




報告番号	香大医博乙 第 271 号
------	---------------

学位論文審査の結果の要旨

平成 27 年 / 月 29 日

審査委員	主 査	西山 成 
	副主査	河野 雅和 
	副主査	平野 勝也 
申請者	大工原 裕之	
論文題目	The combination of Olmesartan and a Calcium channel blocker (azelnidipine) or candesartan and a calcium channel blocker (amlodipine) in type2 diabetic hypertensive patients : The OLCA study	
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)	

[要 旨]

2型糖尿病合併高血圧未治療患者300例を対象とし、カンデサルタン8mg/日投与群（150例）もしくはオルメサルタン20mg/日投与群（150例）へ無作為割り付け、12週間治療を実施。JSH2009降圧目標（130/80mmHg未満）未達成のカンデサルタン投与患者にアムロジピン5mg/日を追加投与（CA群121例）。同様に降圧目標未達成のオルメサルタン投与患者にアゼルニジピン16mg/日を追加投与（OL群115例）。これら236例の血圧や各種代謝マーカーを併用後24週まで観察、評価した。診察室血圧は両群とも降圧目標130/80mmHg未満に到達。早朝家庭血圧は収縮期・拡張期ともOL群はCA群に比し有意に低下し（ $p < 0.05$ ）、降圧目標を達成。心拍数は診察室、早朝家庭ともOL群で有意に低下した（ $p < 0.01$ ）。空腹時血糖値、HbA1c値がOL群で有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。またOL群で尿中アルブミン陽性者数が減少し、尿中アルブミン定量で有意に低下した（ $p < 0.001$ ）。血清コレステロール、中性脂肪など脂質マーカーおよび血清尿酸値、電解質において両群間で有意差は認められず。

診察室血圧よりも心血管イベントの予後予測能に優れると言われる早朝家庭血圧をより低下させるアゼルニジピン併用は、2型糖尿病に起こりうるイベント予防上、望ましいと考える。アゼルニジピン併用で心拍数の有意な減少が示されたが、交感神経系緊張抑制作用から糖代謝改善に結びついたものと推察された。また、糸球体輸出細動脈拡張作用を有するアゼルニジピン併用により早期腎症合併例において、腎保護効果が確認された。以上より、糖尿病合併高血圧治療において、第一選択のARB単独で降圧効果が不十分な場合に、併用するカルシウム拮抗薬により合併症発症の可能性が変わってくる可能性があることを考慮すべきであると言える。

平成27年1月20日に行われた学位論文審査委員会においては、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. 合計300例という症例数において、各々の症例のエントリー時期の違い（血圧の季節変動性）の影響が考慮されているか。
2. ARBとカルシウム拮抗薬（CCB）が各々、別々の薬剤の組み合わせであり、本来CCBの異同について論じるのであれば、研究の組み方を考えるべきであった。
3. プライマリーエンドポイントをあえて設定しなかった理由。
4. 無作為化割り付けであるが、患者背景の各パラメーターがある程度揃っている理由。
5. CCBの中で抗蛋白尿作用、交感神経抑制作用を有するシルニジピンの位置づけをどう考えるか。
6. 臨床研究を行うにあたり、院内で倫理委員会にかけているかどうか。

本論文は日常臨床で使用されるカルシウム拮抗薬2剤をARBと組み合わせた場合の臨床効果の異同に関する研究であり、2型糖尿病合併高血圧患者236例を対象とし、診察室のみならず早朝家庭での血圧、心拍数を測定し、合わせて各代謝マーカー、腎機能に及ぼす影響について詳細に分析したものである。

研究目的を説明して同意文書を得られた患者に対し、研究方法を緻密に説明して納得してもらった上で得られたデータは信憑性の高いものと考えられる。

糖尿病合併高血圧治療において、JSH治療目標を達成させる上でARB/CCB配合剤の存在意義は極めて大きく、糖尿病患者の予後を考慮した時の配合剤処方選択の際に大いに参考になる結果が得られた点で意義があり、本審査委員会では審査員全員一致して博士（医学）論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲載誌名	Diabetes & Vascular Disease Research 第9巻, 第4号		
(公表予定) 掲載年月	2012年10月	出版社(等)名	SAGE publications

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。