

血圧

Journal of Blood Pressure

特集 ● 合剤による血圧管理

Information Up-to-Date

降圧薬剤アドヒアランスと心不全の発症リスク

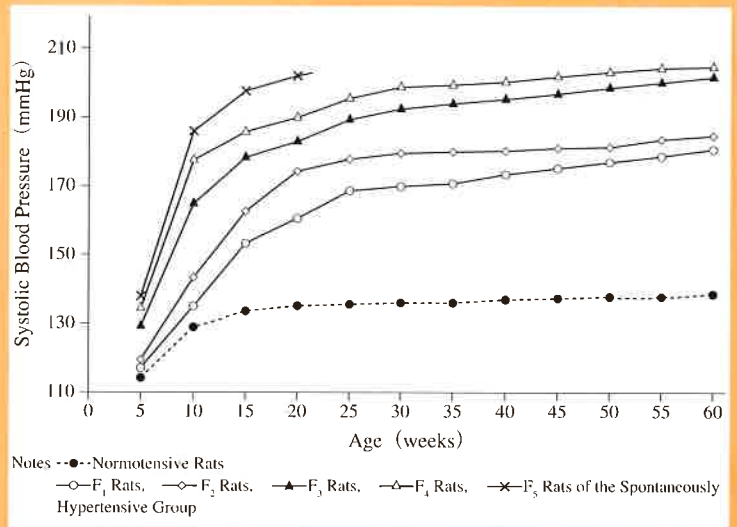
随時尿Na/Kの要因ならびに血圧との関連についての記述疫学研究

80歳代高齢者の家庭血圧値と予後

ARBの血管壁硬化度改善効果

PM2.5と血圧

血圧コントロールと脳出血再発リスク



5
vol.23 no.5
2016



先端医学社

高血圧患者におけるイルベサルタン＋トリクロルメチアジドの降圧効果ならびに尿酸値に及ぼす影響の検討

竹澤博人

たけざわ循環器科・内科クリニック，名古屋市医師会

はじめに

降圧治療の最終目的は，心血管病の発症を予防することにある。そのため，降圧薬の投与を開始したら降圧目標の達成をつねに心がけることが必要である。しかしながら降圧目標の達成率が5割程度にとどまっていることは，さまざまな調査からも明らかにされている¹⁾。実際に，高血圧患者の降圧目標達成は単剤での治療では困難であり²⁾，降圧効果が不十分な場合には単剤を増量するよりも他の降圧薬を少量併用するほうが良好な降圧効果が得られることが明らかにされている³⁾⁴⁾。臨床現場では，ARBをベースにCa拮抗薬または利尿薬との併用や合剤の使用が増加している。そのなかでARBと利尿薬の併用は降圧効果にすぐれるものの，血清尿酸値（尿酸値）に関しては，ARBのうちロサルタンやイルベサルタンは低下させるが⁵⁾，利尿薬は高めるとされている。しかし，わが国ではARBと利尿薬の併用が尿酸値に及ぼす影響に関する報告は少ない。

そこで今回われわれは，高血圧患者を対象とした多施設共同研究を実施し，イルベサルタンと利尿薬の併用による降圧効果ならびに尿酸値に及ぼす影響を検討した。

対象と方法

対象は，イルベサルタン以外の通常用量のARBとトリクロルメチアジド1 mgが少なくとも8週間以上変更なく投与されている，収縮期血圧130 mmHg以上もしくは拡張期血圧80 mmHg以上の本態性高血圧患者とし，同意が得られた被験者について，すでに投与中のARBをイルベサルタン100 mgに変更し，トリクロルメチアジド1 mgは継続投与として12週間の観察をおこなった。

血圧は，診察室血圧として，開始時および投与4，8，12週後の来院時に，5分間の安静後座位にて測定した。血圧値の評価は，開始時と投与12週後で検討し，「高血圧治療ガイドライン2014」における降圧目標達成率⁶⁾で評価した。他の併用薬については観察期間中の増量・中止などの変更はせずに継続して投与した。また，開始時，および投与4，8，12週後の空腹時に採血をおこない，脂質，血清尿酸値などの項目を評価した。

各測定項目の値は，平均値±標準偏差（mean±SD）または平均値±標準誤差（mean±SE）で表記し，統計学的有意差の検定には，対応のあるt検定あるいはWilcoxon signed-rank testを用いた。

なお，本研究は，名古屋市医師会の倫理委員会の承認を得た後，書面による患者同意を得て実施した。

結果

名古屋市医師会会員10施設で登録された高血圧患者56例のうち，除外基準抵触例，未来院などの中止脱落例計12例を除いた44例（男性26例，女性18例）について検討した。

対象患者の平均年齢は68.9±14.7歳，平均体重67.0±15.8 kg（表1）で，おもな合併症は脂質異常症50.0%，2型糖尿病22.7%であった（表2）。研究開始時までに投与されていたARBは合剤を含むバルサルタン45.5%，カンデサルタン18.2%などであった（表3）。

開始時および12週後の診察室血圧（収縮期血圧/拡張期血圧）は，149.6±13.8/86.4±10.9から140.8±15.6/80.3±12.7 mmHgへと，収縮期血圧，拡張期血圧ともに有意な低下が認められた（いずれもp<0.001）。

また，「高血圧治療ガイドライン2014」において，降

表 1. 患者背景

項目	患者数	数値
性別 (M/F)	44	26/18
年齢 (歳) (mean±SD)	44	68.9±14.7
身長 (cm) (mean±SD)	43	159.5±11.1
体重 (kg) (mean±SD)	44	67.0±15.8
BMI (kg/m ²) (mean±SD)	43	26.2±4.9
喫煙習慣	44	
なし		23 (52.3%)
過去に吸っていた		15 (34.1%)
あり		6 (13.6%)
飲酒習慣	44	
なし		26 (59.1%)
あり		18 (40.9%)

BMI : body mass index

表 2. 合併症既往歴

項目	患者数 (%)
合併症・既往歴	
あり	38 (86.4)
脂質異常症	
あり	22 (50.0)
2型糖尿病	
あり	10 (22.7)
腎疾患	
あり	2 (4.5)
肝疾患	
あり	3 (6.8)
脳卒中	
あり	4 (9.1)
その他	
あり	20 (45.5)

表 3. 同意取得前の ARB 服薬状況

同意取得前の ARB	投与量	患者数 (%)
バルサルタン	80 mg	18 (40.9)
カンデサルタン	8 mg*	8 (18.2)
アジルサルタン	20 mg	6 (13.6)
オルメサルタン	20 mg	5 (11.4)
テルミサルタン	40 mg	3 (6.8)
オルメサルタン+アゼルニジピン	10 mg/8 mg	2 (4.5)
バルサルタン+アムロジピン	80 mg/5 mg	2 (4.5)

*カンデサルタン 12 mg 1 例含む

圧治療中の血清尿酸値は 6.0 mg/dl 以下にすることが望ましいと記載されているため⁶⁾, 初期尿酸値のカットオフ値を 6.0 mg/dl として血圧値の変化について層別検討をおこなった (初期尿酸値 ≤6.0 mg/dl 21 例, >6.0 mg/dl 25 例). 検討結果は, ≤6.0 mg/dl では 151.5±15.1/87.0±10.0 から 141.0±15.6/78.1±11.6 mmHg へ, >6.0 mg/dl では 148.2±12.9/85.9±11.7 から 140.5±15.9/81.9±13.5 mmHg へと, それぞれ有意な低下が認められた

(いずれも p<0.001) (図 1). 血圧値の経時的変化については, 12 週にわたって安定した血圧コントロールが得られた (図 2). また, 「高血圧治療ガイドライン 2014」における降圧目標達成率は, 29.5 から 50.0%と改善がみられた.

尿酸値については, 対象患者全体で 6.2±1.5 から 6.0±1.2 mg/dl へと全体としては有意な変化はみられなかった (p=0.116) (図 3). しかしながら, カットオフ値を 6.0 mg/dl とした層別検討では, >6.0 mg/dl 群 (n=25) において 7.2 mg/dl から 6.8 mg/dl へと有意な低下が認められた (p=0.022) (図 3). 脂質関連や肝機能には変化は認められなかった (表 4). 腎機能については, 少数例ながら, 尿中アルブミン値が 34.5 から 28.0 mg/gCr へと低下した (p=0.018).

考 察

今回われわれが実施した多施設共同研究において, イルベサルタンと利尿薬の併用は, 血圧を有意に低下させ, 血清尿酸値も高値群 (>6.0 mg/dl) において有意な低下が認められた.

イルベサルタンの尿酸低下作用については, 近位尿管に発現した Urate transporter 1 (URAT1), Voltage-driven urate transporter 1 (URATv1) という 2 つの尿酸トランスポーターを介した尿酸の取り込み阻害によることが, *in vitro* で確認されている⁷⁾. また, イルベサルタンは他の ARB に比べ, 有意に URAT1, URATv1 による尿酸取り込み阻害作用があると報告されており, 同研究では URAT1, URATv1 を介した尿酸取り込みがイルベサルタン濃度に依存して抑制作用が高まることが確認されている⁷⁾. 実際にわが国においては吉原らの報告で, 本態性高血圧患者に対するイルベサルタンの 3 ヶ月投与により, 血清尿酸値の有意な低下が示されている⁸⁾. また, 大田らの報告でも, ARB 内服下の高尿酸合併高血圧患者でイルベサルタンに変更したところ, 血清尿酸値が有意に低下することが明らかにされている⁹⁾. 一般的に利尿薬は尿酸値を上昇させることから¹⁰⁾, イルベサルタンと利尿薬の併用は有用であると思われる.

今回の検討ではイルベサルタンへの切り替えにより,

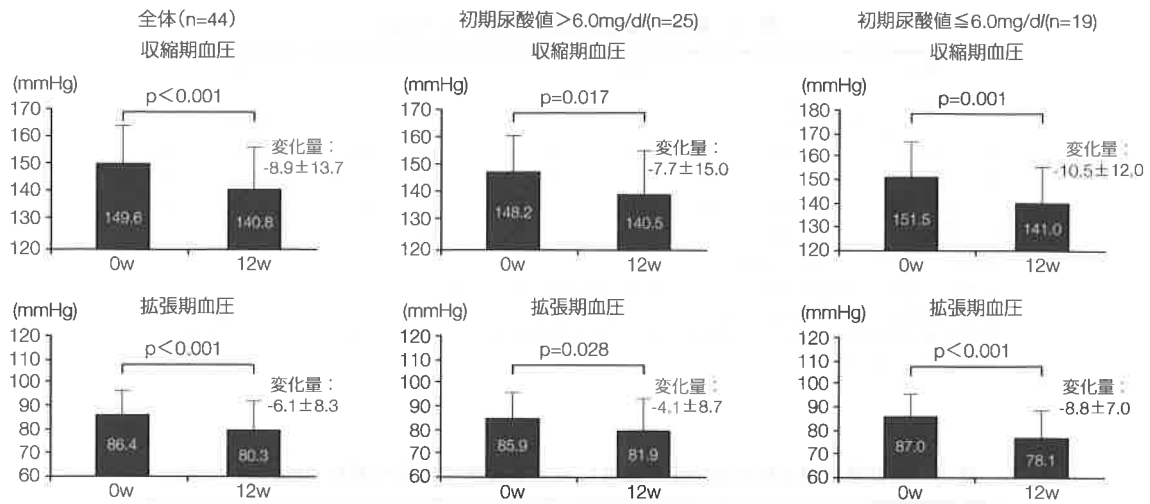


図 1. 血圧の変化 (0w vs. 12w)
mean ± SD. p 値: 対応のある t test.

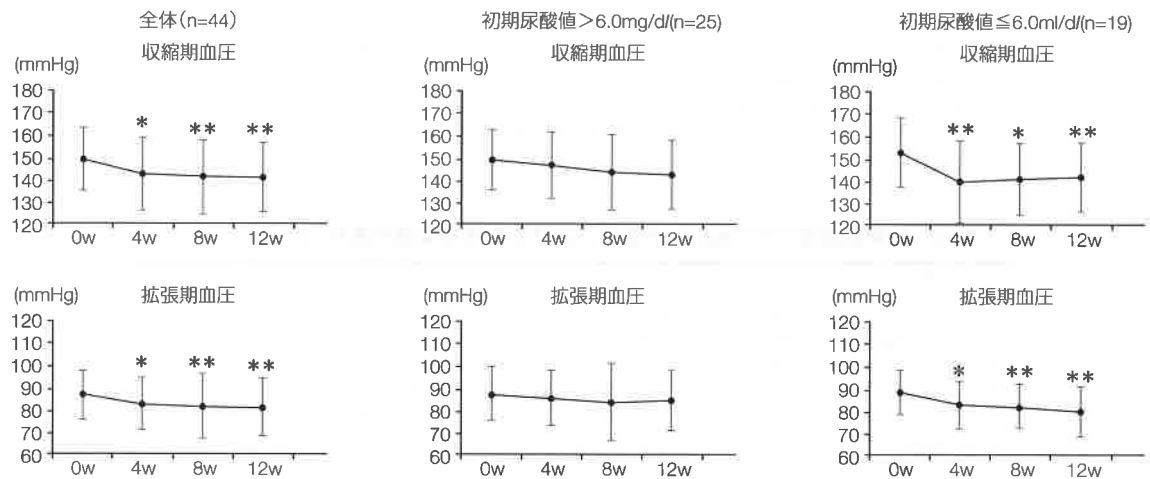


図 2. 血圧の経時的変化 (0, 4, 8, 12w)
mean ± SD. *r < 0.05, **p < 0.01: 対応のある t test [Bonferroni 補正].

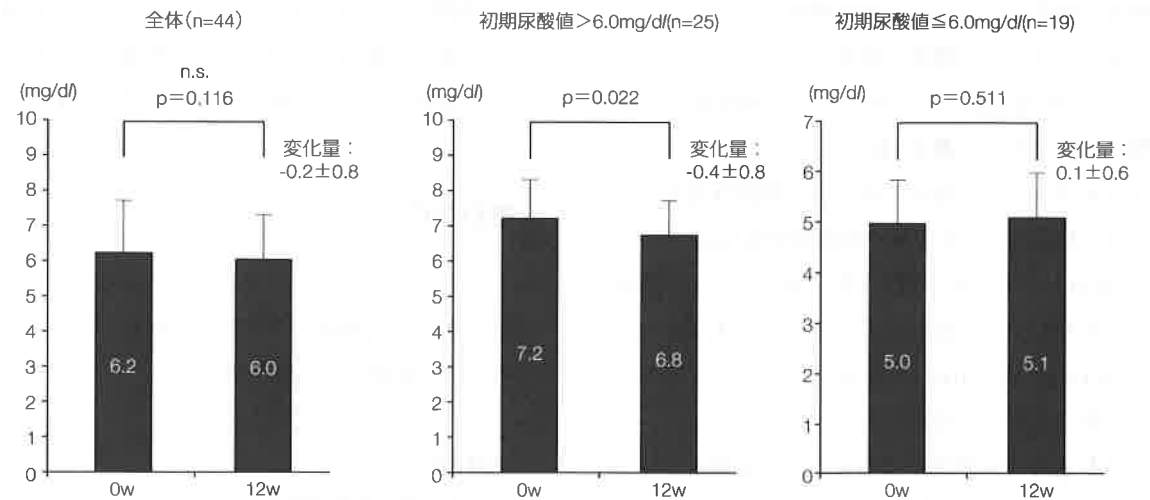


図 3. 尿酸値の変化 (0w vs. 12w)
mean ± SD. p 値: 対応のある t test.

表 4. 臨床検査値の変化 (0w vs. 12w)

項目	n	0w	12w	p 値	
BMI (kg/m ²)	43	26.2±4.9	26.1±4.9	0.150	a
LDL-C (mg/dl)	43	125.5±31.6	118.3±27.4	0.066	a
AST (IU/l)	44	22.0 [19.0, 30.0]	21.5 [18.0, 26.3]	0.035	b
ALT (IU/l)	44	18.0 [14.3, 30.8]	17.5 [12.0, 23.8]	0.025	b
γ-GTP (IU/l)	44	28.0 [18.3, 54.5]	28.0 [17.3, 43.8]	0.046	b
K (mEq/l)	38	4.3±0.4	4.2±0.3	0.058	a

mean±SD, or median [IQR].

p 値 [a : 対応のある t test, b : Wilcoxon signed-rank test].

BMI : body mass index, LDL-C : low density lipoprotein cholesterol, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, γ-GTP : γ-glutamyl transpeptidase, K : kalium

表 5. 初期尿酸値≤6.0 mg/dl の患者における臨床検査値の変化 (0w vs. 12w)

項目	n	0w	12w	p 値	
BMI (kg/m ²)	19	26.3±5.4	26.1±5.4	0.307	a
LDL-C (mg/dl)	18	125.8±37.6	123.2±32.3	0.753	a
AST (IU/l)	19	22.0 [17.0, 30.0]	22.0 [18.0, 33.0]	0.645	b
ALT (IU/l)	19	18.0 [14.5, 24.0]	16.0 [11.0, 21.0]	0.629	b
γ-GTP (IU/l)	19	31.0 [19.0, 53.0]	30.0 [19.0, 44.0]	0.420	b
K (mEq/l)	16	4.2±0.5	4.3±0.3	0.871	a

mean±SD, or median [IQR].

p 値 [a : 対応のある t test, b : Wilcoxon signed-rank test].

表 6. 初期尿酸値>6.0 mg/dl の患者における臨床検査値の変化 (0w vs. 12w)

項目	n	0w	12w	p 値	
BMI (kg/m ²)	24	26.1±5.4	26.0±4.5	0.307	a
LDL-C (mg/dl)	25	125.3±27.3	114.8±23.3	0.003	a
AST (IU/l)	25	22.0 [19.0, 29.5]	21.0 [18.0, 25.5]	0.023	b
ALT (IU/l)	25	19.0 [14.0, 32.5]	19.0 [12.0, 24.0]	0.009	b
γ-GTP (IU/l)	25	27.0 [17.0, 56.5]	27.0 [16.0, 42.0]	0.042	b
K (mEq/l)	22	4.4±0.3	4.1±0.3	0.011	a

mean±SD, or median [IQR].

p 値 [a : 対応のある t test, b : Wilcoxon signed-rank test].

初期尿酸値高値群において、血清尿酸値の有意な低下が認められるとともに、肝機能の改善および尿中アルブミンや LDL-C の有意な低下が認められ、尿酸値低下による好影響が示唆された (表 5, 6)。

イルベサルタンには、尿中アルブミン抑制作用など、腎臓に対する保護作用、血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation : FMD) 改善作用、炎症マーカー抑制作用、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (peroxisome proliferator activated receptor : PPAR)-γ 活性化作用などが報告されている^{11)~14)}。

本研究は多施設共同研究ではあるが、全症例がイルベサルタン+トリクロルメチアジドへの切り替えをおこなった群であり、対照群は設けていない。また研究期間

は12週間と短期間であり、イルベサルタンの尿酸値への作用を含めた臓器保護作用をより明確にするためには、さらに長期にわたる比較検討が必要と思われる。

おわりに

イルベサルタン+トリクロルメチアジドの降圧効果は良好であり、尿酸値の高値群での尿酸値低下を認めたことから、腎保護的な作用が期待されることが示唆された。

利益相反

本研究は塩野義製薬株式会社との委託研究契約にもとづき実施した。

試験登録

公益社団法人日本医師会治験促進センター JMA-IIA00183

文献

- 1) Ohkubo T *et al* : *Hypertens Res* 27 : 755, 2004
- 2) Morgan TO *et al* : *Am J Hypertens* 14 : 241, 2001
- 3) Wald DS *et al* : *Am J Med* 122 : 290, 2009
- 4) Mahmud A *et al* : *Hypertension* 49 : 272, 2007
- 5) Brenner BM *et al* : *N Engl J Med* 345 : 861, 2001
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2014, 日本高血圧学会, 東京, 2014
- 7) Nakamura M *et al* : *J Pharmacol Sci* 114 : 115, 2010
- 8) 吉原琢磨ほか : *Prog Med* 33 : 1813, 2013
- 9) 大田祐子ほか : 血圧 21 : 949, 2014
- 10) 大田祐子ほか : 痛風と核酸代謝 35 : 169, 2011
- 11) Parving HH *et al* : *N Engl J Med* 345 : 870, 2001
- 12) Sola S *et al* : *Circulation* 111 : 343, 2005
- 13) Proudfoot JM *et al* : *J Pharmacol Exp Ther* 305 : 846, 2003
- 14) Fujino M *et al* : *Hypertens Res* 33 : 1044, 2010

APPENDIX

宇野岳人 (宇野内科), 久米明人 (久米クリニック), 倉橋真人 (医療法人倉橋クリニック), 鈴木晃夫 (晃生医院), 志水明浩 (医療法人志水クリニック), 服部達哉 (本町クリニック), 古山明夫 (医療法人古山医院), 水谷宏 (よもぎクリニック), 渡邊源市 (医療法人社団健翔会わたなべ内科クリニック)