

高血圧治療の実態に関する研究

分担研究者 小嶋 俊一 静岡医療センター副院長

研究要旨：外来通院中の高血圧患者を対象に、日本高血圧学会治療ガイドライン 2004 に基づいて高血圧治療の実態を調査した。50%以上の症例で 140/90 mmHg 未満に血圧がコントロールされていたが、糖尿病や腎障害例においては、その目標降圧レベルに達している症例の割合は 10%強に過ぎなかった。この改善には患者教育やインフォームドコンセントの工夫が必要と思われた。

A. 研究目的

心血管疾患事故の予防に高血圧治療が重要であることは広く知られている事実である。しかし、本邦の高血圧者における未治療者の割合は 30、40 才台では 8-9 割、50 才台でも 65%にも達する。更に、降圧薬治療を受けている患者でも 140/90 mmHg 未満の目標値まで達している例は 30%未満とされる。日本高血圧学会は高血圧治療ガイドライン 2004 を平成 16 年 1 月 2 月に発表した。それによると、降圧目標値は高齢者 140/90 mmHg 未満、若・中年者 130/85 mmHg 未満、糖尿病患者と腎障害患者 130/80 mmHg 未満となっている。本研究は、外来通院患者を対象に高血圧治療の実態を新ガイドラインに基づいて評価することを目的とした。

B. 研究方法

1999 年より静岡医療センター外来通院中の高血圧患者 474 例（男 205 例、女 269 例、年齢  $64 \pm 11$  才）を対象に、血圧レベル、糖尿病の有無、腎機能、降圧薬の種類、降圧薬併用数、心血管疾患合併の有無を調査した。血圧レベルは 1999 年より外来で測定された全ての血圧値の平均を求めた。

C. 研究結果

(1) 症例全体の血圧平均値は収縮期血圧  $138.5 \pm 13.3$  (104.2~203.0)、拡張期血圧  $79.2 \pm 9.1$  (50~108)であった。収縮期血圧 140mmHg 未満かつ拡張期血圧 90mmHg 未満を満たした症例は 258 例 54.4%に達した。

(2) JSH2004 では年齢により降圧目標が異なり、65 才以上では 140/90mmHg 未満、65 才未満の若年・中年者では 130/85mmHg 未満とされている。これ

らの降圧目標値を満たしている割合は高齢者では 266 例中 138 例 51.9%、若・中年者では 208 例中 90 例 43.3%となった。

(3) 474 例中 188 例 39.7%が糖尿病を合併していた。JSH2004 の糖尿病患者における目標値は更に厳しく 130/80 mmHg 未満とされる。これらの基準を満たした症例は僅か 23 例 12.2%に過ぎなかった。

(4) 血清 Cr が正常よりも高値であった腎機能低下例（男：1.30 mg/dl 以上、女：1.20 mg/dl 以上）は 54 例に認められた。また、蛋白尿陽性例は 128 例に認められた。全体で腎障害があると判断された例は 143 例 27%に及んだ。腎障害例においても、降圧目標値は 130/80 mmHg 未満とされるが、143 例中 130/80mmHg 未満の目標値を満たした症例は僅か 20 例 14%に過ぎなかった。

(6) 心血管疾患合併例は 140 例 30%に認められた。心血管疾患合併例の血圧は  $139 \pm 15/76.8 \pm 9.1$ mmHg に対し非合併例の血圧は  $139 \pm 13/80.5 \pm 8.7$  mmHg と合併例にて拡張期血圧がむしろ有意に低値を示した。

(7) 降圧薬併用数は平均  $2.1 \pm 1.2$  で、高齢者と若・中年者の間で差を認めなかった。糖尿病の有無で見ると、糖尿病群  $2.19 \pm 1.23$  に対し、非糖尿病群  $2.01 \pm 1.12$  と糖尿病群で併用剤数が多い傾向にあった。腎障害の有無で見ると、腎障害(+)群  $2.65 \pm 1.17$  に対し腎障害(-)群  $1.87 \pm 1.09$  と腎障害(+)群で有意に ( $p < 0.0001$ ) 高値を示した。

(8) 糖尿病や腎障害の有無も考慮に入れて、コントロールの是非毎に併用薬剤数を検討した場合、コントロール良好群  $1.87 \pm 0.98$  に対し、不良群  $2.14 \pm 1.19$  と不良群で高値傾向にあった。

#### D. 考察

1999年から外来通院中の高血圧患者を対象に外来血圧測定値の平均を指標として血圧コントロールの実態を日本高血圧学会治療ガイドライン2004に基づいて評価した。140/90 mmHg未満の例は全体では半数を超えたが、65才未満の例で130/85 mmHg未満の目標値に達している例は40%前後であった。さらに、糖尿病や腎障害例における目標値130/80 mmHg未満を満たした例は10%強に過ぎないことが明らかになった。これらの合併症をもった例では、降圧薬の併用数が多い傾向にあり、腎障害の有無で比較すると有意差を認めた。従って、これらの例では、元々、治療抵抗性があったものと想像される。これら治療抵抗性では更なる降圧薬の追加が必要となるが、患者は降圧薬の増量や追加に否定的態度を示すことが多い。従って、高血圧治療ガイドラインの実行においては十分なインフォームドコンセントや患者教育の工夫が必要と思われる。

#### E. 結論

外来通院高血圧患者の治療実態を最新の高血圧治療ガイドラインに基づいて評価した。降圧治療が糖尿病や腎障害例で極めて不良であり、今後の改善が必要であることが明らかになった。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shunichi Kojima, Mikio Shida, Hiroyuki Yokoyama. Comparison between cilnidipine and amlodipine besilate with respect to proteinuria in hypertensive patients with renal diseases. *Hypertens Res* 2004; 27: 379-385.

2) 小嶋俊一: 体外循環における生体反応とアフェレシスの副作用. 「第2版アフェレシスマニュアル (日本アフェレシス学会)」 秀潤社 2004、pp181-186.

##### 2. 学会発表

1) 小嶋俊一、境 俊光、志田幹雄

Ca拮抗薬の種類変更により浮腫の改善を認めた糖尿病性腎症の2例. 第23回静岡腎不全研究会 2004.3.14 (静岡)

2) 小嶋俊一、境 俊光、志田幹雄

Amlodipineの腎作用は他のCa拮抗薬と異なるか? 第27回日本高血圧学会 2004.10.7 (宇都宮)

3) 小嶋俊一、境 俊光、志田幹雄、黒田重臣

LDLアフェレシスにおけるフィブリノーゲンの動態に関する検討  
フィブリノーゲンの動態に関する検討. 第24回日本アフェレシス学会 2004.11.19 (幕張)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

平成16年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）  
 研究課題名：家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究（H16-循環器（生活）-001）  
 分担研究報告書  
 分担研究課題名：日本人における動脈硬化危険因子評価への Framingham risk score の応用について  
 分担研究者 恵谷秀紀 国立病院大阪医療センター 統括診療部長

## 研究要旨

欧米では各動脈硬化危険因子の重症度を点数化し総合的に冠動脈疾患発症の危険を予測するために Framingham risk score (FRS) が汎用されている。しかし、日本人におけるこのようなスコアは存在せず、また、FRS が日本人にも応用できるか否かも不明である。今回、高血圧症を始めとする既知の動脈硬化危険因子管理中の患者164例において、観察開始時に FRS から算出したその後10年間の冠動脈疾患発症の危険率と、平均3年前向きに観察した動脈硬化重症度の経年的進展速度との関連を検討した。危険率15%以上の群では有意に進展速度が速く、日本人においても FRS が動脈硬化危険因子の評価スケールとして応用できる可能性が示された。

分担研究者 国立病院大阪医療センター  
 統括診療部長 恵谷秀紀

## A. 研究目的

複数の動脈硬化危険因子を合併している場合、その合併により動脈硬化進展が相乗的に速まることが明らかになっている。家庭血圧における至適血圧を検討する場合にも、その他の動脈硬化危険因子の管理状態から受ける影響を考慮した評価指標が有用である。しかし、未だ日本人における指標がないため、今回、欧米で汎用される指標である FRS が日本人にも応用できるか否かについて検討した。

## B. 研究方法

対象は高血圧症を始めとする既知の動脈硬化危険因子管理中の40歳から75歳までの外来患者164例である。冠動脈心疾患（CHD）既往症例が除外した。観察開始時に、FRS からその後の10年間の冠動脈疾患発症危険率（10-year CHD risk）を算出した。動脈硬化重症度についての経年的進展速度の評価は、既知の報告に記載した通りである[1, Stroke. 2004; 35: 1625. 2, Circulation. 2001; 104: 63].

（倫理面への配慮）

既知の報告に記載した通りである[1, 2].

## C. 研究結果

観察開始時患者背景および FRS は Table 1 に示した通りである。70-74歳 [Age category 8] が最も多く、高血圧症を70.1%に認め約61.3%の患者において血圧140/90mmHg未滿 [Blood pressure category 0, 1] であった。高血圧症以外の危険因子についても既に管理中のため、90.9%の症例において10年間の CHD 発症危険率が20%以下であった。Table 2 に示したように、CHD 発症危険率15%以上の群で有意に動脈硬化進展速度が速かった。

Table 1.

Age, years	61.2±7.9
Age category [0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8], %	[1.2, 1.2, 4.9, 6.1, 7.3, 12.2, 22.0, 14.0, 31.1]
Male, %	48
Hypertension / Antihypertensive medication, %	70.1/59
Blood pressure category [0, 1, 2, 3], %	[28.0, 32.3, 31.1, 8.5]
Hypercholesterolemia / Statin therapy, %	42.7/25.0
Total cholesterol category [-3, -2, 0, 1, 2, 3], %	[4.3, 0.6, 37.8, 51.2, 3.7, 2.4]
HDL cholesterol category [-3, -2, 0, 1, 2, 5], %	[25.6, 9.1, 31.1, 19.5, 12.8, 1.8]

Diabetes mellitus / Oral hypoglycemic agents, %	7.9 / 3.7
Diabetes mellitus category [0, 2, 4], %	[92.1, 4.9, 3.0]
Smoking category [0, 2], %	[83.3, 16.7]
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.5±2.7
History of stroke / aspirin therapy, %	45/7
10-year CHD risk [<10%, 10-20%, >20%], %	[43.9, 47.0, 9.1]

Number of plaques	1.5±1.5 (1.0)
Plaque score	2.5±2.5 (1.5)

Age, body mass index, number of plaques, and plaque score are shown as the mean±SD. Values in parentheses are medians and other values are percentages.

Table 2.

10-year CHD risk	low	middle	high
%	1-7	8-13	15-
n	55	64	45
ΔPN/year	0.28±0.49	0.32±0.67	0.50±0.64
ΔPS/year	0.37±0.68	0.55±1.16	0.83±1.09*

Values are the mean±SD. \*P<0.05. PN: Number of plaques, PS: Plaque score.

## D. 考察

FRS は各動脈硬化危険因子の影響を総合して10年間の CHD 発症危険率を算出しており、既に欧米で確立された指標である。今回、CHD と関連が強い動脈硬化について、この FRS から算出した CHD 発症危険率との関連を確認した。この結果より、日本人においても高血圧症における至適血圧を検討する際、高血圧症以外の動脈硬化危険因子の相乗的な影響を加味した評価を行なうために FRS を応用できることが期待できる。

## E. 結論

日本人において、観察開始時 FRS により算出した CHD 発症危険率と経年的動脈硬化進展速度との間に関連があることが示された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

共同研究者

国立病院大阪医療センター 総合内科

橋本弘行、多賀谷昌史

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究

分担研究者 斎藤大治 国立病院機構岩国医療センター院長

## 研究要旨

未治療本態性高血圧患者 100 例のうち長時間作用型 Ca 拮抗薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) またはアンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) で治療し、2 年間追跡調査し得た 91 例の左室重量 (LVMI) および僧帽弁口血流減速時間 (DT) について検討した。家庭血圧は治療前の平均 155/11mmHg から 1 年後には 134/83mmHg へ低下し、2 年後にもほぼ同じレベルに保たれていた。LVMI、DT とともに 1 年後には有意に改善し、2 年後にはこの状態が保たれてはいたが、それ以上の改善は見られなかった。左室肥大に対する効果は Ca 拮抗薬と ARB/ACE-I では差が見られなかった。

### A. 研究目的

未治療高血圧患者を 1 年間治療することにより左室肥大が退縮すること、退縮は Ca 拮抗薬 (Ca 群) や ARB、ACE-I (ARB/ACE-I 群) など降圧薬の種類に関係なく、降圧の程度に依存すること、左室重量 (LVMI) の減少に伴い左室拡張能の指標である僧帽弁口血流減速時間 (DT) が改善することを既に報告してきた。本研究では当該患者を更に 1 年間、計 2 年間治療を継続することにより、左室肥大および左室機能に対する効果に変化が見られるか否かを検討し、高血圧治療継続の有用性を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

国立病院機構岩国医療センターまたは地域の医師会員の診療所を受診した本態性高血圧患者のうち、informed consent が得られた患者 100 例 (男:女=42:58、

平均年齢 63±11 歳) を対象とした。対象者は毎月 1 回医療機関を受診し、長時間持続型 Ca 拮抗薬 (Ca 群)、ARB または ACE-I (ARB/ACE-I 群) のいずれかの投与を受けるとともに、毎朝起床後の家庭血圧を測定した。心電図、心エコー図は 6 ヶ月ごとに記録し、計 2 年間追跡調査した。

### C. 研究結果

治療前の家庭血圧は 155±11/93±11mmHg、脈拍数は 68±6 拍/分であった。対象者のうち、56 例に Ca 拮抗薬が投与され、44 例に ARB/ACE-I が投与された。1 年後には 100 例全員が追跡可能であったが、2 年後には Ca 群のうちの 5 例、ARB/ACE-I 群の 4 例が転居等のため追跡不能となった。このため以後の解析はこれら追跡不能な 9 例を除いた 91 例について行った。降圧薬投与により 1 年後には 134±14/83±8mmHg へと低下し、

この値は2年後(133±13mmHg/83±7mmHg)にも維持されていた。心拍数には1年後、2年後ともに有意な変化が見られなかった。LVMIは治療開始前と比べて1年後には平均8g/m<sup>2</sup>の有意な減少を示したが、2年後には1年後と比べて僅かな減少を示したものの、その差は有意水準に達しなかった(表1)。左室拡張能の指標であるDTも、治療開始前と比べて1年後には有意な改善を認めたが、2年後には1年後との間に有意な差が見られなかった(表1)。

表 1

	治療前	1年後	2年後
LVMI(g/m <sup>2</sup> )	129±6	121±5*	119±5*
DT(ms)	242±5	204±5*	200±10*

\*p<0.01 vs. before treatment

血圧、脈拍数、末梢血液像、AST、ALT、BUN、血清クレアチニンの値には治療前と比べて1年後、2年後のいずれでも変化が見られなかった。血清総コレステロールは治療前の211±37mg/dlから、1年後には195±30mg/dl、2年後には188±34mg/dlと有意に低下していた。Ca群とARB/ACE-I群の比較では、血圧低下度には差がなく、またLVMI、DTはCa群、ARB/ACE-I群ともに1年後には明らかに改善を示したが、改善度には両治療薬群間に有意な差が見られなかった。2年後には、両治療薬群でLVMI、DTともに1年後の値に比べて変化が認められなかった。

#### D. 考案

家庭血圧のほうが診察室での血圧よりもLVMIとよい相関を示すことは既に報

告した。このため、治療開始2年後の解析には家庭血圧を用いた。2年間の観察では、LVMIやDTに対する降圧の効果は、1年後にはほぼ完成し、同じ程度の降圧が続いてもそれ以上の改善が得られないことを示していた。この効果は長時間作用Ca拮抗薬だけでなく、実験的にはより強い心筋肥大抑制効果が期待されるARB、ACE-Iについても同様で、左室肥大および拡張能に対する改善効果には、薬剤の種類による差が認められなかった。今回の研究には、観察期間が2年と比較的短いこと、治療導入時の左室肥大の程度が比較的軽度な例が中心であり、高度肥大例が含まれていないこと、降圧の程度が2年後でも平均133/83mmHgと必ずしも十分ではないことなど、いくつかの問題点があるものの、降圧治療の効果を考える上で重要な情報を示しているものと考えられる。

#### E. 結論

本態性高血圧患者をCa拮抗薬またはARB/ACE-Iで2年間継続治療した結果、1)左室肥大に対する効果は血圧低下そのものが重要で、降圧薬の種類はさほど大きな影響を与えない、2)降圧治療により同じ程度の血圧が続くならば、左室肥大に対する効果は1年後にはほぼ完成し、以後の治療でもそれ以上の改善は得にくいことが示された。従って、大規模臨床研究を実施する場合には、目標血圧値の設定が重要と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Effect of short-term administration of high dose L-arginine on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Journal of Cardiology 2004; 44: 13.

2) Improvement of left ventricular hypertrophy and diastolic function by the treatment in patients with hypertension.

Circulation Journal 2003;

67(Suppl 1): 568.

## 2. 学会発表

1) 多量の血栓が吸引された前下降枝分岐部病変の1例。第85回日本循環器学会中国・四国合同地方会、2004年11月、広島

2) 失神を契機に診断された畏敬狭心症の1例。第84回日本循環器学会中国地方会、2004年5月、倉敷

## 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

## 分担研究報告書

## 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究

分担研究者 土橋 卓也 国立病院機構九州医療センター内科医長

研究要旨：高血圧外来患者に対して施行した24時間家庭蓄尿の結果、尿中食塩排泄量の平均値は $9.7 \pm 3.9$ g/日であった。食塩排泄量は減塩の意識の有無により差を認めなかったことより、減塩の指導には尿中食塩排泄量を測定することが重要と思われる。

## A. 研究目的

食塩摂取量の多いわが国において高血圧の非薬物療法（生活習慣の修正）の中でも食塩制限はもっとも重要な項目である。最近、臓器保護を目的とした降圧療法の重要性が強調され、ACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の有用性が強調されているが、これらの薬剤の効果も食塩制限下でより増強される。高血圧患者の外来診療において、良好な医師－患者関係を保つためには治療に対する患者の積極的参加が重要である。われわれは、家庭血圧の測定と24時間家庭蓄尿による尿中食塩排泄量の測定を行い、患者参加型の診療を行っている。

本研究では尿中食塩排泄量の実態および減塩の意識と食塩排泄量の関係について検討を行った。

## B. 研究方法

1998年以降、当院に通院した高血圧患者で分割採尿法（ユリンメートP）による24時間家庭蓄尿を行った652名のうち、24時間尿中クレアチニン排泄量が性、年齢、身長、体重で予測した24時間尿中クレアチニン排泄量の $\pm 30\%$ であった534名（年齢 $58.3 \pm 11.6$ 歳）を対象とした。対象のうち360名については質問表により、飲酒・喫煙・運動などの生活習慣とともに減塩の意識の有無について調査した。

（倫理面への配慮）

本研究の詳細について対象者に説明し、インフォームドコンセントを得た。

## C. 研究結果

1) 対象者の尿中食塩排泄量は1.5g/日から23.4g/日と広い分布を示し、平均は $9.7 \pm 3.9$ g/日であった。

2) 減塩の意識のある271名（年齢 $59.7 \pm 11.3$ 歳）は意識のない89名（年齢 $54.6 \pm 11.9$ 歳）に比し有意に高齢で女性が多く、血圧も低値であった（ $141 \pm 10/86 \pm 7$  mmHg vs  $145 \pm 12/88 \pm 7$  mmHg）。意識のある群の尿中食塩排泄量は9.4g/日と意識のない群の $10.6 \pm 4.0$ g/日より有意に低値であったが、体重補正した排泄量には両群で差異を認めなかった（ $0.16 \pm 0.06$ g/kg/日 vs  $0.17 \pm 0.07$ g/kg/日）。

## D. 考察

減塩の意識は実際の食塩排泄量と関係しなかったことより、減塩の指導の際には排泄量の測定と結果のフィードバックを繰り返すことが重要と思われた。

## E. 結論

家庭血圧の測定と家庭蓄尿による食塩排泄量の測定は、降圧薬の薬効と生活習慣修正の実行度の指標として有用である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 論文発表

Ohta Y, Tsuchihashi T et al. : Relationship between the Awareness of Salt Restriction and the Actual Salt Intake in Hypertensive Patients. Hypertens Res 24: 243-246, 2004.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, Horio T, Kawano Y	Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension	Journal of Human Hypertension	18	17-23	2004
河野雄平	降圧薬の多剤併用療法	治療学	38	167-170	2004
Miwa Y, Tsushima M, Arima H, Kawano Y, Sasaguri T	Pulse pressure is an independent predictor of the progression of atherosclerotic calcification in patients with controlled hyperlipidemia	Hypertension	43	536-540	2004
Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Matsuoka H	Effects of repeated alcohol intake on blood pressure and sodium balance in Japanese males with hypertension	Hypertension Research	27	167-172	2004
河野雄平	高血圧の個別管理と集団管理	日本循環器病予防学会誌	39	132-138	2004
河野雄平	第2 JATE：高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する調査研究II	循環器科	55	460-462	2004
Takiuchi S, Fujii H, Kamide K, Horio T, Nakatani S, Hiuge A, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y	Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients	American Journal of Hypertension	17	802-808	2004
Matayoshi T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii Y, Miwa Y, Takami Y, Tanaka C, Banno M, Horio T, Nakamura S, Nakahama H, Yoshihara F, Inenaga T, Miyata T, Kawano Y	Thiazide-sensitive Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> cotransporter gene, C1784T, and adrenergic receptor β3 gene, T727C, may be gene polymorphisms susceptible to the antihypertensive effect of thiazide diuretics	Hypertension Research	27	821-833	2004
河野雄平	早朝高血圧管理が予後に及ぼす影響をみる	血圧	12	75-79	2005
河野雄平	仮面高血圧：その診断と治療	EBM ジャーナル	6	226-228	2005
Kokubo Y, Kamide H, Inamoto N, Tanaka C, Banno M, Takiuchi S, Kawano Y, Tomoike H, Miyata T	Identification of 108 SNPs in TSC, WNK1, and WNK4 and their association with hypertension in a Japanese general population	J Hum Genet	49	507-515	2004

Komamura K, Tatsumi R, Miyazaki J, Matsumoto K, Yamato E, Nakamura T, Shimizu Y, Nakatani T, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M, Kangawa K, Miyatake K	Treatment of dilated cardiomyopathy with electroporation of hepatocyte growth factor gene into skeletal muscle	Hypertension	44	365-371	2004
Iwai N, Tago N, Yasui N, Kokubo Y, Inamoto N, Tomioka H, Shoji K	Genetic analysis of 22 candidate genes for hypertension in the Japanese population	J Hypertens	22	1119-1126	2004
佐瀬一洋,角地祐幸, 野々木宏	循環器救急とモバイルテレメディシン	新医療	11月	81-84	2004
佐瀬一洋	医師主導型治験を支える医療機関のサポート体制	薬事	46	27-37	2004
佐瀬一洋	循環器領域における医師主導の治験の現状	臨床薬理	36	99S-100S	2005
Kojimma S, Shida M, Yokoyama H	Comparison between clinidipine and amlodipine besilate with respect to proteinuria in hypertensive patients with renal diseases	Hypertension Research	27	379-385	2004
Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Etani H, Hori M	Relationship between c-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects	Stroke	35	1625-1630	2004
Shiraki T, Kajiyama A, Oka T, Saito D	Effect of short-term administration of high dose L-arginine on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.	Journal of Cardiology	44	13-20	2004
Ohta Y, Tsuchihashi T, Ueno M, Kajioaka T, Onaka U, Tominaga M, Eto K	Relationship between the awareness of salt restriction and the actual salt intake in hypertensive patients	Hypertension Research	27	243-246	2004

## IV.研究成果の刊行物・別冊

## ORIGINAL ARTICLE

# Diagnostic value of carotid intima–media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension

S Takiuchi, K Kamide, Y Miwa, M Tomiyama, M Yoshii, T Matayoshi, T Horio and Y Kawano

*Division of Hypertension and Nephrology, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Japan*

Carotid intima–media thickness (IMT) assessed by ultrasonography is regarded as an early predictor of general arteriosclerosis in patients with essential hypertension. However, the methods of measuring IMT have not been globally standardized, and it remains unclear whether conventional measurement of IMT represents the prevalence of hypertensive target organ damage. In this study, we verified the association between several commonly used carotid ultrasonographical parameters and the severity of hypertensive target organ damage (retinal arteriosclerosis, microalbuminuria, left ventricular hypertrophy (LVH)). Carotid ultrasonography, echocardiography, urinalysis, and funduscopy were performed in 184 patients ( $64 \pm 12$  years, 96 males and 88 females) with various stages of essential hypertension. Carotid arteriosclerosis was assessed using four methodologically different methods: conventional-IMT, maximum-IMT (Max-IMT), Mean-IMT, and Plaque Score (the sum of all plaque

thicknesses). Age and all carotid ultrasonographical parameters were significantly associated with albuminuria, retinal arteriosclerosis, and left ventricular mass index. High-sensitivity CRP was significantly correlated with retinopathy and LVH. Carotid parameters in patients with histories of cardiovascular events were significantly greater in those without events. Among all carotid parameters, Max-IMT showed the highest correlation coefficient of the severity of target organ damage, and showed significant association with CRP. Stepwise regression analysis revealed that Max-IMT was the independent factor for predicting target organ damage. Max-IMT is suggested to be the most reliable and simplest parameter for predicting hypertensive target organ damage including microangiopathy in patients with essential hypertension.

*Journal of Human Hypertension* (2004) 18, 17–23.  
doi:10.1038/sj.jhh.1001628

**Keywords:** ultrasonography; arteriosclerosis; intima–media thickness; target organ damage

## Introduction

Assessment of subclinical and clinical target organ damage is a key element in the management of patients with hypertension, and practical and applicable examination for predicting the damage has been long-sought. Ultrasonographical measurements of intima–media thickness (IMT) in the carotid arteries are being applied extensively for evaluating the presence and progression of arteriosclerosis in patients with hypertension. The physiopathological importance of wall thickening was suggested to be an adaptive mechanism in the

early stages of hypertension to counterbalance the persistent increases in blood pressure, and an abnormal IMT may reflect the consequence of past exposure to risk factors. Thus, thickened carotid IMT is a powerful and independent indicator of the likelihood of not only cerebrovascular diseases but also general arteriosclerosis.<sup>1</sup> These arterial wall modifications have represented an early involvement of the target organs in patients with hypertension.<sup>2–5</sup> Although the usefulness of measuring carotid IMT has been established and several indices for evaluating IMT and plaque have been proposed, the methods of measuring IMT have not been globally standardized, and reliability of the measurements is spatially dependent. In addition, the associations between IMT thickening and the emergence of hypertensive target organ damage in hypertensive patients remain controversial.<sup>2,3,5–7</sup>

Correspondence: Dr S Takiuchi, Division of Hypertension and Nephrology, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan.  
E-mail: takiuchi@hsp.ncvc.go.jp  
Received 13 May 2003; revised 9 July 2003; accepted 18 July 2003

The present examination was a cross-sectional study on carotid intima-media thickening and hypertensive target organ damage in patients with essential hypertension referred to the Hypertensive Division in our hospital. Our aim was to verify the possible association of several commonly used parameters of carotid arteriosclerosis on the severity of hypertensive target organ damage in order to determine the most practical and feasible method of IMT measurement for risk stratification in patients with hypertension.

## Materials and methods

### Study population

Clinical records of 350 consecutive hypertensive patients who were hospitalized in the National Cardiovascular Center, Division of Hypertension and Nephrology for the purpose of medical examinations for high blood pressure or hypertensive target organ complications during the period April 2001 – February 2003 were analysed. A total of 50 patients were excluded because they were diagnosed or suspected of secondary forms of hypertension, and 71 patients were excluded due to concomitant diabetes mellitus. In all, 45 patients were also excluded because of concomitant proteinuria (more than 0.1 g/day) due to nonhypertensive or hypertensive nephrotic renal disorders. Thus, 184 patients with essential hypertension without diabetes and apparent proteinuria were included in the present study. The diagnosis of hypertension was based upon casual blood pressure values greater than 140/90 mmHg and/or under antihypertensive treatment at the first contact. Patients with other major cardiovascular risk factors, such as dyslipidaemia and smoking habit, were included in the study population. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki, and the Guidelines of Epidemiological Research of Ministry of Health, Labour and Welfare and Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. All subjects gave informed consent to participate in the study.

### Baseline measurements

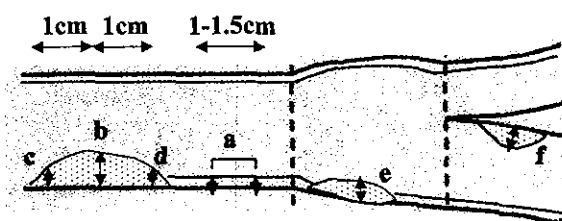
Medical histories and physical examinations were obtained for each subject at the examination. Systolic and diastolic blood pressure was measured twice in the left arm of seated participants. The body mass index was calculated as the weight in kilograms divided by the square of the height in metres. The total cholesterol and fasting blood glucose (FBG) were measured. High-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) was also measured using an automatic immunonephelometer with a sensitivity of 0.02 mg/dl.

Past illnesses of cardiovascular events were defined as coronary artery diseases (angina pectoris and myocardial infarction), stroke, peripheral vascular disease, aortic aneurysm, and congestive heart failure.

### Carotid ultrasonography

Ultrasonography of both carotid arteries was performed with a high-resolution Duplex scanner (TOSHIBA SSA-390A) using the probe at a frequency of 7.5 MHz. for the B-scan. The subjects were investigated in the supine position with their head slightly turned from the sonographer. All measurements were performed by six trained sonographers, who were unaware of the subjects' clinical data. The carotid arteries were carefully examined with regard to wall changes from different longitudinal (anterior oblique, lateral, and posterior oblique) and transverse views, and measurements of thickness were performed from the transverse image. The common carotid artery, the carotid bulb, the internal and the external carotid arteries were studied in all subjects. Each ultrasound image was taken in end-diastolic, and was recorded on a personal computer hard-disk with an on-line digital filing system, and IMT and plaque were measured manually by off-line analysis.

We assessed carotid IMT and plaque by measuring generally used parameters, including maximum and mean IMT, and Plaque Score (PS), on the basis of previous studies.<sup>2,3,5,6,8-10</sup> The parameters are schematically depicted in Figure 1. Briefly, conventional-IMT (C-IMT) was defined as an average of five IMTs at approximately 1.5 cm proximal to the carotid bulb in the right and left common carotid arteries avoiding discrete plaques. Maximum-IMT (Max-IMT) was defined as the maximum thickness of intima-media including plaques, and Mean-IMT was defined as the average of Max-IMT and IMTs of its 1 cm proximal and distal region. Max-IMT and Mean-IMT were assessed from the region branching off from brachiocephalic artery (right) or aorta (left) to the bifurcation of common carotid artery. We



**Figure 1** Ultrasonographical parameters of carotid arteriosclerosis. C-IMT: average thickness of intima-media at 1.5 cm proximal from the carotid bifurcation (a) (mm); Max-IMT: maximum IMT in the common carotid artery including plaques (b) (mm); Mean-IMT: average thickness of Max-IMT and its 1 cm distal and proximal IMTs ((b+c+d)/3) (mm). PS: sum of plaque thickness (b+e+f) (unitless).

defined a plaque as an area where IMT was >1.10 mm, and calculated PS by summing all plaque thicknesses in the bilateral carotid arteries in the scanning area, following an established manner.<sup>8,9,11</sup> The length of individual plaques was not considered for the calculation of this score.

### Assessment of hypertensive target organ damage

Funduscopy diagnosis of hypertensive retinopathy was evaluated bilaterally by an experienced ophthalmologist, who had no knowledge of the patient's clinical characteristics. The funduscopy findings considered in this study were arteriolar narrowing and irregular constriction, arteriolar reflex and arterio-venous crossing phenomenon, which were graded using Scheie's arteriosclerotic classification.

Twenty-four-hour urinary excretion of protein and albumin was assessed in all patients during hospitalization. Microalbuminuria was evaluated in patients without evident proteinuria by measuring the albumin-to-creatinine ratio (ACR) in three nonconsecutive, 24-h urine samples.<sup>12,13</sup> The ACR was calculated as follows: urine albumin concentration (milligrams per litre)/urine creatinine concentration (milligrams per litre), and expressed in mg/g creatinine. Creatinine clearance was also evaluated.

Transthoracic echocardiography was performed using an echocardiographic instrument (Phillips, SONOS 5500) with a 3.5 MHz transducer. At the basal examination, regional kinesis of the left ventricle was evaluated by two-dimensional echocardiography, and left ventricular diastolic and systolic diameter (LVDd/Ds); in addition, the diastolic thickness of the left ventricular posterior wall (LVPWT) and interventricular septum (IVST) were assessed in M-mode images of the parasternal long-axis view. The left ventricular mass index (LVMI) (g/m<sup>2</sup>) was calculated using the following formula:

$$\text{LVMI (g/m}^2\text{)} = (1.04 \times ((\text{IVST} + \text{LVPWT} + \text{LVDd})^3 - \text{LVDd}^3) - 13.6) / \text{body height (m)}^{2.7}$$

### Statistical analysis

For all statistical analyses, we used the computer software application, StatView (Abacus Concepts Inc.). All results were expressed as mean values and s.d. The relation between the severity of the hypertensive target organ damage and continuous variables was evaluated by simple linear regression. Forward stepwise regression analysis was employed to relate the extent of Max-IMT to the hypertensive target organ damage with adjustment for potential confounding variables (age, smoking status, serum cholesterol level, FBG, hs-CRP, and systolic blood pressure). For the stepwise regression model, dummy variables were used to contrast the smoking status (current-smoking = 1; non- or past-

smoking = 0). Differences were considered significant at  $P < 0.05$ .

## Results

Clinical characteristics of the study patients are given in Tables 1 and 2. The mean age of the participants at entry was 64.4 years and 52.2% were male. In all, 20 patients were not receiving anti-hypertensive drug therapy, and 61.1% of patients were being treated by combined drug therapy. Calcium antagonists were the most prescribed and angiotensin II type I receptor blockers were the second among the patients. There were 64 episodes of cardiovascular events in 56 patients in their clinical records; 27 strokes, 22 coronary artery diseases, four congestive heart failure, six peripheral vascular diseases, and five aortic aneurysms. Among 74 patients who has been diagnosed dyslipidaemia, 14 patients showed poor control of total serum cholesterol (>240 mg/dl).

Carotid ultrasonography was successfully performed in all study subjects. The values of the carotid ultrasonographical parameters and the extent of target organ damage are summarized in Table 3. In all, 53% of patients had discrete plaques and 75% of patients had increased IMT greater than 1.0 mm. In patients with plaques, 86% plaque lesions were located in the bifurcation of carotid bulbs (distal from the region where C-IMT was

**Table 1** Clinical characteristics and prescribed antihypertensive agents of the study patients ( $n=184$ )

Age (years)	64.4 ± 12.0
Gender (% males)	52.2
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 ± 4.1
Systolic blood pressure (mmHg)	147.7 ± 20.7
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.6 ± 12.6
Duration of hypertension (years)	17.2 ± 10.2
Calc. creatinine clearance (ml/min)	93.8 ± 41.0
hs-CRP(mg/dl)	0.13 ± 0.15
Calcium antagonist (%)	66.8
ACE inhibitors (%)	20.1
ARB (%)	37.0
Beta blocker (%)	36.4
Alpha blocker (%)	8.2
Diuretics (%)	14.7
HMG CoA inhibitors (%)	27.8

Hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; ARB, angiotensin II type I receptor blocker. Values are expressed as means ± s.d.

**Table 2** Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular events

Dyslipidaemia (%)	40.2
Active smoking (%)	15.2
Stroke (%)	14.7
Coronary artery disease (%)	12.0
Congestive heart failure (%)	2.2
Peripheral vascular disease (%)	3.3
Aortic aneurysm	2.7

measured). In all, 42% of patients were diagnosed as having macroalbuminuria (ACR ≥ 30 mg/g creatinine), 83% met the requirement of LVH (LVMI > 51.0 g/m<sup>2</sup>), and 65% of patients had more

severe findings of Scheie's arteriosclerotic classification (≥ 2). Figure 2 indicates the ultrasonographical parameters between the patients with and without a clinical history of cardiovascular events. Patients with cardiovascular events showed a greater value of each ultrasonographical parameter than those without events. Max-IMT (*P* = 0.0007) and PS (*P* = 0.0007) showed a smaller *P*-value between the subjects with and without cardiovascular events compared with C-IMT (*P* = 0.046) and Mean-IMT (*P* = 0.005).

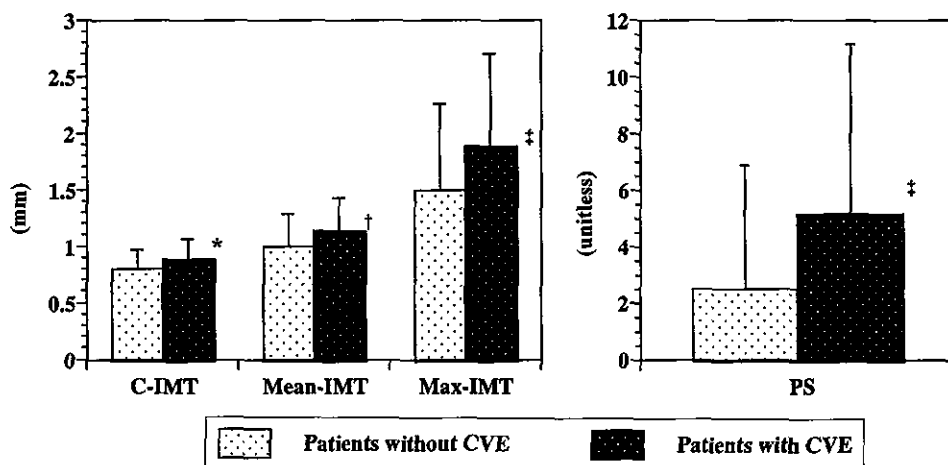
**Table 3** Ultrasonographical parameters of carotid arteriosclerosis and the extent of target organ damage in the study patients

C-IMT (mm)	0.81 ± 0.17
Mean-IMT (mm)	1.03 ± 0.31
Max-IMT (mm)	1.64 ± 0.79
Plaque Score	3.35 ± 5.13
Sclerotic changes of fundus (S0:S1:S2:S3)	6:58:107:13
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	59.6 ± 17.0
ACR (mg/g creatinine)	27.3 ± 24.7

C-IMT, conventional IMT; Max-IMT, maximum IMT; LVMI, left ventricular mass index; ACR, albumin creatinine ratio. Definitions of ultrasonographical parameters are given in the text. Values are expressed as means ± s.d.

Table 4 shows the univariate correlation of clinical parameters and target organ damage. Age showed a significant correlation with all kinds of target organ damage. Hs-CRP and creatinine clearance correlated with retinopathy and LVH, and tended to correlate with microalbuminuria.

Table 4 and Figure 3 show the correlation of carotid ultrasonographical parameters and target



**Figure 2** Comparison of ultrasonographical parameters between patients with and without cardiovascular events. Max-IMT (*P* = 0.0007) and PS (*P* = 0.0007) showed smaller *P*-value between the subjects with and without cardiovascular events, compared with C-IMT (*P* = 0.046) and Mean-IMT (*P* = 0.005). CVE, cardiovascular events; C-IMT; conventional IMT, Max-IMT; maximum IMT, PS; plaque score. \**P* < 0.05; †*P* < 0.01; ‡*P* < 0.001 vs patients without CVE.

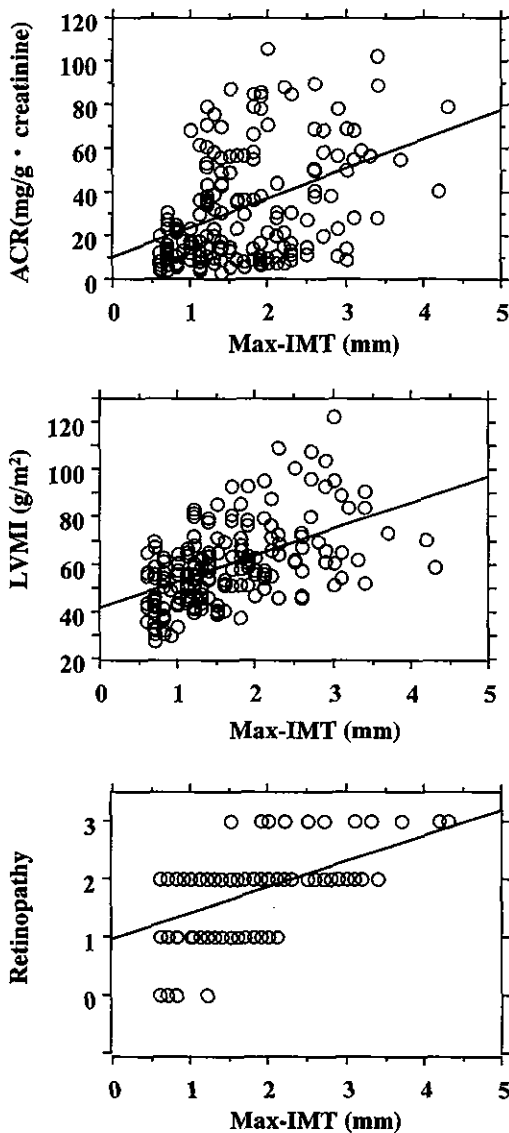
**Table 4** Correlation coefficients between clinical and ultrasonographical variables and target organ damage

	Retinopathy		Microalbuminuria		LVMI	
	r	P	r	P	r	P
Age	0.34	<0.001	0.21	0.004	0.18	0.017
BMI	0.08	0.310	0.02	0.784	0.424	<0.001
CCr	0.22	0.003	0.14	0.062	0.16	0.030
SBP	0.02	0.801	0.10	0.192	0.08	0.283
DBP	0.07	0.329	0.01	0.866	0.10	0.172
T. Chol.	0.05	0.501	0.01	0.900	0.05	0.473
FBG	0.16	0.03	0.08	0.276	0.09	0.242
hs-CRP	0.20	0.006	0.12	0.100	0.17	0.023
C-IMT	0.27	0.002	0.28	0.0001	0.06	0.432
Mean-IMT	0.49	<0.0001	0.39	<0.0001	0.27	0.0003
Max-IMT	0.54	<0.0001	0.42	<0.0001	0.52	<0.0001
PS	0.44	<0.0001	0.24	0.001	0.26	0.0003

LVMI, left ventricular mass index; BMI, body mass index; CCr, creatinine clearance; T. Chol, total serum cholesterol; FBG, fasting blood glucose; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; C-IMT, conventional IMT; Max-IMT, maximum IMT; PS, plaque score.

organ damage. All parameters of intima-medial arteriosclerotic alterations showed a significant correlation with target organ damage, except C-IMT and LVH. Max-IMT showed the highest correlation coefficient among all parameters. Hs-CRP was significantly associated with Max-IMT among all ultrasonographical parameters.

A multivariate logistic regression model including age, systolic blood pressure, total serum cholesterol, FBG, smoking habits, hs-CRP, and Max-IMT as the confounding parameters of hypertensive target organ damage was used. Max-IMT was shown to be the best relation with each hypertensive target organ damage (Table 5).



**Figure 3** Correlation between target organ damage and Max-IMT. ACR: albumin-creatinine ratio ( $r=0.42$ ,  $P<0.0001$ ), LVMI: left ventricular mass index ( $r=0.52$ ,  $P<0.0001$ ). Retinal arteriosclerosis defined using Scheie's classification (for details, see text) ( $r=0.54$ ,  $P<0.0001$ ).

## Discussion

Carotid ultrasonography was proposed as a useful and noninvasive tool with proven ability to show cross-sectional associations with cardiovascular risk factors, prevalence of vascular disease, and predictive power in the general population.<sup>4,5,14</sup> The method appears highly suited to the goal of detecting asymptomatic vascular target organ damage, which also may greatly assist with the assessment of risk and selection of appropriate, preventive strategies for the management of hypertension. Furthermore, assessment of carotid IMT is increasingly used as a surrogate end point for determining the efficacy of pharmacological interventions in large cardiovascular clinical trials, and used as an important phenotype of cardiovascular complications in the field of epidemiology and genetics in patients with hypertension.

However, the markers of carotid IMT have not been standardized, and the reliability of measurements is spatially dependent. Carotid IMT measurement is easily managed among the healthy general population, because the thickness is relatively invariable in overall carotid arteries. In contrast, it is difficult to evaluate carotid IMT of hypertensive patients objectively, because the wall is so erratic due to the development of carotid arteriosclerosis. According to the baseline data of 2300 patients in the cohort study provided by Zanchetti *et al*,<sup>15</sup> greater than 80% of the patients had 'plaques' (defined as 1.3 mm). Less than 1% of the cohort had carotid results showing no plaques and IMT values less than 1.0 mm. In the present findings, only 28% of study patients showed no ultrasonographically defined plaques or IMT thickening, and most of the plaques were located around the bifurcation of the common carotid artery. Thus, the conventional method for measuring IMT avoiding discrete plaques at 1–2 cm proximal to the carotid bifurcation tended to underestimate the severity of arteriosclerosis, although a relatively good correlation with hypertensive target organ damage was shown. As Max-IMT or PS could estimate the arteriosclerosis comprehensively, they showed

**Table 5** Stepwise regression analysis of determinants of target organ damage

	Variables	$\beta$	F
Microalbuminuria	Max-IMT	13.6	39.6
	$R^2=0.180$ , $P<0.0001$		
Retinopathy	Age	0.01	6.7
	Max-IMT	0.39	50.8
	$R^2=0.312$ , $P<0.0001$		
LVMI	Max-IMT	9.7	58.5
	BMI	1.4	33.6
	$R^2=0.384$ , $P<0.0001$		

LVMI, left ventricular mass index; BMI, body mass index; Max-IMT, maximum IMT.



stronger correlation with arteriosclerotic hypertensive target organ damages.

According to the ELSA trial, the mean of the maximum IMT of the four far walls of the carotid bifurcations and the common carotid arteries (CBM<sub>max</sub>) showed the highest reproducibility of ultrasound measurements (coefficient of reliability: 0.872), and the overall single maximum IMT ('Max-IMT' in the present study) also showed high reproducibility (coefficient of reliability: 0.794).<sup>16</sup> Although PS and Mean-IMT also showed significant association with target organ damage, the procedures of measuring them are relatively complicated and the reliability of the measurements is spatially dependent. Max-IMT measurement is quite simple and straightforward, because it is performed by only measuring the maximum thickness of intima-media including plaques.

IMT of the common carotid arteries is a general measure of the severity of atherosclerosis, and increased IMT is related to generalized atherosclerosis. In addition to the association between carotid IMT and cerebrovascular disease, a number of studies have demonstrated that carotid IMT significantly correlated with the status of coronary atherosclerosis.<sup>17</sup> However, some reports suggested that the relationship between mean IMT of 10 mm distal of the carotid artery and severity of the coronary artery disease was significant but weak.<sup>18</sup> C-IMT in the present study also showed significantly greater values in subjects with former cardiovascular events compared with those without events, but the difference was relatively small. On the other hand, differences in Max-IMT or PS between the two groups were greater. As 53% of patients had discrete plaques and 75% of patients had increased IMT in our hypertensive patients, we assumed that Max-IMT and PS reflect the genuine severity of the arteriosclerosis, especially in patients with high risk. Since our study was a cross-sectional investigation, we could not conclude that Max-IMT or PS were the best parameters to predict future cardiovascular events. Thus, further prospective study should be helpful to clarify the association.

There have been several studies that compared the associations between carotid IMT and hypertensive target organ damage. Some studies demonstrated that carotid IMT was highly associated with microalbuminuria,<sup>2</sup> LVH<sup>3,5</sup> and cardiovascular events. On the other hand, some studies showed no association with microalbuminuria.<sup>6,7</sup> In the present study, carotid IMT, especially Max-IMT, was highly associated with a history of cardiovascular events and target organ damage. Interestingly, the present findings demonstrated that retinal arterial stenosis and microalbuminuria, which were suggested to relate to microangiopathy due to hypertension, were also correlated with the severity of changes in large conduit arteries. The mechanism that links macro- and microangiopathy closely is unknown. One possible mechanism might be the participation of

low-grade chronic inflammation.<sup>19</sup> Arteriosclerosis in both macro- and microvasculature was recently suggested to be due in part to an inflammatory response.<sup>20</sup> According to our present findings, hs-CRP was significantly associated with the severity of retinopathy, and tended to associate with microalbuminuria. We could also find a significant association between Max-IMT and hs-CRP. Further study is needed to investigate the association between inflammation, arteriosclerosis, and target organ damages among patients with 'active' arteriosclerosis, because most of our study subjects had a long history of hypertension, or other metabolic disorders (dyslipidaemia, smoking). Insulin resistance, which is latent in those conditions, might exist in the case of accumulating risk, and it may accelerate the carotid arteriosclerosis.<sup>21</sup> Insulin resistance is also one of the augmentative factors of microalbuminuria<sup>22</sup> and diabetic retinopathy.<sup>23</sup>

In the present study, we verified several commonly used ultrasonographical parameters of carotid arteriosclerosis. Max-IMT is suggested to be the best and simplest and the most reliable parameter for predicting hypertensive target organ damage including microangiopathy, especially in high-risk hypertensive patients. Although longitudinal investigations will be needed to clarify the association between carotid parameters and future cardiovascular events, we recommend that Max-IMT is the essential parameter for risk stratification in hypertensive patients.

## References

- 1 Pignoli P *et al*. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; **74**: 1399–1406.
- 2 Bigazzi R *et al*. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1995; **9**: 827–833.
- 3 Cuspidi C *et al*. Left ventricular concentric remodeling and carotid structural changes in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; **14**: 1441–1446.
- 4 Bots ML *et al*. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; **96**: 1432–1437.
- 5 Vaudo G *et al*. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; **13**: 324–331.
- 6 Pedrinelli R *et al*. Dissociation between microalbuminuria and common carotid thickness in essential hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2000; **14**: 831–835.
- 7 Mykkanen L *et al*. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; **28**: 1710–1716.
- 8 Mannami T *et al*. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk

- factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 1997; **28**: 518–525.
- 9 Handa N *et al*. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990; **21**: 1567–1572.
  - 10 Khattar RS *et al*. Value of ambulatory intra-arterial blood pressure monitoring in the long-term prediction of left ventricular hypertrophy and carotid atherosclerosis in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; **13**: 111–116.
  - 11 Handa N *et al*. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke* 1995; **26**: 1781–1786.
  - 12 Pontremoli R *et al*. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. *Hypertension* 1997; **30**: 1135–1143.
  - 13 Pedrinelli R *et al*. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; **16**: 79–89.
  - 14 Ferrieres J *et al*. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors in a low-risk population. *J Hypertens* 1999; **17**: 743–748.
  - 15 Zanchetti A *et al*. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; **16**: 949–961.
  - 16 Tang R *et al*. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2000; **18**: 197–201.
  - 17 Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; **11**: 1245–1249.
  - 18 Adams MR *et al*. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; **92**: 2127–2134.
  - 19 Jager A *et al*. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**: 593–598.
  - 20 Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 115–126.
  - 21 Kamide K *et al*. Influence of aging on progression of cardiovascular complications associated with insulin resistance in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 1997; **20**: 127–132.
  - 22 Ekstrand AV, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Insulin resistance precedes microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**: 3079–3083.
  - 23 Chaturvedi N *et al*. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**: 284–289.

# 降圧薬療法の進歩—これからの治療法 1

## 降圧薬の多剤併用療法

河野雄平

かわの ゆうへい：国立循環器病センター高血圧腎臓内科

### ● はじめに

高血圧の治療においては、単独の降圧薬では血圧のコントロールが不十分で、多剤併用療法を要する場合が少なくない。また従来は、薬物療法は特殊な場合を除き、単剤から始めることが基本と考えられていた。しかし、最近では初めから併用療法を行うことも提唱されており、欧米のガイドラインもこの考えを取り入れている。本稿では、降圧薬の多剤併用療法について、その必要性と利点、適応や望ましい組合せなどについて概説する。

### ● 降圧薬の単剤療法と併用療法

#### 1 単剤療法の限界

高血圧の薬物治療においては、従来は特殊な場合を除いて、単剤で低用量から始めることが基本と考えられていた<sup>1)</sup>。しかし、多くの高血圧患者は単剤では血圧コントロールが不十分であり、複数の降圧薬を要する。国立循環器病センターの高血圧腎臓外来においては、単剤は約1/3であり、2/3は併用である。われわれの施設を含む共同調査でも、単剤治療の高血圧者は中年者では約1/3、老年者では約1/2であり、また治療中の平均収縮期血圧は140 mmHgを超えていた<sup>2)</sup>。

単剤治療の限界は、多くの降圧治療の臨床試験においても示されている。われわれの家庭血圧に基づいた高血圧治療共同研究である HOSP

(Hypertension Control Based on Home Systolic Pressure) 研究では、Ca拮抗薬アムロジピン、あるいは AII 受容体拮抗薬ロサルタンによる家庭収縮期血圧の目標達成率は、140 mmHg 未満群では約 60%であったが、130 mmHg 未満群は 30%にすぎなかった<sup>3)</sup>。ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) 研究においては、収縮期血圧は 140 mmHg 未満にコントロールされているが、60%以上の例は併用治療を要している。また、糖尿病や腎障害を伴う高血圧の治療試験においては平均して 3~4 剤の降圧薬が用いられており (図 1)、多剤併用療法の必要性がさらに明らかとなっている<sup>4)</sup>。

#### 2 併用療法の必要性と利点

降圧薬の併用療法の利点としては、まず降圧効果が大きくなり血圧コントロールが容易になることがあげられる。クラスの異なる降圧薬の併用は、相加的あるいは相乗的にはたらく場合が多い。すなわち、少量の併用でも比較的大きな降圧が得られるであろう (表 1)。Law らによれば、60 歳代で脳血管障害を有する血圧 150/90 mmHg の患者を標準用量の半量の 3 剤で治療すると、血圧は 20/11 mmHg 低下し、脳卒中は 63%、虚血性心疾患は 46% 予防できることになる<sup>5)</sup>。

一方、薬剤の副作用は用量依存性で、大量投与時に起こりやすい (表 2)。したがって、単剤

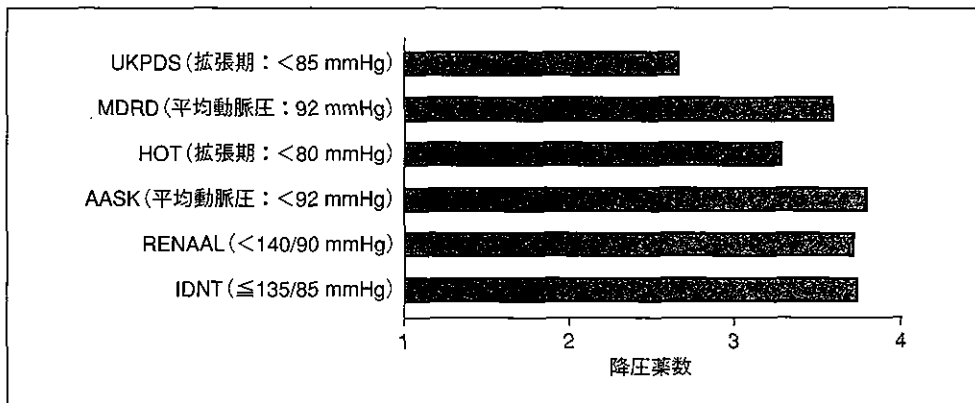


図 1 大規模臨床試験において目標血圧を達成するために用いられた降圧薬の数 (文献 4 より)

UKPDS : UK Prospective Diabetes Study, MDRD : Modification of Diet in Renal Disease, HOT : Hypertension Optimal Treatment, AASK : African American Study of Kidney Disease and Hypertension, RENAAL : Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan, IDNT : Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial

表 1 無作為臨床試験における降圧薬の少量投与 (標準用量の半量) による降圧効果 (文献 5 改変)

	1 剤	2 剤	3 剤
収縮期血圧 (mmHg)	6.7	13.3	19.9
拡張期血圧 (mmHg)	3.7	7.3	10.7

表 2 無作為臨床試験における降圧薬の種類と用量によるプラセボと比較した副作用頻度 (文献 5 改変)

	半量 (%)	標準用量 (%)	倍量 (%)
利尿薬	2.0	9.9	17.8
$\beta$ 遮断薬	5.5	7.5	9.4
ACE 阻害薬	3.9	3.9	3.9
AII 受容体拮抗薬	-1.8	0	1.9
Ca 拮抗薬	1.6	8.3	14.9

の大量投与より多剤の少量投与のほうが、降圧効果は同等あるいはそれ以上で副作用は少ないと考えられる。また、降圧薬の組合せによっては副作用を相殺するようにはたらく。利尿薬と ACE 阻害薬あるいは AII 受容体拮抗薬の併用は、血圧には相乗的にはたらく、低カリウム血症をきたしにくい。Ca 拮抗薬による心拍数増加や皮膚血管拡張は、 $\beta$  遮断薬の併用で抑制される。

## ● 多剤併用療法の原則

### 1 併用療法の適応

降圧薬の併用療法のよい適応、また最も多い理由となるのは、単剤治療では血圧コントロールが不十分な場合である。単剤でコントロールできる患者より併用を要する者のほうが多く、これは降圧目標を低くする場合には特に著しい。また、いくつもの合併症を有する患者では、各々の合併症に対する積極的適応として複数の降圧薬を用いる必要があるかもしれない。

最近では、併用療法は高血圧治療の開始時点においてもよい適応であるとの考えが強まっている<sup>6-8)</sup>。低用量の併用は高用量の単剤治療に比べて降圧効果は大きく副作用は少ないことが期待でき、実際にアムロジピンとベナゼプリルの併用などにより示されている<sup>7)</sup>。欧米では ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬と利尿薬、Ca 拮抗薬と ACE 阻害薬、サイアザイド系とカリウム保持性の利尿薬といった合剤が多数市販されており、それも併用療法を行いやすい理由であろう。わが国でも合剤の認可が待たれる。

新しいガイドラインは、高血圧の初期治療からの併用療法を認めている。米国の JNC 7 は、ステージ 2 (中等症および重症) の高血圧患者については 2 剤での治療を考慮し、うち 1 剤は利尿薬を用いることを勧めている<sup>9)</sup> (図 2)。また、ESH と ESC のガイドラインは、患者の血