

アジルサルタンによる非糖尿病高血圧患者における インスリン抵抗性および尿中アルブミン排泄量に及ぼす影響

細島康宏^{1,2} 河野恵美子¹ 飯野則昭¹ 斎藤亮彦³ 鈴木芳樹⁴ 成田一衛¹

¹新潟大学 腎・膠原病内科学 ²コープケミカル株式会社 新潟工場診療所

³新潟大学 機能分子医学講座 ⁴新潟大学 保健管理センター

背景

糖尿病の発症にはインスリン抵抗性が深く関与しているが、一方でインスリン抵抗性が高血圧の一因として考えられている。よって、“糖尿病は発症していないがすでにインスリン抵抗性が存在する”高血圧の患者において、糖尿病の新規発症抑制は降圧治療をおこなううえで、重要な要素の一つであると考えられる。

「高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009)」において、レニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) およびアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は糖尿病を有する高血圧患者の第一選択として推奨されているが、一方で糖尿病の新規発症を抑制することが多くの大規模臨床試験で示されている^{1)~5)}。アジルサルタンは開発時の試験で、既存の ARB にくらべ強い降圧力を有する⁶⁾ことが示唆されている。また基礎研究において、既存の ARB にくらべ、より強いインスリン抵抗性改善作用を有する可能性⁷⁾が示唆されているが、臨床においてインスリン抵抗性に関して検討した試験は少ない。

今回、われわれは企業の診療所において、糖尿病を発症していない若年・中年の高血圧患者を対象として、アジルサルタンの降圧作用だけでなく、尿中アルブミン排泄量およびインスリン抵抗性に及ぼす影響を検討した。

対象・方法

コープケミカル株式会社新潟工場診療所に通院中で、インフォームドコンセントが得られ、JSH2009 の若年・中年者の目標値である診察室血圧 130/85 mmHg 未満に

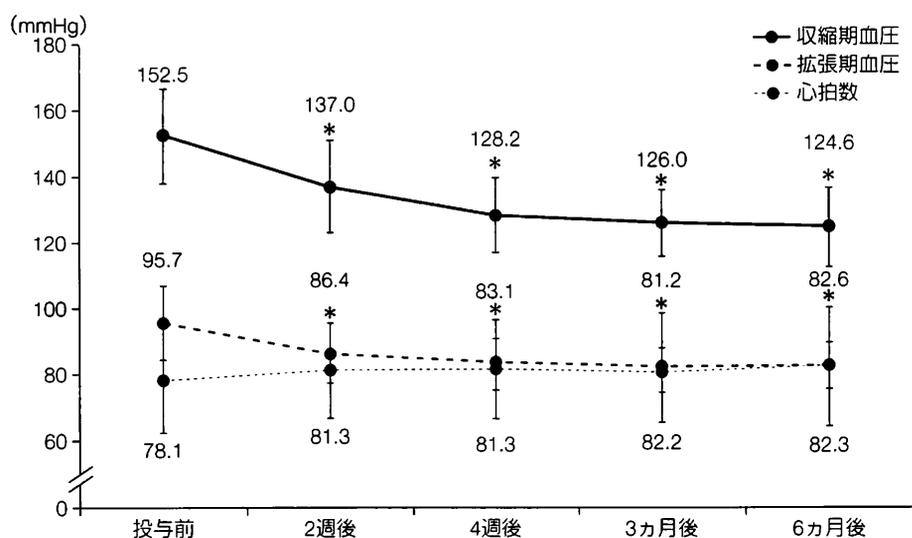
達しない非糖尿病高血圧患者 20 名 (男性 17 名・女性 3 名、平均年齢 54.0±8.7 歳、BMI 23.8±2.4 kg/m²) を対象とした。ARB 未処方患者 (ARB 未処方群) ではアジルサルタン 20 mg を 5 名、10 mg を 5 名に処方した。バルサルタン既処方患者 10 名 (切り替え群) ではバルサルタンの 1 日処方量に対応するアジルサルタンの 1 日量を処方した (アジルサルタン 20 mg が 8 名、10 mg が 2 名)。アジルサルタン処方開始時には、Ca 拮抗薬が 10 名、サイアザイド系利尿薬が 2 名、 α 遮断薬が 2 名、スタチンが 3 名に投与されていた。検討期間中に薬剤の変更はなかった。全症例において心血管系イベントの既往はなかった。

降圧効果は、診察室血圧 (収縮期および拡張期血圧) について、アジルサルタン変更前と処方 6 ヶ月後までの測定値について経時的変化、および変動性について評価した。また、尿中アルブミン/クレアチニン (ACR)、および、インスリン抵抗性 (HOMA-IR) についてアジルサルタン変更前と 1 ヶ月後、6 ヶ月後の測定値を比較した。

標本の正規分布性の有無については、D'Agostino-Pearson test を用いて検証した。収縮期血圧、拡張期血圧、および ACR が正規分布していなかったこと、また、サブグループ解析では例数が少なくなることを勘案し、すべての検定をノンパラメトリック法で実施した。群内の平均値の差の検定を Wilcoxon test、Friedman test を用いておこなった。

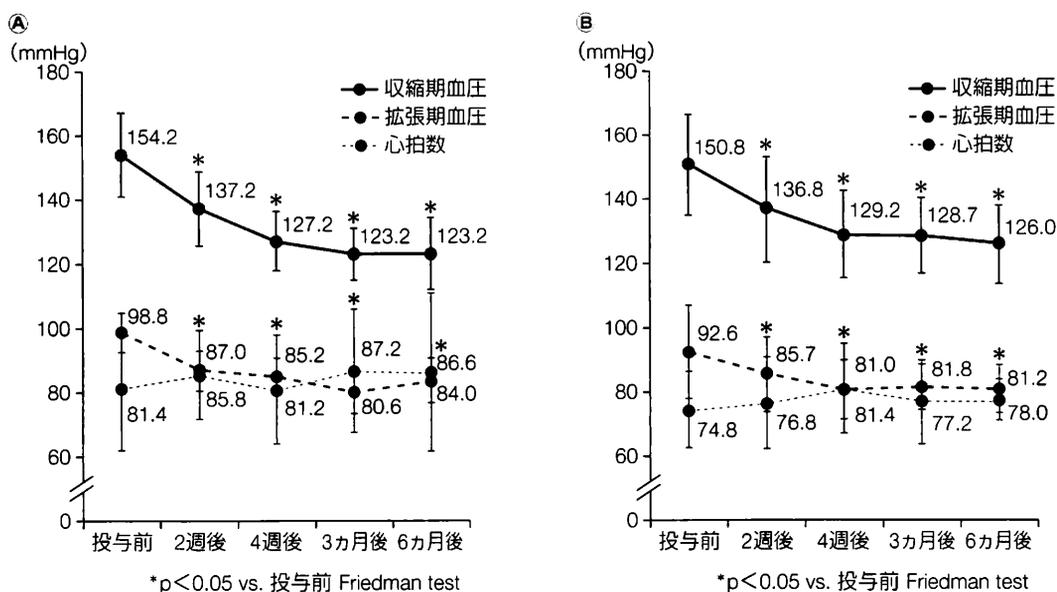
結果

図 1 にアジルサルタン処方前から 2 週ごとの血圧の推移を示す。処方により、外来収縮期血圧は 152.5±14.3



*p<0.05 vs. 投与前 Friedman test

図 1. アジルサルタン処方による外来収縮期および拡張期血圧の推移 (n=20)



*p<0.05 vs. 投与前 Friedman test

*p<0.05 vs. 投与前 Friedman test

図 2. アジルサルタン処方による外来収縮期および拡張期血圧の推移

Ⓐ: ARB 未処方群 (n=10)

Ⓑ: バルサルタン切り替え群 (n=10)

mmHg から 2 週後 137.0 ± 13.8 mmHg, 4 週後 128.2 ± 11.3 mmHg, 3 ヶ月後 126.0 ± 10.1 mmHg, 6 ヶ月後 124.6 ± 12.1 mmHg であり, 2 週後から血圧は有意に低下し, 4 週後には, 最大降圧を示し, その効果は 6 ヶ月間持続した. また期間中心拍数に有意な変化は認めなかった. 図 2 Ⓐに ARB 未処方例に処方した 10 名の血圧の推

移を示す. 処方により, 外来収縮期血圧は 154.2 ± 13.2 mmHg から 2 週後 137.2 ± 11.4 mmHg, 4 週後 127.2 ± 9.2 mmHg, 3 ヶ月後 123.2 ± 7.8 mmHg, 6 ヶ月後 123.2 ± 11.2 mmHg であり, 2 週後から血圧は有意に低下した. また期間中心拍数に有意な変化は認めなかった. 図 2 Ⓑにバルサルタンからアジルサルタンに変更した 10 名

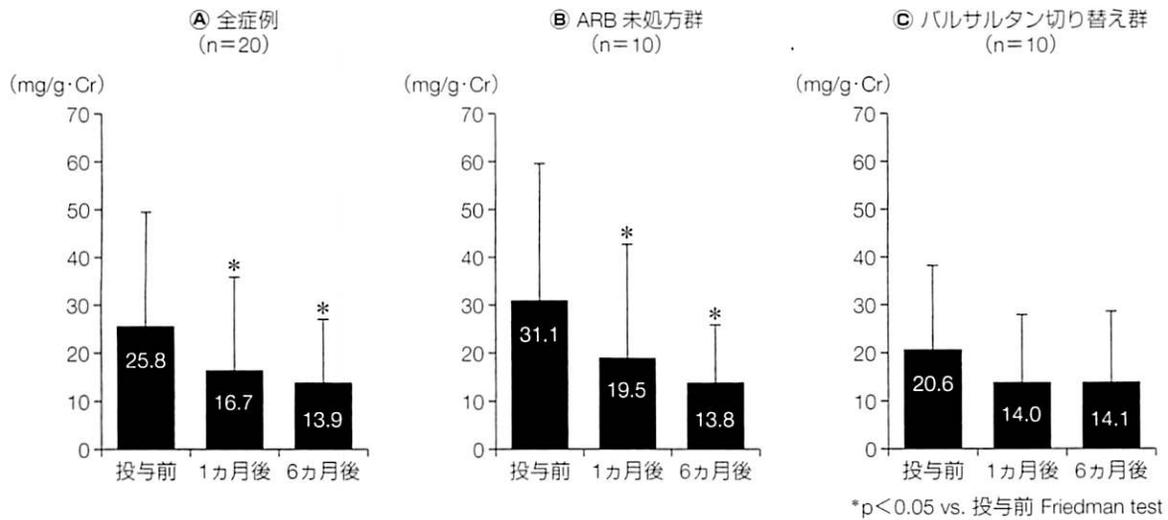


図 3. アジルサルタン処方後1ヵ月, 6ヵ月における ACR

- ①: 全症例 (n=20)
- ②: ARB 未処方群 (n=10)
- ③: バルサルタン切り替え群 (n=10)

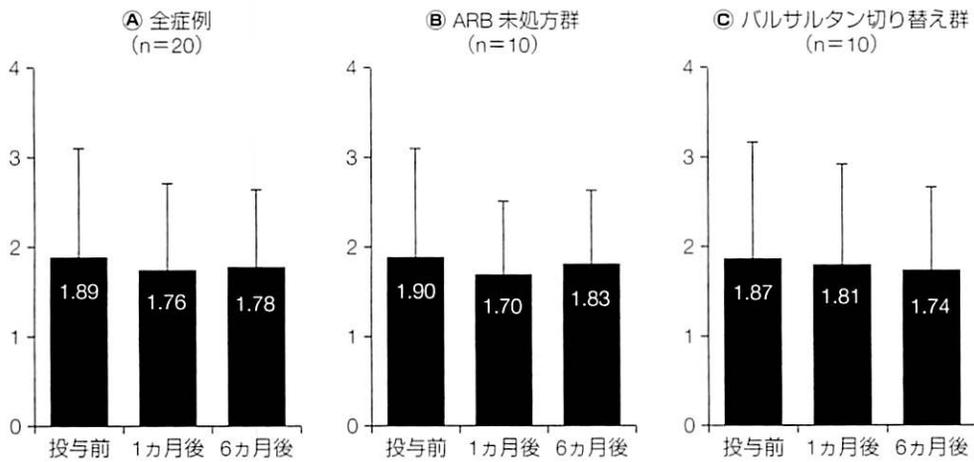


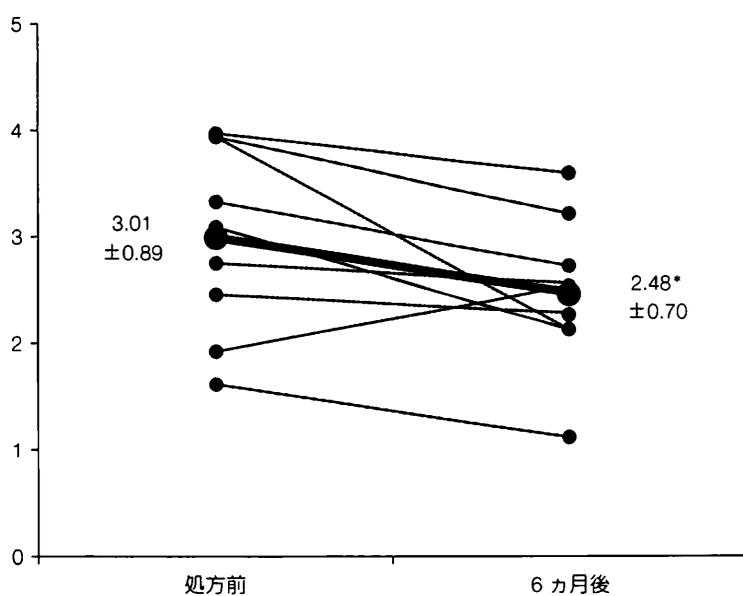
図 4. アジルサルタン処方後1ヵ月, 6ヵ月における HOMA-IR

- ①: 全症例 (n=20)
- ②: ARB 未処方群 (n=10)
- ③: バルサルタン切り替え群 (n=10)

の血圧推移を示す。アジルサルタンに変更後、外来収縮期血圧は150.8±15.9 mmHgから2週後136.8±16.4 mmHg、4週後129.2±13.6 mmHg、3ヵ月後128.7±11.7 mmHg、6ヵ月後126.0±12.1 mmHgであり、2週後から血圧は有意に低下した。また期間中心拍数に有意な変化は認めなかった。

図3①～③にアジルサルタン処方全症例、ARB未処方群、バルサルタン切り替え群のACRを示す。全症例

では処方前25.8±23.8 mg/g·Crであったが、処方1ヵ月後16.7±18.9 mg/g·Cr、6ヵ月後13.9±13.1 mg/g·Crと有意に低下した。ARB未処方群でも、処方前31.1±28.7 mg/g·Crであったが、処方1ヵ月後19.5±23.4 mg/g·Cr、6ヵ月後13.8±12.2 mg/g·Crと有意に低下した。バルサルタンからの切り替え例では、アジルサルタン処方前20.6±17.6 mg/g·Crであったが、処方1ヵ月後14.0±13.9 mg/g·Cr、6ヵ月後14.1±14.5 mg/g·



*p<0.05 vs. 投与前 Wilcoxon test

図 5. HOMA-IR \geq 1.6 の症例における HOMA-IR の変化 (n=9)

Cr と低下したが有意差はなかった。

図 4 ④~⑥に処方全症例, ARB 未処方群, バルサルタン切り替え群の HOMA-IR を示す。全症例, ARB 未処方群, 切り替え群いずれの群においても, HOMA-IR は低下したものの有意差はなかった。今回の症例は, 非糖尿病症例であったことから, インスリン抵抗性を有する症例, ない症例が混在することから, HOMA-IR が正常上限以上 (HOMA-IR \geq 1.6) であった 9 名について検討したところ, 図 5 に示す通り, 有意に低下した。

なお, 経過観察中, 心血管イベントによる入院など重篤な有害事象は認めなかった。また, 腎機能, 肝機能, 貧血など血液検査は投与前後で有意な変化は認めなかった。

考 察

非糖尿病で心血管系イベントの既往のない, 若年・中年の高血圧患者に対して, アジルサルタンの降圧効果, 尿中アルブミン排泄量およびインスリン抵抗性への影響を検討した。前述のように, アジルサルタンはその強い降圧力が示唆されていたが, 本検討においても ARB 未処方への追加およびバルサルタンからの切り替えにかかわらず, 明らかな降圧効果を認めた。楠木も同様に,

ARB 未処方および既存の ARB からの変更で, その降圧効果を報告⁸⁾しており, アジルサルタンを用いることでより多くの症例で降圧目標を達成できると考えられた。

糖尿病性腎症早期診断基準に微量アルブミン尿が用いられているが⁹⁾, 非糖尿病患者においても心血管疾患の独立した危険因子であることが報告されている¹⁰⁾, また, 微量アルブミンの閾値未満の尿中アルブミン排泄量であっても心血管病発症のリスクであり, その増加とともにリスクも上昇することが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾, したがって, 高血圧症例でも微量アルブミン尿を伴う症例では微量アルブミンを低下させる降圧療法の選択が重要と考えられる。RA 系抑制薬である ARB は微量アルブミンの低下作用を有すること¹²⁾, また, 微量アルブミン尿の発症を抑制することが知られている¹³⁾。本検討における対象者は非糖尿病であるにもかかわらず, 微量アルブミンを呈する症例は ARB 未処方例では 10 名中 4 名, バルサルタン既処方症例では 10 名中 3 名の合計 20 名中 7 名であった。高血圧症例の微量アルブミンを呈する頻度は 34%であるとの報告があるが¹⁴⁾, 今回の検討でもほぼ同様の頻度であった。本検討において, アジルサルタン処方により, 尿中アルブミン排泄量が全症例, および ARB 未投与群において 1ヵ月という非常に早い段階か

ら有意な低下を認め、6ヵ月後までその効果は持続した。また、バルサルタン切り替え群全症例では有意な差はなかったものの、バルサルタンの処方にもかかわらず微量アルブミンを呈した症例が10名中3名存在し、処方前の平均値は43.6 mg/g・Crであったが、アジルサルタンへの切り替えによりすべての症例で微量アルブミンが低下し、平均26.1 mg/g・Crまで低下した。既存のARBからアジルサルタンに切り替えることで微量アルブミンが低下した成績はすでに報告されているが¹⁵⁾、本検討において、バルサルタンからの切り替えにおいても同様に微量アルブミンの低下が認められることが示唆された。

本検討では、非糖尿病症例ながら20名中9名でインスリン抵抗性の存在が疑われた。若年・中年期までに高血圧を発症する患者では、その時点では高血圧のみの罹患といえども、糖尿病発症リスクは非常に高いことから、インスリン抵抗性の改善を視野に入れた降圧療法の選択が重要と考えられる。インスリン抵抗性に好影響を与える降圧療法としては、RA系抑制薬が大規模臨床試験によりその効果が証明されており、JSH2009でも推奨されている。JSH2009に採択されているエビデンスとしてカンデサルタンを用いたCASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan)があるが、そのカンデサルタンと比較して、基礎研究ではインスリン抵抗性が、臨床では降圧効果が有意にすぐれることが証明されているアジルサルタンの効果を検討した結果、HOMA-IRが正常上限である1.6を超える9名において、有意なHOMA-IRの改善を認めた。アジルサルタンでは、大規模な臨床試験はいまだおこなわれていないが、インスリン抵抗性症例でのこれらの改善は、糖尿病新規発症の抑制を示唆すると考えられた。

今回われわれは、アジルサルタンの処方による降圧効果だけでなく、尿中アルブミン排泄量の低下、HOMA-IRの改善を報告した。これらの作用はARB未処方群のみならず、バルサルタンからの変更例においても認められた。その要因の一つとして、アジルサルタンが既存のARBと比較し強力なRA系抑制作用をもつことが考え

られた。アジルサルタンと既存のARBのAT₁受容体への作用を検討した基礎研究¹⁶⁾では、アジルサルタンはバルサルタンと比較して、AT₁受容体への親和性、結合持続性にすぐれることが切り替え後の臨床効果の改善につながった可能性がある。しかし、薬剤間の効果の違いについては例数を増やし、2剤を直接比較する研究が必要である。

結 語

20例の非糖尿病の若年・中年期の高血圧患者に対する検討から、アジルサルタンによる血圧の低下だけでなく、尿中アルブミン排泄量およびインスリン抵抗性における改善効果の可能性を示唆した。この影響は心血管イベントの抑制や健康寿命の延伸にもつながる可能性がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：成田一衛：講演料・寄付金 (武田薬品, ノバルティスファーマ), 斎藤亮彦：講演料・寄付金 (武田薬品, ノバルティスファーマ)

文 献

- 1) Ogihara T *et al* : *Hypertension* 51 : 393, 2008
- 2) Kasanuki H *et al* : *Eur Heart J* 30 : 1203, 2009
- 3) Julius S *et al* : *Lancet* 363 : 2022, 2004
- 4) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : *JAMA* 288 : 2981, 2002
- 5) Elliot WJ *et al* : *Lancet* 369 : 201, 2007
- 6) Rakugi H *et al* : *Hypertens Res* 35 : 552, 2012
- 7) Iwai M *et al* : *Am J Hypertens* 20 : 579, 2007
- 8) 鑄木與善 : *血圧* 19 : 1166, 2012
- 9) 猪股茂樹ほか : *糖尿病* 48 : 757, 2005
- 10) Hillege HL *et al* : *Circulation* 106 : 1777, 2002
- 11) Gerstein HC *et al* : *JAMA* 286 : 421, 2001
- 12) Makino H *et al* : *Hypertens Res* 31 : 657, 2008
- 13) Haller H *et al* : *N Engl J Med* 364 : 907, 2011
- 14) 平光伸也ほか : *血圧* 16 : 1089, 2009
- 15) 平光伸也ほか : *血圧* 20 : 94, 2013
- 16) Ojima M *et al* : *J Pharmacol Exp Ther* 336 : 801, 2011