

日本人高血圧患者における ARB と利尿薬の併用療法と
高用量カルシウム拮抗薬単剤療法の比較

論文博士

福富 基城

所属

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

2015 年 4 月 15 日申請の学位論文

紹介教授

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門 教授 荻尾 七臣

研究指導協力教員

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門 准教授 星出 聡

目次

背景.....	2
方法（研究 1）.....	4
結果（研究 1）.....	7
方法（研究 2）.....	13
結果（研究 2）.....	14
考察.....	19
謝辞.....	41

＜背景＞

高血圧の薬物療法を開始する場合は単剤で通常量から投与するが、そのみで目標血圧まで到達できることは少なく、次の選択肢として単剤を最大量まで増量するか、あるいは他のクラスの降圧薬を追加する併用療法を行うかを考慮しなければならない。近年の高血圧ガイドラインでは早期からの併用療法が推奨される傾向にあるが^{1,2}、単剤高用量療法と併用薬療法のどちらが優れた治療法かを詳しく検討した報告は少ない。

長時間作用型のジヒドロピリジン系カルシウム（Ca）拮抗薬は使用頻度の高い降圧薬であるが、本剤は半減期が長く、単剤使用でも24時間にわたる優れた降圧力を発揮するのが特徴である。また用量依存性に降圧力が増大するため、高用量で用いることでより厳格な血圧コントロールが可能となる。加えてCa拮抗薬は患者の食塩感受性に修飾されずに降圧効果を発揮するため、食塩感受性高血圧の多い我が国では有効性が高く、メタ解析でもアジア人における心血管予防抑制効果に優れていることが明らかにされている³。特にアムロジピンは予後改善のエビデンスが豊富であり⁴⁻⁸、Ca拮抗薬のなかでも第一選択薬として使用される機会が多く、高用量アムロジピン単剤療法は確立した降圧療法の一つといえる⁹。

一方レニン・アンジオテンシン系（renin-angiotensin system: RAS）抑制薬であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker: ARB）も第一選択薬として用いられることが多い。ARBを含めたRAS抑制薬は、降圧以外のプレイオトロピック作用を発揮し、臓器保護効果をもたらすことが基礎研究や臨床研究において数多く報告されている¹⁰。しかしながらARBの降圧力はCa拮抗薬に比べるとやや劣り、用量依存性の降圧力増大は期待できないとされている¹¹。特に我が国を含むアジア人の高血圧患者は食塩感受性が高く低レニ

ンであり、高レニンの欧米人よりもRAS抑制薬の効果は小さい傾向にある。一般にARB単剤で降圧不十分な場合は利尿薬やCa拮抗薬などの追加薬による併用療法が考慮されることが多く¹²⁻¹⁵、ガイドラインにおいてもそれらの併用が推奨されている。特に古典的な降圧薬である利尿薬は、RAS抑制薬との併用療法においてこそその降圧効果を最大限に発揮させる薬剤であることがこれまでの研究結果から明らかにされている。RAS抑制薬の使用下では食塩感受性が増加する傾向があるため¹⁶、ナトリウム (Na) 排泄をもたらす利尿薬はその効果を十分に発揮できる。また利尿に伴うRASの亢進はRAS抑制薬によって相殺される。よってこれらRAS抑制薬と利尿薬の組み合わせは合理的であり、欧米のいくつかの臨床研究で心血管予後改善効果に優れた治療法であることが示されているが、日本人におけるエビデンスは少なく、またアジア人に有効とされる高用量Ca拮抗薬療法と一対一で治療効果を比較した研究はない。

そこで今回我々は、我が国の高血圧患者を対象として、RAS抑制薬と利尿薬の併用療法と高用量アムロジピン療法の方が優れた治療法であるかを検討する研究1を実施した。本研究ではRAS抑制薬としてARBのロサルタンを、また利尿薬としてはサイアザイド系利尿薬であるヒドロクロロチアジド (HCTZ) を用いて、これらの降圧効果と心、腎保護効果をアムロジピンと比較検討した。

またこれまでのいくつかの研究によれば、降圧薬に対する降圧反応はある程度個人差が存在し、遺伝子型¹⁷、人種¹⁸、心拍数¹⁹、血中レニン濃度²⁰、ベースライン時の様々な患者背景によって影響されることが報告されている。特にRAS抑制薬はCa拮抗薬と比較しても降圧効果に個人間のばらつきが多いとされており、ARB/利尿薬併用療法を行う際には降圧効果が乏しい一群を把握することが临床上重要であると考えられる。そこで今回研究1のサブ解析（研究2）を行い、ロサルタン/HCTZ 併用療法およびアムロジピン単剤療法に対する降圧反応性と、

それを規定し得るベースラインデータとの関連性を検討した。近年、慢性炎症が血管硬化の進展や交感神経の賦活化などを介して血圧を持続的に上昇されるプロセスに深く関わっていることが指摘されてきており²¹⁻²³、慢性炎症が亢進している症例では適切な降圧が得られにくい可能性がある。そこで我々は代表的な炎症マーカーである高感度 CRP (high-sensitive CRP: hsCRP) に着目して解析を行った。

研究 1

ロサルタン/HCTZ 併用療法と高用量アムロジピン単剤療法の比較

〈方法〉

降圧薬を内服していない高血圧患者におけるロサルタン/HCTZ 併用療法と高用量アムロジピン単剤治療の効果を比較した。

〈対象〉

降圧薬を内服していない本態性高血圧患者を対象とし、2008 年 4 月～2009 年 3 月までに 4 つの医療機関（下関市立角島診療所、自治医科大学附属病院、国際医療福祉大学病院、上都賀総合病院）にて 91 名をエントリーした。高血圧は、異なる 2 機会に測定された診察室血圧の平均値が、収縮期で 140mmHg 以上、もしくは拡張期で 90mmHg 以上の場合と定義した。2 次性高血圧、進行した肝機能障害、腎機能障害例、コントロール不良の糖尿病、心不全症例、3 か月以内の脳卒中および心筋梗塞の既往例などは除外とした。

〈プロトコール〉

図 1 に研究プロトコールを示す。ベースラインでエントリーされた患者を自治医科大学循環器内科学教室の研究事務局において無作為に、ロサルタン/HCTZ 群、もしくはアムロジピン群に割り付けを行った。ロサルタン/HCTZ 群は 4 週間のロサルタン単剤治療を行い、その後ロサルタン/HCTZ 併用療法に切り替えた。アムロジピン群は、アムロジピン 5mg を 4 週間投与し、その後 10mg に増量を行った。4 週間の時点で主治医が増量不要と判断した場合は初回投与量のままで 8 週間継続とした。エントリーしたすべての患者からインフォームドコンセントを取得した。

家庭血圧測定に関しては、早朝血圧測定時間帯は起床後 1 時間以内、排尿後、朝食前とし、就寝前測定時間帯は就寝直前とし、60 秒以上の安静後、座位にて 15 秒間隔で 3 回測定を行いその平均値を使用した²⁴。自由行動下血圧 (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) はベースライン時および 8 週間後に平日の 24 時間で測定した。ABPM 装置は A&D 社製、TM2425 もしくは TM2431 を用い、30 分間隔でオシロメトリック法で測定した。覚醒-睡眠の分離は被験者が記載した行動記録票に基づき、就寝から起床までを夜間、それ以外の時間を日中とした。

なお本研究は自治医科大学倫理委員会の認定および UMIN 登録のもとに行われた (UMIN-CTR: UMIN000002438)。

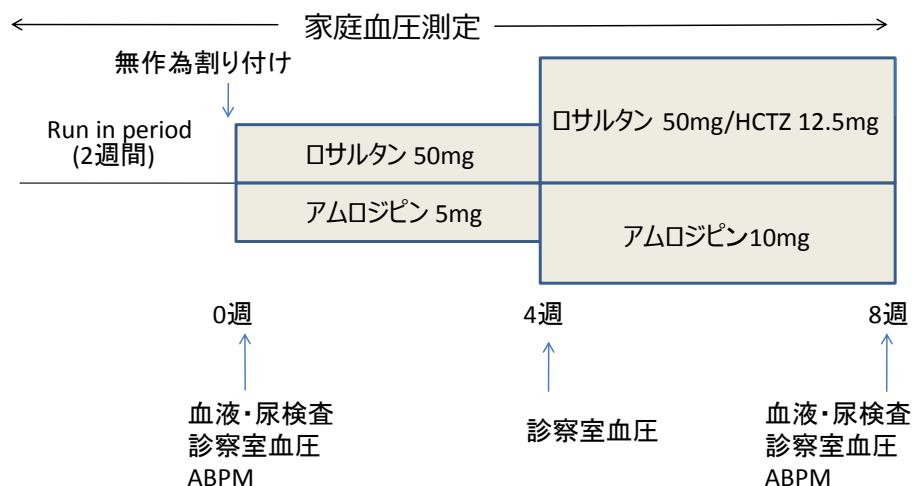


図1. 研究1プロトコル

〈血液・尿検査〉

ベースライン時、および8週間後の早朝空腹時に採血を行い、心房性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) (SRL, Japan) およびhsCRP (N-latex CRP-2; Simens Helthcare, Tokyo, Japan) を測定、また採尿にて尿中微量アルブミン排泄 (SRL, Japan) を測定した。

〈統計解析〉

データは、平均値もしくは割合で表記した。カイ 2 乗検定を 2 群間の割合の差の検定に使用した。尿中微量アルブミンおよび BNP については log 変換を行って統計解析し、幾何平均 (標準誤差) にて記載した。ベースラインからの変化度は、パーセント変化率で示した。対応のある t 検定をベースラインと治療後の数値の比較に用い、対応のない t 検定を 2 群間の比較に用いた。P 値は 0.05 未満を統計学的有意とし、解析ソフトは SPSS version 11 (SPSS 社製) を用いた。

パワーアナリシスでは、ABPM での血圧値 6mmHg 以上の差を臨床的に意義があると仮定してこれを検出しようとする場合、有意水準 5%で検出力 80%以上とするためには各群 44 名以上（total 88 名以上）の患者数が必要と算出された

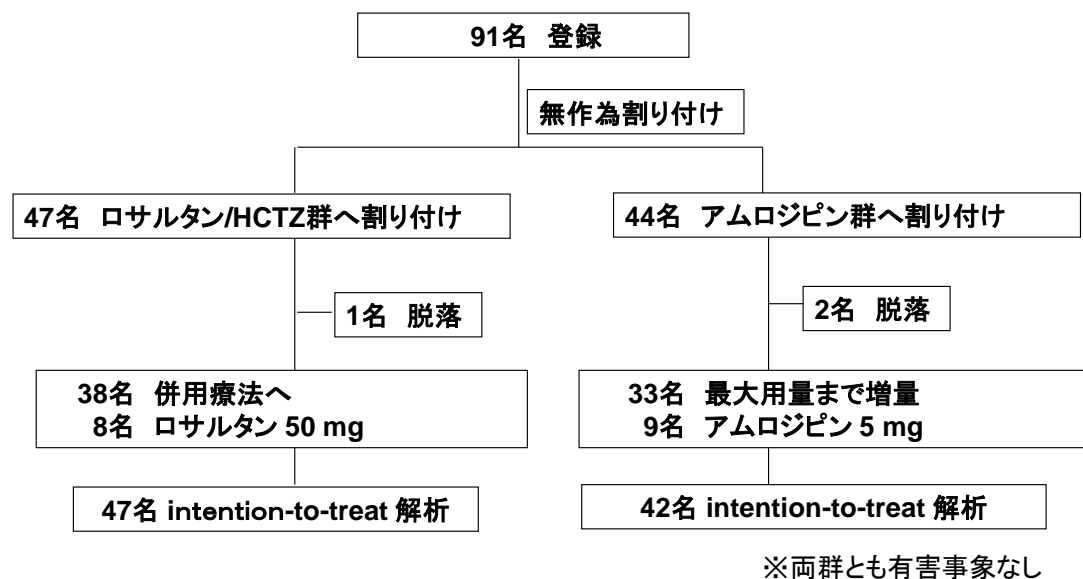


図2. 研究1フロー

〈結果〉

患者背景

図 2 に研究 1 のフローを示す。91 名が登録され、47 名がロサルタン/HCTZ 群に割り付けられ、38 名が併用療法に切り替えられた。また 44 名がアムロジピン群へ割り付けられ、33 名が最大用量まで増量された。本研究では intention-to-treat 解析を行ったため、ロサルタン/HCTZ 群 47 名、アムロジピン群 42 名が解析対象となった。表 1 に登録時の患者背景を示す。ロサルタン/HCTZ 群とアムロジピン群で各項目に有意差は認めなかった。

表 1 登録時の患者背景 (研究 1)

	ロサルタン/HCTZ 群 (N=47)	アムロジピン群 (N=44)	P 値
ベースライン			
年齢 (years)	63.5 ± 11.6	63.7 ± 14.7	0.92
男性 (%)	53.0	52.2	0.93
Body mass index (kg/m ²)	23.8 ± 3.4	24.9 ± 3.9	0.25
高血圧歴 (years)	3.1 ± 4.2	4.3 ± 6.6	0.29
高血圧家族歴 (%)	69.8	69.9	0.98
喫煙 (%)	2.9	2.0	0.41
習慣飲酒 (%)	28.5	28.6	0.92
高脂血症 (%)	21.2	28.1	0.44
糖尿病 (%)	10.6	10.8	0.97
糖尿病治療薬 (%)	5.7	3.6	0.56
スタチン (%)	17.2	16.6	0.86
総コレステロール (mg/dl)	201.5 ± 37.5	184.7 ± 33.6	0.06
LDL コレステロール (mg/dl)	120.6 ± 30.2	114.7 ± 32.6	0.16
空腹時血糖 (mg/dl)	98.1 ± 19.5	103.0 ± 29.9	0.39
血中クレアチニン (mg/dl)	0.69 ± 0.13	0.67 ± 0.13	0.57
eGFR (ml/min/1.73m ²)	81.2 ± 13.7	81.6 ± 16.1	0.88
eGFR <60 (%)	20.1	20.6	0.65
尿中微量アルブミン (mg/gCr)	22.5 (14.1, 31.5)	24.7 (15.8, 36.9)	0.67
アルブミン尿 (%) *	28.2	30.1	0.48
BNP (pg/ml)	23.6 (18.7, 29.9)	26.5 (20.1, 35.1)	0.48

値は平均±標準偏差、または幾何平均 (95%信頼区間). BNP: brain natriuretic peptide, eGFR: estimated glomerular filtration rate, LDL: low-density lipoprotein.

*アルブミン尿: 尿中微量アルブミン >30mg/gCrと定義。

治療前後の血圧変化

表 2 に治療前後での血圧変化を示す。ベースライン時に、2 群間で診察室血圧、早朝・就寝前家庭血圧平均、早朝・就寝前家庭血圧差、24 時間血圧、昼間血圧、夜間血圧に差はなかった。診察室収縮期血圧は 4 週間後の時点ではロサルタン/HCTZ 群と比較してアムロジピン群での降圧度が有意に大きかったが (-11mmHg vs -20mmHg, p=0.01)、8 週間後にはこの差は消失しており、両群で同等の降圧が得られた。同様の傾向が家庭血圧においても観察され、早朝・就寝前家庭血圧平均が4週間後の時点でロサルタン/HCTZ 群と比較してアムロジピン群での降圧度が有意に大きく (-7mmHg vs -15mmHg, p=0.01)、8 週間後の降圧度は両群で有意差がなかった。図 2 は早朝家庭血圧、就寝前家庭血圧のそれぞれの推移を

示しているが、やはり 4 週間後の早朝家庭血圧はロサルタン/HCTZ 群においてアムロジピン群で高い傾向にあるが、8 週間後には同等まで降圧されている。

表 3 は ABPM で評価された血圧の推移を示しているが、8 週間後には 24 時間血圧、昼間血圧、夜間血圧のいずれも同等の降圧が得られた。

表 2. 治療前後の診察室・家庭血圧の変化 (研究 1)

	ロサルタン/HCTZ 群 (N=47)	アムロジピン群 (N=44)	P 値
診察室血圧			
収縮期血圧			
ベースライン, mmHg	166 ± 21	169 ± 20	0.38
終了時, mmHg	144 ± 22*	141 ± 15*	0.53
4週間後変化, mmHg	-11 ± 18	-20 ± 15	0.01
8週間後変化, mmHg	-22 ± 17	-29 ± 19	0.24
拡張期血圧			
ベースライン, mmHg	97 ± 14	92 ± 15	0.13
終了時, mmHg	73 ± 10*	71 ± 9*	0.38
4週間後変化, mmHg	-9 ± 10	-9 ± 9	0.68
8週間後変化, mmHg	-24 ± 15	-21 ± 15	0.25
脈拍			
ベースライン, bpm	73 ± 3	71 ± 11	0.16
終了時, bpm	82 ± 14	79 ± 14	0.46
4週間後変化, bpm	0 ± 10	5 ± 11	0.05
8週間後変化, bpm	10 ± 15	10 ± 16	0.90
早朝・就寝前家庭血圧平均			
収縮期血圧			
ベースライン, mmHg	154 ± 15	156 ± 13	0.55
終了時, mmHg	129 ± 14*	130 ± 11*	0.61
4週間後変化, mmHg	-7 ± 10	-15 ± 10	0.01
8週間後変化, mmHg	-20 ± 11	-22 ± 11	0.34
拡張期血圧			
ベースライン, mmHg	90 ± 12	86 ± 12	0.17
終了時, mmHg	75 ± 10*	73 ± 9*	0.53
4週間後変化, mmHg	-4 ± 7	-5 ± 5	0.18
8週間後変化, mmHg	-10 ± 8	-10 ± 6	0.53
脈拍			
ベースライン, bpm	66 ± 9	64 ± 7	0.29
終了時, bpm	68 ± 8	67 ± 7	0.64
4週間後変化, bpm	0 ± 4	4 ± 5	0.01
8週間後変化, bpm	2 ± 6	4 ± 6	0.21
早朝・就寝前家庭血圧差			
収縮期血圧			
ベースライン, mmHg	11 ± 14	8 ± 12	0.24
終了時, mmHg	8 ± 13	7 ± 8	0.63
4週間後変化, mmHg	0 ± 11	-2 ± 15	0.34
8週間後変化, mmHg	-3 ± 8	-2 ± 14	0.21

値は平均±標準偏差

* $P < 0.001$ vs ベースライン (対応のある t 検定)

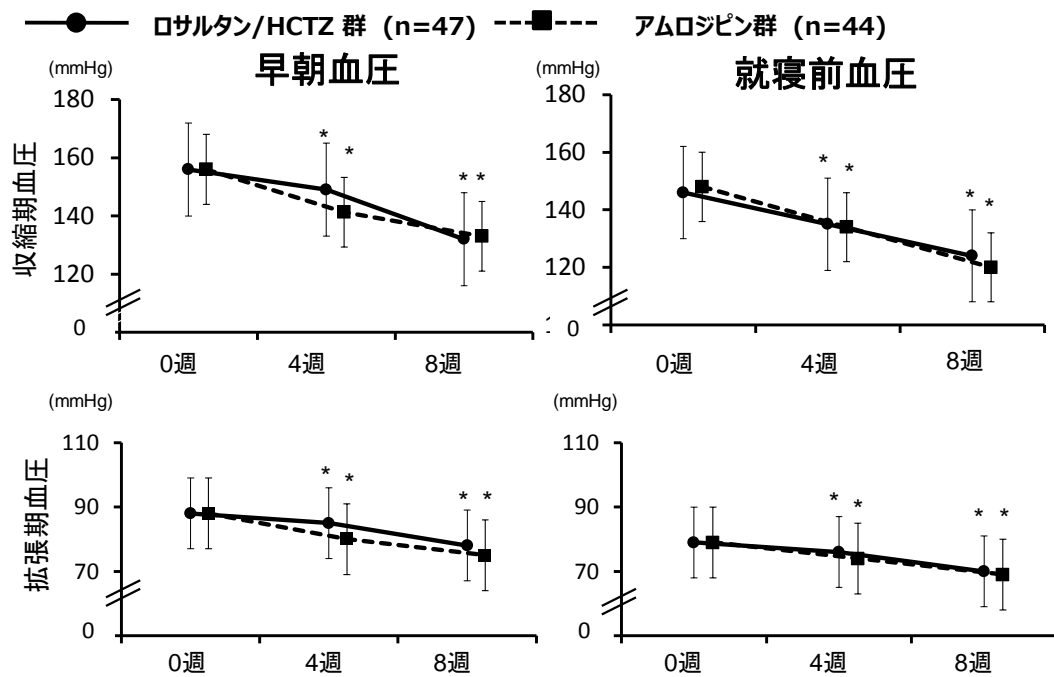


図3. 治療による早朝および就寝前家庭血圧の変化 (平均±標準偏差) (研究1)

* $P < 0.001$ vs ベースライン

表 3. 治療前後の 24 時間血圧の変化 (研究 1)

	ロサルタン/HCTZ 群 (N=46)	アムロジピン群 (N=42)	P 値
24 時間血圧			
収縮期血圧			
ベースライン, mmHg	144 ± 13	146 ± 15	0.53
終了時, mmHg	128 ± 12*	128 ± 11*	0.93
8 週間後変化, mmHg	-16 ± 12	-17 ± 12	0.70
拡張期血圧			
ベースライン, mmHg	86 ± 11	85 ± 11	0.49
終了時, mmHg	77 ± 9*	76 ± 9*	0.37
8 週間後変化, mmHg	-9 ± 8	-9 ± 6	0.82
脈拍			
ベースライン, bpm	70 ± 7	68 ± 8	0.34
終了時, bpm	69 ± 9	69 ± 7	0.86
8 週間後変化, bpm	-1 ± 6	-2 ± 6	0.12
昼間血圧			
収縮期血圧			
ベースライン, mmHg	150 ± 13	151 ± 15	0.83
終了時, mmHg	133 ± 14*	133 ± 12*	0.90
8 週間後変化, mmHg	-17 ± 14	-17 ± 12	0.88
拡張期血圧			
ベースライン, mmHg	90 ± 12	88 ± 12	0.37
終了時, mmHg	81 ± 10*	79 ± 9*	0.43
8 週間後変化, mmHg	-9 ± 9	-9 ± 6	0.95
脈拍			
ベースライン, bpm	70 ± 8	70 ± 8	0.43
終了時, bpm	72 ± 9	72 ± 8	0.91
8 週間後変化, bpm	-1 ± 6	-2 ± 6	0.06
夜間血圧			
収縮期血圧			
ベースライン, mmHg	131 ± 14	135 ± 18	0.19
終了時, mmHg	116 ± 12*	117 ± 13*	0.94
8 週間後変化, mmHg	-14 ± 14	-17 ± 14	0.32
拡張期血圧			
ベースライン, mmHg	78 ± 10	77 ± 12	0.84
終了時, mmHg	70 ± 8*	69 ± 8*	0.57
8 週間後変化, mmHg	-8 ± 8	-8 ± 8	0.80
脈拍			
ベースライン, bpm	61 ± 7	60 ± 7	0.43
終了時, bpm	61 ± 9	61 ± 8	0.78
8 週間後変化, bpm	1 ± 6	1 ± 7	0.95

値は平均±標準偏差

* $P<0.001$ vs ベースライン (対応のある t 検定)

臓器障害指標の変化

図4は2群間における尿中微量アルブミン (A)、eGFR (B)、BNP (C) の変化率を示している。尿中微量アルブミン、eGFR はロサルタン/HCTZ 群でアムロジピン群と比較して有意な減少を認めた。一方で BNP はロサルタン群およびアムロジピン群で同程度の有意な低下を認めたが、両群間で低下度に差を認めなかった。

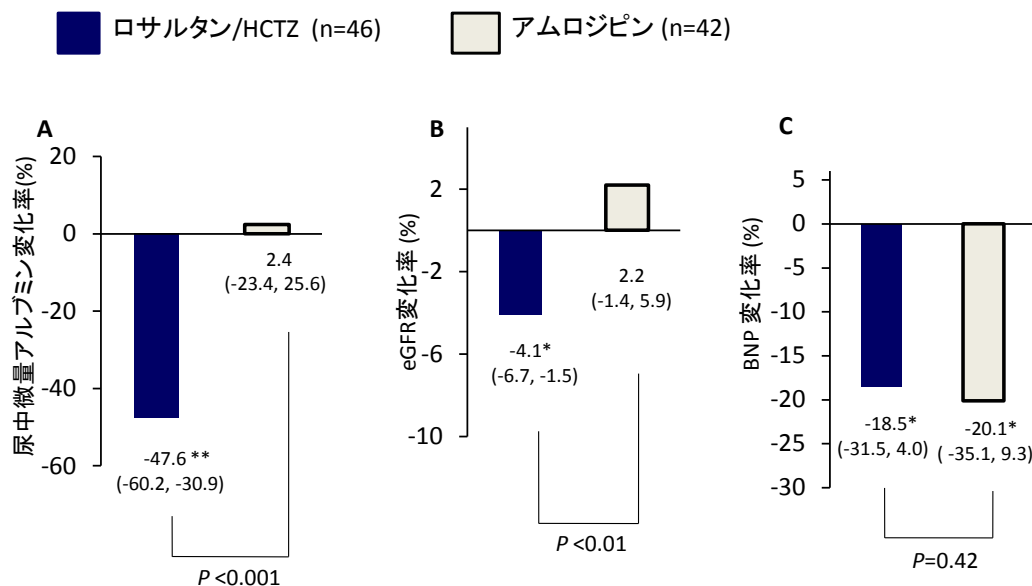


図4. 尿中微量アルブミン, eGFR, BNPの変化 (研究1)
値は幾何平均 (95%信頼区間)で表示.
* $P < 0.01$, ** $P < 0.001$ vs ベースライン

＜研究1の結論＞

ロサルタン/HCTZ 併用療法は高用量アムロジピン療法と同等の診察室血圧、家庭血圧、24 時間血圧に対する降圧効果を示した。微量アルブミン尿の減少効果はロサルタン/HCTZ 群で有意に大きかったが、BNP の低下度は両群で同等だった。

研究 2

ベースライン hsCRP と降圧効果の関連性の検討

〈方法〉

我々は各種降圧治療への反応性に関わる患者特性を検証するため、研究 1 のサブ解析を行った。今回ベースライン hsCRP 値を降圧治療への効果の規定因子として注目し、これらの関連性について検討した。

〈対象〉

研究 1 においてベースラインの hsCRP を測定し、かつ治療前後で ABPM 測定を行っている高血圧患者 88 名。

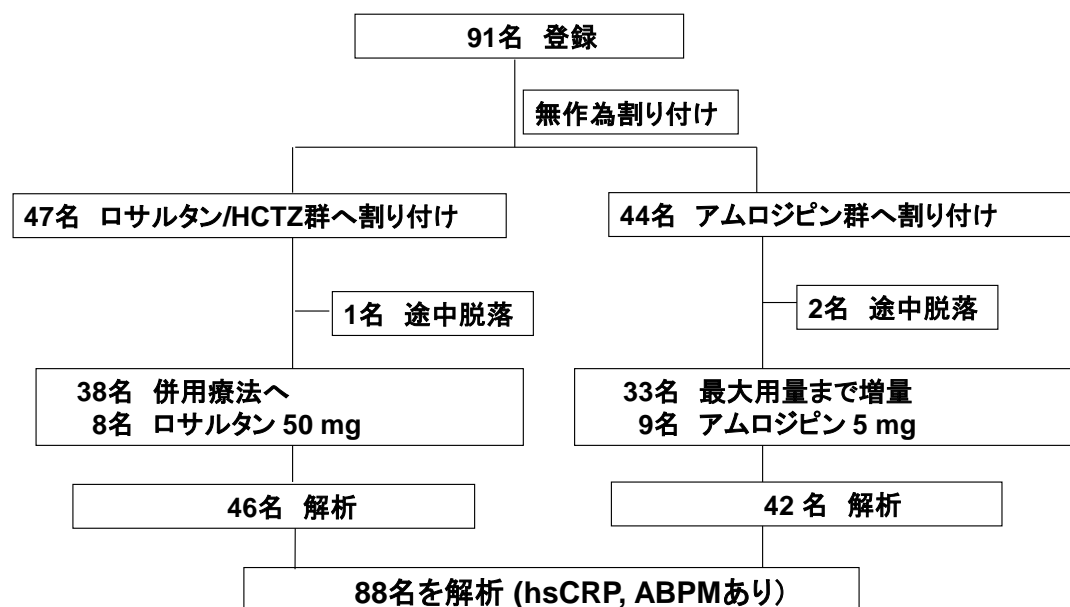


図5. 研究2フロー

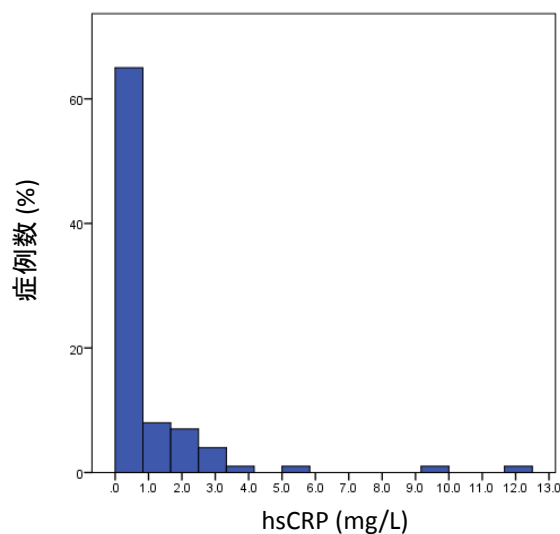


図6. hsCRPの分布

＜統計解析＞

データは平均値もしくは割合で表記した。カイ 2 乗検定を 2 群間の割合の差の検定に使用した。hsCRP については図 6 のように正規分布していないため log 変換を行って統計解析し、幾何平均（標準誤差）にて記載した。対応のある t 検定をベースラインと治療後の数値の比較に用い、対応のない t 検定を 2 群間の比較に用いた。P 値が 0.05 未満を統計学的有意とし、解析ソフトは SPSS version 11（SPSS 社製）を用いた。

＜結果＞

患者背景

図 5 に研究 2 のフローを示す。hsCRP、ABPM の測定が行われている合計 88 名が本研究の解析対象となった。表 4 に患者背景を示すが、hsCRP の中央値（0.47mg/L）未満および以上の 2 群に分類した。hsCRP 中央値以上群では中央値未満群に比較して BMI 値および脂質異常症の割合が有意に大きかったが、それ以外の項目に差は見られなかった。

表 4. 患者背景 (研究 2)

	全症例 (N=88)	hsCRP 中央値未満 (N=44)	hsCRP 中央値以上 (N=44)	P 値*
ベースライン				
年齢 (歳)	63.4 ± 13.2	63.5 ± 11.8	64.3 ± 14.5	0.76
男性 (%)	53.2	50.0	59.1	0.39
Body mass index (kg/m ²)	24.5 ± 3.7	23.2 ± 3.3	25.3 ± 3.9	0.02
高血圧歴 (年)	3.4 ± 6.5	4.9 ± 6.2	4.3 ± 6.6	0.29
高血圧家族歴 (%)	69.5	67.8	69.9	0.39
喫煙 (%)	23.3	16.3	30.2	0.13
習慣飲酒 (%)	25.6	28.3	29.1	0.98
脂質異常症 (%)	34.7	20.0	40.9	0.03
糖尿病 (%)	11.1	11.6	6.8	0.24
糖尿病治療薬 (%)	4.6	6.8	4.7	0.68
スタチン (%)	17.4	15.1	20.3	0.21
総コレステロール (mg/dL)	200.1 ± 38.1	195.5 ± 32.6	199.2 ± 36.3	0.62
LDL コレステロール (mg/dL)	119.9 ± 33.6	114.9 ± 23.4	119.4 ± 35.3	0.50
HDL コレステロール (mg/dL)	53.4 ± 12.9	54.2 ± 13.2	51.5 ± 11.7	0.31
中性脂肪 (mg/dL)	113.4 ± 61.1	106.5 ± 48.5	120.6 ± 76.8	0.28
尿酸値 (mg/dL)	5.1 ± 1.2	5.1 ± 1.2	5.2 ± 1.2	0.61
血糖値 (mg/dL)	102.2 ± 29.1	98.8 ± 29.2	102.7 ± 15.7	0.42
クレアチニン (mg/dL)	0.68 ± 0.14	0.66 ± 0.12	0.69 ± 0.15	0.57
hsCRP 中央値 (mg/L)	0.47	0.23	1.05	
hsCRP 幾何平均 (mg/L)	0.52 (0.41, 0.68)	0.20 (0.17, 0.24)	1.32 (1.01, 1.69)	<0.001
ロサルタン/HCTZ 群 (%)	52.3	47.7	52.3	0.89
アムロジピン群 (%)	47.7	52.3	47.7	0.89

値は平均±標準偏差、または幾何平均(95%信頼区間)

*hsCRP中央値未満群と中央値以上群の比較

表 5 は、hsCRP の中央値未満群と中央値以上群の血圧の推移を示している。ベースライン時は全ての血圧値において 2 群間で差は見られなかった。8 週間の降圧治療後の血圧値は、診察室血圧、夜間血圧では 2 群間で差は見られなかったが、24 時間収縮期血圧、昼間収縮期血圧は hsCRP 中央値未満群よりも hsCRP 中央値以上群で有意に高値であった。

表5. ベースラインhsCRPレベルと降圧効果 (研究2)

	hsCRP中央値未満 (N=44)	hsCRP中央値以上 (N=44)	P値
血圧値			
診察室収縮期血圧 (mmHg)			
ベースライン	168 ± 20	167 ± 20	0.80
8 週間後	142 ± 20*	142 ± 16*	0.80
診察室拡張期血圧 (mmHg)			
ベースライン	95 ± 15	93 ± 14	0.59
8 週間後	71 ± 10*	72 ± 9*	0.73
診察室心拍数 (bpm)			
ベースライン	71 ± 11	74 ± 13	0.27
8 週間後	83 ± 16	79 ± 12	0.21
24 時間収縮期血圧 (mmHg)			
ベースライン	145 ± 14	146 ± 13	0.75
8 週間後	125 ± 10*	130 ± 11*	0.03
24 時間拡張期血圧(mmHg)			
ベースライン	86 ± 11	86 ± 11	0.93
8 週間後	76 ± 7*	77 ± 9*	0.43
24 時間心拍数 (bpm)			
ベースライン	68 ± 8	69 ± 7	0.48
8 週間後	67 ± 8	70 ± 7	0.16
昼間収縮期血圧 (mmHg)			
ベースライン	150 ± 15	151 ± 13	0.81
8 週間後	129 ± 11*	136 ± 12*	0.01
昼間拡張期血圧(mmHg)			
ベースライン	90 ± 12	86 ± 12	0.87
8 週間後	79 ± 8*	81 ± 10*	0.35
昼間心拍数 (bpm)			
ベースライン	71 ± 9	72 ± 8	0.53
8 週間後	71 ± 8	73 ± 8	0.26
夜間収縮期血圧(mmHg)			
ベースライン	132 ± 16	134 ± 16	0.40
8 週間後	115 ± 10*	118 ± 13*	0.36
夜間拡張期血圧(mmHg)			
ベースライン	77 ± 10	78 ± 12	0.73
8 週間後	69 ± 7*	70 ± 8*	0.62
夜間心拍数(bpm)			
ベースライン	59 ± 7	62 ± 8	0.12
8 週間後	59 ± 8	62 ± 8	0.10

値は平均±標準偏差

* $P<0.001$ vs ベースライン (対応のある t 検定)

図7と図8は、治療薬別に解析したものである。図7はロサルタン/HCTZ治療、図8は高用量アムロジピン治療による8週間後の降圧度を、ベースラインhsCRPレベル別に示している。ロサルタン/HCTZ治療の場合、hsCRP中央値以上群ではhsCRP中央値未満群に比較して24時間収縮期血圧、昼間収縮期および拡張期血圧の降圧度が有意に小さかったが、診察室血圧や夜間血圧の降圧度には差がなかった。一方で、高用量アムロジピンによる治療の場合は、このようなベースラインhsCRP値による降圧度の差は見られなかった。

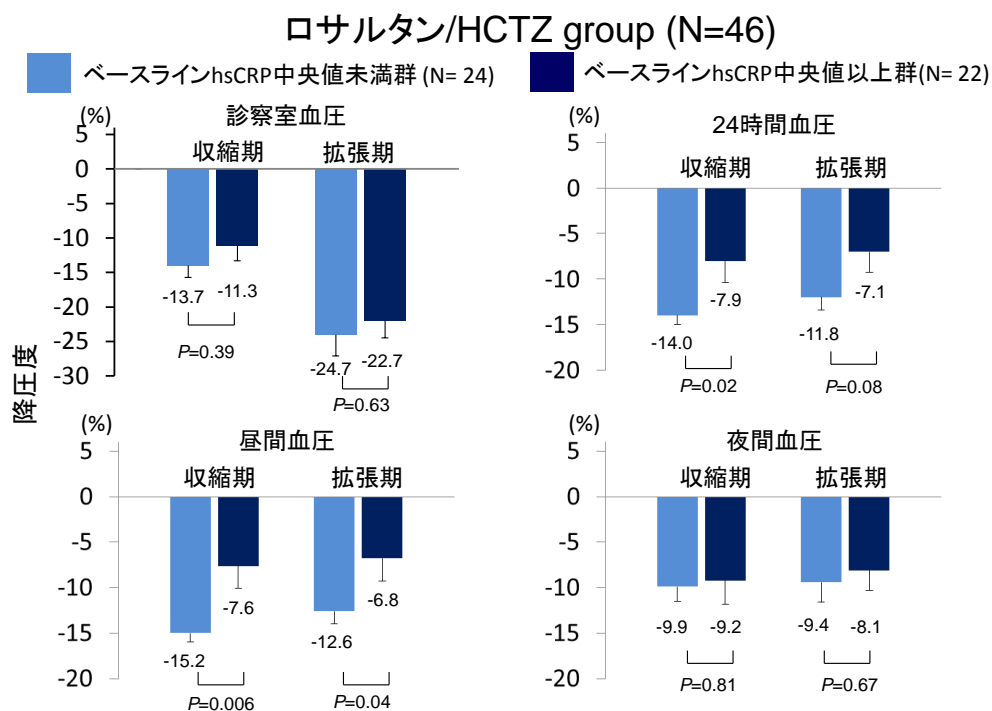


図7. 異なるベースラインhsCRPレベルにおけるロサルタン/HCTZ治療群の降圧度の比較 (対応のないt検定) (研究2)。
 降圧度 (%) = (8週間治療後の血圧) - (ベースライン血圧) / (ベースライン血圧) × 100.

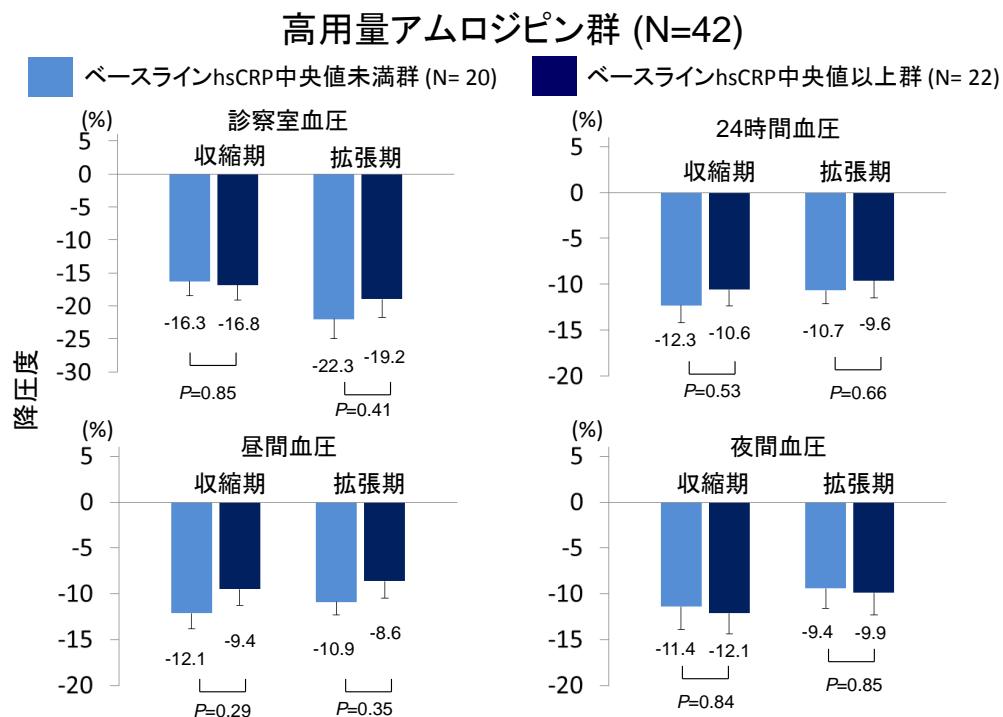


図8. 異なるベースラインhsCRPレベルにおける高用量アムロジピン治療群の降圧度の比較 (対応のないt検定) (研究2).

降圧度 (%) = (8週間治療後の血圧) - (ベースライン血圧) / (ベースライン血圧) × 100.

表 6 は、24 時間収縮期血圧ならびに昼間収縮期血圧の降圧度とベースライン hsCRP の関係について、重回帰分析を行った。年齢、性別、BMI、脂質異常症、喫煙などの交絡因子で補正したところ、24 時間収縮期血圧の降圧度と loghsCRP の関連は $p=0.06$ で有意には至らなかったが、昼間収縮期血圧の降圧度と loghsCRP は有意であり、これらは独立した関連を有することが示された。

表 6. 降圧度の規定因子に関する重回帰分析（研究 2）

	独立変数	β	B (95% CI)	P 値
24 時間収縮期血圧の降圧度				
	BMI	0.05	0.12 (-0.44, 0.67)	0.68
	脂質異常症	-0.02	0.32 (-3.93, 4.57)	0.88
	喫煙	-0.05	-0.99 (-5.96, 3.99)	0.69
$R^2 = 0.26$	Log hsCRP	0.24	1.56 (-0.11, 3.22)	0.06
昼間収縮期血圧の降圧度				
	BMI	0.10	0.23 (-0.35, 0.79)	0.43
	脂質異常症	0.03	0.55 (-3.82, 4.92)	0.80
	喫煙	0.01	0.03 (-5.09, 5.15)	0.99
$R^2 = 0.28$	Log hsCRP	0.29	1.98 (0.27, 3.69)	0.02
重回帰分析は年齢、性別で補正した。脂質異常症; あり=1, なし=0, 喫煙; あり=1, なし=0 で解析。 降圧度 (%) = (8 週間後血圧) - (ベースライン血圧) / (ベースライン血圧) \times 100. BMI: body mass index, hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein.				

＜研究 2 の結論＞

ベースラインの hsCRP が高い場合、ロサルタン/HCTZ 治療による降圧効果は 24 時間血圧および昼間血圧において弱い傾向が示された。一方、高用量アムロジピンの降圧効果はベースラインの hsCRP 値に影響されず一定していたことが明らかにされた。

＜考察＞

ロサルタン/HCTZ 併用療法は高用量アムロジピン単剤療法と同程度の降圧効果を有し、また微量アルブミン低下作用に関しては高用量アムロジピンよりも優

れていることが示されたが、BNP 低下作用に関しては両群で同等だった。これらの結果からロサルタン/HCTZ 併用療法は優れた降圧効果および心保護効果と、高用量 Ca 拮抗薬単剤療法を超える腎保護を示す治療法であると考えられた。しかしながらロサルタン/HCTZ 併用療法は、hsCRP が中央値以上の患者群では 24 時間血圧の降圧度が小さく、その一方でアムロジピンの降圧度は hsCRP レベルに影響されなかった。

ロサルタン/HCTZ および高用量アムロジピンの降圧効果

ACE 阻害薬や ARB の単剤で降圧目標を達成できるのは 30%程度と言われており²⁵、長時間作用型 Ca 拮抗薬のような用量依存的な降圧効果は期待できない。VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) 試験では ARB であるバルサルタン群とアムロジピン群の間に一貫して有意な血圧差が生じている⁶。Eguchi らの検討でもバルサルタンはアムロジピンよりも 24 時間血圧に対する降圧力が劣っており²⁶、RAS 抑制薬は単剤での降圧効果に関しては限界があると考えられる。一方で RAS 抑制薬と利尿薬の併用は優れた降圧効果を発揮し、特に夜間血圧を含めた 24 時間血圧の降圧に有効であるとされている^{12,14}。これは RAS 抑制薬が腎血流を低下させて Na を貯留させ、利尿薬が降圧効果を発揮しやすくなると同時に、利尿薬は RAS 活性を亢進させて RAS 抑制薬が効果を発揮しやすい病態に導くからである。我々は今回ロサルタンと HCTZ 併用療法の有効性を検証したが、同治療は早朝血圧、夜間血圧を含めた 24 時間血圧を高用量アムロジピンと同程度に降圧することができた。試験開始後 4 週間までのロサルタン単剤治療期間では、アムロジピン群の方が降圧効果が大きかったが、HCTZ の追加投与後にそれらの差は消失したことから、利尿薬追加投与が有効な降圧をもたらしたと考えられる。利尿薬は食塩感受性の高血圧患者において特

に有効であるとされているが、日本人を含むアジア人種は白人と比較して食塩感受性高血圧の割合が高く^{27,28}、塩分摂取量も多いことから、ARB と利尿薬の併用療法が特に有効な集団である可能性がある。今回の研究では夜間血圧のみならず、家庭血圧で評価された早朝血圧も両群で同等に降圧されていた。早朝血圧は独立した心血管イベントのリスクであり^{29,30}、これを抑制することは降圧治療における重要な到達目標の一つであるが、ロサルタン/HCTZ は早朝血圧のコントロールにおいても有効な治療法であると考えられる。

RAS 抑制薬/利尿薬併用療法は心血管予後の改善にも有効であることが海外の大規模臨床試験において実証されている。心肥大を合併した高血圧患者を対象とした Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE) 試験ではロサルタンの心血管予後改善効果が示されたが、本試験ではロサルタンの単独使用例は全体のわずか 11%であり、実際は多くの症例で第 2 選択薬としての HCTZ が追加されていた³¹。よって LIFE 試験の結果はロサルタン単剤の効果というよりも、ロサルタン/HCTZ 併用療法の有効性を反映したものと考えられる。また ACE 阻害薬であるペリンドプリルの脳卒中 2 次予防効果を検証した The Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) 試験では、ペリンドプリル単剤では脳卒中予防効果は認めず、利尿薬（インダパミド）との併用群でのみ有効な降圧と 43%の脳卒中抑制効果が確認された³²。加えてこの PROGRESS 試験の人種別サブ解析では、欧米人よりもアジア人の方が利尿薬併用の降圧効果および心血管イベント抑制効果が高かったとされている³³。よって高血圧患者における RAS 抑制薬の予後改善効果 ARB と利尿薬との併用は食塩感受性高血圧の多い我が国では特に有効な治療であると考えられるが、これは 24 時間に渡る厳格な降圧が主たる機序と考えられる。

ロサルタン/HCTZ の微量アルブミン低下作用

我々の研究では、降圧治療のサロゲートマーカーとして微量アルブミン尿とBNPの測定を行った。今回微量アルブミン尿減少効果はロサルタン/HCTZ治療群の方がアムロジピン群よりも優れていたことから、ARB/利尿薬の併用はCa拮抗薬単剤治療よりも腎保護効果が高い可能性が示された。両治療群の診察室、ならびに診察室外血圧の降圧レベルが同等であったことを考えると、このロサルタン/HCTZの微量アルブミン尿減少は、降圧を超えたプレイオトロピック効果として捉えることができる。ロサルタンを含めたARBは、腎糸球体の輸出細動脈を拡張することで糸球体内圧を減圧し微量アルブミンを低下させる作用を有するが、一方で利尿薬の単剤治療は微量アルブミンを低下させないとされている⁴³。ロサルタン/HCTZ併用療法とロサルタン単剤治療を比較した研究では、前者でより大きな微量アルブミンの低下を認めており^{15, 44, 45}、やはりロサルタンと利尿薬の併用が相乗的にアルブミンを低下させていると考えられる。今回ロサルタン/HCTZ治療後にeGFRの低下がみられ、糸球体濾過量の低下が微量アルブミン低下に繋がった可能性が考えられた。しかし近年の報告では、ロサルタンにHCTZ追加した際のeGFR低下は全症例に起こるわけではなく、ベースライン時のeGFRが高い集団においてのみ観察され、またその集団においてのみeGFR低下と微量アルブミンの低下が関連していた⁴⁶。eGFRの高値は糸球体のvolume overloadと捉えることもできるため、このような状態での利尿薬投与は糸球体前負荷の軽減により適切な糸球体内圧が維持されることが考えられる。これにRAS抑制薬による輸出細動脈の拡張、すなわち糸球体の後負荷軽減が組み合わさることで有効な腎保護と微量アルブミン低下が得られている可能性がある。降圧薬投与後の一過性のeGFR低下は糸球体圧の減圧を反映したものであるため、慢性期の腎機能増悪のスピードをむしろ抑制するとされており^{47, 48}、今回みられた

ロサルタン/HCTZ 群での eGFR 低下も最終的には腎保護に繋がると考えられる。また降圧療法による微量アルブミン低下も将来の心血管イベントの減少と関連しており^{49,50}、ロサルタン/HCTZ 併用療法は長期的には腎予後を含めた心血管予後改善を期待できると考えられる。

ロサルタン/HCTZ および高用量アムロジピンの BNP 低下作用

一方で、BNP の低下度はロサルタン/HCTZ 治療で 18.5%、アムロジピン治療群で 20.1%と同等の低下を示していた。サイアザイド系利尿薬は遠位尿細管に作用して Na, Cl の排泄を促すことで降圧効果を発揮するが、今回のロサルタン/利尿薬の BNP 低下効果は、この利尿薬による Na 排泄による体液喪失を反映したものと考えられる。LIFE 試験を含めたいくつかの試験では、ARB と利尿薬の組み合わせが左室肥大の退縮に有効であったとされている³⁴⁻³⁶。LIFE 試験のサブ解析では、 β 遮断薬のアテノロールに利尿薬が追加された群では左室肥大は退縮していなかったが、ロサルタンに利尿薬が追加された群においては降圧とは独立した左室肥大の退縮効果が認められており、その効果はロサルタン単剤治療よりも有意に大きかった³⁵。この結果はロサルタンと利尿薬の組み合わせが降圧を超えた左室肥大退縮効果を発揮することを示唆しており、今回認められた BNP の低下はその機序の一つである可能性がある。

今回高用量アムロジピンもロサルタン/利尿薬と同等の BNP 軽減効果を示した。過去の研究においても高用量アムロジピンが BNP 低下作用を有することが報告されており³⁷、高用量アムロジピンは高血圧患者における心負荷軽減作用を有している可能性がある。血圧レベルや血圧変動性が高値の場合は BNP が上昇していることが知られており³⁸、アムロジピンの 24 時間に渡る優れた降圧効果や、

血圧変動の是正効果が BNP 低下に寄与している可能性がある。 β 遮断薬のアテノロール、もしくはアムロジピンをベースとした治療を比較した Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) 試験の中心血圧に関するサブ解析 (The Conduit Artery Function Evaluation: CAFÉ study) では、上腕血圧の低下は両群同等であったが、中心血圧に関してはアムロジピン治療群の方が有意に低下させており³⁹、また試験開始から 1 年後の BNP 値もアムロジピン群で有意に低下していたことが示されている⁴⁰。よってアムロジピンはその末梢血管拡張作用によって反射波減弱が中心血圧を低下させ、心臓の後負荷と BNP を低下させている可能性がある。近年 BNP 前駆体である NT-proBNP は高血圧患者における優れた心血管予後の予測因子であることが示されている⁴¹。また心不全や腎不全を合併しない一般住民を対象とした研究において、BNP は正常範囲内であってもわずかな上昇が心血管イベントに繋がることが明らかにされている⁴²。よって今回のロサルタン/利尿薬およびアムロジピンの BNP 低下作用は将来の心血管イベント抑制に繋がる可能性がある。

hsCRP と降圧反応

今回我々は研究 1 のサブ解析として、ベースライン hsCRP レベルと降圧効果の関連を検討したが、ロサルタン/HCTZ 群では hsCRP が高値の場合 24 時間血圧の降圧度が小さいが、アムロジピンの降圧効果はベースライン hsCRP 値に影響されなかったことが明らかになった。Rothwell らのメタ解析によれば、Ca 拮抗薬は血圧の個人間変動 (interindividual variability) を抑制する傾向にあり⁵¹、特に高用量 Ca 拮抗薬はその効果が高いことを報告している⁵²。降圧効果の個人間変動が小さいということは、その薬剤が対象を選ばない均一な降圧効果を有していることを意味しており、長時間作用型 Ca 拮抗薬の強力かつ安定した末

梢血管拡張作用がこのような作用をもたらしていると考えられる。このような Ca 拮抗薬の好ましい薬理特性は、効果のある降圧薬が限定される食塩感受性高血圧患者の多いアジア地域において、本剤が予後改善に優れている理由の一つである可能性がある。

一方で、我々の検討ではベースラインの hsCRP が高値の患者はロサルタン/HCTZ 治療の降圧効果が弱く、ARB と利尿薬の併用は患者背景に効果が依存することが明らかになった。ただしこの降圧反応の差は外来血圧ではみられず、ABPM で測定した 24 時間血圧、昼間血圧のみでみられたため、ARB/利尿薬を用いた治療を行う場合は、外来血圧の測定のみでは降圧が不十分な症例を見逃してしまう可能性がある。Rothwell らは ACE 阻害薬や ARB は個人間変動が大きいことを報告しており、RAS 抑制薬は Ca 拮抗薬と異なり患者背景に降圧効果が影響されやすい可能性がある。我が国の高齢者高血圧患者に対する高用量 ARB と ARB/CCB の併用療法を比較検討した The Olmesartan Calcium Antagonists Randomized (OSCAR) 試験では、男性では高用量 ARB 群の降圧効果が弱く、本群の心血管イベント発生率も高かったが、女性では両治療群に差がなかったことを報告している⁵³。よって RAS 抑制薬の降圧効果は性別にも修飾される可能性がある。またロサルタン⁵⁴や利尿薬⁵⁵の反応性を規定する遺伝子も報告されており、これらの薬剤に対する反応性には遺伝的背景が一部規定している可能性もある。また近年の The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) 研究のサブ解析では、ACE 阻害薬/利尿薬併用の予後改善効果は BMI で表される肥満度に影響されることが指摘されており、ACE 阻害薬/利尿薬の非肥満患者における心血管イベント抑制効果は、ACE 阻害薬/Ca 拮抗薬併用群よりも小さかったことが示されている⁵⁶。このように RAS 抑制薬および RAS 抑制薬/利尿薬の併用療法は、Ca 拮

抗薬を用いた治療と比較した場合、降圧効果のみならず心血管予後改善効果に関しても患者背景によって修飾される可能性がある。

我々が示した hsCRP 高値とロサルタン/HCTZ 併用療法の降圧反応不良の関連についてはいくつかの機序が想定される。今回ロサルタン/HCTZ 群では 24 時間血圧の中でも昼間血圧の降圧度が特に小さかったが、昼間血圧は身体的ストレスや精神的ストレスがその上昇に関与しているとされる⁵⁷。一方で、炎症が高値の症例では身体的ストレスや運動負荷時の昇圧反応が過剰となることが報告されており^{58,59}、これは慢性炎症に伴う交感神経の賦活化、圧受容体反射の障害、血管内皮機能障害などが過剰な血圧上昇をもたらしている可能性がある^{60,61}。強力な末梢血管拡張作用を有するアムロジピンと異なり、ARB と利尿薬の治療は、このようなストレス負荷時の過剰な昇圧反応を抑制しきれず、結果として昼間血圧の降圧が不十分となった可能性がある。または利尿薬による脱水傾向の結果交感神経系が賦活化され、慢性炎症症例ではそれがより顕著となった可能性も考えられる。また過去の研究において、 β 遮断薬および ACE 阻害薬（ペリンドプリル）、利尿薬（インダパミド）の治療に対する降圧反応は、ベースライン時の carotid-femoral pulse wave velocity で評価された大血管の stiffness に規定されることが報告されている⁶²。慢性炎症が高値の症例では arterial stiffness が亢進し、ARB/利尿薬への反応低下の一因であった可能性もある。いずれにしても、ARB/利尿薬治療は日本人において有効な治療と思われるが、そのなかでも responder と poor responder が存在する点が Ca 拮抗薬との大きな相違点であることが本研究の結果から明らかとなった。よって ARB/利尿薬併用療法を行う際は responder を選別する作業が必要となるが、治療前の hsCRP を測定することはその一助となると考えられた。

＜結論＞

日本人高血圧患者における ARB/利尿薬の併用療法は、高用量 Ca 拮抗薬単剤療法と比較して、同等の降圧効果および心保護効果と優れた腎保護効果を示したが、慢性炎症が高値の患者においては降圧効果が小さかった。

COI 開示

本研究内容に関連し、発表者らに開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

参考文献

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; **31**(7): 1281-1357.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, Lefevre ML, Mackenzie TD, Oggedegbe O, Smith SC, Jr., Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Jr., Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2013.
3. Wang JG, Kario K, Lau T, Wei YQ, Park CG, Kim CH, Huang J, Zhang W, Li Y, Yan P, Hu D. Use of dihydropyridine calcium channel blockers in the management of hypertension in Eastern Asians: a scientific statement from the Asian Pacific Heart Association. *Hypertens Res* 2011; **34**(4): 423-430.
4. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of

clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; **102**(13): 1503-1510.

5. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **292**(18): 2217-2225.
6. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; **363**(9426): 2022-2031.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**(9489): 895-906.
8. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, Sato T, Saruta T. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan

trial. *Hypertension* 2008; **51**(2): 393-398.

9. Kario K, Robbins J, Jeffers BW. Titration of amlodipine to higher doses: a comparison of Asian and Western experience. *Vasc Health Risk Manag* 2013; **9**: 695-701.
10. Volpe M, Ruilope LM, McInnes GT, Waeber B, Weber MA. Angiotensin-II receptor blockers: benefits beyond blood pressure reduction? *J Hum Hypertens* 2005; **19**(5): 331-339.
11. Oparil S, Silfani TN, Walker JF. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens* 2005; **18**(2 Pt 1): 287-294.
12. Eguchi K, Hoshida S, Kabutoya T, Shimada K, Kario K. Is very low dose hydrochlorothiazide combined with candesartan effective in uncontrolled hypertensive patients? *Blood Press Monit* 2010; **15**(6): 308-311.
13. Oparil S, Giles T, Ofili EO, Pitt B, Seifu Y, Hilkert R, Samuel R, Sowers JR. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens* 2011; **29**(1): 161-170.
14. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Inoue R, Obara T, Hirose T, Sato M,

- Hashimoto T, Imai Y. The velocity of antihypertensive effect of losartan/hydrochlorothiazide and angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens* 2012; **30**(7): 1478-1486.
15. Ueda T, Kai H, Imaizumi T. Losartan/hydrochlorothiazide combination vs. high-dose losartan in patients with morning hypertension--a prospective, randomized, open-labeled, parallel-group, multicenter trial. *Hypertens Res* 2012; **35**(7): 708-714.
 16. Endo S, Mori T, Yoneki Y, Nakamichi T, Hosoya T, Ogawa S, Tokudome G, Miyata T, Ito S. Blockade of angiotensin II type-1 receptor increases salt sensitivity in Sprague-Dawley rats. *Hypertens Res* 2009; **32**(6): 513-519.
 17. Ueda S, Meredith PA, Morton JJ, Connell JM, Elliott HL. ACE (I/D) genotype as a predictor of the magnitude and duration of the response to an ACE inhibitor drug (enalaprilat) in humans. *Circulation* 1998; **98**(20): 2148-2153.
 18. Moran A, Simon JA, Shiboski S, Pickering TG, Waters D, Rotter JI, Lyon C, Nickerson D, Yang H, Saad M, Hsueh W, Krauss RM. Differential effects of ramipril on ambulatory blood pressure in African Americans and Caucasians. *Am J Hypertens* 2007; **20**(8): 884-891.
 19. Owens PE, Lyons S, O'Brien E. Can heart rate predict blood pressure response to anti-hypertensive drug therapy? *J Hum Hypertens* 1998; **12**(4): 229-233.

20. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Beitelshees AL, Gums JG, Cooper-DeHoff RM, Boerwinkle E, Johnson JA, Bailey KR. Plasma renin activity predicts blood pressure responses to beta-blocker and thiazide diuretic as monotherapy and add-on therapy for hypertension. *Am J Hypertens* 2010; **23**(9): 1014-1022.

21. Sung KC, Suh JY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Lee MH, Park JR, Kim SW. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; **16**(6): 429-433.

22. Pruijm M, Vollenweider P, Mooser V, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, Marques-Vidal P, Burnier M, Bochud M. Inflammatory markers and blood pressure: sex differences and the effect of fat mass in the CoLaus Study. *J Hum Hypertens* 2013; **27**(3): 169-175.

23. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Punnonen K, Valkonen VP, Fuentes R, Tuomainen TP, Salonen R, Salonen JT. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; **44**(6): 859-865.

24. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kario K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Matsuura H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009;

32(1): 3-107.

25. Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management. *Clin Ther* 2011; **33(9)**: 1190-1203.
26. Eguchi K, Kario K, Hoshide Y, Hoshide S, Ishikawa J, Morinari M, Ishikawa S, Shimada K. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; **17(2)**: 112-117.
27. Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Rakugi H, Ogihara T. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res* 2003; **26(7)**: 521-525.
28. Sanders PW. Dietary salt intake, salt sensitivity, and cardiovascular health. *Hypertension* 2009; **53(3)**: 442-445.
29. Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, Hoshide S, Eguchi K, Morinari M, Hoshide Y, Kuroda T, Shimada K. Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2006; **29(8)**: 581-587.
30. Kario K. Time for focus on morning hypertension: pitfall of current antihypertensive medication. *Am J Hypertens* 2005; **18(2 Pt 1)**: 149-151.

31. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; **359**(9311): 995-1003.

32. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; **358**(9287): 1033-1041.

33. Arima H, Anderson C, Omae T, Liu L, Tzourio C, Woodward M, Macmahon S, Neal B, Rodgers A, Chalmers J. Perindopril-based blood pressure lowering reduces major vascular events in Asian and Western participants with cerebrovascular disease: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2010; **28**(2): 395-400.

34. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; **108**(6): 684-690.

35. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Edelman JM, Dahlof B, Devereux RB. Greater regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients. *Am J Hypertens* **23**(7):

786-793.

36. Sawa T, Sato Y, Matsuda M, Tanaka M, Miyazaki S, Furukawa Y, Kita Y, Takatsu Y, Fujiwara H. Regression of Electrocardiographic Signs of Left Ventricular Hypertrophy by Combined Treatment With Thiazide Diuretic and Angiotensin-II Receptor Blocker. *Circ J* 2014; **78**(11): 2719-2726.
37. Uno H, Ishikawa J, Hoshida S, Kabutoya T, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Effects of strict blood pressure control by a long-acting calcium channel blocker on brain natriuretic peptide and urinary albumin excretion rate in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2008; **31**(5): 887-896.
38. Andreadis EA, Georgiopoulos DX, Tzavara CK, Katsanou PM, Fragouli EG, Mavrokefalou EM, Chatzis NA, Ifanti GK, Diamantopoulos EJ. Plasma brain natriuretic peptide: a biochemical marker of effective blood pressure management? *J Hypertens* 2009; **27**(2): 425-432.
39. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; **113**(9): 1213-1225.
40. Tapp RJ, Sharp A, Stanton AV, O'Brien E, Chaturvedi N, Poulter NR, Sever PS, Thom SA, Hughes AD, Mayet J. Differential effects of antihypertensive treatment

on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**(17): 1875-1881.

41. Paget V, Legedz L, Gaudebout N, Girerd N, Bricca G, Milon H, Vincent M, Lantelme P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a powerful predictor of mortality in hypertension. *Hypertension* 2011; **57**(4): 702-709.
42. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; **350**(7): 655-663.
43. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; **23**(11): 2055-2061.
44. Toh R, Ishida T, Nishimura K, Nonaka H, Inoue Y, Kitagawa Y, Suematsu M, Miki T, Emoto N, Hirata K. Comparison of medium-dose losartan/hydrochlorothiazide and maximal-dose angiotensin II receptor blockers in the treatment of Japanese patients with uncontrolled hypertension: the Kobe-CONNECT Study. *Hypertens Res* 2012; **35**(11): 1080-1086.
45. Fujisaki K, Tsuruya K, Nakano T, Taniguchi M, Higashi H, Katafuchi R, Kanai H, Nakayama M, Hirakata H, Kitazono T. Impact of combined

losartan/hydrochlorothiazide on proteinuria in patients with chronic kidney disease and hypertension. *Hypertens Res* 2014; **37**(11): 993-998.

46. Hasegawa H, Tayama Y, Takayanagi K, Asakura J, Nakamura T, Kawashima K, Shimizu T, Iwashita T, Ogawa T, Matsuda A, Mitarai T. Release from glomerular overload by the addition of low-dose thiazide in patients with angiotensin receptor blocker-resistant hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2013; **37**(6): 521-530.
47. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997; **51**(3): 793-797.
48. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, Cooper ME, de Graeff PA, Hillege HJ, Parving HH, Brenner BM, Shahinfar S, Lambers Heerspink HJ. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011; **80**(3): 282-287.
49. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; **45**(2): 198-202.

50. Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis* **216**(1): 199-204.

51. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **375**(9718): 906-915.

52. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011; **42**(10): 2860-2865.

53. Matsui K, Kim-Mitsuyama S, Ogawa H, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K. Sex differences in response to angiotensin II receptor blocker-based therapy in elderly, high-risk, hypertensive Japanese patients: a subanalysis of the OSCAR study. *Hypertens Res* 2014; **37**(6): 526-532.

54. Frau F, Zaninello R, Salvi E, Ortu MF, Braga D, Velayutham D, Argiolas G, Fresu G, Troffa C, Bulla E, Bulla P, Pitzoi S, Piras DA, Glorioso V, Chittani M, Bernini G, Bardini M, Fallo F, Malatino L, Stancanelli B, Regolisti G, Ferri C, Desideri G, Scioli GA, Galletti F, Sciacqua A, Perticone F, Degli Esposti E, Sturani A, Semplicini A, Veglio F, Mulatero P, Williams TA, Lanzani C, Hiltunen TP, Kontula K, Boerwinkle E, Turner ST, Manunta P, Barlassina C, Cusi D, Glorioso N. Genome-wide association study identifies CAMKID variants involved in blood pressure response

to losartan: the SOPHIA study. *Pharmacogenomics* 2014; **15**(13): 1643-1652.

55. Turner ST, Boerwinkle E, O'Connell JR, Bailey KR, Gong Y, Chapman AB, McDonough CW, Beitelshes AL, Schwartz GL, Gums JG, Padmanabhan S, Hiltunen TP, Citterio L, Donner KM, Hedner T, Lanzani C, Melander O, Saarela J, Ripatti S, Wahlstrand B, Manunta P, Kontula K, Dominiczak AF, Cooper-DeHoff RM, Johnson JA. Genomic association analysis of common variants influencing antihypertensive response to hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2013; **62**(2): 391-397.
56. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, Dahlof B, Velazquez EJ, Pitt B. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2012.
57. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. *Hypertension* 1999; **34**(4 Pt 1): 685-691.
58. Marvar PJ, Vinh A, Thabet S, Lob HE, Geem D, Ressler KJ, Harrison DG. T lymphocytes and vascular inflammation contribute to stress-dependent hypertension. *Biol Psychiatry* 2012; **71**(9): 774-782.
59. Hamer M, Steptoe A. Vascular inflammation and blood pressure response to acute exercise. *Eur J Appl Physiol* 2012; **112**(6): 2375-2379.

60. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; **102**(9): 1000-1006.
61. Olson KM, Augeri AL, Seip RL, Tsongalis GJ, Thompson PD, Pescatello LS. Correlates of endothelial function and the peak systolic blood pressure response to a graded maximal exercise test. *Atherosclerosis* 2012; **222**(1): 202-207.
62. Protogerou A, Blacher J, Stergiou GS, Achimastos A, Safar ME. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**(5): 445-451.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご指導いただきました自治医科大学内科学講座循環器内科学部門 苅尾七臣教授、星出聡准教授に厚く御礼申し上げます。また本研究の対象患者登録にご協力いただいた江口和男准教授、医学教育センター石川鎮清教授、渡部智紀先生、甲谷友幸先生に厚く御礼申し上げます。