

氏 名	福富 基城
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 705 号
学位授与年月日	平成 27 年 8 月 24 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	日本人高血圧患者における ARB と利尿薬の併用療法と高用量カルシウム拮抗薬単剤療法の比較
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 百 村 伸 一 (委 員) 教 授 三 澤 吉 雄 准教授 南 孝 臣

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

我が国の高血圧患者におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB) と利尿薬の併用療法の降圧効果、心・腎保護効果を、高用量カルシウム拮抗薬単剤療法と比較して検討すること。

またこれらの治療に対する降圧反応が、ベースラインの慢性炎症の程度によって規定されるかどうかを検討すること。

### 2 研究方法

未治療高血圧患者をロサルタン/ハイドロクロロサイアザイド (HCTZ) 群、もしくはアムロジピン群に割り付け、ロサルタン/HCTZ 群は 4 週間のロサルタン 50mg 単剤治療を行い、その後ロサルタン 50mg/HCTZ12.5mg 併用療法に切り替えた。アムロジピン群は、アムロジピン 5mg を 4 週間投与し、その後 10mg に増量を行った。治療前および治療期間中の家庭血圧測定を行い、治療前後での 24 時間自由行動下血圧測定、BNP および尿中微量アルブミンの測定を行った。

### 3 研究成果

診察室血圧、家庭血圧、24 時間血圧はいずれもロサルタン/HCTZ 群と高用量アムロジピン群で同程度に降圧された。尿中微量アルブミンはロサルタン/HCTZ 群のみで有意に抑制され、BNP は両治療群で同程度に低下した。

またベースラインの高感度 CRP が高値の群では、低値の群と比較して 24 時間血圧と昼間血圧の降圧度が小さかった。この傾向はロサルタン/HCTZ 群でのみみられ、高用量アムロジピン群では認めなかった。

### 4 考察

ARB と利尿薬の併用は 24 時間に渡る降圧に有効であったが、これは両薬剤の相補的な作用によると考えられるが、日本人の食塩感受性が高いことも関係している可能性がある。BNP と

微量アルブミンの低下ももたらすため、心・腎保護の観点からも有効な治療であると考えられた。一方でロサルタン/HCTZ 治療は、高感度 CRP が高値の症例では降圧不十分となるため注意が必要と考えられた。

## 5 結論

日本人の高血圧患者において、ロサルタン/HCTZ 併用療法は高用量アムロジピン単剤療法と同程度の降圧効果および心保護効果と、より優れた腎保護効果を示したが、高感度 CRP が高値の群では降圧が不十分となることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

本研究において福富氏は未治療高血圧患者をロサルタン/ハイドロクロロザイアザイド (HCTZ) 群もしくはアムロジピン群に無作為に割り付け、家庭血圧、24 時間自由行動下血圧測定を行い、脳性利尿ペプチド (BNP) や尿中微量アルブミンの変化、さらには高感度 CRP と各群における降圧との関係などについて検討を行った。その結果、日本人高血圧患者における ARB/利尿薬の併用療法は、高用量 Ca 拮抗薬単剤療法と比較して、同等の降圧効果および心保護効果と優れた腎保護効果を示したが、慢性炎症が高値の患者においては降圧効果が小さかったという結論を導いている。

本論文の論旨は明快であり、結論を裏付ける研究結果が得られており、考察も十分に練られており、学位論文として必要なクオリティを十分に満たす研究であると考えられた。また福富氏は山口県において地域医療に従事する傍ら、この臨床試験を遂行しており、その点も評価できる。以上より審査員全員一致で論文審査に合格と判定された。ただし以下の点について指摘があり、これらに対して適正な対応がなされていることを審査委員長が後日確認した。

- ・ COI の開示が必要と思われる。
- ・ 研究 2 では CRP を中央値で分けて解析しているが CRP の分布がわかったほうが良いので分布図を追加されたい。
- ・ 本文中の図 2 は図 3 の、図 3 は図 4 の誤りである。なお図 4 のパネル ABC に相当する本文中の箇所これらの ABC を記入する。
- ・ 図 4 の説明文：eFGFR を eGFR に訂正する。
- ・ 14 ページ “対応のある T 検定が” を “対応のある T 検定を” に訂正する。
- ・ 解析ソフトの名称を確認する。
- ・ hsCRP について “中央値未満”、” 中央値以上 “あるいは “低値”、” 高値 “などの異なった表現が併用されているので統一すること。

## 試問の結果の要旨

平成 27 年 6 月 10 日、教育研究棟 1 階会議室において、百村伸一総合医学第 1 教授（審査委員長）、三澤吉雄心臓血管外科教授、南孝臣小児科准教授により諮問が行われた。すべての質問に対して福富氏より適切な回答がなされ、満場一致で試問に合格と判定された。

主な質疑応答内容は以下のとおりである。

・増量の方法について ARB/HCT 群では増量というのはロサルタン 50mg に HCT を追加するという意味か？

→ そうである。

・日本人は食塩摂取量が多い、食塩感受性が高いということであるが、本研究では食塩摂取量の評価は行っているのか？

→ 本研究ではそのような検討は行っていないが、日本人の食塩感受性については過去の研究によって明らかとなっている。

・患者教育、減塩指導については述べられていないがどのように行っているか？

→ 両群とも同様減塩食を含めた生活指導を行っている。

・倫理審査についてはどのように行われたのか？

→ 実際に臨床試験を行った施設には倫理委員会が設置されていないため、自治医科大学において倫理審査が行われ、その結果をもって医療機関の了解を得ている。

・今回の結果ではロサルタン群の hs-CRP の高い群での 24 時間血圧の降圧の程度が少なかった。一方で ARB には抗炎症作用があることが知られているが、そのような ARB の作用との関係はどのように考えるか？

→ ARB の抗炎症作用の発揮には少し時間がかかるのかもしれない。今回の研究は比較的短期間であるので ARB の抗炎症採用が十分に発揮されていない可能性がある

・心血管イベントはあったか？

→ 短期間の研究でもありでイベントは起きていない。

・有害事象では腎機能、電解質などの変動に両群とも問題はなかったか？

→ 問題なかった。有害事象のところに一括して含めている。