

原 著

慢性期多発性脳梗塞を伴う高血圧患者における nilvadipine 投与  
の24時間血圧変動, 認知機能に及ぼす影響

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科

ヤマウチ テル オ ミウラ ヨウ コ スギシタ ユウ コ  
山内 照夫・三浦 庸子・杉下 裕子タケミヤ トシコ マルヤマ ショウイチ  
竹宮 敏子・丸山 勝一

(受付 平成5年6月1日)

**Effects of Nilvadipine on 24-Hours Variation of Blood Pressure Monitoring and  
Cognitive Function in Hypertensive Patients with  
Chronic Multi-cerebral Infarction****Teruo YAMAUCHI, Yoko MIURA, Yuko SUGISHITA, Toshiko TAKEMIYA  
and Shoichi MARUYAMA**

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College

It was pointed out that the antihypertensive effect of calcium antagonists (CA) during the night might cause dementia, but it is possible that the CA concurrently having the cerebral circulation-improving effect each exert a different influence on the nocturnal blood pressure and cognitive function. In this paper, we studied the nocturnal BP and cognitive function of hypertensive patient with nilvadipine (NVP) treatment that improves the cerebral circulation, using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

This study involved 10 hypertensive patients with multicerebral infarctions (MCI). The patients were treated with NVP 8 mg for eight weeks; Hasegawa's dementia scale (HDS) and Mini-Mental State (MMS) were performed before and after administration. With administration of NVP, the ambulatory mean BP decreased significantly, but HDS and MMS as to cognitive function showed no significant change, nor was aggravation noted. After NVP administration, the systolic mean BP decreased to 130 mmHg and the diastolic mean BP to 73 mmHg during the night.

The results suggested that NVP might be clinically useful in MCI with out any aggravation of cognitive function.

## 緒 言

高血圧は脳梗塞の最も重要な危険因子であり<sup>1)</sup>, そのコントロールの必要性が従来より強調されている。しかしその一方で, 近年では多発脳梗塞性痴呆の危険因子として, 血圧の動揺<sup>2)</sup>や低血圧<sup>3)</sup>が挙げられ, 特に過度の降圧が痴呆を惹起する危険性<sup>2)4)</sup>が指摘されている。特に夜間の降圧に及ぼす影響については, Ca拮抗薬でその危険性が高いと考えられる<sup>5)</sup>。しかしCa拮抗薬では脳循

環改善作用を合わせ持つものもあり<sup>6)</sup>, 夜間の降圧と脳循環改善作用との相反する効果のため, 夜間の降圧の程度とそれに伴う認知機能への影響は, 個々の薬剤により異なると考えられる。また夜間血圧を知るためには, 従来からの外来時随時血圧測定だけでは不十分であり, 非観血的携帯型自動血圧計 (ABPM) を用いた24時間の血圧・脈拍測定が必要である。本研究では, dihydropyridine系Ca拮抗薬で, 冠動脈や脳血管に対し血管

拡張作用を有し、作用持続時間が比較的長いなどの特徴を有する nilvadipine(NVP)<sup>7)</sup>を投与し、多発性脳梗塞を伴う高血圧患者の夜間血圧、および認知機能の変化につき検討した。

### 対象と方法

#### 1. 対象

発症1ヵ月以上の慢性期の多発性脳梗塞を伴う未治療の本態性高血圧患者、または治療中であるがコントロール不良な本態性高血圧患者10例で、穿通枝領域の梗塞巣が頭部CTあるいはMRIより確認されたものとした。内訳は男性5例、女性5例で、年齢51~82歳(平均 $62.6 \pm 11.7$ 歳)。高血圧の基準は随時血圧で $160/95\text{mmHg}$ 以上およびABPMで24時間の平均値が $130/80\text{mmHg}$ 以上の

両者を満たすもののみとした<sup>8)</sup>。このため随時血圧のみ高値でABPMでは正常値を示す、いわゆる白衣高血圧患者は除外した。高血圧の重症度はWHO分類のIII度であった。

#### 2. 方法

対象患者にCa拮抗薬のNVP 1日朝夕2回、4mgずつ計8mg(分2)を8週間投与した。ABPM施行時には服薬時間を朝8時、夕6時と指定した。

検討項目として、内服開始前後で外来時随時血圧、ABPM、長谷川式簡易痴呆スケール(HDS)、Mini-Mental State (MMS)および脳波を施行した。ABPMは日本コーリン社ABPM-630を用い、30分間隔で24時間測定し、AA200で解析した。また降圧効果の検討として昼間帯をAM 6 :

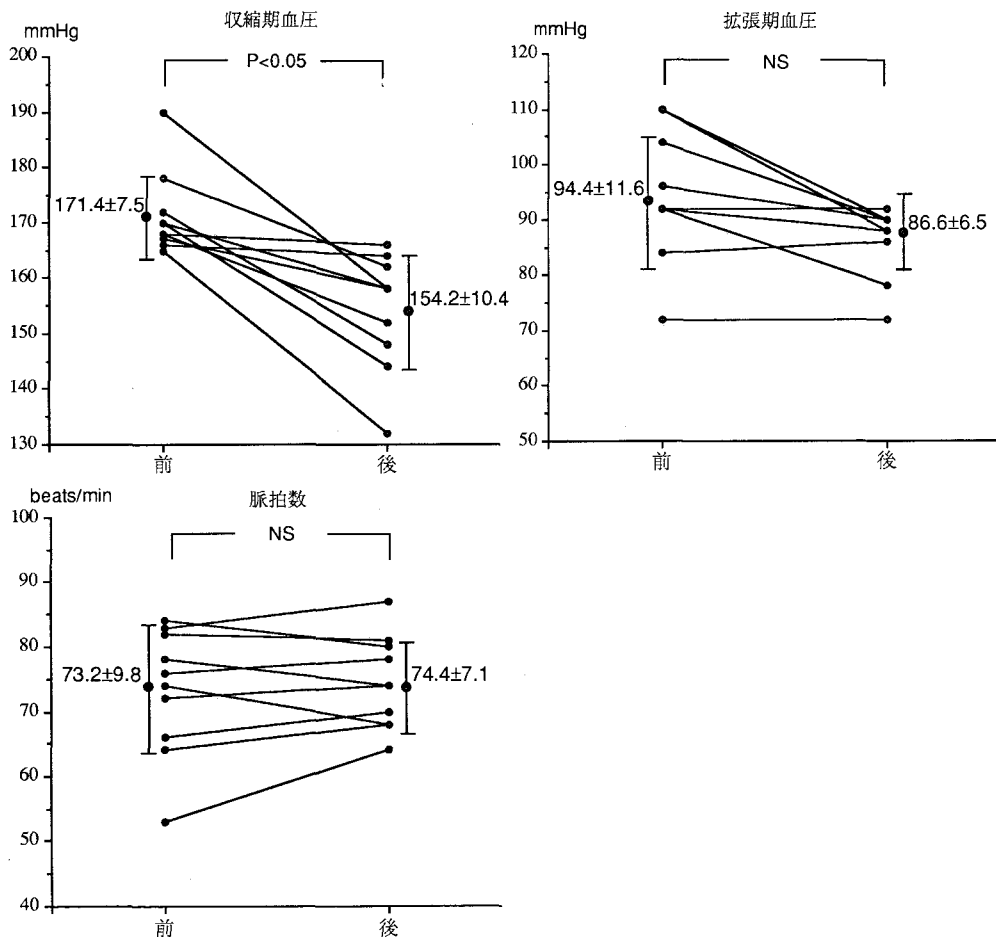


図1 Nilvadipine 投与前後の外来時随時血圧脈拍数の変化

00~PM 10:00, 夜間帯を PM 10:00~AM 6:00 と規定し, 昼間帯, 夜間帯それぞれの降圧効果, および昼間帯と夜間帯の差である昼夜較差についても検討した。

統計解析は Student t test (paired t) を用いた。

### 結 果

外来での随時収縮期血圧では, NVP 投与により有意の降圧がみられたが, 拡張期血圧, 脈拍数には有意な変化はみられなかった (図 1)。

nilvadipine 投与による ABPM での収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数の投与前後の変化では, 収縮期血圧, 拡張期血圧ともに有意の血圧低下が認められた (図 2)。脈拍数は投与前後で著明な変化は見られなかった。

次に昼間帯, 夜間帯に分け血圧, 脈拍数の変動

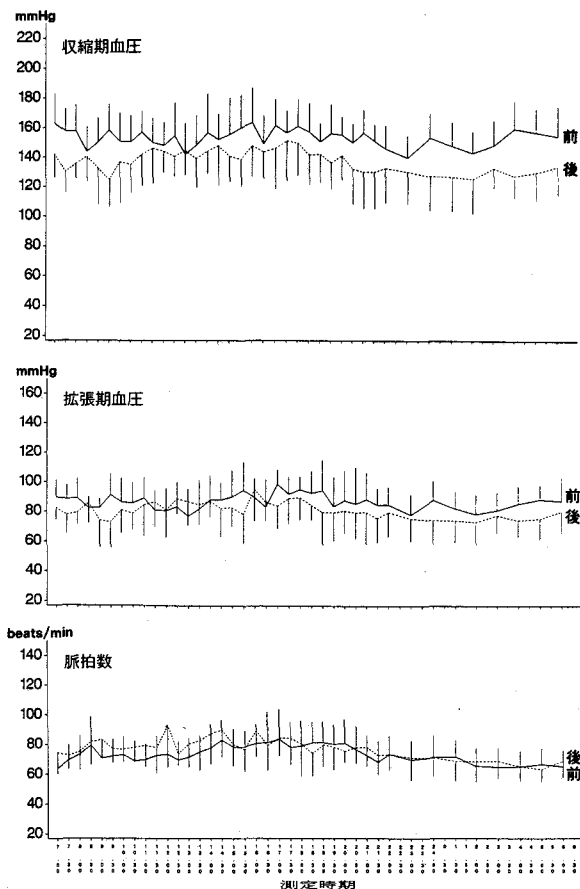


図 2 Nilvadipine 投与前後の収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍の概日リズム

を検討した (図 3)。収縮期血圧, 拡張期血圧ともに昼間帯, 夜間帯とも有意な ( $p < 0.05$ ) 降圧が認められた。特に夜間帯については収縮期血圧で前値  $149.8 \pm 10.4$  から  $129.6 \pm 16.9$  mmHg, 拡張期血圧で  $83.9 \pm 7.3$  から  $72.7 \pm 11.0$  mmHg と共に低下していた。脈拍数は昼間帯, 夜間帯ともに投与前後で変化はみられなかった。

昼間帯, 夜間帯の降圧の程度を比較するため, 昼間帯平均値から夜間帯平均値を引いた差である昼夜較差を投与前後で検討した (図 4)。収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数ともに有意差はみられなかった。

nilvadipine 投与前後での認知機能検査の変化では, HDS, MMS ともに有意な変化はみられなかった (図 5)。また脳波でも有意な変化はなかった。

### 考 案

高血圧は脳血管障害 (CVD) の危険因子として最も重要であり<sup>1)</sup>, 近年では脳卒中発作を伴わず, 頭部 MRI で偶然発見される無症候性脳梗塞 (silent cerebral infarction) でも高血圧の重症度との相関<sup>9)</sup>が指摘されている。しかし降圧療法を行う場合, 夜間の過度の降圧は, むしろ有害である可能性がある<sup>10)</sup>。事実外来時随時血圧で充分コントロールされた高血圧患者での脳梗塞の発生が報告<sup>11)12)</sup>されている。この理由として血圧値は生理的変動が大きく, 特に外来では急速な血圧の上昇が認められる (白衣高血圧)<sup>13)</sup>ことから, 外来だけの血圧値では必要以上の降圧療法が行われる可能性が考えられる<sup>13)</sup>。本研究でも NVP 投与前後の外来時拡張期血圧は有意差がみられず, ABPM でのみ有意差が認められたことは, この可能性を裏付ける結果となった。

しかしその一方で, 慢性期 CVD 患者では, 夜間血圧の高値が認められており<sup>14)15)</sup>, この夜間血圧の高値が心血管や脳血管障害の病因に関与している可能性がある<sup>16)17)</sup>。しかし夜間血圧を具体的にどの程度にコントロールするかについてはいまだ定説がない<sup>18)</sup>。

一般的に降圧薬の夜間血圧に及ぼす影響については, 交感神経系作動薬では昼間覚醒時の降圧が

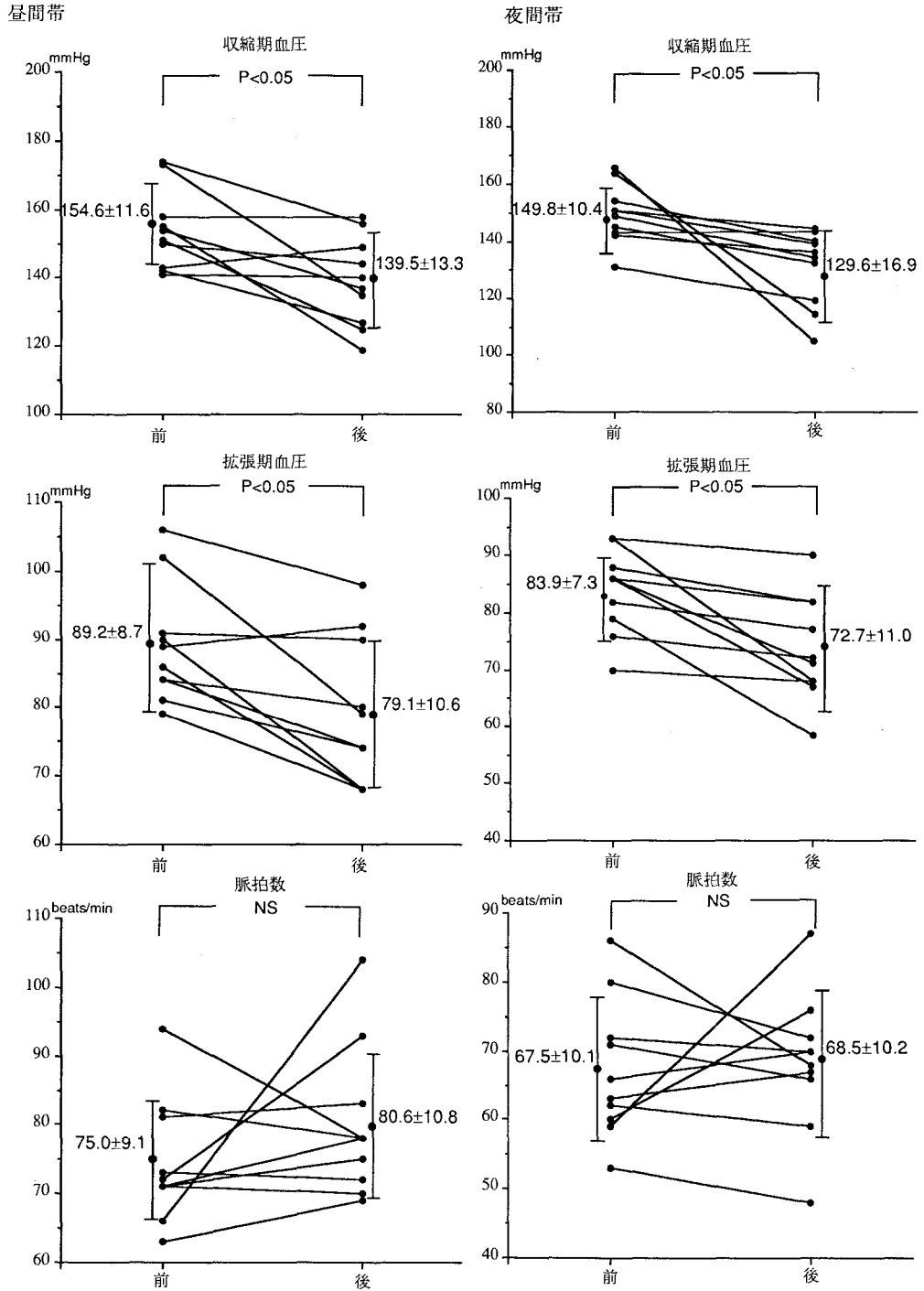


図3 Nilvadipine 投与前後の昼間帯、夜間帯における変化

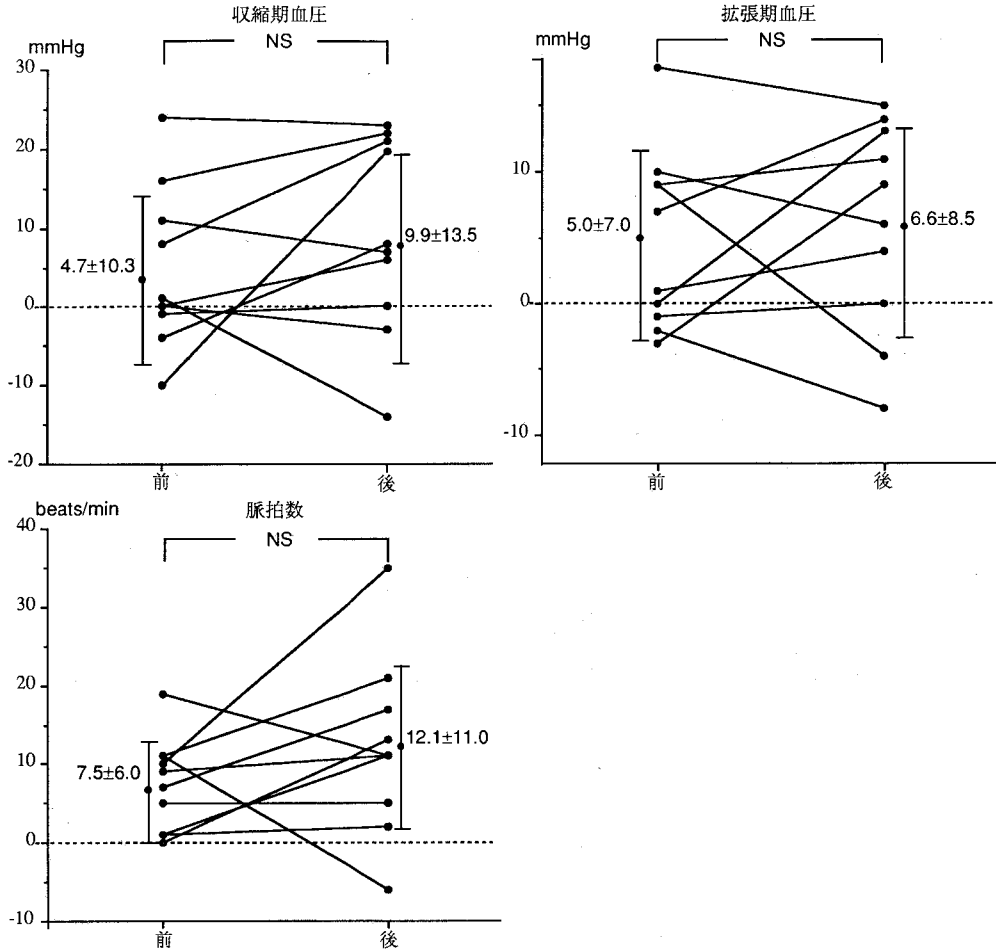


図4 Nilvadipine 投与前後の昼夜較差

大きく、夜間睡眠時の降圧がやや少ない。また末梢血管拡張薬では1日の投与回数が多くなると夜間睡眠時の血圧も大きく下げる傾向にある<sup>5)</sup>。特にCa拮抗薬では1日2回以上の投与では夜間降圧が最も大きい傾向にある<sup>5)</sup>。しかしCa拮抗薬には脳血管弛緩作用が選択的に強く、脳血流増加作用を合わせ持つものもあり、個々のCa拮抗薬によって脳循環に及ぼす影響は微妙に異なる<sup>6)</sup>。このため脳血管障害を有する高血圧患者の降圧を行う時は、脳循環に対する影響と降圧効果とを考慮した上で薬剤選択を行う必要がある<sup>6)</sup>。すでに我々はnicardipine LAを用いた検討<sup>8)</sup>で、収縮期血圧で129mmHg、拡張期血圧で75mmHgまでの夜間帯の降圧は認知機能に悪影響を与える

ことなく、臨床的に安全であることを報告している<sup>18)</sup>。

今回のNVPを用いた検討では夜間帯の平均値は収縮期血圧130mmHg、拡張期血圧73mmHgまでの降圧がみられた。また同時期に施行した認知機能検査のHDS、MMSおよび脳波はいずれも投与前後で有意な変化はなく、本薬による認知機能の悪化は認められなかった。脳血管障害を伴う高血圧患者の降圧に際しては脳循環自動調節能を考慮する必要がある。正常血圧例においては脳循環自動調節能の下限域は平均血圧で約60~70mmHgであるが、高血圧患者の場合はそれより高値へ偏位している<sup>19)</sup>。本研究では、全例で認知機能の低下が認められなかったことから、脳循環自動

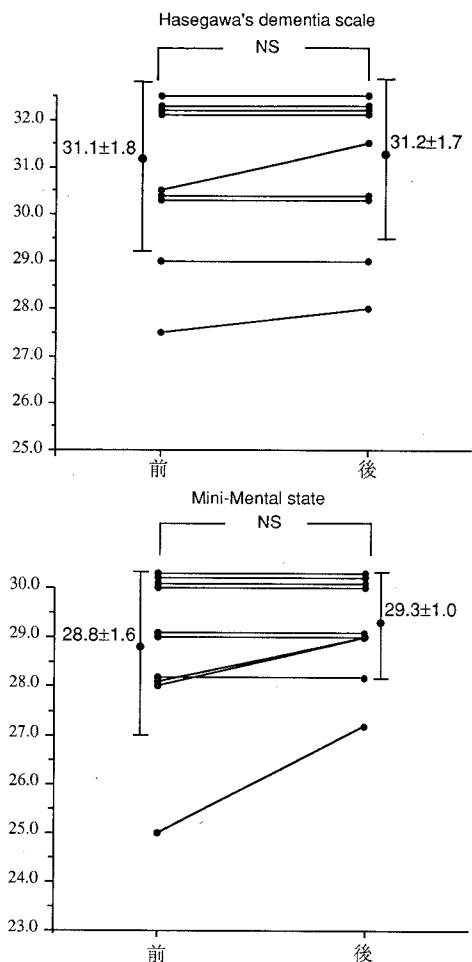


図5 Nilvadipine 投与前後の認知機能の変化

調節能を破綻させない範囲での降圧であったと推測され、夜間の平均値として少なくとも収縮期血圧130mmHg、拡張期血圧73mmHgまでの降圧は臨床的に安全であると考えられた。これは nicardipine LA を投与した時とほぼ同様の結果であった。また夜間血圧の降圧が同程度にみられたことは、両者が同系統の Ca 拮抗薬で同様の性質を有することや、対照患者群も同じ基準で選択したためと思われる。

また今回 NVP の 1 日 2 回投与により投与前後の昼夜較差では有意差を認めなかったことは、Ca 拮抗薬で指摘されている、投与回数を 2 回以上とした時の夜間の過度の降圧<sup>4)</sup>が、本薬では生じにくいことを意味する。

この理由として本研究では、対照が穿通枝領域の多発性脳梗塞患者であり、watershed infarction や Binswanger 病のように血圧の動揺が原因として多い疾患が含まれていないことや、投与前に ABPM を用い白衣高血圧患者を除外したこと等が挙げられる<sup>17)</sup>。また本薬が緩徐な降圧作用を持つことから、夜間において血圧が過度に低下せず、さらには本薬の持つ脳血流増加作用が認知機能を悪化させなかった可能性が考えられた。むしろ数例では軽度ではあるが MMS, HDS の改善がみられており、検査に対する慣れも考慮しなければならないが、本薬の持つ脳循環改善作用を反映している可能性も考えられた。本研究の結果、穿通枝領域の多発性脳梗塞を伴う高血圧患者では NVP は認知機能を低下させることなく安全に使用しうると考えられ、この場合夜間帯での平均血圧値は収縮期血圧130mmHg、拡張期血圧73mmHg までの降圧は、脳循環自動調節能を障害することなく臨床的に安全であると考えられた。しかし本研究では投与期間が 8 週と比較的短いことから、今後は長期投与例での検討が必要と考えられる。

## 結 論

穿通枝領域の多発性脳梗塞を伴う高血圧患者に NVP を 8 週間投与し、その前後で ABPM, HDS, MMS, 脳波を施行した。NVP 投与により ABPM では収縮期、拡張期血圧ともに有意な血圧下降が認められ、投与前後の昼夜較差に有意差はみられなかった。また HDS, MMS および脳波には投与前後で有意な変化は認められなかった。穿通枝領域の多発性脳梗塞を伴う高血圧患者においては、本薬は临床上、安全性には問題は認められなかった。

## 文 献

- 1) Kannel WB, Dauber TR, Sorlu P et al: Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction. *Stroke* 3: 409-411, 1976
- 2) Meyer JS, Judd BW, Tawakina T et al: Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia. *JAMA* 256: 2203-2206, 1986
- 3) Sulkava R, Erkinjuntti T: Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and sys-

- temic hypotension. *Acta Neurol Scand* 76 : 123-128, 1987
- 4) **Barbara A**: White matter lucencies on computed tomography, subacute arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease), and blood pressure. *Stroke* 18 : 900-905, 1987
  - 5) 栃久保修, 南澤康介, 石井富男: 降圧療法における夜間血圧の意義. *高血圧* 91 : 88-90, 1991
  - 6) 澤田 徹: Ca拮抗薬と脳循環—臨床的意義—. *循科学* 12 : 878-881, 1992
  - 7) 岳マチ子, 岡田澄子, 永田まことほか: 本態性高血圧症例の血圧日内変動に対する Nilvadipine の降圧効果—特に高齢者と若年者の比較について—. *診療と新薬* 29 : 925-928, 1992
  - 8) 小澤利男: 老年者高血圧と包括的機能障害. *Jpn J Geriat* 28 : 1-9, 1991
  - 9) **Hougaku H, Matsumoto M, Kitagawa K et al**: Silent cerebral infarction as a form of hypertensive target organ damage in the brain. *Hypertension* 20 : 816-821, 1992
  - 10) **Maruno Y, Katayama S, Inaba M et al**: Effect of slow-release nifedipine on nighttime blood pressure. *Jpn Heart J* 32 : 181-186, 1991
  - 11) **Applegate WB, Vander ZR, Dismuke SE et al**: Control of systolic blood pressure in elderly black patients. *J Am Gerat Soc* 30 : 391-397, 1982
  - 12) **Black DG, Heagerty AM, Bing RF et al**: Effects of treatment for hypertension on cerebral haemorrhage and infarction. *Br Med J* 289 : 156-160, 1984
  - 13) **Schrade J, Schoel G, Buhr-Schinner H et al**: Comparison of the antihypertensive efficiency of nitrendipine, metoprolol, mepindolol and enalapril using ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 66 : 967-271, 1990
  - 14) 三浦庸子, 山内照夫, 杉下裕子ほか: 慢性期多発脳梗塞患者の血圧日内変動. *自律神経* 28 : 287-293, 1991
  - 15) 須階二郎: 脳血管障害における血圧日内変動の意義. *日医新報* 3476 : 25-30, 1990
  - 16) **Tohgi H, Chiba K, Kimura M**: Twentyfour-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 22 : 603-607, 1991
  - 17) 山内照夫: 脳血管障害性痴呆と概日リズムに関する研究. *東女医大誌* 63 : 469-479, 1993
  - 18) 山内照夫, 大澤美貴雄, 柴垣泰郎ほか: 慢性期多発性脳梗塞を伴う高血圧患者における nifedipine LA (NLA) の24時間血圧変動, P300 および脳血流に及ぼす影響. *臨生理会誌* 23 : 印刷中, 1993
  - 19) **Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E**: Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1 : 507-510, 1973