用はない. 高血圧の治療において, ACEI と ARB は心不全, 慢性腎疾患, 冠動脈疾患をもっている患者に選択される. また, β 遮断剤は頻脈, 急性の心臓発作をもつ高血圧患者に選択されることがある. Val-HeFt (Valsartan Heart Failure Trial)²⁾, CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity)³⁾, VALUE (The Valsartan Antihypertensive drugs Long-term Use Evaluation)⁴⁾ は ARB の有効性を証明した試験である. 一方, CAMELOT (The Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis)⁵⁾ では

表 1 Baseline Characteristics of Study Subjects

variable	All subjects (n = 91)	ARB group (n = 63)	non ARB group (n = 28)	CCB alone group (n = 26)	ARB alone group (n = 38)	ARB・CCB group (n = 25)
Age	67.4 ± 7.0	66.8 ± 6.7	68.6 ± 7.6	69.6 ± 7.7	67.3 ± 6.4	66.2 ± 7.2
Sex (M/F)	48/43	31/32	11/17	16/10	20/18	11/14
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 2.9	24.3 ± 2.7	24.9 ± 3.5	24.9 ± 3.6	24.2 ± 2.6	24.6 ± 2.8
SBP (mmHg)	130.7 ± 17.4	130.0 ± 17.4	132.0 ± 17.6	131.9 ± 18.1	132.0 ± 17.0	127.2 ± 17.9
DBP (mmHg)	74.9 ± 11.6	74.7 ± 11.6	75.3 ± 11.7	74.8 ± 11.7	74.8 ± 11.4	74.7 ± 12.0
HDL-C (mg/dl)	57.3 ± 23.0	57.0 ± 22.4	57.9 ± 25.0	58.1 ± 25.9	60.8 ± 26.2	51.3 ± 13.3
LDL-C (mg/dl)	116.4 ± 28.9	115.3 ± 29.9	118.7 ± 27.0	117.7 ± 26.4	108.8 ± 24.9	125.6 ± 34.2
Triglyceride (mg/dl)	148.4 ± 76.8	149.5 ± 84.4	145.9 ± 54.3	144.0 ± 55.9	135.8 ± 51.5	170.5 ± 51.5
Creatinine (mg/dl)	0.82 ± 0.31	0.78 ± 0.21	0.91 ± 0.38	0.90 ± 0.39	0.80 ± 0.28	0.75 ± 0.25
Length of the history of Hypertension (years)	5.6 ± 4.2	4.8 ± 3.6	7.3 ± 4.9	7.4 ± 5.1	4.4 ± 3.0	5.4 ± 4.3

Data are mean ± SD. BMI, Body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ARB・CCB group, ARB・CCB combination treatment group

ACEIであるエナラプリルに対してカルシウム拮抗剤 (CCB)であるアムロジピンの有効性が証明され、アムロジピンの降圧効果を越えた動脈硬化抑制作用が示されている。また、TROPHY (Trial Of Preventing Hypertension)⁶⁾では正常高値血圧症例でカンデサルタン内服群の高血圧の発症抑制効果が示されている。これらより現在、ARBとアムロジピンは高血圧治療に広く使用され効果を認めている。近年さらにACEIとCCBに関する様々なデータが示されてきている。しかし、他の危険因子がない高血圧の本質的な治療に関して、RA系の遮断薬とCCBのどちらが優れているかというデータは示されていない。我々は、RA系が高血圧の発症に重要な役割を演じていると考え、高血圧患者において降圧剤を14日間中止し血圧の変動を測定し、ARB内服群では非内服群と比較して血圧の上昇が抑制されるか否かを検討した。

方 法

対象症例

まず、研究開始に当たって、岡山労災病院倫理委員会において審査を受け承認を得た。

対象は岡山労災病院に一年以上にわたり高血圧にて通院中の患者94例(男性49例 女性45例 平均年齢67.4歳)である。一年以上、降圧剤の変更がない患者を対象に2007年6月より8月の間の定期外来受診時に試験を開始した。試験参加後に2週間すべての降圧剤を中止した。(1)二次性高血圧が疑われる患者、(2)炎症性疾患、悪性新生物、感染性疾患に罹患している患者、(3)糖尿病を有する患者、(4)抗不整脈薬、抗狭心症薬、ジキタリス製剤、ステロイドホルモン、免疫抑制剤、低用量のアスピリン以外の非ステロイド系抗炎症剤、甲状腺ホルモン、インスリン、その他血圧に影響を与える製剤を使用中の患者、(5)心筋梗塞(発症後52週以内)、狭心症(24週以内に経カテーテル治療や冠動脈のバイパス術を施行)、不安定狭心症の患者、(6)臨床問題となる弁膜症を有している患者、(7)脳血管障害の既往を有する患

者、(8)末梢性動脈疾患の患者、(9)重度の心不全患者、(10)重度の腎不全患者、(11)妊娠している患者、(12)その他、主治医が不適当と判断した患者は除外した。対象患者には研究の趣旨と、口頭および文書による説明を行い、同意書の提出を得た。

血圧測定

定期外来受診時に血圧を測定し、さらに2週間の休業後の同時刻に再度血圧を測定した。測定は日本光電社製：BSM-2301を使用し、5分間安静座位の後に2分おきに計5回測定した。測定値の最高値と最低値を除いた3回の平均値を記録し、血圧の変動率を算出した。血圧変動率=(中止後の収縮期血圧-内服中の収縮期血圧)/内服中の収縮期血圧×100と規定した。

結 果

外来通院中の94例を対象としたが、そのうちの3例が同意を撤回し最終的には91例を本試験の解析の対象とした。91例の中止前の血圧は130.7±17.4/74.9±11.6 mmHgであり日本高血圧学会のガイドラインである目標血圧を達成していた。ARB内服群は63例でARB非内服群は28例であった。また、CCB内服群は51例、CCB非内服群は40例であった。また、CCB単独内服群(CCBを内服しているがARBは内服していなかった患者群)は26例、ARB単独内服群(ARBを内服しているがCCBは内服していなかった患者群)は38例、ARB・CCB併用群は25例であった。各群では高血圧の罹患年数に有意差が認められるものの、その他の因子には有意差がなかった(表1)。ARB単独内服群の中では、バルサルタン内服群は13例、カンデサルタン内服群12例、テルミサルタン内服群は11例、ロサルタン内服群1例、オルメサルタン内服群2例であった。これらにも高血圧の罹患年数に有意差があるものの、その他の因子には有意差がなかった(表2)。

ARB非内服群では収縮期血圧の変動率は16.1±1.7%であったが、ARB内服群では10.7±3.4%であり変動率

表2 Baseline Characteristics of ARB subgroup subjects

variable	Valsartan alone group (n = 13)	Candesartan alone group (n = 12)	Telmisartan alone group (n = 11)
Age	64.4 ± 6.9	67.6 ± 8.0	67.5 ± 4.5
Sex (M/F)	4/9	6/6	8/3
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 1.9	23.1 ± 2.6	24.9 ± 2.9
SBP (mmHg)	130.8 ± 13.5	125.7 ± 17.0	135.5 ± 16.7
DBP (mmHg)	70.8 ± 6.3	75.6 ± 11.7	75.3 ± 14.0
HDL-C (mg/dl)	58.9 ± 15.4	55.6 ± 14.6	58.7 ± 17.1
LDL-C (mg/dl)	99.9 ± 18.0	111.2 ± 27.8	116.2 ± 28.4
Triglyceride (mg/dl)	133.1 ± 60.4	146.7 ± 44.7	134.0 ± 53.0
Creatinine (mg/dl)	0.77 ± 0.17	0.81 ± 0.46	0.79 ± 0.16
Length of the history of Hypertension (years)	6.5 ± 3.5	3.3 ± 1.4	3.5 ± 2.5

Data are mean ± SD. BMI, Body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

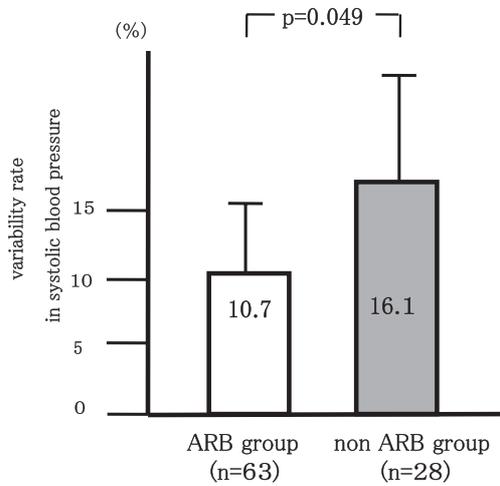


図1 The variability rates of systolic blood pressure for the ARB group were significantly lower than the non ARB group.

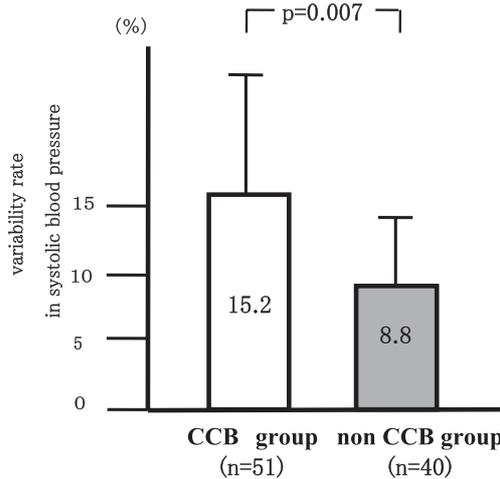


図2 The variability rates of systolic blood pressure for the CCB group were significantly higher than the non CCB group.

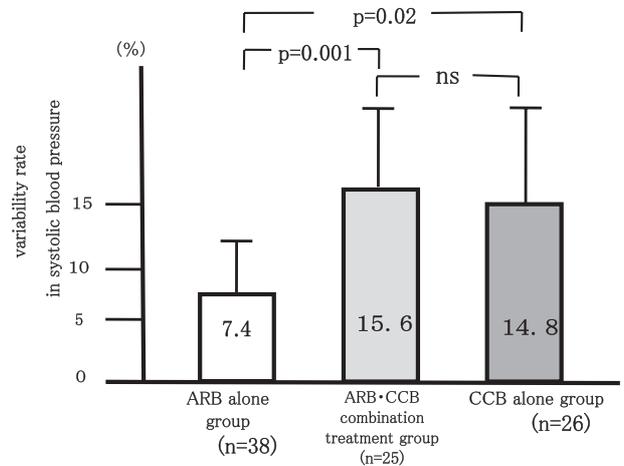


図3 The variability rates of systolic blood pressure for the ARB alone group were significantly lower than the ARB · CCB combination treatment group or than the CCB alone group. The variability rates of systolic blood pressure for the CCB alone group were not significantly different from that for the ARB · CCB combination treatment group.

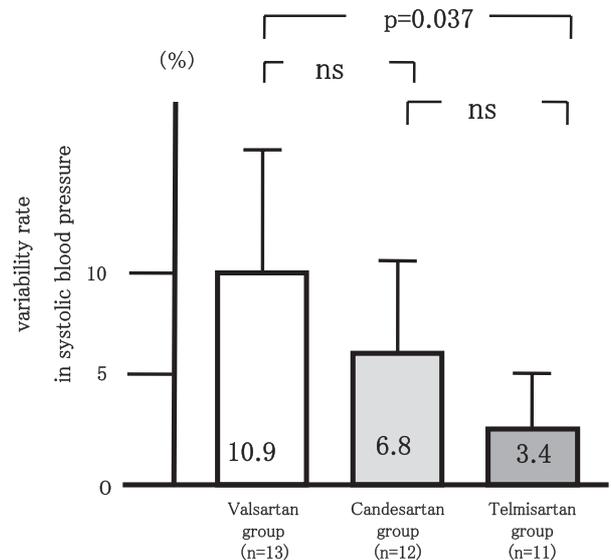


図4 The variability rate in the telmisartan subgroup was significantly lower than that in the valsartan subgroup.

は ARB 内服群で有意に低値であった (図 1)。

CCB 非内服群では収縮期血圧の変動率は $8.8 \pm 0.12\%$ であったが、CCB 内服群では $15.2 \pm 0.13\%$ であり変動率は CCB 内服群で有意に高値であった (図 2)。ARB 単独内服群、ARB・CCB 併用群、CCB 単独内服群での収縮期血圧の変動率の検討では、ARB 単独内服群： $7.4 \pm 1.0\%$ 、ARB・CCB 併用群： $15.6 \pm 1.0\%$ 、CCB 単独内服群： $14.8 \pm 1.6\%$ であり、ARB 単独内服群では ARB・CCB 併用群に比べて有意に低値であったが、CCB 単独内服群では ARB・CCB 併用群に対して有意差はなかった (図 3)。

ARB 間での収縮期血圧の変動率を比較検討した。バルサルタン群： $10.9 \pm 1.2\%$ 、カンデサルタン群： $6.8 \pm 1.0\%$ 、テルミサルタン： $3.4 \pm 0.8\%$ であり、テルミサルタン群ではカンデサルタン群との比較では有意差は見られなかったが、バルサルタン群との比較ではテルミサルタン群での変動率は有意に低値だった (図 4)。

考 察

心血管疾患の発症を予防するためには高血圧の治療は重要である。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2004 では第一ステップとして CCB、ARB/ACEI または少量の利尿剤が推奨され、実際の臨床でも CCB、ARB/ACEI が第一選択として広く使用されている。CCB の有用性を示す試験や ARB の有用性を示す試験が多数報告されている。また、VALUE 試験では CCB と ARB の直接比較によりいずれが優れているかの検討を行っているが、残念ながら結論はでていない。高血圧の発症に RA 系が関与していることは、以前より報告されている⁷⁾。ARB であるカンデサルタン、プラセボを用いての 772 例での TROPHY 試験ではカンデサルタン使用群でその後の高血圧の発症が有意に抑制されることより、高血圧の発症に RA 系が関与していることを明瞭に示している。これらの結果から我々は prehypertension の患者ではなく、高血圧の治療中で良好なコントロール状態にある患者群において降圧薬を休薬した場合、ARB を含む治療を行っている群では血圧上昇において CCB と比べて差がみられることを仮定して検討した。

CCB は CAMELOT 試験で intima-media thickness の退縮・抑制効果が証明され、降圧作用を超えた effect が報告されているが、CCB の降圧効果は主に血管拡張作用に依存している。一方、ARB は RA 系を抑制することで降圧作用を示している。一般に RA 系には昇圧作用の他、アンジオテンシン I (AT1) 受容体にて細胞増殖作用、心血管肥厚、線維化、炎症反応を惹起し血管のリモデリング促進に作用することが認められている。ARB はこの AT1 受容体を選択的に抑制し、その結果アンジオテンシン II (AT2) 受容体の作用の増強に働くため血管のリモデリングを抑制、制御していくため血管の進展性を改善

していくと考えられる。また、RA 系を抑制することでアディポネクチンを増加させることも報告され、ARB には降圧のほか動脈硬化の改善、血管内皮機能の改善作用を有している⁸⁾ことが今回の結果の大きな要因につながっていると考えられる。

また、ARB 単独群に比べ、ARB・CCB 併用群で変動率が大きかったが、このことの原因としては、一つには併用群では単独群に比べより高血圧の傾向が強かったことも考えられる。しかし、CCB 単独群と ARB・CCB 併用群との間では有意差が見られなかったことより、併用群が単独群に比べより高血圧の傾向が強かったとは一概には言えず、CCB を併用することが高血圧の根本的な治療ということにおいてはマイナスの作用を有している可能性も考えられる。

次に ARB 間での差が見られたことについて検討する。ひとつには各薬剤の半減期、AT1 受容体への選択性、親和性、結合力の差にあると考える。さらにインバースアゴニストの存在、アンカードメインの存在、酸化ストレスの抑制作用⁹⁾¹⁰⁾、peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) の活性化作用の有無によると思われる。特にこの PPAR γ はテルミサルタンに認められている効果^{11)~13)}であり、PPAR γ は糖や脂質代謝を司る遺伝子の発現をコントロールすることが明らかにされており、PPAR γ によってアディポネクチンの産生を促進することも言われている¹⁴⁾。そしてインスリン抵抗性を改善すると言われている¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。また、ARB の中ではテルミサルタンは半減期が 20 時間以上と他と比べて極めて長く、24 時間にわたり RA 系を阻害することが可能で RA 系の負の作用を調節することができると考えられる。ARB の本来の作用は RA 系の阻害であるが、このようにインバースアゴニストの存在、アンカードメインの存在、PPAR γ の活性化作用が ARB にとってもうひとつの大きな作用であると思われる。

以上より高血圧の治療においては以下のことが考えられる。まず、血圧高値を止め、糖尿病、心血管疾患を防ぐことが必要である。高リスク群では速やかな降圧が必要であることは VALUE 試験で示されている。しかし、長期的に高血圧患者の治療を考えるに当たっては単に降圧するだけではなく、種々の臓器保護効果を考え、また高血圧に起因する血管のリモデリング抑制を行うことが必要である。高血圧の発症、メタボリックシンドロームの治療においてはいわゆるメタボリックドミノを止めることが必要である。ドミノの下流では高血圧の治療、高脂血症の治療、糖尿病の治療も必要であり、臨床データ上はいかにも良い状態に治療が維持できているように見える。しかし、これら生活習慣病の治療を考えるにはよりドミノの上流でドミノを止めることが必要であると考えられている。その為にはメタボリックドミノに深く関わっている RA 系の抑制を主眼としている ARB の作用

が重要になっていると考える。すなわち、高リスク群ではVALUE試験でも見られているように速やかな降圧のためにCCBが必要であるが、メタボリックシンドロームの観点からはARBを含めた治療は不可欠であると考えられる。

結 語

高血圧の発症およびその治療におけるRA系およびARBが深く関与していることが推察された。メタボリックシンドロームの観点からもARBを含めた治療が不可欠であると考えられる。

文 献

- 1) Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al: Pulse Pressure and Cardiovascular Disease-Related Mortality Follow-up Study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 287: 2677—2683, 2002.
- 2) Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345: 1667—1675, 2001.
- 3) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362: 759—766, 2003.
- 4) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine; the VALUE randomised trial. *Lancet* 363: 2022—2031, 2004.
- 5) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al: Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 292: 2217—2225, 2004.
- 6) Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al: Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker. *N Engl J Med* 354: 1685—1697, 2006.
- 7) Harrap SB, Vander Merwe WM, Griffin SA, et al: Brief Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Treatment Young Spontaneously Hypertensive Rats Reduces Blood Pressure Long-term. *Hypertension* 16: 603—614, 1990.
- 8) Morimoto S, Yano Y, Maki K, Sawada K: Renal and Vascular Protective Effects of Telmisartan in Patients with Essential Hypertension. *Hypertension Res* 29: 567—572, 2006.
- 9) Takaya T, Kawashima S, Shinohara M, et al: Angiotensin II type 1 receptor blocker suppresses superoxide production and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 186: 402—410, 2006.
- 10) Matsui T, Yamagishi S, Ueda S, et al: Telmisartan, an Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker, Inhibits Advanced Glycation End-product (AGE)-induced Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Mesangial Cells Through Downregulation of Receptor for AGEs via Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ Activation. *J Int Med Res* 35: 482—489, 2007.
- 11) Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al: Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR γ -Modulating Activity. *Hypertension* 43: 993—1002, 2004.
- 12) Schupp M, Janke J, Clasen R, et al: Angiotensin Type I Receptor Blockers Induce Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Activity. *Circulation* 109: 2054—2057, 2004.
- 13) Yano Y, Hoshida S, Ishikawa J, et al: The Differential Effects of Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers on Microalbuminuria in Relation to Low-Grade Inflammation in Metabolic Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* 20: 565—572, 2007.
- 14) Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, et al: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) α Activation Increases Adiponectin Receptors and Reduces Obesity-Related Inflammation in Adipose Tissue: Comparison of activation of PPAR α , PPAR γ , and their combination. *Diabetes* 54: 3358—3370, 2005.
- 15) Honjo S, Nichi Y, Wada Y, et al: Possible Beneficial Effect of Telmisartan on Glycemic Control in Diabetic Subjects (Letter). *Diabetes Care* 28: 498, 2005.
- 16) Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al: Replacement of Valsartan and Candesartan by Telmisartan in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes (Letter). *Diabetes Care* 28: 757, 2005.

別刷請求先 〒702-8055 岡山市築港緑町1-10-25
岡山労災病院循環器科
宮森 政志

Reprint request:

Masashi Miyamori

Department of Cardiovascular Medicine, Japanese Labor, Health and Welfare Organization, Okayama Rousai Hospital, 1-10-25, Chikkou-Midori-Machi, Okayama, 702-8055, Japan

Comparison of the Blood Pressure Variation after Discontinuation of Angiotensin II Receptor Blockers and Calcium Channel Blockers

Masashi Miyamori, Seiji Nanba and Kaho Kimura

Department of Cardiovascular Medicine, Japanese Labor, Health and Welfare Organization,
Okayama Rousai Hospital

Background: It is known that the rennin-angiotensin system plays an important role in the development of hypertension. Angiotensin II receptor blockers and amlodipine have been widely used in the treatment of hypertension and are very effective in hypertension. We determined whether blood pressure variations can be reduced in a hypertensive patient group given ARB by setting a 14-day antihypertensive drug-free period and measuring blood pressure variations.

Methods: Ninety four patients, who had referred to our hospital over a one-year period were investigated. All treatments with antihypertensive drugs were withdrawn for two weeks. The patient's blood pressure was measured at the time of their periodical visits and at the same time of the day immediately after their two-week drug-free period.

Result: The variability rates of systolic blood pressure for the ARB group were $10.7 \pm 7.5\%$ and found to be significantly lower than that, $16.1 \pm 9.6\%$, for the non ARB group. The variability rates of systolic blood pressure for the CCB group were $15.2 \pm 10.0\%$ significantly higher than that, $8.8 \pm 6.5\%$, for the non-CCB group. As for the ARB alone group, ARB · CCB combination treatment group, and CCB alone group, the variability rates of systolic blood pressure for the ARB alone group were $7.4 \pm 6.6\%$, significantly lower than that, $15.6 \pm 9.9\%$, for the ARB · CCB combination treatment group or than that, $14.8 \pm 10.1\%$ for the CCB alone group.

Conclusion: For the treatment of hypertension, from the point of view of metabolic syndrome, ARB may be essential and the best therapy.

(JJOMT, 57: 60—65, 2009)