Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Effects of a changeover from other angiotensin II receptor blockers to olmesartan on left ventricular hypertrophy in heart failure patients

Shimoura, Hiroyuki

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
2017-03-25

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲第6782号

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006782

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

学位論文の内容要旨

Effects of a changeover from other angiotensin II receptor blockers to olmesartan on left ventricular hypertrophy in heart failure patients

他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬からオルメサルタンへの変更が心不全患者の左室肥大に与える効果

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学
（指導教員　平田　健一　教授）

下浦　広之

【背景と目的】

左室（LV）肥大（LVH）は、心血管リスクを増大する独立因子であり、左室駆出率(EF)の低下した心不全(HF)(HFrEF)やEFの保持されたHF(HFpEF)など、様々なタイプの心不全を発症する。また、LVHの進行はHFの悪化と関連し、HF患者においてLVHの改善を目指した治療に関心が集まっている。

本態性高血圧症患者における左室心筋重量（LVM）に対する治療効果のメタ解析では、アンジオテンシン（Ang）II受容体拮抗薬（ARB）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、およびカルシウムチャネル拮抗薬（CCB）治療群において、およそ10-13%のLVM減少が示されている。ARBは高血圧症の治療に広く使用されており、降圧効果だけでなく、HFの進行を防ぐなど、様々な効果を持つことが大規模臨床試験で示されている。また、レニン-アンジオテンシン系（RAS）はLVHに大きく関与しており、なかでもAng IIがこのプロセスの鍵を握っている。Ang IIはHF患者にLVHや線維化を引き起こすが、Ang IIを遮断することでLVHの発症を予防することも出来る。

RASにはACEを介してAng IをAng IIに変換するという経路の他に、ACEではない酵素を介してAng IIからAng-(1-7)を生成する、というもう1つの重要な経路の存在が明らかとなってきた。その酵素は、ACE2として知られるACE関連カルボキシペプチダーゼで、ヒトの心臓でもすでに同定されており、Ang IをAng-(1-7)へ、Ang IIをAng-(1-9)へ変換するが、その基質としてAng IIをAng Iの400倍の高率で選択するため、主にAng-(1-7)を生成する。また、オルメサルタンはより高いACE2活性化能を有することが知られており、結果的にAng-(1-7)を増加することが出来る。Ang-(1-7)はAng IIと相反する作用を引き起こすため、オルメサルタンは他のARBよりも、心不全患者のLVHを改善させる可能性が有る。

よって本研究の目的は、他のARBからオルメサルタンへの変更が心不全患者の左室肥大に与える効果を明らかにすることである。

【方法】

2013年12月から2016年3月の間に、神戸大学医学部附属病院の循環器内科に外来通院中で、既にオルメサルタン以外のARBを1年以上投与されている安定した慢性心不全患者の中から、64名がこの前向き研究に参加した。

研究プロトコールに従って、他のARBからオルメサルタンへ変更した。オル

メサルタンへ変更後、他の薬剤は変更しなかった。オルメサルタンへ変更前（baseline）および変更6ヶ月後に、身体診察、血液検査、心エコー検査を施行した。血圧測定は心エコー検査時に施行した。LVMはDevereuxらにより提唱された式で推定し、体表面積で除すことによりLVMIを算出した。LVHは、男性 > 115 g/m²、女性 > 95 g/m²と定義した。

主要エンドポイントは、ベースラインとオルメサルタン投与開始6ヶ月後のLVMIの変化とした。二次エンドポイントは、ベースラインとオルメサルタン投与開始6ヶ月後のベースラインと脳ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、E/A、e'およびE/e'の変化とした。

【結果】

3名（4.7%）はフォローアップ出来なかったため、最終的に61人の患者で解析を行った。平均年齢は59±13歳、LVEFは46±12%で、24人（39%）が女性であった。HFpEFは23例（38%）、HFrEFは38例（62%）であった。

オルメサルタンへ変更6ヶ月後において、収縮期および拡張期血圧、心拍数に有意な変化は認められなかった（120±20 vs. 121±21 mmHg, P=0.9; 70±11 vs. 72±13 mmHg, P=0.9; 67±11 vs. 67±12 BPM, p =0.86）が、LVMIは119±38 g/m²から110±24 g/m²へ有意に減少した（P=0.007）。さらに、12ヶ月後においては110±24 g/m²から103±35 g/m²にさらに減少した（p=0.0003）。前述のLVHの定義に従い、34例（56%）がLVH群、27例（44%）が非LVH群と分類され、LVH群ではオルメサルタンへの変更6ヶ月後のLVMI減少は、非LVH群の患者よりも有意に高かった（-24.1±29.3 vs. 1.6±26.9 g/m², P<0.001）。また、12ヶ月後も同様の傾向であった（-41.0±44.0 vs. -5.7±23.3 g/m², P<0.001）。

オルメサルタンへ変更6ヶ月後、BNPは減少傾向にあるものの、統計学的有意差は無かった（52 pg/mL (17-182) to 40 pg/mL (19-129)(p= 0.2)）。E/A、e'およびE/e'でも有意な変化は認められなかった。

【考察】

本研究において、HF患者で既に投与されていた他のARBをオルメサルタンへ変更すると、血圧を変化させることなしに、6ヶ月後および12ヶ月後にLVMIが有意に減少することが示された。この減少は、LVHを有する患者においてより強い傾向にあった。本研究は、他のARBと比較してオルメサルタンがLVHをより改善することを示した初めての研究である。

これまでの報告でも、オルメサルタンの使用がLVH改善に付加的な効果がもたらすことが複数報告されており、その効果は、他のARBよりオルメサルタンがACE2の高い活性化能を備えており、Ang-(1-7)をより増加させることによると考えられる。Agataらはマウスにオルメサルタンを長期投与すると、Ang IIは変化しなかったが、アルドステロンが減少することを示し、結果、LVMIの減少と冠動脈内膜肥厚や血管周囲線維化が改善することを報告した。Igaseらは、オルメサルタン投与により、腹部大動脈の中膜厚が減少し、これがAng-(1-7)の増加に関連しておこることを報告した。Yokoyamaらは、オルメサルタンに、LVHや腸間膜動脈肥厚を阻害する明確な効果があり、その効果の一部が血圧に依存しないことを示した。

また、ACE阻害薬やARBを内服中のアルドステロンブレイクスルーが、LVHの進行など、心血管疾患の発症に深く関わっていることが知られているが、オルメサルタンは他のARBよりもアルドステロンブレイクスルーの発生率が低く、それがより強固なLVHの改善効果の理由の1つとも考えられる。Sezaiらは、56人の高血圧症患者においてカンデサルタンからオルメサルタンへ変更後にアンジオテンシンIIおよびアルドステロンが減少し、さらに変更6ヶ月後と12ヶ月後でLVMIとBNPが減少することを報告した。Tsutamotoらによるカンデサルタンおよびオルメサルタンの投与群を比較した臨床試験では、オルメサルタン群では、アルドステロン濃度に変化は無かったものの、Ang IIは3ヶ月から1年後にかけて有意に低下することがわかった。また、オルメサルタン群では1年後のLVMIの減少率が有意に高く、またAng IIの低下とLVMIの減少率は相関していた。

【結論】

LVHは様々なタイプのHF患者の、独立した心血管危険因子である。ARBの使用はHF患者、特にHFrEFの患者において強く推奨されている一方、HFpEF患者においては確立された薬物療法はない。LVHはHFpEF患者の多数に存在し、LVMはHFpEFの罹患率および死亡率の増加と関連している。本研究ではHF患者のLVHは、他のARBをオルメサルタンに変更後、有意に減少した。他のARBではなくオルメサルタンを使用することでLVHを改善し、HFrEF

と HFpEF 両患者において良好な臨床結果をもたらす可能性を示した。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第2643号	氏名	下浦 広之
論文題目 Title of Dissertation	Effects of a changeover from other angiotensin II receptor blockers to olmesartan on left ventricular hypertrophy in heart failure patients 他のアンジオテンシンII受容体拮抗薬からオルメサルタンへの変更が心不全患者の左室肥大に与える効果		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 西 慎一 副査 Vice-examiner 平井 みどり 副査 Vice-examiner 石田達郎		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

背景と目的: 左室肥大(LVH)は、心不全患における独立リスク因子であり、これに対する治療の関心は高いところである。アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、カルシウムチャネル拮抗薬(CCB)などの降圧薬の使用により左室容積(LVM)が減少することが知られている。RA系には、ACEを介してAng IからAng IIに変換する経路以外に、ACEを介さずACE2(ACE関連カルボキシペプチダーゼ)によりAng IをAng-(1-7)、Ang IIをAng-(1-9)に変換する経路がある。Ang-(1-7)はAng IIに対する相反作用がある。オルメサルタンは高いACE2活性があることが知られており、他のARBと比較してよりAng IIの作用を抑制しLVHを改善させる効果が期待される。
そこで本研究では、他のARBからオルメサルタンへの変更介入が、心不全患者のLVHに対する改善効果があるか検討した。

対象と方法: 対象患者は、2013年から2016年までの間に、神戸大学医学部附属病院循環器内科外来でオルメサルタン以外のARBで12カ月以上治療されていた安定した慢性心不全の患者64名。低血圧、腎機能障害、心房細動、ACEIの服用がみられる症例は除外した。研究デザインは、オルメサルタン以外のARBをオルメサルタンに切り替え、臨床所見、心エコーパラメーターの推移を観察する前向きコホート研究とした。主要エンドポンイトは、切り替え時から切り替え後6カ月目のLVMI(左室心筋重量係数)の変化、副次エンドポイントは同期間での脳ナトリウム利尿ホルモン(BNP)、E/A、e'、E/e'の変化とした。

結果: 血圧、心拍数、BNPは切り替え前と切り替え6カ月後で有意な変化はみられなかった。LVMIは119±38 g/m^{2}から110±24 g/m^{2}と有意な低下がみられた(p=0.007)。12カ月まで延長して観察した結果でも、LVMIは103±35 g/m^{2}にまで低下し、ここにも切り替え前と比較して有意な低下がみられた(p=0.0002)。しかし、収縮能の指標であるEF、拡張能の指標であるE/A、e'、E/e'に関しては有意な変化はみられなかった。LVMIの低下は、LVHのある症例に顕著にみられ、元々LVHのない症例では顕著な低下は観察されなかった。

考察: 慢性心不全患者にオルメサルタンを使用することでLVMIの減少が確認されたが、その機序を幾つか推測した。オルメサルタンは、動物実験でAng IIレベルを変化させずにアルドステロンを減少させることが証明されている。また、ACE2活性の高い本剤が、Ang-(1-7)を増加させたためではないかとも推測した。Ang-(1-7)は、腹部大動脈の中膜厚を減少させる事実も知られており、このような機序がLVH改善に働いたのではないかと推測した。

本研究は、左室肥大症例を対象としてARBオルロサルタンが血圧以外の要因を介して左室肥大改善を示すことができる事実を証明した点で、重要かつ新規知見を得た価値ある集積であると認める。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。