

氏 名	みず の ひろ ゆき 水 野 裕 之
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第 482 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	高齢高血圧患者におけるアリスキレン/アムロジピン併用療法と高用量アムロジピン単独療法の 24 時間血圧と微量アルブミン尿、動脈硬化、血管内皮機能に対する効果の違いに関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 三 澤 吉 雄 (委 員) 准教授 為 本 浩 至 准教授 安 藤 仁

論文内容の要旨

1 研究目的

直接的レニン阻害薬アリスキレンとカルシウム拮抗薬アムロジピンの併用療法と、高用量アムロジピン単独療法の、24 時間血圧測定における降圧および、腎保護、動脈硬化、血管内皮機能に及ぼす効果の違いを検討する。

2 研究方法

前向き、ランダム化、オープンラベル、2 群間比較試験を施行した。外来通院中の本態性高血圧患者をアムロジピン 5mg で 4 週間観察した後、降圧目標(外来血圧または平均家庭血圧 140/90 mmHg 未満)に未達であった 105 例(平均年齢 77 才)を登録し、無作為に、アリスキレン 150 mg/アムロジピン 5 mg 併用群(ALI/AML 群: n=53)と高用量アムロジピン 10 mg 単独療法群(h-dAML 群: n=52)に分けて試験を開始した。8 週間の治療の後 ALI/AML 群において、8 週間で降圧目標を達成しない症例に対してアリスキレンを 300 mg に増量して更に 8 週間治療を継続した。h-dAML 群はアムロジピン 10 mg のまま更に 8 週間治療を継続した。試験薬は朝食後服用とし、血圧に影響を与える可能性がある薬の併用を禁止した。試験開始時と試験終了時に、24 時間自由行動下血圧(ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)、外来血圧、尿中アルブミン/クレアチニン比(urine albumin-to-creatinine ratio: UACR)、脈波伝播速度(brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV)、血流依存性血管拡張反応(brachial flow-mediated vasodilation: FMD)を測定し両群の違いを検討した。

外来血圧は 3 回の血圧測定値の平均とした。ABPM は 30 分ごとに 24 時間にわたって血圧を測定した。24 時間平均血圧は 24 時間の血圧値の平均と定義した。夜間血圧は就寝時から起床時までの血圧の平均と定義し、昼間の血圧はそれ以外の血圧の平均と定義した。早朝血圧は起床後 2 時間の血圧(4 回の血圧値)の平均とした。夜間最低血圧は夜間の最低血圧とその前後 1 回ずつの血圧(3 回の血圧値)の平均とした。血圧モーニングサージは早朝収縮期血圧から夜間最低収縮期血圧を引いて計算した。

3 研究成果

試験開始時の ALI/AML 群と h-dAML 群の 24 時間血圧、外来血圧、UACR、baPWV、FMD に有意差はなかった。

ALI/AML 群と h-dAML 群の降圧効果は、外来血圧(systolic blood pressure: SBP/diastolic blood pressure: DBP -11.9 ± 20.4 mmHg/ -3.4 ± 7.3 mmHg vs. -8.9 ± 17.0 mmHg/ -5.8 ± 7.5 mmHg, $P=0.43/0.11$)、24 時間平均血圧(SBP/DBP -7.0 ± 13.2 mmHg/ -4.6 ± 6.8 mmHg vs. -6.0 ± 9.7 mmHg/ -3.7 ± 5.4 mmHg, $P=0.69/0.51$)、昼間の血圧(SBP/DBP -7.6 ± 15.7 mmHg/ -4.4 ± 9.1 mmHg vs. -5.2 ± 12.3 mmHg/ -3.4 ± 6.4 mmHg, $P=0.44/0.54$)、夜間血圧(SBP/DBP -4.6 ± 13.6 mmHg/ -3.7 ± 7.0 mmHg vs. -6.3 ± 9.6 mmHg/ -3.4 ± 7.4 mmHg, $P=0.49/0.88$)であり、群間比較で降圧度に有意差はなかった。しかし、早朝収縮期血圧は ALI/AML 群でベースラインから有意な変化がなかった(4.0 ± 21.2 mmHg vs. 試験開始時, $P=0.24$)のに対して、h-dAML 群はベースラインより有意に低下し(-10.8 ± 22.1 mmHg vs. 試験開始時, $P=0.002$)、群間比較では h-dAML 群が ALI/AML 群よりも有意に早朝血圧が低下した($P=0.002$)。またモーニングサージは ALI/AML 群でベースラインから有意に上昇し(10.0 ± 23.2 mmHg vs. 試験開始時, $P=0.009$)、h-dAML 群で有意でないものの低下傾向を認め(-5.4 ± 20.3 mmHg vs. 試験開始時, $P=0.08$)、群間比較では ALI/AML 群が h-dAML 群よりも有意にモーニングサージが上昇した($P=0.001$)。

ALI/AML 群では UACR が減少したが有意ではなかった(-15.0% [95% CI: -33.3 to 8.0] vs. 試験開始時, $P=0.19$)。h-dAML は UACR を増加させる傾向があった(27.9% [-0.4 to 64.1] vs. 試験開始時, $P=0.05$)。群間比較では h-dAML 群が ALI/AML 群と比較して有意に UACR を増加させた($P=0.02$)。

ALI/AML 療法は有意でないものの baPWV を改善させる傾向があり(-56.8 ± 204.7 cm/s vs. 試験開始時, $P=0.08$)、h-dAML 療法は有意に baPWV を改善した(-89.1 ± 239.6 cm/s vs. 試験開始時, $P=0.01$)。しかし群間比較では baPWV の改善度に有意差はなかった($P=0.50$)。

FMD は ALI/AML 群で有意に増加した。しかし h-dAML 群では有意に減少した。試験終了時、ALI/AML 群の FMD は h-dAML 群よりも有意に高かった($3.7 \pm 1.9\%$ vs. $2.3 \pm 1.1\%$, $P<0.001$)。

4 考察

過去の報告と一致して、本研究でも ALI/AML 療法と h-dAML 療法は 24 時間平均血圧、昼間の平均血圧、夜間平均血圧を同等に下げた。しかしながら、ABPM でアリスキレンの早朝血圧やモーニングサージに対する影響を研究した報告は過去にない。本研究では、ALI/AML 療法は h-dAML 療法と比較し、早朝血圧とモーニングサージの抑制において有意に劣っていた。過去のメタ解析では、外来血圧の個人間血圧変動の抑制効果はカルシウム拮抗薬がアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬といったレニンアンジオテンシンアルドステロン系阻害薬と比較して強かった。また、個人間血圧変動は個人内血圧変動と強い相関があることも証明されている。直接的レニン阻害薬についての外来血圧の個人間血圧変動や個人内血圧変動に関する報告はないが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬と同様に、レニンアンジオテンシンアルドステロン系阻害薬である直接的レニン阻害薬は、血圧変動の抑制の点では、カルシウム拮抗薬より劣る可能性がある。早朝は、特に高齢者では、一日のうちで一番血圧が上がりやすい。早朝の血圧変動の抑制において、特に高齢者の間で、直接的レ

ニン阻害薬をカルシウム拮抗薬に追加する治療は、高用量カルシウム拮抗薬よりも劣る可能性がある。また、動脈スティッフネスは早朝血圧やモーニングサージと正の相関をすると報告されている。本研究で、h-dAML はベースラインとの比較で baPWV を有意に減少したが、ALI/AML ではこれが見られなかった。h-dAML で見られた早朝血圧やモーニングサージの抑制効果の一部は、h-dAML の動脈スティッフネス改善効果が原因である可能性がある。

本研究では、アルブミン尿減少効果と FMD 改善効果においては ALI/AML 併用療法が h-dAML 単独療法よりも有意に優れていた。過去の研究でも、アリスキレンのアルブミン尿減少効果や FMD 改善効果が報告されている。しかし、これまでのいくつかの臨床研究で、アリスキレンは平均の血圧レベルの低下や臓器保護効果を示すものの、心血管イベントを減少させないことが報告されている。高齢者など心血管イベントのハイリスク患者において、アリスキレンが早朝血圧やモーニングサージといった血圧変動性を十分に抑制できないことが、心血管イベントが減少しない原因である可能性がある。モーニングサージは 24 時間平均血圧レベルから独立した脳血管イベントの予測因子である。

高血圧患者における降圧剤による降圧療法において、血圧レベルや代替マーカーの評価だけでなく、血圧変動性にも着目した診療が必要であると思われる。

5 結論

ALI/AML 併用療法は h-dAML 単独療法と比較して 24 時間平均血圧、昼間の平均血圧、夜間平均血圧、baPWV を同等に下げ、アルブミン尿減少効果と FMD 改善効果においては ALI/AML 併用療法が h-dAML 単独療法よりも有意に優れていた。しかしながら、ALI/AML 併用療法は h-dAML 単独療法と比較し、早朝血圧とモーニングサージの抑制において有意に劣っていた。

論文審査の結果の要旨

高齢者高血圧患者におけるアリスキレン/アムロジン併用療法群と高容量アムロジン単独療法群とで、24 時間血圧の変動、アルブミン尿・動脈硬化・血管内皮機能に対する効果の違いを検討した研究である。併用群は単独群に比べて 24 時間平均血圧・昼間及び夜間平均血圧を低下させ、脈波伝搬速度・血管拡張反応を改善させ、アルブミン尿を減少させた。しかしながら、早朝血圧とモーニングサージの抑制は併用群では単独群に比べて劣っていた、とする内容である。本研究は、目的が明確で独創的課題である。症例数は必ずしも十分ではないが、統計学的有意差も得られており、日常診療に寄与する結果であり学位論文として合格とした。

最終試験の結果の要旨

中間審査時に指摘された点については大部分が加筆・訂正され、年齢別検討など一部は症例の年齢に偏りがあるため検討に適さなかったなど逐一説明がなされた。また、論文内容への更なる追記を求めて論文の再提出を求め、後日最終的に提出された論文を審査委員全員が査読し、最終結果として合格とした。

尚、2014 年 8 月中の論文投稿の予定と中間審査段階で説明があったが、2015 年 1 月の投稿で、現在査読中である。