

# AMCoR

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

Therapeutic Research (2008.06) 29巻6号:872～878.

慢性虚血性心疾患に対する降圧療法  
—降圧薬選択と至適血圧

長谷部直幸

# 慢性虚血性心疾患に対する降圧療法

## ——降圧薬選択と至適血圧

旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野 長谷部直幸

### 1 降圧薬の選択——何を使って下げるのか

『高血圧治療ガイドライン2004』(JSH2004)では、心疾患を合併する高血圧について、虚血性心疾患、心不全、心肥大の3つの病態別に降圧薬治療をまとめている<sup>1)</sup>。現在、改訂作業が進んでいるJSH2009では、これらの病態に4つめの心房細動を付け加える案が出されている。このうち虚血性心疾患については、冠攣縮性であれば長時間作用型Ca拮抗薬、器質的冠動脈狭窄であれば冠インターベンションとβ遮断薬、降圧不十分な場合にはレニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬が第一選択となる。

#### 虚血性心疾患に対するCa拮抗薬の有効性

以前よりわが国の狭心症は冠攣縮の要素が強いといわれてきた。厚生労働省の研究班がまとめた、冠攣縮研究を行っている全国10数施設のデータによると、狭心症に占める冠攣縮性狭心症の頻度は全国平均で40.9%であり、なかには60%を占めるような施設もあった(図1)。また、高血圧合併安定狭心症に対する第一選択について、北海道内の循環器専門医に冠攣縮の有無を問わずアンケートを行ったところ、どの年代でも約50%がCa拮抗薬、約40%がβ遮断薬という結果になり、わが国の安定狭心症はCa拮抗薬とβ遮断薬を中心に治療されることがわかった。

それでは、Ca拮抗薬とβ遮断薬のどちらが虚血性心疾患をもつ高血圧患者に対してより効果的なのか。急性心筋梗塞(AMI)後患者においてCa拮抗薬とβ遮断薬の心血管イベント発症抑制効果を比較したJBCMI試験では、総心血管イベント発症率はβ遮断薬群に比してCa拮抗薬群で有意に低いという結果であった<sup>2)</sup>。また一次エンドポイントのうち、冠攣縮性不安定狭心症はCa拮抗薬群の545例中1例に対してβ遮断薬

群は545例中7例と有意に多く、入院を要する心不全もCa拮抗薬群6例に対してβ遮断薬群は23例と多かった。同試験はβ遮断薬の使用法を細かく規定しておらず、用量設定や増量法等に問題があったのではないかという意見がある。

一方、冠動脈疾患合併高血圧患者においてCa拮抗薬とACE阻害薬の効果を比較したJMIC-B試験では、両薬群で心事故、全イベント発症率に有意差はなかったが、心筋梗塞(MI)既往例における狭心症の相対リスクのみCa拮抗薬群で有意に少なかった<sup>3)</sup>。また、冠動脈自体への効果として冠動脈最小内径の変化をみても、全セグメント、病変部位ともにCa拮抗薬のほうが冠動脈内径を広く保つという結果であった。この効果はCAMELOT試験でも同様に認められており<sup>4)</sup>、Ca拮抗薬は日本人で虚血性心疾患をもつ高血圧患者に対して、最も良い適応を有すると考えられる。

#### ACE阻害薬とARBの有効性の比較

多くの臨床試験は、ACE阻害薬とAII受容体拮抗薬(ARB)は同様に有効であるという結果を示しているが、両薬の大規模臨床試験を比較したメタ解析が報告され、両薬の同等性について再び問い直されるようになった。なぜならこの報告において、ACE阻害薬はほとんどの臨床試験でMI発症率を抑制するという結果であったが、ARBを用いた臨床試験にはMI発症率が増加しているCHARM-Alternative試験のようなものがあったためである<sup>5,6)</sup>。その後、メタ解析グループのBPLTTCより報告されたデータは、脳卒中リスク、心不全リスクは両薬間で有意差がないという比較的中立なものだったが、冠動脈疾患リスクはACE阻害薬-9%に対してARB+7%と、ACE阻害薬のほうが有意に低かった(図2)<sup>7)</sup>。

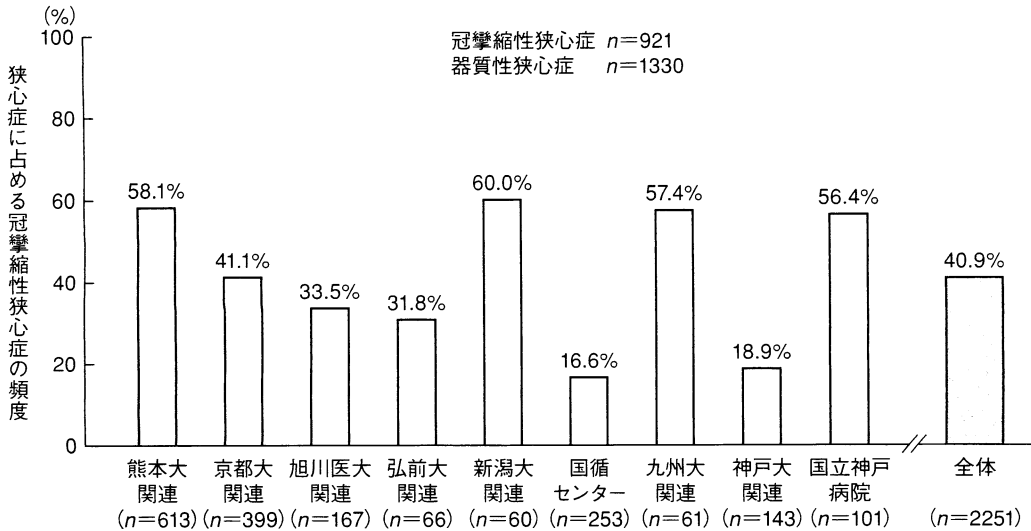


図1 わが国の狭心症に占める冠動脈関与の頻度

① ACE阻害薬の付加的効果

ACE阻害薬は動脈硬化進展過程においてさまざまな因子に関与することが知られている(図3)。正常血管からプラーク破綻に至る過程では、ブラジキニン(BK/NO)やシクロオキシゲナーゼ(COX)-2などがACE阻害薬により活性化されると内皮機能や血流、血栓形成に対してよい効果をもたらす。プラスミノゲン活性化因子インヒビター(PAI)-1やマトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)が抑制されるとプラーク破綻、血管リモデリング、血栓形成が抑制される。そうしたことから、大規模臨床試験の結果からもACE阻害薬には降圧以外の付加的な効果があるのではないかと考えられるようになった。

② ARBのイベント発生に対する効果

ARBの有効性も多くの大規模臨床試験で検討されている。JIKEI HEART Studyでは冠動脈疾患、心不全、高血圧患者約3000例を、現行治療にARBを追加投与した群と従来降圧治療強化群に割り付け平均3.1年間追跡した<sup>8)</sup>。一次エンドポイントの脳卒中を含む心血管複合エンドポイントでは、ARB追加群は従来治療強化群よりもイベント発症率が39%、脳卒中の新規発症または再発が40%、心不全による入院が47%低下

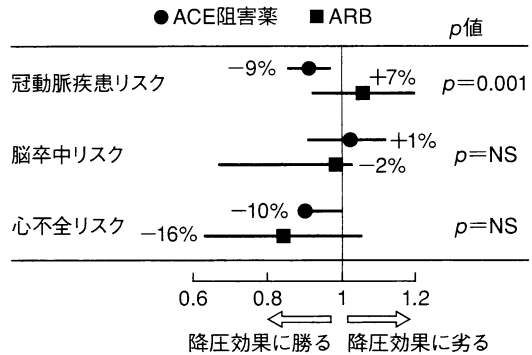


図2 BPLTTCのメタ解析によるACE阻害薬とARBの比較

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, et al. J Hypertens 2007;25:951-8.

した。狭心症による入院についても、ARBは抗狭心症薬ではないにもかかわらず65%も抑制し、これについては投与早期から有意な低下がみられる点が特徴的であった。ただしAMI新規発症または再発についてはイベント発症率が低いこともあり、有意な低下はみられなかった。

2007年の米国心臓協会(AHA)学術集会において、わが国からHIJ-CREATE(The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized trial

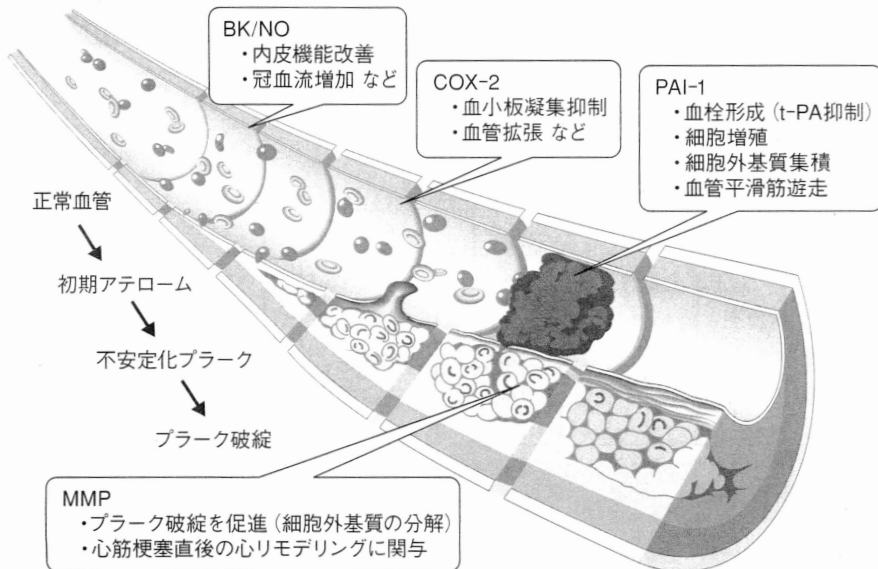


図3 動脈硬化進展過程においてACE阻害薬が関与する因子

for Evaluation in Coronary Artery Disease) 試験の結果が発表された。これは冠動脈疾患合併高血圧患者において、ARB群と標準降圧治療群を比較した試験である。ARB群、標準降圧治療群ともに収縮期血圧 (SBP) が130mmHg前後、拡張期血圧 (DBP) が75mmHg前後まで低下したが、両群に有意差はなかった。主要評価項目の累積心血管イベント発症率についても、ARB群が若干低値だが有意差は認められなかった。標準降圧治療群に70%前後のACE阻害薬投与患者が含まれていたが、心血管死およびMIの項目については標準降圧治療群寄りの結果であった。副次評価項目においては、冠血行再建術率はARB群25.0%、標準降圧治療群26.4%と有意差はなかったが、糖尿病新規発症率はARB群1.1%、標準降圧治療群2.9%とARB群で有意に抑制された。これはACE阻害薬のみ投与された患者を対照として解析しても同様の比率であり、ARBのほうが糖尿病新規発症をより抑制することがわかった。また主要心血管イベントサブ解析において、クレアチニン・クリアランス (Ccr) < 60 mL/分 (CKD ステージ3) 群ではARBのほうが有意にイベント発生を抑制してい

た (図4)。Ccr ≥ 60 mL/分群では有意差が認められないことから、腎機能が悪化するほどARBの効果がより強く表れるというCASE-J試験<sup>9)</sup>と同様の結果であることがわかった。

先述したCHARM-Alternative試験ではARB群でMI発症率が高かったが、CHARM-Overall試験<sup>10)</sup>ではARB群で非致死性MI発症率が23%低く、この差が生じる原因についてはまだ明確な解答が得られていない。わが国でも高血圧患者約2000例をARB群と従来治療群に割り付け3年間追跡したEfficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trialがあり、この結果ではARB群で心不全による入院が15%、MIによる入院が57%、脳卒中による入院が39%それぞれ抑制され、MIに対するARBを中心とした治療の効果が証明されている (図5)<sup>11)</sup>。

### ③ イベント発生急性期におけるACE阻害薬とARBの比較

イベント発生急性期の両薬の効果については現在も疑問が残っている。AMI患者に対する早期からのACE阻害薬の治療開始効果を検討したCONSENSUS II試験では、ACE阻害薬群のほうがプラセボ群よりもイベント発生が多いという

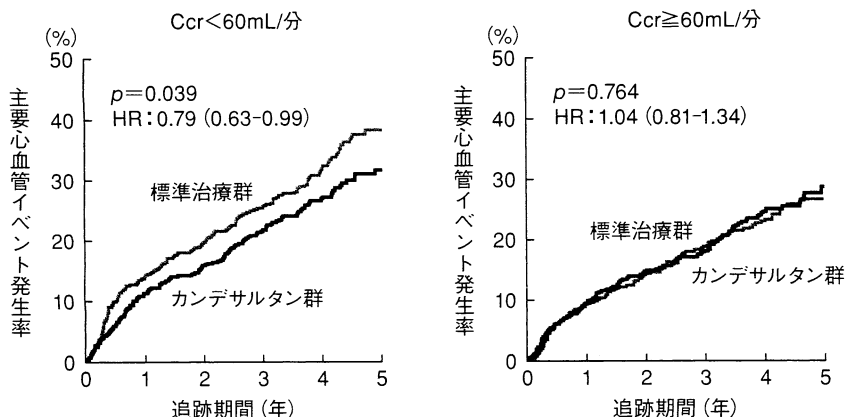


図4 腎機能別にみるARBのイベント発生抑制効果 (HLJ-CREATE試験)

結果となったため、早期からのRA系抑制を懸念する議論が起きた<sup>12)</sup>。しかしながら、急性期におけるARBの有効性についてはまだ明確な結果は得られていない。

心機能障害の急性期には交感神経活性が急激に賦活化され、カテコラミンが大量放出され、RA系、心房性Na利尿ペプチド (ANP) などすべての機序が動員され急性期をなんとか乗り切ろうとする。われわれはこの急性期におけるACE阻害薬とARBの効果を検討するため、カテコラミンのイソプロテレノール大量投与により交感神経を過剰に活性化させたイヌ心不全モデルについて、心臓の動きや機械的な要素をみた<sup>13)</sup>。ただし、イソプロテレノール、ACE阻害薬、ARBすべてが血圧を低下させるため、血圧および心拍数を一定に保つ処置を加えながら、心臓に対する両薬の影響だけを純粋に比較した。

カテコラミンに大量曝露された場合、心筋細胞にアポトーシスと酸化ストレスが生じる。両薬ともにアポトーシスを抑制したが、両群間に有意差はなかった。酸化ストレスについてもDNA塩基損傷のマーカーで心筋細胞を染色したが、ともに交感神経活性化状態での心筋障害に有効であり、これも両群間に有意差はみられなかった<sup>14,15)</sup>。ただし心機能については、左室収縮能・拡張能に対してARBは悪化を有意に抑制したが、ACE阻害薬は部分的にしか抑制しなかつ

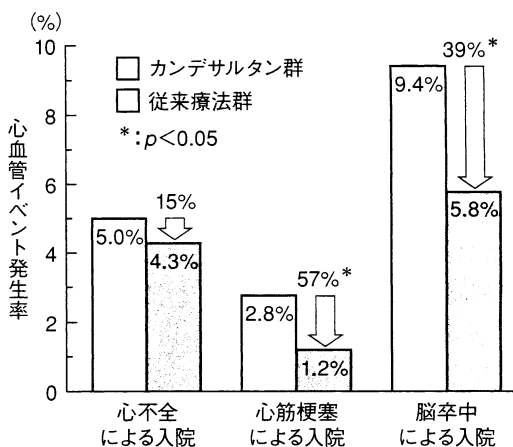


図5 ARBを中心とした治療の心血管イベント発症抑制効果 (Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial)

Suzuki H, et al. Hypertens Res 2005;28:307-14.

た (図6)。この効果の差は、ACE阻害薬のもつBK/NO系の陰性変力作用が、急性期においてネガティブに働いたためと考えられた。

以上より、イベント発症抑制率は全体としてACE阻害薬のほうがよい可能性はあるが、急性期に限ってはARBのほうがよい可能性が示された (図7)。しかし、ACE阻害薬とARBを直接比較したONTARGET/TRANSCEND試験が現在進行中であるため、その結果をみなければ結論づけられない。

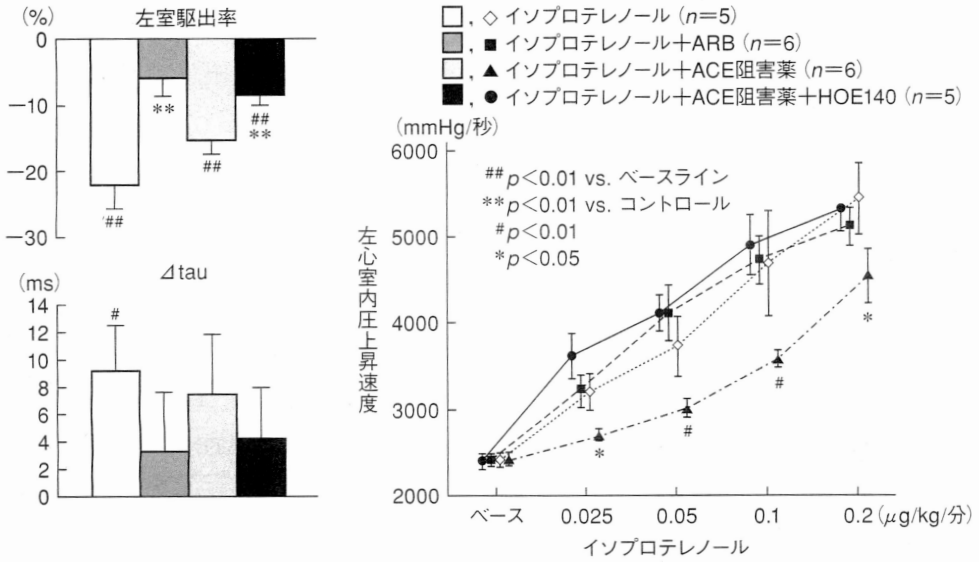


図6 ACE阻害薬とARBが心機能に与える影響  
Ohta T, et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H2914-21.

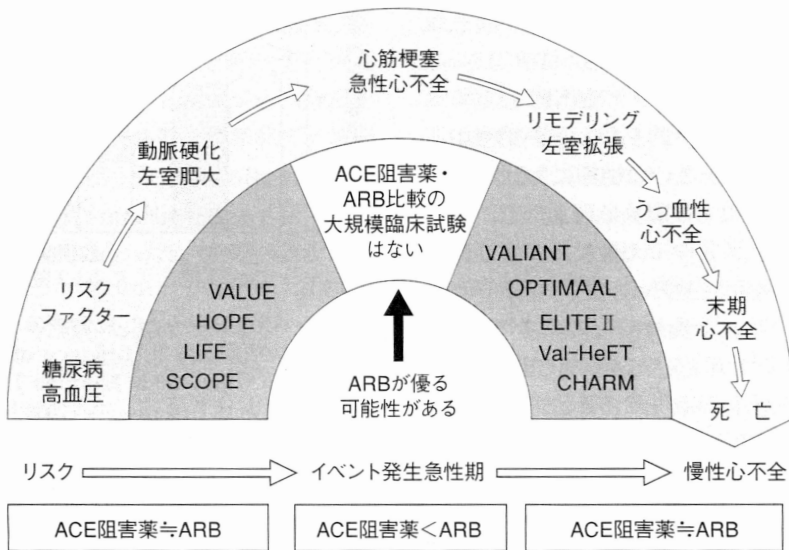


図7 イベント発生急性期におけるACE阻害薬とARBの比較  
Ohta T, et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H2914-21.

## 2 至適血圧——どこまで下げるのか

血管疾患徴候のない96万例を対象にした61の前向き試験のメタ解析では、40～80歳のいずれの年代でもSBP, DBPともに低下するほど虚血性心疾患死亡率が低下 (The lower, the better.)

していた<sup>16)</sup>。一方, Cruickshankらによって「虚血性要素をもつ高血圧患者では, DBPが下がりすぎるとMI死亡率が上がる可能性がある」という, いわゆる虚血性心疾患患者のJカーブ現象が報告された<sup>17)</sup>。ただしこの報告における虚血

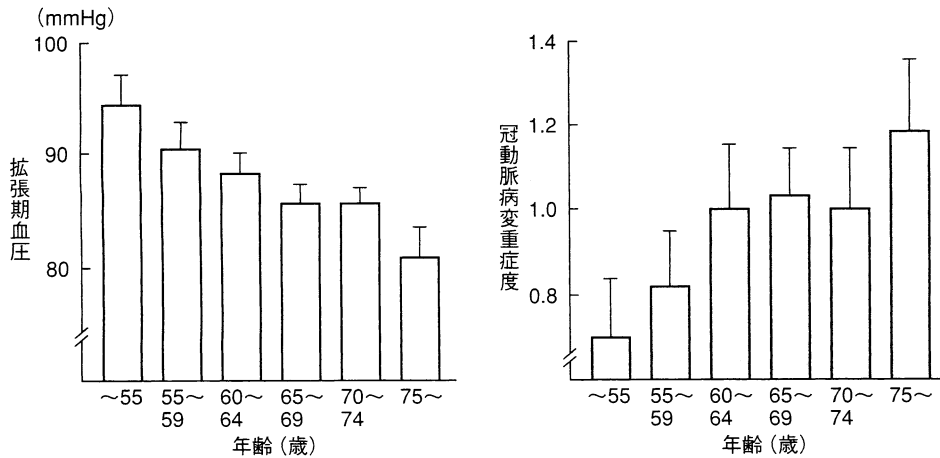


図8 年齢と拡張期血圧, 冠動脈病変重症度との関連 (ASAHI 研究)

Hasebe N, et al. Hypertens Res 2002;25:381-7.

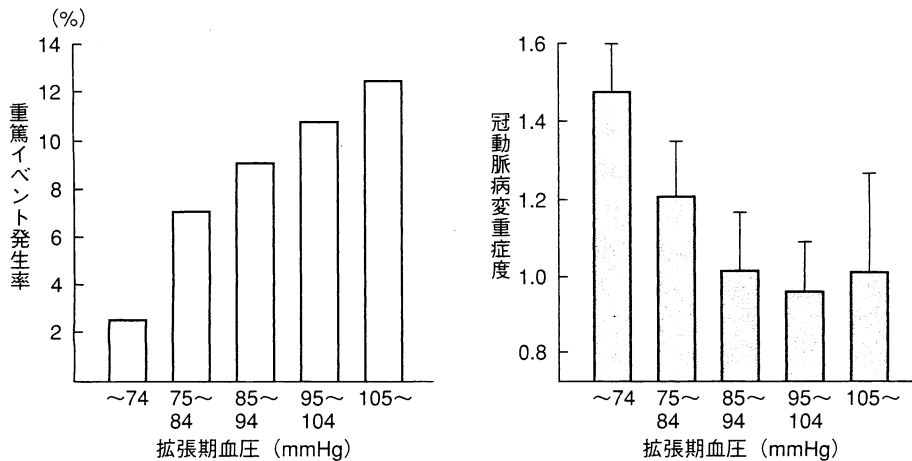


図9 拡張期血圧とイベント発生率, 冠動脈病変重症度との関連 (ASAHI 研究)

Hasebe N, et al. Hypertens Res 2002;25:381-7.

性要素は心電図や自覚症状などで把握されたものであり、客観的な虚血性心疾患は証明されていない。

#### DBPと冠動脈病変重症度との関係

われわれが行ったASAHI試験では、11の関連施設で冠動脈病変を確認した狭心症患者約230例を対象とした<sup>18)</sup>。イベント発生前の血圧値の記録が確認できた患者に限定しているため対象数は少ない。年齢とDBPとの関係を見ると、

DBPは高齢になるほど低下し、罹患指数と狭窄度から算出した冠動脈病変重症度は高齢になるほど徐々に上昇していた(図8)。これは狭心症で冠動脈病変をもつ患者の典型的な相関といえる。さらにMI発症あるいは心血管死とDBPとの関係を見ると、DBPが低下するほどイベント発症率は抑制されるが、冠動脈病変重症度は逆に悪化する傾向がみられた(図9)。これは動脈のコンプライアンスが低下することでDBPが低

下し、結果として脈圧が大きくなる影響だと考えられる。

ではなぜこの冠動脈病変から重篤イベントが発生しないのか。それについては、MIを発症する冠動脈病変は決して重症なものではなく、75%以上の狭窄病変からMIが起きる確率はわずか14%であり、多くが50%未満の軽度の狭窄病変からMIに至るという報告に回答を得ることができる<sup>19)</sup>。

#### 血圧とイベント発生との関係におけるJカーブ現象

一方でJカーブ現象については、高血圧治療における至適降圧レベルを検証したHOT試験ではSBP、DBPともにJカーブ現象がみられたが、少なくとも125/75 mmHg程度までは低下させたほうがよく、特に糖尿病合併患者では血圧は低いほどよいという結論であった<sup>20)</sup>。また冠動脈疾患患者を対象に降圧薬の効果を比較したINVEST試験では、イベント発生率はDBP 91 mmHg以上から上昇し、DBP 80~90 mmHgでいちばん低いが、DBP 80 mmHg未満でも上昇傾向がみられたと報告されているが、これは典型的な後付け解析である<sup>21)</sup>。

最近のデータとして、冠動脈病変をもつ患者約14000例を2.7年間追跡調査した日本のJCAD試験の結果が次々と報告されている。この試験における血圧と全イベント発生との関係をみたところ、SBPが低いほどイベント発生率は低かった。一方、DBPも低いほどイベント発生率は低かったが、ごく緩やかなJカーブ現象がみられた。また、耐糖能異常患者は耐糖能正常患者に比べていずれのSBP、DBPでもイベント発生率が高く、SBP 120 mmHg未満で緩やかなJカーブ現象の傾向があったが、耐糖能正常患者にはその傾向は認められなかった。追跡6ヵ月後のSBPとイベント発生との関係をみると、SBP 100 mmHg未満でイベント発生が増加する傾向があった。

### 3 まとめ

降圧薬の選択については、長時間作用型Ca拮抗薬、β遮断薬、RA系抑制薬が第一選択となるが、RA系抑制薬であるACE阻害薬とARBの相違については、まだ議論の余地があると考えられる。

一方で至適血圧については、過去の冠動脈疾患を対象とした大規模臨床試験の結果をまとめると、試験終了時点の到達血圧値はSBP 122~137 mmHg、DBP 74~78 mmHgであった。さらにJCAD試験の結果からもSBP 120~125 mmHg、DBP 70~75 mmHgまでは低下させてもJカーブ現象によるイベント発生増加の懸念はないと考えられる。今後は、心機能低下例での低血圧が問題になってくるであろう。

### 文 献

- 1) 高血圧治療ガイドライン2004. 日本高血圧学会編. ライフサイエンス出版;2004.
- 2) JBCMI investigators. Am J Cardiol 2004;93:969-73.
- 3) Yui Y, et al. Hypertens Res 2004;27:181-91.
- 4) Nissen SE, et al. JAMA 2004;292:2217-26.
- 5) Verma S, et al. BMJ 2004;329:1248-9.
- 6) Epstein BJ, et al. Ann Pharmacother 2005;39:470-80.
- 7) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, et al. J Hypertens 2007;25:951-8.
- 8) Mochizuki S, et al. Lancet 2007;369:1431-9.
- 9) Ogihara T, et al. Hypertension 2008;51:393-8.
- 10) Pfeffer MA, et al. Lancet 2003;362:759-66.
- 11) Suzuki H, et al. Hypertens Res 2005;28:307-14.
- 12) Swedberg K, et al. N Engl J Med 1992;327:678-84.
- 13) Ohta T, et al. Am J Physiol 2004;287:H2914-21.
- 14) Tsuji S, et al. Circulation 2001;104:II-189.
- 15) Ohta T, et al. J Cardiovasc Pharmacol 2001;38:S63-7.
- 16) Lewington S, et al. Lancet 2002;360:1903-13.
- 17) Cruickshank L, et al. Lancet 1987;14:581-4.
- 18) Hasebe N, et al. Hypertens Res 2002;25:381-7.
- 19) Falk E, et al. Circulation 1995;92:657.
- 20) Hansson L, et al. Lancet 1998;351:1755-62.
- 21) Messerli FH, et al. Am J Cardiol 2005;95:160.