

カルシウム拮抗薬の長期降圧療法で
残存する左室肥大と左室拡張能、お
よび頸動脈伸展性の障害に関する検
討

**Studies on Residual Cardiovascular
Dysfunction in Patients Receiving
Long-Term Antihypertensive Treat-
ment of Calcium Channel Blockers :
With Special Reference to Left Ven-
tricular Hypertrophy, and Impairments
of Left Ventricular Diastolic Function
and Carotid Arterial Distensibility**

塩島功一郎
富山 博史
木村 豊
渡辺 剛毅
西川 英輔
佐久間儀広
中山 豪
石川 康朗
吉田 秀夫
道場 信孝

Koichiro SHIOJIMA, MD
Hirofumi TOMIYAMA, MD
Yutaka KIMURA, MB
Gohki WATANABE, MD
Eisuke NISHIKAWA, MD
Yoshihiro SAKUMA, MD
Tsuyoshi NAKAYAMA, MD
Yasuro ISHIKAWA, MD
Hideo YOSHIDA, MD
Nobutaka DOBA, MD, FJCC

Abstract

Residual cardiovascular dysfunctions including left ventricular hypertrophy, and impairment of left ventricular diastolic function and carotid arterial distensibility were investigated in hypertensive patients treated with calcium channel blockers for more than 1 year. Ultrasonographic examinations of the heart and carotid artery were performed in patients treated with calcium channel blocker alone for more than 1 year ($n=45$) and in age-, sex- and weight-matched control subjects ($n=29$). The following parameters were obtained: left ventricular mass index, cardiac diastolic function (A/E ratio) and carotid arterial distensibility (Distens). Hypertensive subjects were re-examined under the same conditions with the same parameters after 10 ± 5 months.

Patients with hypertension revealed no significant changes in these three parameters after 10 ± 5 months. Patients with left ventricular hypertrophy ($n=20$) revealed significant impairments in diastolic function and carotid arterial distensibility ($A/E=1.42 \pm 0.25$, $Distens=2.4 \pm 1.3\%kPa$) compared to those without left ventricular hypertrophy ($n=25$) ($A/E=1.18 \pm 0.29$, $Distens=3.8 \pm 1.7\%kPa$, $p < 0.05$). Patients without left ventricular hypertrophy had significantly impaired cardiovascular functions compared to the normal control group ($A/E=1.03 \pm 0.27$, $Distens=6.3 \pm 2.2\%kPa$, $p < 0.05$, $p < 0.01$ respectively).

Therefore, only reduction of blood pressure with calcium channel blocker may not be enough to improve cardiovascular organ damage, especially in patients with residual left ventricular hypertrophy, and such residual functional deteriorations must be corrected probably with another pharmaceutical modality.

J Cardiol 1997; 30: 73-78

帝京大学医学部附属市原病院 第三内科: 〒299-01 千葉県市原市姉崎 3426-3

The Third Department of Internal Medicine, Ichihara Hospital, Teikyo University School of Medicine, Chiba

Address for reprints: TOMIYAMA H, MD, The Third Department of Internal Medicine, Ichihara Hospital, Teikyo University School of Medicine, Anesaki 3426-3, Ichihara, Chiba 299-01

Manuscript received January 28, 1997; revised June 2, 1997; accepted June 3, 1997

Key Words**Hypertrophy (left ventricular), Calcium channel blockers, Hypertension, Carotid arteries (distensibility), Diastolic dysfunction****目 的**

Ca拮抗薬は降圧効果がより確実であり、副作用が比較的少ないことから、日常の臨床では使用頻度が最も高い降圧薬の一つとなっている。血圧高とともに左室肥大は高血圧の重症度評価における重要な指標であり、更に高血圧の治療目標の指標としてもその有用性が示されている^{2,3)}。Ca拮抗薬は降圧と同時に左室肥大も改善するが⁴⁾、Ca拮抗薬によって十分な降圧が得られていても、左室肥大が持続して存在する症例がしばしば経験される。従来、降圧療法の治療ゴールは至適血圧レベルの維持と併存する高血圧危険因子の調整が主体であり⁵⁾、心エコー図検査により左室肥大の残存が確認されても、その臨床的意義や対応に対する明確な見解は示されていない。

一方、高血圧の進展に伴って血管系の構造や機能の障害も進行し、それらは心血管疾患発症の一因となる⁶⁾。近年、高血圧に併存する血管障害は、高解像度エコー図検査により動脈内膜の性状や動脈壁の伸展性の異常として定量的に評価することが可能となった^{7,8)}。未治療高血圧においては左室肥大と血管障害の有意な関連が示されているが⁹⁾、長期の降圧療法下の左室肥大残存症例における血管障害については十分に知られていない。また、Ca拮抗薬で治療している症例で、左室肥大を認めない群での血管の形態と機能が健常群と比較してどのようであるかも不明である。

この研究では、Ca拮抗薬で長期に治療されている症例における左室肥大の有無と、左室拡張能、頸動脈内膜厚、頸動脈伸展度の状態、そして、これらの諸指標に関する健常群との差異について検討したので報告する。

対象と方法**1. 対 象**

1995年4月-1996年9月に、World Health Organization (WHO)分類で重症度I-II期と診断され、糖尿病や高脂血症などの合併症がなく、少なくとも1年以上Ca拮抗薬のみで治療され、十分な降圧(月1回の診察時血

Selected abbreviations and acronyms

A/E=mitral valve inflow ratio
 CAD_{max}=maximum carotid artery diameter
 CAD_{min}=minimum carotid artery diameter
 Distens=carotid arterial distensibility
 DBP=diastolic blood pressure
 IMT=intimal media thickness
 LVEF=left ventricular ejection fraction
 LVMI=left ventricular mass index
 SBP=systolic blood pressure

圧の1年間の平均値が140/90 mmHg以下)が得られている45例(男性29例,女性16例,平均年齢61±10歳)の高血圧患者を対象とした。また、同年齢層で正常血圧であり、胸痛、動悸などの主訴で心エコー図検査が施行され、特定される疾患が認められなかった29例(男性16例,女性13例,平均年齢58±8歳)を対照群とした。なお、使用したCa拮抗薬の内訳は、nifedipine(アダラート)23例, nivadipine(ニバジール)10例, manidipine hydrochloride(カルスロット)9例, benidipine hydrochloride(コニール)2例, amlodipine besilate(ノルバスク)1例であった。

2. 方 法

全ての対象者に口頭による同意を得た後、心臓および総頸動脈のエコー検査を施行した。高血圧群では早朝降圧薬服用にて午前10時より検査を施行した。更に、同じCa拮抗薬によって少なくとも6ヵ月以上(10±5ヵ月)治療を継続し、再度、同様のエコー図検査を施行した。

1) 血圧測定

血圧は水銀血圧計を用い、安静坐位で聴診法により測定した。高血圧群の経過観察前後の血圧値は、心エコー測定時および、その前後に外来で測定された3回の値の平均値を用いた。

2) 心エコー図検査

心エコー図検査は3.75 MHz、または2.5 MHzの探触子(東芝製 TOSHIBA SSH-140A, 東京)を用い、左

側臥位にて胸骨傍よりBモードガイド下に、ストリップチャートレコーダー(50 mm/sec)でMモード記録を行い、左室拡張末期径(left ventricular end-diastolic diameter: LVDd)、左室収縮末期径(left ventricular end-systolic diameter: LVDs)、拡張末期左室中隔壁厚(left ventricular end-diastolic interventricular septal thickness: IVSTd)、拡張末期左室後壁厚(left ventricular end-diastolic posterior wall thickness: PWTd)を計測し、これらより左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF) = $100 \times (LVDd^2 - LVDs^2) / LVDd^2$ を算出した。

更に、Devereuxらの式¹⁰⁾を用いて、

$$\text{左室心筋重量 (left ventricular mass)} = 1.04 \times [(LVDd + IVSTd + PWTd)^3 - LVDd^3] - 13.6$$

を算出し、これを体表面積で除して左室心筋重量係数(left ventricular mass index: LVMI)とした。

左室肥大の診断は既報の基準に従い¹¹⁾、左室心筋重量係数が男性では $\geq 125 \text{ g/m}^2$ 、そして女性では $\geq 110 \text{ g/m}^2$ とした。また、心尖部よりBモードガイド下でカラードプラー法により左室流入路での流入血流シグナルを検出し、これよりパルス・ドプラー法にて拡張早期流入血流ピーク速度(E)と心房収縮期流入血流ピーク速度(A)を測定して、左室拡張能(左室血流流入比: A/E)を算出した。

3) 総頸動脈エコー図

総頸動脈エコー図は、仰臥位にて7.5 MHz探触子(東芝製TOSHIBA SSH-140A, 東京)を用いて施行した。左右の頸動脈洞近位側端より1 cm近位側の総頸動脈を、短軸Bモードガイド下にストリップチャートレコーダー(50 mm/sec)で記録し、総頸動脈最大内径(maximum carotid artery diameter: CAD_{max})、総頸動脈最小内径(minimum carotid artery diameter: CAD_{min})、そして遠位側内膜壁厚(internal media thickness: IMT)を求めた。なお、同測定部位にプラークが認められた場合は、既報のごとく測定部位を頸動脈中枢側に移動させて測定した¹²⁾。これらの値と聴診法で得られた上腕動脈の収縮期/拡張期血圧値(systolic blood pressure: SBP/diastolic blood pressure: DBP)より、既報の式を用いて、

$$\begin{aligned} \text{頸動脈伸展度 (carotid arterial distensibility: Distens)} \\ = \text{Distens (\% kPa}^*) = 100 \times (\text{CAD}_{\text{max}}^2 - \text{CAD}_{\text{min}}^2) / \\ [\text{CAD}_{\text{min}}^2 \times (\text{SBP} - \text{DBP})] \end{aligned}$$

$$*1 \text{ kPa} = 7.6 \text{ mmHg}$$

Table 1 Clinical characteristics of hypertensive patients at the beginning and end of the observation

	Beginning	End	p value
BMI (kg/m ²)	23 ± 2	23 ± 2	NS
SBP (mmHg)	135 ± 7	136 ± 5	NS
DBP (mmHg)	82 ± 6	83 ± 7	NS
LVMI (g/m ²)	133 ± 30	132 ± 2	NS
LVEF (%)	71 ± 8	72 ± 8	NS
A/E	1.27 ± 0.32	1.26 ± 0.31	NS
CAD (mm)	6.60 ± 0.76	6.56 ± 0.78	NS
IMT (mm)	0.71 ± 0.14	0.68 ± 0.16	NS
Distens (% kPa)	3.2 ± 1.6	3.2 ± 2.1	NS

BMI=body mass index; CAD=diameter of common carotid artery at end-diastole.

を算出した¹²⁾。

4) 統計処理

データは全て平均±標準偏差で表示した。統計解析はSPSS統計解析パッケージ(SPCC Inc., Chicago, U.S.A.)を用い、NEC98-AP2によって検討した。高血圧群の経過観察前後の比較はStudentのpaired t検定、群間の比較にはOne-way ANOVA検定を用い、Bonferroni処理を行った。p<0.05をもって有意差の判定とした。

成 績

Table 1に高血圧群の2回の心臓および総頸動脈のエコー記録、そして血圧値を示す。平均観察期間は10±5ヵ月で、いずれの指標にも有意な変化はみられなかった。

Table 2に正常血圧群、観察終了時に左室肥大のない高血圧群と左室肥大を合併した高血圧群の指標を示す。3群間で男女比、年齢、body mass indexに有意差を認めなかった。左室拡張能と頸動脈伸展性は、正常血圧群(A/E: 1.03±0.27, Distens: 6.3±2.2% kPa)に比べて左室肥大のない高血圧群(A/E: 1.18±0.29, p<0.05; Distens: 3.8±1.7% kPa, p<0.01)で有意に障害されており、また総頸動脈最小内径は、後者において有意に拡大していた。更に、左室肥大合併群ではこれら左室拡張能と総頸動脈の形態・機能の異常が極めて顕著であった。収縮期血圧、拡張期血圧については、左室肥大のない群と左室肥大合併群の間に有意差を認めなかった。総頸動脈内膜の壁厚は、左室肥大を合併した群(0.76±0.14 mm)で他の2群(正常血圧群: 0.59±0.12 mm, p<0.01; 非肥大群: 0.63±0.08 mm, p<0.05)

より有意に大であった。

考 案

従来、降圧が高血圧の治療目標とされている。降圧の目標値について明確な指針は示されていないが、一般に臓器合併症のない症例では140/90 mmHg以下に血圧をコントロールすることが勧められる⁵⁾。

降圧によって左室肥大は改善し、またその改善が高血圧の予後と関連することが報告されている¹³⁾。しかし、十分な降圧の下に維持療法に移行した後の心血管系の障害の状態についての詳細な検討はこれまでにない。本研究では、いわゆる至適レベルに血圧が長期維持されていても、頸動脈径の拡張、頸動脈中膜内膜複合体の肥厚、そして、頸動脈の伸展性の障害が高血圧群で認められ、その障害の程度は左室肥大の残存する群でより顕著であることが確認された。未治療の高血圧群において左室肥大と血管障害の関連が報告されているが⁹⁾、維持療法下においても両者は相互に関連した病態であると考えられ、降圧療法中の心エコー図法による左室肥大の評価は、遺残する血管障害を推測する上に有用と考えられる。

Ca拮抗薬による左室肥大改善の機序には血圧の低下が主たる要因とされており¹⁴⁾、当然十分な降圧が得られ、そして維持されれば、その後の左室肥大の進展は少ないと考えられる。Shimamotoら¹⁵⁾は、nifedipineによる左室肥大の改善効果が使用後6ヵ月以降では乏しくなると報告している。本研究でも、Ca拮抗薬による長期維持療法中の症例では平均10ヵ月の観察期間の前後で、血圧、左室心筋重量係数、左室駆出率、左室血流流入比、頸動脈内径、遠位側内膜壁厚、頸動脈伸展度など全ての指標に変化がみられなかった。

左室拡張能や動脈壁伸展性の障害には、心筋細胞や血管平滑筋細胞の肥大のみならず、間質線維の増殖も関与する¹⁶⁾。Ca拮抗薬は細胞内のCa濃度を低下させて細胞増殖を抑制する作用を有し¹⁷⁾、同時にこの作用は間質細胞の増殖をも抑えることで左室拡張能や動脈壁の伸展性は改善される。しかし、間質線維の主成分であるコラーゲンの半減期は80-120日であり、左室拡張能や動脈壁伸展性の変化は肥大とは異なって徐々に生じると考えられる¹⁸⁾。今回の検討では平均観察期間が10±5ヵ月であり、この降圧維持期間内に左室肥大と同様、動脈壁の伸展性を示す指標には改善が認め

Table 2 Clinical characteristics of normotensive and hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy

	Normotensive (n=29)	Without LVH (n=25)	With LVH (n=20)
Age (yr)	58±8	60±10	63±11
Gender (M/F)	16/13	16/9	13/7
BMI (kg/m ²)	23±2	22±3	23±3
SBP (mmHg)	125±9	135±5*	137±6*
DBP (mmHg)	79±5	82±7	84±5*
LVMI (g/m ²)	99±18	114±9*	154±11****
LVEF (%)	70±8	71±7	72±8
A/E	1.03±0.27	1.18±0.29*	1.42±0.25*†
CAD (mm)	5.43±0.52	6.31±0.81*	6.86±0.51*†
IMT (mm)	0.59±0.12	0.63±0.08	0.76±0.14***
Distens (%kPa)	6.3±2.2	3.8±1.7**	2.4±1.3***

* $p < 0.05$ vs normotensive, ** $p < 0.01$ vs normotensive, † $p < 0.05$ vs without LVH, ‡ $p < 0.01$ vs without LVH, M= male; F=female. Other abbreviations as in Table 1.

られなかった。したがって、左室肥大のみならず左室の拡張能や動脈の伸展性もCa拮抗薬単剤では変化しないことが明らかとなった。

降圧療法による罹病率や死亡率の改善は既に知られているが、正常血圧者と同等レベルまでの改善には至っていない¹⁹⁾。その原因の一部に、今回の検討で明らかとなった遺残する左室肥大や血管障害が関与することが推測される。更に左室肥大を合併しない群でも正常血圧群と比較すると、頸動脈内膜の壁厚を除いて、左室拡張能、動脈伸展度が障害されていることが確認された。これらの成績は、血圧の良好なコントロールのみならず、遺残する心血管系の障害の改善が必要なことを示唆すると考えられ、今後降圧療法による予後の改善には、これらの問題を包括的に捉えて、目標降圧レベルを更に低くするか、あるいは異なった治療効果を期待する薬物の選択といった対応が必要と思われる。Gottdienerら²⁰⁾は降圧薬の種類によって左室肥大の改善に差があり、diltiazem hydrochlorideには肥大改善の作用が少なく、利尿薬やアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬が左室肥大の改善に有効であるとしている。特にACE阻害薬は動脈伸展度の改善に有効な治療薬となる可能性が高い¹⁶⁾。

本研究では降圧薬開始以前の心血管系の形態や機能の検討がされていないので、左室肥大合併症群がCa

拮抗薬に対して肥大の改善が乏しい症例であったか、あるいは治療開始前の肥大の程度が著しいために十分な肥大の改善が得られなかったのかは不明である。また症例数に制約があり、種々のCa拮抗薬別に効果の差を検討することはできなかった。更にCa拮抗薬以外の降圧薬についても同様な結果が得られるか否かは不明である。今後これらの問題点について同様な検討が必要と考える。

結 論

心エコー図法による左室肥大の評価は、降圧療法施行中の症例に遺残する血管障害の有無を推測する上で有用と考えられる。また高血圧の薬物療法において十分な降圧が得られても、心血管障害を正常範囲にまで改善させることはない。今後心血管障害の総合的評価に基づいて、これらの問題を含めたより包括的な治療が行われるべきと考える。

要 約

Ca拮抗薬による長期降圧療法において残存する左室肥大と左室拡張能、および頸動脈伸展性の障害との関連を検討した。

Ca拮抗薬単剤にて良好な降圧が得られ、1年以上維持療法が行われている高血圧群45例と、年齢、性、体重をマッチさせた正常血圧群29例に超音波検査を行い、左室心筋重量係数、左室拡張能(左室血流入比:A/E)、および総頸動脈の伸展性(Distens)を評価した。また高血圧群については10±5ヵ月後に、同様の指標について再度測定して比較した。

高血圧群において、10±5ヵ月の間隔で施行した超音波検査のいずれの指標にも有意な変化はみられなかった。しかし左室肥大合併群の20例(A/E: 1.42±0.25, Distens: 2.4±1.3%kPa)では左室肥大非合併群の25例(A/E: 1.18±0.29, Distens: 3.8±1.7%kPa)よりA/E比、および頸動脈伸展度は有意に低下していた($p<0.05$)。更に左室肥大非合併群のA/E比と頸動脈伸展性は、いずれも正常血圧群(A/E: 1.03±0.27, $p<0.05$, Distens: 6.3±2.2%kPa, $p<0.01$)より有意に低下していた。

左室拡張能および頸動脈伸展性は、Ca拮抗薬にて十分な降圧が得られていても左室肥大の残存する群では障害が顕著であり、更に左室肥大がない群でもこれらの機能が正常血圧群より低下していることが示された。今後治療の目標は単に降圧にとどまらず、残存する心血管機能異常の改善に向けられるべきと考える。

J Cardiol 1997; 30: 73-78

文 献

- 1) Brown MJ, Dickerson JE: Alpha-blockade and calcium antagonism: An effective and well-tolerated combination for the treatment of resistant hypertension. *J Hypertens* 1995; **13**: 701-707
- 2) Scuteri A, Cacciafesta M, dePropriis AM, diBernardo MG, Recci D, Celli V, Marigliano V: Platelet size and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients over 50 years of age. *Eur J Clin Invest* 1995; **25**: 874-876
- 3) Nakashima Y, Nii T, Ikeda M, Arakawa K: Role of left ventricular regional non-uniformity in hypertensive diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 790-795
- 4) Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; **275**: 1507-1513
- 5) The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1992; **153**: 154-183
- 6) Motz W, Scheler S, Strauer BE: Coronary microangiopathy in hypertensive heart disease: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Herz* 1995; **20**: 355-364
- 7) Candell RJ, Armadans GL, Simeon CP, Castell CJ, Fonollosa PV, Garcia del CH, Vaque RJ, Vilardell M, Soler J: Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 1138-1145
- 8) Saba PS, Roman MJ, Ganau A, Pini R, Jones EC, Pickering TG, Devereux RB: Relationship of effective arterial elastance to demographic and arterial characteristics in normotensive and hypertensive adults. *J Hypertens* 1995; **13**: 971-977
- 9) Roman MJ, Saba PS, Pini R, Spitzer M, Pickering TG, Rosen S, Alderman MH, Devereux RB: Parallel cardiac and vascular adap-

- tation in hypertension. *Circulation* 1992; **86** : 1909–1918
- 10) Stollberger C, Hollender I, Dimitrov L, Slany J : Influence of measurement inaccuracies on determination of left ventricular mass by M-mode echocardiography. *Heart* 1996; **75** : 312–313
 - 11) Tomiyama H, Doba N, Kushiro T, Yamashita M, Kanmatsuse K, Kajiwara N, Yoshida H, Hinohara S : Prospective studies on left ventricular geometric patterns and exercise tolerance in unmedicated men with borderline and mild hypertension. *J Hypertens* 1996; **14** : 1223–1228
 - 12) Tomiyama H, Kihara Y, Nishikawa E, Watanabe G, Nakayama T, Sakamoto N, Morooka S, Yoshida H, Doba N : An impaired carotid sinus distensibility and baroreceptor sensitivity alter autonomic activity in patients with effort angina associated with significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; **78** : 225–227
 - 13) Muiesan ML, Salvetti M, Rozzoni D, Casrellano M, Donato F, Rosei EA : Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; **13** : 1091–1095
 - 14) Grandi AM, Bignotti M, Gaudio G, Zanz P, Guast L, Venco A : Ambulatory blood pressure and left ventricular changes during antihypertensive treatment : Perindopril versus isradipine. *J Cardiovasc Pharma* 1995; **26** : 737–741
 - 15) Shimamoto H, Shimamoto Y : Lisinopril reverses left ventricular hypertrophy through improved aortic compliance. *Hypertension* 1996; **28** : 457–463
 - 16) Levy BI, Michel JB, Salzmann JL, Aziz M, Poitevin P, Safar M, Camilleri JP : Effects of chronic inhibition of converting enzyme on mechanical and structural properties of arteries in rat renovascular hypertension. *Circ Res* 1988; **63** : 227–239
 - 17) Marban E, Koretsune Y : Cell calcium, oncogenes, and hypertrophy. *Hypertension* 1990; **15** : 652–658
 - 18) Motz W, Strauer BD : Left ventricular function and collagen content after regression of hypertensive hypertrophy. *Hypertension* 1989; **13** : 43–50
 - 19) McVeigh GE, Flack J, Grimm R : Goals of antihypertensive therapy. *Drugs* 1995; **49** : 161–175
 - 20) Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ, for the VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents : Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: Comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1997; **95** : 2007–2014