

学位申請論文

## イルベサルタンの糖・脂質パラメーターに対する効果

獨協医科大学 内科学 (心臓・血管)

高野 和彦

**要 旨** アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker : ARB) であるイルベサルタンは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体の活性化作用を併せ持つことが知られており、メタボリックシンドロームの改善効果が期待できる。本研究では降圧薬であるイルベサルタンの糖・脂質代謝に対する影響を検討した。

イルベサルタン、テルミサルタン以外の ARB 内服中の高リスク高血圧患者 132 例を対象とし、内服中の ARB から相当量のイルベサルタンへの切り替え投与を行い、イルベサルタン投与前と 3 ヶ月後で血圧、糖・脂質代謝パラメーター、炎症マーカー、アディポネクチンの血中濃度を測定した。

血圧、低比重リポ蛋白コレステロール、ヘモグロビン A1c、高感度 C 反応性蛋白に有意な変化は認められなかった。しかし、アディポネクチン、高比重リポ蛋白コレステロール値は有意に増加 ( $P=0.0001$ ,  $P<0.0001$ )、トリグリセリド値は有意に減少 ( $P=0.008$ ) を示した。

イルベサルタンには心血管保護作用を有するアディポネクチン増加作用があることが示され、これにより糖・脂質改善作用を発現することが示唆された。

**Key Words** : イルベサルタン, ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体, アディポネクチン, 糖代謝, 脂質代謝

### 諸 言

内臓肥満を基盤とした心血管疾患リスクファクターの重積、いわゆるメタボリックシンドロームは近年日本でも増加傾向にあり重大な医学的、社会的問題となってきた<sup>1)</sup>。メタボリックシンドロームによる動脈硬化の進展に関してはこれまでも様々な報告があり<sup>2)</sup>、心・血管疾患の 1 次および 2 次予防としてのメタボリックシンドロームに対する管理の徹底は重要となっている。

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker : ARB) であるイルベサルタンは、アンジオテンシン II 受容体 (AT1 受容体) 拮抗作用に加え、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  : PPAR- $\gamma$ ) 活性化作用を併せ持つことが知られている。アディポネクチンは抗動脈硬化作用を有するアディポサイトカインとして近年注目されており、メタボリックシンドロームではアデ

ィポネクチンが低値を示すことが動脈硬化進展に関連する。PPAR- $\gamma$  はアディポネクチン遺伝子の発現を促進する転写因子として作用する。イルベサルタンと同様に PPAR- $\gamma$  活性化作用を有するテルミサルタンは、抗動脈硬化作用だけではなく、インスリン抵抗性改善、代謝改善作用を示し、その作用からメタボリックシンドローム改善薬 (メタボサルタン) としてその効果を示している<sup>3,4)</sup>。本研究では、日本で最も新しく登場した ARB であるイルベサルタンもまた降圧薬としてだけではなく、メタボサルタンとしての作用を有するか否かを検討した。

### 方 法

2010 年 2 月から 2011 年 1 月の間、イルベサルタン、テルミサルタン以外の ARB を 3 ヶ月以上内服しており、虚血性心疾患、脳血管疾患、または糖尿病のうち少なくともいずれかを有する高リスク高血圧患者 132 例を対象とした。内服中の ARB から相当量のイルベサルタンへの切り替え投与を行い、過度の血圧低下による投薬中止、転院・通院の自己中断などにより観察継続が困難となった 14 症例を除いた 118 症例 (男性 94 例, 女性 24 例, 平均年齢  $64 \pm 26$  歳) (表 1) に対してイルベサルタン投

平成 23 年 11 月 30 日受付, 平成 23 年 12 月 9 日受理  
別刷請求先: 高野和彦

〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880  
獨協医科大学 内科学 (心臓・血管)

与前と3ヶ月後で血圧、糖・脂質代謝パラメーター、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR), N末端脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 (N-terminal pro-brain type natriuretic peptide: NT-ProBNP) に加え、高感度C反応性蛋白 (high sensitivity C-reactive protein: hsCRP), アディポネクチンの血中濃度を測定した。ただし、アディポネクチン値においてはピオグリタゾン服用31例でイルベサルタン投与前値が測定上限を超えていたため、これらの症例を除外した。

eGFRは年齢と血清クレアチニン値から日本腎臓学会による計算式で算出した。NT-ProBNPは電気化学発光免疫法、hsCRPは免疫ネフェロメトリー法で、アディポネクチンはルミネックス・マイクロビーズアレイシステムで測定した。

各データは平均値±標準偏差で表し、イルベサルタン投与前後の比較はpaired-t検定で行なった。

## 結 果

対象患者118症例中、虚血性心疾患、脳血管疾患、糖尿病の合併はそれぞれ94例(80%)、4例(3%)、55例(47%)に認められた。イルベサルタンへの切り替え前のARBはカンデサルタン28例(24%)、ロサルタン10例(8%)、バルサルタン70例(60%)、オルメサルタン10例(8%)であった。また併用薬はCa拮抗薬70例(59%)、 $\beta$ 遮断薬15例(13%)、 $\alpha$ 遮断薬16例(14%)、利尿薬12例(10%)、ピオグリタゾン31例(26%)、スタチン105例(89%)であった(表1)。

イルベサルタン投与前後で比較したところ収縮期血圧(123±12から122±12mmHg)、拡張期血圧(70±7から73±19mmHg)、低比重リポ蛋白コレステロール(low density lipoprotein cholesterol: LDL-C)(76±21から73±19mg/dl)、ヘモグロビンA1c(6.0±0.9から6.1±1.0%)、eGFR(67±17から67±15ml/min/1.73m<sup>2</sup>)、NT-ProBNP(247±486から244±364pg/ml)、hsCRP(0.152±0.307から0.115±0.296mg/dl)の各値に有意な変化は認められなかった。しかし、高比重リポ蛋白コレステロール(high density lipoprotein cholesterol: HDL-C)は投与前に比べ、投与3ヶ月後、有意に増加(49±11から52±11mg/dl, P<0.0001)、中性脂肪(triglyceride: TG)は有意に減少(142±83から123±65mg/dl, P=0.008)、アディポネクチンは有意な増加(9.1±7.0から16.4±13.5 $\mu$ g/ml, P=0.0001)を示した(表2, 図1)。

表1 患者背景118症例

年齢 (yr)	64±26
男性; n (%)	94 (80)
虚血性心疾患; n (%)	94 (80)
脳血管疾患; n (%)	4 (3)
糖尿病; n (%)	55 (47)
イルベサルタン投与前 ARB	
カンデサルタン	28 (24)
ロサルタン	10 (8)
バルサルタン	70 (60)
オルメサルタン	10 (8)
併用薬	
Ca拮抗薬; n (%)	70 (59)
$\beta$ 遮断薬; n (%)	15 (13)
$\alpha$ 遮断薬; n (%)	16 (14)
利尿薬; n (%)	12 (10)
ピオグリタゾン; n (%)	31 (26)
スタチン; n (%)	105 (89)

## 考 察

本研究では他のARBのひとつであるイルベサルタンの糖・脂質代謝に及ぼす影響を検討した。イルベサルタン及びテルミサルタン以外のARBで降圧加療中の高リスク高血圧患者に対して、投薬中のARBをイルベサルタンに切り替えたところ3ヶ月間の観察でHDL-C値は増加、TG値は低下、アディポネクチン値は増加した。これらの結果からメタボリックシンドロームを有する高血圧患者へのイルベサルタンの有用性が示唆された。

ARBは降圧効果とは独立した心血管保護効果(多面的効果: pleiotropic effects)を有する。特にテルミサルタンやイルベサルタンにはAT1受容体拮抗作用に加え、PPAR- $\gamma$ 活性化作用があり、糖・脂質代謝への好影響が期待される<sup>5,6)</sup>。これまでテルミサルタンではHDL-C増加、TG低下、アディポネクチン増加作用に加え、インスリン抵抗性改善作用が報告され<sup>7)</sup>、テルミサルタンのこうした効果はPPAR- $\gamma$ 活性化作用に負うところが大きいと考えられる。また、テルミサルタンにはLDL-C低下作用も報告されており、詳細な機序は不明だが、コレステロール吸収抑制によることが推測されている<sup>8,9)</sup>。一方イルベサルタンには糖・脂質代謝、メタボリックシンドロームに対する有効性を検討した報告が少ない。

イルベサルタンは2型糖尿病を有する高血圧患者において糖尿病性腎症合併例に対しては腎症進行の抑制効果<sup>10)</sup>、微量アルブミン尿例に対しては顕性腎症発症の抑制効果<sup>11)</sup>が大規模臨床試験の結果明らかとなっており、

表 2 イルベサルタン投与前および投与後3ヶ月の各データ

	投与前	3ヶ月	P value
収縮期血圧；mmHg	123±12	122±12	0.613
拡張期血圧；mmHg	70±7	73±19	0.518
LDL-cholesterol；mg/dl	76±21	73±19	0.087
HDL-cholesterol；mg/dl	49±11	52±11	<0.0001
Triglyceride；mg/dl	142±83	123±65	0.008
Hb A1c；%	6.0±0.9	6.1±1.0	0.367
eGFR；ml/min/1.73m <sup>2</sup>	67±17	67±15	0.209
NT-ProBNP；pg/ml	247±486	244±364	0.207
hsCRP；mg/dl	0.152±0.307	0.115±0.296	0.194
Adiponectin；μg/ml	9.1±7.0	16.4±13.5	0.0001

LDL = low density lipoprotein, HDL = high density lipoprotein,

HbA1c = hemoglobin A1c, NT-ProBNP = N-terminal pro-brain type natriuretic peptide,

hsCRP = high sensitivity C reactive protein

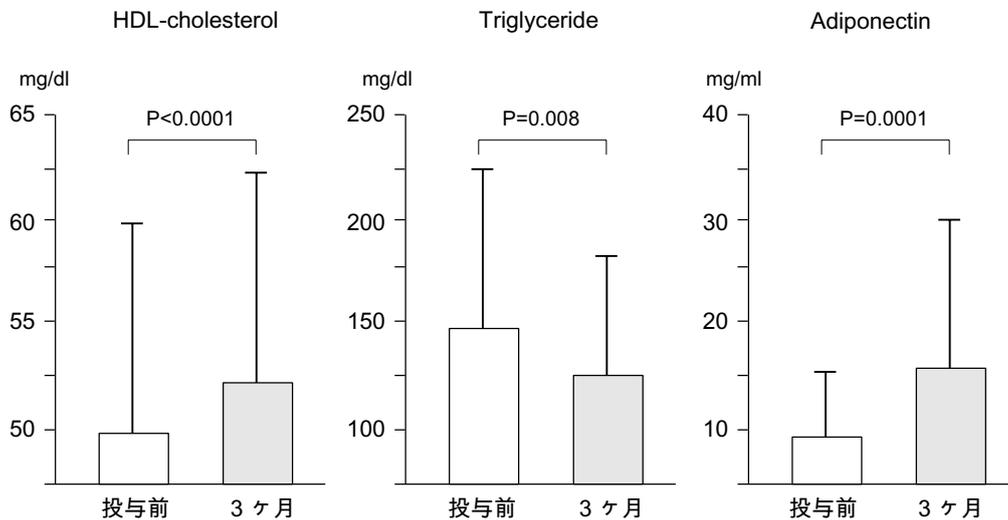


図 1 イルベサルタンによる脂質およびアディポネクチンの変化

他の ARB からイルベサルタンへ変更後3ヶ月において、アディポネクチン (adiponectin) と高比重リポ蛋白コレステロール (high density lipoprotein cholesterol: HDL-cholesterol) は有意に増加し、中性脂肪 (triglyceride) は有意に減少した。

糖代謝への好影響、腎保護効果が示唆される。本研究ではイルベサルタン投与後、ヘモグロビン A1c 値、eGFR には変化がなかったが、さらに症例を重ねて検討する必要がある。本研究でテルミサルタン以外の ARB からイルベサルタンへの切り替えて、血圧値に変化がないまま HDL-C 値が増加、TG 値が低下、アディポネクチン値が増加したことは、これらの効果が降圧効果とは独立したものであり、やはり PPAR- $\gamma$  活性化作用によるものであることを示唆する。

善玉アディポサイトカインのひとつであるアディポネクチンは、脂肪細胞から特異的に分泌されるにもかかわらず、肥満患者、特に内臓肥満患者において血中濃度が

低下するという特徴を有する。血中アディポネクチン濃度は脂質・血圧・CRP などの心血管疾患のリスクファクターと逆相関し、低アディポネクチン血症は糖尿病、高血圧、冠動脈疾患の独立した危険因子であることが報告されている<sup>12)</sup>。インスリン抵抗性改善薬として臨床的に使用されているピオグリタゾン、PPAR- $\gamma$  活性化作用によりアディポネクチンの血中濃度を上昇させることが知られており、これが本剤の有用性の機序のひとつと考えられている。

動脈硬化病巣の形成には血液中の単球に由来するマクロファージが重要な役割を果たしている。単球は血管壁に入り込んだ後にマクロファージへと分化し、細胞表面

に発現したスカベンジャー受容体を介して血管壁に沈着した酸化LDLの取り込みを行う。大量のコレステロールエステルを取り込むことでマクロファージは細胞内に脂肪滴を蓄積した泡沫細胞に変化し、泡沫細胞が血管壁に蓄積すると血管壁が肥厚し動脈硬化を呈する<sup>13)</sup>。アディポネクチンはこの酸化LDLの血管壁への沈着およびマクロファージの集積を抑制することで抗動脈硬化作用を示す<sup>14)</sup>。また、アディポネクチンは心筋細胞にも直接作用し、心肥大、虚血再灌流障害や心筋梗塞後のリモデリングを抑制し、心保護的に働くことが報告されている<sup>15)</sup>。イルベサルタンには、ピオグリタゾンやテルミサルタンと同様に、PPAR- $\gamma$ 活性化作用を有しており、これによりアディポネクチンの増加がおこる。増加したアディポネクチンの作用によりメタボリックシンドロームの改善とともに心血管保護効果が期待される。

本研究では、ピオグリタゾン服用例においてアディポネクチン値が測定上限を超えていたためアディポネクチン値の比較でのみこれらの症例を除外した。しかし、これらの症例においてもイルベサルタンによるHDL-C増加等の効果は認められた。イルベサルタンのピオグリタゾンへの上乗せ効果も今後検討が必要と思われる。

## 結 論

本研究によりイルベサルタンにはアディポネクチン増加作用があることが示された。アディポネクチンには心血管保護作用があり、これらの作用によりイルベサルタンはメタボサルタンとしての作用を発現することが示唆された。

## 文 献

- 1) 清原裕：メタボリックシンドロームの克服—イベント制圧のための代謝診療《疫学》わが国における心血管リスクの趨勢。内科 **94**：218-223, 2004.
- 2) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al：The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA **288**：2709-2716, 2002.
- 3) Kurtz T：New treatment strategies for patients with hypertension and insulin resistance. Am J Med **119**：24S-30S, 2006.
- 4) Kamura T, Goto K, Masaki T, Itateyama E, et al：Telmisartan reduced abdominal circumference and body weight with decreasing triglyceride level in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. Obesity Res Clin Pract **4**：e145-e152, 2010.
- 5) Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, et al：Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR- $\gamma$  modulating activity. Hypertension **43**：993-1002, 2004.
- 6) Iwai M, Kanno H, Senba I, et al：Irbesartan increased PPAR- $\gamma$  activity in vivo in white adipose tissue of atherosclerotic mice and improved adipose tissue dysfunction. Biochem Biophys Res Comm **406**：123-126, 2011.
- 7) Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al：Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes. Diabetes Care **28**：737-738, 2005.
- 8) Inoue T, Morooka T, Node K, et al：Effect of telmisartan on cholesterol levels in patients with hypertension.—Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR)—. Horm Metab Res **39**：1-5, 2007.
- 9) Inoue T, Taguchi I, Abe S, Toyoda S, Sakuma M, Node K：Inhibition of intestinal cholesterol absorption might explain cholesterol lowering effect of telmisartan. J Clin Pharm Ther **36**：103-110, 2011.
- 10) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al：Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med **345**：851-860, 2001.
- 11) Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al：The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med **345**：870-878, 2001.
- 12) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al：Novel modulator for endothelial adhesion molecules：adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation **100**：2473-2476, 1999.
- 13) Libby P：Inflammation and Atherosclerosis. Circulation **105**：1135-1143, 2002.
- 14) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al：Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation **103**：1057-1063, 2001.
- 15) Liao Y, Kitakaze M, Takashima S, et al：Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. Cardiovasc Res **67**：705-713, 2005.