

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業
(臨床研究実施チームの整備) 総括研究報告書

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
(臨床研究実施チームの整備)

平成16年度 総括研究報告書

平成17(2005)年4月

主任研究者 河野雄平
(国立循環器病センター)

目 次

I. 総括研究報告

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
(臨床研究実施チームの整備)

国立循環器病センター 内科部長 河野 雄平 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 7

III. 研究成果の刊行物・別刷 9

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
（臨床研究実施チームの整備）総括研究報告書

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
（臨床研究実施チームの整備）

主任研究者 河野 雄平 国立循環器病センター内科部長

本研究は、国立循環器病センターと国立病院機構の施設を中心として、臨床研究を推進する組織作りを行い、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧薬の無作為割り付けによる高血圧の大規模臨床研究（HOSP研究）を施行し、わが国における降圧治療指針の資料となる成績を得ることを目的とする。臨床研究実施チームのa組およびb組は、HOSP研究全体（全施設）の登録や試験の実施推進、およびパイロットスタディの継続にあたった。またc組は、国立循環器病センターにおける症例登録や試験の推進、およびサブスタディの実施を担当した。本年度の研究成果として、1) HOSP研究の症例登録を推進した。2段階の降圧レベルと2種類の降圧薬の効果を検討するもので、主要評価項目は心血管予後であり、目標症例は2,000名、追跡期間は5年間である。全国の各地域より90施設の参加が得られ、これまでに約500例が登録された。また、各施設と定期的な連絡をとり、HOSPニュースを発行し、研究案内のパンフレットとポスターを作成した。2) パイロット研究を継続し中間解析を行った。本研究のパイロット研究は平成12年より開始され約170名の症例登録がなされており、本年度はこれを継続するとともに3年後の中間解析を行った。降圧目標別の2群は、各々目標血圧が達成されていた。心血管イベントは10例にみられ、130mmHg未満群は140mmHg未満群より、Ca拮抗薬群はAII拮抗薬群より少ない傾向を示した。また、サブスタディとして検討した頸動脈の内中膜厚は、130mmHg未満ではその進行が抑制されていた。家庭血圧の厳格なコントロールが緩和なコントロールよりも臓器保護に効果的であることが示唆された。本研究の継続により、降圧治療の指針の資料となる成果が得られ、家庭血圧の至適血圧値や各降圧薬の有用性が明らかになると考えられる。臨床研究実施チームの活動は、本研究の推進に大きな役割を果たした。

臨床研究実施チームの組織

a組：堀尾武史、安田久代、西端美穂
b組：中村敏子、富山真理、大崎いずみ
c組：稲永隆、細田洋司、瀬尾智美

A. 研究目的

本研究は、高血圧の大規模臨床研究に関し、国立循環器病センターと国立病院機構の施設を中心として、臨床研究を推進する組織作りを行い、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧薬の無作為割り付けによる前向き臨床試験を施行し、わが国における降圧治療指針の資料となる成績を得ることを目的とする。高

血圧は種々の循環器病の重要な危険因子であるが、高血圧に関連した循環器病の実態は日本と欧米では異なっている。高血圧の大規模臨床研究はわが国でも試みられたが、十分な成績は得られていない。収縮期血圧は拡張期血圧より、家庭血圧は外来血圧より、臓器障害や予後に強く関連することが知られている。これまでの臨床試験は主に外来血圧に基づいて行われており、家庭血圧による高血圧治療のエビデンスは乏しい。また、朝の血圧上昇は心血管事故に関与すると考えられているが、早朝の血圧のコントロールを目標とする高血圧治療試験はなされていない。降

圧薬に関しては、Ca拮抗薬がわが国では最も多く用いられており、AII拮抗薬の使用は急速に増加しているが、いずれの薬剤が第一選択薬として優れているかは明らかではない。これらの背景より、わが国においても大規模臨床試験による標準的降圧療法のガイドラインの資料となる成績が求められる。また、そのような臨床試験の施行が可能となるような組織作りが必要と考えられる。適切な降圧レベルと降圧薬の決定は、医療経済上からも重要な問題と考えられる。

本研究は、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧治療の無作為介入試験であり、高血圧の至適治療を異なった目標血圧と降圧薬により検討するものである。また、国立循環器病センターおよび全国の国立病院機構の施設を中心とする組織作りを行い、その共同研究として高血圧の大規模臨床試験を実施するものである。本研究により、わが国における循環器疾患の発症を予防するための標準的降圧療法の確立についての重要な資料が得られることが期待される。また、降圧治療における家庭血圧の意義や降圧薬の差についての新しい知見が得られると考えられる。本研究の結果は、個々の高血圧患者へのよりよい治療への指針の資料となるとともに、国民や社会全体における循環器疾患の予防に貢献し得ると考えられる。

B. 研究方法

本研究は、主任研究者と臨床研究実施チーム、分担研究者および多数の研究協力者による多施設共同研究である。HOSP研究（Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure Study）と略称する。本研究のデザインはPROBE（Prospective Randomized Open Blinded Endpoint）で、日常診療に近い形での臨床試験が可能であり、独立した解析者により客観的な評価ができる。主任研究者の河野は、研究全体の総括と臨床試験の推進にあたる。臨床研究実施チームのa組およびb組は、HOSP研究全体（全施設）の登録や試験の実施推進、およびパイロットスタディの継続にあたる。またc組は、国立循環器病センターにおける症例登録や試験の推進、およびサブスタディの実施を担

当する。研究参加施設は、国立循環器病センターおよび高血圧の診療を行っている全国の国立病院機構の施設等、約100施設を予定している。また、研究組織には安全性評価委員、生物統計学者が含まれる。

本研究は、朝の家庭収縮期血圧に基づいて、2種類の降圧薬（Ca拮抗薬あるいはAII拮抗薬）と、2段階の降圧レベル（厳格あるいは緩和なコントロール）による、降圧治療の効果を検討する無作為介入試験である。対象は未治療あるいは治療中の40才以上80才未満の高血圧患者で、重篤な合併症を伴わない者である。4週間の観察期の後、降圧目標と降圧薬を無作為に割り付けて治療を行う。降圧目標は、1. 朝の家庭収縮期血圧140mmHg未満（130mmHg以上）、2. 同130mmHg未満である。降圧薬は、A. アムロジピン2.5-5mg、1×朝、B. ロサルタン25-50mg、1×朝とし、はじめの3か月間は単剤により治療を行う。降圧が不十分な場合には、A群はAII拮抗薬、ACE阻害薬以外、B群はCa拮抗薬以外の降圧薬を追加する。主要エンドポイントは心血管イベントおよび死亡であり、その他に臓器障害や血圧コントロールと併用薬、副作用などについて評価する。目標症例数は2000例であり、Follow-upは5年間を予定している。登録症例の割付は、国立循環器病センターにおいてコンピューターにより行う。以後の経過報告や問い合わせは、インターネットあるいはFAXを利用して行う。また、サブスタディとして24時間血圧測定や尿アルブミン排泄量測定、心や頸動脈エコー検査、脈波速度測定などを行い、より精密な血圧や臓器障害、動脈硬化の評価を行う。1年度は症例登録を推進し、試験開始前のデータを解析する。2年度は症例登録を完了し、中間評価を行い、さらに長期のFollow-upの体制を確立する。

（倫理面への配慮）

本研究は、各施設の倫理委員会の承認下で、インフォームド・コンセントを得た上で実施され、個人情報守秘される。用いる薬剤は既に広く用いられており、すべての症例は降圧薬による治療を受けることから、倫理的問題は小さいと考えられる。

C. 研究結果

本年度は、HOSP 研究の参加施設を増やし、症例登録を推進した。これまでに90施設の参加が得られ、約500例の登録がなされた。また、参加施設との連携を深め症例登録を促進するために、各施設と定期的な連絡をとり、HOSP ニュースを3回発行し、研究案内のパンフレットとポスターを作成、配布した。しかし、登録症例数は目標に達せず、登録機関を予定より1年間延長することになった。平成16年12月までに登録された423例についての検討では、男213、女210例で、平均年齢は61.2歳であった。観察期の外来血圧は平均155/91 mmHg、朝の家庭血圧は148/90 mmHg、夜の家庭血圧は146/87 mmHgであった。割り付けは各群ほぼ同数であり、各群の外来および家庭血圧値も同等であった。

本研究のパイロット研究 (HOSP pilot study) は、約170名の症例登録がなされている。本年度は、これを継続するとともに3年後の中間解析を行った。朝の家庭血圧の平均値は、目標血圧140 mmHg未達の群では132/81 mmHg、130未達の群では125/78 mmHgであり、各群とも目標を達成できていた。他の降圧薬の併用率は、各々35%および58%であった。アムロジピン群とロサルタン群の血圧はほぼ同等で、降圧薬の併用率は後者が高かった。心血管イベントは10例で、130未達群は140未達群より、アムロジピン群はロサルタン群より少ない傾向を示した。また、サブスタディとして頸動脈の内中膜厚の変化を検討した。内中膜厚はいずれの群も3年間に増加したが、130mmHg未達ではその進行が抑制されていた。

臨床研究実施チームは、各施設との連絡や、HOSP ニュース、パンフレット、ポスターの作成などを行い、症例登録の推進に寄与した。また、パイロット研究を含めた調査票の入力や集計にも携わり、本研究の実施に大きな役割を果たした。

D. 考察

本研究により、国立循環器病センターと全国の国立病院機構の施設を主体とする高血圧の大規模臨床試験の施行体制が整備され

た。この共同研究により、高血圧治療における家庭血圧の意義や、降圧治療における至適血圧値、およびCa拮抗薬とAII拮抗薬の臨床的有用性が明らかになると考えられる。また本研究により、わが国における降圧治療の指針の資料となる成果が得られることが期待される。

本年度は症例登録を推進し、昨年度より登録症例数はかなり増加した。また、割り付けは均等に配分されており、各群の観察期の血圧値に差はないことが確認された。このことは本研究の方法に問題はないことを示しており、長期の治療の結果が待たれる。しかし、登録症例数は種々の努力にもかかわらず、当初の目標に達しなかった。わが国におけるこれまでの大規模臨床試験においても同様のことが経験されており、臨床試験の施行における大きな問題であろう。

パイロット研究の結果は、目標血圧別に割り付けられた各群が長期にわたり目標を達成できていたことを示している。このことは、多施設共同研究がよく機能していることを表すものであろう。またサブスタディの結果より、家庭血圧の厳格な降圧が緩和な降圧より動脈硬化の進展に対する効果は大きいことが示唆された。心血管イベントはまだ少なかったが、これも厳格降圧群が緩和な降圧群より少ない傾向にあった。本研究の推進により、今後さらに明らかにされるであろう。

臨床研究実施チームの活動は、本研究の推進に大きな役割を果たしたと考えられる。大規模臨床試験の施行においては、事務局を中心とした組織が重要であり、このようなチームは今後の臨床研究においても必要であろう。しかし、リサーチ・レジデントやリサーチ・ナースの身分や待遇には問題点があり、今後の見直しを要すると考えられた。

E. 結論

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に関して、国立循環器病センターと国立病院機構の施設を中心とする共同研究として、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧薬の無作為割り付けによる前向き臨床試験 (HOSP研究) を推進した。本年度は参加施設数は90に、登録症例は約500

例となった。また、パイロット研究の3年後の解析では、降圧目標別の2群は各々目標血圧が達成されており、家庭血圧を130 mmHg未満にコントロールすることが臓器保護に効果的であることが示唆された。臨床研究実施チームの活動は、本研究の推進に重要な役割を果たした。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 河野雄平, 山口武典: A II 受容体拮抗薬における脳保護作用とその臨床的根拠をみる。荻原俊男, 菊池健次郎, 猿田享男, 島本和明, 日和田邦男, 宮崎瑞夫編集, A II 受容体拮抗薬のすべて第3版, 先端医学社, 東京, p88-93, 2004.
- 2) 河野雄平: 白衣高血圧と仮面高血圧: 家庭血圧による診断と管理. 高血圧診療のコツと落とし穴, 島田和幸編集, 中山書店, 東京, p10-11, 2004.
- 3) 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.
- 4) 河野雄平: 降圧薬の多剤併用療法. *治療学* 38: 167-170, 2004.
- 5) 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.
- 6) 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.

- 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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⁺-Cl⁻ 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.
 - 11) 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.
 - 12) Kamide K, Takiuchi S, Miyata T, Hanai S, Kawano Y, Tomoike H: Single nucleotide polymorphisms analysis of hypertension relating to the effect of antihypertensive drugs. *Japanese Heart Journal* 45 (Suppl.): S69-S93, 2004.
 - 13) 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.
 - 14) 河野雄平: 白衣高血圧・仮面高血圧は治療すべきか: 治療すべき立場から. *臨床高血圧* 11: 120-128, 2005.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Kawano Y, et al: Evaluation and management of hypertension. 2nd Nephrology Seminar for Renal Disease and Hypertension, Ulaanbaatar, Mongolia, 2004 (Invited lecture).
 - 2) Kawano Y, et al: Drug and non-drug

treatment of hypertension. 2nd Nephrology Seminar for Renal Disease and Hypertension, Ulaanbaatar, Mongolia, 2004 (Invited lecture).

3) 河野雄平、他：家庭血圧に基づいた高血圧治療の臨床試験（HOSP 研究）：Pilot study の中間結果と Main study の概要. 第 27 回日本高血圧学会総会、宇都宮、2004.

4) 河野雄平：高血圧患者の生活指導：嗜好品、運動など、第 27 回日本高血圧学会総会、宇都宮、2004（教育講演）.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Ⅱ.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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
河野雄平, 山口武典	AⅡ受容体拮抗薬に おける脳保護作用と その臨床的根拠をみ る	荻原俊男, 菊 池健次郎, 猿 田享男, 島本 和明, 日和田 邦男, 宮崎瑞 夫	AⅡ受容体拮 抗薬のすべ て第3版	先端医学社	東京	88-93	2004
河野雄平	白衣高血圧と仮面高 血圧：家庭血圧によ る診断と管理	島田和幸	高血圧診療 のコツ と落とし穴	中山書店	東京	10-11	2004

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 ⁺ -Cl ⁻ cotransporter gene, C1784T, and adrenergic receptor β 3 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
Kamide K, Takiuchi S, Miyata T, Hanai S, Kawano Y, Tomoike H	Single nucleotide polymorphisms analysis of hypertension relating to the effect of antihypertensive drugs	Japanese Heart Journal	45 (Suppl)	S69-S93	2004
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
河野雄平	白衣高血圧・仮面高血圧は治療すべきか：治療すべき立場から	臨床高血圧	11	120-128	2005

Ⅲ.研究成果の刊行物・別冊

1. AII受容体拮抗薬における脳保護作用とその臨床的意義の根拠をみる

はじめに

アンジオテンシンII (AII) 受容体拮抗薬は、降圧作用とともに種々の血管や臓器への保護効果を有しており、脳においても保護作用が認められている。最近、臨床的にもAII受容体拮抗薬が脳卒中の予防や治療に有効であることが明らかになってきた。本稿では、AII受容体拮抗薬の脳保護作用について概説し、その臨床的意義の根拠について示したい。

1 高血圧、アンジオテンシンと脳

高血圧は脳血管に機能的および構造的な変化をもたらす。脳循環に悪影響を及ぼす¹⁾²⁾。高血圧により細動脈の肥厚とリモデリングが生じ、また大きな動脈の粥状硬化が促進される。脳血流量は軽症高血圧患者ではほぼ正常であるが、重症者や高齢者では軽度低下し、脳血管障害患者ではさらに減少する。また高血圧患者においては、脳循環の自動調節域の下限値が血圧高値側に偏位しており、脳血管障害を伴う患者では自動調節能はさらに障害されている。したがって、高血圧患者では正常血圧の範囲内での血圧下降でも脳血流が低下しやすくなっている。

レニン・アンジオテンシン (RA) 系や交感神経系などの神経体液性因子や血管作動性物質は、血圧を介して、あるいは独立して、脳循環や脳血管の変化に関与する。AIIは血圧とは独立して血管のリモデリングをもたらす。脳循環の自動調節域

を右方（血圧高値側）に偏位させるようにはたらくと考えられる。これらのAIIの作用は、後に述べるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やAII受容体拮抗薬の効果によっても示唆されている。

高血圧が脳出血や脳梗塞などの脳血管障害の最大の危険因子であることはよく知られている。高血圧はまた、認知機能に悪影響を及ぼし、脳血管性痴呆やアルツハイマー型痴呆の危険因子となっている³⁾。降圧治療により脳卒中が効果的に予防できることは明らかであり、老年痴呆の予防も期待できる。

2 AII受容体拮抗薬の実験的脳保護作用

高血圧における脳循環や脳血管の異常は降圧治療により改善するが、その効果は降圧薬の種類により異なる。脳循環に関しては、AII受容体拮抗薬はACE阻害薬と同様に、脳血流の自動調節域を血圧低値側に偏位させることが示されている²⁾⁴⁾ (図1)。これは血圧低下時に脳血流が減少しにくくなるように作用し、脳保護にはたらく。

また、筆者らの研究では、ロサルタンは高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rat : SHR) の圧受容体反射を改善した⁵⁾。これは著しい血圧変動を抑制するように作用し、間接的に脳保護にはたらくと考えられる。

AII受容体拮抗薬は、高血圧による脳血管の構造変化にも好影響を及ぼす。SHRや脳卒中易発

I. AII受容体拮抗薬における脳保護作用とその臨床的意義の根拠をみる

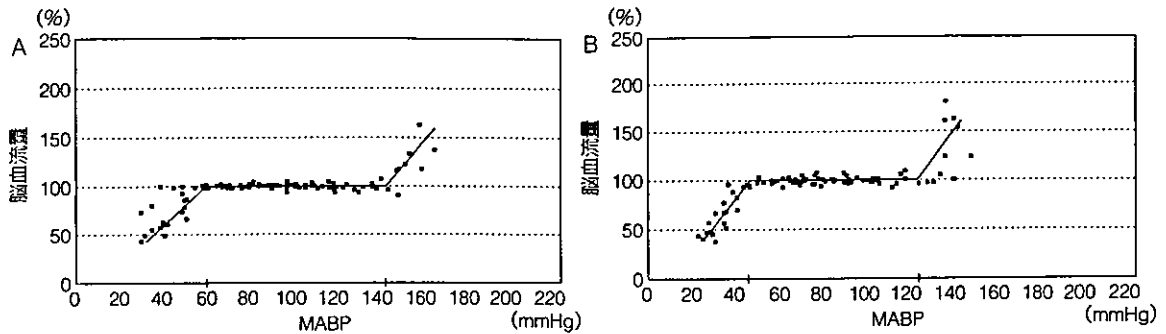


図1 SHRにおける未治療時(A)およびカンデサルタン急性投与時(B)の脳血流自動調節曲線 (Vraamark T *et al*, 1995⁴⁾より引用)

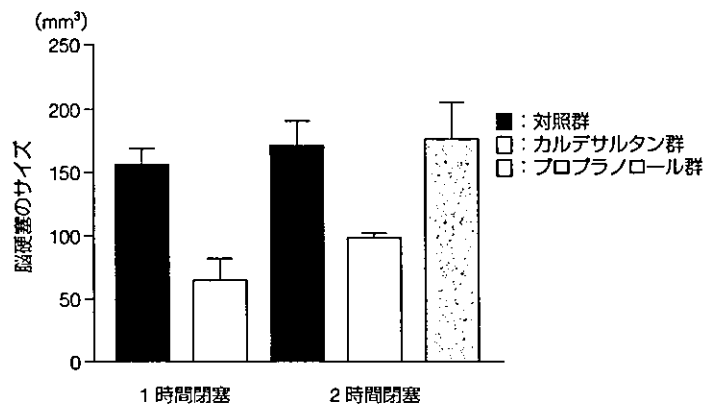


図2 SHRにおける中大脳動脈閉塞による脳梗塞のサイズ (Nishimura Y *et al*, 2000⁹⁾より引用)

症性高血圧自然発症ラット (Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat : SHRSP), Dahl 食塩感受性ラットなどにおいて、ロサルタンやカンデサルタンが脳血管の傷害を軽減することが報告されている^{4)6)~8)}。これらの効果は血圧に影響しない用量においても認められ、AIIの作用の抑制自体が重要であることが示唆される。

AII受容体拮抗薬はまた、高血圧や脳卒中の実験モデルにおける脳障害に対して保護的にはたらくことが示されている。たとえば、ロサルタンはDahl食塩感受性ラットにおいて、カンデサルタンはSHRSPにおいて、脳卒中の発症を著明に予防することが報告された⁶⁾⁸⁾。またNishimuraら⁹⁾は、SHRにおける中大脳動脈閉塞による虚血性

脳障害への効果を検討している。彼らの研究では、カンデサルタン投与群は対照群やβ遮断薬プロプラノロール投与群に比較して、脳梗塞のサイズが小さく脳浮腫が軽度であった(図2)。

このように、実験的にはAII受容体拮抗薬の脳保護作用は明らかであり、その効果は他の降圧薬に勝るとも劣らないことが示唆される。

3 AII受容体拮抗薬の臨床的脳保護効果

降圧治療が脳血管障害の一次予防にきわめて有効であることはよく知られており、この効果は老年者高血圧や収縮期高血圧においても明確である。脳卒中の二次予防についても、降圧治療の有効性

Part2 ● 臨床薬理から AII 受容体拮抗薬の臨床的有用性をみる

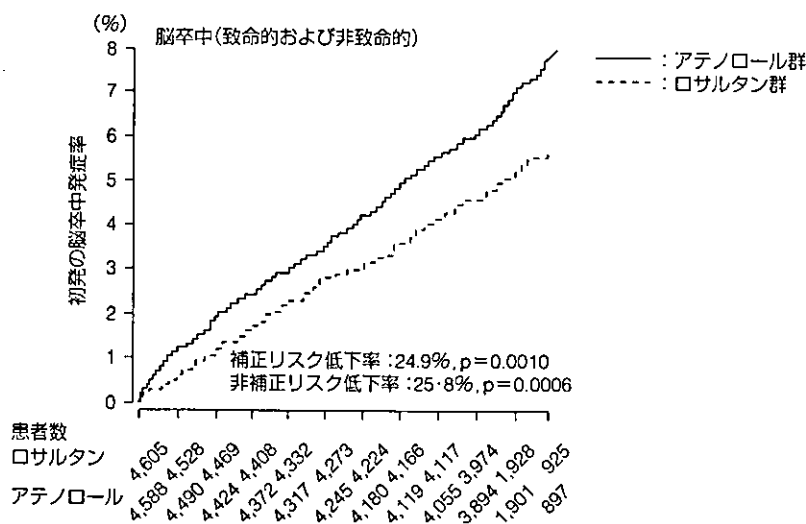


図3 LIFE 研究における脳卒中の発症率 (Dahlöf B *et al.*, 2002¹⁴⁾より改変引用)

が明らかになってきた¹⁰⁾¹¹⁾。各降圧薬の優劣はそれほど明らかではないが、AII 受容体拮抗薬に類似した作用機序の ACE 阻害薬については、脳卒中一次予防はメタアナリシスでは利尿薬/ β 遮断薬やカルシウム (Ca) 拮抗薬とほぼ同等であり¹²⁾、ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial) 研究では利尿薬に劣るとの結果であった¹³⁾。

AII 受容体拮抗薬については、最近、高血圧患者における脳卒中予防と脳卒中急性期の患者の予後に関して、大規模臨床試験の結果が報告された^{14)~16)}。以下にそれらの概要を示すが、いずれもすぐれた成績が得られており、AII 受容体拮抗薬の脳保護作用は臨床的にも重要であることが示唆される。

1. LIFE 研究

LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) 研究は、心肥大を伴う高血圧患者における AII 受容体拮抗薬と β 遮

断薬の心血管予後への効果を比較した大規模臨床試験である¹⁴⁾。対象は 55~80 歳の本態性高血圧患者 9,193 人であり、無作為にロサルタンあるいはアテノロールが投与され、4 年間以上追跡された。一次エンドポイントは、心血管イベント (死亡、心筋梗塞または脳卒中) であった。

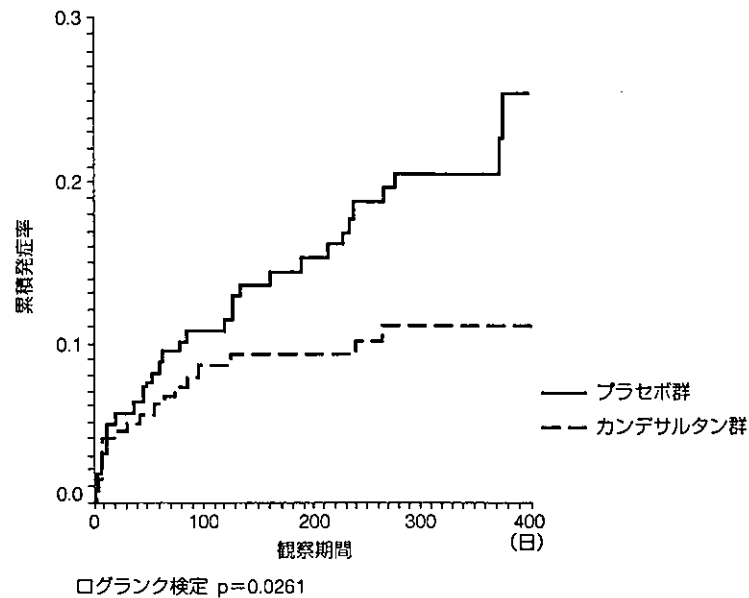
血圧は両群とも同程度にコントロールされ、一次エンドポイントはロサルタン群がアテノロール群より有意に (13%) 少なかった。脳卒中に関してはさらに差が大きく、ロサルタン群はアテノロール群より 25% 少なかった (図 3)。心筋梗塞については有意差はなく、糖尿病の発症はロサルタン群がより少なかった。

したがって、高血圧患者における脳卒中の予防効果は、AII 受容体拮抗薬が β 遮断薬よりすぐれていることが示唆される。

2. SCOPE 研究

SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) 研究は、高齢高血圧患者における AII 受容体拮抗薬の予後や認知機能への効果を検

1. AII受容体拮抗薬における脳保護作用とその臨床的意義の根拠をみる



図④ ACCESS 研究における累積イベント発生率 (Schrader J *et al.*, 2003¹⁶⁾より引用)

討した無作為二重盲検試験である¹⁵⁾。70～89歳の高血圧患者4,964人がカンデサルタンまたはプラセボに割り付けられ、他の降圧薬を併用して平均3.7年間治療された。一次エンドポイントは主要心血管イベントであった。

血圧下降度は、カンデサルタン群がプラセボ群より平均3.2/1.6 mmHg大きかった。心血管イベントは、カンデサルタン群が10.9%少なかったが有意差はなかった。全脳卒中はカンデサルタン群が23.6%少なく、非致命的脳卒中は有意に(27.8%)少なかった。認知機能の低下度は、カンデサルタン群が小さい傾向にあったが有意ではなかった。

この研究では、両群の血圧差は小さかったが、脳卒中発症にはかなりの差がみられ、高齢高血圧患者におけるAII受容体拮抗薬の脳保護効果が示唆された。

3. ACCESS 研究

ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors) 研究は、脳卒中急性期の患者におけるAII受容体拮抗薬の効果を調べた無作為二重盲検試験である¹⁶⁾。症例はカンデサルタンまたはプラセボに割り付けられ、500人の予定であったが、結果に差がみられたため342人で終了した。

入院時や経過中の血圧値には、両群間に有意差はなかった。12ヵ月間の累積死亡と血管イベントは、カンデサルタン群がプラセボ群より有意に少なかった(相対危険度0.475, 図④)。副作用に関しては、両群間に有意差はなかった。

この研究は、脳卒中急性期の患者へのAII受容体拮抗薬投与が予後を改善することを示した点で注目される。また、その効果は血圧とは独立しているようであり興味深い。

おわりに

AII受容体拮抗薬の実験的および臨床的脳保護作用について述べた。AII受容体拮抗薬は脳血管、脳循環への好ましい作用を有しており、脳卒中の予防および治療に有効であるとの大規模臨床試験の成績が得られるようになった。しかし、脳保護における臨床的エビデンスはまだ十分ではなく、他の降圧薬との優劣は明らかとはいえない。AII受容体拮抗薬については現在も多くの臨床試験が進行中であり、脳保護に関する知見の更なる集積が期待される。

(河野雄平/山口武典)

文 献

- 1) 山口武典, 大坪亮一, 豊田一則: 特殊な高血圧患者の診療のポイント: 脳血管疾患. *Practitioners* 1: 65-67, 1992
- 2) 河野雄平, 山口武典: 脳血管障害を伴った高血圧とアンジオテンシンII受容体拮抗薬. 心血管疾患とレニン・アンジオテンシン系, (萩原俊男, 猿田享男, 永井良三ほか編), 先端医学社, 東京, 2000, pp 173-178
- 3) Rigaud AS, Saux ML, Staessen JA *et al*: Cerebral complications of hypertension. *J Hum Hypertens* 14: 605-616, 2000
- 4) Vraamark T, Waldemar G, Strandgaard S *et al*: Angiotensin II receptor antagonist CV-11974 and cerebral blood flow autoregulation. *J Hypertens* 13: 755-761, 1995
- 5) Kawano Y, Yoshida K, Matsuoka H *et al*: Chronic effects of central and systemic administration of losartan on blood pressure and baroreceptor reflex in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 7: 536-542, 1994
- 6) von Lutterotti N, Camargo MJ, Campbell WG Jr *et al*: Angiotensin II receptor antagonist delays renal damage and stroke in salt-loaded Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 10: 949-957, 1992
- 7) Vacher E, Richer C, Giudicelli JF: Effects of losartan on cerebral arteries in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 14: 1341-1348, 1996
- 8) Inada Y, Wada T, Ojima M *et al*: Protective effects of candesartan cilexetil (TCV-116) against stroke, kidney dysfunction and cardiac hypertrophy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 19: 1079-1099, 1997
- 9) Nishimura Y, Ito T, Saavedra JM: Angiotensin II AT₁ blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 31: 2478-2486, 2000
- 10) Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F *et al*: Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive trials) Project Collaborators. *Stroke* 28: 2557-2562, 1997
- 11) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001
- 12) Neal B, Mac Mahon S, Chapman N *et al*: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 356: 1955-1964, 2000
- 13) 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
- 14) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE *et al*: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a

I. AII受容体拮抗薬における脳保護作用とその臨床的意義の根拠をみる

- randomized trial against atenolol. *Lancet* **359** : 995-1003, 2002
- 15) Lithell H, Hansson L, Skoog I *et al* : The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* **21** : 875-886, 2003
- 16) Schrader J, Luders S, Kulshewski A *et al* : The ACCESS study : evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* **34** : 1699-1703, 2003

白衣高血圧と仮面高血圧——家庭血圧による診断と管理

河野 雄平 (国立循環器病センター)

高血圧管理における家庭血圧測定の意義は大きい

家庭血圧の測定は高血圧の管理において有用であり、外来血圧だけではわからない白衣高血圧、白衣現象や仮面高血圧、逆白衣現象を診断できることの意義は大きい。ここでは、白衣高血圧や仮面高血圧の家庭血圧による診断と管理について、実例を含めてポイントや注意点を示したい。

白衣高血圧と仮面高血圧は家庭血圧か24時間血圧を測らなければ診断できない

高血圧の診断基準は、外来での随時血圧では140/90 mmHg以上であり、家庭血圧では135/85 mmHg以上とされている。ただし、どれも時間をかけての複数回の測定により診断する必要がある。

外来血圧と家庭血圧(あるいは24時間血圧)からみれば、血圧の分類は①ようになる。すなわち、両者とも低い正常血圧、両者とも高い高血圧(真の高血圧)、外来では高いが家庭では低い白衣高血圧(診察室高血圧)、外来では正常であるが家庭では高い仮面高血圧(逆白衣高血圧)に分けられる。白衣高血圧と仮面高血圧は、家庭血圧(あるいは24時間血圧)を測らなければ診断することができない。

一般に、家庭血圧は外来血圧より低いことが多い(②)。高血圧患者における両者の差は、平均すると10/5 mmHg程度であるが、50 mmHg以上にもなる場合もあり、個人差が大きいことに留意する必要がある。少数ではあるが家庭血圧

が外来血圧より高い例もあり、その頻度は家庭血圧の基準を低くすればより高くなる。

白衣高血圧と白衣現象

白衣高血圧 病院や診察室では高血圧を呈するが家庭血圧や24時間血圧が正常な

白衣高血圧は、以前からよく知られている。外来での高血圧は継続して認められ、繰り返しの測定により血圧が低下する慣れの現象とは異なる。また、ほとんどは医療施設や医師の存在に限定された血圧上昇であり、機序として条件づけられた警鐘反応が示唆されている。

白衣高血圧が有害か無害かについては議論があるが、予後は真の高血圧よりはるかに良好と考えられる。白衣高血圧の管理については、一般には降圧薬は不要であり、生活習慣指導と経過観察でよいであろう。しかし、臓器障害を伴う場合や真の高血圧に進展した場合は、薬物療法の適応となる。

白衣現象 血圧が受診時や医師の存在下に上昇する白衣現象(白衣効果)は、真の高血圧者においてもよく認められる。③にその1例を示す。少量の降圧薬内服下での家庭血圧は130/80 mmHg程度であり、外来血圧は約180/110 mmHgと高い。夏にめまいを感じたときの血圧は、110/70 mmHgと低値であった。このような例では、家庭血圧を測ることがなく外来血圧を基準に降圧治療を行えば、不要な降圧薬を大量に用いて日常生活における過剰な降圧をきたす

