

平成21年 5月18日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790533  
 研究課題名（和文） 心不全を有さない高血圧患者群に対するアルドステロン拮抗薬追加の有  
 用性に関する研究  
 研究課題名（英文） EFFICACY OF ADDITIONAL ALDOSTERONE ANTAGONISTS IN TREATING JAPANESE  
 RESISTANT HYPERTENSIVE SUBJECTS WITHOUT HISTORY OF HEART FAILURE.  
 研究代表者  
 西坂 麻里（NISHIZAKA MARI）  
 九州大学・大学病院・医員  
 研究者番号：00448424

## 研究成果の概要：

治療抵抗性高血圧と考えられた患者の42%はコンプライアンスが不十分であった。これらの患者を除外し、平均降圧薬数3.8、血圧158/86mmHgの患者群において高アルドステロン血症患者は17%で米国人患者（白人26%/黒人26%）と有意な人種差を認めなかった。抗アルドステロン薬追加6週間で平均17/12mmHgの降圧を得、血管機能は改善した。心機能には有意な変化を認めなかった。日本人の内服治療コンプライアンスの問題、人種によらぬ抗アルドステロン薬追加の有効性が示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	0	1,900,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	420,000	3,720,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：アルドステロン、治療抵抗性高血圧、高血圧性心臓病、心不全、血管内皮機能、食塩感受性

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 我国の心不全患者は年々増加傾向でその最大要因である高血圧の罹患率は、高齢化する我国の成人人口の6割強である。対し十分な降圧レベルに至っているのは半数以下で、治療現状の改善が心不全予防のためにも必須である。ALLHAT, Ascotといった欧米での多施設大規模臨床試験において治療抵抗性高血圧の頻度の高さが再認識されるに至った。近年までの大規模臨床試験は、比較的軽症の高血圧群を対

象としており、JNC-7でも中等症以上の高血圧には最初から2剤以上のコンビネーション治療を推奨しているにもかかわらず、治療抵抗性高血圧に対する多剤投与について、いかなる薬剤の併用を行うべきかについての検討は少ない。

(2) 循環器疾患の病態に、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系の関与が大きいことは広く認識される所となり、最近の知見からは、心血管合併

症を抑制するにはその系の複数点からの阻害—ACE 阻害薬、ARB の併用が各々の単剤投与よりも高い効果を上げる可能性が示唆されている。さらには、ACE 阻害薬、利尿薬を含む心不全に対する標準的治療の上にアルドステロン拮抗薬であるスピロラクトンを用いることで、心不全患者の再入院率、生命予後に劇的な改善が得られることが示された RALES trial(N Engl J Med 1999)以降、アルドステロン拮抗薬の追加投与の有用性を示す結果が基礎研究、臨床研究双方から得られている。

(3) われわれは、ACE 阻害薬、ARB、利尿薬を含む多剤治療に抵抗性の高血圧患者群(高アルドステロン血症を有する群およびコントロール群、コーカサス人種およびアフリカ系アメリカ人)において、少量のスピロラクトン追加投与が、人種差、高アルドステロン血症の有無にかかわらず劇的な降圧効果を示すことを報告した (Am J Hypertens 2003; 16:925-930)。その後も我々の見解を支持する報告が複数の施設から得られている。さらに我々は同群で相加的降圧効果のみならず、エコーを用いた非侵襲的な方法で、血流依存性の血管拡張反応(FMD: Flow mediated vasodilation-心血管病変の予後規定因子とされる血管内皮機能の一指標)が改善することを確認、アルドステロン拮抗薬の追加投与で、内皮機能の改善が得られる可能性を強く示唆する結果を得た (Circulation. 2004;109:2857-2861)。

また、左室収縮能の保たれた高血圧性心臓病群における左心肥大の改善効果(LVDd: 左室拡張末期径、LVM:左室重量の減少)も確認している (現在論文投稿中)。

(4) 先述の RALES trial 以降、左室収縮能低下、肺うっ血を呈する心不全症例に対するアルドステロン拮抗薬使用は今や標準的心不全治療薬としての地位を確立している。

しかし、明らかな左室収縮不全のない治療抵抗性高血圧群において、アルドステロン拮抗薬を従来の ACE 阻害薬、ARB を含む降圧治療に加えることで得られる効果は未だ確立されたものではない。アルドステロン拮抗薬を含む多剤治療での降圧、内皮機能の改善、さらに高血圧性心臓リモデリングの相加的改善効果を、日本人において総合的に検討した研究はなされていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人治療抵抗性高血圧患者において、

・アルドステロン拮抗薬追加投与が降圧治療効果を改善するか  
・内皮機能、左心肥大を改善するか  
・心不全発症を抑制しうるか  
を明らかにすることである。以下の点の検討を行う。

(1) 日本人治療抵抗性高血圧患者群の特徴づけを行う。降圧薬使用の実態の把握(使用クラス、服薬コンプライアンス)、二次性高血圧(高アルドステロン血症を含む)評価も兼ねた基礎生化学的検査(腎機能、電解質、食塩摂取量評価、アルドステロン、レニン、BNP-Brain Natriuretic Peptide等の測定)、心エコー、上腕動脈エコーによるFMD評価により、患者特性を明らかにする。

(2) アルドステロン拮抗薬の忍容性、治療効果を明らかにする(3ヶ月目までの早期は1-2週間毎の血圧、腎機能、電解質評価、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月後に上記生化学検査、Beckうつ指数、エコー(心、FMD)による再評価)。他剤(アルドステロン拮抗作用を持たない利尿薬)追加群をコントロール群とし、同様の評価を行う。

(3) アメリカ人患者群で得られた結果と比較し、効果に人種差の有無があるか明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 日本人治療抵抗性高血圧患者群の特徴づけを行う。

(2) 日本人におけるアルドステロン拮抗薬追加の忍容性、治療効果を明らかにする。

(3) 心機能、血管内皮機能改善効果を検討する。

(4) アメリカ人患者群で得られた結果と比較し、効果に人種差の有無があるか明らかにする。

対象患者群：ACE 阻害薬もしくはARBを含む複数の降圧薬を服用中の左室収縮率(LVEF)が50%以上に保たれたコントロール不十分な高血圧患者(血圧140/90mmHg以上)。アルドステロン拮抗薬追加の効果を検討する。初診時、内服薬開始1,2,4,6週後に以下の項目について検討を行う。

除外症例：明らかな肺うっ血を呈する症例、カリウム保持性利尿薬を内服中の症例、持続血液透析を要する症例、両側腎動脈狭窄症例。

アルドステロン拮抗薬：既存の降圧薬に加え、

スピロノラクトン 12.5—25mg/day もしくは  
エプレレノン 25—50mg/day の投与を最低 6  
週間継続する。

検討項目:1—2 週間毎の血圧、腎機能、電解  
質評価、初診時及び 3 ヶ月後にエコー (内皮  
依存性血管拡張反応、左心室リモデリングの  
評価:アルドステロン拮抗薬追加により内皮  
機能の改善、左心室リモデリングの抑制効果  
が期待できる。心エコーにて左心室収縮/拡張  
能、壁運動、容量の評価を行う)による評価。  
初診時降圧薬使用の実態、忍容性確認。  
アルドステロン、レニン測定

内服治療:基礎疾患に対する通常の治療は妨  
げることなく継続する。合併疾患(糖尿病、高  
脂血症ほか)についても通常の治療を行う事  
とする。  
高カリウム血症、女性化乳房など、追加薬剤  
による副作用を生じた際には、直ちに薬剤の  
中止もしくは減量を行い、慎重な経過観察、  
治療を行うこととする。

#### 4. 研究成果

(1) 日本人治療抵抗性高血圧高血圧群の  
特徴:平均外来血圧158/86mmHg, 降圧  
薬数3.8、腎血管性高血圧が21%、コンプ  
ライアンス不十分(再教育群=指導のみ  
で内服変更なくコントロール可能)が  
42%であった。

①血清学的特徴:平均血清アルドステ  
ロン値 15.9ng/dL、レニン活性  
1.3ng/mL/h、BNP48.2pg/ml、高アルド  
ステロン血症患者の頻度は17%であ  
った。

②血管内皮・心機能評価:平均FMD  
(血流依存性血管拡張反応)は6.7%(欧  
米人正常値12-18%)、左室拡張末期/収  
縮期径 51/33, 中隔/後壁厚 11/10mm,  
EF63%であった。

③少量の抗アルドステロン薬追加: 6  
週間目で平均17/12mmHgの降圧を得、  
高K血症を含む副作用は認めなかった。  
FMD 8.2%( $p<0.05$ )と改善、心エコー上は  
有意な変化を認めなかった。

(2) 米国人患者群での評価

①治療抵抗性高血圧患者(白人/黒人  
157/138人)における高アルドステロン  
血症の頻度は25.5vs26.1%と差を認め  
なかった(62<sup>nd</sup> High Blood Pressure  
Research Conference 2008)。

②軽症群と比し治療抵抗性高血圧で  
有意なアルドステロン・BNP高値を認めた  
(Arch. Int. Med 2008)。

～以上、日本人における内服治療コンプ

ライアンスの問題が示唆された。

初年度の該当患者確保の困難から2年目  
はEnroll条件・対象施設を緩和したものの  
先述の内服コンプライアンス不良の頻度  
の高さもあり、予定の被験者数に達する  
ことが出来なかった。このため、殊に抗  
アルドステロン薬追加効果は十分な検討  
に至らなかった可能性は否めないが、限  
られた被験者数ながら、治療抵抗性高血  
圧群における高アルドステロン血症の頻  
度、抗アルドステロン薬追加による降圧  
及び血管内皮機能改善効果とも、先だっ  
て得られている米国での結果と矛盾せず、  
明らかな人種差はないと考えた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に  
は下線)

[雑誌論文] (総説含む計 4 件)

- (1) Gaddam KK, Nishizaka MK,  
Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban  
I, Oparil S, Calhoun DA,  
Characterization of resistant  
hypertension: association between  
resistant hypertension, aldosterone, and  
persistent intravascular volume  
expansion. Arch Intern Med. 有、  
2008(168) 1159-1164
- (2) Calhoun DA, et al; American Heart  
Association Professional Education  
Committee. Resistant hypertension:  
diagnosis, evaluation, and treatment: a  
scientific statement from the American  
Heart Association Professional Education  
Committee of the Council for High  
Blood Pressure Research. Circulation  
有、2008 (117) e510-26
- (3) Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama  
MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil  
S, Calhoun DA. Relation of dietary salt  
and aldosterone to urinary protein  
excretion in subjects with resistant  
hypertension. Hypertension.有、  
2008(51) 339-344
- (4) Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama  
MN, Nishizaka MK, Cofield SS, Oparil  
S, Calhoun DA, Aldosterone excess and  
resistance to 24-h blood pressure control.  
Journal of Hypertension.有、2007(25)  
2131-2137

[学会発表] (計 4 件)

- (1) Saima Husain, Mari K Nishizaka,  
Monique Pratt-Ubunama, Krishna K  
Gaddam, Eduardo Pimenta, Suzanne

- Oparil, David A Calhoun,  
Hyperaldosteronism is Equally Common  
in African-American and White Patients  
with Resistant Hypertension, 62st  
Annual High Blood Pressure Research  
Conference 2008, September 17 - 20,  
2008, Atlanta, GA, USA
- (2) Mari K Nishizaka and David A Calhoun,  
Dietary Sodium and Aldosterone  
Breakthrough as Potential Treatment  
Targets in the Management of Resistant  
Hypertension, The 1<sup>st</sup> International  
Aldosterone Forum in Japan, May 11,  
2008, Tokyo, Japan
- (3) Eduardo Pimenta, Krishna K Gaddam,  
Monique Pratt-Ubunama, Mary K  
Nishizaka, Inmaculada Abban, Suzanne  
Oparil, David A Calhoun, High Dietary  
Salt Worsens Aldosterone-Induced  
Proteinuria in Patients with Resistant  
Hypertension, 22nd American Society of  
Hypertension Annual Scientific Session  
2007, May 20, 2007, Chicago, IL, USA
- (4) Eduardo Pimenta, Krishna K Gaddam,  
Monique Pratt-Ubunama, Mary K  
Nishizaka, Inmaculada Abban, Suzanne  
Oparil, David A Calhoun, High Dietary  
Salt Worsens Aldosterone-Induced  
Proteinuria in Patients with Resistant  
Hypertension, 61st Annual High Blood  
Pressure Research  
Conference 2007, September 26, 2007,  
Tucson, AZ, USA

[図書] (計1件)

西坂 麻里、David A. Calhoun and Suzanne  
Oparil 他共著、先端医学社、選択的アル  
ドステロンブロッカーのすべて (Part3-3  
治療抵抗性高血圧における選択的アルド  
ステロンブロッカーによる治療戦略を検  
証する)、2009 In Press

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

西坂 麻里 (NISHIZAKA MARI)  
九州大学・大学病院・医員  
研究者番号：00448424

### (2)研究分担者 なし

### (3)連携研究者 なし

### (4)研究協力者

デイビッド カーフーン(DAVID A.  
CALHOUN) アラバマ大学バーミングハ  
ム校・血管生化学及び高血圧研究施設

(University of Alabama at Birmingham・  
Vascular Biology and Hypertension  
Program)・教授

ルイス デリタリア (LOUIS J.  
DELL'ITALIA) アラバマ大学バーミン  
グハム校・心不全研究施設(University of  
Alabama at Birmingham・Center for Heart  
Failure Research)・教授

スザンヌ オパリル (SUZANNE  
OPARIL) アラバマ大学バーミングハ  
ム校・血管生化学及び高血圧研究施設  
(University of Alabama at Birmingham・  
Vascular Biology and Hypertension  
Program)・教授

小宮 陽子 (KOMIYA YOUKO)

九州大学・大学病院・生理検査技師

河原 吾郎 (KAWAHARA GOROU)

九州大学・大学病院・生理検査技師

多田 千恵 (TADA CHIE)

九州大学・大学病院・生理検査技師

堀川 詩織 (HORIKAWA SHIORI)

九州大学・大学病院・生理検査技師