

199800755A

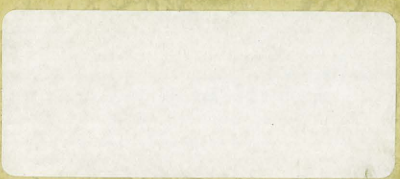


平成10年度 厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
総括研究報告書

研究題目

カルシウム拮抗剤治療を受けた高血圧症患者の健康結果に関する
臨床研究論文のシステマティックレビュー及びメタアナリシス

医
7-1
a



~~厚生労働省図書館
02-18~~

~~送附 平成 11. 5. 11
登録 No
請求記号 厚保医
KEN-KO-1
10 a~~

平成10年度 厚生科学研究 健康科学総合研究事業 報告書

カルシウム拮抗剤治療を受けた高血圧症患者の健康結果に関する臨床研究論文のシステマティックレビュー及びメタアナリシス。

研究組織；

(主任研究者)

児玉 龍彦 東京大学先端科学技術研究センター 分子生物医学研究部門 教授

(分担研究者)

森口 尚史 (財)医療経済研究機構 調査部 部長

浜窪 隆雄 東京大学先端科学技術研究センター 分子生物医学研究部門 講師

佐藤 千史 東京医科歯科大学 医学部 保健衛生学科 教授

上村 隆元 慶応義塾大学医学部 衛生学・公衆衛生学教室 助手

<報告書目次>

序論

第 1 章 高血圧症患者に対するカルシウム拮抗剤治療に関する安全性と有効性についての議論－「カルシウム拮抗剤論争」のレビュー

本論

第 2 章 カルシウム拮抗剤治療を受けた合併症のない高血圧症患者の予後を評価した論文のメタアナリシス

第 3 章 糖尿病を合併する高血圧症患者に対するカルシウム拮抗剤（長時間作用型）治療と ACE 阻害剤治療の臨床効果比較（メタアナリシス）

第 4 章 高血圧症患者に対するカルシウム拮抗剤治療と患者の QOL（生活の質）について

研究総括

第1章

高血圧症患者に対するカルシウム拮抗剤治療に関する安全性と有効性についての議論 —「カルシウム拮抗剤論争」のレビュー(1995年から1998年までの展開について)

最近、特にカルシウム拮抗剤は最も処方頻度が高い降圧薬となった(Kaplan NM, 1996)¹⁾。

しかし、1995年にカルシウム拮抗剤の安全性に疑義を示す報告をFurberg CDら(1995)²⁾、Psaty BMら(1995)³⁾、Pahor Mら(1995)⁴⁾が行い、国際的な論争となった。

このような状況下でWHO(World Health Organization)と国際高血圧学会(International Society of Hypertension, ISH)の連絡協議会は冠動脈疾患、癌および出血の危険性に及ぼすカルシウム拮抗剤の効果を再調査するため特別小委員会(WHO/ISH 特別小委員会)を設置した。同委員会(1997)⁵⁾は協議を重ね、カルシウム拮抗剤の冠動脈疾患、発癌および出血の危険性に関する声明を発表した。しかし、この声明ではMIDAS(Multicenter Isradipione Diuretic Atherosclerosis Study, 1996)⁶⁾が考察から除外されたなど方針が明確でないとする批判があり(Pasty BMら、1997)⁷⁾、またこの声明が副作用を無視し、安全である可能性を意味すると解釈することは正しくないとの見解も発表された(MacMahon Sら、1997)⁸⁾。

1. カルシウム拮抗剤治療による心筋梗塞発症のリスクについて

1995年Psatyら³⁾は、control studyにより、降圧薬治療中に心筋梗塞を発症した623例がどのような降圧薬を服用していたかを対照例2,032例との比較で検討した。用いられたカルシウム拮抗剤は短時間作用型でnifedipine 1日量30mg、diltiazem 180mg、verapamil 240mg、 β 遮断薬propranolol 80mg、metoprolol 100mg、nadolol 80mg、atenolol 50mgを中等量とし、これより少ない場合が低用量、多い場合が高用量と定義されている。

利尿薬単独治療群の心筋梗塞発症の危険性を1.0として各治療群の相対危険度を算出すると、カルシウム拮抗剤単独で1.58、カルシウム拮抗剤・利尿薬併用で1.70と、いずれもカルシウム拮抗剤治療群における危険性は対照群に比して有意に高くなっている。カルシウム拮抗剤治療群では用量の増加に伴い危険性が増し、高用量群で危険性は有意に高くなっている。同様に β 遮断薬の低用量群を対照群として相対危険度をみると、カルシウム拮抗剤の用量の増加にともない心筋梗塞発症の危険性が高く、高用量で心筋梗塞の危険性は有意に増大した。 β 遮断薬では対照的に用量増加に伴い危険性は低下した。カルシウム拮抗剤治療群の心筋梗塞の危険性は、利尿薬や β 遮断薬と比較して約60%増加するという成績であった。

さらにPahor Mら(1995)⁴⁾は、EPSE(Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly)において、71歳以上の老年高血圧906例(うっ血性心不全は除外)で β 遮断薬、カルシウム拮抗剤verapamil、diltiazem、nifedipine(短時間作用型)、ACE阻害薬治療群別に生存率を検討した。短時間作用型nifedipine治療群の生存率は低く、 β 遮断薬を基準

とすると、nifedipine 群の致死的疾患の相対危険度は 1.7 と高く、急性心筋梗塞の相対危険度も 5.6 と高値であった。対象には合併症例が多いため糖尿病、冠動脈疾患、慢性肺疾患、跛行、HDL-cholesterol 低値(35mg/dl 未満)が除外されているが nifedipine 治療群の死亡は高頻度で、 β 遮断薬治療群を基準とすると死亡の相対危険度は 4.2 と高値であった。

一方、Furberg CD ら(1995)²⁾は、前述の 2 報の試験と対象は異なるが、冠動脈疾患例において nifedipine の用量別にみた死亡率を検討するため、16 報の試験の成績のメタアナリシスを行った(対象数は 8,350 例で、12 試験が心筋梗塞例、3 試験では不安定狭心症を含み、nifedipine 用量は 30~120mg/日で、16 試験中 11 試験で短時間持続型製剤を用いていた)。nifedipine の用量別の死亡の risk ratio は 30~60mg/日では対照群と差はなく、80mg/日では risk ratio は約 3 倍と増加していた。

2. Psaty BM, Furberg CD らの研究に対する議論

Furberg CD ら、Psaty BM は、彼ら自身の試験成績およびメタアナリシスの結果に基づきカルシウム拮抗剤は心保護作用よりも心毒性を示す可能性があり、これらの成績により降圧薬としての評価は第三ないし第四選択薬とすべきであると述べた(Furberg CD ら、1996)⁹⁾。しかし、これらの報告に対する批評が相次いで発表された(Klomer CD、1995¹⁰⁾; Epstein M、1995¹¹⁾、1996¹²⁾; Mancina G ら、1996¹³⁾; Opie LH ら、1995¹⁴⁾; Messerli FH、1995¹⁵⁾)。Furberg CD らの論文に対する批評は、「① 論文の選択性の妥当性。② 引用した成績の誤り。③ 試験対象の不均一性(注; これはメタアナリシスに不適切ということになる。)。④ 治療開始時期が広範で、判定時期も短時間と長期間が混在している。⑤ nifedipine はすでに心筋梗塞の二次予防に悪影響が報告され、適した薬剤でなく、また Psaty BM らの論文は試験方法の妥当性に問題がある。」などに要約される。

これらの批判に対する Furberg CD らの反論⁹⁾¹⁶⁾は以下の 3 つにまとめることができる。

① カルシウム拮抗剤が有益が有害かを判定するには無作為化臨床試験(randomized clinical trial)による科学的根拠が必要で、STONE(Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly、1996)¹⁷⁾の試験計画には不備があり、また医療環境の異なる中国の成績を西欧諸国に当てはめることはできない。② MIDAS⁹⁾では心血管疾患抑制効果が利尿薬より劣る。実際、心筋梗塞、脳卒中の発症頻度は isradipine 群 5.65%、hydrochlorothiazide 群 3.17%、TAI、不整脈、大動脈弁置換術、血管 bypass graft 施行の頻度も前者は 9.05%、後者は 5.22%と前者のカルシウム拮抗剤群で高頻度であった。③ 心筋虚血の増強、不整脈増強、出血傾向の増強(最近、胃腸管出血が多い)がありうるとの報告(Pahor M ら、1996)¹⁸⁾がある。

しかし、Furberg CD、Psaty BM らの成績は主に短時間作用型 dihydropyridine 系カルシウム拮抗剤に限定され、長時間作用型カルシウム拮抗剤は未検討であった。

3. Psaty BM ら、Pahor M らの研究以降のカルシウム拮抗剤治療による心血管疾患発症に関する検討

Psaty BM ら、Pahor M らの試験以降の成績では、Framingham Study(1996)¹⁹⁾において高血圧例のカルシウム拮抗剤治療と死亡率の関係が調査された。

3,547 例の平均追跡期間 7 年間の死亡は 923 例であり、冠動脈疾患合併の有無から 2 群に分けると各群のカルシウム拮抗剤治療群と非治療群の間の死亡率に差はなく、カルシウム拮抗剤は死亡率を上昇させないとする成績であった。

STONE(1996)¹⁷⁾研究では、老年者本態性高血圧 1,632 例を対象に、単純盲験試験で nifedipine 徐放性製剤と placebo の比較が行われた。

nifedipine 群で脳卒中、心不全、尿毒症、心筋梗塞、重症不整脈、重症疾患による入院・死亡は減少したが、心筋梗塞の発症は少なく、心保護作用の有無については明確でなかった。

Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial, 1997)²⁰⁾研究では、60 歳以上の老年者収縮期高血圧 4,695 例を 2 群[nifedipine 群(enalapril hydrochlorothiazide 併用)と placebo 群]に分け二重盲験で追跡すると (追跡期間中央値 2 年)、実薬群で脳卒中の発症は 42%抑制され、致死のおよび非致死的心事故は 26%減少したと報告されている。

少数例の case control study (Aursnes I, 1995)²¹⁾であるが、急性心筋梗塞 95 例(高血圧)と対照群 329 例(高血圧)の服用している降圧薬(利尿薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬、amlodipine などのカルシウム拮抗剤、ACE 阻害薬)を検討すると、未治療群と対比した利尿薬、 β 遮断薬治療群の心筋梗塞発症の危険性(Odds 比)は 0.91、前述の血管拡張性降圧薬群では 0.43 と血管拡張性降圧薬の有用性が示唆されている。最近の Leader SG らの cohort 研究²²⁾でもカルシウム拮抗剤の詳細は不明であるが、これによる心筋梗塞発症の危険性の増加は観察されていない。felodipine に関する大規模市販後調査の集計結果(60,827 例、8,681 患者・年)にても、カルシウム拮抗剤は総死亡・心血管疾患を増加させないと報告されている(Welin L ら、1997)²³⁾。

カルシウム拮抗剤の作用時間別にみた心血管疾患発症頻度に関する Alderman MH らの報告²⁴⁾では、長時間作用型カルシウム拮抗剤群は対照の β 遮断薬群と差はないが、短時間作用型カルシウム拮抗剤群の心血管疾患発症は高頻度であった。既に Kloner も、大規模試験の予備的解析で amlodipine の心筋梗塞発症頻度は利尿薬、 β 遮断薬と同等であったとし(ACCT、Amlodipine Cardiovascular Community Trial)、長時間作用型の nifedipine GITS による心筋梗塞の発症頻度が高いとは言い難いと述べた(Kloner RA, 1995)²⁵⁾。Syst-Eur 研究²⁰⁾、PRAISE、VHeFTIII、DEFIANT II、STONE などの長時間作用型カルシウム拮抗剤の 4 報告の試験成績は、VHeFTIIIを除きカルシウム拮抗剤群で死亡率の低下傾向を示し(Messerli FH, 1995)¹⁵⁾、現段階で dihydropyridine 系カルシウム拮抗剤の心保護作用は短時間作用型と長時間作用型を区別する必要があると思われる。高血圧の臨床試験に関する pfizer 社の database に基づいた長時間作用型 dihydropyridine 系カルシウム拮抗剤 amlodipine(Norvasc)および nifedipineGITS (Procardia XL)の成績を解析した成績が発表された(Kloner RA ら、1998)²⁶⁾。

amlodipine(32,920例)の全死亡、心筋梗塞、新規狭心症/狭心症悪化の頻度はそれぞれ3.0、3.3、1.6/1,000患者・年であり、比較試験に限定しても、amlodipine群は全死亡率は4.1/1,000患者・年、非カルシウム拮抗剤群と対応するものであり、他のカルシウム拮抗剤より低値を示していた(23.8/1,000患者・年)。nifedipineGITS群の全死亡率は4.1/1,000患者・年であり、心筋梗塞および新規狭心症/狭心症悪化の頻度はそれぞれ6.5/1,000患者・年であり、5.7/1,000患者・年であり、amlodipineおよびnifedipineGITSによる治療群における心血管疾患の増加は観察されないと報告されている。

なお、MEDLARS検索による98報の試験成績のメタアナリシス(Stason WBら、1997)²⁹⁾ではnifedipine単独例(91%が長時間作用型)の心血管事故は併用例に比し高頻度であった。この報告では用量の詳細は明確ではないが、結果からは、長時間作用型であっても有効でない場合、単独大量使用を避けて併用療法をするなら有効になるであろうということが推測される。

なお、短時間作用型カルシウム拮抗剤に関しては、心筋梗塞既往1,115例をカルシウム拮抗剤非治療群と短時間作用型カルシウム拮抗剤(nifedipineまたはdiltiazem)群に分け比較すると、後者のカルシウム拮抗剤群の心事故(心筋梗塞再発、心不全死、突然死、狭心症悪化による入院、うっ血性心不全、心室性期外収縮)は24%高頻度であった(Ishikawa Kら、1997)³⁰⁾。また、nifedipine舌下服用(10mg)による降圧に伴い、高血圧性心肥大例で虚血性心電図変化と狭心痛をきたした症例が報告され(Ishikawa Kら、1997)³¹⁾、高血圧緊張症でもこれによる血圧管理が困難であり安易に用いるべきでないとされている。(第6次米国合同委員会報告)

4. WHO/ISH 特別小委員会報告(1997)⁹⁾

カルシウム拮抗剤の安全性に関する論争に関し、WHO/ISH 特別小委員会(1997)⁹⁾は冠動脈疾患、発癌および出血の危険性に及ぼすカルシウム拮抗剤の効果を再調査し声明を発表した。同委員会は、カルシウム拮抗剤の主要な冠動脈疾患[致死的・非致死的な心筋梗塞、その他の冠動脈疾患死(突然死・非突然死)]および癌(致死的・非致死的)発症の危険性に及ぼす効果とカルシウム拮抗剤の出血の危険性に及ぼす効果入手可能な証拠に基づき検討するため、全てのカルシウム拮抗剤(verapamil、diltiazem、nifedipineを含むdihydropyridine系カルシウム拮抗剤など)に関する掲載論文、関連報告、評価の執筆者の意見を求め、MEDLINEやCurrent Contentsなどのdatabaseを検索して体系的に考察を加えている。なお、WHO/ISH 特別小委員会(1997)は医療介入効果を評価するため、①体系的誤差を最低限とする(無作為化比較試験では体系誤差は減少するが、観察的研究は治療効果の有効性に関する信頼性は低くなる。)、②偶然誤差を最低限とする(発症例数が多くなれば偶然誤差が低くなる。カルシウム拮抗剤の危険性を確認するためには被験者数を多くし、無作為化比較試験行なう)必要性を指摘している。

WHO/ISH 特別小委員会(1997)によると、カルシウム拮抗剤に関する高血圧例を対象とした無作為化比較試験は小規模で、多くが長時間作用型カルシウム拮抗剤(dihydropyridine 系)の効果を検討するものであった。これらの試験の対象例は 6,000 例で、計画された追跡期間中の非致死的心筋梗塞および冠動脈疾患死はわずかに約 50 例にすぎなかった。結果的に、これらはここの試験として総括してもカルシウム拮抗剤群と placebo 群、あるいはカルシウム拮抗剤群と他の実薬群の間の冠動脈疾患の危険度の差を信頼性を持って評価するには十分な症例数とはいえない。また、これらの試験ではカルシウム拮抗剤群、placebo 群、他の実薬群のいずれも冠動脈疾患の発症頻度は同程度であったが、有益であれ有害であれ転帰に中等度以上の差があっても、これを否定するものではない。以上、高血圧例のカルシウム拮抗剤に関する無作為化比較試験からは、冠動脈疾患発症の危険性に及ぼす効果について結論を引き出せるような有用な証拠はほとんど得られないと述べている。

今後、2002年の大規模無作為試験によりカルシウム拮抗剤の評価が確定すると推測されるが、同特別小委員会報告では本来、事前に安全性や有効性に関する情報が提供されるべきであると指摘した。さらに、カルシウム拮抗剤などの新しい降圧薬が従来の利尿薬や β 遮断薬と心血管疾患に及ぼす効果が同等であるか否かは、今後の試験成績を待たねばならないとした。

論争中のカルシウム拮抗剤に関する臨床成績評価の共通項として、長時間作用型カルシウム拮抗剤は安全性が高く、少量使用の問題点の指摘がないことが挙げられる。実際、米国合同委員会第6次報告³²⁾では、高齢者の収縮期高血圧治療につき、長時間作用型カルシウム拮抗剤を利尿薬と共に推奨している。

また、既述のように WHO/ISH 特別小委員会報告(1997)は、これまでの論争に一定の見解を示した。

しかし、その結論は既に多くの管理指針においてカルシウム拮抗剤の予後への効果に付き明確な証拠がないことは認められているのであまり意味がなく(MacMahon S ら、1997)⁹⁾、カルシウム拮抗剤治療群にどのように対応すべきかを考えている臨床医は失望するであろうとの批評(Pasty BM ら、1997)⁷⁾もある

引用文献

- 1) Kaplan NM: Choice of initial therapy for hypertension. *JAMA* 1996 ; 275 : 1577-1580
- 2) Furberg CD, Pasty BM, Myers JV: Nifedipine: dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 1326-1331
- 3) Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosemdaal FR , Lemaitre RN , Smith NL , Wahl PW , Wagner EH , Furberg CD : The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995 ; 274 : 620-625
- 4) Pahor M, Guralink JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ: Long-term survival and use of antihypertensive medications in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43 : 1191-1197
- 5) Ad Hoc Subcommittee of the Laison Committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension: Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens* 1997 ; 15 : 105-115
- 6) Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Sowers JR, Bond G: Final outcome results of the Muticenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS) . *JAMA* 1996 ; 276 : 785-791
- 7) Pasty BM, Furberg CD: Clinical implicatons of the World Health Organization-International Society of Hypertension statement on calcium antagonists. *J Hypertens* 1997 ; 15 : 1197-1200
- 8) MacMahon S, Collins R, Chalmers J: Reliable and unbiased assessment of the effects of calcium antagonists : importance of minimizing both systemic and random errors. *J Hypertens* 1997 ; 15 : 1201-1204
- 9) Furberg CD, Pasty BM: Calcium antagonists : Not appropriate as first line antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1996 ; 9 : 122-125
- 10) Kloner RA: Nifedipine in ischemic heart disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 1074-1078
- 11) Epstein M: Calcium antagonists should continue to be used for first-line treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 2150-215
- 12) Epstein M: Calcium antagonists: Still appropriate as as first line antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1996 ; 9 : 110-121
- 13) Mancia G, van Zwieten PA: How safe are calcium antagonists in hypertension and coronary heart disease? *J Hypertens* 1996 ; 14 : 13-17
- 14) Opie LH, Messerli FH: Nifedipine and mortality. Grave defects in the dossier. *Circulation* 1995 ; 92 : 1068-1073
- 15) Messerli FH: Case-control study, meta-analysis, and bouillabaisse ; putting the calcium antagonist scare into context. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 888-889

- 16) Furberg CD, Pasty BM: Should dihydropyridines be used as first-line drugs in the treatment of hypertension? *Arch intern Med* 1995 ; 155 : 2157-2161
- 17) Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, 11 collaborating centers in the Shanghai area, Kong D , Page V , Ghadirian P , LeLorier J , Hamet P : Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996 ; 14 : 1237-1245
- 18) Pahor M, Guralink JM, Carbonin P, Havik RJ: Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996 ; 347 : 1061-1065
- 19) Abascal VM, Larson MG, Evans IC, Poli KA, Levy D: Calcium channel blocker use is not associated with increased mortality (abstr). *Circulation* 1996 ; 94(suppl I) : S578
- 20) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Lenoetti G, Nachev C, O'brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JE, Toumilehto J, Zanchetti A, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997 ; 350 : 757-764
- 21) Aursnes I, Litlekare I, Froyland H, Abdelnoor M: Association between various drugs used for hypertension and risk of acute myocardial infarction. *Blood Press* 1995 ; 4 : 157-163
- 22) Leader SG, Mallick R, Briggs NC: Myocardial infarction in newly diagnosed hypertensive medicated patients free of coronary heart disease and treated with calcium channel blockers. *Am J Med* 1997 ; 102 : 150-157
- 23) Welin L, Elvelin L, Niklasson A, Olsson G, Elmfeldt D: Overview of the safety of felodipine based on clinical trials in patients with hypertension. *Am J Cardiol* 1997 ; 79 : 996-999
- 24) Alderman MH, Cohen H, Roque R, Madhavan S: Effects of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997 ; 349 : 594-598
- 25) Kloner RA: Revisiting BP goals and target-organ issues in hypertensive patients (abstr). *Cardiovascular Care Today; Critical issues, control, compliance, CHD risk. Anaheim, California, p7-9, 1995*
- 26) Kloner RA, Vetovec GW, Mterson BJ, Levenstein M: Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1998 ; 81 : 163-169
- 27) Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, Whiting GW, Luo D, Ross SD , Chalmers TC: Safety of nifedipine in patients with hypertension. A meta-analysis.

Hypertension 1997 ; 30 : 7-14

- 28) Rehnqvist N, Hjemdahl P, billing E, Bjorkander I, Eliksson SV, Forslund L, Held P, Wallen NH : Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). Eur Heart J 1996 ; 17 : 76-81
- 29) Dargie HJ, Dord I, Fox KM on behalf of the TOBET study group : Total Ischemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 1996 ; 17 : 104-112
- 30) Ishikawa K, Nakai S, tanaka T , Kanamasa K, Hama J, Ogawa I, Yamamoto T, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Yabushita, Katori R ; on behalf of the Secondary Prevention Group : Short-term nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. Circulation 1997 ; 95 : 2368-2373
- 31) Ishibashi Y, Yoshitomi H, Sano K, Kanatsu S, Ueno T : Nifedipine induces myocardial ischemia in patients with left ventricular hypertrophy (abstr). Circulation 1997; 96 (suppl I) : S762
- 32) The Joint National Committee on Prevention, detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997 ; 157 : 2413-2446

第 2 章

はじめに (研究の背景・目的)

カルシウム拮抗剤は 1980 年代初頭に高血圧治療薬として FDA (米国食品医薬品局) の認可を受けて以来、使用頻度が激増し、我が国においても高血圧症や狭心症などの循環器疾患患者に対して広く使われている。

しかし、第 1 章でも述べたように 1995 年度以降、カルシウム拮抗剤が心筋梗塞やがんの発症リスクを高めるという研究成果が有力医学誌(Circulation 92(5): 1326-31, 1995 など)に示されたため、同薬剤に対する有用性や安全性に関する議論が内外を問わず活発に行われている。

この「カルシウム拮抗剤問題」の結論を得る目的で、昨年までに海外ではカルシウム拮抗剤に関する次のようなメタアナリシスが施行された。

1) 高血圧症患者にニフェビジンを投与した場合をメタアナリシスした論文 (Hypertension 30: 7-14, 1997)

2) 高血圧症患者に用いた利尿剤、 β 遮断、カルシウム拮抗剤、ACE 阻害剤の治療効果についてメタアナリシスした論文 (JAMA 277: 739-45, 1997)

1) の論文については、軽症から中程度の高血圧患者に他の降圧剤と併用して持続性の徐放カルシウム拮抗剤を投与する治療は安全とされた。

しかし、2) の論文ではカルシウム拮抗剤の安全性はまだ確立されていないので大規模な無作為化比較試験で結論が出るまで利尿剤、 β 遮断が第一選択であるとされており、結論には大きな対立がある。

これらのメタアナリシスは 1995 年度までのデータを元に解析されたものである点にはかなりの注意を要する。特に今年度に入り、欧米の有力医学誌にカルシウム拮抗剤の有用性や安全性を無作為化比較試験で評価した論文が報告されつつある。

したがって、カルシウム拮抗剤の有用性や安全性に関する議論を結実させるためには、1995 年度以降、特に世界各地で進行中であり、ごく最近までに公表されたカルシウム拮抗剤の無作為化比較試験のデータも踏まえて再びメタアナリシスを行う必要がある。

そこで本研究事業では、国内及び海外のカルシウム拮抗剤に関する臨床研究論文のメタアナリシスを施行した。

(1) カルシウム拮抗剤治療を受けた合併症のない高血圧症患者の予後を評価した論文のメタアナリシス。

(方法)

実施手順は次の通りであった。

「研究仮説の提示→網羅的な関連文献の検索・収集→解析対象文献の選択と評価→選択された論文の研究結果の併合可能性の検討と統計的分析→感度分析→結論」

1. 研究仮説の提示；

「合併症のない高血圧症患者に対する、カルシウム拮抗剤（長時間作用型）と心血管疾患イベント及び脳血管疾患イベントの発生リスク」とした。

(注) カルシウム拮抗剤の有効性・安全性の評価の焦点は、第1章においても触れたように、最近では長時間作用型のカルシウム拮抗剤の有効性・安全性である点を考慮して、本分析では短時間作用型のカルシウム拮抗剤の検討は行わなかった。

2. 網羅的な関連文献の検索・収集；

1966年から1999年1月までに出版された論文及び内外の高血圧関連の学会報告集を主任及び共同研究者が各自で網羅的に検索・調査収集し、委員会で検討した。

(統一方針)

1966年から1999年3月までに出版された論文及び内外の高血圧関連の学会報告集を主任及び共同研究者が各自で網羅的に検索・調査収集し、委員会で検討した。

- ・内外の医学文献データベース（MEDLINE、医学中央雑誌）による検索及び内外における高血圧関連の学会報告集の調査を基本に収集した。しかし、これでは検索・調査漏れが生じる危険があるので更に以下のような調査も実施した。
- ・関連文献（最近までに出版された降圧剤の臨床効果に関するメタアナリシス）における「引用文献」の詳しい調査。更に世界中のRCTが収集されているコクランライブラリー（1999年Vol.1）のデータベース（CCTR）や同じくコクランライブラリーの中にあるCDSSR（システムティックレビューのデータベース）及びDARE（メタアナリシスのデータベース）を利用した調査。（これにより、英語・日本語以外で書かれた重要文献を完璧にフォロー可能）ちなみに、検索及び調査の際のキーワードは以下の通りであった。

Cardiovascular disease, cardiovascular disease mortality and morbidity, cerebrovascular disorders, stroke, heart disease, cardiac events, fatal or non fatal myocardial infarction, ischaemic heart disease, hypertension, high blood pressure, randomized controlled trial, calcium antagonists (calcium channel blockers)；(注；日本語文献の調査については、これらに対応する和文で処理した。)

3、解析対象文献の選択と評価

主任及び共同研究者による委員会を開催し、解析対象文献の選択と評価を行った。

なお、分析に組み入れるべき論文は以下の選択基準を全て満たすものとした。

論文選択基準；合併症のない高血圧症患者対象。エンドポイントは脳血管疾患や心血管イベントの発生率。カルシウム拮抗剤（長時間作用型）とプラセボあるいは他の降圧剤との比較がRCT（無作為化比較試験）でなされているもの。試験に参加した患者数が200人以上で、最低2年以上の治療経過観察がなされたもの。

以上の結果、我々の基準に適確となった論文は4本であった。内訳は日本のものが1本、欧米のものが3本であった。

選択した論文についての質の評価を主任及び共同研究者が互いに独立して行い委員会で検討した。

選択した論文における研究デザイン・対象被験者の特性・カルシウム拮抗剤治療後の転帰などに関する情報を、研究者が互いに独立して要約し、それを委員会に持ちより検討した。（この選択した論文の要約は、分析結論の後にまとめて掲載した。）

4．選択された論文の研究結果の併合可能性の検討と統計的分析；

データは研究者が互いに独立して分析することとし、各自の分析終了後に研究者委員会を開催し、その場で統合した。

データの分析方法について；

- ・ P e t o の Fixed Effects Model を用いて解析した。
- ・ 論文の均一性の検証と感度分析を行い、結果の安定性の検証を行なった。
- ・ 選択された論文の研究結果の併合可能性の検討（論文の均一性の検証）；検定には、カイ2乗検定を用いた。

(注)

・言葉の定義について；

すべての 致命的・非致命的Cardiovascular Eventsだけでは、脳卒中と心臓疾患がひとくくりになってしまう。

西欧人に比して我々日本人や東洋人は、心臓疾患よりも脳卒中の罹患率が高いなど国際間での疾病構造の差異があり、可能な限りこのことを考慮した分析が望ましい。

そこで、今回の分析では、すべての 致命的・非致命的Cardiovascular Eventsを致命的・非致命的Cardiac Events (心血管疾患イベント) と致命的・非致命的脳血管障害に分けて精緻な分析を行った。

・致命的・非致命的Cardiac Events (心血管疾患イベント)；致命的・非致命的急性心筋梗塞、心不全、不整脈、狭心症、跛行、Revascularization Proceduresの発生及び心臓疾患系疾患死亡の総数。

・致命的・非致命的脳血管障害；脳卒中、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、T I Aの発生・死亡の総数。

(表 1) カルシウム拮抗剤(長時間作用型)治療を受けた合併症のない高血圧症患者の予後を評価した論文のメタアナリシスで使用したデータ

Study No	Trial	Subjects	比較対照	試験	Ca発生	Ca総数	P発生	P総数
Fatal or non-fatal cardiovascular events								
1	VHAS	合併症なし	利尿薬	RCT	19	224	35	232
2	NICS-EH	合併症なし	利尿薬	RCT	18	204	17	210
3	Syst-China	合併症なし	Placebo	RCT	74	1253	94	1141
4	Syst-Euro	合併症なし	Placebo	RCT	119	2398	152	2297
Fatal or non-fatal cardiac events								
1	VHAS	合併症なし	利尿薬	RCT	15	224	34	232
2	NICS-EH	合併症なし	利尿薬	RCT	6	204	9	210
3	Syst-China	合併症なし	Placebo	RCT	24	1253	31	1141
4	Syst-Euro	合併症なし	Placebo	RCT	76	2398	89	2297
Fatal or non-fatal cerebrovascular events								
1	VHAS	合併症なし	利尿薬	RCT	4	224	1	232
2	NICS-EH	合併症なし	利尿薬	RCT	12	204	8	210
3	Syst-China	合併症なし	Placebo	RCT	45	1253	59	1141
4	Syst-Euro	合併症なし	Placebo	RCT	38	2398	59	2297

2. サブ解析

(1) 高齢者のみ(VHAS除外)

Study No	Trial	Subjects	比較対照	試験	Ca発生	Ca総数	P発生	P総数
Fatal or non-fatal cardiovascular events								
2	NICS-EH	合併症なし	利尿薬	RCT	18	204	17	210
3	Syst-China	合併症なし	Placebo	RCT	74	1253	94	1141
4	Syst-Euro	合併症なし	Placebo	RCT	119	2398	152	2297
Fatal or non-fatal cardiac events								
2	NICS-EH	合併症なし	利尿薬	RCT	6	204	9	210
3	Syst-China	合併症なし	Placebo	RCT	24	1253	31	1141
4	Syst-Euro	合併症なし	Placebo	RCT	76	2398	89	2297
Fatal or non-fatal cerebrovascular events								
2	NICS-EH	合併症なし	利尿薬	RCT	12	204	8	210
3	Syst-China	合併症なし	Placebo	RCT	45	1253	59	1141
4	Syst-Euro	合併症なし	Placebo	RCT	38	2398	59	2297

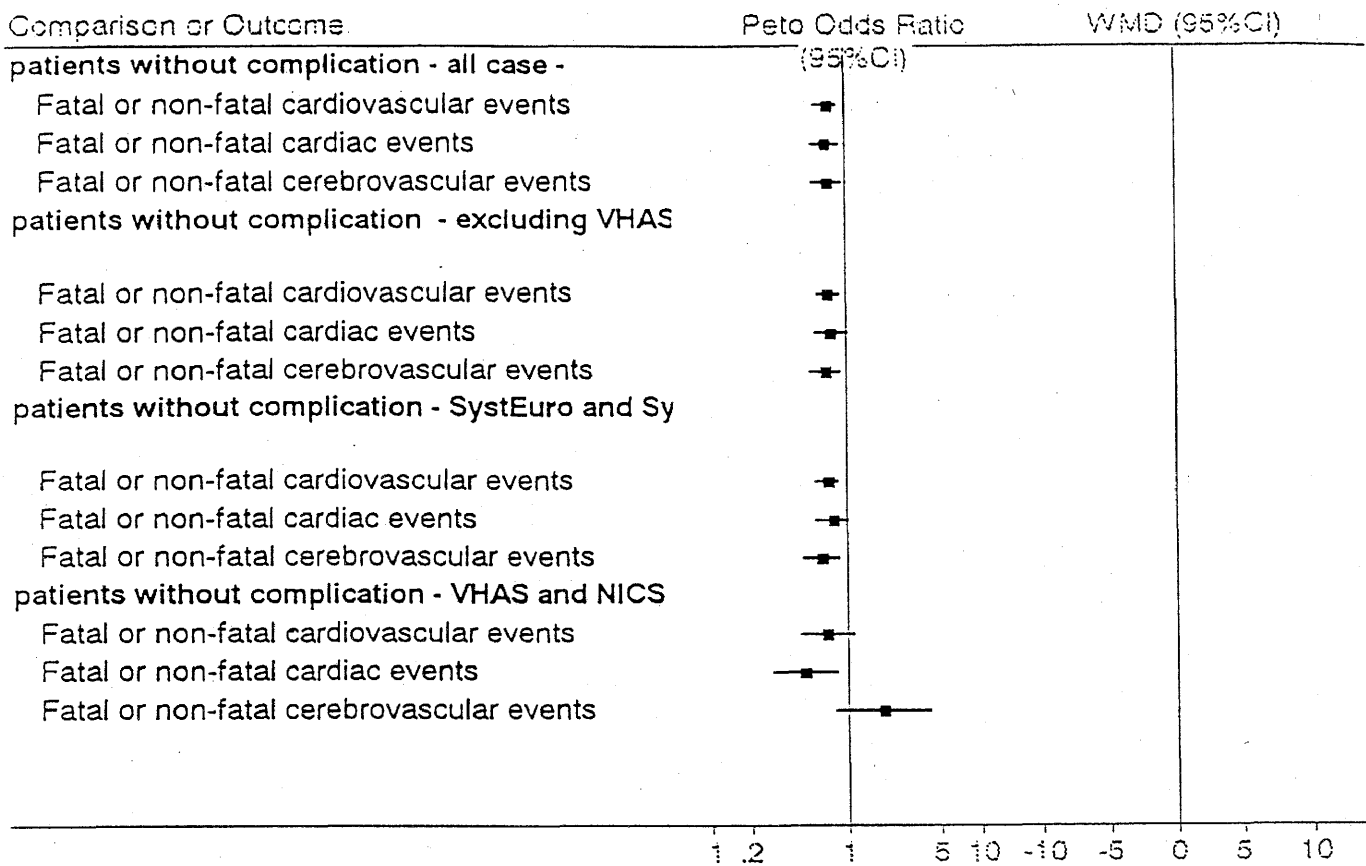
(2) SystEuro and SystChina(Ca拮抗薬 vs プラセボ)

Study No	Trial	Subjects	比較対照	試験	Ca発生	Ca総数	P発生	P総数
Fatal or non-fatal cardiovascular events								
3	Syst-China	合併症なし	Placebo	RCT	74	1253	94	1141
4	Syst-Euro	合併症なし	Placebo	RCT	119	2398	152	2297
Fatal or non-fatal cardiac events								
3	Syst-China	合併症なし	Placebo	RCT	24	1253	31	1141
4	Syst-Euro	合併症なし	Placebo	RCT	76	2398	89	2297
Fatal or non-fatal cerebrovascular events								
3	Syst-China	合併症なし	Placebo	RCT	45	1253	59	1141
4	Syst-Euro	合併症なし	Placebo	RCT	38	2398	59	2297

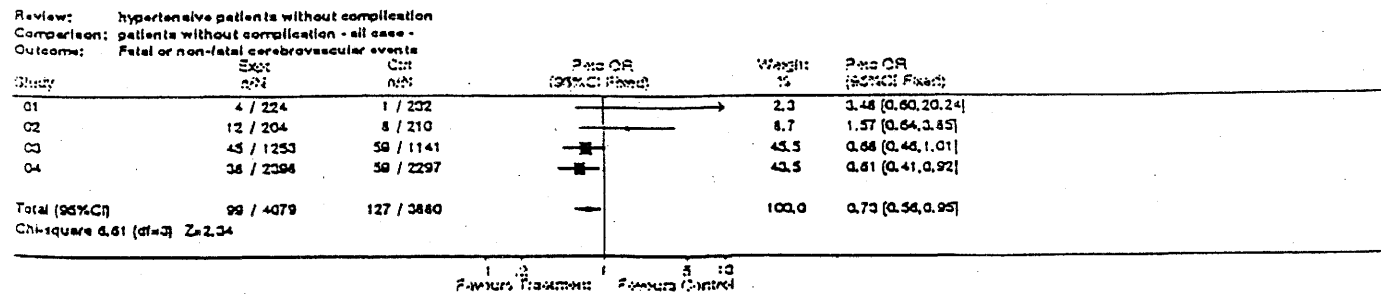
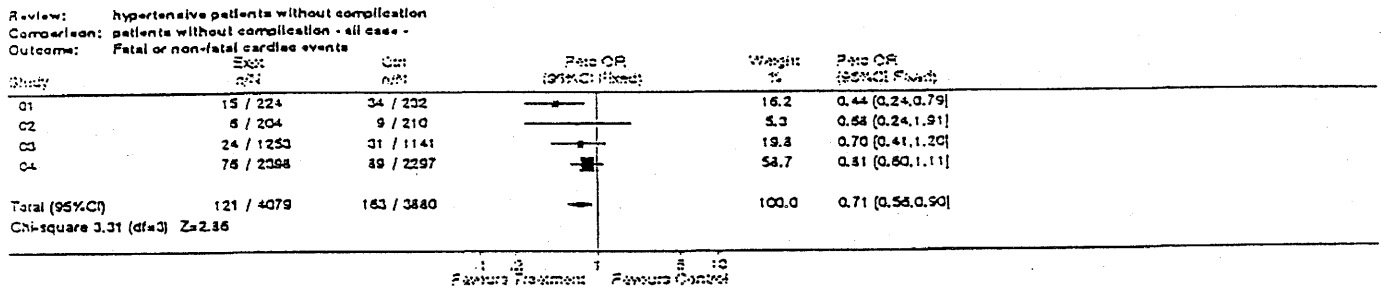
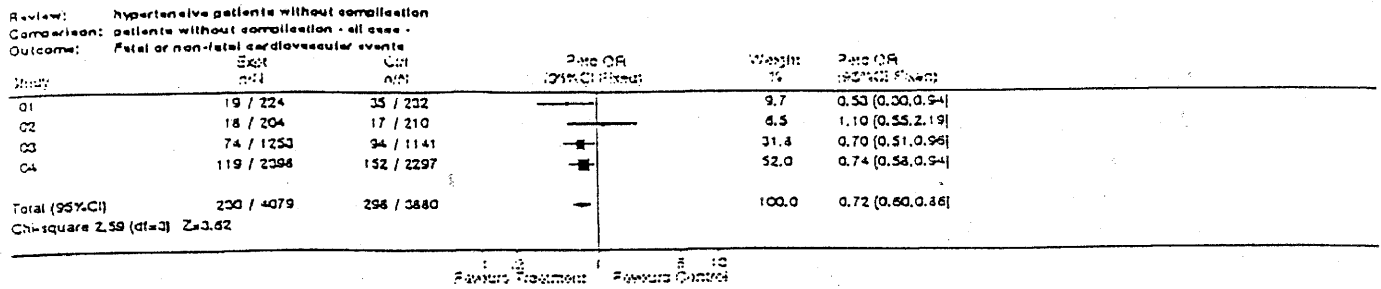
(3) VHAS and NICS(Ca拮抗薬 vs 利尿薬)

Study No	Trial	Subjects	比較対照	試験	Ca発生	Ca総数	P発生	P総数
Fatal or non-fatal cardiovascular events								
1	VHAS	合併症なし	利尿薬	RCT	19	224	35	232
2	NICS-EH	合併症なし	利尿薬	RCT	18	204	17	210
Fatal or non-fatal cardiac events								
1	VHAS	合併症なし	利尿薬	RCT	15	224	34	232
2	NICS-EH	合併症なし	利尿薬	RCT	6	204	9	210
Fatal or non-fatal cerebrovascular events								
1	VHAS	合併症なし	利尿薬	RCT	4	224	1	232
2	NICS-EH	合併症なし	利尿薬	RCT	12	204	8	210

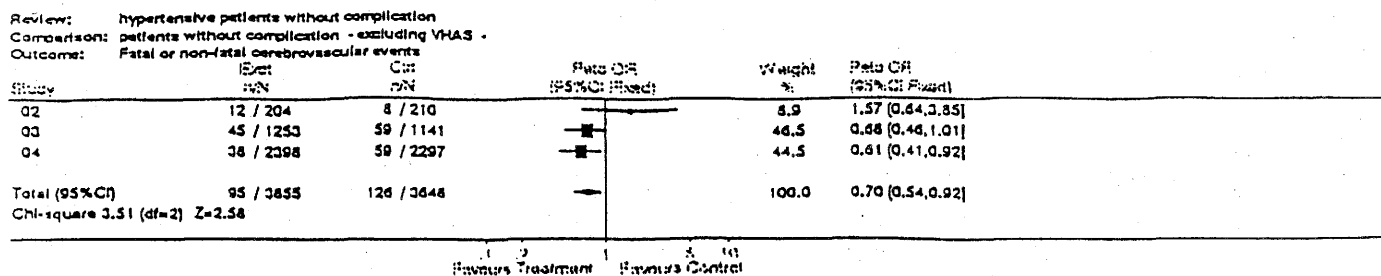
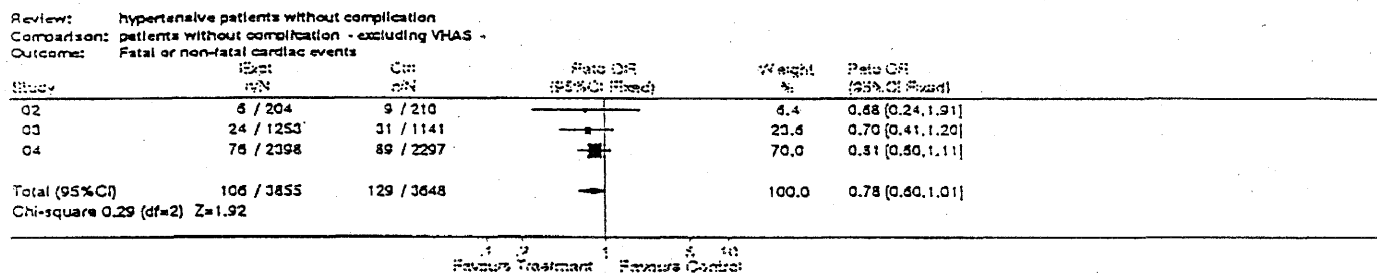
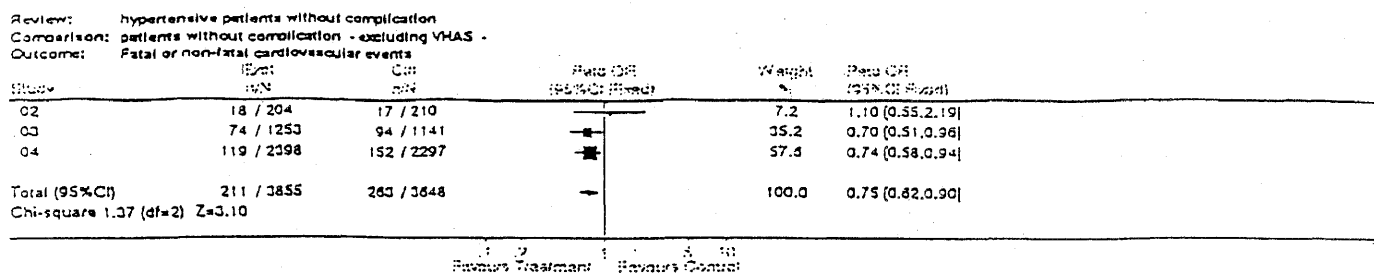
(表 2) カルシウム拮抗剤(長時間作用型) 治療を受けた合併症のない高血圧症患者の予後を
 評価した論文のメタアナリシス結果(総合)



(表 3) カルシウム拮抗剤 (長時間作用型) 治療を受けた合併症のない高血圧症患者の予後を
 評価した論文のメタアナリシス結果 (ALL CASE)



(表 4) カルシウム拮抗剤(長時間作用型)治療を受けた合併症のない高齢高血圧症患者の予後を評価した論文のメタアナリシス結果



(表 5) 合併症のない高血圧症患者に対するカルシウム拮抗剤（長時間作用型）治療とプラセボ治療を比較評価した論文のメタアナリシス結果

