

ニトログリセリンによる上腕動脈血管拡張反応からみたバルサルタン降圧効果の予測：高周波超音波計測による検討

Dilation of the Brachial Artery in Response to Sublingual Nitroglycerin Can Predict the Antihypertensive Effects of Valsartan: A Study Using Novel High-Frequency High-Frame-Rate Ultrasound Imaging

井上真美子
 藤井 聡^{*1}
 三神 大世^{*2}
 古本 智夫^{*1}
 加賀 早苗
 小松 博史^{*1}
 後藤 数智^{*1}
 小室 薫^{*1}
 山田 聡^{*1}
 小野塚久夫^{*1}
 北 畠 顕^{*3}
 筒井 裕之^{*1}

Mamiko INOUE, BS
 Satoshi FUJII, MD, FJCC^{*1}
 Taisei MIKAMI, MD, FJCC^{*2}
 Tomoo FURUMOTO, MD^{*1}
 Sanae KAGA, BS
 Hiroshi KOMATSU, MD^{*1}
 Kazutomo GOTO, MD^{*1}
 Kaoru KOMURO, MD^{*1}
 Satoshi YAMADA, MD^{*1}
 Hisao ONOZUKA, MD^{*1}
 Akira KITABATAKE, MD, FJCC^{*3}
 Hiroyuki TSUTSUI, MD^{*1}

Abstract

Objectives. The efficacy of antihypertensive agents can vary in patients. Four to 8 weeks may be required before antihypertensive agents become fully effective. Predicting the efficacy can help agent selection and dose setting. This study determined whether nitroglycerin-induced vasodilation of brachial arteries can predict the antihypertensive action of angiotensin receptor antagonist.

Methods. Untreated uncomplicated patients with essential hypertension, who gave informed consent, were studied ($n = 20$, mean age 55 years). Before antihypertensive treatment, nitroglycerin-induced vasodilation of the brachial arteries was measured using a novel method of 15 MHz high-frequency high-frame-rate ultrasound imaging (Hitachi EUB8000). Diameter of the brachial artery at the end-systolic phase was measured before and after 0.3 mg nitroglycerin sublingual spray and percentage vasodilation (%D-N) was calculated. The reduction of mean blood pressure after nitroglycerin (%BP-N) was calculated. Valsartan monotherapy (40-80 mg/day) was administered for 3-6 months (mean 132 days). Reduction of mean blood pressure after valsartan monotherapy (%BP-V) was calculated.

Results. Valsartan decreased systolic blood pressure from 138 ± 13 to 130 ± 17 mmHg, and diastolic blood pressure from 83 ± 11 to 78 ± 11 mmHg ($p < 0.05$). %D-N was correlated closely with %BP-V ($r = -0.70, p < 0.001$). %BP-N had no correlation with %BP-V ($r = 0.13, p = 0.58$).

Conclusions. Direct vasodilatory action of nitroglycerin on vascular smooth muscle cells may predict the chronic antihypertensive effect of angiotensin receptor antagonist.

J Cardiol 2006 Jan; 47(1): 9-14

北海道大学病院 診療支援部検査部門, ^{*1}北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学, ^{*2}北海道大学医学部 保健学科: 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目; ^{*3}カレスサッポロ北光記念病院, 札幌

Clinical Laboratory, Hokkaido University Hospital, Sapporo; ^{*1}Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University, Graduate School of Medicine, Sapporo; ^{*2}Division of Health Science, Hokkaido University, School of Medicine, Sapporo; ^{*3}Caress Sapporo Hokko Memorial Hospital, Sapporo

Address for correspondence: FUJII S, MD, FJCC, Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University, Graduate School of Medicine, Nishi 7, Kita 15, Kita-ku, Sapporo 060-8638; E-mail: sfujii@med.hokudai.ac.jp

Manuscript received August 15, 2005; revised October 11, 2005; accepted October 11, 2005

BS = bachelor of science

Key Words

■Angiotensin
■Vascular biology

■Hypertension
■Vasodilation

■Ultrasonic diagnosis
■Nitroglycerin

はじめに

アンジオテンシン 受容体拮抗薬バルサルタンは優れた降圧作用に加え、左室肥大や拡張障害の改善効果および腎保護作用を有し、利尿薬との相性もよく咳嗽などの副作用が少ないことなどから、最近、高血圧患者の治療に広く用いられている¹⁻³⁾。本薬は血管平滑筋に分布するアンジオテンシン タイプ1(angiotensin type 1: AT₁ 受容体へのアンジオテンシンの作用を妨げ降圧効果を発揮するが、その十分な効果発現には4-8週を要する⁴⁾。降圧薬の作用の程度には人種、民族差があり⁵⁾、また患者ごとの個人差も小さくない⁶⁾。一方、ニトログリセリンは血管平滑筋の最大弛緩を即時にもたらす⁷⁾。

そこで、ニトログリセリン投与による上腕動脈血管拡張反応の程度を高周波超音波法を用いて計測し、AT₁受容体拮抗薬であるバルサルタンの降圧効果の予測に有用かどうかを検討した。

対象と方法

1. 対 象

対象は当科を受診した未治療の高血圧患者20例で、すでに高血圧性の臓器障害を有する症例や糖尿病の合併症例は除外した。すべての患者においてバルサルタン治療の心血管系への影響を調べる我々の研究に対し文書による同意を得た。男性10例、女性10例、平均年齢55歳であった。なお、7例に高脂血症の合併を認めた。

2. 方 法

降圧治療開始前に、ニトログリセリン投与前後での上腕動脈径を計測し、投与前後の血管径の差を投与前の血管径で除したものを血管の拡大率(%D-N)として算出した。計測には、超音波診断装置日立製EUB8000と我々が独自に開発した15MHz電子リニア型探触子を用い^{8,9)}、被検者を安静に保ち、右上肢肘窩部付近の体表近くを走行する上腕動脈を描出し、収縮末期における血管内径を前方と後方の内膜エコー間

の距離としてleading-edge-to-leading-edge法で計測した。その後、ニトログリセリンスプレー1回噴霧(0.3mg)を行い、3分後から1分ごとに7分後まで5回にわたり同部位の血管径を計測した^{10,11)}。各計測値のうち最大の血管径が得られたものを採用し、投与前後の血管径の差を投与前の血管径で除したものを%D-Nとした。また、ニトログリセリン投与による平均血圧値の変化率(%BP-N)を求めた。その後、降圧治療としてバルサルタン40-80mgを3-6ヵ月間(平均132日)投与した。その投与前後のおのおので、十分な安静後に薬物などの影響がない状態で血圧を計測し、バルサルタン治療による平均血圧値の変化率(%BP-V)を算出した。

3. 統計学的解析

結果は平均±標準偏差で表し、計測値の変化の統計学的検定には対応のあるt検定を用い、計測値間の関係の検定には一次相関回帰分析を用いた。p<0.05を有意差の判定とした。

結 果

バルサルタンによる治療で収縮期血圧は138±13から130±17mmHgへ、拡張期血圧は83±11から78±11mmHgへと有意に下降した(ともにp<0.05; Fig. 1)。ニトログリセリン投与による上腕動脈拡張反応の計測結果の実例をFig. 2に示す。上腕動脈径はニトログリセリンスプレー噴霧の4-5分後に最大値を示し、投与前後で4.2±0.7から4.8±0.8mmへと有意に拡大した(Fig. 3)。その変化率,%D-Nは15.0±5.3%であった。ニトログリセリン投与により平均血圧は105±11から101±11mmHgへと有意に低下し(Fig. 3)、その変化率,%BP-Nは-4.6±3.1%であった。%D-Nは%BP-Vと良好に相関した(r=-0.70, p<0.001; Fig. 4)。%BP-Nと%BP-Vとの間には有意の相関はみられなかった(r=0.13, p=0.58)。

考 察

高血圧患者の治療に広く用いられるAT₁受容体拮抗

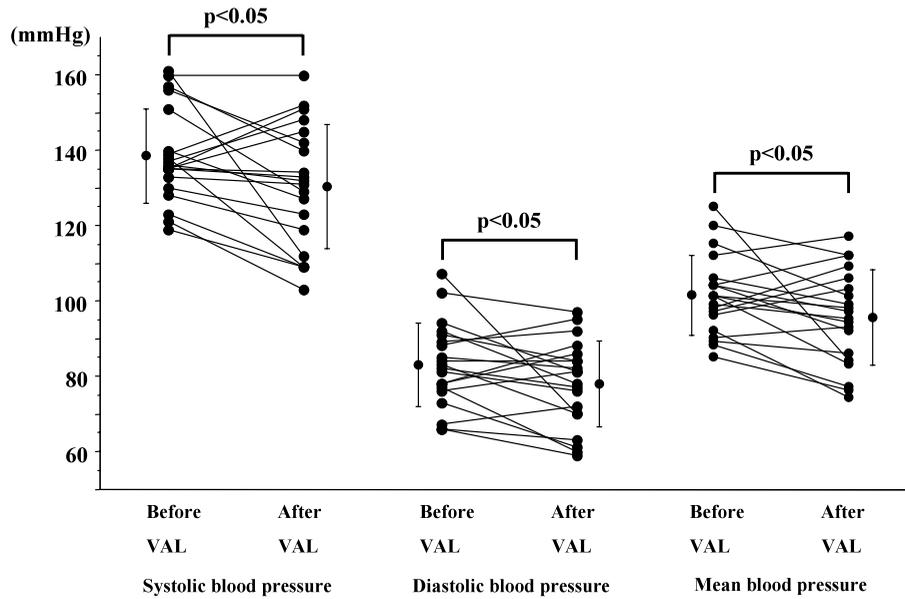


Fig. 1 Systolic(*left*) diastolic(*middle*)and mean(*right*)blood pressures before and after valsartan monotherapy
 Mean ± SD and individual values are shown.
 VAL = valsartan.

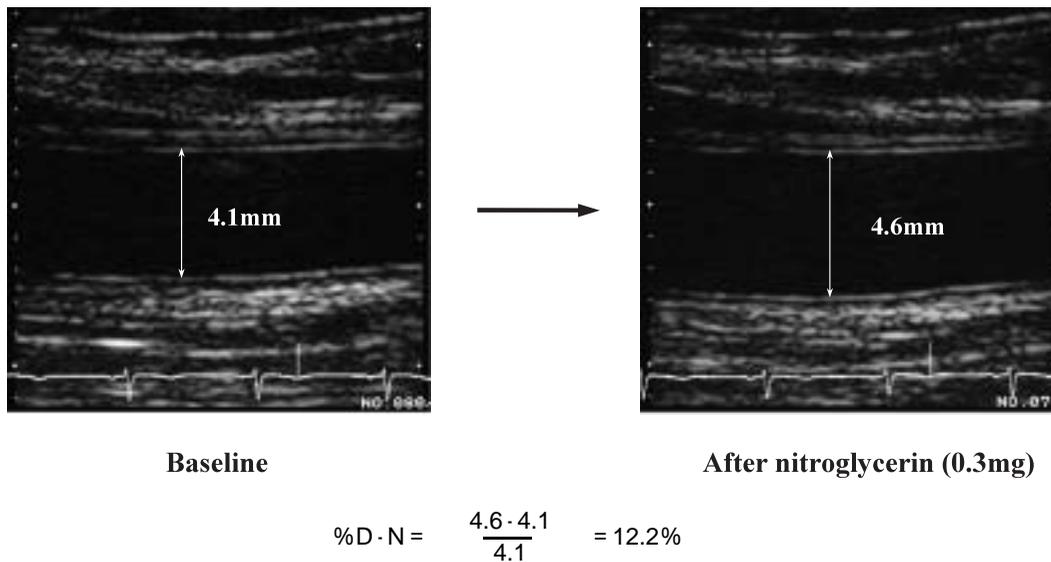


Fig. 2 Representative case for the determination of brachial artery dilation in response to nitroglycerin spray(0.3mg)
 The method to calculate %D-N is shown.
 %D-N = change in brachial artery diameter in response to sublingual nitroglycerin.

薬バルサルタン^{1・3)}は血管平滑筋に分布する AT₁ 受容体へのアンジオテンシンの作用を妨げ降圧効果を発揮する。効果発現までの時間や降圧程度には人種、民族差がある^{4,5)}。そのため、降圧効果の判定には数週

間も時間を要する。降圧効果をあらかじめ予測することができれば、治療薬の選択や用量の設定をより適切に行うことができ、降圧治療を的確かつ効率的に進めることができると考えられる。

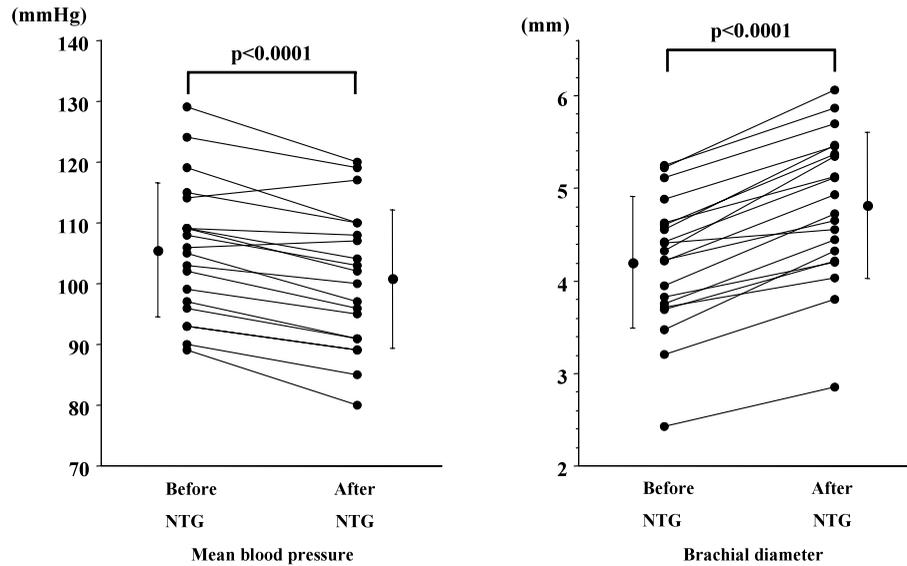


Fig. 3 Changes in mean blood pressures(*left*)and brachial artery diameter(*right*)before and after nitroglycerin spray(0.3 mg)
 Mean \pm SD and individual values are shown.
 NTG = nitroglycerin.

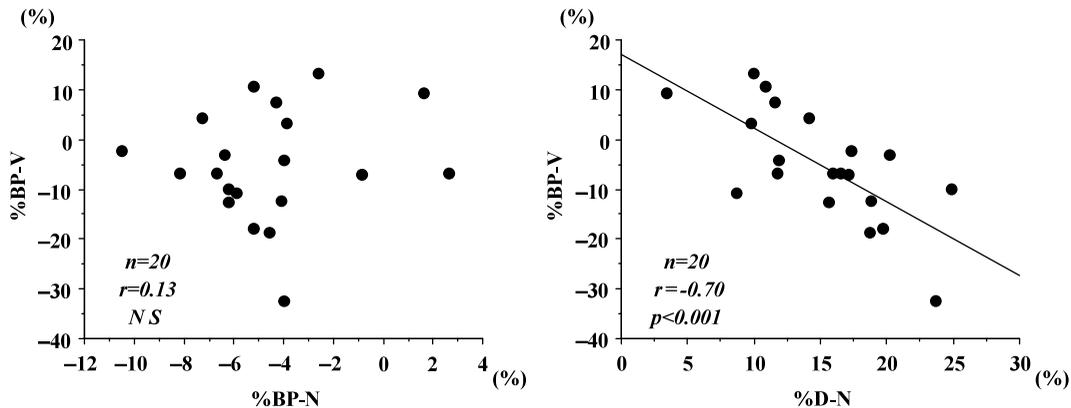


Fig. 4 Relationship between the changes in mean blood pressure in response to sublingual nitroglycerin(%BP-N)and the changes in mean blood pressure in response to valsartan oral administration(%BP-V)(*left*) and relationship between %D-N and %BP-V(*right*)
 Other abbreviation as in Fig. 1.

ニトログリセリンの血管拡張反応がバルサルタンの降圧効果とよく対応した機序については不明の点も多い。ニトログリセリンは平滑筋を直接拡張する。ニトログリセリン投与による上腕動脈径の増加は血管平滑筋の弛緩能を示す。アンジオテンシン 受容体拮抗薬による血圧低下は、アンジオテンシン による平滑筋収縮の抑制が関与する^{12,13}。ニトログリセリンによる上腕動脈径の増加が少ない例は平滑筋の“弛緩不全”により、内皮障害での内皮由来一酸化窒素シンターゼ

の低下による一酸化窒素産生そのものの減少に加え、一酸化窒素による血管平滑筋の弛緩刺激への反応が低下していると考えられる。ニトログリセリンによる急性期の上腕動脈径の変化とバルサルタンによる慢性期の血圧変化の強い相関は、ともに平滑筋の不全度を反映すると考えられる。高血圧患者では、血管内皮機能が導管機能を持つ中動脈でも小動脈・抵抗血管でも低下していることが示されている。我々の今回の結果は、高血圧患者では中動脈と小動脈の両方に平滑筋の弛緩

不全が存在する可能性を示すものと考えられる。

ニトログリセリンによる血圧低下とバルサルタンによる血圧低下に関係がみられないのは、急性期と慢性期の違いのほかに降圧機構の相違のためでもあろう。ニトログリセリンによる速やかな血圧低下は、静脈系の拡張による静脈灌流の低下が関与する¹⁴⁾。一方、バルサルタンによる血圧低下は、アンジオテンシンによる平滑筋収縮、アルドステロン活性化による体液貯留、平滑筋増殖による血管再構築などを抑制することが関与し緩徐な降圧がみられる¹²⁾。

今回の研究で、ニトログリセリンが血管平滑筋に直接働いて血管を拡張させることが、レニン・アンジオテンシン系に働く降圧薬に対する慢性的な血管の反応を予測することに結びついた可能性が示された。今後、本法がCa拮抗薬など、異なる作用機構を持つ降圧薬の慢性効果を予測することも可能か、さらに検討する必要がある。ニトログリセリンによる反応が悪ければ、体液貯留や血管再構築に好ましい効果が期待できても、バルサルタン単独での十分な降圧を期待しにくい可能性がある。速やかな降圧が心血管系合併症の予防

に有効であるから¹⁵⁾、ニトログリセリンによる反応が悪ければ治療抵抗例として初めから降圧薬を2剤でスタートすることも有効な治療法と考えられる。本法は、とくに治療抵抗性が予測される高血圧患者の降圧効果をあらかじめ予測するうえで有用性が期待されると考えられる。また、本研究では、高齢者・臓器障害合併例・動脈硬化性疾患合併例は対象から除外したが、今後、このような対象においても同様の血管反応性の推移が得られるのか検討する必要がある。

結 論

高周波超音波法を用いたニトログリセリン投与による上腕動脈血管拡張反応の超音波計測は、バルサルタンの降圧効果の予測に役立つ可能性がある。

付 記

本研究は、文部科学省科学研究費(No. 10358020)ならびに厚生労働省循環器病委託研究費(No. 14公-3)の助成を受けて行った。

要 約

目的: 降圧薬の効果には個人差があり、また十分な効果発現に4-8週を要することがある。効果をあらかじめ予測する検査法は治療薬の選定や容量設定に貢献する。ニトログリセリン投与による上腕動脈血管拡張反応の程度を高周波超音波を用いて計測し、アンジオテンシンタイプ1受容体拮抗薬であるバルサルタンの降圧効果の予測に有用かどうかを検討した。

方法: 当科を受診した未治療で臓器障害のない高血圧患者で同意が得られた20例(平均年齢55歳)を対象とした。降圧治療開始前にニトログリセリン投与前後での上腕動脈径を計測し、投与前後での血管径の差を投与前の血管径で除したものを拡大率(%D-N)として算出した。計測には、超音波診断装置日立製EUB8000と独自に開発した15MHz電子リニア型探触子を用い、右上腕動脈を描出し収縮末期における血管径を計測した。その後、ニトログリセリンスプレーの1回噴霧(0.3mg)を行い、同部位の血管径を計測した。また、ニトログリセリン投与による平均血圧値の変化率(%BP-N)を求めた。その後、バルサルタン40-80mgを3-6ヵ月間(平均132日)投与した。投与前後の平均血圧値から治療による平均血圧値の変化率(%BP-V)を算出した。

結果: バルサルタンによる降圧治療前後で、収縮期血圧は 138 ± 13 から 130 ± 17 mmHgへ、拡張期血圧は 83 ± 11 から 78 ± 11 mmHgへと有意に下降した(ともに $p < 0.05$)。%D-Nは、%BP-Vと良好に相関した($r = -0.70, p < 0.001$)。%BP-Nと%BP-Vとの間には有意な相関はみられなかった($r = 0.13, p = 0.58$)。

結論: ニトログリセリンが血管平滑筋に直接働いて血管を拡張させることが、レニン・アンジオテンシン系に働く降圧薬の効果を予測する可能性が示された。

文 献

- 1) Croom KF, Keating GM: Valsartan: A review of its use in patients with heart failure and/or left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; **4**: 395 - 404
- 2) Thomas MC, Johnston CI: Valsartan. *J Drug Eval* 2004; **2**: 67 - 101
- 3) McInnes GT: Clinical advantage of valsartan. *Cardiology* 1999; **91**(Suppl 1): 14 - 18
- 4) Langtry HD, McClellan KJ: Valsartan/hydrochlorothiazide. *Drugs* 1999; **57**: 751 - 755
- 5) Ferdinand KC: Recommendations for the management of special populations: Racial and ethnic populations. *Am J Hypertens* 2003; **16**: 50S-54S
- 6) Corea L, Cardoni O, Fogari R, Innocenti P, Porcellati C, Provvidenza M, Meilenbrock S, Sullivan J, Bodin F: Valsartan, a new angiotensin antagonist for the treatment of essential hypertension: A comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1996; **60**: 341 - 346
- 7) Ghiadoni L, Huang Y, Magagna A, Buralli S, Taddei S, Salvetti A: Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2001; **19**: 547 - 551
- 8) Yamada S, Mikami T, Nishihara K, Mitake T, Izumi M, Yoshida N, Hanaoka A, Wu D, Komuro K, Onozuka H, Fujii S, Kitabatake A: Measuring medium-sized muscular arteries using a novel broadband 15-MHz linear array probe. *J Med Ultrason* 2003; **30**: 177 - 185
- 9) Onozuka H, Fujii S, Mikami T, Yamada S, Ishimori N, Shimizu T, Furumoto T, Nakai Y, Komuro K, Nishihara K, Okamoto H, Kitabatake A: In vivo echocardiographic detection of cardiovascular lesions in apolipoprotein E-knockout mice using a novel high-frequency high-speed echocardiography technique. *Circ J* 2002; **66**: 272 - 276
- 10) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R, for the International Brachial Artery Reactivity Task Force: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 257 - 265
- 11) Furumoto T, Fujii S, Nishihara K, Yamada S, Komuro K, Goto K, Onozuka H, Mikami T, Kitabatake A, Sobel BE: Maladaptive arterial remodeling with systemic hypertension associated with increased concentrations in blood of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1). *Am J Cardiol* 2004; **93**: 997 - 1001
- 12) Martin J, Krum H: Role of valsartan and other angiotensin receptor blocking agents in the management of cardiovascular disease. *Pharmacol Res* 2002; **46**: 203 - 212
- 13) Oparil S, Silfani TN, Walker JF: Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 287 - 294
- 14) Hill NS, Antman EM, Green LH, Alpert JS: Intravenous nitroglycerin: A review of pharmacology, indications, therapeutic effects and complications. *Chest* 1981; **79**: 69 - 76
- 15) 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, for the VALUE trial group: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; **363**: 2022 - 2031