

論文内容の要旨

Effects of azilsartan administration on the progression of cerebral small vessel disease

(高血圧症患者におけるアジルサルタンの脳小血管病の進行抑制効果の検討)

(伊藤浩平, 鳴海新介, 山下典生, 鈴木隆史, 宮澤晴奈, 名取達徳, 佐々木真理, 寺山靖夫)
(岩手医学雑誌 71 巻 5 号 2019 年 12 月掲載予定)

I. 研究目的

高血圧症と脳小血管病による頭部 MRI 上の無症候性病変 (ラクナ梗塞, 微小出血, 白質病変) の間には密接な関係がある。また, 近年, 24 時間自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) によって測定された血圧日内変動の異常が, 血圧レベルとは独立した脳卒中のリスクであることが報告されている。本邦にて 2012 年 5 月から発売開始となった angiotensin II receptor blocker (ARB) のアジルサルタンは, 血圧の日内変動を dipper 型へと正常化させる作用を持つとされる。しかし, アジルサルタンが実際に血圧の日内変動を正常化させることによって脳小血管病による無症候性脳病変の進行を抑制するかは不明である。そこでアジルサルタンが実際に従来の ARB と比べ, 脳小血管病の進行抑制に有効であるか前向きに検討した。

II. 研究対象ならび方法

高血圧症で ARB 内服中の患者を対象に登録時に MRI, ABPM を施行, 同一の ARB を 6 ヶ月継続した後に, PROBE 法によって従来の ARB を継続する群とアジルサルタンへ変更する群に割り付けた。登録時から 18 ヶ月後に再び MRI, ABPM を施行した。MRI に関しては, 医歯薬総合研究所高磁場 MRI 部門の協力のもと 3T-MRI (Discovery MR750 3.0T, GE Healthcare) を用いて無症候性脳病変 (ラクナ梗塞, 微小出血の個数, Fazekas score, 大脳白質病変の体積) の経時的変化の評価を評価した。大脳白質病変では自動解析ソフト (3D Slicer, Mediatec Corporation) を用いて FLAIR 画像矢状断において脳梁に直径 5mm の ROI を 3 か所設定し, 平均 ROI 値+5SD 以上を白質病変として同定し体積を測定した。血圧に関しては, 終日, 日中, 夜間の平均血圧, dipper 型の症例の割合の評価を行った。

III. 研究結果

1. 104 例中, 合計 33 例が脱落し, 71 例が解析対象となった。36 例が継続群エンドポイント, 35 例が変更群エンドポイントを迎え, 解析対象となった。
2. 継続群, 変更群における登録時, 18 ヶ月後の ABPM による平均血圧, Dipper 型を示した症例の割合の比較では変更群で平均収縮期血圧, 平均拡張期血圧, 夜間拡張期血圧が有意に低下していた。変更群では, 継続群と比べ, 有意差をもって多くの症例が非 dipper 型から dipper 型にシフトしていた。
3. 継続群, 変更群における頭蓋内病変の登録時, 18 ヶ月後に比較では両群において, 登

録時と18ヶ月後のラクナ梗塞、微小出血、Fazekas score、白質病変の体積の増加量に有意差は認めなかった。

4. 18ヶ月後のdipper群、非dipper型群における頭蓋内病変の変化量の比較では18ヶ月後にdipper型を示した症例と非dipper型を示した症例間で、それぞれの脳病変の増加量に有意差は認めなかった。しかし、18ヶ月後にdipper型を示す症例において、白質病変体積増加の程度は有意に少なかった($p < 0.05$)。

IV. 結 語

アジルサルタン群では血圧日内変動正常化が他剤群に比し有意に多く、血圧日内変動正常群では大脳白質病変の進行が異常群に比し有意に小さかった。しかし、アジルサルタンによる脳小血管病の進行抑制効果は明らかではなかった。アジルサルタンの血圧日内変動正常化作用によって、白質病変の増加を抑制する効果を証明するには、より長期的な追跡やより多数例での検討が必要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 旭 浩一 (内科学講座 腎・高血圧内科分野)
副査 教授 佐々木真理 (医歯薬総合研究所 超高磁場MRI診断・病態研究部門)
副査 講師 金正門 (内科学講座 神経内科・老年科分野)

血圧日内変動の異常が脳小血管病のリスクであることが認識されている。本研究論文は血圧日内変動正常化作用を有する新規 angiotensin II receptor blocker (ARB), アジルサルタン(Az)に着目し, 同剤の脳小血管病変 (ラクナ梗塞、微小出血、白質病変) に対する効果を従来のARBを内服中の患者を対照(C)群として24時間自由行動下血圧測定による血圧日内変動と3T MRIによる脳小血管病変の評価を用いて前向きに検討したものである。その結果, Az群ではC群に比し血圧日内変動のdipper型への正常化例が有意に多く, 血圧変動正常化例では白質病変の体積増大が有意に抑制されることが示され, Azが脳小血管病変抑制に有効である可能性が示唆された。

本論文は, 脳小血管病変の発症進展のリスク管理における降圧薬選択に有用な根拠を与える知見を含み, 学位に値する。

試験・試問の結果の要旨

関連領域の一般的学識に関して「日内変動を含む各種血圧変動と脳心血管イベント発症進展との関連」について, 研究内容に関して「患者背景における腎機能・アルブミン尿に関する検討の有無」, 「ベースラインから季節の異なる18か月後での血圧評価の是非」, 「脳小血管病の表現型」等について試問を行い, 概ね適切な回答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また, 学位論文の作成にあたって, 剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) T1-weighted magnetic resonance carotid plaque imaging: a comparison between conventional and fast spin-echo techniques. (鳴海新介, 他8名と共著) Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 26巻, 2号(2017): p273-279.
- 2) Detecting lenticulostriate artery lesions in patients with acute ischemic stroke using high-resolution MRA at 7 T. (宮澤晴奈, 他11名と共著) International Journal of Stroke, 2018年10月9日 [Epub ahead of print]