

## 降圧薬レニン-アンジオテンシン系阻害薬の 新型コロナウイルス感染症の重症化への影響について Kanagawa RASI COVID-19 研究の取り組み

横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学教室（主任教授 田村功一）では、同大学附属市民総合医療センター 心臓血管センターの松澤泰志講師らの研究グループが、国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構（量研/QST）平野俊夫 理事長、国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 小川久雄 理事長、横浜市立大学医学部 救急医学教室 竹内一郎 主任教授らと共同で、新型コロナウイルス感染症の病態に影響を与える背景や要因を解析するための多施設共同後ろ向きコホート研究<sup>\*1</sup>（Kanagawa RASI COVID-19 研究）を、臨床アウトカムを検討した日本における最初の研究として行いました。今回の研究では、2020年2月1日から5月1日までに循環器・腎臓・高血圧内科学教室関連の神奈川県内の6医療機関（横浜市立大学附属市民総合医療センター、神奈川県立循環器呼吸器病センター、藤沢市民病院、神奈川県立足柄上病院、横須賀市立市民病院、横浜市立大学附属病院）に入院した新型コロナウイルス感染症患者151人を対象としています。

その結果、患者全体を対象とした単変量解析<sup>\*2</sup>では、高齢（65歳以上）、心血管疾患既往、糖尿病、高血圧といった要因が酸素投与を必要とする重症の肺炎と関連があり、多変量解析<sup>\*3</sup>では、高齢（65歳以上）という要因が重症の肺炎と関連があることがわかりました。また、高血圧の新型コロナウイルス感染症患者における検討を行い、降圧薬であるレニン-アンジオテンシン系阻害薬『アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）またはアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）』を新型コロナウイルス感染症罹患前から服用している患者では、新型コロナウイルス感染症に関連した意識障害が少ないことがわかりました。本研究の結果、レニン-アンジオテンシン系阻害薬が新型コロナウイルス感染症の重症化を予防する可能性が示唆されました。今回の研究で得られた知見は、現在世界的なパンデミックがおり、日本においても感染流行の第二波が広がっている状況下において重要な示唆を与えると考えられます。

本研究は、日本高血圧学会の機関誌『Hypertension Research』に掲載されました。（8月21日オンライン）

### Kanagawa RASI COVID-19 研究成果のポイント

- 新型コロナ感染症の重症度や予後などの臨床的アウトカムを検討した日本における最初の研究
- 患者全体では、高齢(65歳以上)であることが新型コロナウイルス感染症の重症化・予後不良と最も関連する因子である
- 高血圧症患者では、新型コロナウイルス感染症の罹患前にACE阻害薬やARBを服用していると意識障害が少ない

### 研究の背景

新型コロナウイルス感染症は中国の武漢で発生し急速に全世界に拡がりました。日本においては、横浜港でのクルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号の集団感染から始まり、国内でも感染が拡大していく中で、高血圧・糖尿病などの生活習慣病や、心血管系疾患・腎臓病が重症度や予後に与える影響が懸念されてきました。

最新の高血圧治療ガイドライン（JSH2019）によると、国内での罹患者 4,300 万人とされる高血圧患者に対する主要な高血圧治療薬（降圧薬）であるレニン-アンジオテンシン系阻害薬『アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）または、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）』は、高血圧の患者さんに広く使用されています。アンジオテンシン変換酵素（ACE）は2種類（ACE1、ACE2）あり、ACE1は昇圧物質のアンジオテンシン II（Ang II）を生成して高血圧、臓器障害をもたらしますが、ACE阻害薬が有効です。一方、ACE2はアンジオテンシン II を分解（不活化）して降圧作用、臓器保護作用を有し、ACE阻害薬では阻害されず、ACE阻害薬やARBで発現が増えることも報告されています。

新型コロナウイルスは、アンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）を受容体として細胞に侵入するため、新型コロナウイルス感染症とレニン-アンジオテンシン系との関連が注目されています。

ACE2はウイルスとともに細胞内に取り込まれ、細胞膜上のACE2発現は低下します（図1）。ACE2は膜タンパクでありアンジオテンシン II（Ang II）の不活化作用を有しますが、新型コロナウイルス感染症はACE2発現を低下させ、Ang II増加・活性増強を起こすとされます。Ang II活性増強は炎症性サイトカインストームを引き起こし、肺障害の最重症型である急性呼吸窮迫症候群（ARDS）へと進展を促すことが示唆されています（図1）。レニン-アンジオテンシン系阻害薬（ACE阻害薬、ARB）はAng II系を抑制する薬剤であり、新型コロナウイルス感染症での炎症性サイトカインストームからの重症化を抑制する可能性が指摘されています。

今回、本研究グループは、新型コロナウイルス感染症の罹患前からのレニン-アンジオテンシン系阻害薬（ACE阻害薬、ARB）の服用と新型コロナウイルス感染症の重症度との関係について、神奈川県内の6医療機関による多施設共同後ろ向きコホート研究により検討しました。

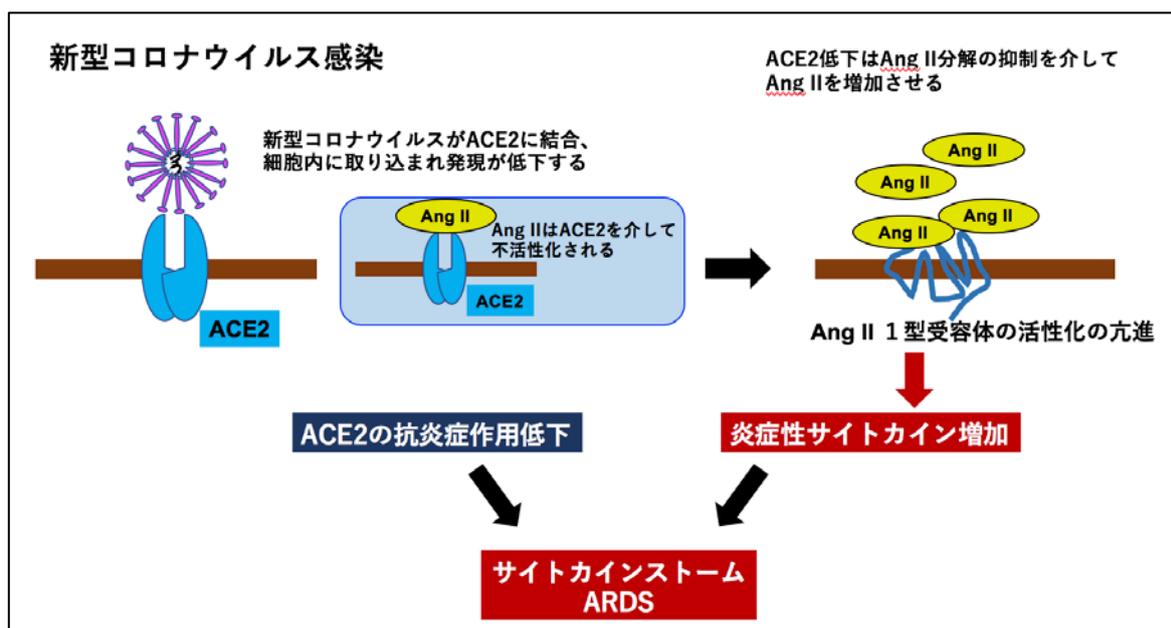


図1：新型コロナウイルス感染症の病態とレニン-アンジオテンシン系、ACE2 との関係  
 (Immunity. 2020 May 19;52(5):731-733. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.Epub 2020 Apr 22.)  
 (Cardiovasc Res. 2020 Apr 15; cvaa097. doi: 10.1093/cvr/cvaa097. Online ahead of print.)

## 研究の内容

本研究（Kanagawa RASI COVID-19 研究）は、神奈川県内の6医療機関による多施設共同後ろ向きコホート研究です。2020年2月1日から5月1日までに横浜市立大学附属市民総合医療センター、神奈川県立循環器呼吸器病センター、藤沢市民病院、神奈川県立足柄上病院、横須賀市立市民病院、横浜市立大学附属病院に入院した新型コロナウイルス感染症患者 151 人を対象としてカルテレビューを行いました。

以下、本研究での評価項目についての説明です。

### A. 主要評価項目：

- (1) 院内死亡

- (2) 体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 使用
- (3) 人工呼吸器使用
- (4) 集中治療室 (ICU) 入室

B. 副次評価項目：

- (1) 酸素療法
- (2) 新規または増悪する意識障害
- (3) 収縮期血圧 90mmHg 以下
- (4) CT 検査での肺炎像

C. “重症肺炎”：酸素療法以上の治療を要した肺炎

まず、患者全体を対象とした単変量解析の結果では、高齢 (65 歳以上)、心血管疾患既往、糖尿病、高血圧症が酸素投与を必要とする“重症肺炎”と関連し、さらに、多変量解析の結果では、高齢 (65 歳以上) が“重症肺炎”と有意に関連しました (表)。

表：全対象患者における“重症肺炎”に関与する因子

	単変量			多変量		
	オッズ比	95%信頼区間	P	オッズ比	95%信頼区間	P
高齢 (65 歳以上)	<b>6.65</b>	<b>3.18 – 14.76</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>5.82</b>	<b>2.51 – 14.30</b>	<b>&lt;0.001</b>
男性	1.18	0.61 – 2.33	0.63	1.88	0.84 – 4.38	0.127
心血管疾患既往	<b>5.25</b>	<b>1.16 – 36.71</b>	<b>0.031</b>	1.44	0.16 – 18.34	0.75
慢性閉塞性肺疾患	2.48	0.40 – 19.28	0.32	1.28	0.17 – 11.36	0.81
慢性腎臓病	6.81	0.98 – 135.07	0.053	2.00	0.12 – 68.87	0.65
糖尿病	<b>3.92</b>	<b>1.74 – 9.27</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.20	0.88 – 5.68	0.093
高血圧症	<b>3.16</b>	<b>1.50 – 6.82</b>	<b>0.002</b>	1.77	0.75 – 4.18	0.192

次に、高血圧症患者を対象に解析を行うと、降圧薬の一種である、レニン-アンジオテンシン系阻害薬 (ACE 阻害薬、ARB) を新型コロナウイルス感染症の罹患前から服用している患者では、服用していなかった患者よりも、主要評価項目の複合、院内死亡、人工呼吸器使用、ICU 入室の頻度が少ない傾向でした (図 2)。

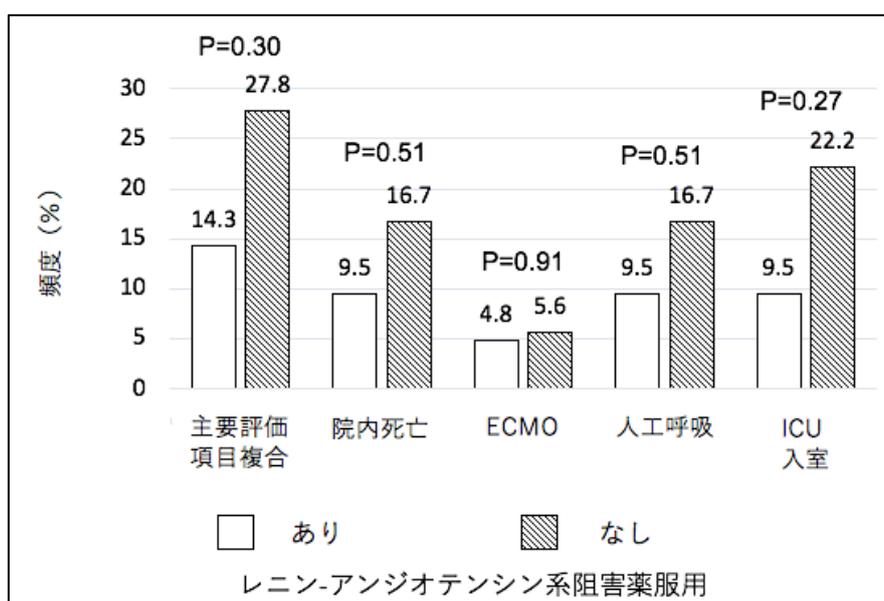


図 2: 高血圧の新型コロナウイルス感染症患者では、レニン-アンジオテンシン系阻害薬 (ACE 阻害薬、ARB) 服用群では非服用群と比較して、新型コロナウイルス感染症に関連した院内死亡、人工呼吸器使用、ICU 入室が少ない傾向

また、副次評価項目に関しては、レニン-アンジオテンシン系阻害薬（ACE 阻害薬、ARB）を新型コロナウイルス感染症の罹患前から服用している患者では、服用していなかった患者と比較して、新型コロナウイルス感染症に関連した意識障害が有意に少ないことがわかりました（図 3）。

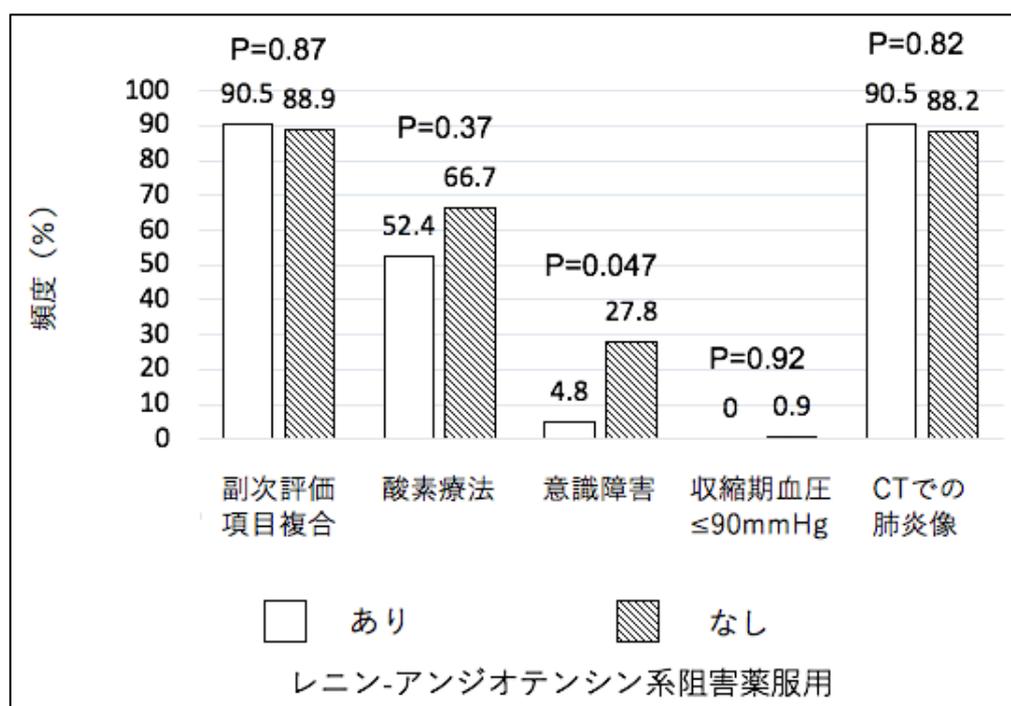


図 3: 高血圧の新型コロナウイルス感染症患者では、レニン-アンジオテンシン系阻害薬（ACE 阻害薬、ARB）服用群では非服用群と比較して、新型コロナウイルス感染症に関連した意識障害が有意に少ない

本研究の結果、レニン-アンジオテンシン系阻害薬が新型コロナウイルス感染症重症化を予防する可能性が示唆されました。今回の Kanagawa RASI COVID-19 研究で得られた知見は、現在世界的なパンデミックとして認識されており、日本においても感染流行の第二波が広がっている状況下において重要な示唆を与えると考えられます。

## 今後の展開

新型コロナウイルス感染症はまだまだ収束の見込みが立たず、さらなる流行の拡大をたどっています。感染予防、重症化させない治療法の確立が急がれており、国内外で開発中の新型コロナウイルス感染症治療薬は、ウイルスの増殖を抑える抗ウイルス薬と、重症化によって生じる「サイトカインストーム」や「急性呼吸窮迫症候群（ARDS）」を改善する薬剤に分けられます。レニン-アンジオテンシン系阻害薬である ACEI 阻害薬、ARB は後者の薬剤として期待されており、今後はさらなる大規模集団で検討し、レニン-アンジオテンシン系阻害薬（ACE 阻害薬、ARB）の有効性を証明することができれば、新型コロナウイルス感染症の重症化予防や治療効果の向上への貢献が期待されます。

## 用語説明

\*1 後ろ向きコホート研究：特定の条件を満たした集団（コホート）を対象にして診療記録などから過去の出来事に関する調査を行う研究手法

\*2 単変量解析：ひとつの対象について、データが 1 つしかないデータで行う分析

\*3 多変量解析：多くの対象について、2 つ以上のデータ（身長や体重、年齢、病期、採血値など）がある場合、これらの変数の相互関連を分析する方法

## 発表論文

### Renin–Angiotensin System Inhibitors and Severity of Coronavirus Disease-2019 in Kanagawa, Japan: A Retrospective Cohort Study

Yasushi Matsuzawa, Hisao Ogawa, Kazuo Kimura, Masaaki Konishi, Jin Kirigaya, Kazuki Fukui, Kengo Tsukahara, Hiroyuki Shimizu, Keisuke Iwabuchi, Yu Yamada, Kenichiro Saka, Ichiro Takeuchi, Toshio Hirano, Kouichi Tamura

*Hypertension Research*, 2020 Aug 21. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00535-8>

#### 共同研究グループ：

- ・国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構（量研／QST）：<https://www.qst.go.jp>  
平野俊夫 理事長
- ・国立循環器病研究センター（NCVC）：<http://www.ncvc.go.jp>  
小川久雄 理事長
- ・神奈川県立循環器呼吸器病センター：<http://junko.kanagawa-pho.jp>
- ・藤沢市民病院：<https://www.city.fujisawa.kanagawa.jp/hospital/>
- ・神奈川県立足柄上病院：<http://ashigarakami.kanagawa-pho.jp>
- ・横須賀市立市民病院：<https://www.jadecom.or.jp/jadecomhp/yokosuka-shimin/html/>
- ・横浜市立大学医学部 救急医学教室：<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~er-urahp/>
- ・横浜市立大学附属市民総合医療センター 心臓血管センター：<https://www.ycu-cardiac.jp>
- ・横浜市立大学附属病院：<https://www.yokohama-cu.ac.jp/fukuhp/>
- ・横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学教室：<https://yokohama-medicine.org>

※本研究は、日本学術振興会科学研究費（基盤研究 B：JP18H02735、挑戦的研究（萌芽）：JP20K21606）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的医療技術創出拠点プロジェクト（橋渡し研究戦略的推進プログラム）東京大学拠点 シーズ A「受容体結合因子 ATRAP の新たな機能を足がかりとした腎性老化の機序解明と制御治療」、公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団（医学分野プロジェクト研究助成：20C4）、横浜市立大学「かもめプロジェクト」による助成を受けて行われました。

**YCU**  
横浜市立大学

お問い合わせ先
(研究内容に関するお問い合わせ) 医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学教室 主任教授 田村功一 講師 松澤泰志 TEL : 045-787-2635 E-Mail : <a href="mailto:tamukou@yokohama-cu.ac.jp">tamukou@yokohama-cu.ac.jp</a> (田村) <a href="mailto:matsu@yokohama-cu.ac.jp">matsu@yokohama-cu.ac.jp</a> (松澤)
(取材対応窓口、資料請求など) 研究・産学連携推進課長 山崎理絵 TEL : 045-787-2510 E-Mail : <a href="mailto:kenkyupr@yokohama-cu.ac.jp">kenkyupr@yokohama-cu.ac.jp</a>



横浜市立大学では、教育・研究・医療・法人経営各分野の取り組みを通じ、持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。