

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	石橋 堅
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1・②項該当		
論 文 題 目			
Effects of aliskiren on the fibrinolytic system in patients with coronary artery disease receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor blocker (ACE 阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬内服中の冠動脈疾患患者の線溶系におけるアリスキレンの効果)			
論文審査担当者			
主 査	教授	吉栖 正生	印
審査委員	教授	東 幸仁	
審査委員	教授	正木 崇生	
〔論文審査の要旨〕			
<p>アリスキレンは新規の降圧薬であり、経口の直接型レニン阻害薬として働く。レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAA 系) の活性化は心血管疾患のリスクを増大させるものとして周知されている。RAA 系の阻害によりアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が心血管死亡を低下させるメカニズムとしては多くのものが考えられている。直接の RAA 系阻害による降圧効果以外に、RAA 系と線溶系の相互作用により凝固亢進状態になる機序が考えられており、過去の報告では ACE 阻害薬の投与によりプラスミノゲン活性化抑制因子-1 (PAI-1) 低下が示されている。ACE 阻害薬は心血管疾患に対する薬物療法として確立しており、忍容性の高いアンジオテンシン受容体拮抗薬がその代替治療薬とされているが、PAI-1 抑制効果に関しては ACE 阻害薬とは異なるとされる。アリスキレンは RAA 系のより初期段階の阻害を行うことにより効果を発するが、線溶系への影響は明らかにされていない。</p> <p>今回の研究において、ACE 阻害薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬内服中の冠動脈疾患患者の線溶系に対するアリスキレンの効果を評価した。少なくとも 3 ヶ月間 ACE 阻害薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬内服下にもかかわらず、収縮期血圧が 130 mmHg 以上が持続する 17 名の冠動脈疾患患者を対象とした。</p>			

冠動脈疾患患者の定義としては、75%以上の冠動脈狭窄を有すること、心筋梗塞の既往、経皮的カテーテルインターベンションの既往を有することとした。重度の高血圧症、急性冠症候群、血清クレアチニン値 1.4 mg/dl 以上の症例は除外とした。17 名中 6 名が男性で、平均年齢は 73 歳であった。7 名が心筋梗塞の既往を有し、14 名が経皮的カテーテルインターベンションの既往を有していた。アリスキレン (150 mg/日) を上記薬剤に追加し、収縮期血圧 130 mmHg 未満を目標に適宜調整し、6 週間継続した。他の降圧薬は観察期間中に用量調整は行わなかった。観察期間前後で血圧測定及び血液検査を行い、比較検討を行った。血液サンプルの採取は、前夜から絶食とした上で午前 8 時から 11 時までの空腹時に行い、15 分の安静後に前肘静脈からの採取とした。6 週間の経過で、アリスキレン投与により収縮期血圧は 140 ± 6 mmHg から 128 ± 8 mmHg へと有意に低下 ($P < 0.001$)、レニン活性も 1.8 ± 2.3 ng/ml/h から 0.6 ± 0.9 ng/ml/h へと有意に低下させた ($P < 0.01$) が、血漿アルドステロン濃度は 10.5 ± 5.4 pg/ml から 9.8 ± 4.7 pg/ml へと有意な変化は認めなかった。線溶系パラメータに関しては、PAI-1 は 28.8 ± 14.5 ng/ml から 30.6 ± 13.6 ng/ml、フィブリノーゲンは 305 ± 72 mg/dl から 301 ± 71 mg/dl、D-ダイマーは 0.49 ± 0.24 μ g/ml から 0.51 ± 0.28 μ g/ml へと有意な変化を認めなかった。血清カリウム値は 4.3 ± 0.5 mEq/l から 4.2 ± 0.5 mg/dl へと有意な変化は認めなかったが、血清クレアチニン値は 0.75 ± 0.18 mg/dl から 0.83 ± 0.25 mg/dl へと有意な上昇を示した ($P = 0.03$)。我々のデータから、ACE 阻害薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬内服中の患者に対し、RAA 系に対するレニン活性阻害という追加の薬理的阻害は、収縮期血圧は低下させるものの、線溶系マーカーに有意な影響を及ぼさない可能性が示唆された。

以上の結果から本論文は、6 週間という比較的短期間で、しかも他の RAA 系阻害薬併用下でアリスキレンがレニン活性を有意に抑制し、収縮期血圧を有意に低下させることを明らかにした。しかしながら、追加の RAA 系阻害による線溶系への影響は有意ではなく、安全性への配慮からも今後のアリスキレンの適応症例選択には十分に注意を要することが示された。このことは循環器内科学、特に心血管病予防の発展に貢献するところが大きい。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。