

本態性高血圧におけるアンジオテンシンⅡ受容体ブロッカーと Ca拮抗薬併用療法の臨床評価

国家公務員共済組合連合会 東北公済病院 内科

山 岸 俊 夫

「新薬と臨床」第60巻第2号別冊
(平成23年2月10日発行)

医薬情報研究所

本態性高血圧におけるアンジオテンシンⅡ受容体ブロッカーとCa拮抗薬併用療法の臨床評価

国家公務員共済組合連合会 東北公済病院 内科

山 岸 俊 夫

抄 録

【目的】 常用量のCa拮抗薬単独投与で降圧目標値を達成できない本態性高血圧患者において、アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー（ARB）の追加投与による臨床効果を早朝家庭血圧、早朝家庭脈拍数ならびに脈波伝播速度（baPWV）などで評価した。

【方法】 対象は当科外来通院中の本態性高血圧患者で、無作為にCa拮抗薬のアムロジピン（AM）5mgまたはアゼルニジピン（AZ）16mgのいずれか12週間投与（1日1回朝食後）し、投与12週後の早朝家庭収縮期血圧135mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上の患者に、ARBのバルサルタン（Val）80mgまたはオルメサルタン（Olm）20mgのいずれかを無作為に12週間追加投与（1日1回朝食後）した。Ca拮抗薬とARBとの4群の組み合わせ、Val+AM（30例）、Val+AZ（30例）、Olm+AM（30例）、Olm+AZ（30例）の合計120例について分析した。早朝家庭血圧と早朝家庭脈拍数は、Ca拮抗薬投与前および投与12、24週後の前後5日間の平均値を用いた。また各時点で、生化学データ、baPWVおよび頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）を測定した。

【結果】 早朝家庭血圧および早朝家庭脈拍数は、投与前 $162.0 \pm 10.0/97.9 \pm 8.6$ （平均±標準偏差）mmHgおよび71.6±9.6拍/分であった。Ca拮抗薬単独投与12週後では、AM群で $145.9 \pm 8.4/88.0 \pm 8.1$ mmHgおよび71.7±8.7拍/分、AZ群で $146.2 \pm 10.1/90.2 \pm 8.0$ mmHgおよび68.7±8.8拍/分であった。投与前と比較して、早朝家庭血圧は両群で有意（ $p < 0.05$ ）に低下し、脈拍数はAZ群で有意に下がった。さらにARBとの併用療法12週後の血圧低下度は、Val+AM群 $27.1 \pm 12.4/16.6 \pm 7.4$ mmHg、Val+AZ群 $28.8 \pm 10.6/16.9 \pm 7.3$ mmHg、Olm+AM群 $24.4 \pm 7.6/16.0 \pm 7.8$ mmHg、Olm+AZ群 $23.8 \pm 7.5/13.8 \pm 5.4$ mmHgで投与前と比較して、いずれも有意な低下で、4群間での差はなかった（ANOVA）が、Valを併用した場合に低下

連絡先：東北公済病院内科 副部長 山岸俊夫

〒980-0803 宮城県仙台市青葉区国分町2-3-11 Tel 022-227-2211 Fax 022-227-2228

キーワード：バルサルタン、オルメサルタン、アムロジピン、アゼルニジピン、本態性高血圧、家庭血圧

度が大きい傾向であった。早朝家庭脈拍数の変化は、Val+AM群 -1.0 ± 9.0 拍/分、Val+AZ群 -4.8 ± 5.9 拍/分、Olm+AM群 -0.7 ± 6.6 拍/分、Olm+AZ群 -5.2 ± 7.3 拍/分と4群間で有意差 ($p<0.05$: ANOVA) があり、AZを併用した場合に減少度が大であった。投与前と比較して、baPWVは4群で有意に低下し群間に差はなく、IMTは低下傾向であった。生化学データには影響は認められなかった。また収縮期血圧の10mmHg低下、脈拍数の1拍/分減少あるいはbaPWVの100cm/秒低下する使用薬価の最小の組み合わせは、いずれもVal+AMであった。

【結論】 常用量ARBとCa拮抗薬との併用療法では、その降圧度と脈拍数の変化は、薬剤の組み合わせにより異なる可能性が示唆された。この2剤を併用する際は、家庭血圧および脈拍数を基準にした判断の必要性があり、薬価も考慮して併用あるいは配合剤を選択するテーラーメイド医療が望ましいと考えられた。

はじめに

高血圧治療の最終目的は、厳格な血圧管理による高血圧に伴う心血管系イベントの発症抑制と進展防止であり、日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン」¹⁾ (JSH2009)では、第一選択としてCa拮抗薬、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬、 β 遮断薬および利尿薬を推奨している。さらに、合併症などを考慮した選択では、これら4つの薬効群の中では、RAS抑制薬あるいはCa拮抗薬がより幅広く使用できるとしている。

降圧効果あるいは安全性を加味したメタ分析からも、RAS抑制薬のアンジオテンシンII受容体ブロッカー (ARB) あるいはCa拮抗薬が有効性と安全性のバランスが良好で²⁾、臨床の場での選択を支持している。さらに、筆者³⁾は臨床の場ではこれら2剤が多数例に使用されていることを報告した。

しかしながら、降圧目標値の達成程度については決して高率ではなく⁴⁾、かつ降圧目標値の達成のためには前述の薬効群を複数薬剤用いている³⁾。Moriら⁵⁾はCa拮抗薬基本治療での降圧目標値の達成率は32~41%と低いと報告している。すなわち、厳格な血圧管理のためには単剤治療では不十分で併用治療が必要

となり、複数薬剤を服薬する場合は服薬アドヒアランスが低下することから⁶⁾、服薬アドヒアランスの維持と治療成績の向上はジレンマとなっている。

服薬アドヒアランス低下の解決策として配合剤が挙げられ⁷⁾、高血圧治療薬として数種類の配合剤が臨床に供されている。現在ではARBと利尿薬あるいはARBとCa拮抗薬の配合剤が用いられているが、これらの組み合わせが同一効力であるかについての比較は少ない。

今回、ARBの代表としてバルサルタン (Val) およびオルメサルタン (Olm) を、Ca拮抗薬の代表としてアムロジピン (AM) およびアゼルニジピン (AZ) を取上げ、これら常用量での併用効果について、DATE (Dual combination of Angiotensin Two receptor blocker and calcium channel blocker Evaluation) studyとして検討したので報告する。今回の検討では、心血管系イベントの発症により関連性が高い早朝家庭血圧の変化を一次指標とした⁸⁾。次いで、各併用投与での薬効を薬価換算して、同一効果を示す際の経済性を評価した。

I 対象と方法

当科外来通院中の患者で、外来収縮期血圧140mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg以上の

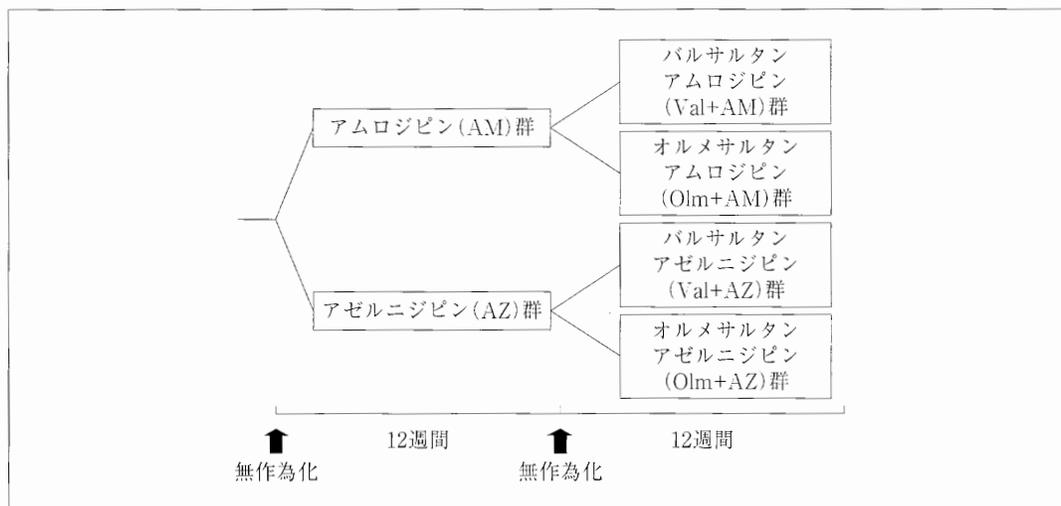


図1 薬剤割付手順

本態性高血圧患者を、無作為にAM (5 mg) またはAZ (16mg) のいずれかの投与群に割り付けた (AM群およびAZ群)。各Ca拮抗薬を1日1回朝食後投与し、投与12週後の早朝家庭収縮期血圧が135mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上の患者に、さらにVal (80 mg) またはOlm (20mg) のいずれかを無作為に12週間追加投与した。いずれのARBとも1日1回朝食後投与とした。すなわち、研究期間は24週間で、最終的にCa拮抗薬とARBの4群の組み合わせとなった (図1)。なお、降圧薬が2剤以上投与されている患者、血清クレアチニン3mg/dL以上の腎機能障害を合併する患者、重篤な肝機能障害を合併する患者、血糖コントロール不良の糖尿病および急性心血管疾患発症3カ月以内の症例は除外した。

外来血圧は座位にて水銀血圧計を用いコロトコフ音第1音および第4音を測定した。同時に座位で外来脈拍数を計測した。早朝家庭血圧および早朝家庭脈拍数は、日本高血圧学会の指針⁹⁾に従い上腕家庭血圧測定装置を用いて、毎朝起床後1時間以内、排尿後、座位1～2分安静後、薬剤投与前、朝食前に計測し、その値を記録するようにした。早朝家庭血圧お

よび早朝家庭脈拍数は、研究開始時 (Ca拮抗薬投与前)、投与12週後 (ARB追加投与前) および24週後 (ARB投与12週後) の前後5日間の平均値を用いた。

また、脈波伝播速度 (baPWV) はオムロンコーリン社製のform PWV/ABIを用い、15分間の安静仰臥位の後連続2回計測しその平均値を用いた。頸動脈エコーは東芝メディカルシステムズ社製XarioTMSSA-660Aなどの高解像度超音波機器 (周波数7.5MHz) を使用し、仰臥位、Bモードで左右頸動脈の長軸断面像を描出した。計測部位は左右頸動脈ともに頸動脈洞と総頸動脈とし、頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) を求め、それらの最大値を用いた。

血液生化学検査として、血清カリウム、血清クレアチニン、尿酸、脂質代謝指標 (中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール)、空腹時血糖およびHbA1cを測定した。

さらに、早朝家庭血圧を10mmHg、早朝家庭脈拍数を1拍/分あるいはbaPWVを100cm/秒低下させるのに必要な薬価を4群の組み合わせで比較した。AMでは後発品も含め、さらにVal+AMおよびOlm+AZでは、配合剤も含

表1 患者背景

群	Val+AM	Val+AZ	Olm+AM	Olm+AZ
Ca拮抗薬 投与量	アムロジピン 5 mg	アゼルニジピン 16mg	アムロジピン 5 mg	アゼルニジピン 16mg
ARB 投与量	バルサルタン 80mg	バルサルタン 80mg	オルメサルタン 20mg	オルメサルタン 20mg
例数	30	30	30	30
男：女	18：12	15：15	17：13	15：15
年齢(歳)	61.7±10.5	59.3±11.0	61.3±12.0	59.5±10.3
BMI(kg/m ²)	24.7±3.4	24.8±3.2	25.2±3.6	25.1±3.5
喫煙	4	1	5	6
合併症				
脂質異常症	6	6	8	7
高尿酸血症	6	6	7	5
糖尿病	2	2	3	3
脳血管障害	1	1	1	1
虚血性心疾患	1	1	1	1

AM：アムロジピン，AZ：アゼルニジピン，Val：バルサルタン，Olm：オルメサルタン，ARB：アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー，BMI：body mass index
 平均値±標準偏差

めて検討した。

数値は平均値±標準偏差で表わし，統計学的検定は分散分析を用い，有意水準は両側5%とした。また，今回の検討は当院の倫理委員会の承認を得て実施し，対象となった患者からは同意を得た。

Ⅱ 結 果

検討対象は120例で，4群とも30例が割り付けられた。各群の患者背景を表1に示す。4群間に有意な差は認められなかった。Ca拮抗薬投与前の外来血圧は，全例の平均値で164.6±14.6/97.5±11.2mmHg（収縮期血圧/拡張期血圧），早朝家庭血圧は162.0±10.0/97.9±8.6mmHgであった。

Ca拮抗薬単独投与12週後の早朝家庭血圧はAM群で145.9±8.4/88.0±8.1mmHgまで低下し，AZ群で146.2±10.1/90.2±8.0mmHgまで低

下した。いずれも有意な低下であったが，Ca拮抗薬間で差はなかった。Ca拮抗薬へのARB追加投与での4群の外来血圧および早朝家庭血圧の変化を表2および図2に示す。いずれの群ともに投与前と比較して，Ca拮抗薬投与で有意な低下を示し，さらにARB追加投与により有意な低下を示した。

Ca拮抗薬投与前およびCa拮抗薬投与12週後の血圧は，4群間で差がなかったので，Ca拮抗薬へのARBの追加投与による降圧効果を早朝家庭血圧の低下度で評価した。図3に示すとおり，収縮期血圧ではVal+AZ群，Val+AM群，Olm+AM群，Olm+AZ群の順でその低下度が大きであった。また，拡張期血圧も同様の順であった。

早朝家庭脈拍数はCa拮抗薬投与前71.6±9.6拍/分であり，投与12週後はAM群で71.7±8.7拍/分と変化はなかったが，AZ群で68.7±8.8

表2 血圧および脈拍数の推移

群		項目	投与前	Ca拮抗薬	ARB+ Ca拮抗薬	p値
Val+ AM群	早朝 家庭	収縮期血圧 (mmHg)	161.6±10.8	145.1±11.3	134.5±10.1	<0.0001
		拡張期血圧 (mmHg)	87.9±8.0	81.1±7.9	70.0±8.7	<0.0001
		脈拍数 (拍/分)	70.0±8.7	71.4±7.5	69.1±7.2	N.S.
	外来	収縮期血圧 (mmHg)	164.1±15.5	148.1±12.0	137.2±8.3	<0.0001
		拡張期血圧 (mmHg)	96.5±11.5	87.5±10.7	80.2±9.4	<0.0001
		脈拍数 (拍/分)	75.9±8.6	71.8±8.9	71.3±8.8	N.S.
Val+ AZ群	早朝 家庭	収縮期血圧 (mmHg)	163.4±11.5	146.0±10.9	134.7±9.5	<0.0001
		拡張期血圧 (mmHg)	89.4±8.6	81.5±9.2	71.7±9.1	<0.0001
		脈拍数 (拍/分)	71.7±9.1	68.5±8.3	66.9±7.7	0.037
	外来	収縮期血圧 (mmHg)	164.0±12.7	145.9±11.1	139.5±14.0	<0.0001
		拡張期血圧 (mmHg)	98.6±10.3	89.7±10.4	83.2±10.2	<0.0001
		脈拍数 (拍/分)	78.4±11.3	72.4±10.7	70.1±10.7	0.005
Olm+ AM群	早朝 家庭	収縮期血圧 (mmHg)	162.2±7.3	146.5±5.3	137.7±7.9	<0.0001
		拡張期血圧 (mmHg)	88.2±8.3	80.4±8.9	72.1±9.9	<0.0001
		脈拍数 (拍/分)	72.1±9.9	71.9±9.6	71.4±10.2	N.S.
	外来	収縮期血圧 (mmHg)	165.5±16.0	148.9±11.1	141.3±11.5	<0.0001
		拡張期血圧 (mmHg)	97.0±13.5	87.4±11.1	80.7±11.4	<0.0001
		脈拍数 (拍/分)	78.2±9.2	74.7±9.4	74.0±9.8	N.S.
Olm+ AZ群	早朝 家庭	収縮期血圧 (mmHg)	161.6±10.7	146.5±9.6	137.7±10.9	<0.0001
		拡張期血圧 (mmHg)	90.8±7.6	85.2±7.0	72.4±10.5	<0.0001
		脈拍数 (拍/分)	72.4±10.5	68.9±9.2	67.2±7.5	0.041
	外来	収縮期血圧 (mmHg)	164.7±14.5	146.9±14.4	139.8±14.2	<0.0001
		拡張期血圧 (mmHg)	97.7±9.5	88.4±9.3	82.1±7.6	<0.0001
		脈拍数 (拍/分)	78.5±10.2	73.7±11.4	71.3±10.0	0.011

AM：アムロジピン，AZ：アゼルニジピン，Val：バルサルタン，Olm：オルメサルタン，ARB：アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー
 平均値±標準偏差

拍/分へと減少を示し，Ca拮抗薬間で早朝家庭脈拍数の変化度に差を認めた。ARB追加投与の4群の早朝家庭脈拍数の変化は表2に示すとおりで，Olm+AZ群（ -5.2 ± 7.3 拍/分），Val+AZ群（ -4.8 ± 5.9 拍/分），Val+AM群（ -1.0 ± 9.0 拍/分），Olm+AM群（ -0.7 ± 6.6 拍/分）の順で減少度が大であった。またOlm+AM群に比して，Olm+AZ群で早朝家庭脈拍数の有意な減少を認めた（図4）。

また，外来血圧および外来脈拍数とも，早朝家庭血圧および脈拍数と同様の変化を示した（表2）。

baPWVはAM群で1700.0cm/秒から1610.8cm/秒，AZ群で1681.5cm/秒から1591.3cm/秒へと，いずれも微減であった。ARB追加投与でいずれの群ともさらに低下を示した（表3）。4群間では低下度に差はなかったが，早朝家庭収縮期血圧の変化と相関のある変化で

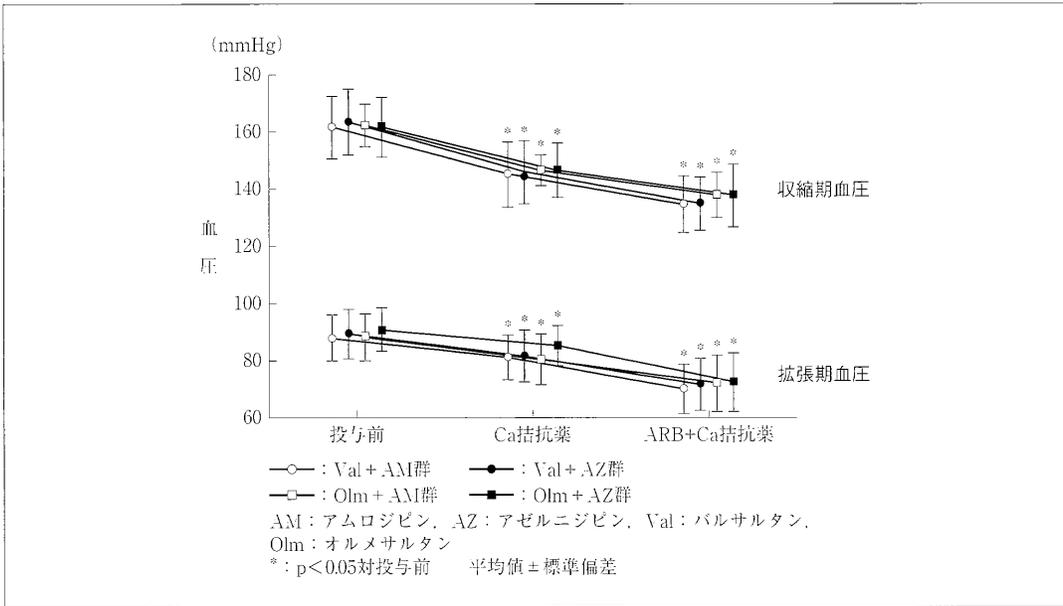


図2 早朝家庭血圧の推移

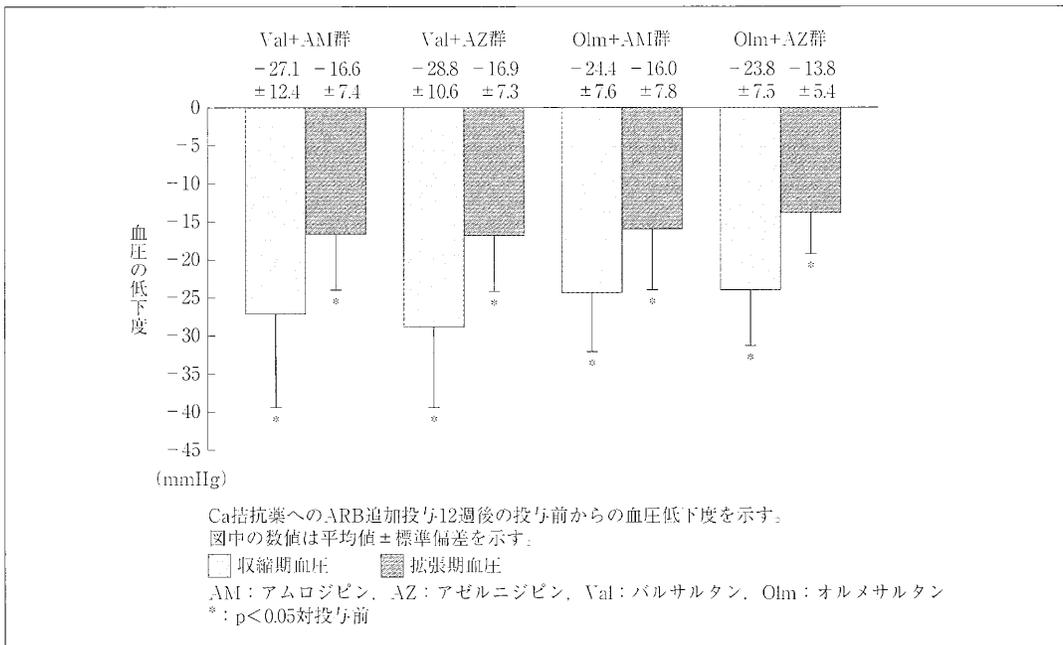


図3 早朝家庭血圧の低下度

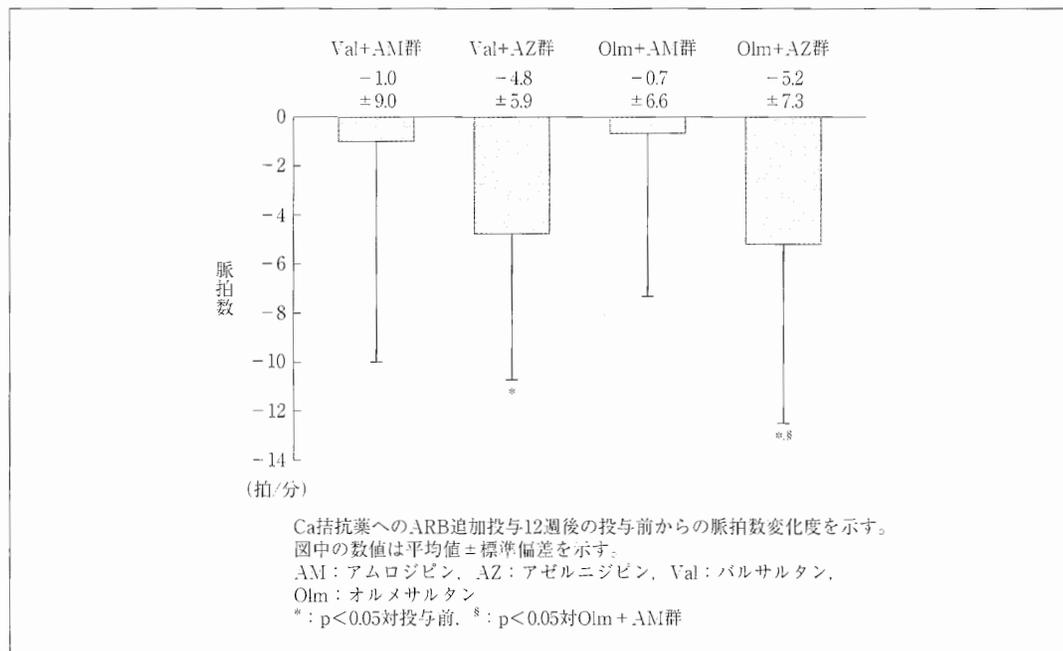


図4 早朝家庭脈拍数の変化度

表3 baPWVおよびIMTの推移

項目	群	投与前	Ca拮抗薬	ARB+Ca拮抗薬	p値
baPWV (cm/秒)	Val+AM	1708.7 ± 318.2	1617.9 ± 293.1	1440.1 ± 315.5	0.0017
	Val+AZ	1689.3 ± 349.5	1597.7 ± 348.8	1402.3 ± 385.1	0.0037
	Olm+AM	1691.2 ± 339.3	1603.6 ± 338.7	1457.3 ± 363.9	0.0126
	Olm+AZ	1673.7 ± 333.1	1584.8 ± 362.9	1403.7 ± 332.3	0.0026
IMT (mm)	Val+AM	1.13 ± 0.59	1.12 ± 0.58	1.10 ± 0.59	N.S.
	Val+AZ	1.15 ± 0.57	1.13 ± 0.55	1.12 ± 0.54	N.S.
	Olm+AM	1.12 ± 0.55	1.12 ± 0.53	1.09 ± 0.52	N.S.
	Olm+AZ	1.13 ± 0.51	1.12 ± 0.49	1.07 ± 0.45	N.S.

AM：アムロジピン、AZ：アゼルニジピン、Val：バルサルタン、Olm：オルメサルタン、ARB：アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー、baPWV：脈波伝播速度、IMT：頸動脈内膜中膜複合体厚
 平均値±標準偏差

あった ($r^2=0.871$)。また、IMTはCa拮抗薬投与あるいはARB追加投与で低下する傾向にあったが、その変化は有意ではなかった (表3)。血液生化学検査ではCa拮抗薬単独投与あるいはARB追加投与で大きな変化はなく、いずれの指標とも有意な変化は認められなかつ

た (表4)。また、各薬剤投与期間で有害事象は認められなかった。

各薬剤の2010年11月現在の薬価に基づき、早朝家庭収縮期血圧10mmHg低下、baPWV 100mm/秒低下あるいは早朝家庭脈拍数1拍/分減少に必要な治療費を算出した。表5に示

表4 生化学検査値の推移

項目	群	投与前	Ca拮抗薬	ARB+ Ca拮抗薬	p値
血清K (mEq/L)	Val + AM	4.2±0.3	4.2±0.4	4.3±0.3	N.S.
	Val + AZ	4.3±0.3	4.4±0.3	4.4±0.3	N.S.
	Olm + AM	4.3±0.4	4.3±0.3	4.2±0.3	N.S.
	Olm + AZ	4.3±0.3	4.4±0.3	4.4±0.3	N.S.
血清Cr (mg/dL)	Val + AM	0.9±0.6	0.8±0.3	0.8±0.3	N.S.
	Val + AZ	0.9±0.5	0.9±0.3	0.8±0.3	N.S.
	Olm + AM	0.9±0.6	0.9±0.3	0.9±0.2	N.S.
	Olm + AZ	0.9±0.6	0.9±0.2	0.8±0.2	N.S.
尿酸 (mg/dL)	Val + AM	6.1±1.2	6.2±1.1	6.4±1.5	N.S.
	Val + AZ	6.5±1.4	6.6±1.4	6.6±1.5	N.S.
	Olm + AM	6.4±1.3	6.5±1.2	6.5±1.6	N.S.
	Olm + AZ	6.3±1.3	6.3±1.0	6.4±1.2	N.S.
総コレステロール (mg/dL)	Val + AM	203.7±32.6	207.2±31.2	205.5±25.0	N.S.
	Val + AZ	201.7±34.6	206.9±35.9	200.9±32.8	N.S.
	Olm + AM	207.7±33.6	203.7±34.8	197.8±31.8	N.S.
	Olm + AZ	199.7±34.6	194.6±38.4	190.1±38.7	N.S.
中性脂肪 (mg/dL)	Val + AM	138.1±79.2	138.2±67.0	156.8±81.2	N.S.
	Val + AZ	141.9±112.5	142.1±86.2	152.1±71.0	N.S.
	Olm + AM	137.8±109.2	137.9±83.7	147.6±69.0	N.S.
	Olm + AZ	137.5±139.2	137.6±100.3	138.5±56.8	N.S.
HDL コレステロール (mg/dL)	Val + AM	53.7±13.0	53.0±11.5	52.4±12.1	N.S.
	Val + AZ	54.6±15.0	55.3±13.6	53.7±13.2	N.S.
	Olm + AM	56.2±14.6	53.9±13.2	52.4±12.8	N.S.
	Olm + AZ	55.6±16.1	54.4±15.0	52.3±13.4	N.S.
LDL コレステロール (mg/dL)	Val + AM	119.3±31.3	123.3±29.1	122.1±26.8	N.S.
	Val + AZ	121.5±32.3	125.3±32.0	124.5±31.9	N.S.
	Olm + AM	118.0±31.4	121.6±31.0	120.9±30.9	N.S.
	Olm + AZ	116.6±31.4	119.9±33.0	119.7±35.1	N.S.
空腹時血糖 (mg/dL)	Val + AM	92.0±10.2	94.0±10.3	95.6±10.1	N.S.
	Val + AZ	93.5±9.3	96.4±9.6	97.5±9.5	N.S.
	Olm + AM	91.7±9.3	94.4±9.5	94.6±9.4	N.S.
	Olm + AZ	91.4±7.8	93.1±8.3	93.6±8.4	N.S.
HbA1c (%)	Val + AM	5.4±0.9	5.5±1.0	5.6±0.7	N.S.
	Val + AZ	5.5±0.9	5.5±0.7	5.6±0.5	N.S.
	Olm + AM	5.3±0.8	5.4±0.7	5.4±0.5	N.S.
	Olm + AZ	5.3±0.8	5.3±0.3	5.3±0.3	N.S.

AM：アムロジピン，AZ：アゼルニジピン，Val：バルサルタン，Olm：オルメサルタン，ARB：アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー
 平均値±標準偏差

表5 各薬剤組み合わせにおける同一薬効に要する薬価

薬剤組み合わせ	早朝家庭収縮期血圧 10mmHg低下	baPWV 100cm/秒低下	早朝家庭脈拍数 1拍/分減少
Val+AM	70.2	70.8	190.2
Val+AZ	68.0	68.3	40.8
Olm+AM	84.8	88.5	295.6
Olm+AZ	89.3	78.7	40.9
Val+AM(後発品)	57.3	57.8	155.2
Olm+AM(後発品)	70.5	73.5	245.6
Val+AM(配合剤)	48.0	48.4	130.1
Olm+AZ(配合剤)	71.5	63.0	32.7

AM:アムロジピン, AZ:アゼルニジピン, Val:バルサルタン, Olm:オルメサルタン

(円)

すとおり、併用薬の組み合わせでみると、早朝家庭血圧およびbaPWVについてはVal+AZ, Val+AMの順で同一薬効に要する治療費は安価であった。また、早朝家庭脈拍数については、Val+AZ, Olm+AZの順であった。さらに、後発品と配合剤を加味すると、早朝家庭血圧およびbaPWVについては、Val+AM(配合剤)が、また早朝家庭脈拍数においては、Olm+AZ(配合剤)が安価であった。

III 考 察

本態性高血圧において、Ca拮抗薬AMあるいはAZおよびARBのValあるいはOlmの併用は、いずれの組み合わせとも有意な血圧低下を示したが、Val追加投与でより血圧は低下した。また、早朝家庭脈拍数はAZ投与で減少し、かつValおよびOlm追加投与でさらに減少した。これらより、降圧度および脈拍数の変化は薬剤の組み合わせにより異なることが明らかになった。

血圧は日内変動を示しており、一般的に就寝中が低値で起床以後に種々の生理活性物質や精神的要因などで昇圧に転じる¹⁰⁾。起床時(早朝時)の過剰な昇圧を血圧モーニングサージと称し、就寝前収縮期血圧が夜間収縮期血圧より15mmHg高値で、かつ家庭収縮期血圧

135mmHg以上を早朝高血圧と定義している¹¹⁾。今回は夜間血圧あるいは就寝前血圧の計測を必須とはしなかったが、血圧モーニングサージと心血管系イベントの関連性が報告¹²⁾されていることから、早朝家庭血圧でCa拮抗薬とARBの併用投与の効果を評価した。しかしながら、今回の併用投与では外来血圧においても早朝家庭血圧と同様の変化を示したので、どの治療が個々の患者に相応しいかは外来血圧でも十分評価できると考えられる。ただし、仮面高血圧を呈する患者群では両者の血圧を評価する必要がある¹³⁾。

Ca拮抗薬は平滑筋における膜電依存性のCa流入を遮断することで、平滑筋弛緩をもたらし、血管抵抗を減少することで降圧効果を示す¹⁴⁾。しかしながら、細動脈血管の拡張は末梢浮腫を引き起こすこと、あるいは急激な血圧低下により反射性頻脈を引き起こすなどの問題が指摘されている¹⁵⁾。AMとAZは反射性頻脈の発現が少ないCa拮抗薬であるが、両者には違いがある。すなわち今回の検討でも早朝家庭脈拍数に対する影響は、AZでその交感神経抑制作用によると思われる有意な脈拍数減少作用(図4)が認められ、一方AMでは減少傾向であり、これは以前に報告¹⁶⁾したとおりであった。また、アンジオテンシンⅡの刺

激で、交感神経からの情報伝達物質の遊離が増加するが、ARBは降圧効果を示しても脈拍数は不変あるいは微減とされている¹⁷⁾。今回の検討では、いずれのCa拮抗薬へのARBの追加投与でも、Ca拮抗薬投与前に比して、早朝家庭脈拍数の有意な減少あるいは減少傾向を認めた。家庭血圧とともに家庭脈拍数も心血管系イベントに関連性が強いことから¹⁸⁾、今回の検討のように、ARBとの併用でより早朝家庭脈拍数の減少を示すことは、両者の併用は理にかなった高血圧治療の選択肢と考えられる。またCa拮抗薬あるいはARBが交感神経活性を抑制して、早朝家庭脈拍数を減少させることは、メタボリックシンドロームや慢性腎臓病（CKD）に合併した高血圧治療においても、臓器保護の観点から有利に作用すると考えられる。よってAZは、AMに比べて、ARBと併用した場合に、その効果がより大きくなる可能性が示唆された。

Ca拮抗薬とARBの併用の組み合わせに関してはもとより、ARB間の降圧効果などの臨床効果の相違についての検討は多くはない。Val、Olmともその降圧効果や臓器保護作用に優れた薬であるが、ARB個々の半減期や受容体結合率などの物性の相違から、ARB間の相違を推定している面がある。メタ分析からもARB間の降圧効果の相違は軽微であり、ValとOlmについては、今回用いた用量での報告¹⁹⁾では、収縮期血圧でValでは11.52mmHg、Olmでは10.88mmHgの低下としている。また、甲斐ら²⁰⁾はOlmからValへの等価量の切替えてさらなる有意な血圧低下を報告しており、ValとOlmの等価量での降圧効果は同等あるいはValで優れると考察している。またこれらと逆の報告もある。今回の検討では、最初のCa拮抗薬単独投与ではCa拮抗薬間で降圧効果に差はなかった。また、AMあるいはAZともにARBを追加投与した場合、統計的な有意差はないがValを併用した群でやや降圧効果が大きく、ValはCa拮抗薬と併用した場合においてはOlmに比してそ

の降圧効果がより大きくなる可能性が示唆された。

次に、baPWVは早朝家庭収縮期血圧の低下に依存してCa拮抗薬およびARBの併用で低下を示したが、IMTはCa拮抗薬単独よりARB追加でより低下する傾向にあった。ARBは多彩な生理作用を示すアンジオテンシンⅡ受容体刺激を遮断することで、降圧効果を超えた（beyond blood pressure lowering effects）血管保護作用が報告²¹⁾されており、血管炎症の抑制などによるアルブミン尿改善などがよく知られている。baPWVあるいはIMTは、動脈線維化による血管弾性亢進や血管肥厚を示す指標である。今回のARB投与期間は12週間と比較的短期間であることから、血管弾性改善などの長期的な効果は評価が困難であったと考えられる。しかし、Valを用いて国内で実施された、より長期間の臨床試験では降圧効果のみならず心血管系イベント抑制も明らかにされている^{22) 23)}。

一方、同程度の治療成績（有効性および安全性）を得ることが可能な場合、治療コストが安価である方が有益性は高いと言える。今回の検討では、早朝家庭収縮期血圧の10mmHg低下、早朝家庭脈拍数の1拍/分減少あるいはbaPWVの100cm/秒低下する使用薬価の最小の組み合わせは、いずれもVal+AZの組み合わせであった。

しかし、今回の検討で降圧効果に関して、後発品と配合剤を加味するとVal+AM（配合剤）が最も安価で、かつ降圧効果もVal+AZと同程度であることが示された。大規模研究^{22) 23)}において心血管系イベントの抑制が確認されていることを踏まえると、高血圧治療により相応しい薬剤組み合わせはVal+AMと言える。さらに、服薬アドヒアランスを考慮した場合、Val+AM（配合剤）が最も安価で利便性が高い薬剤との見方も可能である。一方、家庭脈拍数低下においては、Olm+AZ（配合剤）が利便性が高いという見方も可能である。

実地医家において必要な降圧治療とは24時間にわたる厳格な降圧であり、1) まず個々の患者の家庭血圧測定を促して降圧効果を確認すること、2) 脈拍数の低下は過剰な交感神経活性抑制の指標として見る場合には大切であること、3) 時間薬理学的見地からCa拮抗薬とARBを朝夕の投与時間に分けた併用が行われている場合もあり、配合剤か併用のいずれを選択するのは十分に考慮する必要があることも、付け加えておく。

以上より、高血圧の治療選択としては、外来血圧、脈拍数とともに早朝家庭血圧および早朝家庭脈拍数に基づく判断の必要性があり、薬価も考慮して併用あるいは配合剤を選択するテーラーメイド医療が望ましいと考えられた。

〔 ◎本論文の要旨は、第33回日本高血圧学会総会にて発表した。 〕

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2009. ライフサイエンス出版: 2009.
- 2) Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003; **326**: 1427.
- 3) 山岸俊夫. 医療費3割負担を踏まえた高血圧治療のあり方. *日本医事新報* 2004; **4199**: 57-60.
- 4) Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Yamaguchi J, Ohmori K, Fujiwara T, Hashimoto J, Matsubar M, Kitaoka H, Nagai K, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Blood pressure control assessed by home, ambulatory and conventional blood pressure measurements in the Japanese general population: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2002; **25**: 57-63.
- 5) Mori H, Ukai H, Yamamoto H, Saitou S, Hirao K, Yamauchi M, Umemura S. Current status of antihypertensive prescription and associated blood pressure control in Japan. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 143-151.
- 6) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; **23**: 1296-1310.
- 7) Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007; **120**: 713-719.
- 8) Bobrie G, Genès N, Vaur L, Clerson P, Vaisse B, Mallion JM, Chatellier G. Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk?. *Arch Intern Med*. 2001; **161**: 2205-2211.
- 9) 日本高血圧学会(編). 家庭血圧測定条件設定の指針. 東京. ライフサイエンス出版. 2003.
- 10) Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, et al. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens*. 1995; **8**: 29-33.
- 11) Ishikawa J, Hoshide S, Shibasaki S, Matsui Y, Kabutoya T, Eguchi K, Ishikawa S, Pickering TG, Shimada K, Kario K; JMS-1 Study Group. Relationship between morning hypertension identified by home blood pressure monitoring and brain natriuretic peptide and estimated glomerular filtration rate: the Japan Morning Surge 1 (JMS-1) Study. *J Clin Hypertens*. 2008; **10**: 34-42.
- 12) Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010; **56**: 765-773.
- 13) Bobrie G, Chatellier G, Genès N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-meas-

- urement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004 ; **291** : 1342-1349.
- 14) Sica DA. Calcium channel blocker class heterogeneity : select aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Hypertens*. 2005 ; **7** (4 Suppl.1) : 21-26.
- 15) Sica DA. Calcium channel blocker-related periper edema : can it be resolved?. *J Clin Hypertens*. 2003 ; **5** : 291-294.
- 16) 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.
- 17) Bauer JH, Reams GP. The angiotensin II type I receptor antagonists. A new class of antihypertensive drugs. *Arch Intern Med*. 1995 ; **155** : 1361-1368.
- 18) Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Ugajin T, Yamaguchi J, Asayama K, Metoki H, Ohmori K, Hoshi H, Hashimoto J, Satoh H, Tsuji I, Imai Y. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population : the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2004 ; **17** : 1005-1010.
- 19) Nixon RM, Müller 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.
- 20) 甲斐達也, 有馬秀二. オルメサルタンによる降圧効果が不十分な本態性高血圧患者に対するバルサルタンの効果についての検討 (Val-sole study). *Prog Med*. 2008 ; **28** : 797-801.
- 21) Ismail H, Mitchell R, McFarlane SI, Makaryus AN. Pleiotropic effects of inhibitors of the RAAS in the diabetic population : above and beyond blood pressure lowering. *Curr Diab Rep*. 2010 ; **10** : 32-36.
- 22) Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N : Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study) : a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007 ; **369** : 1431-1439.
- 23) Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H : KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks : KYOTO HEART Study. *Eur Heart J*. 2009 ; **30** : 2461-2469.