

## 論文内容の要旨

論文題目      カンデサルタン、アムロジピンのインスリン感受性・血中アディポネクチン値に対する影響を探索する非盲検ランダム化比較試験

指導教員名：門脇 孝 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

岡畑 純江

### 背景

近年、栄養過剰や運動不足など食生活やライフスタイルが大きく変化したことにより、糖尿病、高血圧、脂質異常症といった動脈硬化の原因となる疾患の発症及び進展が問題となっている。これらメタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）と呼ばれる疾患群の原因病態は肥満、すなわち内臓脂肪の蓄積である。肥満は脂肪組織が過剰に蓄積した状態と定義され、過剰蓄積した脂肪細胞

由来の種々の生理活性物質（アディポカイン）の分泌異常が、肥満に伴う生活習慣病の発症に重要な役割を担っていることが明らかにされてきた。その中でも、特にアディポネクチンは脂肪細胞特異的分泌蛋白として最も重要視されている。肥大化した脂肪細胞からは抗動脈硬化・抗インスリン抵抗性の作用を有するアディポネクチンの分泌が低下し、その結果インスリン抵抗性がおよび動脈硬化を惹起することが問題となっている。近年、さらにアディポネクチンの中でも高分子量アディポネクチン(HMW)およびHMWと総アディポネクチンの比であるHMW比(HMWR)がインスリン抵抗性の改善、抗動脈硬化作用にとって重要であることが知られるようになってきた。今回は動脈硬化性疾患の発症・進展のハイリスク者である糖尿病を合併した高血圧症患者の病態に応じた治療の科学的根拠の探索のためにHMWおよびHMWRの改善効果に着目した降圧薬の薬剤選択をARBとCCBの2剤を用いたランダム化比較試験で検討した。

## 対象と方法

1) 対象者：東京大学医学部附属病院の糖尿病・代謝内科に定期通院中の年齢が20歳以上75歳未満の2型糖尿病あるいは空腹時血糖値110mg/dl以上の耐糖能異常を有し、外来受診時の血圧測定で収縮期血圧が140mmHg以上または拡張期血圧が90mmHg以上あり、書面で研究参加の同意を取得することが出来た24症例を対象とした。

## 2) 試験実施期間

平成 18 年 8 月 1 日～平成 21 年 6 月 30 日

## 3) 試験の種類・デザイン

カンデサルタンとアムロジピンを比較した非盲検・ランダム化探索的臨床試験

## 4) 試験薬の用法・用量・投与期間

カンデサルタン群はカンデサルタン 8mg、アムロジピン群はアムロジピン 5mg をそれぞれ朝食後 1 回内服による投与を 12 週間行なう。

## 5) 評価項目

(1) 主要評価項目：(ア)試験終了時の①総アディポネクチン、②高分子量アディポネクチン絶対量(HMW)ならびに③高分子量アディポネクチンの総アディポネクチンに対する比率(HMWR) (イ)上記①～③の試験期間中の変化量を

(2) 主要な解析：上記の(ア)(イ)についてカンデサルタン群とアムロジピン群とで両側 t 検定を行い、両群で差があるかどうか検討する。

## 6) 統計解析

統計解析には JMP software, version8(SAS, Cary, NC, USA)を用いた、両側 t 検定を行った。全ての統計解析において、 $P < 0.05$  を有意差有りと判断した。

## 結果

24名の患者背景の内訳は男性が15名(62.5%)、平均年齢 $59.4 \pm 9.5$ 才、平均身長 $162.6 \pm 10.0$ cm、平均体重 $69.6 \pm 18.4$ kg、平均BMI $26.0 \pm 4.9$ 、平均腹囲 $90.8 \pm 2.6$ (cm)、喫煙者は25%(6名)であった。平均収縮期血圧は $147.8 \pm 7.6$ mmHgおよび平均拡張期血圧は $92.4 \pm 8.7$ mmHg、平均心拍数は $72.3 \pm 2.2$ 回/分であった。糖代謝関連としては空腹時HbA1c $6.56 \pm 0.94\%$ 、空腹時血糖値 $145.8 \pm 28.1$ mg/dL、であった。その他、脂質代謝、肝機能および腎機能関連およびアディポカン関連の総アディポでは総アディポネクチン $4.20 \pm 1.36 \mu\text{g/mL}$ 、HMW $1.75 \pm 1.02 \mu\text{g/mL}$ 、MMW $1.02 \pm 0.52 \mu\text{g/mL}$ 、LMW $1.43 \pm 0.36 \mu\text{g/mL}$ 、HMWR $0.39 \pm 0.04$ 、レプチン $7.37 \pm 3.73$ ng/mL、レジスチン $3.92 \pm 2.04$ ng/mLであった、HMW/resistin $0.61 \pm 0.46$ であった。両群で差異はなかった。全患者で試験開始から終了まで重篤な副作用の発現もなく試験は支障なく終了した。

### 主要評価項目に関する結果

1) 総アディポネクチンは両群間で統計学的有意差を認めなかった (図1)

総アディポネクチンは投与後の値がカンデサルタン群で低く (アムロジピン群： $4.91 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$ 、カンデサルタン群 $4.35 \pm 0.80 \mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.64$ )、投与前後での変化量もカンデサルタン群が小さかった (アムロジピン群： $0.39 \pm 0.29 \mu\text{g/mL}$ 、カンデサルタン群： $0.15 \pm 0.27 \mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.54$ ) が、いずれも両群間で

統計学的有意差を認めなかった。

2) HMW の変化量はカンデサルタン群で上昇したが両群間で統計学的有意差を認めなかった ((図 2)

HMW は投与後の値がカンデサルタン群で高かったが統計学的有意差は認めなかった (アムロジピン群 :  $1.82 \pm 0.57 \mu\text{g/dL}$ 、カンデサルタン群 :  $1.94 \pm 0.30 \mu\text{g/dL}$ ,  $P=0.85$ )。投与前後の変化量ではアムロジピン群で低下しカンデサルタン群では上昇したが (アムロジピン群 :  $-0.17 \pm 0.24 \mu\text{g/mL}$ 、カンデサルタン群 :  $+0.19 \pm 0.22 \mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.29$ )、両群比較で統計学的に有意ではなかった。

3) HMWR の変化量はカンデサルタン群で上昇したが、両群間で統計学的有意差を認めなかった (図 3)

HMWR は投与後の値がカンデサルタン群で高かったが統計学的有意差は認めなかった (アムロジピン群 :  $0.33 \pm 0.04$ 、カンデサルタン群 :  $0.41 \pm 0.04$ ,  $P=0.19$ )。投与前後の変化量ではアムロジピン群で低下しカンデサルタン群では上昇 (アムロジピン群 :  $0.025 \pm 0.029$ 、カンデサルタン群 :  $0.020 \pm 0.027$ ,  $P=0.27$ ) したが、両群比較で統計学的に有意ではなかった。

4) HOMA-IR は投与後の値がカンデサルタン群で低かったが、両群間で統計学的有意差は認めなかった (図 4)

HOMA-IR は投与後の値がカンデサルタン群で低かったが統計学的有意差は認めなかった (アムロジピン群 :  $5.18 \pm 0.82$  、カンデサルタン群 :  $3.92 \pm 0.75$ ,  $P=0.27$ )。投与前後の変化量ではアムロジピン群で上昇し、カンデサルタン群では変化がなかった (アムロジピン群 :  $0.57 \pm 0.43$  、カンデサルタン群 :  $0.02 \pm 0.40$ ,  $P=0.356$ ) が両群比較で統計学的に有意ではなかった。

## 考察

### 1) 薬剤の HMW および HMWR への影響は血圧・BMI・腹囲と独立

本研究ではカンデサルタン群、アムロジピン群の両群で、薬剤投与後に収縮期・拡張期いずれも有意かつ十分な降圧効果が得られ、降圧効果について両群での差違は認めなかった。また、両群で薬剤投与後に BMI、腹囲のいずれにも有意な差を認めず、薬剤の種類による BMI、腹囲に関する有意な差異は認めなかった。

よって、本研究において血圧・BMI・腹囲の HMW および HMWR への影響は独立と考えられた。

### 2) カンデサルタン群で HMW、HMWR は上昇し HOMA-IR は改善する傾向が見られた

カンデサルタン投与後に HMW の変化量、HMWR の変化量および投与後値で上昇

する傾向がみられ、かつインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR の投与後値が減少する傾向が見られた。このことより、カンデサルタンは HMW および HMWR の改善を通じてインスリン抵抗性の改善に寄与している可能性が示唆された。

しかし、このようなカンデサルタンの効果も統計解析的な有意差をもって現れることはなく、傾向を示すにとどまった。今回の結果で統計学的有意差を検出しえなかった原因を考察すると、まず(1)登録者が当初の予定数を下回った事による、検出力のパワー不足が考えられる。今回、登録予定者数を 50 名と設定していたが実際に参加登録したのは約 50% の 24 名であった。本研究が開始された当初に最近発表された「糖尿病治療ガイド（平成 18 年度版）」によると血圧のコントロールに際して、どの降圧薬を第一選択とすべきかについては規定されていなかったが、研究経過中に発表された「高血圧治療ガイドライン 2009（JSH2009）」によると「糖尿病患者の降圧治療は ACE-I, ARB を第一選択にすべき」と明記され、本研究では割付群によっては糖尿病患者に CCB を第一剤目として投与しうる点も配慮し、登録者数増加のための試験期間延長は行わなかった。その結果、先行研究よりカンデサルタンは血中総アディポネクチン値を約 30% 程度上昇させるとされている、血中総アディポネクチンを  $5 \mu\text{g/mL}$ 、カンデサルタン治療群の血中総アディポネクチンを  $6.5 \mu\text{g/mL}$ 、標準偏差を  $2 \mu\text{g/mL}$  と仮定したとき、両側 t 検定によって 80% の確率で差を検出することができる

サンプルサイズは対照群、治療群ともに約 25 名、計 50 名と算出されていたパワーに不足したことも今回、有意差をもって傾向が示されなかった原因の一つと考えられる。

また、ARB がアディポネクチンを上昇させると報告している先行研究では投与期間が 3 ヶ月以上のものが多く、本研究の 2 ヶ月よりも長く、投与期間がより長期に渡った方がアディポネクチンの上昇効果が見られているものもあった。これらのことより、本研究でカンデサルタンがアディポネクチンおよび HMW, HMWR が有意差を持って上昇し得なかった原因には投与期間が影響したことも考慮された。

また参考にした先行研究は本研究と患者背景およびデザインに相違があった。先行研究は、非糖尿病あるいは空腹時血糖が良好にコントロールされている症例が対象であった。よって、慢性の高血糖状態は ARB のアディポネクチンに対する作用に影響を及ぼす可能性も示唆された。

## 7. 結論

本研究は日本人の高血圧症を有する 2 型糖尿病患者を対象にした、ARB であるカンデサルタンと CCB であるアムロジピンを投与し、HMW および HMWR をエンドポイントに検討した初の RCT 研究である。

今回、カンデサルタンがアムロジピンに比して HMW および HMWR が増加したが統計学的に有意差を検出するには至らなかった。

本研究における結果をもとに、2型糖尿病患者に対するより適切な降圧薬は何かという点の生物学的根拠を得るために、大規模臨床研究を策定・実施することの有用性が示唆された。

図 1

総アディポネクチン  
投与後値および変化量の両群間の差のt検定

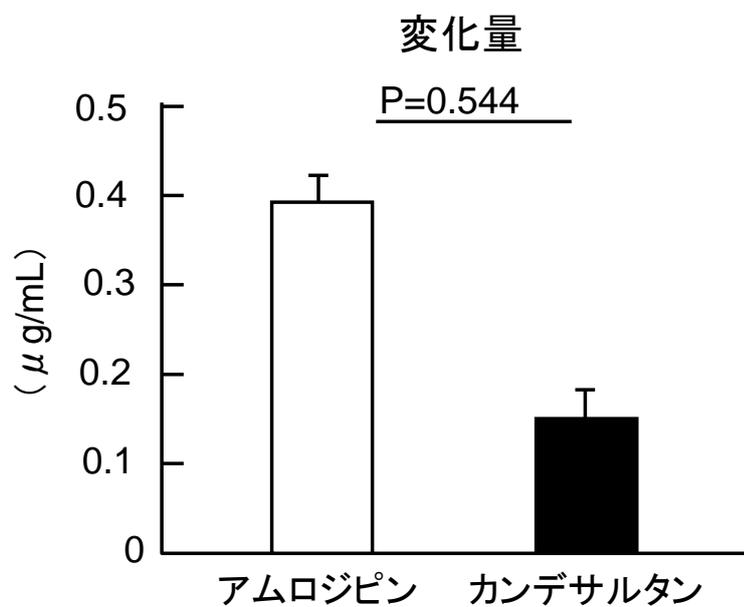
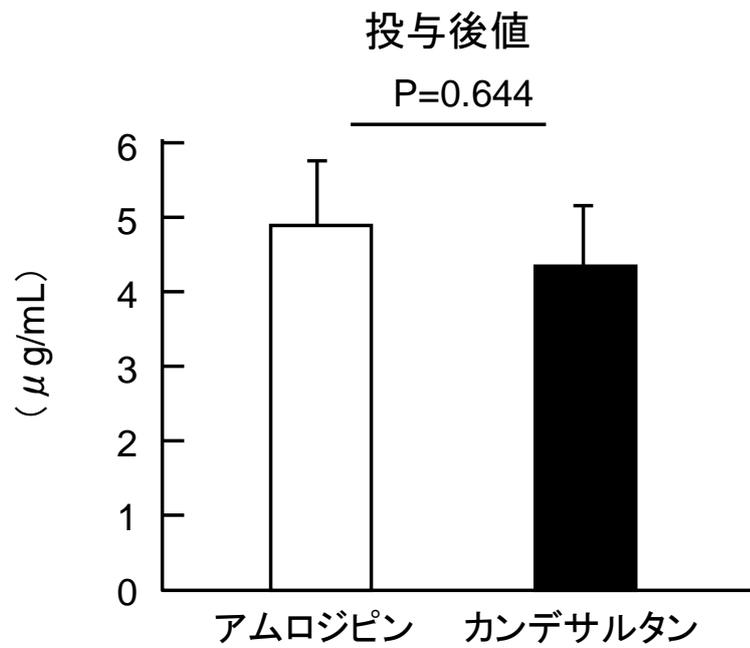


図 2

HMW: 投与後値および変化量の両群間の差のt検定

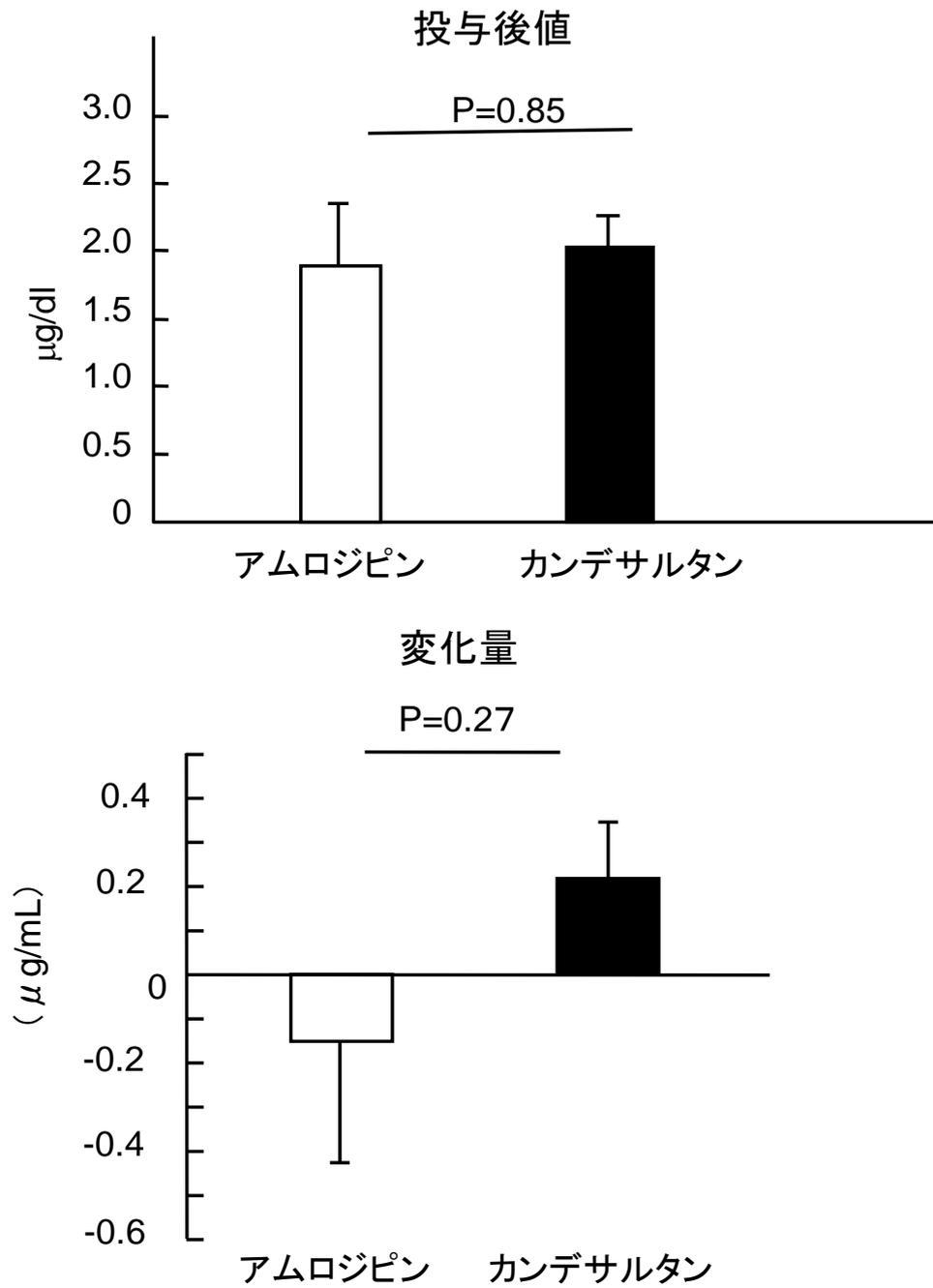


図 3

HMWR: 投与後値および変化量の両群間の差のt検定

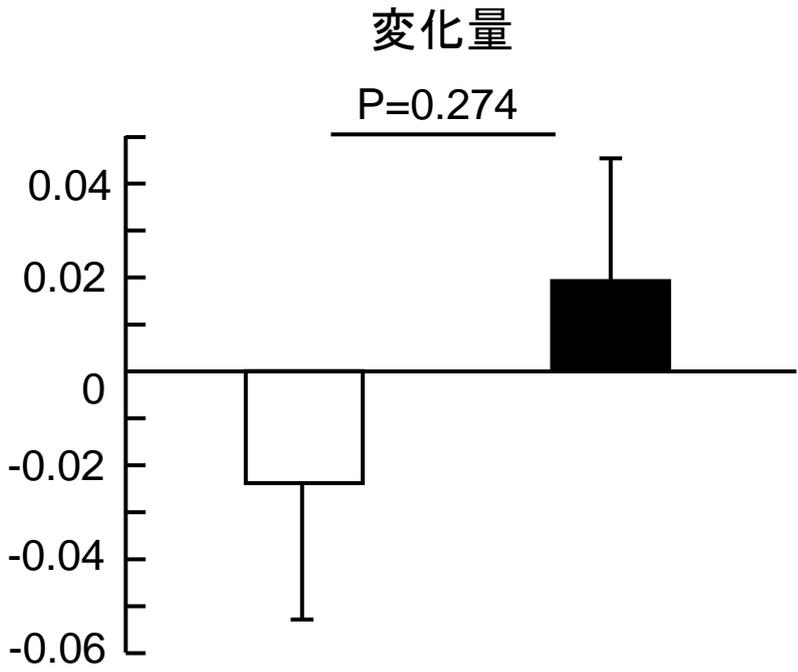
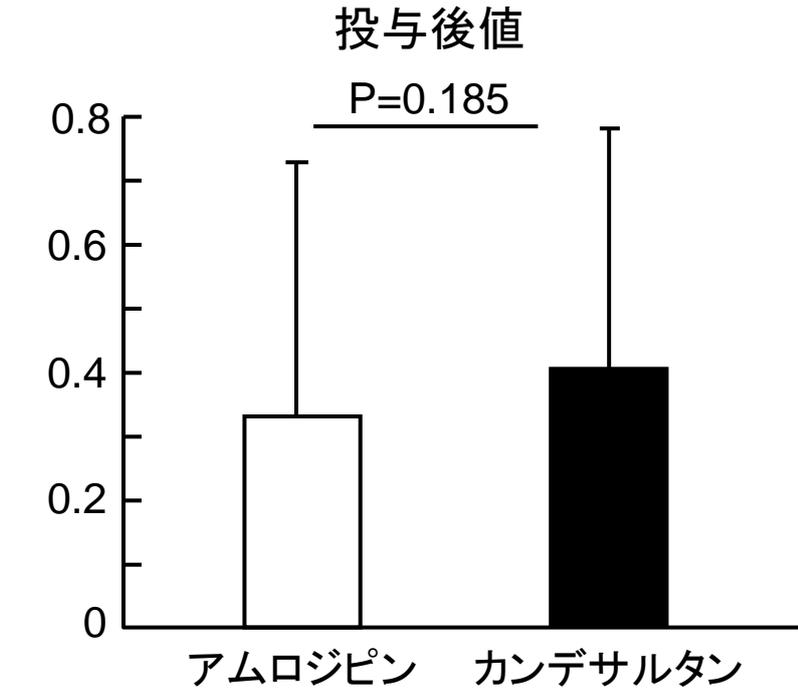


図 4

### HOMA-IR: 投与後値および変化量の両群間の差のt検定

