OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Comparison between L-type and N/L-type calcium channel blockers in the regulation of home blood pressure variability in elderly hypertensive patients
Author(s)	野里, 聡子
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69405
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　野里　聡子

	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主　査	大阪大学教授	梁木宏史
副　査	大阪大学教授	中神啓徳
副　査	大阪大学教授	猪阪善隆

論文審査の結果の要旨

高血圧患者の血圧変動が血圧の絶対値とは独立した予後予測因子になることが近年明らかになっている。アムロジンに代表されるカルシウム拮抗薬(CCB)はL型Caチャネル阻害による血管拡張が主要な薬理作用であるが、シルニジピンは神経終末に多く発現するN型Caチャネル阻害作用を併せ持つCCBである。申請者らは、高齢高血圧患者を対象にシルニジピンが家庭血圧変動に与える影響を、アムロジピンと比較し検討を行った。結果、アムロジピン投与時はシルニジピン投与時に比べ、血圧は軽度低値、脈拍数は軽度高値であったが、家庭血圧変動には差を認めなかった。申請者らは更に、個々の患者におけるシルニジピンとアムロジピンの血圧変動への影響の優劣を数値化し、起床時の血圧変動に関しては交感神経活性の高い患者ほどシルニジピンの効果が大きく、就寝前の血圧変動に関しては血管硬化性の低い患者ほどアムロジピンの効果が大きいことを示した。本研究成果は降圧薬が血圧変動に及ぼす効果に関して新規の知見を提示するものであり，学位に充分値すると判断した。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	野里　聡子
論文題名 Title	Comparison between L-type and N/L-type calcium channel blockers in the regulation of home blood pressure variability in elderly hypertensive patients （高齢高血圧患者の家庭血圧変動の制御におけるL型カルシウムチャネル阻害薬とL/N型カルシウムチャネル阻害薬の比較）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

高齢者高血圧の特徴として血圧変動性の増大が挙げられるが、高血圧患者の血圧変動性は血圧の絶対値と並ぶ重要な指標であることが知られている。アムロジピンを代表とするカルシウム拮抗薬(CCB)は他種の降圧薬に比し血圧変動を抑制することが報告されている。カルシウム拮抗薬(CCB)は主にL型Caチャネルを介する血管拡張により降圧作用をもたらすが、シルニジピンは神経終末に多く発現するN型Caチャネルへの阻害作用を併せ持つCCBであり、その効果の一部に交感神経抑制作用が関与することが示唆されている。高血圧患者の血圧変動には交感神経の過剰な活性化が関与する事が示唆される。本研究では、高齢高血圧患者を対象にシルニジピンが家庭血圧変動に与える影響をアムロジピンと比較検討した。

〔方法ならびに成績(Methods)〕

当院外来通院中のアムロジピンを含む降圧薬を内服中の65歳以上の高血圧患者26名を対象とし、アムロジピン(2.5mg, 5mg, 10mg)と2倍用量のシルニジピン(5mg, 10mg, 20mg)を交互に8週毎に計2サイクルで順次投与した。起床後と就寝前に通信機能つき血圧計を用いて各3回ずつ連続で計測した。CCB切り替え後4週間後からの連続28日間の血圧の平均値とSDから変動性の指標であるcoefficient of variation (CV)を算出した(CV=SD/平均値)。血管硬化性の指標としてBrachial-ankle pulse wave velocity (baPWV)を計測した。また、各CCBの初回切り替え時に尿中総カテコールアミン、尿中カテコールアミン3分画の測定を行った。

〔成績(Results)〕

アムロジピン投与時はシルニジピン投与時に比べ、血圧は軽度低値(アムロジピン投与時 vs. シルニジピン投与時; 収縮期血圧;126.8±9.9 vs. 130.9±9.6, $p<0.01$, 拡張期血圧;78.9±6.4 vs. 81.3±7.5, $p<0.05$)であり脈拍は軽度高値(アムロジピン投与時 vs. シルニジピン投与時; 65.4±7.2 vs. 64.0±7.4, $p<0.05$)であった。アムロジピン投与時とシルニジピン投与時で収縮期、拡張期血圧のCVに差を認めなかった。そこで、個々の患者においてアムロジピン内服時とシルニジピン内服時の血圧変動の大小を アムロジピンCV/シルニジピンCV (A/C CV)として計測した。アムロジピン内服時の血圧変動が小さかった群(Log_2 A/C CV<1)とシルニジピン内服時のCVが低かった患者群(Log_2 A/C CV<1<1)に分類したところ、起床時ではシルニジピン血圧変動減少群はアムロジピン血圧変動減少群よりも有意に尿中カテコールアミン排泄は増加していた($p<0.05$)。一方、就寝前ではアムロジピン血圧変動減少群はシルニジピン血圧変動減少群よりもbaPWVは有意に低値であった($p<0.05$)。起床時のA/C CVと尿中アドレナリン排泄は有意に相関し($r=0.43$, $p<0.05$)、就寝前では相関を認めなかった。就寝前のA/C CVとPWVは有意に相関し($r=0.64$, $p<0.001$)、起床時では相関を認めなかった。多変量解析では起床時のA/C CVの規定因子が尿中アドレナリン排泄であり、就寝前のA/C CVの規定因子がPWVであることが示された。

〔総　括(Conclusion)〕

シルニジピンが高齢者家庭血圧変動に及ぼす影響は半分用量のアムロジピンと同等であることが示された。一方、両薬剤が血圧変動に影響を及ぼすメカニズムは異なる可能性が示唆された。