

# アンジオテンシン II 受容体拮抗薬および アンジオテンシン変換酵素阻害薬による 高血圧治療中のアルドステロン・ブレイクスルーの比較

中江 佐八郎<sup>1</sup>      谷口 郁夫<sup>1</sup>      鈴木 清文<sup>1</sup>  
吉田 博<sup>2</sup>      久能 守<sup>3</sup>      斉藤 祐一<sup>4</sup>

<sup>1</sup>京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属柏病院総合診療部

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学附属青戸病院循環器内科

<sup>4</sup>斉藤医院

(受付 平成 18 年 4 月 14 日)

## COMPARISON OF AN ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER AND AN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR ON THE ALDOSTERONE BREAKTHROUGH DURING ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT

Sahachiro NAKAE<sup>1</sup>, Ikuo TANIGUCHI<sup>1</sup>, Kiyofumi SUZUKI<sup>1</sup>,  
Hiroschi YOSHIDA<sup>2</sup>, Mamoru KUNOU<sup>3</sup>, and Yuichi SAITO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine*

<sup>2</sup>*Division of General Medicine, Department of Internal Medicine, Kashiwa Hospital,  
The Jikei University School of Medicine*

<sup>3</sup>*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Aoto Hospital,  
The Jikei University School of Medicine*

<sup>4</sup>*Saito Clinic*

Angiotensin II receptor blockers (ARBs) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) are antihypertensive agents with verified cardiovascular-protective effects which may cause aldosterone breakthrough. In the present study we compared aldosterone breakthrough during ARB treatment and ACEI treatment in patients with essential hypertension. Sixty-one patients with essential hypertension were randomly assigned to receive either the ARB valsartan, 40 to 160 mg/day, or the ACEI enalapril, 2.5 to 10 mg/day, for 12 months. Six patients withdrew, and 55 patients (34 men and 21 women) were analyzed. The groups were subdivided on the basis of whether plasma renin activity (PRA) before treatment was high (H-ARB and H-ACEI;  $PRA \geq 0.65$  ng/ml/hr) or low (L-ARB and L-ACEI;  $PRA < 0.65$  ng/ml/hr). The systolic and diastolic blood pressures showed similar significant decreases in all four subgroups. The PRA levels at 6 and 12 months were significantly increased in all subgroups. In the H-ARB group the plasma aldosterone concentration (PAC) decreased significantly at 6 months (from  $12.4 \pm 2.9$  ng/dl to  $9.3 \pm 3.5$  ng/dl;  $p < 0.05$ ) and increased (to  $12.8 \pm 6.6$  ng/dl) at 12 months compared with baseline. The PAC in the H-ACEI group tended to decrease at 6 months (from  $14.3 \pm 4.1$  ng/dl to  $12.0 \pm 4.6$  ng/dl) and was  $12.1 \pm 4.6$  ng/dl at 12 months. No significant changes in PAC were observed in the L-ARB and L-ACEI groups. The percentage

change in PAC at 6 months tended to be high in high PRA patients, but PACs in low PRA patients tended to rather increase. In particular, PAC levels at 6 months decreased more in the H-ARB group than in the H-ACEI group, but ARB caused aldosterone breakthrough at 12 months. Studies of changes in PRA and PAC during treatment are important for selecting combined medications for long-term protection against hypertensive cardiovascular damage.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2006; 121: 165-76)

Key words: aldosterone breakthrough, angiotensin II receptor blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor, renin angiotensin aldosterone system, essential hypertension

## I. 緒 言

レニン・アンジオテンシン系の抑制は高血圧性臓器障害の予防と治療に有効であり、とくに高血圧性心疾患においてアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitor; ACEI) は左室肥大, 心筋梗塞後および心不全などの心筋リモデリングを抑制することが大規模臨床試験で証明されている。そのために最近の高血圧治療薬として, アンジオテンシン II (AngII) の作用を受容体レベルでブロックし臓器保護効果が認められているアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) が ACEI と同様に第 1 選択薬として汎用されている。一方, レニン・アンジオテンシン系阻害薬による Ang II の抑制のみではリモデリングを十分には抑制できないことも示されている<sup>1)2)</sup>。ヒトではキマーゼなどの ACE に依存しない Ang II の生成経路が存在するために, ACEI は Ang II の生成を完全に抑制できずにアルドステロン分泌抑制が減弱するアルドステロン・ブレイクスルーをきたすことが報告されている<sup>3)-6)</sup>。最近, 高血圧性左室肥大, 心不全や心筋梗塞後の心筋リモデリングに Ang II とは独立してアルドステロンそのものが深く関与していると考えられるようになってきた<sup>1)2)7)</sup>。そして, ACEI 治療中のアルドステロン・ブレイクスルーによるアルドステロンの増加は ACEI 自体の臓器保護効果を減弱する可能性が示唆されている<sup>8)</sup>。一方, ARB は Ang II のタイプ 1 受容体を直接ブロックするため Ang II による血管収縮や細胞増殖作用を強く抑制し, タイプ 1 受容体を介する副腎皮質からのアルドステロン分泌抑制作用も ACEI よりも強いと考えられている。実際に自然発症高血圧ラットにおいて ACEI では PAC の再上昇を認めたが, ARB では認めな

かったという報告がある<sup>9)</sup>。一方, ARB 投与初期は PAC を減少させるが<sup>10)11)</sup>, 治療後 2-12 カ月で PAC が再上昇をきたしたという報告もある<sup>12)13)</sup>。また, 大規模臨床試験である Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD)<sup>14)</sup> において ARB 治療と ACEI 治療単独の比較では心筋リモデリングに対する有用性に差がないことは ARB 治療中のアルドステロン・ブレイクスルーの出現が関与している可能性を示唆している。我々は ARB 単独治療を施行している本態性高血圧者に抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンを併用すると降圧作用が増強することを見出し, ARB 治療中のアルドステロン・ブレイクスルーの発現を示唆する成績として発表した<sup>15)</sup>。しかし, どのような症例が ARB 治療中にアルドステロン・ブレイクスルーを起こしやすいのか, また, ACEI 治療に伴うアルドステロン・ブレイクスルーとの発現様式や発現時期の差異については明確にされていない。臓器障害の進展を予防し予後を改善するためにはより有効な降圧薬が選択されるべきであり, ACEI と ARB のアルドステロン・ブレイクスルーの発現様式と発現時期を把握することは重要である。そこで本態性高血圧者を対象に ACEI 治療と ARB 治療を無作為に選択して血中レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (renin angiotensin aldosterone system; RAAS) の動態を指標として両者のアルドステロン・ブレイクスルーについて比較検討した。

## II. 対象と方法

対象は東京慈恵会医科大学附属病院循環器内科, 東京慈恵会医科大学附属柏病院総合診療部および医療法人志仁会関病院循環器科に通院中の 30 歳以上の未治療高血圧患者 61 名 (男性 38 名,

女性 23 名, 平均年齢  $58 \pm 12$  歳) である。2003 年の 5 月から 2004 年 4 月の 1 年間に患者登録を行い, 2005 年 3 月末をもって本臨床研究を終了した。本臨床研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会で承認され, 同委員会規定に従いすべての患者に試験の内容を十分に説明した後に文書にて同意を取得して行なわれた。高血圧の登録基準は, 2003 年の米国合同委員会第 7 次報告 (JNC7)<sup>16)</sup> の高血圧分類のステージ 2 以上 (収縮期血圧 160 mmHg 以上または拡張期血圧 100 mmHg 以上) とした。二次性高血圧症, 重篤な冠動脈疾患, うっ血性心不全, 腎機能障害 (血清クレアチニン 2.0 mg/dl 以上), 糖尿病に対する薬物治療中, 妊婦および本研究開始前 1 カ月以内の降圧薬服用者を除外した。

初回受診時に血圧, 脈拍を測定し, 血液生化学および尿検査, 胸部 X 線撮影, 心電図検査を施行した。約 1 カ月後受診時に血圧値が登録基準を満たす症例を登録した。対象者を無作為 (封筒法) に ACEI 群および ARB 群の 2 群に割り付け, その後オープンで試験を継続した。薬物による降圧治療目標は JNC7 に準じて 140/90 mmHg 未満とした。ACEI 群ではエナラプリルを 2.5 mg/日から 10 mg/日までの投与量とし, ARB 群ではバルサルタンを 40 mg/日から 160 mg/日までの投与量とし薬物治療が行われた。両群の治療で降圧効果が不十分な場合や担当医が必要と認めた場合は Ca 拮抗薬 (calcium channel blocker; CCB) であるアムロジピンを 2.5 mg/日から 10 mg/日までを適宜追加した。

採血は Laragh らの方法に従い<sup>17)18)</sup>, 午前中に外来において十分な安静をとらせた後に座位で施行した。血圧および脈拍は毎月測定し, 血液検査は治療前, 治療後 6 カ月および治療後 12 カ月に 3 回施行した。血液検査項目としてナトリウム, カリウム, 尿素窒素, クレアチニン, 血漿レニン活性 (plasma renin activity; PRA), 血漿アルドステロン濃度 (plasma aldosterone concentration; PAC), AngII, 血漿カテコールアミン 3 分画 (アドレナリン濃度, ノルアドレナリン濃度, ドーパミン濃度), 血漿コルチゾール濃度, 血漿 ACTH 濃度, 血清脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP) を測定した。胸部 X 線撮影および心電図検査は登録時, 治療後 6 カ月および 12 カ月に実施し, 心胸郭比 (CTR) および心電図上の左室肥大の指標として SV1+RV5 を計測した。

試験中 ARB 群で腹痛 1 例, 眩暈 1 例出現し, ACEI 群で咳のため 4 例が主治医の判断で試験を中止された。Table 3 に示すように試験中に血清電解質および腎機能の異常および, その他の有害事象に関する報告や合併症の出現および検査値の異常変動は認められず 1 年間で試験を終了した。

試験中止者 6 例を除いた 55 例に対して試験終了後, Laragh らの提唱する分類<sup>17)</sup> に基づき治療前の PRA 値により 0.65 ng/ml/hr 以上を高レニン群とし, 0.65 ng/ml/hr 未満を低レニン群として分類した。ARB 治療群で高レニン群を H-ARB 群 (15 例), 低レニン群を L-ARB 群 (13 例) と

Table 1. Patients characteristics

	H-ARB group n=15	L-ARB group n=13	H-ACEI group n=13	L-ACEI group n=14
PRA (ng/ml/hr) <sup>#</sup>	1.5±1.1	0.3±0.1	1.6±0.6	0.3±0.2
Age (Yr) <sup>#</sup>	51±11	59±12	57±11	62±9
Gender (Male/Female)	12/3	7/6	7/6	8/6
SBP (mmHg) <sup>#</sup>	171±18	165±16	179±16	179±30
DBP (mmHg) <sup>#</sup>	102±9	93±7	105±12	100±15
Heart rate (beats/min) <sup>#</sup>	69±11	78±19	73±15	71±10
Proteinuria <sup>##</sup>	3 (20%)	0 (0%)	3 (23%)	3 (21%)

<sup>#</sup>mean±SD <sup>##</sup>number (% of patient)

PRA; plasma renin activity, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, ARB; angiotensin receptor blocker, ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, H-ARB; high renin-ARB, L-ARB; low renin-ARB, H-ACEI; high renin-ACEI, L-ACEI; low renin-ACEI

し、ACEI 治療群で高レニン群を H-ACEI 群 (13 例)、低レニン群を L-ACEI 群 (14 例) として、これら 4 群のサブグループを解析した。この 4 群の登録時の患者背景を Table 1 に示す。4 群間の年齢、男女比、尿蛋白の有無、CTR、心拍数、SV1+RV5 値に有意差を認めなかった。対象者の中に、消炎鎮痛薬および精神安定薬の服用者がそれぞれ 5 例と 3 例認められたが、それらの薬物は本試験中継続され変更はなかった。カルシウム拮抗薬の併用率は H-ARB 群で 9 例 (60%)、L-ARB 群で 6 例 (47%)、H-ACEI 群で 8 例 (62%) および L-ACEI 群で 8 例 (53%) で群間の差は認められなかった。収縮期血圧および拡張期血圧値は L-ARB 群で他の 3 群よりも低値であったが統計学的に有意差を認めなかった。

測定データは、平均値±標準偏差で表記した。4 群間比較は一元配置分散分析法 (ANOVA) または Kruskal-Wallis test で行った。分散に差が認められる場合は、多重比較検定 (Post-hoc test) を使用した。連続データの群間比較には、母集団が正規分布の場合は paired *t*-test で行い、それ以外は Wilcoxon signed-ranks test を用いた。PRA と PAC 低下率の相関は Spearman's correlation coefficient by rank test で行った。 $p < 0.05$  を統

計学的に有意と判断した。

### III. 結 果

#### 1. 血圧および脈拍数の変化

4 群の経過中の血圧変動を Fig. 1 に示した。H-ARB 群では治療前の  $171 \pm 18$  mmHg と比較し、治療後 1 カ月に  $135 \pm 19/83 \pm 11$  mmHg, 6 カ月に  $138 \pm 11/85 \pm 11$  mmHg, 12 カ月に  $138 \pm 8/82 \pm 8$  mmHg に推移した。L-ARB 群では治療前の  $165 \pm 16$  mmHg と比較し、治療後 1 カ月に  $130 \pm 19/76 \pm 9$  mmHg, 6 カ月に  $138 \pm 8/80 \pm 8$  mmHg, 12 カ月に  $140 \pm 13/78 \pm 8$  mmHg に推移した。H-ACEI 群では治療前  $179 \pm 16$  mmHg と比較し、治療後 1 カ月に  $134 \pm 15/81 \pm 6$  mmHg, 6 カ月に  $144 \pm 14/85 \pm 7$  mmHg, 12 カ月に  $142 \pm 13/81 \pm 9$  mmHg に推移した。L-ACEI 群では治療前  $179 \pm 30$  mmHg と比較し、治療後 1 カ月に  $143 \pm 12/88 \pm 8$  mmHg, 6 カ月に  $130 \pm 6/78 \pm 8$  mmHg, 12 カ月に  $130 \pm 5/77 \pm 8$  mmHg に推移した。4 群ともに治療後 1 カ月、6 カ月、12 カ月のすべての時期において治療前と比較し、有意な収縮期および拡張期血圧の低下を認めた。なお、4 群間の血圧低下度には差を認めなかった。心拍数は 4 群ともに経過中の変化および群間の差を認めな

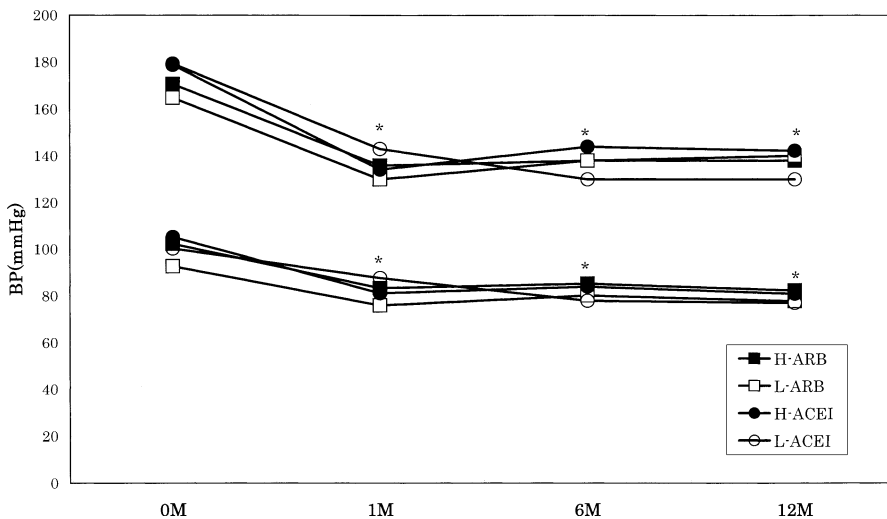


Fig. 1. Changes in systolic and diastolic blood pressures among H-ARB, L-ARB, H-ACEI, and L-ACEI groups. BP; blood pressure, ARB; angiotensin II receptor blocker, ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, H-ARB; high renin-ARB, L-ARB; low renin-ARB, H-ACEI; high renin-ACEI, L-ACEI; low renin-ACEI, 0 M; at baseline, 1 M, 6 M, and 12 M; at 1, 6, and 12 months after treatment. \* $p < 0.05$  vs systolic and diastolic blood pressure at 0 M in each group.

かった。

## 2. PRA および Ang II の変化

各群の PRA と Ang II の変化を Fig. 2 に示した。H-ARB 群の PRA は治療前  $1.5 \pm 1.1$  ng/ml/hr, 治療後 6 カ月  $2.4 \pm 2.1$  ng/ml/hr, 治療後 12 カ月  $3.1 \pm 1.9$  ng/ml/hr で ARB 投与後有意に上昇した。L-ARB 群の PRA は治療前  $0.3 \pm 0.1$  ng/ml/hr, 治療後 6 カ月  $1.8 \pm 3.0$  ng/ml/hr, 治療後 12 カ月  $1.8 \pm 3.2$  ng/ml/hr と ARB 投与後上昇した。H-ACEI 群の PRA は治療前  $1.6 \pm 0.6$  ng/ml/hr, 治療後 6 カ月  $4.2 \pm 2.6$  ng/ml/hr, 治療後 12 カ月  $5.1 \pm 5.3$  ng/ml/hr と ACEI 投与後上昇した。L-ACEI 群の PRA は治療前  $0.3 \pm 0.2$  ng/ml/hr,

治療後 6 カ月  $1.4 \pm 0.7$  ng/ml/hr, 治療後 12 カ月  $1.1 \pm 0.8$  ng/ml/hr と ACEI 投与後上昇した。4 群ともに治療前と比較して治療後 6 カ月, 12 カ月に有意な PRA の上昇が認められた。

治療前の Ang II は H-ARB 群  $10.8 \pm 3.8$  pg/ml, L-ARB 群  $5.9 \pm 1.9$  pg/ml, H-ACEI 群  $12.4 \pm 6.7$  pg/ml, L-ACEI 群  $6.2 \pm 2.0$  pg/ml であり, 高レニン群(H-ARB 群および H-ACEI 群)は低レニン群(L-ARB 群および L-ACEI 群)と比較し有意に高値であった。しかし, 4 群とも治療前と比較して治療後 6 カ月, 12 カ月に Ang II の有意な変化は認められなかった。

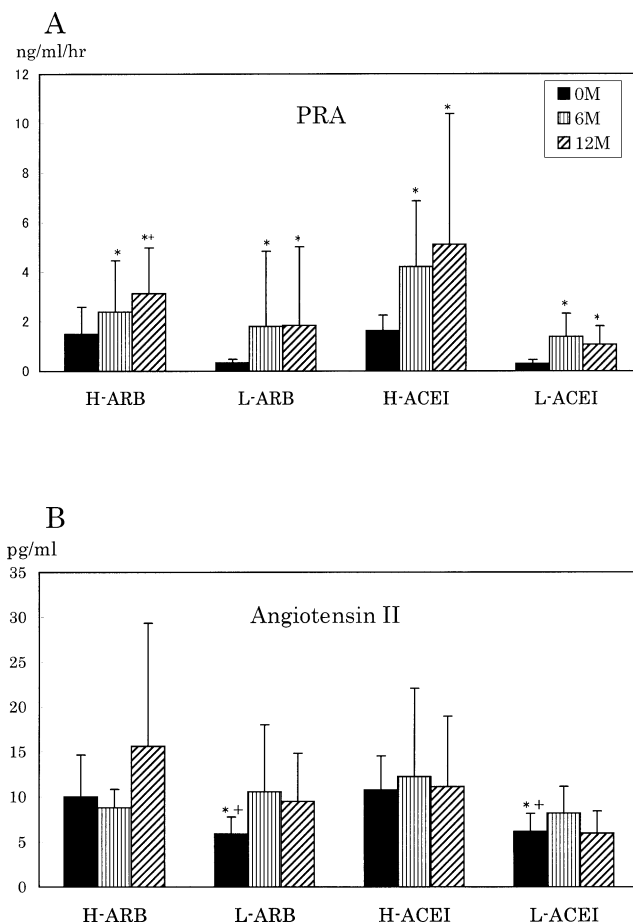


Fig. 2. Changes in the average levels of PRA (A) and plasma angiotensin II (B) among H-ARB, L-ARB, H-ACEI, and L-ACEI groups. ARB; angiotensin II receptor blocker, ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, H-ARB; high renin-ARB, L-ARB; low renin-ARB, H-ACEI; high renin-ACEI, L-ACEI; low renin-ACEI, 0 M; at baseline, 6 M, and 12 M; at 6, and 12 months after treatment. (A) : \* $p < 0.05$  vs 0M in each group; \* $p < 0.05$  vs 6 M in H-ARB group. (B) : \* $p < 0.01$  vs 0 M in H-ARB group; \* $p < 0.05$  vs 0 M in H-ACEI group.

### 3. PACの変化

各群のPACの変化と治療後6カ月の変化率をそれぞれFig. 3A, 3Bに示した。治療前のPACは、高レニン群(H-ARB群およびH-ACEI群)で $13.3 \pm 3.6$  ng/dl, 低レニン群(L-ARB群およびL-ACEI群)で $9.2 \pm 3.7$  ng/dlであり高レニン群で有意に高値であった( $p < 0.01$ )。H-ARB群の治療後6カ月のPACは $12.4 \pm 2.9$  ng/dlから $9.3 \pm 3.5$  ng/dlと有意に低下し( $p < 0.05$ )、有意差はないが治療後12カ月で $12.8 \pm 6.6$  ng/dlと治療前より高値を示した。H-ACEI群では治療前PACは $14.3 \pm 4.1$  ng/dl, 治療後6カ月は $12.0 \pm 4.6$  ng/dl,

治療後12カ月も $12.1 \pm 4.6$  ng/mlと推移したが有意差は認められなかった。また、L-ARB群では治療前PACは $9.9 \pm 3.3$  ng/ml, 治療後6カ月は $10.8 \pm 3.1$  ng/ml, 治療後12カ月は $11.25 \pm 2.8$  ng/mlであり有意差は認められなかった。L-ACEI群では治療前PACは $8.1 \pm 4.3$  ng/ml, 治療後6カ月は $9.4 \pm 2.3$  ng/ml, 治療後12カ月は $9.5 \pm 2.9$  ng/mlであり有意差は認められなかった。

### 4. 治療前PRAと治療後6カ月のPACの変化

ARB群(H-ARB群およびL-ARB群)とACEI群(H-ACEI群およびL-ACEI群)における治療前PRAと治療後6カ月のPAC変化率の

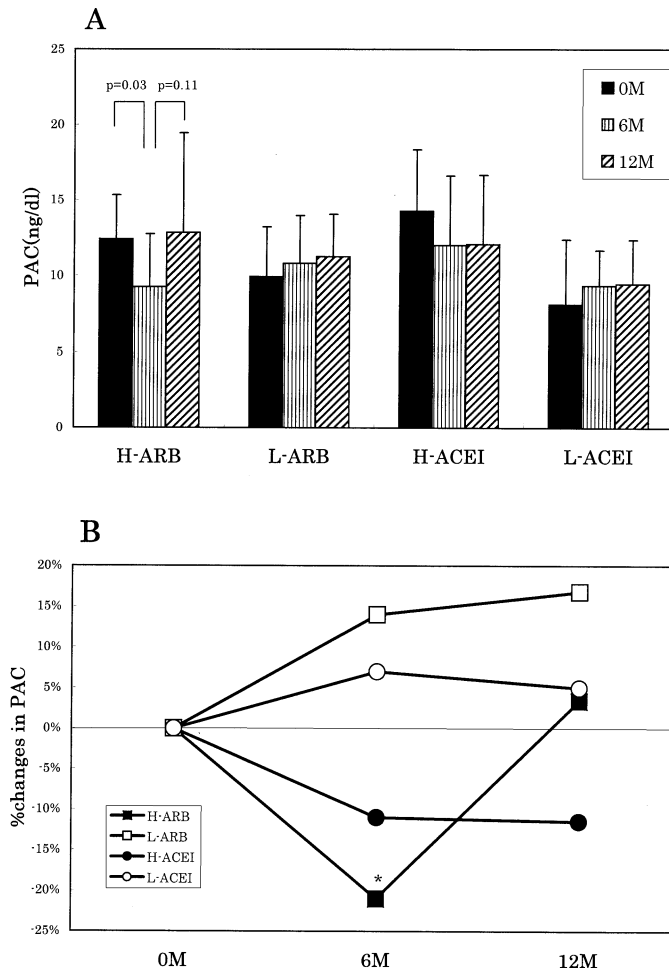


Fig. 3. Changes in the average levels of PAC among H-ARB, L-ARB, H-ACEI, and L-ACEI groups (A). Percent changes in the average PAC levels among H-ARB, L-ARB, H-ACEI, and L-ACEI groups (B). PAC: plasma aldosterone concentration, H-ARB; high renin-ARB; low renin-ARB, H-ACEI; high renin-ACEI, L-ACEI; low renin-ACEI, 0 M; at baseline, 6 M, and 12 M; at 6 and 12 months after treatment. (B): \* $p < 0.05$  vs PAC at 0 M in H-ARB group.

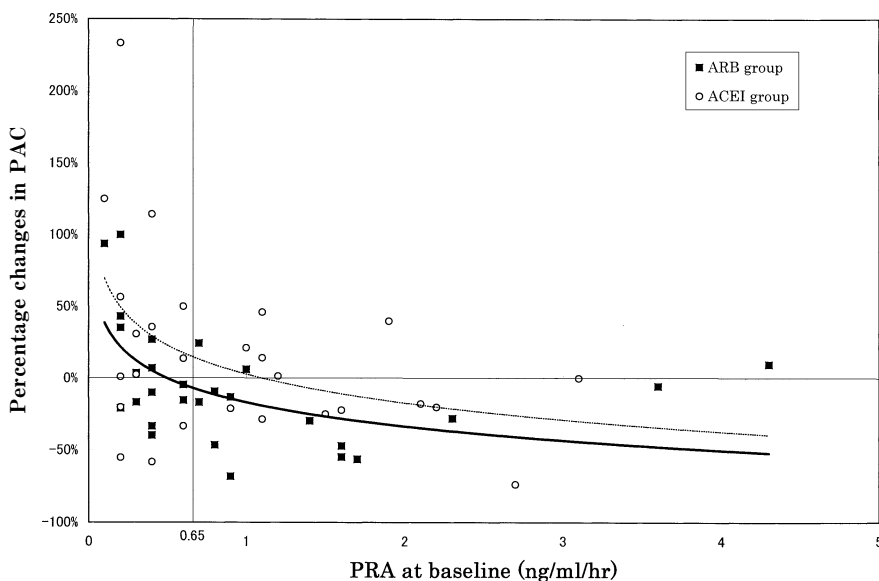


Fig. 4. Correlation of PRA at baseline and the percentage changes in PAC at 6 months after treatment for ARB and ACEI. PAC: plasma aldosterone concentration, ARB; angiotensin II receptor blocker, ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, H-ARB; high renin-ARB, L-ARB; low renin-ARB, H-ACEI; high renin-ACEI, L-ACEI; low renin-ACEI, solid line: approximate curve of ARB groups (H-ARB group and L-ARB group), dotted line: approximate curve of ACEI groups (H-ACEI group and L-ACEI group). There were significant correlations between percent changes in PAC levels and PRA levels at baseline following ARB therapies.

関係を Fig. 4 に示した。ARB 群において有意な負の相関を認めた ( $r = -0.48$ ,  $p = 0.01$ )。ACEI 群では有意ではないが弱い負の相関を認めた ( $r = -0.36$ ,  $p = 0.06$ )。低レニン群 (PRA < 0.65 ng/ml/hr) では ARB および ACEI 治療後 6 カ月の PAC は増加し、高レニン群 (PRA  $\geq$  0.65 ng/ml/hr) では治療後 6 カ月の PAC の低下率は大きい傾向を認めた。この変化は ARB あるいは ACEI 投与群ともに認められたが、治療前の PRA の値にかかわらず ARB 投与群の方が治療後 6 カ月の PAC の低下率は大きい傾向が認められた。しかし、治療後 12 カ月には、ARB および ACEI 治療群ともに治療前 PRA と PAC 低下率に相関は認められなかった。

##### 5. ACTH, コルチゾール, 血漿カテコールアミン 3 分画, BNP および蛋白尿の変化

ACTH とコルチゾールの変化を Table 2 に示す。血漿 ACTH は L-ACEI 群において治療後 6 カ月で有意な低下を認めた ( $p = 0.04$ )。L-ARB 群においては治療後 6 カ月に低下傾向を認めた ( $p = 0.15$ )。H-ARB 群 および H-ACEI 群の

ACTH は有意な変化を認めなかった。また、血漿コルチゾールは 4 群とも有意な変化を認めなかった。生化学検査、血漿カテコールアミン 3 分画、BNP、蛋白尿の変化を Table 3 に示す。血漿ノルアドレナリンは、L-ARB 群と L-ACEI 群において治療後 6 カ月で増加傾向が認められたが有意差は認められなかった。

BNP は高レニン群 (H-ARB 群と H-ACEI 群) において治療後 6 カ月、12 カ月ともに低下傾向を認めたが有意差は認められなかった。一方、低レニン群 (L-ARB 群および L-ACEI 群) では治療前から高値を示しており、有意差はなかったが治療後 6 カ月および 12 カ月も高値であった。

ナトリウム、カリウム、尿素窒素、クレアチニン、血漿アドレナリン、血漿ドーパミンおよび蛋白尿については治療前と比較し治療後 6 カ月と 12 カ月ともに変化は認められなかった。

##### 6. 心電図および CTR の変化

心電図の SV1+RV5 値と CTR の変化を Table 2 に示す。SV1+RV5 値は治療前と比較し治療後 12 カ月に 4 群とも低下傾向を認めたが有

Table 2. Changes in ACTH, cortisol, SV<sub>1</sub>+RV<sub>5</sub>, and CTR in H-ARB, L-ARB, H-ACEI, and L-ACEI groups

		H-ARB group	L-ARB group	H-ACEI group	L-ACEI group
ACTH, pg/ml±SD	0 M	29.3±21.9	47.6±40.4	33.0±23.6	41.1±37.8
	6 M	31.1±29.4	30.2±18.1	22.6±10.4	29.0±32.9*
	12 M	31.6±20.9	30.3±14.4	23.3±12.8	24.5±13.3
Cortisol, µg/dl±SD	0 M	11.4±3.8	13.5±6.0	11.1±4.2	11.4±4.8
	6 M	10.8±2.7	12.2±6.8	11.2±4.8	10.3±4.9
	12 M	13.3±5.6	12.5±4.4	12.3±5.0	12.8±4.2
SV <sub>1</sub> +RV <sub>5</sub> , mV±SD	0 M	3.00±0.97	3.25±0.60	3.59±0.17	2.87±0.28
	12 M	2.75±0.69	3.05±0.65	3.26±0.69	2.60±0.04
CTR (%)	0 M	50±6	50±7	49±3	50±7
	12 M	48±5	52±8	48±4	51±3

\*;  $p < 0.05$  V.S. 0 M in L-ACEI group

0 M; before treatment, 6 M and 12 M; after 6 and 12 months of treatment

CTR; cardiothoratic ratio, ARB; angiotensin II receptor blocker, ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, H-ARB; high renin-ARB, L-ARB; low renin-ARB, H-ACEI; high renin-ACEI, L-ACEI; low renin-ACEI

Table 3. Changes in Na, K, BUN, creatinine, total catecholamines, BNP and proteinuria

		H-ARB	L-ARB	H-ACEI	L-ACEI
Na, mEq/L±SD	0 M	142±1	142±0.7	143±5	144±2
	6 M	142±2	143±1.32	143±2	142±1
	12 M	141±1	143±1	143±2.6	142±3
K, mEq/L±SD	0 M	4.3±0.4	4.2±0.3	4.1±0.4	4.5±0.6
	6 M	4.4±0.4	4.4±0.4	4.3±0.4	4.5±0.4
	12 M	4.1±0.3	4.1±0.2	3.9±0.5	4.2±0.3
BUN, mg/dl±SD	0 M	14.5±2.8	17.7±4.1	17.3±	17.8±5.0
	6 M	17.0±4.5	17.3±4.4	14.0±	20.2±9.1
	12 M	14.2±3.2	16.2±5.0	15.5±	15.7±4.4
Creatinine, mg/dl±SD	0 M	0.8±0.1	0.9±0.2	1.0±0.2	0.9±0.2
	6 M	1.0±0.2	1.0±0.2	0.9±0.2	1.2±0.3
	12 M	0.9±0.2	0.8±0.2	0.8±0.1	0.9±0.1
Adrenaline, ng/ml±SD	0 M	0.04±0.03	0.04±0.02	0.03±0.01	0.03±0.06
	6 M	0.04±0.03	0.04±0.01	0.04±0.02	0.04±0.02
	12 M	0.04±0.04	0.04±0.01	0.04±0.02	0.04±0.04
Noradrenaline, ng/ml±SD	0 M	0.44±0.26	0.45±0.31	0.57±0.26	0.39±0.15
	6 M	0.47±0.20	0.60±0.22	0.63±0.35	0.68±0.40
	12 M	0.47±0.09	0.46±0.17	0.62±0.10	0.61±0.55
Dopamine, ng/ml±SD	0 M	0.02±0.01	0.03±0.01	0.03±0.02	0.04±0.06
	6 M	0.02±0.01	0.02±0.01	0.05±0.09	0.03±0.02
	12 M	0.02±0.03	0.02±0.01	0.02±0.01	0.03±0.04
BNP, pg/ml±SD	0 M	13.6±11.7	42.8±46.0	36.4±38.1	38.1±18.6
	6 M	10.4±6.9	44.1±51.9	22.5±19.7	43.8±37.3
	12 M	9.3±7.9	42.0±44.1	13.5±12.9	50.0±44.3
Proteinuria, number (%)	0 M	3(20%)	0(0%)	3(23%)	3(21%)
	12 M	3(20%)	0(0%)	4(31%)	3(21%)

ARB; angiotensin II receptor blocker, ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, H-ARB; high renin-ARB group, L-ARB; low renin-ARB group, H-ACEI; high renin-ACEI group, L-ACEI; low renin-ACEI group

0 M; before treatment, 6 M and 12 M; after 6 and 12 months of treatment



意差は認められなかった。CTR は 4 群とも治療前後で変化は認められなかった。

#### IV. 考 察

本研究は、高血圧未治療患者を無作為に ARB 治療と ACEI 治療のいずれかに割り付け、血中 RAAS を測定することにより、両治療のアルドステロン・ブレイクスルーの発現を比較検討したものである。

治療前 PAC と比較して、治療後 6 カ月の PAC が低値で 12 カ月の PAC が同等か高値の場合をアルドステロン・ブレイクスルーと定義すると、ARB 治療の高レニン群でアルドステロン・ブレイクスルーをきたす症例が多いことが示された。H-ARB 群では治療後 6 カ月の PAC が有意に低下し、12 カ月で治療前値と同等となっており、ARB 治療後による PAC の抑制が減弱したことを示している。H-ARB 群における治療後 12 カ月のアルドステロン・ブレイクスルー出現時の PRA および Ang II は増加傾向にあり、高レニン群における ARB 治療は治療後 12 カ月という慢性期においてもフィードバック機構によるレニン・アンジオテンシン系の亢進を認め、アルドステロン・ブレイクスルーをきたす可能性が考えられた。ARB 投与中に生じるアルドステロン・ブレイクスルーの機序に関しては Naruse ら<sup>19)</sup>の興味深い報告がある。高血圧モデルラットに ARB 投与下で Ang II タイプ 2 受容体をブロックするとアルドステロンの再上昇が抑制されることから、副腎 Ang II タイプ 2 受容体は Ang II タイプ 1 受容体とともにアルドステロン分泌促進作用を有することを報告した。つまり、ARB 投与による慢性的な Ang II タイプ 1 受容体のブロックは血中の Ang II の増加をきたし、副腎の Ang II タイプ 2 受容体の up-regulation を介して同現象が生じる可能性が考えられる。なお、本研究において H-ARB 群の治療後 6 カ月の Ang II は増加を認めなかった。この原因は不明であるが RESOLVD<sup>14)</sup>では ARB 投与量の少ない群において治療後 43 週において Ang II の上昇率が低下しており H-ARB 群では投与量が少なかったことに起因する可能性はある。

一方、高レニン群の ACEI 治療後 12 カ月では

PRA の増加を認めたが Ang II の増加を伴わなかった。治療前と比較して ACEI 治療後 6 カ月および 12 カ月ともに PAC は低値であり、アルドステロン・ブレイクスルーは認められなかった。ACEI 治療中のアルドステロン・ブレイクスルーは治療後数カ月から 1 年に多く認められるとの報告が多い<sup>4)8)9)</sup>。今回の研究では H-ACEI 治療群においてこの PAC の測定時期が治療後は 6 カ月と 12 カ月のみであったことから、ブレイクスルーを捉えられなかった可能性がある。ARB 治療と比較して ACEI 治療では治療後 6 カ月の PAC の低下率が低いためにブレイクスルーと捉えられなかった可能性もある。

低レニン群においては ARB 治療および ACEI 治療後 6 カ月および 12 カ月の PAC は、有意差はないが軽度増加していた。両治療群の中で低レニン群においても PRA および Ang II は治療後 6 カ月および 12 カ月に増加傾向にあり、血中 Ang II の増加がアルドステロン分泌を増加させた可能性が考えられた。

デキサメサゾン投与による ACTH 抑制刺激でブレイクスルー後の PAC は再び低下することが報告されている<sup>19)</sup>。Ang II を介さない経路として ACTH がアルドステロンの分泌を促進することが考えられているが、逆に慢性あるいは繰り返しの ACTH 刺激はアルドステロンの分泌を抑制するという報告<sup>20)</sup>もあり、アルドステロン・ブレイクスルーと ACTH の関係は現時点では確立していない。今回の結果では ACTH は H-ARB 群では変化がなく、L-ACEI 群ではむしろ治療後 6 カ月に低下していたがこの原因は不明である。また、カテコラミンとアルドステロン・ブレイクスルーの関連性を示す報告もあるが<sup>21)–24)</sup>、今回の結果からはその関係は認められなかった。BNP に関して、高レニン群 (H-ARB および H-ACEI) では低下傾向を認めたが有意差はなかった。低レニン群 (L-ARB および L-ACEI) では治療前値から高値であり治療後も低下を認めなかった。BNP は心機能の指標であるが容量負荷の指標とも考えられ<sup>25)</sup>、低レニン性高血圧では容量負荷つまり食塩感受性の因子が大きいことを反映しているかもしれない。

ARB との併用薬に関して、我々は既に高血圧

治療において ARB 単独投与よりも抗アルドステロン薬の併用は降圧効果が強いことを報告している<sup>14)</sup>。高レニン高血圧の治療には当然、レニン・アンジオテンシン系抑制薬が有効であり選択されるべき薬物であるが、慢性期にはアルドステロン分泌抑制が減弱する可能性があり抗アルドステロン薬の併用は心血管リモデリング抑制の観点からも有用であると考えている。また我々は、ACEI によるブラディキニンの増加が腎血管性高血圧ラットの心肥大の抑制に有効であることを報告しており<sup>26)</sup>、ACEI の有用性を見直す必要もあるかもしれない。Laragh らは、V-hypertension および R-hypertension に対して有効な降圧薬を提唱し、2004 年の英国高血圧学会 (British Hypertension Society; BHS) の高血圧診療ガイドライン<sup>27)</sup> では、Laragh らの提唱を受けて降圧薬の併用方法として AB/CD ルールを推奨した。つまり、降圧薬をレニン・アンジオテンシン系抑制薬 (A) および  $\beta$  遮断薬 (B) と体液調節因子に有効な CCB (C) および利尿薬 (D) に 2 分して、それぞれの組み合わせを併用療法として勧めている。ARB 治療と他剤の併用を考慮するとき、とくに左室肥大、心筋梗塞および心不全を合併する時には抗アルドステロン薬が有用であると考えられる。今回の研究から高レニン高血圧に対する ARB および ACEI 治療の併用だけでなく、低レニン高血圧においても ACEI または ARB 投与により血中レニン、アンジオテンシンは増加し PAC も増加傾向を認めるために抗アルドステロン薬の併用も有用と考えられた。

今回の研究において高レニン高血圧者では治療後 6 カ月のアルドステロン抑制効果は ACEI よりも ARB の方が大きく、副作用が少なく忍容性の点でも優れていたが、ARB 治療後 12 カ月にアルドステロン・ブレイクスルーが認められた。ただし、アルドステロン・ブレイクスルーが認められた H-ARB 群においても H-ACEI 群と同様に治療後 6 カ月、12 カ月の BNP は低下傾向にあり、臓器保護の観点からも高レニン高血圧者への ARB あるいは ACEI 投与は推奨されるものと考えられるが、慢性期にはアルドステロン抑制が減弱することを考慮し併用薬を選択する必要がある。また、低レニン高血圧 (L-ARB 群および L-

ACEI 群) においても ARB および ACEI 治療の降圧効果は認められたが、治療前より BNP は高く治療後も BNP の変動はなかったことから、容量依存性、食塩感受性高血圧の要素が大きいことを考慮する必要があり初期治療の降圧薬の選択にも関係する。高血圧治療において初期治療の降圧薬の選択や併用薬の決定に治療前 PRA および BNP や経過中の PAC 測定は臨床的意義のあることと考えられた。

#### 研究の限界

ARB の投与量とアルドステロン・ブレイクスルーに関して、今回、バルサルタンを 40~160 mg/日の範囲で投与しているが症例数が少なく投与量との関係は統計学的には検討できなかった。心不全の大規模臨床試験であるカンデサルタンを用いた RESOLVD<sup>14)</sup> ではカンデサルタン 4 mg/日と 8 mg/日単独投与では投与後 17 週でベースラインより PAC は高値を示しアルドステロン・ブレイクスルーが認められるが、カンデサルタン 16 mg/日単独投与では 43 週においても PAC は抑制されていた。また、心不全者を対象にバルサルタンを 160 mg/日まで増量した Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)<sup>28)</sup> では、PAC は投与後 2 年でベースライン以上の上昇を認めなかったが 4 カ月の最大の抑制よりも 2 年後には再上昇を認めている。したがって、ARB の投与量とアルドステロン・ブレイクスルーの発現する時期は関係があると考えられる。

また、本研究は一般病院との共同研究であり降圧効果を優先に考えたため比較的多くの CCB が併用された。このため、1 カ月後に低レニン群においても ARB および ACEI の有意な降圧効果が認められ各群間の血圧の差が認められなかった。実際、ARB と CCB の併用は臨床の現場では多く行なわれており降圧効果の有効性も証明されており、今回の研究における高血圧治療における RAAS の動態は一般臨床に沿ったものと考えられるが、ARB および ACEI 治療単独治療の評価ではなかった。

#### V. 結 語

本態性高血圧治療において ARB 治療は ACEI 治療と比較して高レニン高血圧ではアルドステロ

ンを強く抑制するが慢性期にアルドステロン・ブレイクスルーをきたす症例が認められた。ACEI および ARB 治療中のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の変化は長期の臓器保護作用に影響する可能性があり、PRA および PAC の測定は初期治療の降圧薬の選択と慢性期の併用薬の選択に有用であると考えられた。

稿を終えるにあたり本研究を直接御指導いただき、また論文の御高閲を頂きました東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科望月正武教授に謹んで御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- 2) 成瀬光栄, 田辺昌代, 高木佐知子, 佐藤敦久, 土谷 健, 高野加寿恵. ARB の臓器保護作用: AT1 拮抗薬 (AT1A) 長期投与におけるスピロノラク トン併用の意義. *日臨* 2002; 60: 1968-74.
- 3) Okunishi H, Miyazaki M, Toda N. Evidence for a putatively new angiotensin II-generating enzyme in the vascular wall. *J Hypertens* 1984; 2: 277-84.
- 4) Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; 265: 2348-57.
- 5) Hoit BD, Shao Y, Kinoshita A, Gabel M, Husain A, Walsh RA. Effects of angiotensin II generated by an angiotensin converting enzyme-independent pathway on left ventricular performance in the conscious baboon. *J Clin Invest* 1995; 95: 1519-27.
- 6) Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981; 91: 457-65.
- 7) Stier CT Jr. Eplerenone: a selective aldosterone blocker. *Cardiovasc Drug Rev* 2003; 21: 169-84.
- 8) Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertension patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 2001; 29: 13-21.
- 9) Li S, Wu P, Zhong S, Guo Z, Lai W, Zang Y, et al. Effects of long-term enalapril and losartan treatment of hypertension on cardiovascular aldosterone. *Horm Res* 2001; 55: 293-7.
- 10) Koh KK, Chung WJ, Ahn JY, Han SH, Kang WC, Seo YH, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce tissue factor activity and plasminogen activator inhibitor type-1 antigen in hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2004; 177: 155-60.
- 11) Fridman K, Wysocki M, Friberg P, Anderson OK. Candesartan cilexetil and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1045-8.
- 12) Grossman E, Peleg E, Carrol J, Shamiss A, Rosenthal T. Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 1041-4.
- 13) Liang YH, Wang JM, Zhou Y, Jiang XJ, Huang CX. Additive effects of combined valsartan and spironolactone on cardiac aldosterone escape in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2004; 75: 1871-8.
- 14) McKelvey RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
- 15) Taniguchi I, Nakae S, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, et al. Additive effects of spironolactone to angiotensin II receptor blocker monotherapy on aldosterone breakthrough in patients with essential hypertension. *Rinsho Yakuri* 2006; 37: 49-54.
- 16) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
- 17) Laragh JH. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating

- hypertension: lesson XVI How to choose the correct drug treatment for each hypertensive patient using a plasma renin-based method and the volume-vasoconstriction analysis. *Am J Hypertens* 2001; 14: 491-503.
- 18) Laragh JH. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension: Lesson XXIV: On the major roles of renin system in the pathogenesis of hypertension and its sequelae, heart attack, heart failure, kidney failure, and stroke: replies to commonly asked questions. *Am J Hypertens* 2001; 14: 733-42.
  - 19) Naruse M, Tanabe A, Sato A, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor antagonists therapy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002; 40: 28-33.
  - 20) 佐藤敦久, 猿田篤男. アルドステロンブレイクスルー. *ホルモンと臨* 2004; 52: 759-69.
  - 21) Cheng H-F, Becker BN, Harris RC. Dopamine decreases expression of type 1 angiotensin II receptors in renal proximal tubule. *J Clin Invest* 1996; 97: 2745-52.
  - 22) Hussain T, Abudul-Wahab R, Kotak DK, Lokhandwala MF. Bromocriptine regulates angiotensin II response on sodium pump in renal proximal tubules. *Hypertension* 1998; 32: 1054-9.
  - 23) Yamaguchi I, Yao L, Sanada H, Ozono R, Mouradian MM, Jose PA, et al. Dopamine D1A receptors and renin release in rat juxtaglomerular cells. *Hypertension* 1997; 29: 962-8.
  - 24) Asico LD, Ladines C, Fuchs S, Accili D, Carey RM, Semeraro C, et al. Disruption of D3 receptor gene produces renin-dependent hypertension. *J Clin Invest* 1998; 102: 493-8.
  - 25) Moe GW, Grima EA, Wong NL, Howard RJ, Armstrong PW. Dual natriuretic peptide system in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 891-8.
  - 26) Tanaka Y, Nagai M, Date T, Okada T, Abe Y, Seki S, et al. Effects of bradykinin on cardiovascular remodeling in renovascular hypertensive rats. *Hypertens Res* 2004; 27: 865-75.
  - 27) Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British hypertension society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 139-85.
  - 28) Cohn JN, Anand IS, Latini R, Masson S, Chiang YT, Glazer R, et al. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure; Result from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2003; 108: 1306-9.