

主 論 文

Practical efficacy of olmesartan versus azilsartan in patients with hypertension: a multicenter randomized-controlled trial (MUSCAT-4 study)

(アジルサルタンとオルメサルタンの高血圧患者に対する臨床的有用性に関する比較検討～多施設無作為化対照試験～MUSCAT4)

【緒言】

アンジオテンシン II(AngII)は血管収縮をもたらシアルドステロンの分泌を促し、血圧上昇をもたらす生理活性物質である。また AngII は酸化ストレスや炎症反応を惹起させる。これらのことが高血圧、糖尿病(DM)や腎臓病といった様々な病態を招く。AngII 受容体拮抗薬(ARB)は安全かつ効果的な降圧剤の一つであり、多くの国々で広く使用されている。

ARB の一つであるオルメサルタン(OL)は従来の ARB に比べ強力な降圧効果をもたらすといわれている。一方、日本において最も新しく発売された ARB であるアジルサルタン(AZ)は AngII タイプ 1 受容体への高い結合性から他の ARB より強力な降圧効果が期待されている。AZ と OL が同等の降圧効果をもたらすという報告はあるが、日本人において両者の降圧効果を直接比較した試験はまだなされていない。

今回の試験では高血圧患者における OL と AZ の降圧効果の比較を主要評価項目とし、副次評価項目として両者の腎機能、酸化ストレス、炎症マーカーへの影響を比較する。

【対象と方法】

試験デザイン

この試験はエンドポイント評価を盲検化した多施設無作為化オープンラベル前向き研究(Probe 試験)である。(MULTICENTER PROBE STUDY; COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR BLOCKERS～MUSCAT4～)

対象者

従来のARB(ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタン)で加療されている高血圧患者の内、3か月以上投薬を受けながら日本高血圧学会の定めた目標血圧(JSH2009)を達成できなかった患者を対象とする。年齢は20歳以上85歳未満で、重篤な腎機能障害(血清Cr \geq 2.0mg/dl)、肝機能障害(血清ASTまたはALT \geq 100IU/L)を持つ患者やARB使用時の有害事象の罹患歴のある患者は除外した。

研究プロトコール

すべての患者は無作為に2群に振り分けられ、1群はオルメサルタン(OL群)をもう1群はアジルサルタン(AZ群)をもととのARBから切り替えて16週間投薬した。従来のARBからの切り替え時の用量変換は以下の通りとした:カンデサルタン(8mg)、バルサルタン(80mg)、ロサルタン(50mg)、テルミサルタン(40mg)、イルベサルタン(100mg)をOL(20mg)またはAZ(20mg)に切り替える。割り付け後のARBの用量は目標血圧に到達しない場合は40mgまで増量可能とした。

血圧測定

血圧測定方法は日本高血圧学会(JSH2009)の規定に従った。つまり外来血圧(OBP)は外来にて5分間座位安静後に測定した。家庭血圧(HBP)は電子血圧計で測定した。外来に受診前の最低5日以上の連続した早朝血圧の平均を家庭血圧とした。

有効性と評価

主要評価項目はOLまたはAZ治療下でのOBPとHBPの降下度とした。副次評価項目としては推定糸球体濾過量(eGFR)、血清K、血清可溶性fms様チロシンキナーゼ1 (sFlt-1)、尿Alb/Cr比(U-Alb)、尿中L型脂肪酸結合蛋白(U-L-FABP)を腎機能との関連因子として測定し、その他血中総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロールレベル、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、

ヘモグロビンA1c(HbA1c)、そして各ARBの用量を調べた。患者の合併症としてはDM、脂質異常症(DLP)、慢性腎臓病(CKD)の有無を、そして既往症として心筋梗塞(MI)、狭心症(AP)、脳卒中の罹患歴の有無を主治医の判断をもとに判定した。

倫理審査

本研究は医学研究と倫理に関するヘルシンキ宣言(第7版2013年)に基づいて行われた。岡山大学治験審査委員会倫理委員会(承認番号 ISO9001/2000)、および関連施設の治験審査委員会は本研究プロトコルを承認した(UMIN ID:000012768)。

統計解析手法

すべてのデータは記載がない限り平均値±標準偏差で示した。前後比較はペアt検定、2群間の比はt検定もしくはRank sum検定によって解析し、P 値<0.05を有意とした。

【結果】

患者背景と安全性

同意取得 88 人中同意撤回やプロトコル違反等を除いた 73 名(OL 群:35 人、AZ 群:38 人)が試験終了まで観察できた。試験期間中に有害事象の発現はみられなかった。また試験開始時の 2 群間の血圧を始めとした各採取パラメータに統計学的な有意差はなかった。

血圧の変化

各群とも ARB 変更前と変更後 16 週経過後の外來血圧が有意に低下した(OL 群 : 152/86mgHg vs 141/79mmHg、P<0.001、AZ 群 : 149/83mmHg vs 135/75mmHg、p<0.001)。しかし家庭血圧拡張期血圧では OL 群のみ有意な低下がみられなかった。(OL 群 : 79mgHg vs 75mmHg、P=0.068、AZ 群 : 80mmHg vs 74mmHg、p<0.05)。また ARB の投薬量は両群とも 16 週経過後に有意に増加した(OL 群 : 20.3mg vs 23.1mg p<0.05、AZ 群 : 20.0mg vs 23.2mg p<0.05)。これらの血圧および投薬量に関していずれも 2 群間には有意差はなかった。

副次評価項目

16 週経過後の血清 K、sFlt-1、U-L-FABP は OL 群でのみ有意に低下した。一方 AZ 群においては 16 週経過後に血清 Cr が有意に増加し、逆に eGFR、HDL コレステロール、U-Alb は有意に低下した。上記の項目を含むいずれの副次評価項目も 2 群間には有意差はなかった。

【考察】

これまでの報告と一致して OL と AZ の両者とも従来の ARB から切り替え後に OBP 低下がみられたが 2 群間に降圧効果の有意差はなかった。本研究では OL 群も AZ 群も 16 週間で有意に投薬量が増加した。この用量増加が今回の有意な OBP 低下をもたらした可能性はある。しかし両群とも増加量は約 3mg/日と僅かであった。しかし収縮期 OBP は両群とも 10mmHg 以上低下がみられた。家庭血圧に関しては本研究では拡張期血圧において AZ 群は有意な低下がみられたが OL 群の低下度は統計学的には有意でなかった。しかし両群間の拡張期血圧低下値の差はわずか 1.5mmHg であり、臨床的有効性においては OL と AZ は同等と考えられる。

ARB による AngII 阻害は糸球体輸出細動脈を拡張し、糸球体の内圧そして過剰濾過を軽減させ、結果として eGFR とアルブミン尿(alb 尿)も減少しうる。本研究では AZ 群において 16 週間後に予想通り eGFR と alb 尿が有意に低下した。以上から AZ は従来の ARB と比較して強力な AngII 阻害効果を発揮した可能性がある。治療介入による alb 尿低下は腎機能低下の抑制と相関するとの報告がある。以上から AZ は腎保護効果を発揮したことが示された。

一方 U-L-FABP と sFlt-1 に関しては OL 群のみ 16 週間で有意に低下した。酸化ストレスのような近位尿細管への様々な病態生理学的ストレスはヒト L-FABP 遺伝子の発現をアップレギュレートし、近位尿細管における L-FABP 分泌、そして U-L-FABP の増加を引き起こす。U-L-FABP は CKD の臨床予後を反映するとの報告がある。CKD を有する DM 患者において OL が U-L-FABP を低下させ、尿中アンギオテンシン変換阻害酵素 2(ACE2)を増加させたとの報告がある。さらに尿中 ACE2 レベルの変化は U-L-FABP レベルの変化と相関するとの報告がある。また高血圧患者

に長期間の OL 投与を行うと血漿 AngII レベルが低下したとする報告もある。以上から OL は ACE2 活性化により AngII レベルを低下させ、結果的に尿細管間質障害抑制をもたらすことを示唆している。sFlt-1 は VEGF 介在性血管新生の強力な内因性選択的阻害剤である。さらに CKD 患者において血漿 sFlt-1 レベルが上昇しており、このことが CKD の内皮機能不全を招くとされている。またヒト近位尿細管培養細胞において AngII が用量依存的に VEGF と sFlt-1 の両方の合成を増加させたとする報告もある。従って、本研究において OL 群でのみ sFlt-1 が低下したのは、OL 投薬により血漿 AngII 濃度が減少したためと考えられた。以上から OL が強力な腎保護効果を発揮したことが示された。

【結論】

本研究では高血圧患者における OL と AZ の臨床的有効性を比較検討した。従来の ARB から OL または AZ に切り替えることで目標血圧に達していなかった高血圧患者の血圧を有意に低下させた。OL と AZ とともにそれぞれ別の側面で腎保護効果を発揮した。高血圧患者の予後の評価のためにもさらに長期間の臨床試験である。