高血圧治療薬の併用療法： ARB と CCB 併用による臓器保護効果

水野 誠

要約：高血圧症の治療に関し、血圧を適切なレベルまで低下させることが第一の目標となるが、治療の最終的な目的は高血圧に合併する臓器障害を予防することにある。高血圧症患者の多くは本態性高血圧症に分類され、その原因には多様な因子が関与している。そのため1種類の薬剤では血圧がコントロールできず、複数の薬剤の併用が必要になる患者が多い。その併用を考えるうえでも、臓器保護作用を視野に入れて降圧剤を選択する必要がある。降圧剤の中でも、特に臓器保護作用が強いと考えられているのがアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）とカルシウム拮抗薬（CCB）であり、その臓器保護作用に注目して検討を行った。Dahl食塩高血圧ラットは、高血圧の進行と共に臓器障害を発症し死亡するモデルである。本モデルにおいて、ARBのオルメサルタンメドキシミル（OLM）とCCBのアゼルニジピン（AZL）の血圧に影響を与えない用量を併用したところ、各々の単剤に比べ相乗的な延命作用が認められた。この延命作用は、血圧を低下させない用量でも認められ、血圧を低下させる用量では、延命効果はさらに増強した。OLMとAZLのような降圧剤併用においては、血圧低下に加え、降圧作用以外のメカニズムも臓器保護作用に大きく関与すると考えられる。降圧作用以外のメカニズムとして、抗炎症作用、抗酸化作用、抗線維化作用、抗増殖・肥大作用などが考えられ、そこには薬剤クラスに共通した作用と化合物固有な作用が関与し得る。OLMとAZLの併用により、高血圧に伴う心血管疾患の罹患率および死亡率の減少への貢献が期待できる。

はじめに

平成18年国民健康・栄養調査によると、日本人成

人男性の53.2%、女性の39.6%が高血圧症を発症し、その総数は4000万人にもなると報告されている(1)。この数値は、高齢化に伴い増加することが懸念されている。

高血圧症はサイレントキラーとも呼ばれ、通常ではほとんど特別な症状は起きないが、脳卒中、心不全、腎不全等の合併症を引き起こし、死亡のリスクを高める。収縮期血圧が10 mmHg上昇すると、脳卒中のリスクが約20%上昇、冠動脈疾患のリスクが約15%上昇する。高血圧症治療の最終目的は高血圧の是正にとどまらず、高血圧に伴う臓器障害の抑制により、予後を改善し延命することにある。本稿では、降圧剤の中でも特に臓器保護作用が注目されているアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）とカルシウム拮抗薬（CCB）の併用について紹介する。

1. 降圧剤の併用療法

高血圧症の治療は、初めに生活習慣の改善が行われるが、それではコントロールできない患者がほとんどであり、治療のため降圧剤が使用される。本邦の高血圧治療ガイドライン(2)では、ARB、CCB、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬が最初に選択すべき降圧剤とされている。

高血圧症患者の約90%は、原因不明の本態性高血圧症である。血圧はレニン・アンジオテンシン系（RA系）、循環血液量など、様々な要因により制御されている。そのため1つの降圧剤で十分に血圧をコントロールできる患者は少ない。世界的にも50%以上の高血圧症患者が2剤以上の降圧剤を服用している(3)。降圧剤の併用療法では、異なる作用メカニズムの薬剤の併用が推奨されている。図1に日本の高血圧治療ガイ

キーワード：降圧剤、併用療法、オルメサルタンメドキシミル、アゼルニジピン、臓器保護作用

第一三共株式会社 生物医学研究所（〒140-8710 東京都品川区広町1-2-58）

E-mail: mizuno.makoto.v8@daiichisankyo.co.jp 原稿受領日：2012年3月29日、依頼原稿

Title: Combination therapy for hypertensive patients: end-organ protection by combination of ARB and CCB

Author: Makoto Mizuno

ドラインで推奨している併用を示した(2)。実線で示したのが推奨されている併用である。

2. 高血圧モデル動物における ARB と CCB の併用効果

降圧剤の併用治療には、多くの組合せが考えられる。前述のとおり、高血圧症治療の最終目的は高血圧の是

図1 日本高血圧学会による降圧剤の推奨される組合せ

正のみならず、高血圧に伴う臓器障害の抑制により、予後を改善し延命することにある。ここでは、臓器保護作用が特に強いと考えられている ARB と CCB を併用した際の降圧作用および臓器保護作用について示す。

ARB の中で最強の薬剤の一つであるオルメサルタンメドキシソミル (OLM) と、CCB の中で最も新しい薬剤であり、強い抗酸化作用を有するアゼルニジピン (AZL) との併用作用について以下に述べる (図2)。

1) 高血圧モデル動物における降圧効果

各種高血圧モデルに OLM と AZL を併用投与した際の降圧作用を図3に示した。腎性高血圧ラットは高レニンの高血圧モデル動物であり、RA系抑制薬が効きやすい。一方、DOCA食塩高血圧ラットは容量依存性の高血圧モデル動物であり、利尿薬やCCBが効きやすい。高血圧自然発症ラットは血漿中レニン活性が正常であり、本態性高血圧のモデル動物として汎用されている。ARBのOLMは腎性高血圧ラットで降圧作用が強く、DOCA食塩高血圧ラットで降圧作用が弱い。一方CCBのAZLはDOCA食塩高血圧ラットで降圧作用が強く、腎性高血圧ラットで降圧作用が弱い。SHR

Olmesartan Medoxomil

Azelnidipine

図2 オルメサルタンメドキシソミルとアゼルニジピンの構造

図3 各種高血圧モデル動物における OLM と AZL の併用による降圧効果

ではどちらの化合物でも降圧作用を示す。OLM と AZL の併用投与により、いずれの高血圧モデル動物でも降圧作用を示すことがわかる。すなわち異なる作用メカニズムを持つ OLM と AZL の併用投与により、高血圧の成因に関わらず、降圧作用を示すことが明らかとなった。また興味あることに、SHR においては低用量（半量）の併用で、高用量の OLM 単独や AZL 単独

よりも強力な降圧作用を示した。すなわち OLM と AZL は併用により相乗的な降圧効果を示すことも明らかとなった。

このような OLM と AZL の併用による優れた降圧作用は臨床試験においても示されている。本態性高血圧症患者に OLM と AZL を 12 週間併用した REZALT 試験(4) において、OLM の 20 mg 投与や AZL の 16 mg 投与よりも、それぞれの半分の投与量である OLM 10 mg と AZL 8 mg の併用投与の方が降圧作用に優れていた(図 4)。

2) Dahl 食塩高血圧ラットにおける延命効果

Dahl ラットは食塩を負荷することにより高血圧を発症する。それに伴い、脳障害、腎障害、心不全を発症する動物モデルである。Dahl ラットに 7 週齢から 8% 食塩食を与え、血圧が上昇した 12 週齢から OLM, AZL, あるいはそれらの併用投与を行い、生存率に対する影響を検討した。図 5 に血圧に対する作用を示してある。OLM 1.25 mg/kg, AZL 1 mg/kg, それぞれの半量の併用投与では、Dahl 食塩高血圧ラットに対して有意な降圧作用は示さなかった。一方同用量の併用投与では、単剤では降圧作用を示さなかったにもかかわらず降圧作用を示し、相乗効果が認められた。このときの生存率に与える影響を図 6 に示した。溶媒を投与した動物では、17 週齢から死亡例が出現し、23 週齢までにすべての動物が死亡した。OLM あるいは AZL は、血圧に影響を与えない用量の単独投与で生存率を改善した。興味あることに、血圧には影響を与えない半量の併用投与群では、OLM や AZL の単独投与より生存率を改善した。すなわち、血圧に依存しないメカニズムによって、相乗的な延命効果を示したと考えられる。OLM と AZL の同用量を併用し十分に降圧させた場合には、さらに生存率が改善することから、やはり降圧

図 4 本態性高血圧症患者における OLM と AZL の併用による降圧作用

図 5 Dahl 食塩高血圧ラットにおける OLM と AZL の併用による降圧効果

図 6 Dahl 食塩高血圧ラットにおける OLM と AZL の併用による延命効果

作用は臓器保護作用に重要であることがわかる。

3. 臓器保護作用の血圧非依存的なメカニズム

臓器障害抑制のメカニズムには、降圧に依存したメカニズムと依存しないメカニズムがある。RA系阻害薬やCCBは、降圧に依存しない作用を有するとの報告があり、降圧剤の中でも臓器保護作用が期待されている薬剤である。ARBとCCBの作用を表1にまとめた。ARBとCCBの血圧非依存的な作用を以下に示す。

1) ARBの血圧非依存的な作用

AIIは、血管収縮等の血圧に対して影響を及ぼすほかに、酸化ストレス増大、細胞増殖作用、炎症作用等も発現する。ARBはこれらの作用を抑制することにより抗酸化作用、細胞増殖抑制作用、抗線維化作用、抗炎症作用等を示す。ARBの血圧非依存的な作用は、主にAT1受容体を介したAII拮抗作用に基づく作用である。

2) CCBの血圧非依存的な作用

Caは様々な生体反応に必須な分子であり、CCBは血管以外の組織でCaの細胞内流入を抑制することにより血圧非依存的な作用をもたらす。たとえば、細胞遊走・増殖抑制作用、血小板凝集抑制作用、交感神経系抑制作用等である。またCa拮抗作用に基づかない化合物の構造由来の作用も有する。たとえば、AZLのようなジヒドロピリジン系CCBは、その構造上ラジカルスカベンジャーとして抗酸化作用を有する(5)。

3) OLMとAZLの併用による血圧非依存的な臓器保護作用とそのメカニズム

前述したように、我々はDahl食塩高血圧ラットにおいて、血圧低下を示さないOLMとAZLの併用により相乗的な延命効果が認められることを確認した。なぜ、併用により相乗的な効果が認められるのであろうか？ 上記のようにARBやCCBは単独でも血圧に依存しない作用を有している。これらの作用がOLMとAZLの併用により増強されるのであろうか？ 血圧に

影響を与えない用量のOLMとAZLを併用した際の臓器保護作用が報告されているので以下に述べる。

①脳保護作用(6)

マウスの中大脳動脈を閉塞すると、脳梗塞や神経障害が生じる。血圧に影響を与えない用量のOLMとAZLの併用投与により、脳梗塞面積が減少し、神経障害が相乗的に抑制されることが報告されている。この時の虚血部位において、OLMやAZLは単独投与では抗酸化作用は示さなかったが、併用投与では相乗的な抗酸化作用を示した。また梗塞巣の境界域における血流を検討したところ、単独投与では影響を与えなかったが、併用投与により血流低下が改善した。これらから血圧に依存しないメカニズムにより脳保護作用を示すことがわかる。

②血管保護作用(7)

カフを血管の周囲に設置すると、血管平滑筋の遊走や線維化が起こり、内膜肥厚が生じる。降圧作用を示さない用量のOLMとAZLの併用投与により、内膜肥厚が相乗的に抑制されることが報告されている。この時の血管内において、OLMやAZLは単独投与では抗酸化作用は示さなかったが、併用投与では相乗的な抗酸化作用を示した。炎症は臓器障害に関与する要因のひとつである。炎症マーカーを検討したところ、OLMやAZLは単独投与では炎症マーカーに影響を与えなかったが、併用投与では相乗的に減少させた。これらからOLMとAZLの併用投与は抗酸化作用や抗炎症作用を介して内膜肥厚の抑制に関与していること、すなわち血圧に依存しないメカニズムにより内膜肥厚を改善することがわかる。

③内皮機能改善作用(8)

高血圧や動脈硬化等により血管内皮細胞は機能に異常をきたす。ApoEノックアウトマウスにストレプトゾトシンを投与すると、血糖・脂質値が上昇すると共に、内皮機能の障害が起きる。OLMとAZLは併用投与により正常レベル近くにまで内皮機能を改善させる。この血管内皮障害改善作用も、血圧に依存しないメカニズムの一つと考えられる。

以上、①、②、③の報告は、我々のDahl食塩高血圧ラットの結果と一致し、OLMとAZLの併用は臓器保護効果においても相乗的な効果が認められること、また本効果は血圧非依存的なメカニズムが関与することを示している。相乗的な臓器保護効果の分子メカニズムは明らかではないが、併用による抗酸化作用や抗炎症作用の増強が関与する可能性がある。OLMとAZLの併用はその降圧作用において相乗的な効果を示すことを前述したが、血圧非依存的なメカニズムによりさらに

表1 アンジオテンシン受容体拮抗薬およびカルシウムチャンネル拮抗薬の作用

アンジオテンシン受容体拮抗薬	カルシウムチャンネル拮抗薬
血管弛緩作用	血管弛緩作用
交感神経系の抑制	交感神経系の抑制
アルドステロン分泌抑制	細胞遊走抑制
細胞肥大抑制	細胞増殖抑制
細胞増殖抑制	血小板凝集抑制
抗線維化作用	抗線維化作用
PAI-1生成抑制	脂質代謝改善
抗酸化作用	抗酸化作用
抗炎症作用	利尿作用
インスリン感受性改善	

臓器保護効果が期待できる点は意義深い。

4. 心血管イベントに対する降圧剤併用の臨床試験

心血管イベントに対する降圧剤併用間の比較はいくつか報告されている(9-12)。しかしARBに関する併用投与間のイベントに対する比較試験は現在のところ報告されていない。OSCAR試験(13)は、高リスク高血圧症患者における心血管イベントに対するOLMとAZLの併用とOLMの高用量を比較した試験である。AZL併用群で有意差はないものの心血管イベントの発生数が少なかった。サブグループ解析では、心血管疾患既往患者群でAZL併用群で有意にイベント発生が低く、心血管疾患既往のない糖尿病患者では高用量OLM群でイベント発生が低い傾向であった。

おわりに

ARBとCCBの併用療法は、降圧作用に優れるのみならず、臓器保護作用の点でも非常に有用であることを示してきた。そのメカニズムには、血圧依存的な部分と非依存的な部分が存在する。血圧非依存的なメカニズムとしては、抗酸化作用、抗炎症作用、抗線維化作用、抗細胞増殖作用等が考えられる。ARBやCCBは、単独でもこれらの作用を有している。おそらくそれぞれが異なる経路を介して作用することにより、単独では作用を示さない用量の併用で、相乗的な抑制作

用を示すと考えられる。またAII拮抗作用による抗酸化作用にCCBのラジカルスカベンジャーとしての作用が加わり、強力な抗酸化作用を示すことも重要であろう。

OSCAR試験で報告されたように、OLMとAZLの併用とOLMの高用量では、患者の既往歴により効果が異なっている。患者の背景リスクを考慮して治療法を決定する必要があるかもしれない。日本では、ARB+CCB配合剤以外にも、ARB+利尿薬配合剤が発売されている。そのどちらが臓器保護作用に優れているのかまだ解明されていない。現在心血管イベント減少に関するOLM+CCBとOLM+利尿薬の比較試験(COLM試験(14))が進行中であり、その結果が待たれるところである。

文 献

- 1) 平成18年国民健康・栄養調査。
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/h0430-2a.html>
- 2) 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2009. ライフサイエンス出版; 2009.
- 3) Bramlage P. J Clin Hypertens. 2010;12:666-677.
- 4) Ogihara T, et al. Hypertens Res. 2009;32:1148-1154.
- 5) 藤原寛, 他. Prog Med. 2004;24:2631-2639.
- 6) Iwai M, et al. J Hypertens. 2006;24:2023-2031.
- 7) Jinno T, et al. Hypertension. 2004;43:263-269.
- 8) Hosoya M, et al. Circ J. 2010;74:798-806.
- 9) Dahlöf B, et al. Lancet. 2005;366:895-906.
- 10) Dahlöf B, et al. Lancet. 2002;359:995-1003.
- 11) Julius S, et al. Lancet. 2004;363:2022-2031.
- 12) Jamerson K, et al. N Engl J Med. 2008;359:2417-2428.
- 13) 小川久雄. 第34回日本高血圧学会総会. 2011; Abstr. LBS2-1.
- 14) Ogihara T, et al. Hypertens Res. 2009;32:163-167.