

【28】

氏 名	おお ひら たけ ひろ 大 平 健 弘
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第785号
学位授与の日付	平成31年2月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Comparisons of increasing calcium channel blocker dose and adding thiazide diuretic in hypertensive patients given medium-dose angiotensin II receptor blocker and amlodipine (アンジオテンシンII受容体拮抗薬投与中の高血圧患者におけるCa拮抗薬増量とサイアザイド利尿薬追加による治療効果の比較)
論文審査委員	(主査) 教授 井 上 晃 男 (副査) 教授 藤 田 朋 恵 教授 竹 川 英 宏

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

わが国では、降圧薬として長時間作用のCa拮抗薬(CCB)とアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が、副作用が少なく降圧効果が確実であることから頻用されている。また、多くの高血圧患者においては、降圧目標を達成するために2剤以上の降圧薬が必要であり、ARBとCCBが併用されることが多いが、それでも降圧目標に達しない場合も多い。

【目 的】

中等用量のARBとCCBを併用しても降圧目標に達しない場合には、ARBに比べ降圧効果の用量依存性が高いCCBの増量、あるいは作用機序が異なる利尿薬の追加併用が降圧効果を高めるのに効果的と考えられる。本研究では、このような降圧薬併用療法として、CCBの増量とサイアザイド利尿薬追加による治療効果を比較した。

【対象と方法】

3ヶ月以上イルベサルタン(IRB)100mgとアムロジピン(AML)5mgの配合剤(AimixLD)を服用しても<140/90mmHg(糖尿病、CKDでは<130/80)に達しない高血圧患者22例(男11例、34-82歳)を対象とした。サイアザイド系利尿薬(TZD)としてトリクロルメチアジド1mgかインダパミド1mgを追加あるいはAimixLDをIRB100mg/AML10mgのAimixHDとし、それぞれ3-4ヵ月ずつ併用投与する無作為交叉試験を行った。降圧効果を比較するとともに、各併用治療期の終了時に血液・尿

検査を行い、電解質・糖・脂質代謝や腎機能の指標を評価した。

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を受け、対象者よりインフォームドコンセントを得て行われた。

【結 果】

血圧は、AimixLD時147/86mmHg、AimixHD時は130/77、TZD併用時は130/79と同等であり、脈拍数にも有意差はなかった（74 vs 75 bpm）。家庭血圧も、朝131/76±8 vs 133/77、夜125/72 vs 131/69mmHgと有意な違いはなかった。両治療期で血清Kは有意な違いを示さなかったが、尿酸はTZD併用時の方が高値であった（5.8 vs 6.6 mg/dL, p=0.001）。また、空腹時血糖、HbA1c（5.9 vs 6.0%）に有意差はなく、HDLコレステロールも変化がなかったが、non-HDLコレステロールはTZD併用時の方が高かった（135 vs 147 mg/dL, p=0.047）。血漿BNPに有意差はなかったが、eGFR（64 vs 60 mL/分, p=0.012）や尿中アルブミン排泄（214 vs 153 mg/gCr, p=0.026）はTZD併用時の方が低値となった。

【考 察】

一般的に血圧140/90mmHg以上が高血圧とされており、高血圧治療ガイドライン2014年でも基本的な降圧目標は血圧140/90未満とされている。糖尿病や、蛋白尿を呈する慢性腎臓病等のハイリスク症例では、心血管系イベントの抑制や腎障害の進行を抑制するため血圧130/80未満を降圧目標とされている。しかし、心血管系イベントの発症が増加する血圧の明確な閾値は不明である。過去の研究では血圧と心血管系イベントの発症の間には140/90未満の正常域においても115/75までは直線的な関係が認められている。最近の研究で、収縮期血圧を120未満にコントロールした場合140未満を目標とするより心血管系イベントの発症が少ないと報告されており、従来より厳格な血圧コントロールが高血圧患者の予後を改善させる可能性が示唆されている。しかし実臨床においては高血圧症例の約半数は血圧140/90未満の目標も達成できていないとされている。

今回の研究では中等量のARBとCCBを投与しても降圧不十分の症例に対して、CCBを増量するか、あるいはTZDを併用するかで治療効果を比較検討した。結果的にいずれの治療法においても、診察時血圧の低下が認められ、朝・晩の家庭血圧も治療群間で違いはなかった。

AMLの半減期は24時間以上で1日にわたり血圧を下げる効果があり、利尿薬はNa利尿効果により夜間高血圧を改善しnon-dipperをdipperに改善する可能性がある。診察時血圧が正常域であっても、早朝高血圧や夜間高血圧は心血管臓器障害のリスクを上げる。24時間自由行動下血圧測定や家庭血圧測定はその発見に重要であり、CCB高用量投与やTZD追加のように持続的な降圧はその改善に有用であると考えられる。

今回の研究では診察時心拍数は変わらないが、夕方の心拍数はTZD併用群でCCB増量群より多かった。これは体液量が減少し交感神経活動が増加したことによると推測される。交感神経の持続的な活性化は心血管疾患の発症と関連がある可能性があり、その点ではCCB増量の方が好ましいと考えられる。

利尿薬の追加は、血管拡張薬を併用していた場合、その効果を増強するが、低K血症、高尿酸血

症、糖・脂質代謝異常などの副作用を起こしうる。ARBやACE阻害薬などレニン-アンジオテンシン系阻害薬（RASI）の追加はそれらを部分的に是正する可能性がある。特にIRBはPPAR γ を活性化し、インスリン抵抗性の改善や抗炎症作用を発揮する可能性がある。また、一般的にARBは尿酸の生成や排泄に影響しないが、IRBは尿細管のURAT-1に作用し尿酸の排泄を促進し血清尿酸を低下させると報告されている。今回の研究では血清K値はCCB高用量群とTZDで違いはなかったが、HbA1c、nonHDLコレステロール、尿酸はTZD追加群で高値であった。これはIRBの作用がこれらを抑制するには十分でなかったと考えられる。

高血圧治療においては降圧のみでなく、心血管イベントや臓器障害に関連する蛋白尿の抑制が生命予後改善に寄与する。降圧治療により腎機能が低下した場合には心血管イベントの発症が増加したとの報告がある。降圧治療において尿蛋白の減少は糸球体内圧の下降を反映し、これにより糸球体硬化の進行が抑制され、腎機能の保持に寄与すると考えられる。INSIGHT studyではCCBは利尿薬に比べeGFRの維持が良好であった。ACCOMPLISH studyでは高リスクの高血圧患者に対しACE阻害薬と利尿薬あるいはCCBの併用による治療効果を比較している。CCB併用は利尿薬併用に比し蛋白尿抑制は少なかったがeGFR維持には効果的であった。この研究では血清クレアチニン倍化や心血管イベントもCCB群で少なかった。このようにRASIとCCBの併用はRASIと利尿薬の併用より望ましい可能性もある。しかし蛋白尿減少効果による腎障害の抑制に関してはより長期の観察が必要である。

【結 論】

中等量のARBとCCBにTZDの追加併用はCCBの増量に比べ同等の降圧効果を示しアルブミン尿の減少に優れるが、尿酸の上昇、血清脂質への影響や腎機能の低下に注意を要する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

わが国では、降圧薬として長時間作用のCa拮抗薬（CCB）とアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）が、副作用が少なく降圧効果が確実であることから頻用されている。両者が併用されることも多いが、それでも降圧目標に達しない場合も多い。中等量のARBとCCBを併用しても降圧目標に達しない場合には、ARBに比べ降圧効果の用量依存性が高いCCBの増量、あるいは作用機序が異なる利尿薬の追加併用が降圧効果を高めるのに効果的と考えられる。本研究では、このような降圧薬併用療法として、CCBの増量と利尿薬追加による治療効果を比較した。

3ヶ月以上イルベサルタン（IRB）100mgとアムロジピン（AML）5mgの配合剤（アイミクス[®]配合錠LD）を服用しても<140/90mmHg（糖尿病、慢性腎臓病では<130/80）に達しない高血圧患者22例（男11例、34-82歳）を対象とした。サイアザイド系利尿薬（TZD）としてトリクロルメチアジド1mgかインダパミド1mgを追加あるいはアイミクス[®]配合錠LDをIRB100mg/AML10mgのアイミクス[®]配合錠HDとし、それぞれ3-4ヵ月ずつ併用投与する無作為交差試験を行った。降圧効果を比較するとともに、各併用治療期の終了時に血液・尿検査を行った。結果、診察時血圧、家庭血圧ともに降圧効果は同等であり、脈拍数にも有意差はなかった。尿酸、non-HDLコレステロールはTZD

併用時の方が有意に高値であった。またGFRや尿中アルブミン排泄はTZD併用時の方が有意差をもって低値となった。

利尿薬併用は、降圧効果を高めるのに効果的であるが、電解質、尿酸や糖・脂質代謝系に副作用をきたし、これらは心血管病リスクや予後に影響する。本研究の結果は、この点に関し利尿薬追加よりもCCB増量の方が有利であることを支持する。また、高血圧治療においては降圧のみでなく、蛋白尿・アルブミン尿やGFRの変化も予後に関係する。これに関しては、本研究では、従来のACE阻害薬とCCBあるいはTZDの併用を比較した研究と同様の結果が、ARBを併用した降圧薬治療においても認められることを確認している。すなわち、CCBは利尿薬に比しアルブミン尿抑制は少なかったがGFR維持には効果的であった。従来の成績では、アルブミン尿減少よりもGFR維持の方が腎機能障害の進行や心血管イベントに関係しており、本研究の結果から利尿薬追加よりもCCB増量の方が長期予後の改善に有利であることが推測される。

【研究方法の妥当性】

申請論文は大学生命倫理委員会の承認を受け、対象者よりインフォームドコンセントを得て行われている。家庭血圧測定を徹底し、残薬数を調べ服薬アドヒアランスが良好であることを確認している。一般の生化学検査に加え、血漿BNPや尿中アルブミンの測定には確立された方法が用いられている。また、無作為交差試験により得られたデータを客観的な統計解析方法で検定しており、本研究で用いられた方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

過去の報告ではACE阻害薬とCCBあるいは利尿薬との併用による治療効果を比較した大規模臨床試験は報告されているが、ARBとCCBをすでに併用した上でのCCB増量とTZD追加を比較した研究は少なく、この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究であると評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では適切な対象群を設定し、適切な統計解析を用いて検討している。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく、循環器病学、腎臓病学などの関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

本研究は、ARBとCCBを用いても降圧目標に達しないという実地臨床においてしばしば遭遇する病態に対する最善の治療法について検討しており、その際の治療選択において重要かつ有益な情報を提供する研究であると考えられる。

【申請者の研究能力】

申請者は、循環器病学、腎臓病学の理論を学び実践した上で、研究仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行している。さらに当該領域での学会発表を経て医学雑誌へ掲載されている。従って、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

申請者の論文は、臨床上有用性がある研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。

よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Dokkyo Journal of Medical Sciences

(44 : 209-216, 2017)