

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
二井理恵	主査教授朝日通雄 副査教授勝間田敬弘 副査教授浮村聡 副査教授出口寛文
<p>主論文題名</p> <p>Olmesartan Ameliorates Myocardial Function Independent of Blood Pressure Control in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension</p> <p>(オルメサルタンは軽症ないし中等症の高血圧患者における心機能を血圧コントロールと関係なく改善する)</p>	
<p>学 位 論 文 内 容 の 要 旨</p>	
<p>《背景および目的》</p> <p>高血圧患者においては心筋肥大や間質線維化などの心筋構築異常が認められ、その進展、即ち心筋リモデリングによる収縮および拡張機能障害に基づく心不全のリスクが増大している。心筋リモデリングにはレニン・アンジオテンシン系が重要な役割を果たしていると考えられ、動物実験においてはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)が血圧とは無関係に左室肥大や心筋線維化を抑制することが報告されている。また、その機序に炎症抑制や酸化ストレスの軽減が関与すると推定されている。しかし、高血圧患者の心臓においてARBの降圧に依存しない有用性に関する報告は殆どない。</p> <p>心エコー検査は心形態および心機能評価に用いられているが、近年開発された組織ドプラ法は心機能評価の指標として鋭敏かつ正確とされている。そこで、心エコー検査に組織ドプラ法を併用して、軽症ないし中等症の高血圧患者にカルシウム拮抗薬のアムロジピンから同等の降圧を来すようにARBであるオルメサルタンに変更し、心形態および心機能への影響を検討した。</p>	

## 《対象および方法》

カルシウム拮抗薬のアムロジピン 5 mg/日単独投与により血圧が良好にコントロールされている軽症ないし中等症の本態性高血圧患者 17 症例を対象とした。なお、喫煙、心筋梗塞、弁膜症、心筋疾患、心房細動、ペースメーカー治療などの患者は除外した。血圧変動による影響を避けるため、アムロジピン 5 mg と降圧効果が同程度と報告されているオルメサルタン 20 mg の単独投与に変更したが血圧の変動などで 7 症例が脱落し、10 症例(男性 6、女性 4、平均年齢  $62 \pm 7$  歳)について比較検討した。アムロジピンをオルメサルタンに変更する直前、および変更 8 カ月後に心エコー検査および血液検査を施行した。心エコー検査では左室収縮期径(LVDs)、左室拡張期径(LVDd)、心室中隔壁厚(IVSTd)、左室後壁厚(LVPWd)、左室駆出率(EF)、左室重量など、またパルスドプラ法を用いた僧帽弁流入波形における拡張早期波速度(E波)、心房収縮波速度(A波)の計測を行った。さらに、組織ドプラ法にて拡張早期の僧帽弁輪速度(Ea)、収縮期の僧帽弁輪速度(Sa)を測定した。また、血液検査は空腹時に行い、血糖、脂質(血清総コレステロール値、中性脂肪値、HDLコレステロール値)に加えて、血清高感度CRP(hsCRP)、血清インスリン値を測定した。なお、統計には paired Student-t test を用いて比較した。

## 《結果》

対象患者 10 名の成績は、アムロジピンからオルメサルタンに変更 8 カ月後の血圧、心拍数に差がなく、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂肪値、空腹時血糖、HbA1c、インスリン値などにも変化がなかった。しかし、血清 hsCRP は変更前  $683 \pm 555$  ng/ml から変更後  $655 \pm 450$  ng/ml と低下傾向 ( $p=0.07$ ) を示した。

心エコー指標では、変更前に IVSTd  $9 \pm 2$  mm、LVPWd  $8 \pm 1$  mm、左室重量  $135 \pm 32$  g であったが変更 8 カ月後に IVSTd  $7 \pm 1$  mm ( $p=0.02$ )、LVPWd  $7 \pm 1$  mm ( $p=0.02$ )、左室重量  $111 \pm 35$  g ( $p<0.01$ ) に減少した。また、左室重量係数に減少傾向 ( $p=0.09$ ) が認められた。しかし、LVDd、LVDs、EF および E/A など、左室の収縮およ

び拡張機能には変化が見られなかった。一方、組織ドプラ法においては  $Ea$  および  $Sa$  がそれぞれ  $6.7 \pm 0.9 \text{ cm/s}$  から  $7.6 \pm 1.0 \text{ cm/s}$  ( $p=0.02$ )、 $8.2 \pm 1.3 \text{ cm/s}$  から  $8.9 \pm 1.1 \text{ cm/s}$  ( $p < 0.01$ ) と増加を示し、左室心筋の収縮および拡張機能の改善が認められた。

#### 《考 察》

オルメサルタンがアムロジピンと同等の降圧効果を示したにもかかわらずオルメサルタンに変更8カ月後に心室壁厚や心重量減少など心肥大の退縮が認められ、ARBであるオルメサルタンは降圧効果に依存せず心肥大の退縮を来したと考えられる。心機能に関しては従来の心エコー検査で左室の収縮機能および拡張機能に改善が認められなかった。この理由として、対象患者の心肥大が軽度であったため、一般的な心機能指標では差が見られなかった可能性が考えられる。しかし、組織ドプラ法を用いれば、オルメサルタン投与後に  $Sa$  値が増加し、心筋局所における収縮機能の改善が示された。また、早期の拡張機能を表すとされる  $Ea$  値が増加したことより、拡張機能の改善が示唆された。以上より、軽症ないし中等症の高血圧患者に対する ARB 投与は、降圧効果と関係なく心肥大を退縮させ心機能を改善すると考えられる。

心肥大退縮や心機能改善の詳細な機序は不明であるが、ARB 投与後に血清 hsCRP 値が低下傾向を示していることから、心血管系における炎症軽減の関与も示唆される。実験的研究において ACEI が心筋細胞肥大やコラーゲン増生を抑制する報告や、ARB が高血圧における心筋の構造や機能を改善するとの報告があり、今回の高血圧患者における成績もレニン・アンギオテンシン系を介する類似の機序が推定される。

#### 《結 論》

軽症ないし中等症の高血圧患者に対するオルメサルタン投与は、血圧のコントロールと関係なく心肥大を退縮させ心機能を改善した。また、心機能の改善は心肥大の退縮のみならず炎症の改善など ARB の多面的効果によると考えられる。

(様式甲 6)

審 査 結 果 の 要 旨 お よ び 担 当 者

報 告 番 号	甲 第 号	氏 名	二 井 理 恵
論 文 審 査 担 当 者		主 査 教 授 朝 日 通 雄	
		副 査 教 授 勝 間 田 敬 弘	
		副 査 教 授 浮 村 聡	
		副 査 教 授 出 口 寛 文	
主論文題名			
Olmesartan Ameliorates Myocardial Function Independent of Blood Pressure Control in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension			
(オルメサルタンは軽症ないし中等症の高血圧患者における心機能を血圧コントロールと関係なく改善する)			
論 文 審 査 結 果 の 要 旨			
高血圧患者においては心筋肥大や線維化などの心筋構築の異常が認められ、その進展にレニン・アンジオテンシン系が重要な役割を果たしていると考えられている。過去の実験的研究において、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 受容体遮断薬 (ARB) が血圧とは無関係に左室肥大や心筋線維化を抑制することが報告され、その機序に炎症や酸化ストレスの軽減が推定されている。しかし、高血圧患者における ARB のこれらに関する成績はほとんどない。			

申請者は、高血圧患者においてカルシウム拮抗薬のアムロジピンから同等の降圧作用を有する ARB のオルメサルタンに変更して、変更直前および変更 8 カ月後に心エコーおよび組織ドプラ法を行い比較している。その結果、オルメサルタン投与により高血圧患者の心肥大は血圧のコントロールに関係なく退縮した。また、従来 of 心エコー指標では左心機能に変化がなかったが、組織ドプラ指標では Sa 値増加より心筋収縮機能の改善、また Ea 値増加より心筋拡張機能の改善が示唆されている。さらに、血中高感度 CRP 値がオルメサルタン投与後に低下傾向を示すことより心機能改善の機序には心肥大の退縮のみならず ARB の抗炎症作用の関与も示唆されたと考えている。

本研究は、動物実験で ARB 投与が血圧コントロールに関係なく心肥大を退縮させ心機能障害を改善することを高血圧患者においても示したもので臨床的意義が大きい。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Heart and Vessels 24(4) : 294-300, 2009