

氏名	スギ ウラ リョウ 杉 浦 亮
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2731 号
学位授与の日付	平成 24 年 6 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Candesartan-based therapy and risk of cancer in patients with systemic hypertension (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] substudy) (高血圧患者におけるカンデサルタンによる治療と発癌リスク：冠動脈疾患患者におけるカンデサルタン無作為化試験 [HIJ-CREATE] サブスタディ)
主論文公表誌	The American journal of cardiology 第 109 巻 第 4 号 576-580 頁 2012 年
論文審査委員	(主査) 教授 萩原 誠久 (副査) 教授 山口 直人, 高桑 雄一

論文内容の要旨

〔背景〕

心疾患患者、とりわけ慢性心不全や安定した冠動脈疾患患者の死亡原因の半数は非心臓死であることが知られている。一方先進国における生涯癌罹患率は時代とともに上昇し、最近の報告では約 40% に達している。したがって心疾患患者の診療においては癌の発症にも留意することが重要である。アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker: ARB) は高血圧患者に対し頻用されている薬剤の一つであるが、ARB 投与と発癌リスクの関連については明らかではない。

〔目的〕

本研究の目的は、ARB の一種カンデサルタンを用いた治療が、その後の発癌と癌死に及ぼす影響を明らかにすることである。

〔対象と方法〕

HIJ-CREATE 研究では、高血圧を合併した冠動脈疾患患者 2,049 例を、カンデサルタンを中心とした治療群と ARB を用いない従来の標準的治療群とに無作為に割り付け、心血管イベントを含む有害事象の発現を前向きに観察した。今回本研究の事後 (post hoc) 解析として、発癌と癌死の出現を観察した。

〔結果〕

カンデサルタン群は 1,024 人 (男性 838 人 (81.8%), 年齢 64.5 ± 9.4 歳)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) を含む標準的治療群は 1,025 人 (男性 806 人 (78.6%), 年齢 65.0 ± 8.9 歳) であった。平均 4.2 年間の追跡期間中に 1,606 件 (カンデサルタン群 798 件、標準的治療群 808 件) の有害事象を認めた。その中で、癌の新規累積発症率は、カンデサルタン群で 5.4%、標準的治療群で 5.7% であった (ハザード比 (HR) = 0.95, 95% 信頼区間 (95%-CI) = 0.65-1.38)。また癌による死亡は、カンデサルタン群の 1.7% に対し、標準的治療群では 2.4% に認められた (HR = 0.74, 95%-CI = 0.39-1.39)。Kaplan-Meier 検定では、カンデサルタン治療は標準的治療と比較し、発癌 ($p = 0.84$, log-rank) と癌死亡 ($p = 0.39$) のいずれも増やしてはいなかった。多変量解析の結果、高齢と男性であることがそれぞれ独立した発癌の危険因子であった。

〔考察〕

基礎的な検討では、レニン-アンジオテンシン系阻害薬は癌の発現を抑制することが明らかとなっている。特に ACE-I は血管新生抑制により癌の発育を抑えらるゝと考えられ、ヒトにおいて長期間 ACE-I を投与することで発癌や癌死を減少させたと言う報告もある。一方、ARB ではアンジオテンシン II のタイプ 1 受容体阻害と相まってタイプ 2 受容体が刺激されることで癌成長が促進される可能性があり、ARB が癌の進行や転移を増加させたという報

告もあるが、まだ一定の結論は得られていない。

〔結 論〕

今回の無作為割付の手法を用いた比較対照試験の事後解析では、平均 4.2 年間の追跡期間中癌の発生率は 5.5% であったが、カンデサルタンを中心とした降圧治療は従来の標準的治療に比べて発癌や癌死の発現を増やすことはないことが示唆された。

論 文 審 査 の 要 旨

冠動脈疾患患者の死亡原因の半数は非心臓死であることが知られており、特に癌の発症は生命予後の観点から重要である。アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は高血圧患者に対し頻用されている薬剤の一つであるが、ARB 投与と発癌リスクの関連については明らかではない。本研究の目的は、ARB の一種であるカンデサルタン治療と発癌および癌死に対する影響を検討することである。HIJ-CREATE 研究における高血圧を合併した冠動脈疾患患者 2,049 例を、カンデサルタンを中心とした治療群と ARB を用いない従来の標準的治療群とに無作為に割り付け、事後解析として、発癌と癌死の出現率を観察した。平均 4.2 年間の追跡期間中の癌新規累積発生率は、カンデサルタン群で 5.4%、標準的治療群で 5.7% であった (ハザード比 (HR) = 0.95, 95% 信頼区間 (95%-CI) = 0.65-1.38)。また癌による死亡は、カンデサルタン群の 1.7% に対し、標準的治療群では 2.4% に認められた (HR = 0.74, 95%-CI = 0.39-1.39)。Kaplan-Meier 検定でも、カンデサルタン治療は標準的治療と比較し、発癌および癌死亡のいずれをも増加しなかった。したがって、今回の無作為割付試験の解析では、ARB が従来の標準的治療に比べて発癌や癌死亡の頻度を増加させないことが示唆された。

氏 名	宮 本 真理子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2732 号
学位授与の日付	平成 24 年 7 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	IgG4 関連疾患としてのミクリッツ病, 慢性硬化性顎下腺炎 (キユットナー腫瘍) の血清学的および臨床病理学的検討
主論文公表誌	耳鼻咽喉科臨床 第 105 巻 第 3 号 267-276 頁 2012 年
論文審査委員	(主査) 教授 吉原 俊雄 (副査) 教授 立元 敬子, 安藤 智博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

両側性、無痛性の涙腺、耳下腺、顎下腺腫脹を伴うミクリッツ病 (Mikulicz' disease : MD) は、Sjogren 症候群の一亜型と位置づけられてきた。近年 IgG4 高値の全身性疾患が注目されるようになり、MD も Sjogren 症候群とは異なり、IgG4 関連疾患の 1 つとして考えられるようになった。一方、慢性硬化性顎下腺炎 (キユットナー腫瘍 : Kuttner tumor (KT)) は一部に、IgG4 陽性形質細胞を多数認め、IgG4 関連疾患である可能性が議論されているが、まだ不明な点も多い。東京女子医科大学病院耳鼻咽喉科で経験した MD 症例および KT 症例について、血清学的、臨床病理学的に検討を行った。

〔対象および方法〕

対象は、1994 年 7 月から 2011 年 5 月までの約 17 年間に経験した MD 症例 31 例 (男性 13 名女性 18 名, 35~81 歳, 平均年齢 53.8 歳), 唾石症を除く KT 症例 20 例 (男性 12 名女性 8 名, 47~78 歳, 平均年齢 63.4 歳) である。全身所見や合併症を検討し、また血液検査にて、血清各 IgG サブクラス量をネフェロメトリー法 (免疫比濁法) で