トピックス

Ⅲ. 最近の話題

5. 高血圧の薬物予防とワクチン治療

光山 勝慶

要 旨

最近、正常高値血圧者にレニン-アンジオテンシン系阻害薬を投与することにより、高血圧発症を有意に遅延することが報告され、新たな高血圧予防戦略として注目されている。また、高血圧の新しい治療法として、ワクチン療法が検討されている。このように高血圧の新たな予防・治療法が注目されているが、その実現までには多くの課題を克服する必要がある。

〔日内会誌 100: 446~452, 2011〕

Key words 正常高値血圧, ワクチン療法, レニン-アンジオテンシン系, 高血圧予防

はじめに

厚生労働省「平成 18 年国民健康・栄養調査結果」の概要によると、本邦での高血圧症患者数（収縮期血圧 140 mmHg 以上、または拡張期 90 mmHg 以上、または降圧薬を服用している人）は 3,970 万人であり、高血圧症は最も多い生活習慣病である。降圧薬の研究・開発の進歩により、安全性が高く、降圧効果の優れた各種降圧薬が次々と臨床応用され、さらに最近では多くの降圧薬配合剤も臨床応用され、高血圧治療はめざましい進歩を遂げている。一方で、高血圧の発症予防に関しては現在のところ生活習慣の修正が中心である。しかしながら、生活習慣の修正だけでは高血圧の発症を十分に予防できないことは明らかであり、新たな高血圧予防戦略が必

要とされている。本稿では、薬物投与による高血圧の発症予防効果を検討した新しい知見について紹介する。また、以前から、高血圧の新しい治療法として、ワクチン療法が研究されているが、その最新の知見についても紹介する。

1. 高血圧の発症予防が注目される理由

1) 血圧値と心血管リスクの相関性

高血圧治療ガイドライン（JSH 2009）による血圧値の分類（表 1）では、120/80 mmHg 未満が至適血圧、120~129/80~84 mmHg が正常血圧、130~139/85~89 mmHg が正常高値血圧、140/90 mmHg 以上が高血圧と分類されている。重要なことは、至適血圧、正常血圧、正常高値血圧のそれぞれの心血管病リスクが異なることである。世界の観察研究から得られた 100 万人規模のメ

熊本大学大学院生命科学研究部（医学系）生体機能薬理学

Prevention of hypertension by drugs and immunization against angiotensin II.

Shokei Mitsuyama : Department of Pharmacology and Molecular Therapeutics, Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences, Japan.

表 1. 成人における血圧値の分類 (mmHg)

分類	収縮期血圧		拡張期血圧
至適血圧	<120	かつ	<80
正常血圧	<130	かつ	<85
正常高値血圧	130～139	または	85～89
I 度高血圧	140～159	または	90～99
II 度高血圧	160～179	または	100～109
III 度高血圧	≥180	または	≥110

タ解析による結果では、血圧が110～115/70～75 mmHg以上では、心血管死、心血管疾患のリスクが直線的に増加することが認められている¹⁾。正常高値血圧者が、正常あるいは至適血圧者と比較して、心血管疾患発症率が有意に高いことが欧米の観察研究のみならず本邦の研究でも証明されている²⁾。久山町研究においても、収縮期血圧120 mmHg未満、拡張期血圧が80 mmHg未満での心血管病死が最も低いことが示されている³⁾。すなわち、高血圧は140/90 mmHg以上と定義されているが、正常高値血圧、正常血圧であっても至適血圧と比べると心血管疾患リスクが高いということに注目する必要がある。

2) 正常高値血圧は高血圧への移行率が高い

至適血圧、正常血圧、正常高値血圧者の高血圧への移行率を4年間追跡したフラミンガム心臓研究⁴⁾によると、正常高値血圧者は、至適血圧者に比べて、高血圧発症率が有意に高いことが示されており、特に高齢者での発症率が顕著に高い。つまり、正常高値血圧は高血圧の前兆であると考えられる。特に、肥満、糖尿病があると高血圧への移行リスクが高いことが指摘されている。従って、正常高値血圧は将来、高血圧へ移行する可能性が高いということを考えて、高血圧予防を積極的に行う必要がある。

3) 正常高値血圧が高血圧に移行しやすい機序

正常高値血圧者は既に交感神経系やレニン-アンジオテンシン系の活性化等の神経体液性因子の調節異常が存在する⁵⁾。実際、正常高値血圧の

段階では、血中のノルエピネフリンやレニン活性が上昇していることが報告されている。これらの異常は、血管収縮による末梢血管抵抗の増加、血管内皮障害、血管リモデリングおよび動脈硬化を促進することにより、血圧を上昇させることが知られている。実際、正常高値血圧者では、血管内皮機能低下や動脈リモデリングが既に存在し、これらの異常が進行すると高血圧に移行すると考えられている。さらに、アンジオテンシン受容体拮抗薬やACE阻害薬は高血圧患者の細動脈肥厚や細動脈肥大を退縮するが、一方、β遮断薬では同程度に降圧してもそのような効果がない⁶⁾。すなわち、高血圧患者における動脈リモデリングにレニン-アンジオテンシン系が直接関与している。

2. 薬物による高血圧発症予防の可能性

1) TROPHY試験

上述のように正常高値血圧者はレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進しており、それが血管内皮障害や血管リモデリングの促進を介して血圧の上昇に関与している可能性がある。興味深いことに、自然発症高血圧ラットの幼若期(高血圧発症前)にACE阻害薬を短期間投与することで高血圧の発症が有意に遅延し、高血圧発症機序にレニン-アンジオテンシン系が直接関与していることが動物実験で証明されている⁷⁾。このような背景から、正常高値血圧患者を対象にア

トピックス

図 1. TROPHY試験のプロトコル

Julius S. et al. : N. Engl. J. Med., 354, 2006 年 3 月 (Online版).

ンジオテンシン受容体ブロッカーの一過性投与が高血圧発症を予防できるかどうかを検討したTROPHY試験がおこなわれた⁸⁾。TROPHY試験は30～65歳の正常高値血圧患者（登録数809例）が対象で、2重盲検ランダム化比較試験であり、カンデサルタン（16 mg/day）投与群とプラセボ投与群の高血圧発症率を比較した。カンデサルタン2年間投与後、投与を中止しプラセボに変更し、開始4年後まで経過を調べた（図1）。主要評価項目は、高血圧の新規発症であった。高血圧発症の具体的な定義は、1)外来血圧で収縮期血圧が140 mmHg以上かつ、または拡張期血圧が90 mmHg以上を3回以上認めた場合、2)外来血圧で収縮期血圧160 mmHg以上または拡張期血圧100 mmHg以上を1回以上認めた場合、3)主治医が臓器障害出現等の理由により、降圧薬投与開始が必要と判断した場合、4)開始48カ月後の外来血圧が収縮期血圧140 mmHg以上、または拡張期血圧90 mmHgを認めた場合であった。カンデサルタン群（391名）、プラセボ群（381名）ともに、平均年齢は48歳であり、平均BMIが30であった。開始2年後、すなわちカンデサルタン投与終了直後での高血圧新規発症はプラセボ群、カンデサルタン群がそれぞれ154名（40.4%）、53名（13.6%）であり、4年後ではそれぞれ240名（63.0%）、208名（53.2%）であり、高血圧の新規発症が試験開始2年後および

4年後のいずれにおいてもプラセボ群に比べてカンデサルタン群で有意に減少していた（図2）。相対リスクでは投与2年後が66.3%、4年後（カンデサルタン投与を中止して2年経過した時点）で、15.6%の低下を認めた。

4年後（終了時）の血圧はプラセボ群と比べてカンデサルタン群は収縮期血圧で2.0 mmHgの低下（ $P=0.037$ ）、拡張期血圧で1.1 mmHgの低下（ $P=0.073$ ）を認めた。TROPHY試験の結果から、正常高値血圧の段階で降圧薬を投与することにより、高血圧への移行を予防あるいは遅延できることが示唆された。しかしながら予防戦略として確立するためには、今後、より大規模な患者数で、より長期間の追跡をおこなう検討が不可欠である。また、この効果が、レニン-アンジオテンシン系阻害薬に特異的な作用なのか、それとも他のクラスの降圧薬でも同様な予防効果がみられるのかは不明である。

2) PHARAO試験

正常高値血圧患者にアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ラミプリル）を投与することで、高血圧発症を予防できるかどうかを検討した臨床研究である⁹⁾。正常高値血圧患者（1,008名）をラミプリル投与群（505名）、プラセボ投与群（503名）にランダム化割り付けし、3年間追跡を行った。一次エンドポイント（高血圧新規発症）は、ACE阻害薬（ラミプリル）投与群が30.7%、プラセボ投与群が42.9%であり、ラミプリル投与により相対リスクで34.4%（ $P=0.0001$ ）の低下がみられた。すなわち、高血圧の新規発症率はACE阻害薬の服用により有意に低下し、TROPHY試験の結果と同様に、正常高値血圧の段階で降圧薬を投与することが、その後の高血圧の発症抑制に有用であるということを示唆している。また、PHARAO試験は2次エンドポイントとして、心血管イベントの発症率を設定していたが、3年間での脳心血管イベント発症率に関しては、ラミプリルとプラセボ両群間で有意差は

図 2. TROPHY試験での高血圧発症累積曲線
(文献 8 より)

表 2. アンジオテンシンⅡ免疫付与試験における患者背景

	プラセボ (n=24)	AngQb 100 μg (n=24)	AngQb 300 μg (n=24)
性 (男性/女性)	22/2	20/4	23/1
人種 (白人/黒人)	24/0	23/1	24/0
年齢 (年)	50.5	52.0	52.5
身長 (cm)	177.8	174.1	175.3
体重 (kg)	88.2	82.5	85.3
ABP 日中 (mmHg, 収縮期/拡張期)	150.9/98.2	149.2/95.5	145.9/95.3
ABP 夜間 (mmHg: 収縮期/拡張期)	133.7/84.4	130.3/80.7	130.0/82.5
臥位血圧 (mmHg)	151.3/93.4	149.4/89.8	148.6/92.3

ABP, 24 時間自由行動下血圧

みられなかった。しかし、この試験での脳心血管イベント発症率は低かったので、より大規模な対象数で、より長期間の追跡研究が必要であることは言うまでもない。

3. 高血圧のワクチン治療

以前から、レニン-アンジオテンシン系のコンポーネントをターゲットにした免疫療法で高血圧治療を試みた基礎研究が報告されていたが、最近、臨床応用の可能性が注目されている。すなわち、軽症から中等度の高血圧患者を対象に

アンジオテンシンⅡを標的としたワクチン(CYT 006-AngQb)の安全性、副作用、および血圧(自由行動下血圧)に対する効果を検討した試験が報告されている¹⁰⁾。患者背景を表 2 に示しているが、対象は 18 歳から 65 歳の男性および妊娠不可能な女性(不妊手術実施または閉経後)患者 72 例であった。また、高血圧の診断は 5 分間の臥位後 2 回から 3 回の連続した計測における平均値が収縮期血圧 140~170 mmHg, 拡張期血圧が 90~109 mmHg のどちらかまたは両方とした。新規診断、または過去に高血圧と診断されたが治療されていない、あるいは降圧薬治療を

トピックス

図3. AngQb投与後の抗Ang II IgG力価の推移

受けているが試験期間中の休薬が安全に可能な患者が対象であった。降圧薬服用中であった患者は試験薬接種の2週間以上前に降圧薬投与を中止している。この試験は、二重盲検ランダム化プラセボ対照第IIa相試験であり、登録期間は2005年3月1日から2006年5月29日であり、試験期間は16週間（治療期間12週間＋治療後の観察期間4週間）であった。0、4、12週目と3回それぞれワクチンおよびプラセボを皮下注射し、Intension to treat解析をおこなった。最初の36例をAngQb 100 µg群（n=24）またはプラセボ群（生理食塩水）（n=12）にランダム割り付けし、次の36例をAngQb 300 µg群（n=24）またはプラセボ群（n=12）にランダム割り付けした。最終的にプラセボ群24例、AngQb 100 µg群24例、AngQb 300 µg群24例であった。主要エンドポイントは安全性および忍容性であった。重篤な有害事象の発生はプラセボ群1例、AngQb 100 µg群2例、AngQb 300 µg群2例であったが、試験薬との関連を認める重篤な有害事象は発生しなかった。AngQbによる有害事象の多くは一過性かつ軽度であり、注射部位の局所反応（注

射部位硬結、注射部位浮腫）と頭痛であったが、それ以外の有害事象は3群間で有意差はなく、インフルエンザ様症状も有意差はなかった。すなわち、軽症から中等度の高血圧患者においてアンジオテンシンIIをターゲットとしたワクチン治療は、観察された有害事象は一般的なワクチンの有害事象のみであり、重篤な有害事象を引き起こさず安全であることが示された。

図3に示すように、AngQb 1回の皮下注射後にアンジオテンシンIIに生理的なIgG力価が上昇したが、その反応はAngQbの2回目皮下注射によりさらに強力に上昇し、平均3.2週間の半減期で低下した。3回目のAngQbの皮下注射後にはアンジオテンシンII IgG力価は再度上昇し、2週間後にピークに達したが、2回目注射後に到達したピーク値を超えることはなかった。3回目注射後の平均半減期は17週間であった。アンジオテンシンII特異IgG力価上昇は300 µg群で100 µg群と比べて有意に高かった。なお、血中の活性型レニンへの影響を調べているが、AngQb 300 µg投与群ではベースラインよりも有意な活性型レニンの増加がみられ、降圧効果と関連性がみ

図 4. AngQb 300 µg投与による 24 時間自由行動下血圧の変化

表 3. AngQb投与後の自由行動下血圧のベースラインからの変化

	100 µg		300 µg	
	プラセボ (n=12)	AngQb (n=22)	プラセボ (n=12)	AngQb (n=21)
収縮期血圧 (日中)	-3.4 (2.3)	-1.5 (1.7)	3.4 (2.8)	-5.5 (2.1)*
拡張期血圧 (日中)	-1.6 (1.8)	0.0 (1.3)	1.1 (1.7)	-2.9 (1.2)†
収縮期血圧 (夜間)	-2.6 (3.2)	1.1 (2.3)	-2.5 (4.0)	-1.2 (3.0)
拡張期血圧 (夜間)	1.7 (2.0)	1.3 (1.5)	-1.8 (2.3)	-0.8 (1.7)

*p=0.012 vs ベースライン, †p=0.024 vs ベースライン

られた。

14 週後の平均自由行動下血圧の変化は, AngQb 300 µg 群ではプラセボ群に比し, 収縮期血圧 -9.0 mmHg, 拡張期血圧 -4.0 mmHg 低下したが, AngQb 100 µg 群ではプラセボ群と差がなかった。早朝血圧 (午前 5 時から午前 8 時の血圧) サージは AngQb 300 µg 群でプラセボ群と比べて有意に低下した, 午前 8 時の収縮期血圧 -25 mmHg, 拡張期血圧 -13 mmHg 有意に低下した (図 4, 表 3)。このように, AngQb 300 µg 接種により, 早朝高血圧が顕著に抑制されたことから, 早朝高血圧治療にアンジオテンシン II のワクチン療法が有用であることを示唆している。しかしながら, RA 系は生体での Na や体液保持システムとして生理的に不可欠であり, 極度の脱水状態, 出

血性ショックなどの場合のように RA 系を抑制することがかえって生体に有害である場合もある。薬物治療と違って, ワクチン療法では RA 系抑制の程度を微妙に調節することは不可能である点が問題であろう。また, 生体内の物質に対する抗体をつくることは自己免疫状態を引き起こすので, 自己免疫病を発症するリスクもある。現に, アルツハイマー病において β アミロイドのワクチン療法が試みられたが, 自己免疫による副作用が理由で開発は中止された。従って, 将来, 高血圧のワクチン療法を実用化するためには, まだまだ多くの課題を乗り越える必要がある。

トピックス

おわりに

高血圧発症の薬物予防や、高血圧のワクチン療法は脳心血管イベントのさらなる予防戦略として期待できるだけでなく、医療経済的な面でもメリットがある。しかしながら、上述のように、その実現までにはまだまだ多くの課題を克服する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：光山勝慶：講演料 (アステラス製薬, 第一三共, 武田薬品工業, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ), 研究費・助成金 (ノバルティスファーマ) 寄付金 (協和発酵キリン, 第一三共, 武田薬品工業, 日本ベーリンガーインゲルハイム)

文 献

- 1) Lewington S, et al: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360 (9349): 1903-1913, 2002.
- 2) Nakamura Y, et al: Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J* 70(8): 960-964, 2006.
- 3) Arima H, et al: Validity of the JNC VI recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *Arch Intern Med* 163 (3): 361-366, 2003.
- 4) Vasan RS, et al: Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 358 (9294): 1682-1686, 2001.
- 5) Esler M, et al: Mild high-renin essential hypertension. Neurogenic human hypertension? *N Engl J Med* 296(8): 405-411, 1977.
- 6) Schiffrin EL, Deng LY: Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 25(4 Pt 2): 699-703, 1995.
- 7) Harrap SB, et al: Brief angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in young spontaneously hypertensive rats reduces blood pressure long-term. *Hypertension* 16 (6): 603-614, 1990.
- 8) Julius S, et al: Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 354 (16): 1685-1697, 2006.
- 9) Luders S, et al: The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 26 (7): 1487-1496, 2008.
- 10) Tissot AC, et al: Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 371 (9615): 821-827, 2008.