

| | |
|---------------|---|
| 氏 名（本籍） | 関 野 慎 ^{まこと} |
| 学 位 の 種 類 | 博 士 （ 医 学 ） |
| 学 位 記 番 号 | 医 博 第 1 5 3 0 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 1 1 年 3 月 2 5 日 |
| 学 位 授 与 の 条 件 | 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当 |
| 研 究 科 専 攻 | 東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 内 科 学 系 専 攻 |
| 学 位 論 文 題 目 | 24時 間 自 由 行 動 下 血 圧 に 基 づ いた 各 種 降 圧 薬 の 作 用 態 度 ， 殊 に 降 圧 効 果 の 差 異 に 関 する 研 究 |

（ 主 査 ）

| | | |
|-------------|-------------|-------------|
| 論 文 審 査 委 員 | 教 授 伊 藤 貞 嘉 | 教 授 佐 々 木 毅 |
| | 教 授 白 土 邦 男 | |

論 文 内 容 要 旨

研 究 目 的

高血圧治療における脳心血管事故の予防および高血圧の予後改善のための重要な情報として、日本国内の多施設から降圧薬投与前後における外来随時血圧、24時間自由行動下血圧の測定結果を収集した。その結果から、薬理的に作用機序の異なる様々な降圧薬が自由行動下血圧、殊に夜間血圧に対する影響の違いを比較した。

研 究 結 果

特定の降圧薬の単独投与により降圧治療を受けた患者における降圧薬投与前後における外来随時血圧及び24時間自由行動下血圧の測定結果を日本国内より収集し、The Japanese Ambulatory Pressure-Antihypertensive Effects SEarching Study (JAPANESE Study) のデータベースとした。

その内訳は、Nilvadipine (195人, 1日4~8mg, 1日2回)、Amlodipine (75人, 1日2.5~10mg, 1日1回)、Doxazosin (42人, 1日1~4mg, 1日1回)、Bisoprolol (49人, 1日5~10mg, 1日1回)、Lisinopril (80人, 1日10~20mg, 1日1回)、Losatan (45人, 1日50~100mg, 1日1回)である。

降圧薬投与前の異なった24時間血圧、昼間血圧、夜間血圧と降圧効果との関係から回帰直線を求め、その勾配から治療前血圧と降圧効果との関係を観察し、また回帰直線とX軸との交点の値から、降圧効果が見られなくなる血圧の値 (Estimated Critical BP level ; ECBP) を推定した。

その結果、すべての降圧薬投与群において、外来随時血圧・24時間自由行動下血圧ともに有為な降圧が見られた。

外来随時血圧は、自由行動下血圧に比してより大きな降圧が見られた。また薬物投与前の自由行動下血圧と降圧効果との間に正の相関が見られた。

一方、投薬された降圧薬の間で質的差異も見られた。

各種降圧薬におけるECBPの値は、昼間では、Nilvadipineで128/75mmHg、Amlodipineで127/69mmHg、Doxazosinで141/78mmHg、Bisoprololで124/64mmHg、Lisinoprilで97/70mmHg、Losatanで134/73mmHgであり、また夜間では、Nilvadipineで110/67mmHg、Amlodipineで106/61mmHg、Doxazosinで129/75mmHg、Bisoprololで118/65mmHg、Lisinoprilで110/64mmHg、Losatanで103/52mmHgであった。LisinoprilとLosatanは比較的低い血圧に対しても降圧効果

が見られたが、自由行動下血圧における正常値以下に降圧させることはなかった。一方、Doxazosin と Bisoprolol は比較的高い血圧に対して有効であった。

更に回帰直線の勾配 (Δ mmHg/mmHg) は、昼間では、Nilvadipine で 0.475/0.424 (SBP/DBP), Amlodipine で 0.579/0.474, Doxazosin で 0.647/0.399, Bisoprolol で 0.499/0.375, Lisinopril で 0.218/0.263, Losatan で 0.486/0.346 であり、夜間では、Nilvadipine で 0.410/0.464, Amlodipine で 0.388/0.358, Doxazosin で 0.476/0.381, Bisoprolol で 0.708/0.563, Lisinopril で 0.407/0.323, Losatan で 0.392/0.298 であった。

Lisinopril および Losatan では、治療前血圧と降圧効果には比較的平坦な関係が見られ、一方 Doxazosin および Bisoprolol では比較的急峻な関係が見られた。

Ca拮抗薬は他の降圧薬と比べてその降圧効果は中間的な性質を示した。

今回の研究結果から、

- 1) Lisinopril および Losartan は治療前血圧に関係なく均質な降圧効果を示し、低い治療前血圧をさらに降下させるが、自由行動下血圧の正常値を下回することは起こりにくいこと
- 2) Doxazosin および Bisoprolol は治療前の低い血圧に対してはあまり降圧効果を示さなかったが、この性質は高齢者や中等度以上の臓器障害を合併している高血圧患者には有用であること
- 3) Nilvadipine および Amlodipine は自律神経系やレニン-アンジオテンシン系にはあまり影響せず、末梢血液収縮作用により降圧効果を発揮するため、特徴的な性質が観察されなかったことなどが考察された。

研究の意義・独創的な点

今回の研究は異なった自由行動下血圧レベルに対する、異なった薬理学的特性を有する降圧薬の降圧効果の差異について検討したものである。大規模な被験者を対象とし、特に自由行動下血圧で示される低い治療前血圧に対する各種降圧薬の差異を検討した研究はこれまでに皆無といえる。

今回観察された、異なる自由行動下血圧レベルに対し、各種の降圧薬がその薬理学的特性によりそれぞれ異なった態度を示すことは、降圧療法における脳心血管事故の発生予防と高血圧症の予後改善という観点からみてきわめて重要な情報である。外来随時血圧は高いが自由行動下血圧が低い患者（白衣性高血圧、孤立性診療所高血圧）や、夜間血圧のみ低い患者において降圧薬の効果の量的および質的差異を考慮することの重要性が示唆される極めて新しい知見と考えられる。

審査結果の要旨

高血圧患者に対する脳心血管系合併症の発生頻度及び予後には、外来随時血圧よりも自由行動下血圧の方がより密接な相関があることが様々な研究により示されている。殊に近年、夜間血圧の異常な変動パターンと臓器障害との関連が注目されてきている。しかしながら、このような様々な自由行動下血圧レベルに対して、異なる薬理学的特性を有する各種降圧薬がそれぞれどのように影響を与えるかについては未だ明らかにされていない。

今回の研究は異なる薬理学的特性を有する各種降圧薬が、異なる自由行動下血圧、特に夜間血圧に対してそれぞれどのような影響を与えるかを研究し、各種降圧薬の降圧効果の差異について検討したものである。その結果、レニン-アンギオテンシン系に作用する降圧薬である Lisinopril 及び Losartan は、治療前の自由行動下血圧の高低に関係なく、比較的平坦な降圧効果を示すことが観察された。一方、交換神経系に作用する Doxazosin 及び Bisoprolol は、比較的高い治療前血圧に対して、より強い降圧効果を示すことが観察された。また、Ca拮抗薬である Nilvadipine 及び Amlodipine は、降圧効果に特徴的な傾向は見られず、中間的な性質を示した。今回の研究のような大規模な被験者を対象とし、特に自由行動下血圧で示される低い血圧に対する各種降圧薬の効果の差異に着眼点においた研究はこれまでに皆無といえる。

今回観察された異なる自由行動下血圧レベルに対し、各種の降圧薬がその薬理学的特性によりそれぞれ異なる態度を示すことは、降圧療法における脳心血管事故の発生予防と高血圧の予後改善という観点から見て極めて重要な情報である。外来随時血圧は高いが、自由行動下血圧が低い患者（白衣性高血圧、孤立性診療所高血圧）や、夜間血圧のみ低い患者において降圧薬の効果の量的及び質的差異を考慮することの重要性が示唆される極めて新しい知見と考えられる。よって、学位に充分値するものと思われる。