



# バルサルタン / シルニジピン配合錠 (アテディオ®配合錠) への切り替え効果： 主に心拍数の変化からみた検討

久留米大学医学部 地域医療連携講座

足達 寿

## ● 抄録

**背景：**アテディオ®配合錠（バルサルタン 80 mg / シルニジピン 10 mg 配合錠）への切り替えによる降圧効果は期待できるものであるが、安静時心拍数に対する効果は十分に検討されていない。

**方法：**2015年3月から2018年12月末までの間に、アテディオ®配合錠を4週間以上継続して服用している37歳以上の高血圧患者（n=51）を対象とし、アテディオ®配合錠への切り替え前と、切り替え1か月後の血圧、心拍数を比較した。

**研究デザイン：**多施設後ろ向き自己対照試験。主要評価項目は、診察室で測定した収縮期および拡張期血圧と、心電図で評価した心拍数である。また、心拍数を85 bpm未満（正常脈拍群）と85 bpm以上（頻脈群）の2群に分けて評価した。

**結果：**アテディオ®配合錠に切り替えた後、収縮期血圧は-16.6 mmHgの有意（ $p < 0.001$ ）な低下を示し、拡張期血圧は-9.4 mmHgの有意（ $p < 0.001$ ）な低下を示した。心拍数に関しては全体では-2.0 bpmの減少傾向（ $p = 0.093$ ）に留まったが、心拍数が85 bpm以上の頻脈群では-12.9 bpmの有意（ $p = 0.011$ ）な低下を示した。

**結論：**アテディオ®配合錠に切り替え後、有意な血圧の低下を示し、心拍数に関しても特に高心拍数患者において、強力な心拍数低下効果を認めた。

**キーワード：**アテディオ®配合錠（バルサルタン 80 mg / シルニジピン 10 mg 配合錠）、高血圧、心拍数

## はじめに

我々が60年間に亘り行ってきた福岡県田主丸町での疫学検診<sup>1)</sup>の成績をみても、降圧薬は初年度（1958年）の服用率3%から、2009年検診時には33.4%と、この50年間で約10倍の増加を示している。さらに、我々のもう一つのフィールドである長崎県佐世保市宇久町のデータ<sup>2)</sup>でも降圧薬服用者は増え続け、最近では約45%となっている。このように高血圧患者は年々増加傾向にあり、さらに近年の報告<sup>3)</sup>では、収縮期血圧は130 mmHg以上、拡張期血圧は80 mmHg以上を高血圧症とするという基準が設定されるなど、高血圧診療を取り巻く環境

は、厳しさを増している。

一方、服薬に関するアドヒアランスは、これまで言われているように、1剤より2剤、2剤より3剤と服薬数が増えるにつれて服用率が下がっており<sup>4)</sup>、配合剤の有用性は周知のものとなっている。このような背景から、L/N型チャンネルカルシウム拮抗薬であるシルニジピン（アテレック®）の配合剤であるバルサルタン 80 mg / シルニジピン 10 mg 配合錠（アテディオ®配合錠）が開発され、2014年5月より降圧治療に使われている。そこで、本薬剤を他剤から切り替えることによる、降圧効果および心拍数への影響を調査した。

表1 患者背景

項目		Mean ± SD
年齢 (歳)	全例 (n = 51)	65.1 ± 12.7
	男性 (n = 31 ; 60.8%)	65.1 ± 12.7
	女性 (n = 20 ; 39.2%)	68.1 ± 12.5
収縮期血圧 (mmHg)		142.2 ± 15.7
拡張期血圧 (mmHg)		82.4 ± 13.6
心拍数 (beats/min)		74.3 ± 11.1

## I 対象と方法

### 1) 対象患者

2015年3月から2018年12月末までの間にアテディオ®配合錠を4週間以上継続して服用している37歳以上の高血圧患者で、アテディオ®配合錠服用前にシルニジピン単独、バルサルタン単独、シルニジピンとバルサルタンの併用、バルサルタン80 mg / アムロジン5 mg 配合錠、その他の降圧薬を服用していた、主に血圧コントロール不良例の患者を対象とした。

### 2) 研究デザイン

研究デザインは、多施設の後向き試験であり、主要評価項目は、診察室で測定した収縮期・拡張期血圧、および心電図で評価した心拍数である。アテディオ®配合錠切り替え前と、切り替え1か月後の血圧、心拍数を比較した。心拍数については、全体での検討に加え、投薬前に頻脈であった群 (85 bpm 以上 ; 以下, 頻脈群) と正常の脈拍数を示した群 (85 bpm 未満 ; 以下, 正常脈拍群) の2群に分け比較分析した。

### 3) 統計解析

全体例による収縮期・拡張期血圧、心拍数は、アテディオ®配合錠投薬前後での変化を paired t-検定で比較し、頻脈群と正常脈拍群それぞれの収縮期・拡張期血圧、心拍数の比較も paired t-検定を用いて分析した。解析には、SPSS (version 23) を用い、有意水準は両側5%未満とした。

### 4) 倫理委員会

本研究の実施に際し、久留米大学医学部の倫理委員会に提出し、「医療に関する倫理委員会」に於いて承認された。

## II 結果

### 1) 全体例での検討

2015年3月から2018年12月末までの間に、当院を含む合計7施設から、51例のアテディオ®配合錠への切り替え例が報告された。男性31例、女性20例で、平均年齢は65.1 ± 12.7歳 (男性65.1 ± 12.7歳、女性68.1 ± 12.5歳) であった。

51例の平均収縮期血圧は142.2 ± 15.7 mmHg、拡張期血圧は82.4 ± 13.6 mmHg、心拍数は74.3 ± 11.1 bpm であった (表1)。表2にアテディオ®配合錠切り替え前の降圧薬の服用状況を示す。

アテディオ®配合錠切り替え1か月後まで、服薬状況を変えずに経過をみた結果 (図1左)、1か月後の収縮期血圧は125.6 mmHg、拡張期血圧は73.0 mmHg、心拍数は70.4 bpm であり、paired t-検定による分析では、すべて統計学的に有意 (p < 0.001) に低下していた。

### 2) 心拍数の高低による群間比較

ベースライン時の心拍数が85 bpm 以上の頻脈群 (9例) と85 bpm 未満の正常脈拍群 (42例) に分け、アテディオ®配合錠切り替え1か月後の心拍数を比較した (図1右)。頻脈群では、ベースライン時の心拍数91.6 bpm から78.7 bpm へと有意 (p = 0.011) に低下したが、正常脈拍群では、ベースライン時の心拍数70.6 bpm から68.6 bpm へと2.0 bpm 低下したものの、有意性は示さなかった (p = 0.093)。

### 3) シルニジピン10 mg からアテディオ®配合錠に切り替えた後の血圧、心拍数の変化

シルニジピン10 mg 単独服用からアテディオ®配合錠へ切り替えた者は21例であった (表3)。収縮期血圧は143.9 mmHg から切り替え後122.5 mmHg

表2 切り替え前に服用していた降圧薬

降圧薬	例数	併用薬 (例数)	
		なし	あり
シルニジピン 10 mg	24	なし	22
		あり	2 (バルサルタン 40 mg・1 イルベサルタン 100 mg・1)
ニフェジピン CR 10 mg	2	あり	2 (オルメサルタン 10 mg・1 バルサルタン 80 mg・1)
ニフェジピン CR 20 mg	1	なし	1
アムロジピン 2.5 mg	3	なし	1
		あり	2 (バルサルタン 20 mg・1 バルサルタン 80 mg・1)
アムロジピン 5 mg	11	なし	5
		あり	6 (バルサルタン 40 mg・4 オルメサルタン 20 mg・1 ロサルタンカリウム 50 mg・1)
バルサルタン 40 mg	2	なし	1
		あり	1 (ジルチアゼム R 100 mg・1)
バルサルタン 80 mg	3	なし	3
オルメサルタン 20 mg	1	なし	1
アジルサルタン 20 mg	1	なし	1
アジルサルタン / アムロジピン HD	1	なし	1
カンデサルタン 8 mg	1	なし	1
テルミサルタン 20 mg	1	なし	1

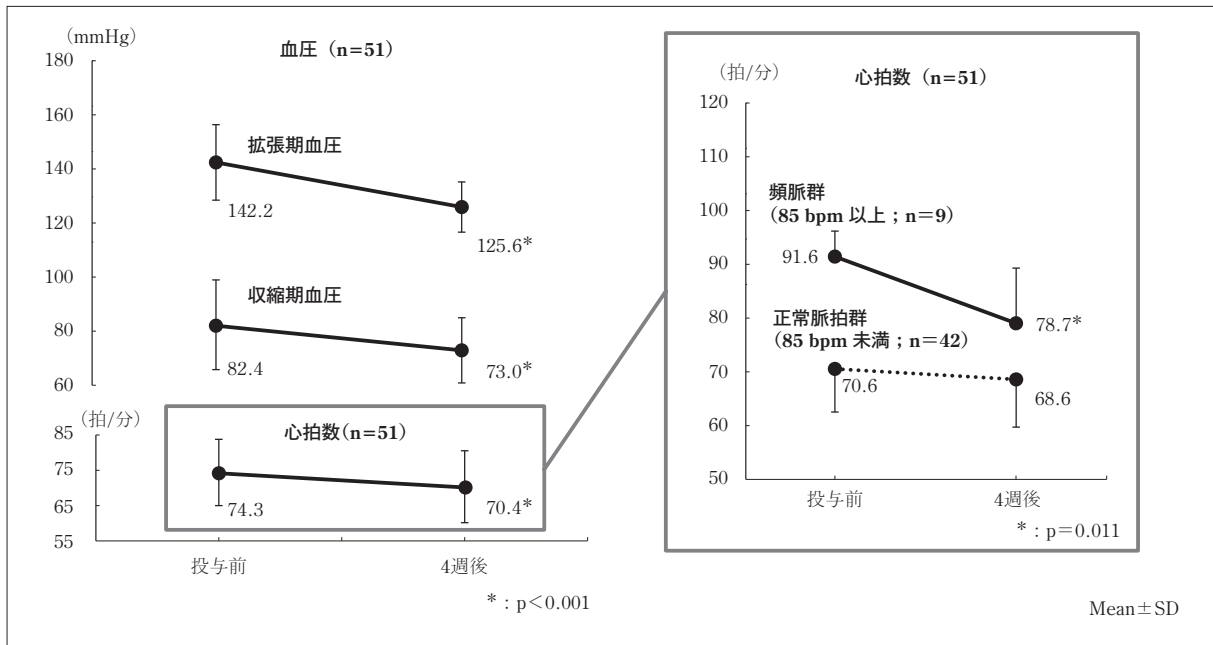


図1 アテディオ®配合錠切り替え4週後の血圧・心拍数の変化

表3 シルニジピン 10 mg 錠からアテディオ®配合錠に切り替えた後の血圧および脈拍数の変化

項目	切替前平均値	切替後平均値	p 値 (paired t-検定)
収縮期血圧 (mmHg)	143.9	122.5	< 0.001
拡張期血圧 (mmHg)	82.3	70.9	0.004
脈拍数 (beats/min)	71.5	66.8	0.030

n = 21

表4 バルサルタン 20 mg ~ 80 mg からアテディオ®配合錠に切り替えた後の血圧および脈拍数の変化

項目	切替前平均値	切替後平均値	p 値 (paired t-検定)
収縮期血圧 (mmHg)	146.9	131.8	0.010
拡張期血圧 (mmHg)	87.1	77.4	< 0.001
脈拍数 (beats/min)	76.0	72.2	0.268

n = 13

へと有意 ( $p < 0.001$ ) に低下し、拡張期血圧は 82.3 mmHg から 70.9 mmHg へと有意 ( $p = 0.004$ ) に低下した。心拍数は 71.5 bpm から 66.8 bpm へと有意 ( $p = 0.030$ ) に低下した。

#### 4) バルサルタン (20 mg ~ 80 mg) からアテディオ®配合錠に切り替えた後の血圧、心拍数の変化

バルサルタン単独服用者 (20 mg ~ 80 mg) からアテディオ®配合錠へ切り替えた者は 13 例であった (表 4)。収縮期血圧は 146.9 mmHg から 131.8 mmHg へと有意 ( $p = 0.010$ ) に低下、拡張期血圧は 87.1 mmHg から 77.4 mmHg へと有意 ( $p < 0.001$ ) に低下した。しかし、心拍数は 76.0 bpm から 72.2 bpm へと軽度の低下を示したが、有意性は示さなかった ( $p = 0.268$ )。

### III 考 察

多くの疫学研究<sup>5)~10)</sup>が、心拍数と生命予後および心血管疾患の予後との関連を示してきた。我々の疫学フィールド<sup>11)</sup>でも心拍数と総死亡の関連はほぼ J-curve 現象を示し、60 bpm ~ 69 bpm の心拍数群が最も長寿であった。さらに、ベースライン時での心拍数が高いほど、将来の肥満、インスリン抵抗性、糖尿病への進展が予測される<sup>12)</sup>など、心拍数が将来のイベントに独立して関連することが報告されている。

「高血圧治療ガイドライン 2009」<sup>13)</sup>では、降圧薬

の中で頻脈に対する適応は、 $\beta$  遮断薬と非ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬に限定されていたが、最も新しい「高血圧専門医ガイドブック」<sup>14)</sup>では、ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬のシルニジピンについて、L 型以外に N 型カルシウムチャンネルにも作用し、交感神経終末からのカテコールアミンの放出を抑制し、交感神経活性化を抑制することが明記されている。

元来、シルニジピンの心拍数に対する効果は 85 bpm 以上の高心拍数症例に対して強力<sup>15)</sup>であるとされ、永濱らは、85 bpm 以上の頻脈群では、3 か月間で平均 93 bpm から 81 bpm へと有意 ( $p < 0.001$ ) に低下させたことを報告している。我々の今回の使用経験でも、85 bpm 以上の頻脈群で 91.6 bpm から 78.7 bpm へと、心拍数の有意 ( $p = 0.011$ ) な低下がみられたことから考えると、肥満が強く、メタボリックなファクターを有する高心拍数の患者に、より有効ではないかと考えている。

今回の検討では、シルニジピン 10 mg からアテディオ®配合錠へ切り替えた群では、表 3 に示したように心拍数の低下は有意であったが、一方、バルサルタン 20 mg ~ 80 mg からの切り替え例では、表 4 に示したように心拍数の低下効果が少ないという興味深い結果が得られた。このことは、わずか 1 か月間の評価ではあるが、バルサルタンにシルニジピンを上乗せする効果よりも、シルニジピン 10 mg をより長期に服用することでの心拍数低下効果

の有効性を物語っていると考えられ、心拍数に重点を置く降圧治療の選択には、シルニジピン 10 mg ベースからアテディオ®配合剤への切り替えがより有効であると考えられた。

なお、シルニジピンは交感神経活性化を抑制することから、早朝高血圧を改善する可能性も考えられ、今後、検討する必要がある。

本研究のスタイルは後ろ向き (retrospective) であり、対象患者は、必ずしもシルニジピン 10 mg から、あるいはバルサルタン 80 mg からのアテディオ®配合錠への切り替えという望ましい変更ばかりではない。また、症例毎の合併症などの背景を加味した解析ではない。しかし、基本的に心電図での心拍数を使用し正確を期している点や、1 か月間ドロップアウトなく評価できたことは、本研究の強みであると考えている。

#### IV 結 論

降圧薬単剤からアテディオ®配合錠に切り替えることにより、有意な血圧低下をもたらした。特に、降圧効果とともに心拍数が 85 bpm を超える頻脈を有する症例に対する心拍数低下作用は、有用性が極めて高いことが示唆された。

#### 利 益 相 反

本研究に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業などはない。

#### 謝 辞

本研究は、多施設後ろ向き自己対照試験であり、久留米大学病院循環器病センターでの登録 23 症例以外の 28 症例は、6 施設から登録された。それぞれの施設の担当医に感謝する。

#### 文 献

- 1) Adachi H, Hirai Y, Sasaki S, et al: Trends in dietary intakes and serum cholesterol levels over 50 years in Tanushimaru in Japanese men. *Food Nutri Sciences* 2011; **2**: 476-81.
- 2) Nakao E, Adachi H, Enomoto M, et al: Elevated plasma transforming growth factor  $\beta$ 1 levels predict the development of hypertension in normotensives: The 14-

year follow-up study. *Am J Hypertens* 2017; **30**: 808-14.

- 3) Greenland P Peterson E: The New 2017 ACC/AHA Guidelines "Up the Pressure" on Diagnosis and Treatment of Hypertension. *JAMA* 2017; **318**: 2083-4.
- 4) Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, et al: Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006; **12**: 239-45.
- 5) Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al: Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; **125**: 1148-54.
- 6) Palatini P, Julius S: Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2004; **26**: 637-44.
- 7) Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 2313-21.
- 8) Palatini P, Casiglia E, Julius S, et al: High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 585-92.
- 9) Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, et al: Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2004; **17**: 1005-10.
- 10) Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al; NIPPONDATA80 Research Group: Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J* 2004; **147**: 1024-32.
- 11) Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, et al: Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**: 495-500.
- 12) Shigetoh Y, Adachi H, Yamagishi S, et al: Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population. *Am J Hypertens* 2009; **22**: 151-5.
- 13) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会, 2009.
- 14) 日本高血圧学会: 高血圧専門医ガイドブック (改訂第3版), 診断と治療社, 2014.
- 15) 永濱 忍, 中川弘幸, 乗松岳雄, 他: シルニジピンの市販後使用実態下における調査—使用成績調査—. *診療と新薬* 2005; **42**: 1346-63.

---

## The Effect of Switching to the Valsartan-Cilnidipine Combination Tablet (ATEDIO® Combination Tablet) on Office Blood Pressure: Mainly from the View Point of Resting Heart Rate

### Abstract

**Background:** The antihypertension effect on blood pressure will be expected by valsartan-cilnidipine combination tablet (ATEDIO® Combination Tablet), however; the effect, especially on resting heart rate is paid much attention.

**Method:** The hypertensive patients (n=51) who were over 37 years old and had been administered ATEDIO® for over 4 weeks during March 2015 to December 2018.

**Study design:** Multi-center, retrospective, self-controlled study. The primary outcome was systolic and diastolic blood pressures and resting heart rate (beats/minutes: bpm). We have investigated the effects on heart rate stratified by two groups (less than 85 bpm and greater than 85 bpm at baseline).

**Results:** With the switching to ATEDIO®, there was 16.9 mmHg reduction ( $p < 0.001$ ) in office systolic blood pressure and 9.4 mmHg reduction ( $p < 0.001$ ) in office diastolic blood pressure. As to the heart rate, there is a significant reduction (3.9 bpm reduction;  $p = 0.004$ ); moreover, a significant reduction (12.9 bpm reduction;  $p = 0.011$ ) was found in the group of greater than 85 bpm.

**Conclusion:** Significant reductions of blood pressures were found by switching to ATEDIO®. With the antihypertension effect on blood pressure, preferable effects on heart rate reduction were found in patients with the higher heart rate.

**Key words:** ATEDIO® Combination Tablet, Hypertension, Heart rate

---