

氏 名	むら やま よし き 村 山 慶 樹
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第795号
学位授与の日付	令和1年10月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Comparison between high-dose Telmisartan and fixed dose combination of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in patients with hypertension (高血圧患者における高用量テルミサルタン投与とテルミサルタン・ヒドロクロロチアジドの併用療法の比較)
論文審査委員	(主査) 教授 麻 生 好 正 (副査) 教授 杉 本 博 之 教授 中 島 敏 明

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

高血圧は心血管病や循環器系臓器障害の主要な危険因子であり、心血管病リスクの高い高齢者が増加している状況においては、生活習慣病の中で最も有病率が高い高血圧の適切な治療は重要性が高い問題である。降圧薬の中で、アンジオテンシンII受容体遮断薬（ARB）は、副作用が少なく、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン（RAA）系の抑制により心血管組織障害に対し保護的な効果が期待される。しかし、中等用量のARB単独で目標血圧レベルを達成できることは少なく、次のステップとしてARBの増量または他の降圧薬の追加を必要とすることが多い。高用量のARBは心血管系保護効果に優れることが期待され、併用薬として利尿薬の追加はARBの降圧効果の増強に効果的であると考えられる。

【目 的】

中等用量のARBで目標血圧に達しない高血圧患者において、高用量ARBと中等用量のARBにサイアザイド利尿薬を併用した場合の治療効果を比較した。

【対象と方法】

中等用量のARBで治療されている高血圧患者で、目標血圧に達していない17例を対象とし、高用量のARBとしてテルミサルタン80mg、または中等用量（40mg）のテルミサルタンとサイアザイド利尿薬であるヒドロクロロチアジド12.5mgの配合剤を1日1回それぞれ16週間ずつ無作為クロスオー

バーデザインにて投与した。外来受診時の血圧とともに朝晩の家庭血圧をモニターした。各治療期間の最終日に空腹時の採血・採尿を行い、通常検査に加え、炎症のマーカーである高感度C反応性蛋白(hs-CRP)、酸化ストレスのマーカーとしてマロンジアルデヒド化LDL(MDA-LDL)および総アディポネクチンを測定するとともに尿中アルブミン/クレアチニン比を評価した。また、EndoPAT 2000(Itamar Medical, Israel)を用い、血管内皮機能の指標として反応性充血指数(RHI)、動脈壁硬度の指標として脈波増大係数(AI)を測定した。研究プロトコールは獨協医科大学生命倫理委員会により承認され、全ての対象者からインフォームドコンセントを得て行われた。

【結 果】

17例全員が研究期間を終了した。2つの治療期間の間に、外来診察時の収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)および心拍数に有意差はなかったが、朝と晩の家庭血圧はSBP、DBPとも併用療法の方が高用量ARBよりも有意に低かった(朝151/89 vs 139/83mmHg、晩142/83 vs 132/77mmHg、 $p < 0.05$)。血中ヘモグロビンとヘマトクリットは高用量ARBよりも併用で僅かに低かった。血清クレアチニンと尿酸は高用量ARBより併用の方が有意に高く(尿酸 6.7 vs 5.9 mg/dL、 $p < 0.05$)、血清Naは高用量ARBより併用療法で有意に低かったが、血清Kは2つの治療期間で有意差はなく、血糖、血清インスリン、血清脂質など糖・脂質代謝の指標にも有意差はなかった。炎症マーカーである血漿hs-CRPや酸化ストレスの指標である血漿MDA-LDLは高用量ARBと併用療法の間で有意な差はなく、血漿アディポネクチンも両治療期間で有意差はなかった。腎機能(腎障害)の指標として推算糸球体濾過量(eGFR)は高用量ARBに比べ併用療法で僅かに減少したが(59 vs 62 mL/分/1.73m²、 $p < 0.05$)、尿中アルブミン排泄は両治療期間で有意差はなかった。内皮依存性血管拡張の指標であるRHIおよび動脈壁硬度を反映するAIには、2つの期間で有意な違いは認められなかった。

【考 察】

一般的に血圧140/90mmHg以上が高血圧とされるが、疫学的な観察研究では115/75mmHgくらいまでは血圧が低いほど脳血管障害や冠動脈疾患などの心血管病のリスクが小さくなっている。また、近年のSPRINT研究ではSBP120mmHg未満を目標とした厳格降圧治療により高リスク高血圧患者の予後が改善することが示されている。従って、高血圧治療ガイドラインでは、特に高リスク高血圧患者に対しては140/90mmHgより低い130/80mmHg未満を降圧目標とすることが推奨されている。本研究で対象とした症例は過半数が糖尿病や慢性腎臓病などを合併する高リスク高血圧患者であり、長期的な予後を改善するためには厳格な降圧目標を達成・維持することが重要であると考えられる。

降圧薬としてはARBとCa拮抗薬が多く用いられているが、単剤で目標血圧が達成される症例は少なく、多くの場合、複数の降圧薬の併用が必要とされ、その場合、利尿薬を追加することにより相加・相乗的に降圧効果が増強される。一方、心血管系においてRAA系の亢進は組織障害の進展を促進することが想定されており、高用量のARBは降圧とともに心血管系臓器障害の抑制に有利であると考えられる。特に本研究で用いたテルミサルタンはRAA系抑制とともに、核ホルモン受容体の転写因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR- γ)を用量依存的に活性化し、インスリン抵抗性の改善、酸化ストレスや炎症の抑制、糖・脂質代謝の改善や血管保護作用をもつアディ

ポネクチンを増加させる効果などが期待される。しかし、本研究においては、高用量のテルミサルタンにより、糖・脂質代謝の指標、酸化ストレスや炎症のマーカー、アディポネクチンや血管内皮機能に有意な改善は認められず、RAA系の抑制やPPAR- γ 活性化による心血管系保護効果は数か月の期間では得られないと考えられた。

一方、降圧効果に関しては、外来診察時の血圧は同等であったが、朝晩の家庭血圧については高用量ARBよりも併用療法の方が降圧効果が大きかった。外来診察時の血圧が正常であっても、早朝に血圧が上昇するモーニングサージや夜間の血圧低下が欠如するnon-dipperなどの血圧変動パターンは臓器障害や心血管イベントのリスクとなることが示されている。利尿薬の併用は、既存の降圧薬の降圧効果を高めるとともに、Na利尿により降圧効果の持続時間が延長されることが示されており、24時間にわたり血圧をコントロールすることにより、臓器障害や心血管病の発症・進展を抑制して予後を改善するためには、ARBと利尿薬の併用が有利であると考えられた。しかし、本研究において高用量ARBに比べ併用療法では血清尿酸値の上昇とともにeGFRが僅かながら有意に低下しており、尿酸上昇や降圧に伴う腎機能の低下に注意を要すると考えられる。

【結 論】

中等用量ARBで降圧が不十分な高血圧患者において、高用量ARBあるいはサイアザイド系利尿薬追加併用による治療効果を比較した。高用量ARBに比べ併用療法は24時間にわたる血圧のコントロールに優れているが、血清尿酸値の増加や腎機能の低下に注意を要すると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

高血圧は心血管病や循環器系臓器障害の主要な危険因子であり、心血管病リスクの高い高齢者が増加している状況においては、生活習慣病の中で最も有病率が高い高血圧の適切な治療は重要性が高い問題である。降圧薬としてはアンジオテンシンII受容体遮断薬（ARB）とCa拮抗薬（CCB）が多く用いられているが、単剤で目標血圧が達成される症例は少なく、多くの場合、複数の降圧薬の併用が必要とされ、その場合、利尿薬を追加することにより相加・相乗的に降圧効果が増強される。一方、心血管系においてレニン-アンジオテンシン-アルドステロン（RAA）系の亢進は組織障害の進展を促進することが想定されており、高用量のARBは降圧とともに心血管系臓器障害の抑制に有利であると考えられる。特にテルミサルタンはRAA系抑制とともに、核ホルモン受容体の転写因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ （PPAR- γ ）を用量依存的に活性化し、インスリン抵抗性の改善、酸化ストレスや炎症の抑制、糖・脂質代謝の改善や血管保護作用をもつアディポネクチンを増加させる効果などが期待される。本研究では、中等用量のARBで目標血圧に達しない高血圧患者において、高用量ARBと中等用量のARBにサイアザイド利尿薬を併用した場合の治療効果を比較している。

中等用量のARBで治療されている高血圧患者で、目標血圧に達していない17例を対象とし、高用量のARB（テルミサルタン80mg）、または中等用量のARB（テルミサルタン40mg）とヒドロクロロ

チアジド（HCT）12.5mgの配合剤を1日1回それぞれ16週間ずつ無作為クロスオーバーデザインにて投与している。降圧効果は、外来診察時の血圧は同等であったが、朝晩の家庭血圧では高用量ARBよりも併用療法の方が降圧効果は大きかった。高用量のテルミサルタンにより、糖・脂質代謝の指標、酸化ストレスや炎症のマーカー、アディポネクチンや血管内皮機能には有意な改善は認められず、RAA系の抑制やPPAR- γ 活性化による心血管系保護効果は数か月の期間では得られないと考えられた。

外来診察時の血圧が正常であっても、早朝に血圧が上昇するモーニングサージや夜間の血圧低下が欠如するnon-dipperなどの血圧変動パターンは臓器障害や心血管イベントのリスクとなることが示されており、利尿薬の併用で、既存の降圧薬の降圧効果を高めるとともに、24時間にわたり血圧をコントロールすることで、臓器障害や心血管病の発症・進展を抑制して予後を改善に有利であると推測している。

【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。血圧測定方法を一定にし、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・血算検査に加え、尿中アルブミンの測定や血管内皮機能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】

過去の報告ではアンジテンシン変換酵素阻害薬（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増量とARBにHCT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、高血圧および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、高血圧および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

(43 : 115-123, 2016)