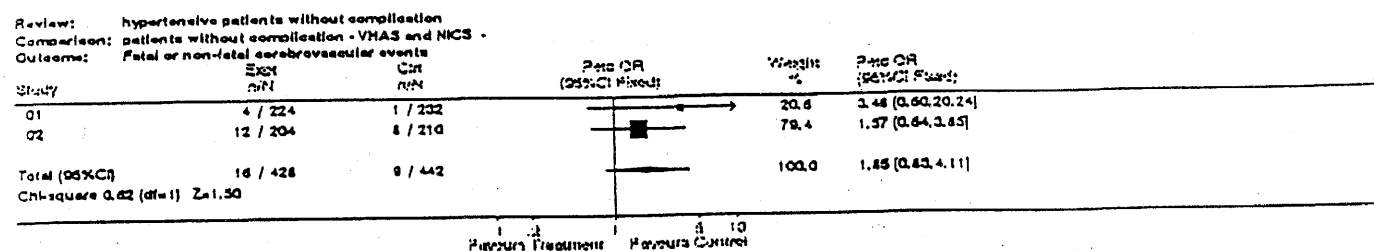
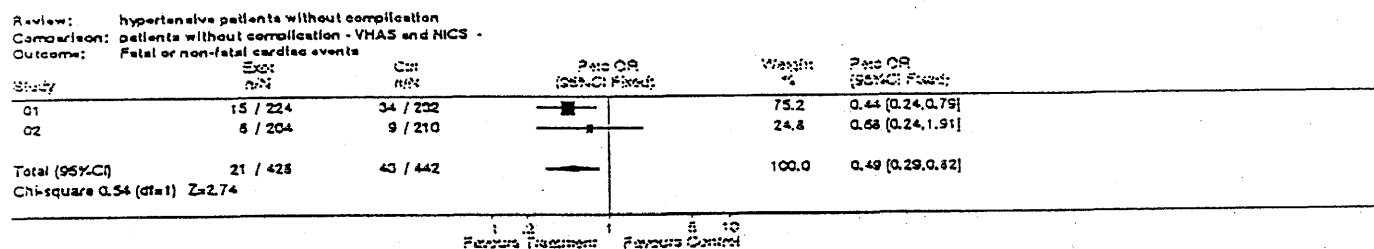
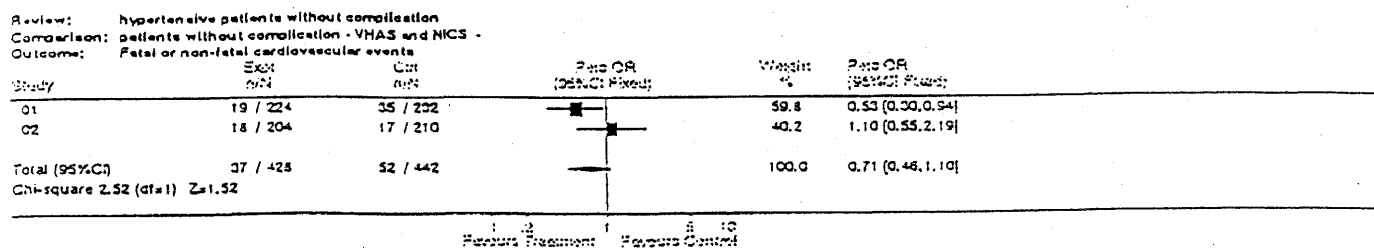


(表 6) 合併症のない高血圧症患者に対するカルシウム拮抗剤（長時間作用型）治療と利尿薬治療を比較評価した論文のメタアナリシス結果



(表 7) 選択された論文の研究結果の併合可能性の検討

研究	自由度	χ^2 乗値	P値
合併症(糖尿病)			
Fatal or non-fatal cardiac events	2	2.37	0.3057461795
Fatal or non-fatal cerebrovascular event:	2	3.97	0.1373806141
合併症なし			
ALL CASE			
Fatal or non-fatal cardiovascular events	3	2.59	0.4592453782
Fatal or non-fatal cardiac events	3	3.31	0.3462531970
Fatal or non-fatal cerebrovascular event:	3	6.61	0.0854238678
VHAS以外			
Fatal or non-fatal cardiovascular events	2	1.37	0.5040902329
Fatal or non-fatal cardiac events	2	0.29	0.8650222933
Fatal or non-fatal cerebrovascular event:	2	3.51	0.1729072423
SystEuro and SystChina(Ca拮抗薬 vs プラセボ)			
Fatal or non-fatal cardiovascular events	1	0.07	0.7913367801
Fatal or non-fatal cardiac events	1	0.22	0.6390399187
Fatal or non-fatal cerebrovascular event:	1	0.14	0.7082810123
VHAS and NICS(Ca拮抗薬 vs 利尿薬)			
Fatal or non-fatal cardiovascular events	1	2.52	0.1124106190
Fatal or non-fatal cardiac events	1	0.54	0.4624327295
Fatal or non-fatal cerebrovascular event:	1	0.62	0.4310472863

P値がいずれも5%以上であることから、各論文の研究結果を併合することに問題はないことになる。

分析結果（表 1-7 を参照）

・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）

① すべての 致命的・非致命的Cardiovascular Events（発生数+死亡数）。

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、対照群に比べて 28% 致命的・非致命的Cardiovascular Eventsを有意に減少させた。（95%信頼区間；0.60-0.86）

検討対象の4つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.459）

② 致命的・非致命的Cardiac Events（発生数+死亡数）。

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、対照群に比べて 29% 致命的・非致命的Cardiac Eventsを有意に減少させた。（95%信頼区間；0.56-0.90）

検討対象の4つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.346）

③ 致命的・非致命的脳血管障害（発生数+死亡数）。

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、対照群に比べて 27% 致命的・非致命的脳血管障害を有意に減少させた。（95%信頼区間；0.58-0.95）

検討対象の4つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.085）

次に、感度分析として以下のサブグループ解析を行い、結果の安定性の検証を行った。

サブグループ解析 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

① すべての 致命的・非致命的Cardiovascular Events（発生数+死亡数）。

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、対照群に比べて25%致命的・非致命的Cardiovascular Eventsを有意に減少させた。（95%信頼区間；0.62-0.90）

検討対象の3つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.504）

② 致命的・非致命的Cardiac Events（発生数+死亡数）

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、対照群に比べて22%致命的・非致命的Cardiac Eventsを減少させたが、有意ではなかった。（95%信頼区間；0.60-1.01）

検討対象の3つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった

（P値；0.865）

③ 致命的・非致命的脳血管障害（発生数+死亡数）

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、対照群に比べて30%致命的・非致命的脳血管障害を有意に減少させた。（95%信頼区間；0.54-0.92）

検討対象の3つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.173）

サブグループ解析 2

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

① すべての 致命的・非致命的Cardiovascular Events

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、プラセボ群に比べて28%致命的・非致命的Cardiovascular Eventsを有意に減少させた。（95%信頼区間；0.60-0.88）

検討対象の2つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.791）

② 致命的・非致命的Cardiac Events（発生数+死亡数）

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、プラセボ群に比べて22%致命的・非致命的Cardiac Eventsを減少させたが、有意ではなかった。（95%信頼区間；0.60-1.02）

検討対象の2つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.639）

③ 致命的・非致命的脳血管障害（発生数+死亡数）

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、プラセボ群に比べて35%致命的・非致命的脳血管障害（脳卒中含む）を有意に減少させた。（95%信頼区間；0.49-0.85）

検討対象の2つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.708）

サブグループ解析 3

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）治療と利尿薬治療を比較評価した論文のメタアナリシス結果

① すべての 致命的・非致命的Cardiovascular Events（発生数+死亡数）の検討

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、利尿薬群に比べて 29% 致命的・非致命的Cardiovascular Eventsを減少させたが、有意ではなかった。

（95%信頼区間；0.46-1.10）

検討対象の2つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.112）

② 致命的・非致命的Cardiac Events（発生数+死亡数）

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、利尿薬群に比べて 51% 致命的・非致命的Cardiac Eventsを有意に減少させた。（95%信頼区間；0.29-0.82）

検討対象の2つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.462）

③ 致命的・非致命的脳血管障害（発生数+死亡数）

カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、利尿薬群に比べて 85% 致命的・非致命的脳血管障害（発生数+死亡数）を増加させたが、有意ではなかった。

（95%信頼区間；0.83-4.11）

検討対象の2つの論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題はなかった。

（P値；0.431）

考察

我々は、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）治療の安全性と有効性を検証するためにメタアナリシスを施行した。本研究は、特に長時間作用型のカルシウム拮抗剤治療に限定して実施された点で国際的にも最初のメタアナリシスであった。

いずれの解析においても我々の選択基準を満たす論文の研究結果の併合は、カイ2乗検定によりヘテロ性が棄却され問題はなく、十分なメタアナリシスができたと思われる。

今回の分析により、合併症のない高血圧症患者に対しては年齢を問わず、長時間作用型のカルシウム拮抗剤治療により、致命的・非致命的循環器疾患リスクが減少する可能性が高いことが示された。更に、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）治療は、プラセボに比して致命的・非致命的循環器疾患リスクを減少させる可能性が高いことも示された。しかし、現時点ではまだ、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）治療が他の降圧剤治療（今回は利尿薬）を明らかに凌駕するという証拠は見出せないことがわかった。

これらの結果は最近の国内外の医学会で提唱されている「コンセンサス」に科学的なエビデンスを与えるものである。しかし、以下の4点については、今回の研究では統計的な有意差を見出せず更なる検討を要すると思われた。

- ① 高齢で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）治療は、致命的・非致命的心臓疾患リスクを逡減するか否か。（今回の研究では致命的・非致命的心臓疾患リスクを逡減する可能性は示唆された。）
- ② 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）治療は、プラセボに比べて致命的・非致命的心臓疾患リスクを逡減するか否か。（今回の研究では致命的・非致命的心臓疾患リスクを逡減する可能性は示唆された。）
- ③ 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）治療は、利尿薬に比べてすべての 致命的・非致命的Cardiovascular Eventsを逡減するか否か。（今回の研究ではすべての 致命的・非致命的Cardiovascular Eventsを逡減する可能性は示唆された。）
- ④ 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）治療は、利尿薬に比べて致命的・非致命的脳血管障害を増加させるのか否か。（今回の研究では致命的・非致命的脳血管障害を増加させる可能性が示唆された。）

上記4つの課題については、これから21世紀初頭にかけて公表される大規模臨床試験の結果により最終的に解決されるであろう。しかし臨床現場では、それまで放置するわけにもいかない。

最近の欧米における診療ガイドラインでは合併症のない高血圧症の治療については利尿薬や β 遮断薬が推奨されている。これは、利尿薬や β 遮断薬が長時間作用型のカルシウム拮抗剤に比べて降圧剤としての評価が定まっており、かつ低価格であるという理由からである。

今後は、合併症のない高血圧症の治療については長時間作用型のカルシウム拮抗剤を含めた降圧剤をいかに臨床的に適正かつ効率的に使い分けるかということに焦点が絞られていくであろう。

その点を考慮して我々は今回の研究では、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）治療と利尿薬治療の比較検討を行った。

その結果、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）治療は利尿薬治療に比べて51%致死性・非致死性Cardiac Eventsを有意に減少させる反面、有意ではないが致死性・非致死性脳血管障害を増加させる可能性が示唆された。

すなわち今回の研究から、現時点ではまだ長時間作用型のカルシウム拮抗剤が利尿薬を凌駕するという証拠は明確に見出せないことがわかったのである。

今後の課題として、我々は、長時間作用型のカルシウム拮抗剤を含めた降圧剤に関して医療経済効果も踏まえた適正かつ効率的な処方戦略を構築するために、引き続き、長時間作用型のカルシウム拮抗剤が他の降圧剤に比べて有効かつ安全なのかを科学的に評価していく予定である。

結論

我々は、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）治療の安全性と有効性を検証するためにメタアナリシスを施行した。

今回の分析により、合併症のない高血圧症患者に対しては年齢を問わず、長時間作用型のカルシウム拮抗剤治療により、致死性・非致死性循環器疾患リスクが減少する可能性が高いことが示された。更に、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）治療は、プラセボに比して致死性・非致死性循環器疾患リスクを減少させる可能性が高いことも示された。しかし、現時点ではまだ、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）治療が他の降圧剤治療（今回は利尿薬）を明らかに凌駕するという証拠は見出せないことがわかった。

今後は、合併症のない高血圧症の治療については長時間作用型のカルシウム拮抗剤を含めた降圧剤をいかに臨床的に適正かつ効率的に使い分けるかということに焦点が絞られていくであろう。

今後の課題として、我々は、長時間作用型のカルシウム拮抗剤を含めた降圧剤に関して医療経済効果も踏まえた適正かつ効率的な処方戦略を構築するために、引き続き、長時間作用型のカルシウム拮抗剤が他の降圧剤に比べて有効かつ安全なのかを科学的に評価していく予定である。

(参考) 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に使用した選択論文の要約

1、Syst - Eur per protocol, サブグループ解析 (Arch Intern Med 158 ; 1681, 1998)

我々は今回の解析では、Syst - Eur の結果そのものではなく、Syst - Eur per protocol, サブグループ解析を用いた。

理由

Syst - Eur の結果、すなわち収縮期高血圧患者を長時間作用型作動型のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤を一次薬として治療をおこなった場合の有用性は Lancet に報告された。しかし、この報告は、二重盲検期間と open follow up 期間をあわせた intention - to - treat 解析の結果であり、治療効果の有用性を過少評価している可能性もある。今回は、サブグループの解析として、治療の有用性が性差やベースの心血管系合併症の有無に関連しているか、intention - to - treat 解析のかわりに無作為化比較試験のみを解析 (per - protocol の解析) した場合の有用性についての成績が報告されたのでこれを分析対象にした。

Syst - Eur per protocol, サブグループ解析結果

心血管系の基礎合併症としては、心肥大がもっとも多く、心血管系合併症を有している者では死亡率や心血管系事故の発生が約 2 倍多く認められた。性別では、男性に有意にエンドポイントの発症が多かった。しかし、ほかの要因で補正すると、男性は有意な予測因子でなくなった。降圧薬治療の効果は、性別や合併症の程度にかかわらず認められた。

年齢は、予後の大きな決定要因であり、80 歳以上の高齢では、粗相対危険度からみた実薬治療の全心血管系死亡への抑制効果は消失していた。全死亡率に対する年齢と治療の相互作用は有意であり、心血管系の死亡に関して有意の傾向が得られている。これは、実薬治療による死亡を減少させる効果が年齢とともに低下することを意味している。

初期血圧値とエンドポイントとの関係は明確ではなかった。諸因子での補正後は全死亡において収縮期血圧と治療の相互作用が有意差を示し、これは血圧の高い者ほど治療の効果が大きいことを示している。喫煙は全死亡および心血管系死亡、さらに致死性的および非致死的心血管系エンドポイントの有意な予測因子であったが、アルコールはエンドポイントと有意な関係を示さなかった。

二重盲検のフォロー期間は、平成 1.7 年間であり、2 年後の時点においてもプラセボ群 866 例と実薬群 1,014 例が二重盲検中であった。二重盲検期間にプラセボ群で 84 例が死亡し、実薬群において 71 例が死亡した。Per - protocol の解析において、実薬による致死性的および非致死性的エンドポイント発症の抑制は、intention - to - treat 解析と同様に認められた。実薬治療は、全脳卒中を 44% ($p=0.0048$)、非致死性的脳卒中を 48% ($p=0.005$) 減少させた。心臓では、非致死性的エンドポイントを 29% ($p=0.07$) 減少させた。同様の傾向は、致死および非致死的心不

全 (-35%, p=0.06)、突然死を含む致死のおよび非致死的心エンドポイント (26%, p=0.05) にも認められ、実薬治療は全致死のおよび非致死的心血管系エンドポイントの発症を 32% (p<0.001) 有意に抑制した。

2. Syst-China 試験 (J Hypertens 16; 1823-1829, 1998)

Syst-China (Systolic Hypertention in China) 試験は、Syst-Eur 試験に準じてニトレンジピンを第一選択薬とした中国人老年者収縮期高血圧の治療試験である。性と心臓血管系疾患の合併症を層別化した後で、交互に実薬群とプラセボ群に割り付けた。実薬群は 1,253 人、プラセボ群は 1,141 人であった。実薬群のプロトコールはニトレンジピン 10mg あるいは 20mg で、収縮期血圧 150mmHg 未満に達するまで段階的にカプトプリル (12.5~50mg/日) あるいはハイドロクロロサイアザイド (12.5~50mg/日) を追加し、最後には上記 3 薬剤の併用を行った。

2 年後のプラセボ群と実薬群の収縮期血圧と拡張期血圧の差はそれぞれ 9.1mmHg と 3.2mmHg であった。経過に伴う全死亡と脳卒中死の実薬群とプラセボ群をみると、実薬群の脳卒中発症はプラセボ群に比較して 38%減少し (p=0.01)、脳卒中死は 58%減少した (p=0.02)。全死亡と心臓血管系疾患による死亡はそれぞれ 39% (p=0.003) と 39% (p=0.03) 減少した。この結果から、1,000 人の中国人高齢収縮期高血圧患者に対してカルシウム拮抗剤を第一選択薬とする降圧薬療法を 5 年間行うと、55 人の死亡が避けられ、39 人の脳卒中が予防でき、59 人の主要な心臓血管系疾患の発症が予防できることになる。

3. VHAS (Verapamil in Hypertention and Athrosclerosis Study) 試験

(J Hypertens 16; 1667-1676, 1998)

目的は、カルシウム拮抗剤 (徐放型のベラパミル) と利尿薬 (クロルタリドン) の降圧効果と内頸動脈の壁厚 ($\geq 1.5\text{mm}$) を指標として 2~3 年間にわたり追跡された。対象は 1,464 名の 45~65 歳の本態性高血圧患者であった。本研究は最初の 6 カ月は二重盲検法で行われ、後にオープンされて同時進行で観察された。

表 Deaths and cardiovascular events occurring during the study

Event	Verapamil (n = 224)	Chlorthalidone (n = 232)
All deaths	2	4
Cardiovascular deaths	2	4
Cardiac	1	4
Cerebrovascular	1	0
Nonfatal cardiovascular events	17	31
Major events	8	8
Myocardial infarction	2	3
Stroke	3	1
CHF	2	2
Revascularization procedures	1	2
Minor events	9	23
Transient ischemic attack	2	8
Angina	4	13
Claudication	3	2
Fatal and nonfatal events	19	35
Patients with any events	19	31

4. NICS-EH 試験⁽¹⁾

NICS-EH (National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives) 試験は高齢高血圧患者を対象にカルシウム拮抗剤(長時間作用型)治療と利尿薬治療を無作為化比較試験で検討したもので、大規模ではないがわが国で成功した試験である。対象は60歳以上の心臓血管系疾患の合併症のない高血圧患者である。収縮期血圧は160~219mmHg、拡張期血圧は115mmHg未満である。無作為に徐放性のカルシウム拮抗剤ニカルジピン(40mg/日)群(204人)と利尿薬トリクロルメチアジド(2mg/日)(210人)群にわけ、降圧不十分の場合は各群倍量に増量可能で、5年間追跡した。平均年齢は両群とも70歳で、カルシウム拮抗剤群の女性は60%、利尿薬群は74%であった。

観察期の血圧はカルシウム拮抗剤群172/94mmHgで、利尿薬群は173/93mmHgであった。血圧の推移は両群同等に下降しコントロールされていた。循環器疾患の発症は表に示した通りである。Kaplan-Meier法による累積継続率(医学的事故がない)は両群同様な推移を示した。カルシウム拮抗剤と利尿薬は心臓血管系疾患の発症予防に関して同等の効果がみられたが、非心臓血管系疾患の発症、過度の降圧、血圧上昇、副作用などを含む医学的イベントはカルシウム拮抗剤群が少ない傾向を示した。

文献

- 1) 蔵本 築: 老年者高血圧長期治療試験(NICS-EH)最終成績. 第21回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集. p28 (1998)

表1 脳心血管系の合併症(NICS-EH)

	塩酸 ニカルジピン	トリクロル メチアジド	合計
脳血管障害	12	8	20
脳梗塞	4	5	9
脳出血	1	3	4
くも膜下出血	2	0	2
脳卒中	1	0	1
TIA	4	0	4
心疾患	6	9	15
心筋梗塞	2	2	4
狭心症	2	2	4
心不全	0	3	3
不整脈	2	2	4
その他の血管疾患	3	1	4
眼底出血	2	0	2
ASO	1	0	1
動脈瘤	0	1	1
合計	21(10.3%)	18(8.6%)	39(9.4%)

*凡例を要す。

(蔵本 築ほか: 第21回日本高血圧学会(於広島)より)

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）

（研究の背景・目的）

糖尿病合併高血圧症の患者は、循環器疾患の発生リスクが高くなることが知られている。しかし適切な降圧により、このリスクを低減できることが最近のHOT研究などで実証されているものの、適切かつ効率的な降圧剤処方選択法はまだ確立されていない。

しかし最近の2つの研究（ABCD試験、FACE T試験）では、カルシウム拮抗剤（長時間作用型）とACE阻害剤を比較すれば、前者は後者より循環器疾患の発生リスクを高める可能性が示唆されている。

第1章の報告においても、カルシウム拮抗剤（長時間作用型）は、他の降圧剤に比べて有効かつ安全とはまだ言い切れないと指摘したところである。

そこで、我々はメタアナリシスにより、カルシウム拮抗剤（長時間作用型）とACE阻害剤のどちらが循環器疾患の発生リスクを抑制するかを比較検討した。

（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；

「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）及びACE阻害剤と心血管疾患及び脳血管疾患イベントの発生リスク」とした。

2. 網羅的な文献の検索・収集；

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CDSCR（システマ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、検索及び収集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, diabetes mellitus, non insulin dependent diabetes mellitus, randomized controlled trial, calcium antagonists (calcium channel blockers), ACE inhibitors ; (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 ; 糖尿病合併の高血圧症患者対象。エンドポイントは脳血管疾患イベント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ACE阻害薬との比較が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3件であった。内訳は、日本のものが1本、欧米のものが2本であった。

- ・ 選択した論文についての質の評価 ;

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寄り検討した。(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。

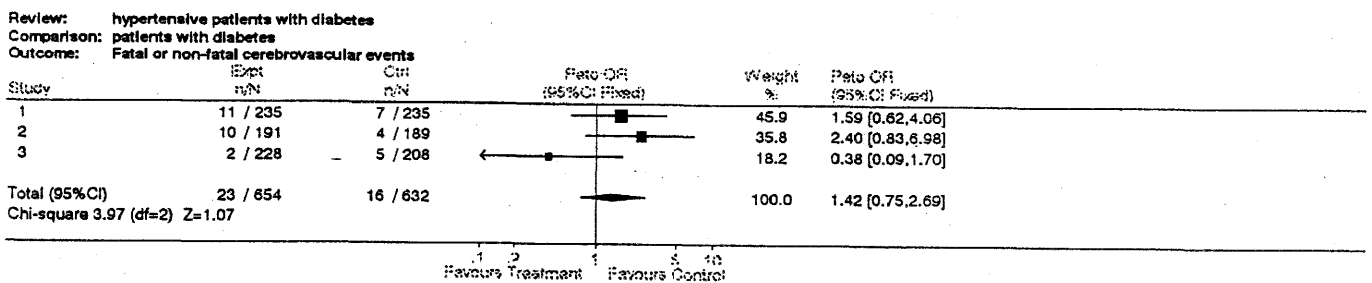
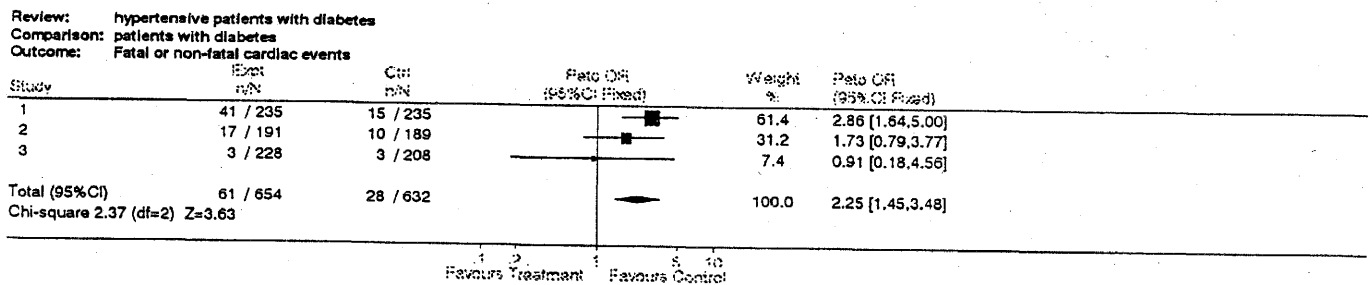
そこで、今回の分析では、すべての 致命的・非致命的Cardiovascular Eventsを致命的・非致命的Cardiac Events（心血管疾患イベント）と致命的・非致命的脳血管障害に分けて精緻な分析を行った。

- ・ 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) 糖尿病合併の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阻害剤治療を比較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	CJ発症	CJ発症	CP発症	CP発症
Fatal or non-fatal cardiac events								
1	ABCO	糖尿病	ACE	RCT	41	235	15	235
2	FACET	糖尿病	ACE	RCT	17	191	10	139
3	J-MINO	糖尿病	ACE	RCT	3	228	3	208
Fatal or non-fatal cerebrovascular events								
1	ABCO	糖尿病	ACE	RCT	11	235	7	235
2	FACET	糖尿病	ACE	RCT	10	191	4	189
3	J-MINO	糖尿病	ACE	RCT	2	228	5	208

(表2) 糖尿病合併の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阻害剤治療を比較評価した論文のメタアナリシス結果



(表3) 選択された論文の研究結果の併合可能性の検討

研究 合併症(糖尿病)	自由度	X ² 乗区	P値
Fatal or non-fatal cardiac events	2	2.17	0.3057461795
Fatal or non-fatal cerebrovascular events	2	3.97	0.1171806141

P値がいずれも5%以上であることから、各論文の研究結果を併合することに問題はないことになる。

分析結果；(表1-3を参照)

① 致命的・非致命的Cardiac Events (発生数+死亡数)

カルシウム拮抗剤(長時間作用型)は、ACE阻害剤群に比べて2.25倍致命的・非致命的Cardiac Eventsを有意に増加させた。(95%信頼区間；1.45-3.48)

検定により3本の論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題なかった。

(P値；0.306)

② 致命的・非致命的脳血管障害 (発生数+死亡数)

カルシウム拮抗剤(長時間作用型)は、ACE阻害剤群に比べて42% 致命的・非致命的脳血管障害(脳卒中含む)(発生数+死亡数)を増加させたが、有意ではなかった。

(95%信頼区間；0.75-2.69)

検定により3本の論文の研究結果のヘテロ性は棄却され、併合に問題なかった。

(P値；0.137)

考察：

我が国における糖尿病合併の高血圧症患者に対するカルシウム拮抗剤処方率は他の降圧剤に比べて非常に高い。例えば、50歳から59歳では86%、60歳から69歳では76%、70歳以上では77%の糖尿病合併の高血圧症患者にカルシウム拮抗剤が処方されている。(表参照)(長寿科学総合研究事業「高齢者の高血圧等慢性病態に対する薬物療法の評価に関する研究」班長 尾前照雄)

しかし、最近の2つの研究(ABCD試験、FACET試験)では、カルシウム拮抗剤(長時間作用型)とACE阻害剤を比較すれば、前者は、後者より循環器疾患の発生リスクを高める可能性が示唆されている。

そこで、我々はメタアナリシスによりカルシウム拮抗剤(長時間作用型)とACE阻害剤のどちらが循環器疾患の発生リスクを抑制するかを比較検討した。ちなみに、本研究は、国内的及び国際的にも最初の研究であった。

いずれの解析においても我々の選択基準を満たす論文の研究結果の併合は、カイ2乗検定によりヘテロ性が棄却され、問題はなく、十分なメタアナリシスができたと思われる。(P値の表を参照)

今回の分析により、やはり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)治療は、ACE阻害剤治療よりも致命的・非致命的心血管イベントリスクを増加させることが判明した。これは、既報の研究結果と一致する。

しかし、致命的・非致命的脳血管障害を増加させるか否かについては、その可能性はあるものの統計的有意差は見出せず更なる検証が必要であることが明らかになった。この結果は、既報の研究と異なる。

一方、最近のNEJM (677-84, 1999年)で、高齢者の糖尿病合併高血圧症患者に対するカルシウム拮抗剤(長時間作用型)治療はプラセボ群に比してすべての心血管系疾患による死亡率を76%、すべての心血管系イベントの合計を69%、致命的・非致命的な発作を73%、すべての心臓イベントの合計を63%低下させることができると報告された。

ただし、この論文ではカルシウム拮抗剤と他の降圧薬との併用療法は実薬群全体の43.3%に行われており、それらの相互作用については考慮されていない。

一方、カルシウム拮抗剤(長時間作用型)のnifedipine徐放性製剤服用者約5000名に関するStason WBらのメタアナリシスでは、全心血管合併症は対照群より39%低かったが、このうちnifedipine徐放性製剤単独療法群では合併症の減少は見られず、併用群では85%の減少という著効が認められた。このStason WBらのメタアナリシスからは、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併用療法をするなら効果が生じるといえることが推測できる。

また本分析で使用したFACE T研究ではカルシウム拮抗剤(長時間作用型)単独療法よりも、併用療法の方が主要な循環器疾患リスクを83%減らせると報告されている。

これらの事実をあわせて考えると、現時点では糖尿病合併高血圧症患者の治療についてはカルシウム拮抗剤(長時間作用型)とACE阻害剤ならACE阻害剤の方を優先的に使用するべきである。

ただし、ACE阻害剤単独で十分な降圧が得られない場合には、カルシウム拮抗剤とACE阻害剤との併用を行なうのは良いであろう。

糖尿病合併高血圧症患者の治療については、糖尿病性腎症の進展抑制効果もあわせて考え、ACE阻害剤をはじめとし、ACE阻害剤単独で十分な降圧が得られない場合には他の降圧剤(注;カルシウム拮抗剤の場合は長時間作用型に限る)を少量ずつ併用させて血圧を適正値にまで下げていくという治療戦略が現時点では妥当であろう。

少なくとも長時間作用型といえどもカルシウム拮抗剤(長時間作用型)だけを大量に増量して降圧することは避けることが望ましい。

なお、最近のコクランライブラリー(1999年)におけるCDSR(システマティックレビューのデータベース)を検索すると「Antihypertensive Therapy in Diabetes Mellitus」(28 August, 1997)というシステマティックレビューがあった。そこでは糖尿病合併高血圧症患者に対しては、比較的安価な β 遮断薬や利尿剤による治療を行うならば心血管事故を36%(95%信頼区間; 0.50-0.82)減少させることができると示されていた。

以上を踏まえ今後、我々は糖尿病合併高血圧症患者に対する最適な治療戦略を考案するつもりだが、特にACE阻害剤を他のどのような降圧剤とどのように併用させて血圧を適正値にまで下げていけばいいのかを医療経済的な観点も取り入れて考察していく予定である。

結論

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）治療は、ACE阻害剤治療よりも致死的・非致死的心血管イベントリスクを増加させることが判明した。

しかし、致死的・非致死的心血管障害を増加させるか否かについては、その可能性はあるものの統計的有意差は見出せず更なる検証が必要であることが明らかになった。

糖尿病合併高血圧患者の治療については、糖尿病性腎症の進展抑制効果もあわせて考え、ACE阻害剤をはじめとし、ACE阻害剤単独で十分な降圧が得られない場合には他の降圧剤（注；カルシウム拮抗剤の場合は長時間作用型に限る）を少量ずつ併用させて血圧を適正値にまで下げていくという治療戦略が現時点では妥当であろう。

少なくとも長時間作用型といえどもカルシウム拮抗剤（長時間作用型）だけを大量に増量して降圧することは避けることが望ましい。

(表)

合併する危険因子、標的臓器障害ごとにみたわが国における各降圧薬の処方頻度 (%)

年齢 (歳) 症例数	糖尿病			脳卒中			高脂血症		
	50~59	60~69	70~	50~59	60~69	70~	50~59	60~69	70~
利尿薬	36	10	21	22	9	26	22	11	21
β 遮断薬	43	36	23	56	39	9	45	40	23
ACE 阻害薬	43	31	32	63	32	22	37	23	28
Ca 拮抗薬	86	76	77	78	77	84	84	78	76

年齢 (歳) 症例数	虚血性心臓病			肥満			対照群		
	50~59	60~69	70~	50~59	60~69	70~	50~59	60~69	70~
利尿薬	15	7	29	30	13	24	25	11	7
β 遮断薬	60	40	21	51	48	18	50	54	21
ACE 阻害薬	45	22	21	37	20	28	17	18	14
Ca 拮抗薬	80	90	78	85	76	86	58	71	86

対照群は、高血圧以外の危険因子や標的臓器障害のまったくない患者

(参考) 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)で使用した選択論文の要約

1. J-MIND (Japan Multicenter investigation of the antihypertensive treatment for Nephropathy in Diabetics) 試験 (Medical Tribune, 14-15, 1/28, 1999年)

この研究は、高血圧合併2型糖尿病患者にニフェジピン持効錠またはACE阻害薬を投与し腎症の発症・進展に対する抑制効果を比較する prospective randomized comparative open clinical trialで、1993年4月に開始され、このほど全症例が2年の治療期間を終了したものである。J-MINDの目的は、高血圧を合併した2型糖尿病患者の腎症の発症・進展に及ぼすアダラートL錠(ニフェジピン持効薬)の臨床効果と安全性を、ACE阻害薬を対照薬として2年間にわたって検討することである。対象は、①血清クレアチニン 2.5mg/dl以下またはクレアチニン・クレアランス 30mg/分以上、②24時間尿における尿中アルブミン量 300mg/日以下または 200 μ g/分以下、③収縮期血圧 140mmHg以上かつ/または拡張期血圧 90mmHg以上、④1ヵ月以上の食事療法と薬物療法により血糖コントロールが安定、の各規準を満たす 468例であった。

この468例は、封筒法によりニフェジピン持効薬(N)群 242例と、ACE阻害薬(A)群 266例に無作為に割り付けられた。このうちITT解析の対象となったのは、除外例を除くN群 228例とA群 208例である。患者背景を比較すると、男女比、年齢、血圧値、空腹時血糖、HbA_{1c}などはいずれも両群間で有意差が認められなかった。また、高血圧の重症度や罹病期間、糖尿病の罹病期間、合併症の頻度、治療法、腎機能の諸指標に関しても両群間で差はなかった。

2、ABCD試験(NEJM 338; 645-652, 1998)

ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) 試験は、NIDDM患者の合併症の発症と増悪に関して中程度の血圧コントロール(拡張期血圧 80~89mmHg)と強力な降圧(同 75mmHg)のどちらがよいかを無作為化比較試験で検証する進行中の試験である。ここでの報告はサブグループの高血圧を伴っている患者の二次エンドポイント(心筋梗塞)についての報告である。

拡張期血圧 90mmHg以上の高血圧を伴った NIDDM 患者 470 人をカルシウム拮抗剤ニソルジピン群(235人)とACE阻害薬エナラプリル群(235人)を5年間追跡している。両群の試験開始時の男女比、年齢、人種、冠動脈疾患の家族歴、糖尿病の罹病期間、血圧値、空腹時血糖、糖化ヘモグロビン、血清脂質、喫煙状態などはほとんど同じであった。

両群は同じような血圧、血糖と血清脂質および喫煙習慣のコントロール状態であった。エナラプリル群のほうがニソルジピン群に比較して心筋梗塞の発症が有意に少なかった(非致死性心筋梗塞 p=0.001; 致死性および非致死性心筋梗塞 p=0.001)。生存率について Kaplan-Meier

法で比較すると、エナラプリル群とニソルジピン群の間に初期の段階からすでに有意に差が
いていた ($p < 0.001$)。

3、FACET 試験 (Diab Care 21; 597-603, 1998)

ABCD 試験と同じように NIDDM で高血圧を伴った患者を ACE 阻害薬とジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤で治療し、心臓血管系疾患の発症を比較した試験が FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial) 試験である。この試験に参加した患者の高血圧の範囲は収縮期血圧 90mmHg 以上のどちらかであり、高血圧の持続期間は 1 年以内であった。冠動脈疾患あるいは脳卒中の既往がある患者、血清クレアチニン 1.5mg/dl 以上、アルブミン尿 2.4mg/時間以上あるいは抗高脂血症薬、アスピリン、 β 遮断薬と利尿薬以外の降圧薬の内服患者は除外されている。380 人の患者が無作為に ACE 阻害薬フォシノプリル群 (189 人) とカルシウム拮抗剤アムロジピン群 (191 人) に分けられ、3.5 年追跡された。試験開始時の両群の年齢、男女比、NIDDM の罹病期間、喫煙状態、血圧値、クレアチニン、血糖値などの血液検査成績は同じであった。

フォシノプリルは 20mg/日、アムロジピンは 10mg/日で、目標降圧は収縮期血圧 140mmHg 以下と拡張期血圧 90mmHg 以下に、あるいは収縮期血圧が 161mmHg 以上か拡張期血圧が 111mmHg 以上の場合にはどちらも 20mmHg 以上の降圧を図ることである。もし単独療法で目標降圧が得られない時には、フォシノプリルの場合にはアムロジピンを、アムロジピンの場合にはフォシノプリルを加える。

血圧をコントロールするために、フォシノプリル群では 30.7%の患者にアムロジピンが加えられた。一方、アムロジピン群では 26.2%の患者にフォシノプリルが追加された。最終時点でのフォシノプリル群の血圧は 170/95mmHg から 157/88mmHg へと下降した。試験終了時の血清総コレステロール、HDL コレステロール、HbA_{1c}、空腹時血糖と血漿インスリンに関しては両群間に差はなかった。急性心筋梗塞、脳卒中と狭心症による入院はフォシノプリル群がアムロジピン群よりも有意に少なかった ($p=0.03$)。フォシノプリル単独群 (131 人)、アムロジピン単独群 (141 人) と両薬剤の併用群 (108 人) における上記主要心臓血管系疾患の発症は、それぞれ 10 例、27 例と 4 例であった。アムロジピン単独群に比較して、主要心臓血管系疾患発症のリスクはフォシノプリル単独群 ($p=0.008$) と両薬剤併用群 ($p=0.001$) で有意に減少した。フォシノプリル群とアムロジピン群の生化学的にみた糖代謝や脂質代謝への影響は同じにもかかわらず、ACE 阻害薬の方がカルシウム拮抗剤よりも主要心臓血管系疾患の発症に対するリスクが低いことが示された。