〈原 著〉

高齢者高血圧患者におけるアンジオテンシン II 拮抗薬 (losartan) とカルシウム拮抗薬 (amlodipine) の神経体液因子に及ぼす影響

葛本 尚慶 前田 圭子 馬淵 尚子
筒井 崇 大西 正人 木之下正彦

〈要 約〉 高血圧や心不全に対する降圧薬の心血管系事故などに対する長期効果が見直されている。そこで長期効果や予後に重要と考えられる交感神経系、レニン・アンジオテンシン系などの神経体液因子に対する影響をカルシウム拮抗薬 amlodipine (A) と、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 losartan (L) について高齢者において比較検討した。1 年以上の長期間 A 薬投与高血圧患者 25 名 (平均年齢 73 歳; 合併症は、虚血性心疾患 3 名、心不全 2 名、糖尿病 2 名) を対象に、A 薬 (5mg/日) から L 薬 (50mg/日) に変更する前と変更後慢性期 (平均 4.5 カ月後) に血圧、心拍数に加えて、座位安静にて採血し、血漿ノルエピネフリン、レニン濃度、アルドステロン、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度を測定した。A 薬から L 薬に変更する前後で血圧 (平均血圧 102 vs. 101mmHg)、心拍数は不変 (74 vs. 74beats/min) で降圧効果は両薬剤で差は認めなかった。A 薬から L 薬に変更する前後でノルエピネフリン濃度は有意に低下した (799 vs. 692pg/mL, $p<0.05$)。又、変更前後でレニン濃度は有意な変化は認めなかったが (33.9 vs. 21.5pg/mL)、アルドステロン濃度は有意に低下した (79.3 vs. 59.0pg/mL, $p<0.01$)。BNP 濃度は変化しなかった (72 vs. 71pg/ml)。これらの結果より、アムロジピンは反射性交感神経系、レニン・アンジオテンシン系の亢進をきたしにくく、心血管系事故予防効果が期待されているが、神経体液因子の立場から見ると、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬はアムロジピンに比しより有用である可能性が示唆された。

Key words: アムロジピン, ロサルタン, 神経体液因子, ノルエピネフリン, アルドステロン

(日老医誌 2002; 39: 303-307)

緒 言

本邦の高血圧治療においてはカルシウム拮抗薬が汎用され、世界中でも約 2,800 万人もの患者にカルシウム拮抗薬が使われていると推定される¹⁾。降圧効果の発現が比較的早く、また確実に得られることが高頻度で使用される最も大きな理由と考えられる。しかし、近年になってその安全性について疑問が投げかけられている²⁾。心・脳血管系疾患の発生をエンドポイントとしたカルシウム拮抗薬に関する数多くの大規模研究が報告されているが、エンドポイント抑制効果を否定する報告もあり³⁾、カルシウム拮抗薬が高血圧患者の予後を改善するか否かについては、まだ完全にコンセンサスが得られていない。高血圧や心不全の患者においては、交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (以下 R-A-A 系) が活性化しているが、持続型カルシウム拮抗薬である amlodipine は反射性交感神経系の亢進をきたしにくいとされているが、一般的にはカルシウム拮抗薬の

作用機序から考慮すれば R-A-A 系に対する抑制効果はあまり期待できないと考えられる。また、短時間作動型カルシウム拮抗薬においては、交感神経系の緊張を増強するとの報告もある⁴⁾。

一方、R-A-A 系の活性化を抑制するアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (以下 ACE 阻害薬) は交感神経系に抑制的に働くという報告もあり⁵⁾、高血圧患者や心不全患者の予後改善に有効性を示す大規模研究が数多く報告されている^{6,7)}。R-A-A 系に關与する新たな降圧薬として開発された losartan は、経口で活性を有する新規非ペプチドタイプのアンジオテンシン II (以下 AII) 受容体拮抗薬である。Losartan は AII タイプ 1 受容体に結合して特異的な拮抗作用を示し⁸⁾、ACE 阻害薬とは異なりブラジキニン代謝に対しては影響を及ぼさないといわれている。従って、ACE 阻害薬投与時にみられる乾性咳嗽 (空咳)、血管性浮腫といった副作用を回避できるものと予想され、患者の QOL を考慮した場合、より有用的な降圧薬と考えられる。

今回、最も汎用されている持続型カルシウム拮抗薬である amlodipine と AII 受容体拮抗薬の losartan を用いて、高齢者高血圧患者を対象にその降圧効果と交感神経

T. Tsutamato, K. Maeda, N. Mabuchi, T. Tsutsui, M. Ohnishi, M. Kinoshita: 滋賀医科大学第一内科

受付日: 2001. 8. 13, 採用日: 2001. 11. 20

Fig. 1 Blood pressure and heart rate before and after the change of amlodipine to losartan in elderly patients with essential hypertension. SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, MBP = mean arterial blood pressure, HR = heart rate.

Fig. 2 Plasma levels of catecholamine before and after the change of amlodipine to losartan in elderly patients with essential hypertension. * = $p < 0.05$.

系や神経体液因子に対する影響について比較検討を行った。

方 法

当科および関連施設の外来通院中の、65歳以上の高齢者高血圧患者を対象とした。12カ月以上 amlodipine 5 mg/day が投与されている症例において、患者の同意を得たのち、losartan 50mg/day に変更した。観察期間中は amlodipine, losartan 以外の投薬の変更は控えた。

血圧、心拍数を losartan 投与前と投与後4週間毎に計測し、ノルエピネフリン、エピネフリン、ドパミン、活性型レニン、アルドステロンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチド（以下 BNP）の血漿濃度を amlodipine を losartan に変更前・変更後に、座位安静 20 分後に採血し測定した。

本試験のエンドポイントである、losartan 投与前・投与後における各指標変動の有意差検定には、Student's *t* 検定を用いた。集計結果は平均値 ± 標準偏差で表記した。

成 績

1年以上にわたり amlodipine が投与されていた 65 歳以上の高齢者高血圧患者 25 例が本試験に登録された。年齢は 66～80 歳、平均年齢 72.5 ± 5.2 歳で、性別は男性 6 例、女性 19 例であった。主な合併症は、虚血性心疾患 3 例、慢性心不全（NYHA 分類 II 度）2 例、糖尿病 2 例であった。前治療薬である amlodipine の投与量は、全例 5mg/day 投与であった。プロトコルに従って、amlodipine 5mg/day 投与を losartan 50mg/day 投与に変更した。losartan 平均投与期間は 4.5 ± 2.5 月であった。

1. 血圧の推移

losartan 投与前後における血圧・心拍数の推移を図 1 に示す。収縮期血圧は 145 ± 15 mmHg から 141 ± 13 mmHg、拡張期血圧は 80 ± 9 mmHg から 79 ± 8 mmHg、平均血圧は 102 ± 8 mmHg から 100 ± 9 mmHg へと推移し、いずれにおいても有意な変動は認められなかった（図 1 左）。また心拍数も 74 ± 8 beats/min から 74 ± 8 beats/

Fig. 3 Plasma levels of active renin, aldosterone, and brain natriuretic peptide (BNP) before and after the change of amlodipine to losartan in elderly patients with essential hypertension. ** = $p < 0.01$

min へと推移し、血圧同様に有意な変動はみられなかった (Fig. 1 右).

2. 神経体液因子の推移

交感神経系因子の推移を Fig. 2 に、R-A-A 系因子および BNP の推移図 3 に示す. 血漿ノルエピネフリン濃度は $799 \pm 277 \text{ pg/mL}$ から $692 \pm 268 \text{ pg/mL}$ へと、有意に低下した ($p < 0.05$, Fig. 2 左). 血漿エピネフリンおよびドパミン濃度には有意な変動はみられなかった (Fig. 2 中, 右). R-A-A 系因子では、血漿活性型レニン濃度は有意な変化は認めなかったが (Fig. 3 左), 血漿アルドステロン濃度は $81.2 \pm 35.3 \text{ pg/mL}$ から $55.2 \pm 17.7 \text{ pg/mL}$ へと有意に低下した ($p < 0.01$, Fig. 3 中). 血漿 BNP 濃度には有意な変動は認められなかった (Fig. 3 右).

考 案

高血圧の病態は一様でなく、またその成因には多くの因子の関与が想定されている. 数多くの成因においても中心的な役割を果たしているのが R-A-A 系である. 高血圧患者のなかには血漿レニン活性 (PRA) が高値のもの、正常範囲のもの、および低値のものがあることが明らかにされているが、R-A-A 系の亢進が本態性高血圧患者の心血管事故に関与するとの報告もあり^{9)~11)}, PRA が高値を示す患者だけでなく、正常範囲にある患者においても、高血圧の発症・進展に組織 R-A-A 系が重要な役割を果たしていると考えられる. これまでの多くの研究から、本態性高血圧の発症初期には交感神経系の活性亢進があることが確認されている. Tuck らは血圧日内変動と血漿ノルエピネフリンおよび PRA との相関を検討した研究で、本態性高血圧の発症初期の血圧変動はノルエピネフリンとより密接に関係しており、またカテコールアミンとレニン分泌とのあいだには極めて密接な関係があると報告している¹²⁾.

交感神経活性の亢進に並行して R-A-A 系も活性化し

ていると考えられ、R-A-A 系の第一次的役割を担う AII の増加は単に血中ばかりでなく諸臓器に生じやすく、AII の増加は腎臓からのナトリウム・水排泄の障害、心血管系の収縮亢進あるいはカテコールアミンやアルドステロン分泌の促進因子として作用し、高血圧の血圧調整に極めて重要な役割を果たしていることは確かである. CONSENSUS study¹³⁾によれば NYHA 分類 IV 度の心不全患者で、ACE 阻害薬 (enalapril) 投与後 6 カ月間の死亡頻度が、血中ノルエピネフリン、エピネフリン、AII、アルドステロンおよび心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度と関連することが示されている. すなわち、これらの血中ホルモン濃度が低下すると、死亡率も低下するという相関関係を報告している. その他、VA study¹⁴⁾, SOLVD¹⁵⁾の成績でも、心不全の予後規定因子として神経体液因子の重要なことが示されている.

本試験では、持続型カルシウム拮抗薬である amlodipine を 1 年以上の継続投与を受けた高齢者高血圧患者 24 例を、AII 受容体拮抗薬である losartan へ投与変更し、交感神経系および R-A-A 系などの神経体液因子に与える影響について検討したが、losartan 投与後に有意な血圧の変動は認められなかった (Fig. 1). 従って、amlodipine 5mg 投与と losartan 50mg 投与による降圧度は、ほぼ同等と考えられた.

一方、神経体液因子の交感神経系因子では血漿ノルエピネフリン濃度が有意に低下し (Fig. 2), R-A-A 系では血漿活性型レニン濃度は有意に増加し血漿アルドステロン濃度は有意に低下した (Fig. 3). これらの現象は、losartan の特異的な AII 受容体拮抗作用により、AII の作用が抑制された結果、交感神経末端からノルエピネフリンの遊出が抑制され、さらに副腎からのアルドステロン分泌も抑制されたものと考えられる. amlodipine は、心不全患者においても心血管事故を予防する可能性が指摘されているがその理由の一つに、反射性の交感神経系の

亢進をきたしにくいとされているが、本研究では、同程度の降圧で losartan で血漿ノルエピネフリン濃度が有意に低下したことより、losartan は amlodipine に比して、反射性の交感神経系の亢進をきたしにくい薬剤と考えられた。また最近アルドステロンの重要性が RALES 試験で再確認され、抗アルドステロン製剤と ACE 阻害薬との併用療法で心不全患者において約 30% の死亡率の低下が認めらたと報告された¹⁶⁾。我々の検討でも血中アルドステロンは循環中に約 20% が心臓で取り込まれ、心筋線維化や左室リモデリングに関与している可能性がある¹⁷⁾。心不全などの合併症を有する高血圧患者における血漿アルドステロン濃度の管理は、非常に重要であると思われる、今後検討が必要ではあるが、心筋線維化や左室リモデリングにおいて両薬剤に差異がある可能性も考えられる。BNP は主に心室から分泌され、心室への負荷によって血中濃度が上昇するため、心不全症例等では高値を示すとされている¹⁸⁾¹⁹⁾。心不全患者を対象に ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬を投与すると BNP 濃度が低下することが報告されている²⁰⁾²¹⁾。今回の対象症例には 6 例の心不全症例が含まれていたが、血漿 BNP 濃度に変化はみられなかった。

血管拡張薬、 $\alpha 1$ 遮断薬、カルシウム拮抗薬は臥位安静時の脈拍数、交感神経活動の亢進をきたすと報告されている⁵⁾。最近、短時間作働型カルシウム拮抗薬が虚血性心疾患の発生に関与する可能性が指摘されている²²⁾、これには血圧下降に伴う交感神経刺激が関与している可能性が指摘されている。一方、R-A-A 系を抑制する ACE 阻害薬は本態性高血圧患者の血圧を下げるが、交感神経機能に悪影響を及ぼさないと報告されている。本試験の結果から、AII 受容体拮抗薬も ACE 阻害薬と同様に交感神経機能に抑制的に働くと考えられた。交感神経の亢進は心筋梗塞の発作や不整脈の誘因となることも考えられるため、交感神経の過度な亢進を抑制することは心不全患者のみならず高血圧患者にとっても有用であると思われる。

本試験において、losartan は amlodipine から投与変更後も安定して血圧をコントロールし、交感神経機能に関しては ACE 阻害薬と同様に活性化を抑制することが示された。様々な合併症を有することの多い高齢者高血圧患者において、神経体液因子の管理は重要であると考えられる。amlodipine は反射性交感神経系、R-A-A 系の亢進をきたしにくく、心血管系事故予防効果が期待されている持続型カルシウム拮抗薬であるが、本検討の結果では、神経体液因子に与える影響において、losartan がより有用であると考えられた。

結 論

持続型カルシウム拮抗薬である amlodipine と AII 受容体拮抗薬の losartan を用いて、高齢者高血圧患者を対象にその降圧効果と神経体液因子に対する影響について比較検討を行った。その結果、降圧作用は同程度でも、losartan は amlodipine に比して血漿ノルエピネフリン濃度やアルドステロン濃度の増加をきたしにくく、神経体液因子におよぼす影響から見るとより有用な薬剤である可能性が示唆された。

文 献

- 1) 河本修身：日本医事新報 2000;4001:12.
- 2) McInnes GT, Hole DJ, Lever AF, Meredith PA, Murray LS, Reid JL, et al.: Mortality differences between ACE inhibitor and calcium channel blocker treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;35 (Suppl): 333A—334A.
- 3) Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al.: Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2 study. *Lancet* 2000;356:352—353.
- 4) Izzo JL: Sympathoadrenal activity, catecholamines, and the pathogenesis of vasculopathic hypertensive target-organ damage. *Am J Hypertens* 1989;2:305S—312S.
- 5) Cerasola G, Cottone S, D'Ignazio G, Grasso L, Carone MB, Carapelle E, et al.: Effects of enalapril maleate on blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, and peripheral sympathetic activity in essential hypertension. *Clin Ther* 1987;9:390—399.
- 6) Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH Jr, Neaton JD, et al.: Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995;91:698—706.
- 7) Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:351—355.
- 8) Ohlstein EH, Gellai M, Brooks DP, Vickery L, Jugus J, Sulpizio A, et al.: The antihypertensive effect on the angiotensin II receptor antagonist DuP 753 may not be due solely to angiotensin II receptor antagonism. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;262:595—601.
- 9) Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, et al.: Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972;286:441—449.

- 10) Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH.: Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1098—1104.
- 11) Meade TW, Cooper JA, Peart WS: Plasma renin activity and ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 616—619
- 12) Tuck M, Stern N, Sowers JR: Enhanced 24hr norepinephrine and renin secretion in young patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985 ; 55 : 112—115.
- 13) Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L: Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990 ; 82 : 1730—1736.
- 14) Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al.: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1547—1552.
- 15) The SOLVD investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 293—302.
- 16) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 709—717.
- 17) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al.: Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36 : 838—844.
- 18) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al.: Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999 ; 20 : 1799—1807.
- 19) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al.: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997 ; 96 : 509—516.
- 20) Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Ikeda M, Minami M, et al.: Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med* 1995 ; 98 : 257—265.
- 21) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al.: Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 714—721.

Abstract

**Comparative Effects of Losartan and Amlodipine on Activities of Sympathetic Nerve,
Renin-angiotensin-aldosterone System and Brain Natriuretic
Peptide in the Elderly Hypertensive Patients**

Takayoshi Tsutamoto, Keiko Maeda, Naoko Mabuchi, Takashi Tsutsui,
Masato Ohnishi and Masahiko Kinoshita

This study investigated the comparative effects of losartan and amlodipine on the activation of the sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone system (R-A-A system) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with essential hypertension. Twenty-four elderly patients who had received more than 12 months of antihypertensive treatment with amlodipine participated in this study. The treatment regimen of 5 mg/day amlodipine was changed to 50 mg/day losartan. Plasma catecholamines (norepinephrine, epinephrine and dopamine), active renin, aldosterone and BNP concentration were measured before and after an average of 5 months of losartan treatment. After losartan treatment, blood pressures were not changed, suggesting the comparable effect of 50 mg losartan and 5 mg amlodipine on elevated blood pressure. Losartan significantly reduced norepinephrine (799 ± 277 pg/mL vs. 692 ± 268 pg/mL, $p < 0.05$) and aldosterone concentration (81.2 ± 35.3 pg/mL vs. 55.2 ± 17.7 pg/mL, $p < 0.01$), whereas there were not any changes in BNP concentrations. These findings suggested that losartan might be superior to amlodipine in prevention of chronic or intermittent sympathetic hyperactivity and enhanced R-A-A system.

Key words: *Losartan, Amlodipine, Norepinephrine, Aldosterone, Brain natriuretic peptide*
(*Jpn J Geriatr* 2002 ; 39 : 303—307)