

## 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）

最近、従来の病態生理学に基づいた疾病特異的尺度や5年生存率といった尺度に加えて患者のQOLも同時に評価する必要性が提唱されている。

そこで、我々は、カルシウム拮抗剤治療を受けた患者のQOL（生活の質）評価に関する論文のメタアナリシスも施行しようとした。

#### （方法）

##### 1. 研究仮説の提示；

「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）」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となる。）ちなみに、検索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), quality of life（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の結果

検索・収集・選択した論文の質の評価を主任及び共同研究者が互いに独立し行い、その後の委員会で検討した。

論文選択基準；「合併症のない高血圧症患者対象。エンドポイントはカルシウム拮抗剤（長時間作用型）治療における治療前・治療中・治療後のQOL。QOLの定義が明確になされているもの。科学的に妥当性のあるQOL測定指標が用いられてQOLが測定されているもの。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QOL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。」

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前・治療中・治療後のQOL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。

評価結果；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 QOL（生活の質）評価に関する論文のメタアナリシスを行なうことに対する疑義。

本研究では、論文選択基準を既述のように設定して論文を選択し、質の評価を行った。

しかし、この条件を満たす論文はごく少数で、しかも各論文の QOL 評価項目が一定していない。したがって現時点では、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 QOL 論文のメタアナリシスを行なうことは妥当ではないとの結論を出さざるを得ない。

Hunt は、無作為化比較試験により、1989～1995年のあいだにおこなわれた降圧薬の QOL への影響をおもな end-point とした 25 の論文について批判を加えている<sup>(1)</sup>。

まず、彼は多くの論文では QOL の定義がなされていないこと、そして多施設・多国籍の研究において得られた結論に科学的な信頼性を見出すことができるのか疑問であると述べた。さらに、使用された方法の確実性と信頼性、調査の施行の方法、データ処理法、得られた結果の解釈の妥当性や正当性に関して検討した結果、検討された 25 論文のうち一つとして降圧薬が QOL に与える影響を弁別する能力ありとする主張を十分に正当化しうるものはなかったと結論している。我々も彼の意見にほぼ同意する。

降圧剤の最適処方戦略を立てる際に患者の QOL を考慮することは重要であると思われる。

しかし、現時点では降圧剤に関する QOL 論文のメタアナリシス結果を降圧剤の最適処方戦略を立てる際の参照情報として利用することよりも、科学的に妥当性の証明された QOL 測定指標を作成し、それに基づく QOL 測定を行い、その結果を参照情報として利用することが妥当であると思われる。

我々は、科学的に妥当性の証明された QOL 測定指標（日本版 HUI）の開発に取り組んでいるが、完成次第、臨床応用する予定である。

以下では、参考までに QOL 論文のレビューを示した。

#### （参考）

ACE 阻害薬あるいは AII 受容体拮抗薬とカルシウム拮抗剤治療の QOL 評価

Omvik らは、無作為化比較試験で 461 人の患者をアムロジピン（カルシウム拮抗剤）とエナラプリル（ACE 阻害薬）に割りつけ 1 年間にわたり治療した。QOL は両群ともよく保持された。アムロジピン群はさらに 2 年間フォローされ安定した降圧と安全性、QOL の保持が確認された<sup>(2)</sup>。

また、Oparil らは、190 人の高血圧患者を無作為化比較試験でアンジオテンシン（A）II 受容体拮抗薬ロサルタンとアムロジピンに割りつけ、有効な降圧が得られるまで増量と必要に応じて利尿薬の併用を行い 12 週にわたって治療した。両群の降圧はほぼ同等、副作用はアムロジピン群で浮腫が高率にみられたが治療中止に至った例はともに 4% の低率であった。QOL の評

価では両群間に有意差はなかった。ロサルタンが浮腫という副作用のない点でアムロジピンより優れているとの結論である<sup>(3)</sup>。

また、Weir らは、223 人の高血圧患者を無作為化比較試験で AII 受容体拮抗薬ロサルタンとニフェジピン徐放錠に割りつけ、有効な降圧が得られるまで増量と必要に応じて利尿薬の併用を行い 12 週にわたって治療した。両群の降圧はほぼ同等、副作用はニフェジピン群で浮腫が高率にみられたが治療中止に至った例はロサルタン (5%)、ニフェジピン (12%) であった。QOL の評価では両群間に有意差はなかった。ロサルタンが浮腫という副作用のない点でニフェジピンにまさっているとの報告であった<sup>(4)</sup>。これらの研究は新しい AII 受容体拮抗薬と、現在最も高頻度に使用されているカルシウム拮抗剤とを比較し、前者がよりすぐれていることを示している。

1. Hunt, S. M. : quality of life claims in trials of antihypertensive therapy. Qual. Life Res. 6 : 185-191, 1997
2. Omvik, P., Herland, O. B., Thaulow, E et al. : Evaluation and quality-of-life assessment of amlodipine and enalapril in patients with hypertension. J. Hun. Hypertens. 9(suppl.1) : S17-S24, 1995
3. Oparil, S., Barr, E., Elkins, M. et al. : Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension. Clin. Ther. 18 : 608-625, 1996,
4. Weir, M. R., Elkins, M., Liss, C. et al. : Efficacy, tolerability, and quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus nifedipine GITS in patients with essential hypertension. Clin. Ther. 18 : 411-428, 1996

## 研究報告の総括

### (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について

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。

今後は、合併症のない高血圧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。

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。

### (2) 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）について

今回の分析で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2.25倍、致命的・非致命的心血管イベントリスクを有意に増加させることが判明した。（95%信頼区間；1.45-3.48）

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。

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 $\beta$ 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%（9

5%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。

### (3) 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

我々は、カルシウム拮抗剤を投与された患者のQOL(生活の質)評価に関する論文のメタアナリシスも施行しようとした。しかし、我々の設定した論文選択基準を満たす論文は、ごく少数で、しかも各論文のQOL評価項目が一定していなかった。

したがって現時点では、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QOL論文のメタアナリシスを行うことは妥当ではないとの結論を出さざるを得なかった。

降圧剤の最適処方戦略を立てる際に患者のQOLを考慮することは重要である。

しかし、現時点では降圧剤に関するQOL論文のメタアナリシス結果を降圧剤の最適処方戦略を立てる際の参照情報として利用することよりも、科学的に妥当性の証明されたQOL測定指標を作成し、それに基づくQOL測定を行い、その結果を参照情報として利用することが妥当であると思われた。

我々は、科学的に妥当性の証明されたQOL測定指標(日本版HUI)の開発に取り組んでいるが、完成次第、臨床応用する予定である。

### (研究全体の総括)

本研究事業は、高血圧症患者に対するカルシウム拮抗剤治療の有効性を評価するために実施されたメタアナリシスだが、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した点では国内的・国際的に最初の研究であった。

今回の研究から得られた重要な知見は、診療報酬決定などの医療政策意思決定の際に、あるいは循環器医療に携わる臨床家のための診療ガイドライン策定の際に有用な参照情報となりうると思われる。

また、今後の我が国の国民の保健・医療・福祉の向上のためには、Evidence based medicine (EBM: 根拠に基づいた医療)を推進する必要があるが、我が国においてEBMは欧米諸国ほどには浸透していない。本研究事業の成果は、我が国の循環器医療分野におけるEBMを推進するための端緒を切り開くものとなりうるであろう。





厚  
K