

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2004.3) 62巻 増刊3 高血圧と高血圧性臓器障害:559-563.

【高血圧と高血圧性臓器障害 臓器障害の予防と管理】 合併症・臓器障害時の降圧薬の選択 Ca拮抗薬

福澤純, 矢尾尚之, 櫻木均, BaljinnyamErdene, 羽根田俊

『日本臨床』: 2004年増刊「高血圧と高血圧性臓器障害」
VIII. 合併症・臓器障害時の降圧薬の選択

2. Ca拮抗薬
Calcium channel blocker

福澤 純^{1,2)}、矢尾 尚之²⁾、櫻木 均²⁾、Erdene Baljinnyam²⁾、羽根田 俊³⁾
旭川医科大学 微生物学講座¹⁾、第1内科²⁾、市立根室病院³⁾

Jun Fukuzawa^{1,2)}, Naoyuki Yao²⁾, Hitoshi Yao²⁾, Takashi Haneda³⁾, Kenjiro Kikuchi²⁾
Department of Microbiology and Immunohistochemistry¹⁾
Department of Cardiovascular Medicine²⁾
Nemuro Municipal Hospital³⁾

キーワード

血圧コントロール
脳卒中
認知機能低下
左室肥大退縮効果
虚血性心疾患

はじめに

高血圧治療の究極の目標は、脳・心・腎・大動脈・末梢血管病など心血管系疾患の発症および進展、それによる死亡を減少させ、quality of lifeを保持することにある。高血圧治療に際し、レニン-アンジオテンシン(-アルドステロン)系抑制薬の臓器保護効果の報告に注目するあまり、十分な降圧が軽視される傾向がみられるが、近年、高血圧治療における厳格な血圧コントロールが臓器保護上、きわめて重要であることが明らかにされている¹⁻⁴⁾。すなわち、降圧治療のベネフィットは血圧を長時間にわたり、十分かつ適切なレベルに下降させることによって得られると考えられている。

日本における臨床第Ⅲ相試験の成績によると、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の有効降圧率はいずれも80%には達していないが、長時間作用型のカルシウム拮抗薬のそれは約85~90%と高率である。このように長時間作用型のカルシウム拮抗薬は降圧薬のなかで最も確実な降圧効果を示し、かつ、副作用発現率でも、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とほぼ同等であり、安全性も高いことが示されている。禁忌となる病態はきわめて少なく、本態性高血圧症をはじめとするほとんどすべての高血圧に広く適用されている。

以下にカルシウム拮抗薬の降圧にもとづく各臓器に対する保護効果について脳および心臓保護を中心に臨床研究の結果を解説する(表1)。

1. 脳血管障害抑制・認知機能保持効果

a. 脳卒中

カルシウム拮抗薬の脳卒中一次予防に対する有用性は以下の臨床試験により検討されている。カルシウム拮抗薬 nitrendipine を基礎薬として60歳以上の収縮期高血圧患者を対象とした Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)⁵⁾ 研究ではプラセボ群に比べ、カルシウム拮抗薬治療群では全心血管系イベント発症が31%減少し、全脳卒中(非致死性および致死性)も42%減少した(図1)。またSystolic

Hypertension in China (Syst-China)⁶⁾においても、プラセボ群に比較し、カルシウム拮抗薬nitrendipine治療群では全心血管系イベントの発症は37%、全脳卒中は38%いずれも有意に減少した。

b. 認知機能低下

脳の機能は分化が高度なため、その評価は困難である。脳機能の低下を臨床的に重症度分類した場合、ごく軽症のものは軽度の認知機能低下と考えられる。前述のSyst-Eur研究のサブ解析⁷⁾において、カルシウム拮抗薬を基礎薬とする降圧治療の痴呆発症およびmini mental state examination (MMSE)によって評価した認知機能に対する効果を検討している。その結果、カルシウム拮抗薬治療群では痴呆の発症が有意に減少していた(7.7人対3.8人/1000人・年:表2)。MMSEにおいて両群で平均スコアには有意な差はなかったが、コントロール群では拡張期血圧が低下するに伴いスコアが減少するのに対して治療群では拡張期血圧の減少が大きいほどスコアが改善した。この成績の検証はまだ完全ではないが、カルシウム拮抗薬の脳保護作用が示唆されてきたと考えられる。

2. 心保護効果

a. 左室肥大退縮

Framingham研究⁸⁾では左室肥大は高血圧患者の予後を規定する独立した因子として示されている。また、本態性高血圧において、降圧治療により左室肥大の退縮が認められた患者では、非退縮群に比べ、心事故発症が減少したという報告がある⁹⁾。心肥大の退縮効果を各降圧薬で直接比較した成績は少ないが、メタ解析の成績ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬が最もすぐれているとされた¹⁰⁾。一方、カルシウム拮抗薬amlodipineとアンジオテンシン変換酵素阻害薬lisinoprilを用いたELVERA研究¹¹⁾では高齢者・新規高血圧患者において2年間の各薬剤単独投与を行い、左室肥大退縮効果などを比較した。その結果、2年間の降圧効果は両薬剤治療群間で差はなく、両薬剤群ともに左室肥大退縮や拡張能の改善効果が有意に認められ、かつ両群で同程度であることが示された。

b. 虚血性心疾患

前述のSyst-Eur研究⁵⁾では糖尿病合併患者においてはあるがカルシウム拮抗薬を基礎薬とした実薬群の、総死亡(55%)を除いて、心血管系の原因による死亡(76%)、全心血管系イベント(69%)、致死性・非致死性脳卒中(73%)、全イベント(63%)のすべてで有意な減少をみた。カルシウム拮抗薬amlodipineとアンジオテンシンII受容体拮抗薬irbesartanを使用したIrbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)研究¹²⁾のサブ解析では心血管イベントに対する一次予防効果を検討している。非致死性心筋梗塞に関してカルシウム拮抗薬群はプラセボ群に比べ有意に、またアンジオテンシンII受容体拮抗薬に対して有意差はなかった($p=0.06$)が発症率の減少を示した。

Prospective Randomized Evaluation of the Vasucular Effects of Norvasc Trial(PREVENT)¹³⁾では冠動脈に30%以上の狭窄が認められる患者を対象にカルシウム拮抗薬amlodipineの新規冠動脈病変形成予防効果について検討している。カルシウム拮抗薬は総死亡率、主要心血管系イベントのリスクを減少させなかったが、不安定狭心症による入院(NNT 15.8人)および冠血行再建術の施行(NNT 11.9人)を有意に減少させた(図2)。

文献

1. Hansson L, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351:1755-1762, 1998
2. Turner R, et al: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 317:703-713, 1998
3. Staessen JA, et al: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358:1305-1315, 2001

4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 288:2981-2997, 2002
5. Tuomilehto J, et al: Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 340:677-684, 1999
6. Liu L et al: Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 16:1823-1829, 1998
7. Forette F, et al: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347-1351, 1998
8. Framingham Levy D, et al: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322:1561-6, 1990
9. Verdecchia P: Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 97:48-54, 1998
10. Schmieder RE, et al: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 275:1507-1513, 1996
11. Terpstra WF, et al: Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 19:303-309, 2001
12. Berl T, et al: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 138:542-549, 2003
13. Pitt B, et al: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 102:1503-1510, 2000

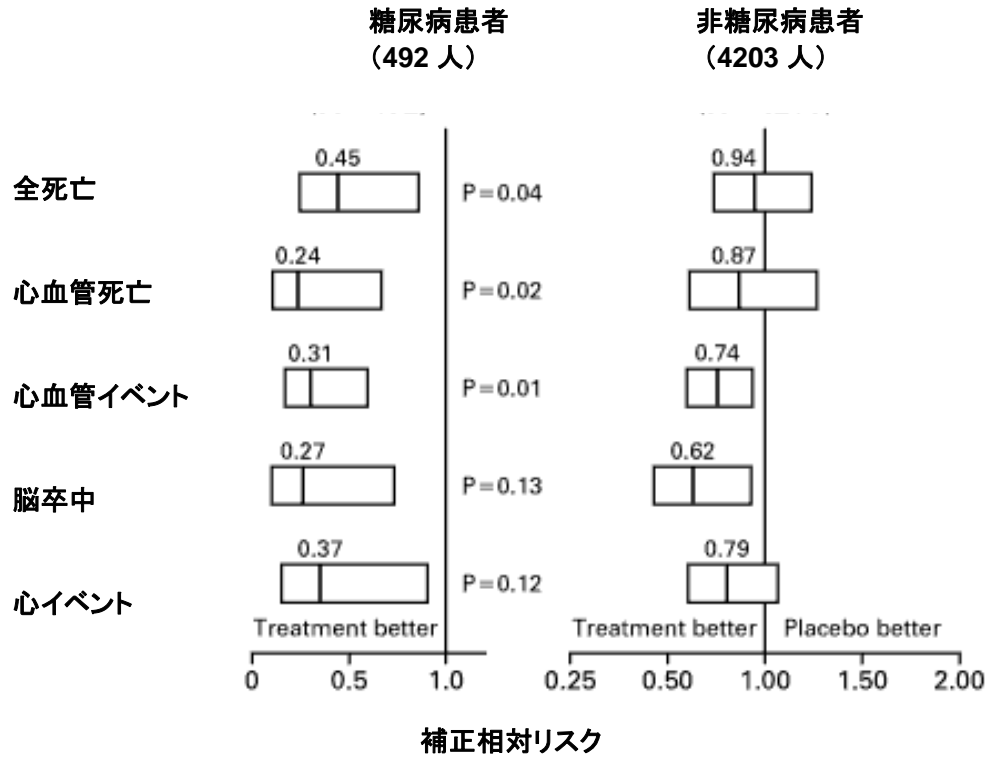


図1
カルシウム拮抗薬による心血管イベント抑制効果(Syst-Eur)

糖尿病群および非糖尿病群における検討結果を示す。相対リスク補正因子:性別、年齢、心血管合併症の既往、収縮期血圧、喫煙、居住地(東欧または西欧)。p値は治療効果が糖尿病合併に関連するか否かを示す。N Engl J Med 340:677-684, 1999より引用。

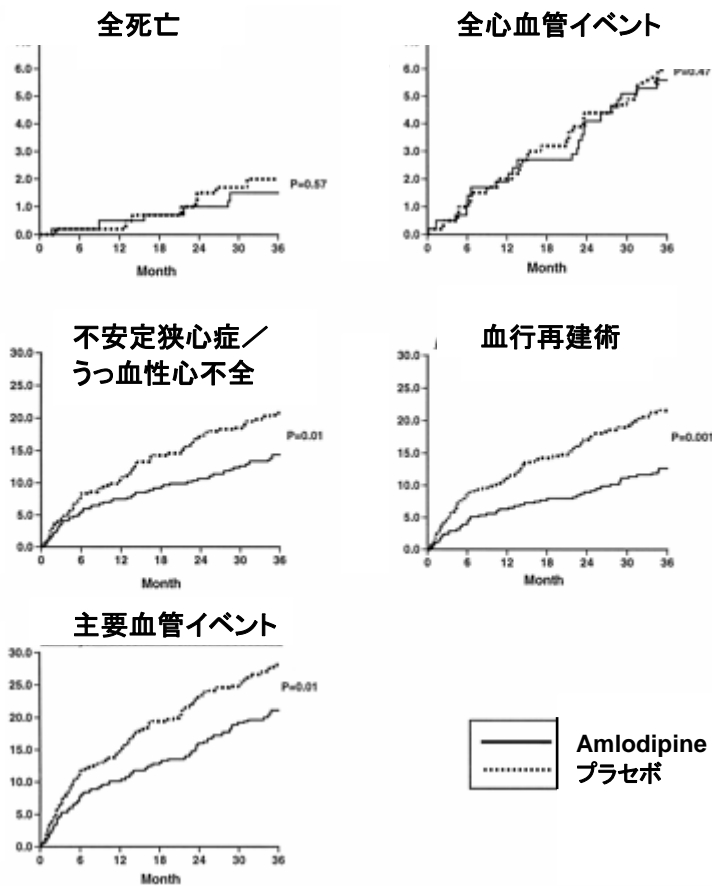


図2

カルシウム拮抗薬による総死亡率、主要心血管系イベントリスク、不安定狭心症による入院および冠血行再建術の施行抑制効果

30%以上の冠動脈狭窄が認められる患者を対象に、カルシウム拮抗薬の効果を検討している。縦軸は累積発生頻度を示す。

Circulation 102:1503-1510, 2000より引用。

表1
カルシウム拮抗薬の臓器保護効果を示した臨床研究のまとめ

対象	内容		トライアル名	文献
脳保護	脳卒中 認知機能	一次予防	Syst-Eur、Syst-China	5
			Syst-Eurサブ解析	7
心保護	左室肥大退縮 虚血性心疾患		ELVERA	11
		一次予防	Syst-Eur、IDNT	5、12
		二次予防	PREVENT	13

表2

カルシウム拮抗薬を基礎薬とする降圧治療の痴呆発症抑制効果 (Syst-Eurサブ解析)

intention-to-treat解析	プラセボ	治療群	全患者
フォローアップ(人・年)	2737	2885	5622
痴呆発症例	21	11	32
アルツハイマー型痴呆	15	8	23
混合型痴呆	4	3	7
血管性痴呆	2	0	2
per-protocol解析			
フォローアップ(人・年)	2260	2634	4894
痴呆発症例	15	7	22
アルツハイマー型痴呆	15	8	23
混合型痴呆	13	5	18
血管性痴呆	0	0	0

Lancet 358:1305-1315, 2001より引用