

腎実質性高血圧症入院患者における Nitrendipine の 血圧日内変動に及ぼす影響

—携帯型自動血圧計による検討—

出浦照國*¹ 宮崎三弘*² 内田健三*³ 阪口勝彦*⁴ 河野雄平*⁵

Effects of nitrendipine on circadian variation of blood pressure in inpatients with renal parenchymal hypertension : assessment by ambulatory blood pressure monitoring

Terukuni IDEURA*¹, Mitsuhiro MIYAZAKI*², Kenzou UCHIDA*³,
Katsuhiko SAKAGUCHI*⁴, and Yuhei KAWANO*⁵

*¹Division of Nephrology, Showa University Fujigaoka Hospital, Kanagawa, *²Miyazaki Clinic (At the time of conducting this clinical study : Department of Internal Medicine, Mito General Hospital, Hitachi Ltd.), Ibaraki, *³Division of Endocrinology, Kanazawa Medical University Hospital, Ishikawa, *⁴Department of Internal Medicine, Sumitomo Hospital, Osaka, *⁵Division of Hypertension and Nephrology, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Objective : To study the effect of once-daily administration of a nitrendipine tablet 10 mg on 24-hour ambulatory blood pressure in inpatients with renal parenchymal hypertension.

Methods : Sixteen patients participated in the present study, and one patient was withdrawn because the baseline office blood pressure was less than 140/90 mmHg. In the baseline period, ambulatory blood pressure was monitored every 30 minutes for 30 hours. After the baseline measurement, nitrendipine 10 mg was orally administered once daily every morning for 7 days. The 30-hour ambulatory blood pressure monitoring was repeated after Day 6.

Results : Fifteen patients (aged 64.9 ± 15.0 years) completed the study protocol. Baseline office blood pressure was $157.9 \pm 17.5/84.7 \pm 12.5$ mmHg (mean \pm SD). Nitrendipine 10 mg tablets significantly reduced both systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) at least for 11 hours after administration compared with those at baseline. The rate of "Decrease" (reduction in blood pressure $\geq 20/10$ mmHg and/or achieved blood pressure $< 140/90$ mmHg at trough point) was 60.0% (9/15). Eleven patients were considered as effective cases at peak point (maximal reduction in blood pressure $\geq 20/10$ mmHg). The rate of "Decrease" in effective cases at peak point was 72.7% (8/11).

Conclusion : These results suggest that a once-daily administration of nitrendipine 10 mg tablets is effective for the 24-hour control of blood pressure in patients with renal parenchymal hypertension.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 434-441.

Key words : nitrendipine, hypertension, renal, circadian variation of blood pressure, non-dipper

背 景

現在、高血圧の分野でも時間生物学 (chronobiology) の

概念が注目されてきており、血圧の日内変動の研究が進むにつれて、夜間血圧、早朝血圧のコントロールの重要性が明らかになった。それに従い、降圧薬を用いた薬物治療に

*¹ 昭和大学藤が丘病院内科(腎臓), *² 宮崎クリニック(試験実施時:株式会社日立製作所水戸総合病院内科), *³ 金沢医科大学病院内分泌内科, *⁴ 財団法人住友病院内科, *⁵ 国立循環器病センター高血圧腎臓内科 (平成 16 年 4 月 30 日受理)

においても血圧の日内変動を考慮した治療が必要となってきた。

携帯型自動血圧計(ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)を用いた血圧測定は、外来診察室で測定される随時血圧に比べ、より多くの時点における血圧値が得られ、夜間血圧や早朝血圧の測定も可能である。過去にABPMを用いた臨床試験が数多く実施されてきたが、その臨床試験の多くが本態性高血圧症の外来患者を対象とするものであった。

腎実質性高血圧症は、二次性高血圧症のなかで最も頻度が高く、その半数以上を占める¹⁾。また、腎障害などの臓器障害を伴う高血圧患者では夜間の血圧が下降しない non-dipper 例が多いといわれている²⁾。non-dipper 例は、昼間血圧および夜間血圧の時間設定により大きく異なるが、本態性高血圧症では 17%³⁾あるいは 40%⁴⁾と報告されており、腎障害を伴う高血圧症の non-dipper 例はさらに多いことが予想される。生命予後をみると、non-dipper 例は同じ高血圧例でありながら、dipper 例に比べて脳卒中、心筋梗塞などの脳心血管合併症を発症しやすいと報告されており⁵⁾、降圧治療を行う際も、外来診察室での随時血圧測定とともに、ABPM などを用いて測定した夜間および早朝血圧を含めた 24 時間血圧に対する降圧薬の降圧効果を検討することが重要である。しかし、現在までに腎実質性高血圧症の入院患者における降圧薬の 24 時間血圧への影響についてほとんど検討がなされていない。

そこで今回、腎実質性高血圧症の入院患者を対象に、ジヒドロピリジン系の持続性カルシウム拮抗薬である nitrendipine の 1 日 1 回投与による 24 時間血圧への影響をエー・アンド・ディ社の ABPM(レコーダ: TM-2421, プロセッサ: TM-2021)を用いて検討した。

対象と方法

1. 対象

すでに腎生検や腎画像診断などで原疾患が確定している患者、または、すでに腎機能障害(血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以上またはクレアチンクリアランス 80 ml/min 未満)が認められ、病歴などから腎実質性高血圧症と診断された 20 歳以上の患者のうち、nitrendipine 非服薬における ABPM 装着日の血圧が収縮期血圧(systolic blood pressure: SBP) 140 mmHg 以上または拡張期血圧(diastolic blood pressure: DBP) 90 mmHg 以上の入院(nitrendipine 非服薬における ABPM 測定開始日から服薬時における

ABPM 測定終了日まで)患者を対象とした。

ただし、透析療法実施中の患者および劇症肝炎、肝硬変、肝腫瘍、出血傾向や意識障害を伴う肝不全、6 カ月以上遷延する黄疸のいずれかを合併する患者は除外した。

なお、本試験を開始する前に、被検者が試験に適合することを確認したうえで、被検者本人に同意説明文書を用いて十分に説明を行い、被検者本人の自由意思による同意を文書で得た。

2. 方法

まず、nitrendipine 未服薬の状態ですべての随時血圧を測定した後、ABPM を 2 日間装着し、30 分ごとに 30 時間にわたり計 61 回の血圧・脈拍数の測定を行った(観察期)。

血圧日内変動測定終了の翌日から nitrendipine 10 mg 錠を 1 日 1 回朝食後に 7 日間服薬した。服薬開始から 6 日目に随時血圧を測定した後、ABPM を 2 日間装着し、同様に 30 分ごとに 30 時間にわたり、計 61 回の nitrendipine 服薬時の血圧・脈拍数の測定を行い試験終了とした(治療期)。

治療期の ABPM の装着は 6 日目としたが、被検者の都合によりそれ以前に測定する場合でも、4 日目以降に実施することとした。

なお、血圧日内変動の測定は治療前後でほぼ同時刻に行い、身体活動もほぼ同一となるように指導した。

A. 併用薬

1) 併用禁止薬剤

Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、AII 拮抗薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬を使用している場合は、被検者の同意を得た後、nitrendipine 服薬開始 7 日以上前から使用を中止した。

2) 併用可能薬

Nitrendipine 服薬 4 週間以上前から継続している利尿薬は継続使用できるが、服薬開始 2 日前から 7 日目までは用法および用量を変更しないこととした。

Nitrendipine の薬物動態に影響を与えらるシメチジン、HIV プロテアーゼ阻害薬、リファンピシンを併用する場合は、服薬開始 2 日前から 7 日目までは用法および用量を変更しないこととした。

その他の薬剤は併用可能とした。

B. 評価方法

1) 24 時間自由行動下血圧の平均値

観察期および治療期の 24 時間自由行動下血圧の平均値を算出した。24 時間自由行動下血圧の算出にあたっては、治療期の ABPM 装着日の nitrendipine 服薬後 4.5 時間か

Table 1. Criteria for evaluation of antihypertensive effects

	Decreased	Slightly decreased	Unchanged	Elevated
SBP(mmHg)	≤ -20.0	$-20.0 < \leq -10.0$	$-10.0 < < 10.0$	$10.0 \leq$
DBP(mmHg)	≤ -10.0	$-10.0 < \leq -5.0$	$-5.0 < < 5.0$	$5.0 \leq$
MBP(mmHg)	≤ -13.0	$-13.0 < \leq -7.0$	$-7.0 < < 7.0$	$7.0 \leq$

ら 28 時間までの血圧値の平均値および同時間帯の観察期における血圧値の平均値を算出し、治療期の血圧値の観察期に対する効果を paired t test により検討した。

2) 血圧値の推移

観察期および治療期において 30 分ごとに血圧を測定し、血圧値の平均値を各測定時間ごとに検討を行った。

なお、ABPM の時系列データについては、混入した外れ値の影響を減少させる目的で血圧値の前後 3 ポイントの平滑化を行った⁶⁾。ただし、データの平滑化にあたっては、その後の nitrendipine 服薬の影響を防ぐため、服薬後 23 時間の血圧値については、当該ポイント、直前の 3 ポイントおよび直後の 2 ポイント、服薬後 23.5 時間の血圧値については、当該ポイント、直前の 3 ポイントおよび直後の 1 ポイント、服薬後 24 時間の血圧値については当該ポイントおよび直前の 3 ポイントの血圧値を用い平滑化を行った。

3) Trough 時点の降圧効果の検討

2002 年 1 月 28 日に改訂された「降圧薬の臨床評価に関する原則」⁷⁾では降圧効果の評価には trough 時の血圧値を用いるよう記載されていることから、trough 時の降圧効果を検討した。服薬後 24 時間の時点をと trough 時点とした。

「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン」⁸⁾の降圧度判定基準の「下降」例(SBP 20 mmHg 以上かつ DBP 10 mmHg 以上低下した症例。SBP と DBP の降圧度が一致しない場合は平均血圧(mean blood pressure: MBP)が 13 mmHg 以上低下した症例)に加え、SBP が 140 mmHg 未満かつ DBP が 90 mmHg 未満に下降した症例を「正常化」例とし、「正常化」例および「下降」例を合わせた例数の割合を算出した。

降圧度判定基準を Table 1 に示した。

4) Peak 時「下降」例における降圧効果の検討

各症例の ABPM による測定開始時点から服薬後 12 時間までの間で、観察期と治療期の MBP の差が最も大きい時点を薬物血中濃度が最も高いと推定される時間帯(peak 時)とし、各症例の peak 時点の降圧の程度をあらかじめ Table 1 に定めた基準に従い求めた。また、nitrendipine の腎実質性高血圧症に対する血圧日内変動をより明確に検

討するために、peak 時に「下降」を示した症例(peak 時「下降」例)を nitrendipine に対し反応を示した症例と考え、上記 2)、3)と同様の評価を行った。

5) Non-dipper 例における降圧効果の検討

各症例の観察期の昼間血圧(12:00~21:00)および夜間血圧(0:00~5:00)における個々の MBP から non-dipper 例を選び出し、non-dipper 例の降圧効果の検討を行った。Non-dipper 例は、夜間血圧/昼間血圧 ≥ 0.9 と設定した。

6) 有害事象の評価項目

有害事象および副作用の発現率を算出した。

なお、本試験は、ヘルシンキ宣言の精神、薬事法および関連規制法規ならびに医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の内容(平成 9 年 3 月 13 日、中央薬事審議会答申)を遵守し、平成 11 年 12 月から平成 14 年 7 月にかけて実施した。

結 果

全症例の背景を Table 2 に示した。男性が 10/15 例(66.7%)で多かった。年齢の平均は 64.9 ± 15.0 歳で比較的高齢の患者が多かった。腎実質性高血圧症の原疾患名は糖尿病性腎症が 8/15 例(53.3%)と多く、次いで慢性糸球体腎炎が 5/15 例(33.3%)であった。試験開始前に降圧薬が投与されていた症例は 13/15 例(86.7%)であった。観察期の随時血圧に関しては SBP/DBP の平均は $157.9 \pm 17.5/84.7 \pm 12.5$ mmHg であった。

1. 降圧効果

A. 24 時間自由行動下血圧の平均値

観察期および治療期の 24 時間自由行動下血圧の平均値を Table 3 に示した。

SBP および DBP はそれぞれ 151.4 ± 3.9 から 141.9 ± 4.4 mmHg へ($p < 0.05$)、 89.6 ± 3.1 mmHg から 83.0 ± 3.2 mmHg へ($p < 0.01$)と有意に下降した。

B. 血圧値の推移

Fig. 1 に測定 1 日目の服薬時を起点(0 時間)とした 15 例の平均の血圧変化を 1 時間ごとに経時的に示した。投与後の血圧値については SBP、DBP とも 11 時間後までは観察

Table 2. Characteristics of patients at entry to the study

		Number (%)	Mean \pm SD
Number of participants		15 (100.0)	
Sex	Male	10 (66.7)	
	Female	5 (33.3)	
Age (years)	30~39	2 (13.3)	
	40~49	0 (0.0)	
	50~59	3 (20.0)	
	60~69	3 (20.0)	
	70~79	5 (33.3)	
	80~89	2 (13.3)	
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	~19.9	1 (6.7)	64.9 \pm 15.0
	20.0~23.9	9 (60.0)	
	24.0~	5 (33.3)	
			23.5 \pm 2.8
Primary disease	Chronic glomerulonephritis	5 (33.3)	
	IgA nephropathy	1 (20.0)	
	Focal glomerular sclerosis	1 (20.0)	
	Unknown	3 (60.0)	
	Diabetic nephropathy	8 (53.3)	
	Benign nephrosclerosis	1 (6.7)	
	Gouty nephropathy	1 (6.7)	
Duration of hypertension (months)	0~12	4 (26.7)	
	13~72	4 (26.7)	
	73~	7 (46.7)	
Antihypertensive medications before enrollment	No	2 (13.3)	
	Yes	13 (86.7)	
SBP (mmHg)	~139	0 (0.0)	
	140~149	9 (60.0)	
	150~159	1 (6.7)	
	160~169	2 (13.3)	
	170~	3 (20.0)	
			157.9 \pm 17.5
DBP (mmHg)	~79	4 (26.7)	
	80~89	5 (33.3)	
	90~99	4 (26.7)	
	100~	2 (13.3)	
			84.7 \pm 12.5

Table 3. Average 24-hour ambulatory blood pressure

	N	Baseline (Mean \pm SE)	Treatment period (Mean \pm SE)	p
SBP (mmHg)	15	151.4 \pm 3.9	141.9 \pm 4.4	p < 0.05
DBP (mmHg)	15	89.6 \pm 3.1	83.0 \pm 3.2	p < 0.01

期の血圧値に比し有意 ($p < 0.05$) に下降し、その後も翌日の服薬前まで安定した持続的降圧効果が認められた。

C. Trough 時の降圧効果

服薬後 24 時間の trough 時点の降圧効果は 140/90 mmHg 未満に下降した「正常化」例および「下降」例を合わせると 9/15 例 (60.0%) であった。

各症例の trough 時の観察期および治療期の血圧値とその差を降圧効果と併せて Table 4 に示した。

D. Peak 時「下降」例における検討

各症例の peak 時の観察期および治療期の血圧値とその差を降圧効果と併せて Table 5 に示した。Peak 時「下降」例は 11/15 例 (73.3%) であった。

1) Peak 時「下降」例と「非下降」例の背景

Table 6 に peak 時「下降」例および peak 時「非下降」例の背景を示した。Peak 時「下降」例の年齢、BMI、観察期の SBP/DBP の平均については、それぞれ 63.4 \pm 13.2 歳、23.5

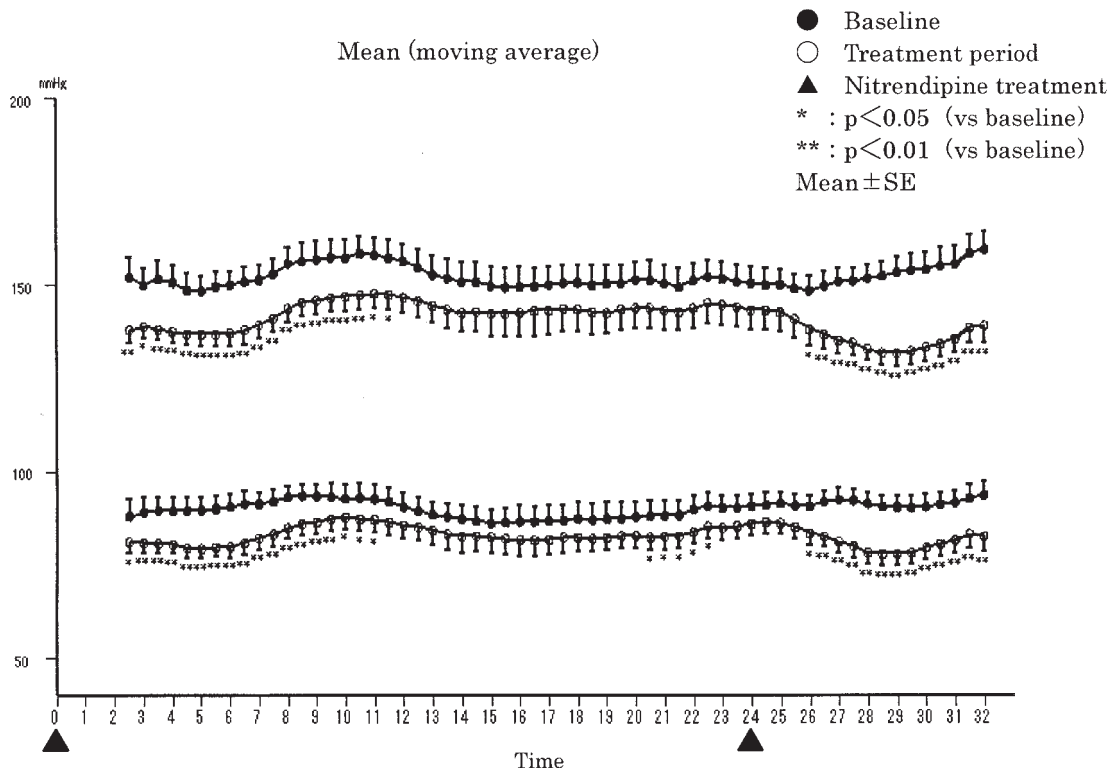


Fig. 1. SBP and DBP changes in 15 subjects

Table 4. Antihypertensive effects at trough in each subject

Age (year)	Trough point						Grade of effect*	Normalized case†
	SBP(mmHg)			DBP(mmHg)				
	Baseline	Treatment	Δ^\ddagger	Baseline	Treatment	Δ^\ddagger		
54	126.3	128.3	-1.9	95.7	88.8	6.9	3	0
65	185.0	187.0	-2.0	98.5	83.8	14.8	2	1
68	153.3	138.8	14.5	101.5	73.3	28.3	1	0
35	159.8	144.3	15.5	118.5	105.3	13.3	1	1
75	180.5	205.3	-24.8	98.5	108.3	-9.8	4	1
78	131.3	131.0	0.3	92.3	85.3	7.0	3	0
53	145.0	130.5	14.5	75.0	79.8	-4.8	3	0
84	140.7	154.8	-14.1	75.7	80.0	-4.3	4	1
77	168.3	139.5	28.8	73.3	74.5	-1.3	2	0
63	156.5	146.3	10.3	98.3	100.0	-1.8	3	1
74	157.3	117.5	39.8	93.5	74.5	19.0	1	0
55	153.5	139.3	14.3	91.0	84.0	7.0	2	0
83	142.5	135.3	7.3	71.3	71.0	0.3	3	0
39	149.0	134.8	14.3	104.0	95.8	8.3	2	1
70	128.8	138.0	-9.3	100.0	99.0	1.0	3	1

* 1 : Decreased, 2 : Slightly decreased, 3 : Unchanged, 4 : Elevated

† 0 : Normalized(blood pressure became below 140/90 mmHg at trough point), 1 : Not normalized

‡ Baseline - Blood pressure in treatment period

Underline : Dipper

$\pm 3.0 \text{ kg/m}^2$, $158.7 \pm 20.0/85.1 \pm 11.8 \text{ mmHg}$ であり, peak 時「非下降」例ではそれぞれ 69.0 ± 21.0 歳, $23.3 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$, $155.5 \pm 8.7/83.5 \pm 16.1 \text{ mmHg}$ と差は認められなかった。

2) 血圧値の推移

観察期および治療期の各測定時刻における peak 時「下降」例 11 例の平均の血圧値の推移を測定 1 日目の服薬時を起点(0 時間)として Fig. 2 に示した。

Table 5. Antihypertensive effects at peak in each subject

Age (year)	Peak point						Grade of effect*
	SBP(mmHg)			DBP(mmHg)			
	Baseline	Treatment	Δ^{\ddagger}	Baseline	Treatment	Δ^{\ddagger}	
54	133.0	104.0	29.0	92.6	69.1	23.4	1
65	179.3	149.4	29.9	94.8	82.4	12.4	1
68	159.4	126.6	32.9	85.0	66.7	18.3	1
35	168.3	137.3	31.0	126.1	90.9	35.3	1
75	188.0	150.0	38.0	95.3	80.0	15.3	1
78	131.1	110.3	20.9	101.3	71.3	30.0	1
53	156.4	135.0	21.4	91.1	73.3	17.9	1
84	154.6	144.7	9.9	84.0	70.3	13.7	2
77	173.3	136.9	36.4	78.0	59.7	18.3	1
63	147.6	129.2	18.4	100.0	74.2	25.8	1
74	171.9	125.7	46.1	86.1	61.7	24.4	1
55	159.8	126.1	33.7	93.8	72.9	20.9	1
83	134.4	137.7	-3.3	75.1	71.7	3.4	3
39	157.6	148.4	9.2	102.8	96.4	6.4	2
70	140.4	133.3	7.1	98.0	92.3	5.7	3

* : 1 : Decreased, 2 : Slightly decreased, 3 : Unchanged, 4 : Elevated

 \ddagger : Baseline - Blood pressure in treatment period

Underline : Dipper

Table 6. Characteristics of effective cases and non-effective cases at peak point

	Effective cases at peak point (n=11)	Non-effective cases at peak point (n=4)
Sex (male/female)	6/5	4/0
Age (years)	63.4 ± 13.2	69.0 ± 21.0
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 3.0	23.3 ± 2.7
SBP (mmHg)	158.7 ± 20.0	155.5 ± 8.7
DBP (mmHg)	85.1 ± 11.8	83.5 ± 16.1

Values are expressed as means ± SD.

服薬後の血圧値については SBP で服薬後 14 時間, DBP で服薬後 12 時間までは観察期の血圧値に比し有意 ($p < 0.05$) に下降し, その後も翌日の服薬前まで多くの時間帯で有意に下降した。

3) Trough 時の降圧効果

Peak 時「下降」例 11 例における服薬後 24 時間の trough 時点の降圧効果は, 140/90 mmHg 未満に低下した「正常化」例および「下降」例を合わせると 8/11 例 (72.7%) であった。

E. Non-dipper 例における trough 時の降圧効果

本試験における non-dipper 例は 12/15 例 (80.0%) であった。

Non-dipper 例における服薬後 24 時間の trough 時点の降圧効果は, 140/90 mmHg 未満に低下した「正常化」例および「下降」例を合わせると 7/12 例 (58.3%) であった。また, non-dipper 例における peak 時「下降」例 9 例の trough 時点の降圧効果は, 「正常化」例および「下降」例を合わせると 6/9 例 (66.7%) であった。

2. 有害事象および副作用

治療期に発現した有害事象は湿疹, 腹部膨満感, 頭痛, 感冒, ふらつき (感) の 5 件 (5 例) であった。このうち nitrendipine との因果関係の否定しえない有害事象 (副作用) はふらつき (感) の 1 件 (1 例) であった。

なお, 治療期に発現した有害事象の発現率は 33.3% (5/15 例) で, 副作用発現率が 6.7% (1/15 例) であった。

考 察

現在, 高血圧患者を対象として大規模臨床試験が数多く実施され⁹⁻¹⁴⁾, evidence-based medicine (EBM) に基づく降圧治療の質が求められるようになった。現在のわが国の高血圧患者は 700 万人に及ぶ¹⁵⁾ が, 患者のもつ特性は様々であり, 個々の患者ごとに治療方針は異なる。したがって, 降圧治療の際には個々の患者における evidence を把握する必要がある。

JNC VII¹⁶⁾ および 2003 ESH-ESC¹⁷⁾ によると, 腎機能障

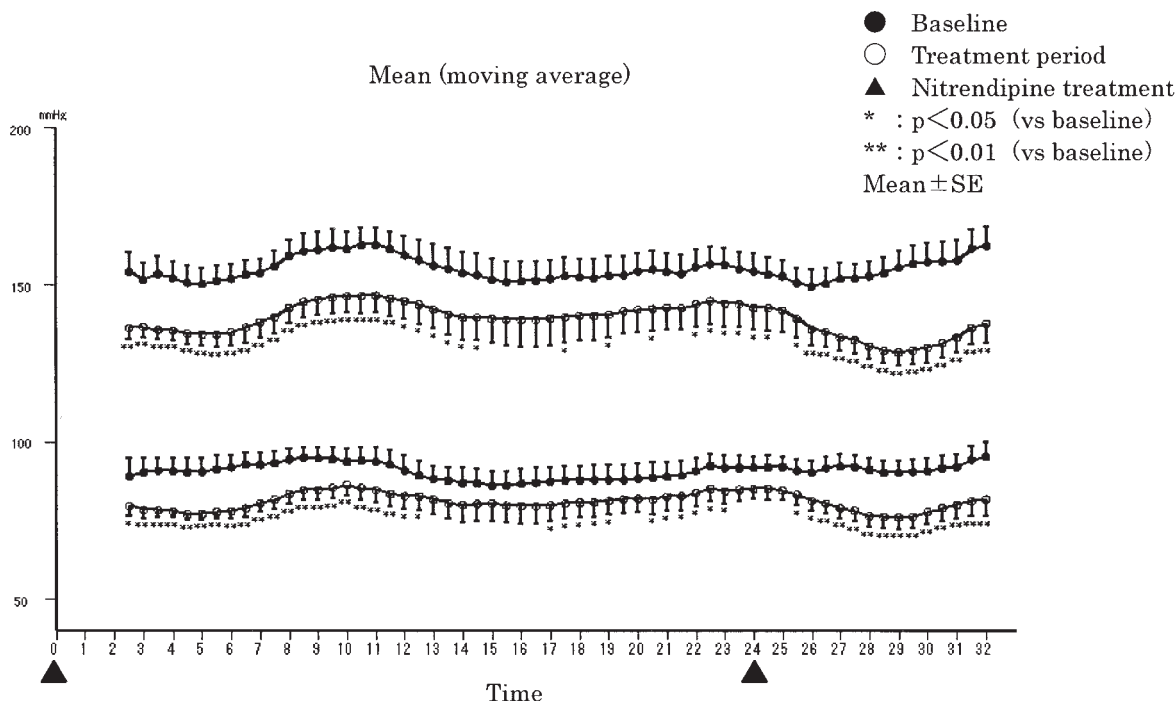


Fig. 2. SBP and DBP changes in 11 subjects estimated as effective cases at peak point

害を伴う高血圧患者では、治療目標血圧値 130/80 mmHg 未満の厳格な血圧コントロールが必要であるとされている。また、腎障害には J カーブは存在せず、血圧は低くコントロールするほうが腎生存率は高いとされている¹⁸⁾。腎実質性高血圧症の血圧日内変動については、腎機能の低下とともに夜間降圧が障害され、さらに腎機能が低下して末期腎不全に至ると、夜間の降圧は消失する¹⁹⁾。Timio ら²⁰⁾は、腎機能障害を有する高血圧患者のうち、夜間降圧障害を伴う群では夜間降圧群と比較し腎機能障害の進行がより速いことを報告しており、腎障害患者の血圧は低くコントロールすることが重要である。そこで今回、腎実質性高血圧症例に対する nitrendipine の 24 時間血圧への影響を、入院患者を対象として詳細な検討を行った。

今回検討された 15 例の 24 時間自由行動下血圧の平均値 (Table 3) に関しては観察期 $151.4 \pm 3.9/89.6 \pm 3.1$ mmHg から治療期 $141.9 \pm 4.4/83.0 \pm 3.2$ mmHg と SBP, DBP ともに有意に下降した。24 時間血圧測定値の平均値は、随時血圧より高血圧の予後の評価をするうえで有用性が高いといわれている²¹⁾。また、降圧治療の臨床的判断は 24 時間血圧平均値で行うのが望ましい¹⁷⁾とされており、今回の検討で、nitrendipine がこの 2 点において有用性を有していることが示された。

まず、15 例について全体的な効果を見ると (Fig. 1)、服薬後 24 時間の trough 時付近まで比較的良好な降圧効果が

認められており、trough 時点では「正常化」例および「下降」例を合わせると 9/15 例 (60.0%)、non-dipper 例においては 7/12 例 (58.3%) であり、24 時間の有効性を有する薬剤であると判断できる。

そこで次に、nitrendipine に対する反応が異なるグループ別に血圧変動をみるのが重要であると考え、個々の症例における血圧値の推移について検討したところ、服薬から 24 時間後まで nitrendipine に全く反応を示さない症例が見受けられた。このような症例は、peak 時に「下降」を示さなかった 4 症例と一致していた。そのため、この 4 症例を除いて、有効例がどのような日内変動を辿るかを検討してみた。

Peak 時「下降」例のみで血圧推移について検討を行ってみると、15 例の平均が服薬後 11 時間までしか有意に下降していなかった (Fig. 1) のに対し、peak 時「下降」例は服薬後 24 時間までほとんどの時間帯で有意に下降していた (Fig. 2)。また、trough 時の降圧効果についても「正常化」例および「下降」例を合わせると 8/11 例 (72.7%)、non-dipper 例においては 6/9 例 (66.7%) と peak 時であっても腎実質性高血圧症で降圧をみない例があることは興味深い。今後、本態性高血圧症との相違点を見出すことが重要であると思われる。さらに個々について詳細な検討を加えることで、その個人差の背景にある要因に興味を持たれる。

本試験の投与期間は1週間と短期間であり、投与6日後と7日後にABPMを用いた24時間血圧より評価を行ったが、降圧薬治療においては患者の反応性を観察し、無反応例に対しては早い段階で薬剤の変更、追加を検討する必要があるのかどうか、さらに2週間、4週間の投与効果を検討してみたい。

また、年齢、性、BMIでは差をみなかったが、食塩摂取量や腎機能との関連性も検討される必要があると考えられた。

結 論

本試験の結果より、nitrendipineは腎実質性高血圧症患者に対し、また、少数例であるがnon-dipper例についても確実な降圧効果を示し、nitrendipineは、本態性高血圧症のみならず腎実質性高血圧症に対しても24時間にわたり降圧効果が維持され、降圧治療の質を高める薬剤であると考えられた。

また、24時間の観察で無反応例があることも明らかになり、このような点から腎実質性高血圧症の、これまで不明であった側面を見出す必要性を考えさせる結果であった。

文 献

- Kaplan NM. Hypertension in the population at large. Kaplan's Clinical Hypertension (ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 1-24.
- 桑島 巖. より上手な降圧コントロール[より上手な血圧コントロールのために]夜間血圧はどう評価すべきか. 臨床と薬物治療 1995; 14(2): 159-161.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet 1988; 2(8607): 397.
- Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. J Hypertens 1991; 9(Suppl 8): S 42-44.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 1994; 24(6): 793-801.
- 島田和幸, 今井 潤, 桑島 巖, 栃久保 修, 林 博史, 河野雄平, 川崎晃一. 24時間血圧計の使用(ABPM)基準に関するガイドライン. Jpn Circ J 2000; 64(Suppl V): 1207-1248.
- 医薬審第0128001号(平成14年1月28日). 降圧薬の臨床評価に関する原則について, 2002.
- 金子好宏, 石井當男, 上田慶二, 尾前照雄, 倉持衛夫, 蔵元 築, 清水直容, 中村治雄, 春見建一, 柗山幸志郎, 藤井 潤, 吉永 馨. 降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 医薬品研究 1989; 20: 902-914.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757-764.
- Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1998; 16: 1823-1829.
- PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6,108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-1041.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-153.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. Kidney Int 2002; 61: 1086-1097.
- 桑島 巖. 長時間作用型 Ca 拮抗薬塩酸バルニジピンの血圧日内変動に及ぼす効果—大規模臨床試験 J-MUBA 最終成績—. Ther Res 1999; 20(9): 255-271.
- 国民衛生の動向 2003 年版. 財団法人厚生統計協会.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289(19): 2560-2572.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European society of Hypertension—European Society of cardiology guideline for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053.
- 伊藤貞嘉, 阿部倫明. 高血圧における腎微小循環. 血圧 1998; 5: 508-512.
- Baumgart P, Walger P, Gemen S, von Eiff M, Raidt H, Rahn KH. Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. Nephron 1991; 57(3): 293-298.
- Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. Clin Nephrol 1995; 43(6): 382-387.
- Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. Blood Press Monit 1999; 4: 249-256.