氏　　名	鎌　田　智　仁
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	乙 第 542 号
学位授与の日付	平成30年 9 月25日
学 位 論 文 題 名	Antihypertensive efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker azilsartan in elderly patients with hypertension 「高齢高血圧患者におけるアジルサルタンの降圧効果と安全性の検討」 Drug and Chemical Toxicology 40(1):110-114.2017
指　導　教　授	井　澤　英　夫
論 文 審 査 委 員	主査　教授　高　木　　靖
	副査　教授　尾　崎　行　男
	教授　八　谷　　寛

論文内容の要旨

【緒言と目的】

世界的に平均寿命が延長しており、65歳以上の高齢者数の増加に伴い高齢高血圧患者数も増加している。高齢患者では、脳卒中や虚血性心疾患による死亡者数は、収縮期血圧(SBP)に比例して増加する。

アジルサルタンは、レニン - アンジオテンシン - アルドステロン系のアンジオテンシンⅡの作用を阻害する比較的新しいアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)である。アジルサルタンは様々な比較研究で他のARBよりも血圧を有効に低下させること、また、他のARBと同等の安全性があったことが報告されているが高齢患者での報告はない。したがって、我々は、高齢高血圧患者に対してアジルサルタンの有効性と安全性を検討することを目的に研究を行った。

【対象と方法】

2013年5月から2014年8月の間にアジルサルタンが処方された本態性高血圧患者56人(平均年齢66±11歳、男性33人、女性23人)のアジルサルタン投与12週間後の血圧の変化と安全性について、65歳未満の非高齢者高血圧群(27人)と、65歳以上の高齢者高血圧群(29人)の2群に分けて比較検討した。

診察室で座位での血圧測定を連続2回測定し、SBP 140mmHg以上、または拡張期血圧(DBP)90mmHg以上、またはすでに降圧薬での内服加療をしている場合を高血圧と定義した。

9人は新規にアジルサルタンが処方され、7人は既存の降圧薬にアジルサルタンが追加され、40人は既存のアンジオテンシン変換酵素阻害薬/ARBからアジルサルタンに切り替えた。

除外基準は、二次性高血圧、急性冠症候群、末期腎疾患、および急性炎症が既知または疑われる症例とした。

【結果】

ベースラインから治療12週間後のSBPの低下値は、非高齢者群では10±17 mmHgで、高齢者群では17±17 mmHgであり、DBPの低下値は、非高齢者群では7±10 mmHgで、高齢者群では6±10 mmHgであった。両群でSBPおよびDBPのベースラインからの降圧に有意差を認めた。非高齢者群と高齢者群間でベースラインから治療12週間後のSBPとDBPの変化の大きさに有意差はなかった。

血清コレステロール、クレアチニン、尿酸、およびカリウム濃度はいずれも両群でベースラインと治療12週間後に有意差は認めなかった。

HbA1cは、ベースライン、治療12週間後とも高齢者群で非高齢者群よりも有意に高かったが、両群ともベースラインから治療12週間後のHbA1cの変化に有意差は認めなかった。

アジルサルタン治療12週間後のeGFRが高齢者群で非高齢者群と比較し有意に低かったが、高齢者群のベースラインと治療12週間後のeGFRの変化に有意差は認めなかった。

また、治療を中止するような有害事象が出現した患者は一人もいなかった。

【考察】

我々はアジルサルタンが高齢高血圧患者のSBPとDBPの両方を安全に低下できることを示した。従来の研究では、アジルサルタンは、広く使用されている他のARBと比較し、アンジオテンシンⅡタイプ１受容体への結合が強固であること、またアンジオテンシンⅡタイプ１受容体からの解離が緩徐であることが報告されている。実際に、アジルサルタンは他のARBよりも降圧効果が高い一方で、糸球体濾過率の低下や血清クレアチニンレベルの増加等の副作用が少ないことが報告されている。しかしながら、日本で急増している高齢高血圧患者における有用性および安全性は明らかではなかった。今回の研究結果から、アジルサルタンは高齢高血圧患者に対して有効かつ安全な降圧薬であることが示された。

【結論】

私たちはアジルサルタンの臨床効果と安全性を日本人高齢患者で初めて報告した。アジルサルタンは高齢高血圧患者において効果的かつ安全な降圧薬である可能性が示された。

論文審査結果の要旨

世界的に平均寿命が延長しており、これに伴い高齢高血圧患者の数も増加している。いくつかの報告でアジルサルタンの有効性と安全性が示されているが、高齢患者で検討された報告はない。本研究は高齢高血圧患者に対してアジルサルタンの有効性と安全性を検討することを目的に、アジルサルタン投与患者を65歳未満の非高齢者高血圧群と、65歳以上の高齢者高血圧群の2群に分けて比較検討した。アジルサルタン治療12週間後、両群で収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)ともに治療開始前と比較して有意な降圧を認めた。また、両群間でSBP、DBPとも降圧の程度に有意差は認めなかった。血清コレステロール、HbA1c、クレアチニン、尿酸、およびカリウム濃度は両群ともに有意な変化は認めなかった。アジルサルタン治療12週間後のeGFRが高齢者群で非高齢者群と比較し有意に低値であったが、高齢者群における治療開始前と治療12週間後のeGFRに有意差は認めなかった。また、治療を中止するような有害事象は一件もなかった。以上の結果よりアジルサルタンは高齢高血圧患者において効果的かつ安全な降圧薬であることが示された。

本研究は高齢社会を迎えて爆発的に増加している高齢高血圧患者に対する降圧薬選択の際に有用な知見を提供する研究と考えられ、また、国際的な評価を得た医学専門誌(Drug And Chemical Toxicology)に掲載されており学位論文として十分な価値があると評価した。