

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための無作為化臨床試験

平成15年度～平成16年度 総合研究報告書

主任研究者 植田 真一郎

平成17（2005）年 3月

目 次

I. 総合研究報告 高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための 無作為化臨床試験に関する研究	1
II. 研究成果に関する一覧表	27
III. 研究成果の刊行物・別刷	29

高齢者高血圧患者における降圧利尿薬の安全性に関するランダム化臨床試験

主任研究者 植田 真一郎 琉球大学大学院医学研究科薬物作用制御学 教授

分担研究者 島本和明（札幌医科大学 教授） 瀧下修一（琉球大学教授） 河野雄平（国立循環器病センター 腎臓高血圧部門部長） 福井次矢（聖路加国際病院副院長） 津谷喜一郎（東京大学教授） 森本剛（京都大学助手） 桑木宏美（大阪大学助教授） 檜垣実男（愛媛大学教授） 宮川政昭（宮川内科小児科医院院長） 梅村敏（横浜市立大学教授） 東幸仁（広島大学講師） 安成憲一（大阪市立大学講師） 松岡秀洋（久留米大学助教授）

研究要旨：降圧利尿薬はこれまで多くの臨床試験から特に高齢者高血圧において脳卒中予防に優れた降圧薬であることが示唆されるが、十分に使用されているとは言い難い状況である。その理由のひとつは安全性、すなわち代謝面での副作用への懸念である。高齢者高血圧における脳卒中リスク軽減のためにも降圧利尿薬の安全性、降圧効果、費用対効果を臨床試験により確認し、その結果を広く啓蒙する必要がある。そのような背景から本研究は開始された。まず医師主導型臨床試験を行うにあたっての基盤整備からはじめた。試験事務局の設置、研究計画書やCRFの作成、CRCの育成、登録センターの設置等を行い試験を開始し、その後CRCの派遣を行い、症例登録をすすめている。同時に利尿薬に関する個別治療の確立のために関連する遺伝子多型の研究、心血管リスクをより詳細に評価できるようにさまざまな代替エンドポイントの研究も同時にサブスタディとして進行している。本研究および実施のための基盤整備、評価項目の検討、得られた結果からさらに個人差を重んじた治療へ発展させるための遺伝子研究は今後本邦において適切な降圧利尿薬療法を確立するために必要である。

A 研究目的

A.1 降圧利尿薬研究の背景

A.1.1 降圧利尿薬の高齢者本態性高血圧における主要降圧薬としての妥当性

1967年に発表されたVA studyは拡張期血圧115~129 mmHgの高血圧患者において薬物療法による降圧が心血管合併症を減少させることを初めて示した。これ以降、より軽症の高血圧での降圧の妥当性、降圧薬による予後の差異（特に降圧利尿薬、β遮断薬と新しい降圧薬の比較）、高齢者における降圧の妥当性、適切な降圧の程度などに関する試験が行われ、その結果は今日Joint National Committee(JNC)、WHO-ISH、British Hypertension Society (BHS) および日本高血圧学会のガイドラインに反映されている。降圧利尿薬はそのほとんどの試験で用いられ、特に高齢者高血圧患者の心血管合併症を減少させることからいずれのガイドラインにおいても他剤と共に第一選択薬（主要降圧薬）として推奨されている。

A.1.1.1. プラセボを対照とした降圧利尿薬の臨床試験から

Australian national blood pressure study では拡張期血圧95~110 mmHgの高血圧患者においてプラセボと降圧利尿薬を比較したが、致死的心血管系イベント及び総心血管系イベントの減少(18 vs. 8 および 168 vs. 138、総患者数 3427名)が認められた。

MRC mild hypertension trial では拡張期血圧が90~109 mmHgの35歳から65歳までの軽症高血圧患者において降圧利尿薬群（ベンドロフルアザイド）ではプラセボ群に比べ、有意に脳卒中が減少した(18/4500 vs. 106/9000、約60%の減少)。しかし、冠動脈イベントは減少せず、総死亡率も差はなかった。ただしMRC研究は参加した患者が糖尿病患者の除外などにより比較的低リスクであり、心血管系イベントの総数が少ないため、短期間では治療による予防効果を検討するには不適切であったかもしれない。また高用量の利尿薬が用いられ、副作用による脱落が多い。またこの研究の結果から、利尿薬の代謝への悪影響が降圧効果による心血管リスク軽減を相殺する

という仮説が生まれた。

一方、高齢者ではリスクが高く、総イベントが多いためより明瞭な結果が得られている。老年者収縮期性高血圧を対象とした SHEP 研究では現在のような低用量が用いられ、プラセボと比較して脳卒中は 37%減少し、総心血管系イベントも減少した。MRC 高齢高血圧研究でも同様の結果が得られており、同じく高齢者高血圧を対象としプラセボと Ca 拮抗薬との比較試験である Syst-eur や Syst-china と比較しても遜色ない。

総じて降圧利尿薬はプラセボとの比較において、特に高齢者において脳卒中の予防効果は明らかであり、疫学研究から期待される成績には達しないものの、高齢者では低用量で冠動脈疾患の減少も認められている。SHEP 研究のサブ解析では糖尿病を伴う高血圧患者においてすら低用量では予後を改善する可能性が示唆されている。

A.1.1.2 降圧利尿薬と他剤の比較試験から

近年ではプラセボとの比較は不可能となり、従来の降圧利尿薬およびβ遮断薬と新しいカルシウム拮抗薬、ACE阻害薬の比較が行われている。しかし結論から言えば、現在のところ降圧薬間に真のエンドポイントに関して明らかに差があるとした研究はない。実際降圧薬の優劣は、遺伝、環境因子共に多様な背景を持つ患者において適切な降圧目標を達成するには最優先される問題ではない。また半数以上の患者では降圧薬は単独ではなく併用が必要である。

CAPP 研究では、ACE 阻害薬と利尿薬/β遮断薬が比較されたが、ランダム化の失敗により信頼性に欠ける。

STOP2 研究では高齢者高血圧を対象とし、ACE 阻害薬またはカルシウム拮抗薬と利尿薬/β遮断薬を比較したが心血管死に関して差はなかった。

INSIGHT 研究ではカルシウム拮抗薬ニフェジピンと降圧利尿薬の比較を行ったが心血管系イベントに関して両群間に差はなかった。

WHO によるこれらの研究のメタアナリシスでも予後に関する降圧薬間の明らかな差はないとされた。

ALLHAT 研究は降圧利尿薬と ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬を比較したものであるが、一次エンドポイントである冠動脈疾患による死亡および非致死性心筋梗塞は 3 群間に差はなかった。いくつかの二次エンドポイントでは差が生じたものがあるが、患者背景、エンドポイント判定基準、

プロトコール（特に併用薬）などに問題があり解釈は簡単ではない。

日本人でのカルシウム拮抗薬降圧利尿薬の比較においても心血管系イベントに差はない。

結局、これまでの試験からは心血管系イベントの抑制に関してある薬剤が不利または有利とする十分な根拠はない。併用による降圧治療が原則とされるならば単独の薬剤間の比較は臨床的にさほど大きな意義はないと考えられる。

A.1.2. 併用薬としての降圧利尿薬の妥当性

高齢者にとって脳卒中の一次、二次予防は重様な問題である。最近報告された二つの研究は降圧利尿薬の併用が高齢者の心血管系イベント、特に脳卒中の減少に有効であることを強く示唆する。

Progress 研究は降圧利尿薬併用の高齢者における脳卒中二次予防における有効性を初めて明らかにした。脳卒中のリスク低下は ACE 阻害薬単独群でわずか 5% (95%CI:0.77, 1.19)であったが、利尿薬併用群では 47% (95%CI:0.46, 0.70) に達した。血圧低下は ACE 阻害薬単独群で 5/3 mmHg、利尿薬併用群で 12/5 mmHg と利尿薬併用による降圧効果の増強が脳卒中の二次予防に有効であった可能性がある。

患者の平均年齢 65 才の LIFE 研究では AT1 拮抗薬ロサルタンは単独では有効な降圧効果が得られず、約 8 割で降圧利尿薬を併用していた。この試験では AT1 拮抗薬と降圧利尿薬の併用はβ遮断薬と降圧利尿薬との併用よりも脳卒中の減少において有効であると結論された。

心血管病一次予防に関して併用の有効性そのものを証明した研究はないが、その他にもいくつかの血圧をエンドポイントとした研究や臨床薬理学的研究は、利尿薬併用は高齢者において適切な血圧コントロール達成を通して心血管系イベントを間接的に減少させる可能性を示唆している。

A 1.3. 降圧利尿薬の使用頻度の減少の理由

これまで述べた降圧利尿薬のエビデンスは実際の臨床現場に反映されているであろうか？

荻原らの調査 (1993) によると高齢者高血圧の第一次選択薬とすべき薬剤としてはカルシウム拮抗薬 (95%) ACE 阻害薬(71%)について降圧利尿薬があげられており (42%)、併用薬として使用すると答えたものは 64%にのぼる。しかし合併症を有する老年者高血圧において使用される割合はカルシウム拮抗薬(90%以上)や ACE 阻害薬

(70-80%)に比べると遥かに少なく 10-20%に留まっている。

この荻原らのアンケートは 2 剤以上回答可能であり、直接には比較できないが、アメリカの 1995 年の調査では、高齢者高血圧に対して第一選択薬としてやはりカルシウム拮抗薬が高頻度に処方され(41%)ついて ACE 阻害薬(24%)、降圧利尿薬は 10%に過ぎなかった。これは心不全や糖尿病などを除いても変わらなかった。降圧利尿薬は 1991 年に比べ減少しており(22%から 10%)、カルシウム拮抗薬は増加していた(28%から 41%)。いずれにしてもエビデンスから推測されるよりも降圧利尿薬の処方される頻度は低いと考えられる。

降圧利尿薬の処方が減少している理由の一つに、逆説的であるが、安価であるが故に媒体による宣伝が少ないことがあげられる。

Wang らの研究によると 1985 年から 1995 年にかけてカルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬の医学雑誌における宣伝は著明に増加したが、利尿薬と β 遮断薬の広告は消滅した。このことが一般医の降圧薬の処方に影響している可能性は大きい。

また日本においては国民皆保険制度のもと、患者側にもコスト意識が希薄であった。しかし現在負担も増え、実際 2001 年の週刊誌にも降圧薬の価格に関する記事が掲載された。

もう一つの大きな理由はおそらく副作用に対する懸念であろう。臨床試験の結果から、脳卒中に比べ冠動脈疾患の減少が疫学的研究により予想されるほどではなかった理由は降圧利尿薬(および β 遮断薬)が糖、脂質、電解質に悪影響を及ぼすことにあると考えられた。実際 MRC 研究の時代には高用量の降圧利尿薬が用いられ、代謝系の副作用の発現率も高かった。MRC 研究では男性高血圧患者においては経過中 7.7% で耐糖能の悪化を来し、12.8% に痛風、12.6% に性的不能が出現した。このような副作用発現に対する危惧が降圧利尿薬の選択が減少している大きな理由の一つであろう。低用量ではさほど副作用の発生は多くないことが示されていてもそのエビデンスが臨床現場で使用されていないことになる。特に日本においては低用量の降圧利尿薬に関する試験はなく、従って日本人における副作用に関する情報はなく、使用の減少を招いていると考えられる。

A 1.4. 降圧利尿薬の副作用に関する考察

A 1.4.1 降圧利尿薬使用は糖尿病発生のリスク

ファクターか?

高用量の降圧利尿薬では糖尿病の発生をはじめ種々の代謝面の副作用が報告されている。しかし低用量では必ずしもそうではない。

SHEP 研究によると高齢者の収縮期性高血圧において糖尿病は 3 年間の観察期間中に利尿薬群で 1631 名中 140 例(8.6%)、プラセボ群でも 1578 名中 118 名(7.5%)に発症し有意差はなかった。

11855 名の血糖降下療法を開始した患者においても降圧薬服用は有意な危険因子であったが、降圧薬間でのリスクの差は認めなかった。

12550 名の高血圧患者における前向き研究では、高血圧自体が新たな糖尿病発症のリスクになるが、降圧利尿薬そのものはリスクとならないと報告された。

高齢者高血圧における後ろ向き研究では降圧薬を服用していない患者に比べ β 遮断薬、利尿薬を服用している患者では 2 型糖尿病の発生が多かった(31/240 vs. 15/240)。しかしこの研究はランダム化を行ったコントロールされた臨床試験ではなく、利尿薬の投与量も不明で、対象者も少なく、インスリン感受性をあらわすマーカーの基礎値において既に差が認められるため信頼性を欠く。

CAPPP 研究ではカプトプリルと β 遮断薬、利尿薬などいわゆる conventional therapy を比較したが、糖尿病の発生は前者でやや少なかった(337/5492 vs. 380/5493、relative risk の CI は境界域(0.74-0.99))。しかし ACE 阻害薬と降圧利尿薬はむしろ併用されることが多く、このような 2 剤の比較は臨床的にあまり意味をなさない。

INSIGHT 研究ではカルシウム拮抗薬と降圧利尿薬を比較し、糖尿病の発生は降圧利尿薬群が多かったが(137/3164 vs. 96/3147)、この研究のプロトコールは基本的に降圧利尿薬とカルシウム拮抗薬の単独治療を比較したもので、ヒドロクロロサイアザイドは 25mg で開始され、効果不十分であれば増量し、その後基本的に β 遮断薬を併用している。ヒドロクロロサイアザイドは 25mg 以上から代謝系副作用は増えるが、降圧効果は 12.5 mg と変わらないとされるため、この使用法は現在では適切ではないと考えられる。従ってより少量の併用療法ではこのような糖尿病発生の差は生じない可能性がある。

日本においてはトリクロルメサイアザイドとカルシウム拮抗薬ニカルジピンとの比較試験が行われたが、この試験も厳密な単独治療の比較であり、トリクロルメサイアザイドが 40% の患者において 4mg まで増量されている。結果として新たな糖尿病は利尿薬群で 210 名中 4 名に発生し、ニ

カルジピン群では発生がなかったが、できればより多い対象者において、降圧利尿薬は少量併用の形で比較すべきであると考えられる。

利尿薬を用いた臨床試験における糖尿病の発生についてまとめた表を下に示す。いずれの臨床試験においても降圧利尿薬群で糖尿病の発生がやや多い傾向にあるが、高用量の使用 (INSIGHT、NICS-EH) 不適切な併用薬 (ALLHAT、SHEP) などの問題がある。低用量でより適切な併用薬を使用した上での検討が望ましい。

研究名	糖尿病 (%)		
	利尿薬 または β遮断薬	プラセボ または ACEI、 CA	
SHEP	140/163 1 (8.6)	118/157 8 (7.5)	(diuretics vs placebo)
CAPP	380/549 3 (6.9)	337/549 2 (6.1)	("conventional" vs ACEI)
NORDIL	251/547 1 (4.6)	216/541 0 (4.0)	("conventional" vs CA)
STOP-2	252/221 3 (11.4)	467/440 4 (10.6)	("conventional" vs CA/ACEI)
INSIGHT	137/316 4 (4.3)	96/3147 (3.0)	(diuretics vs nifedipine)
NICS-EH	4/210 (0.2)	0/204 (0)	(diuretics vs nicardipine)
ALLHAT	302/260 6 (11.6)	154/156 7 (9.8)	(diuretics vs amlodipine)
		119/146 4 (8.1)	vs lisinopril)

平均年齢は SHEP 71.6 才、CAPP 52 才、NORDIL 60 才、STOP-2 76 才、INSIGHT は明記されていないが 60-65 才か。NICS-EH では 70 才。

SHEP、ALLHAT は低用～中等量、INSIGHT、NICS-EH は中等～高用量。INSIGHT の報告には糖尿病とは別に高血糖の出現が記載されており、これは利尿薬群で 7.7%、ニフェジピン群で 5.6%。

報告によるばらつきはおそらく年齢 (高齢者ほど発症率が高い) 併用薬 (β遮断薬)、診断基準 (多

くは随時血糖 > 11.0 mmol/L か血糖降下療法の開始) の違いなどによると思われる。

参考資料として、ロサルタン/低用量利尿薬とアテノロール/低用量利尿薬の比較を行った LIFE 研究では前者で 6%、後者で 8% の新たな糖尿病の発生があった。

A.1.4.2 降圧利尿薬と血糖値/インスリン感受性

観察期間内に糖尿病が発生しなくても、インスリン感受性や血糖値上昇などいけば糖尿病発症の surrogate endpoint は降圧利尿薬よりどのような影響を受けるであろうか? 特にインスリン感受性はそれ自体が心血管リスクとなり得るため重要である。降圧利尿薬のインスリン感受性に及ぼす影響はエビデンスレベルの高い (二重盲検クロスオーバー法の使用やグルコースクランプ法による測定) いくつかの研究において検討されているが、対象患者は少数でいずれも観察期間は短い。

本態性高血圧患者において高用量の利尿薬 (ベンドロフルアザイド 5 mg/day) はインスリン感受性を悪化させるが低用量 (同 1.25 mg/day) では影響がないとされる。高用量では肝臓における糖産生を増強する可能性が示唆されている。また 2 型糖尿病を合併する場合は ACE 阻害薬との併用時 (中等量 2.5 mg) でもインスリン感受性を低下させることが示唆されている。

血糖値に関しては最近の 9 つの臨床試験に基づいた総説によるとヒドロクロロサイアザイド 12.5 mg 投与後、血糖値には統計学的、臨床的にも有意な影響は認められなかったとされる。また Carlson らの研究によれば降圧利尿薬の血糖値上昇作用は他の代謝 (カリウムや尿酸) への影響と同様に用量依存性で、ベンドロフルアザイドで 10 mg/day では明らかに血糖を上昇させるが 1.25 mg/day では認められない。ただしこれらの研究も比較的短期間の観察 (4 週から 12 週) によるものである。

長期観察を行った SHEP 研究によれば 3 年間の低用量クロルタリドン (12.5 - 25 mg/day) 投与後の血糖値はプラセボ投与後に比較すると有意に高かったが (105.7 vs. 102.2 mg/dL) 冠動脈疾患発症は 33% 減少しており研究者らは臨床的な意義はないと結論している。興味深いことに投与開始後 1 年の血糖値の上昇はプラセボ投与群と利尿薬群の間に有意差が認められるが、その後の差は消失している。最近発表になった ALLHAT 研究

でも投与開始4年後の血糖値はカルシウム拮抗薬群とは差がなく、ACE 阻害薬群に比べると有意に高値であった。しかし差は SHEP 研究と同様でやはりわずかであった (104.4 vs. 100.5 mg/dL)。尿酸やコレステロール、カリウムに関しても同様の結果が得られており、これは利尿薬の代謝への影響は初期に認められるが長期にわたって進行するものではなく、最初の1年間の観察が重要であることを示唆している。

比較的若年の軽症高血圧を対象とした TOMHS 研究では生活習慣指導を行っている場合、少量の降圧利尿薬による代謝への影響は認められないと報告している。

糖尿病発生の検討のためにはインスリン感受性の測定は有意義であると考えられる。しかし本研究では比較的多くの対象患者を必要とすること、多くの一般内科医の参加を必要とすることなどから HOMA 指数を用いるが、クランプ法を用いた詳細な検討もサブ研究として予定している。

A.1.4.3 高血圧患者における糖尿病発生の予測因子は何か？

多くの研究は先述したようにまず高血圧患者であることそのものが糖尿病発生の危険因子であるとしている。

Samuelsson らは主に降圧利尿薬とβ遮断薬で治療されている高血圧患者 686 名を 15 年間フォローアップし、糖尿病発生の予測因子を求めた。このコホートでは 1 年間に 1.3% ずつの新たな糖尿病の発生をみたが、降圧利尿薬は危険因子とはならず BMI が最も強力な予測因子とされている。

同様の結果は 65 才以上の 2737 名のボストンの住民を対象としたコホート研究でも見られた。ここでも降圧利尿薬は糖尿病発症のリスクとならず、やはり BMI、低い身体活動性などが予測因子とされた。

また Mykkanen ら および Rajal らの研究ではその他にインスリン感受性に関する基礎値や 2h-OGTT の結果が 2 型糖尿病発生の予測因子となり得ることを示唆している。

結局降圧薬の種類よりも、治療中の生活習慣の改善が糖尿病発生予防にも最も重要である可能性が高い。

A.1.4.4 降圧利尿薬と痛風の発生

降圧利尿薬は用量依存性に血清尿酸値を上昇させる。低用量でも軽度上昇し、ある程度の規模の研究であれば統計学的には有意差が生ずる (SHEP 研究では 1mg/dL)。しかし臨床的な観点からはこの上昇が 1) 痛風の発生に関与するか？、2) 心血管リスクを増強するか？の 2 点から考察する必要がある。MRC 研究では高用量(ベンドロフルアザイド 10 mg、現在では 1.25mg で有効であることが示されている)の利尿薬群で約 5% の痛風の発生(プラセボ群では約 0.4%)があり、離脱の 2 番目に多い原因となっている。以前の臨床試験では用いられた量よりは少ないものの、25mg または 50 mg (ベンドロフルアザイド換算で 2.5 mg から 5mg) のヒドロクロロサイアザイドサイアザイドを使用した INSIGHT 研究では利尿薬群で 2.1%、カルシウム拮抗薬群で 1.3% と MRC 研究よりは少ない発生となっている。Gurwitz らは約 1 万人を対象としたコホート研究からヒドロクロロサイアザイド 25mg 以上の服用は新たな抗痛風治療開始にリスクになるが、12.5mg 以下ではリスクにならないと報告した。この結果は MRC 研究や INSIGHT 研究の結果や降圧利尿薬による血清尿酸値上昇の用量依存性に矛盾しない。他の研究でも痛風発生の危険因子として低用量であれば利尿薬よりもむしろ男性の高血圧患者、アルコール摂取、BMI 高値、低下した腎機能などが示唆されている。2) に関しては、高尿酸血症は様々な心血管危険因子と同時に認められることが多く、単独での危険因子としての評価は難しい。26 年間の経過を追ったフラミンガム研究でも高尿酸血症は単独では心血管危険因子とはならないと報告されている。

A.1.4.5 降圧利尿薬と血清カリウム値

降圧利尿薬によるカリウム値の低下もやはり用量依存性である。ベンドロフルアザイドを 12 週間投与後、カリウムは 10 mg で 0.54 mmol/L 低下したが 1.25 mg では 0.25 mmol/L 低下 (プラセボと比較して有意差無し) に留まった。同様にヒドロクロロサイアザイド 12.5 mg の 4 週間から 12 週間の投与では血清カリウム値はプラセボ群またはベースラインと有意差なく、逆に 25mg 以上では有意なカリウムの低下 (0.2-0.7 mmol/L) を認めた。これらは比較的少ない対象者での試験であるが、4000 人以上の老齢者を対象とした SHEP 研究では 12.5 または 25mg のクロルタリドン投与によりプラセボと比較してカリウムは

0.4 mmol/L 低下している。問題はこの低下が心血管リスクに影響するかどうかである。カリウムの低下は降圧利尿薬による血糖値の上昇にインスリン分泌の低下を介して関与している可能性があり、また催不整脈作用も示唆されている。実際 SHEP 研究でも血清カリウム値が 3.5mmol/L 以下の群では心血管リスクの軽減が見られなかったとされる。ALLHAT 研究でも利尿薬群と他の治療群とのカリウム値の差は 0.2-3mmol/L 程度であるが、カリウム値 3.5 mmol/L 以下の割合は 2 年目には 12.8%に達する。カリウム低下は 2-4 週間後には新たな定常状態となり、その後安定するとされる。実際 SHEP 研究でも 1 年目と 3 年目のカリウム値に差はなく、重篤な(<3.5 mmol/L)低カリウム血症もほぼ 1 年以内に生じているため、投与初期のカリウムの管理が重要であろう。結局、低用量の降圧利尿薬によるカリウムの低下は平均すれば軽微であるが、重篤なものも生じる可能性はあり、投与初期の注意深い観察が必要である。

A.1.4.6 降圧利尿薬と勃起障害

TOMHS 研究では低用量のクロルタリドンでも勃起障害の出現頻度は多剤に比べると 2 年後の時点で有意に多く (17.1%に発生、プラセボ群では 8.1%)、4 年後は多剤との間に統計学的には差がないものの (18%、プラセボ群は 16%に増加、検出力は十分でない可能性がある) 多い傾向にある。高用量の同薬を用いた MRC 研究では 1 年に 1000 人あたり 12.6 人に出現したと報告されている。性的機能への影響が一次エンドポイントである TAIM 研究ではやはり低用量のクロルタリドンで勃起障害の悪化が 28% (プラセボ群で 3%、アテノロール群で 11%) が出現している。ただし、食事療法による減量でいくらか症状は改善したとされる。これらの研究から勃起障害に関しては用量依存性ではなく、低用量でも高用量と同程度に出現の可能性はある。前向き試験において日本人における出現の頻度を知る必要がある。

A.1.4.7. 降圧利尿薬と高脂血症

脂質代謝に対する降圧利尿薬の影響も用量依存性である可能性が強い。高用量では総コレステロールを 12mg/dL、中性脂肪を約 26mg/dL 上昇させると報告されている。

しかし、少人数 (9 から 65 名)、短期間の観察 (4 週から 16 週) ではあるが、少量投与では少なくとも臨床的に有意な上昇は認められていない。

SHEP 研究の解析では低用量の降圧利尿薬はプラセボと比較して投与開始後 1 年で総コレステロールを約 5 mg/dL 上昇させるがそれ以降はむしろ投与前の値にまで低下する。すなわち前述したような他の代謝系への影響と似た経過を辿る。HDL コレステロールへの影響についてはプラセボとの間に差はなかった。

中性脂肪に関しては、SHEP 研究においても高用量利尿薬とほぼ同程度に約 20 mg/dL の上昇が 1 年目で認められたが、その後の持続的な上昇はない。中性脂肪上昇は単独では独立した危険因子とは成り得ず、降圧薬開始後の中性脂肪上昇は冠動脈疾患の罹患率に影響しないと報告されている。しかし、中性脂肪の上昇はおそらくインスリン抵抗性発現の一部とも考えられ、血糖値と共に一年目の観察が重要であろう。

A.1.5. 本研究が日本において必要とされる理由

A.1.5.1 日本人における糖尿病の増加

1999 年の厚生労働省の「糖尿病実態調査」によると 1998 年の我が国の糖尿病患者は 690 万人、可能性の否定できない人を含めると 1370 万人にのぼるとされている。このように糖尿病が増加している理由として脂肪摂取量の増加や身体活動性の低下による肥満やインスリン感受性の低下があげられる。日本人は欧米人に比べ遺伝的にインスリン分泌能が低いため、インスリン抵抗性や肥満の存在が比較的容易に 2 型糖尿病の発症につながりやすいと考えられる。さらに最近の研究で、日本人は $\beta 3$ 遺伝子多型や PPAR γ 遺伝子多型などいわゆる *thrifty gene* を保有する率が高く、糖尿病の易発症性に関与している可能性がある。降圧利尿薬は欧米では低用量では糖尿病発症のリスクは低いと考えられているが、日本人ではこのような糖尿病の易発症性により、必ずしもそう言えない可能性がある。つまり、耐糖能に関する降圧利尿薬の用量反応曲線が日本人においては左へシフトしている可能性を否定できていない。塩分制限がインスリン感受性を悪化させるという日本人における報告もある。従って、日本人において低用量降圧利尿薬投与下の糖尿病の発生を

検討することは大きな臨床的意義があると考えられる。

A.1.5.2 日本人における塩分摂取量と降圧療法

日本人は塩分摂取量が多量で、平成8年度の調査でも1日13gと報告されている。昭和62年頃一旦減少したが近年再び増加している。おそらくこれは半製品や貯蔵品など塩分を味として感じ難い食品の増加によるものと考えられるが、このことはある意味で塩分摂取制限の困難さを示している。また日本人高血圧患者において食塩感受性と心血管合併症の関連を強く示唆する報告もある。従っていささか短絡的なきらいはあるものの、また理想的にはまず軽度の塩分制限を試みるべきであるが、降圧利尿薬（併用）によるナトリウム排泄は特に日本人高血圧患者において血圧コントロールおよび合併症の予防に有益である可能性がある。

A1.5.3 日本人における降圧利尿薬に関するデータの欠如

前述したように、欧米人高血圧患者における降圧利尿薬のデータは多いが、環境因子（塩分摂取量、食事内容など）、遺伝的因子（易糖尿病発症性、食塩感受性、レニンアンジオテンシン系活性など）の異なる日本人にあてはまらない可能性がある。日本人で行われた臨床試験はいくつかあるものの、現在の臨床現場を反映したような方法（降圧利尿薬は少量併用）でかつ、より多い患者における無作為化された研究によるデータが必要である。

A.1.5.4 日本における降圧療法の薬剤経済学的評価の重要性

現在日本の医療経済は危機に瀕しており、安全で効果的な医療を安価に提供することが必要とされている。また高血圧患者は30歳以上で3000万人にも達するとされ、薬剤経済学的なインパクトは大きい。降圧利尿薬は新しく開発された例えばアンジオテンシン受容体拮抗薬(1日440円)に比べ値段は約1/20(10円から20円)である。ただし、薬剤経済学的分析は薬剤コストのみでは評価できない。基本的には薬剤以外の直接コストや有害事象発生に伴う費用、労働生産性損失などを含めて算出されるべきである。本研究では比較

的リスクの少ない患者群での試験であり、観察期間も短いため、心血管系イベントを用いた評価はできない。しかし、複数の種類の降圧剤を比較し、糖尿病発生などについて同等性を述べることであれば薬剤経済学的評価を行なうことができ、また必要である。

A.1.5.5. 危険因子としての遺伝子解析の必要性

本態性高血圧の患者さんを降圧利尿薬使用群と非使用群にランダムに割り付け、糖尿病の発症、低カリウム血症の発症、痛風の発症、心血管イベントの発症、降圧効果などを比較することにより、「降圧利尿薬治療群」としての安全性、効果は評価できる。しかし個々の患者さんにとっては臨床試験で得られる治療群の平均値、群としての安全性は意味がなく、降圧利尿薬が自分にとって安全か否かがより重要である。この疑問に答えるには、例えば糖代謝に関連する遺伝子変異を持つ患者さんと持たない患者さんを、新規糖尿病の発症をエンドポイントとして両治療群において比較する必要がある。また遺伝子因子のみならず、環境因子や併用薬剤などの影響を総合的に評価する必要がある。これらの検討は、前向き、利尿薬使用、非使用を比較する無作為化臨床試験に遺伝子解析を組み込むことにより可能である。その結果を用いて将来1)降圧利尿薬の副作用、特に糖尿病発生に関する遺伝的危険因子の同定により安全な降圧利尿薬を用いた降圧療法が可能になる、2)心血管リスクを増大させる副作用発生の予防により、心血管イベント抑制をより効果的に行うことができる、3)遺伝的因子、環境因子を考慮した個別(オーダーメイド)降圧療法の確立に貢献できる。

A.1.6. まとめ

低用量の降圧利尿薬は糖脂質代謝および電解質代謝への影響は軽度であり、少なくとも糖尿病を合併していない本態性高血圧患者の降圧による心血管リスクの減少に有効である。しかし中には重篤な代謝の悪化(カリウムの低下など)を示す場合があり、特に投与初期の観察が必要である。高血圧そのものが糖尿病発生のリスクである可能性も強く、リスクが高い患者においては降圧利尿薬をさけることよりも、生活習慣の是正がおそらく重要である。

しかしこれらは殆ど欧米での臨床試験に基づ

いており、遺伝的因子（易糖尿病発症性、インスリン分泌低下）、環境因子（塩分摂取量）の異なる日本人での無作為化試験によるデータが必要である。利尿薬は安価であるが、真の薬剤経済学的分析を行なうためには有害事象発生に伴う費用などを算出する必要があり、そのためには無作為化前向き比較試験が適切である。

A 2 純粋な医師主導型臨床試験実施のための基盤整備の必要性(主任研究者および分担研究者 浦江明憲、宮川政昭、瀧下修一、森本剛、福井次矢)

医師主導型臨床試験とはその形よりもむしろ研究の動機によって定義されるべきと考えられる。製薬会社などの支援がある無しはむしろ二義的なことで、重要な臨床的疑問解決にむけた強い動機こそがもっとも必要とされる因子である。現在この「医師主導型」なる言葉が一人歩きし、内容はあきらかに製薬会社主導（製品のプロモーション目的）であるのに日本のエビデンス云々と謳った似非医師主導型臨床試験が散見される。治験の支援組織の中には医師主導型という免罪符付きの新たな治験ビジネスと捉え、支援を表明している嘘くさいところもあるが本当に支援のノウハウを持っているところは少ないし、結局儲けにならない仕事に手を出すことはできない。今後 CRO や SMO に頼ること無く、医師自身の手で研究を立ちあげ、実施できる環境、基盤整備が必要である。例えば、臨床試験の実施に際して問題になるのは、医師が日常診療中に試験の説明、同意取得、調査票の記入等を同時に行わなければならないことにある。この作業が正確に厳格に行われることが医師主導型試験において、臨床試験の質の向上に関わる問題となる。限られた研究費の制約の中で質の向上を維持確立するためには、臨床研究コーディネーター(CRC)あるいは当該医療機関でのリサーチナースの育成が重要であり、その教育システムの構築を試みた。また、円滑な臨床試験の施行を目指すためリサーチクラーク育成の試みも行った。とくに分担研究者の宮川が行った派遣に頼らず自分自身の医療機関におけるリサーチスタッフの育成は今後の日本での臨床試験の理想的な在り方である。

その他にわれわれが取り組んだ臨床試験の基

盤整備は 1) 整合性のある研究計画の作成、2) 研究組織の構築 3) 中核施設（大学病院など）からの CRC 派遣を含めた試験実施支援 4) CRC の教育訓練 5) 登録割付けシステムの確立、6) データマネジメントシステムおよびセンターの設置 7) 試験実施医師のネットワーク構築 8) 試験事務局の設置などである。

臨床的疑問を持ち、それを解決しようと臨床試験をおこなうことは科学的背景を有した医療従事者の特権であり、その実現と得られた結果は金銭などには換算できない国民の財産である。治験の際の金銭感覚は持ち込まれるべきではない。

A3 サブスタディ実施の背景

A.3.1.本試験に関連する評価項目の代替エンドポイントとしての検討の必要性

A.3.1.1. 血管内皮機能とインスリン感受性に関する研究（主任研究者、分担研究者東幸仁、松岡秀洋、島袋充生）

心血管リスクの明らかに高い患者-すなわち既に症状のある糖尿病や高血圧の臓器障害を有する患者においては心血管イベントこそ真のエンドポイントであるが比較的低リスクの患者においては動脈硬化の進行度の判断や将来の糖尿病発症の予測因子となる臨床的に妥当な代替エンドポイントが必要である。たとえば降圧薬治療中の患者において糖尿病が発症する前の抗動脈硬化、抗糖尿病介入を評価する手法が必要である。後述する分担研究者によるアディポサイトカインもその一つであるが、本研究では血管内皮機能とインスリン感受性との関連を検討する。

A.3.1.2.アディポネクチンと加齢、インスリン抵抗性、高血圧、脂質代謝及び動脈硬化との関連(分担研究者 島本和明)

高血圧、耐糖能障害、脂質代謝異常は動脈硬化進展及び動脈硬化性疾患発症の重要な危険因子であるが、インスリン抵抗性を共通の遺伝的背景因子としてこれらは相互に合併しやすく、合併例ではそれぞれが軽症であっても動脈硬化進展には促進的に働くと考えられる。また、脈波が動脈を伝播する速度は pulse wave velocity (PWV)

として測定され、従来より動脈伸展性もしくは stiffness を評価する方法として認知され、動脈硬化進展の非侵襲的な評価方法として報告されている。最近 PWV の簡便な測定法として ABI-form (BP-203RPE ; 日本コーリン社) が用いられ急速に普及、汎用されるようになった。ところで、脂肪組織由来生理活性物質の総称をアディポサイトカインといい、これまで脂肪組織で特異的に産生されるアディポネクチン(Adipo)、レプチンと脂肪組織特異的ではないが内臓脂肪過剰蓄積状態にて過剰産生される plasminogen activator inhibitor type I (PAI-I)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、C-reactive protein (CRP) などが知られている。Adipo は脂肪組織より特異的に発現する遺伝子 apM1 より同定された血漿タンパクであり正常ヒト血中において多量体を形成し 2~10 μ g/ml という高濃度で存在する。Adipo はこれまでの研究により BMI と負の相関を示し、内臓脂肪蓄積者にて低値であり、体重減量により増加する。また血管内皮細胞と単球の接着を阻害することや、種々の増殖因子による血管平滑筋細胞の増殖を抑制することなどにより抗動脈硬化作用を有すると考えられている。またインスリン抵抗性との関係では Adipo 欠損マウスへの高シヨ糖負荷によるインスリン抵抗性の発現の報告や、サルを用いた検討による過食、運動不足により発症する肥満、2型糖尿病において高インスリン血症に陥る前に低 Adipo 血症が生ずるとする報告もあり、高インスリン血症の上流には低 Adipo 血症が存在する可能性が示唆されている。

高齢者において Adipo が高値であるとの報告はみられるがその詳細は不明で、また、Adipo とインスリン抵抗性、血圧、脂質代謝、動脈硬化との関係を総合的に評価した報告は少ない。今回我々は北海道地域住民検診受診者より Adipo と年齢、インスリン抵抗性、血圧、脂質代謝、動脈硬化との関連を総合的に評価した。

A.3.2.個別治療確立の試みーサイアザイド感受性 NaCl 共輸送体(TSC)遺伝子多型に関する研究 (分担研究者 楽木宏美、河野雄平)

本態性高血圧症は、複数の遺伝因子、環境因子が複雑に関与する多因子疾患である。日本人における高血圧の成因として食塩の過剰摂取が重要な役割を果たしていることは多くの疫学調査で明らかであるが個人差が存在することも明白である。その機序として食塩感受性が示されており、

我々を含め個人差を規定する遺伝的背景についての研究が進められている。この遺伝的背景を明らかにすることは、本研究の主要目的である降圧利尿薬の適正使用に対してテーラーメイド医療を提供するものとして期待される。

A.3.3.利尿薬使用に関する問題点抽出のための観察研究

我々は、利尿薬の併用によるメリット・デメリットを検討するために、沖縄県の開業医また病院勤務医に対して、利尿薬を使用する治療プロトコールを呼びかけている。具体的には、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬服用中で血圧コントロール不良の外來高血圧患者に対して、降圧利尿薬の併用を行うプロトコールである(無作為割付ではない)。このプロトコールを通じて、症例データを蓄積、解析を行うとともに、開業医の利尿薬使用に対する意識調査および医師主導型臨床試験のためのネットワーク形成を行う。

B. 研究方法

B.1.高齢者高血圧患者における降圧利尿薬の安全性に関するランダム化臨床試験

B.1.1.対象患者

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない高齢者本態性高血圧患者。

B.1.1.1.選択基準

- 1) 同意取得時の年齢が 65 歳以上の外來患者で性別は問わない。
- 2) 未治療の場合、登録票記載時から 4 週以内の 2 回の診察時のいずれにおいても座位の収縮期血圧 150mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上。
- 3) 降圧薬服用中の場合、登録票記載時から 4 週以内の 2 回の診察時のいずれにおいても座位の収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上で治療期間、使用降圧薬などが明らかである。

B.1.1.2. 除外基準

- 1) 座位の収縮期血圧 200 mmHg 以上または拡張期血圧 120 mmHg 以上の患者。

- 2)降圧薬服用中で治療期間、使用降圧薬などが明らかでない患者。
- 3)降圧利尿薬服用中の患者。
- 4)糖尿病を有する患者（以下の項目において少なくとも1項目以上該当する患者）。
 - ・WHOで定める診断基準（1998）に基づき、同意日前3ヶ月以内の空腹時血糖が126 mg/dL以上または75gOGTT 2時間値あるいは随時血糖が200 mg/dL以上。
 - ・同意日前3ヶ月以内のHbA1cが6.5%以上。
 - ・血糖降下薬、インスリンで治療を行なっている。
- 5)痛風を有する患者または高尿酸血症を有する患者（尿酸8.0mg/dL以上）。
- 6)低カリウム血症を有する患者（血清カリウム3.5mEq/L未満）。
- 7)勃起障害を有する患者（積極的評価はせず申し出があったときのみ）。
- 8)腎機能障害を有する患者(血清クレアチニが2.0 mg/dL以上)。
- 9)肝機能障害を有する患者(ASTあるいはALTが100 IU/L以上)。
- 10)降圧利尿薬による重篤な副作用歴を有する患者。
- 11)同意日前6ヶ月以内に脳卒中または心筋梗塞の既往がある患者。
- 12)PTCA、冠動脈ステント留置、CABGが予定されているか、同意日前6ヶ月以内に施行された患者。
- 13)心不全または左室駆出率40%以下の患者。
- 14)担当医師が利尿薬の投与が必須であると判断した患者。
- 15)同意日前5年以内に悪性腫瘍の既往またはその疑いがある患者。
- 16)妊娠中または妊娠の可能性、授乳中の患者。
- 17)その他担当医師が不適切と判断した患者。

B.1.2.登録と割付

B.1.2.1 登録

担当医師は対象患者が選択基準に該当し、除外基準に抵触しないことを確認し、「症例登録票」に必要事項をすべて記入の上、京都大学医学部附属病院総合診療科 クリニカルリサーチサポートユニット（CRSU）にファックスにて登録する。

B.1.2.2.治療割付

京都大学大学院医学研究科臨床疫学 クリニカルリサーチサポートユニット（CRSU）では適格性

を確認し、適格症例については割付調整因子に基づき層化割付法を用いていずれかの治療法に割付る。治療群への割付結果は担当医師に連絡される。

B.1.2.3.割付調整因子

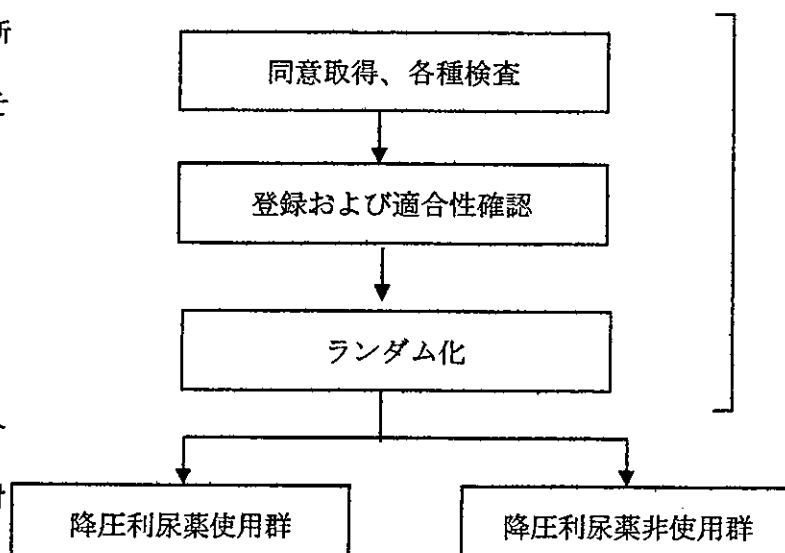
- 1) BMI：25未満、25以上
- 2) 糖尿病家族歴（2親等）：有、無（不明の場合は無しとする）
- 3) 空腹時血糖：110mg/dL未満、110mg/dL以上126mg/dL未満
- 4) 地域：東北・北海道、関東・甲信越、近畿・中部、中国・四国、九州・沖縄（5ブロック）

B.1.3. 研究デザインと治療プロトコール

B.1.3.1 研究デザイン

下記2群の非盲検無作為化群間比較による多施設共同試験。ランダム化は行なうがプラセボは用いず、イベント判定は割付治療をマスクして独立したイベント評価委員会が行なう（PROBE法）。割付はBMI、糖尿病家族歴、空腹時血糖値および地域を層とした層化割付とする。

- ・ 降圧利尿薬使用群
- ・ 降圧利尿薬非使用群



B.1.3.2. プロトコール治療

未治療やその時点で降圧薬の治療を中断しているものは登録前4週以内に少なくとも2回測定

した血圧が選択基準を満たし、その他の検査や診察の結果において除外基準にあてはまらない場合、患者登録およびプロトコール治療の割付を行い、5.2.1～5.2.2の治療を開始する。

既に降圧薬による治療歴があり、特に利尿薬が投与されている患者を本研究に組み入れる場合、長期間にわたる休薬期間が必要であり実際的ではない。よって利尿薬を既に投与されている場合は除外する。他剤による治療を受けている場合に関しても適切な休薬期間を設定することは困難である。従って既に降圧薬の投与を受け、休薬を行わない患者は現在の座位血圧が収縮期血圧140mmHg以上、または拡張期血圧90mmHg以上であり、治療期間などの病歴、使用薬剤が明瞭な場合に適格とする。現在の座位血圧が収縮期血圧140mmHg未満、または拡張期血圧90mmHg未満にコントロールされている場合、この臨床試験に入ることによって血圧のコントロールが悪化する、または過度の降圧を来す可能性があり、倫理的に問題があると考えられる。

B.1.3.2.1 利尿薬使用群

トリクロルメサイアザイドまたはインダパミドで1mg/日相当量から開始するが、選択は担当医師に一任される。

投与開始4週間までは単剤で継続し、その後効果不十分であれば他の降圧薬を併用する。降圧薬の選択は担当医師に一任される。また過度の降圧や有害反応出現時などに降圧利尿薬減量も可とする。途中、クレアチニンが2.0mg/dL以上になった場合はループ利尿薬を使用する。

B.1.3.2.2 降圧利尿薬非使用群

降圧利尿薬以外のどの降圧薬も使用できる。効果不十分であれば降圧利尿薬以外の降圧薬の増量、併用を担当医師の判断において行なう。

B.1.3.2.3.降圧薬以外の併用薬剤

特に制限はなく原則として担当医師の判断によるが相互作用など考慮して薬剤を選択する。例えば解熱鎮痛薬としては、可能であればアセトアミノフェンを使用する。

B.1.3.2.4.非薬物治療（生活習慣の是正）

試験期間中、非薬物療法（生活習慣の是正）は適応があれば日本高血圧学会のガイドラインに

沿って積極的に行なう。

B.1.3.2.5. 降圧目標

年齢に関わらず、収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満とする。

B.1.3.3. プロトコール治療中止

プロトコール治療中止とは下記の理由により、割付られた治療法を変更し、その被験者の状態に最も適した治療法を担当医師の判断で自由に選択することであるが、同意撤回がない限り経過観察は継続する。いずれの理由であっても中止年月日、詳細を報告し、適切な降圧治療を含む治療を継続/開始する。なお、イベント発生に関しては、イベント評価委員会によりイベントと判定された場合、プロトコール治療の中止ではなく5.7の試験中止として扱う。

B.1.3.3.1.有害事象の発生

Primary endpoint あるいは Secondary endpoint に設定したイベント以外の有害事象が発生し、治療法の変更が必要と判断された場合。

B.1.3.3.2. 降圧不十分

少なくとも3ヵ月から6ヵ月にわたって降圧薬の併用や増量を行っても座位血圧が拡張期血圧100mmHg、かつ収縮期血圧160mmHgを超える場合。

B.1.3.4. 試験中止

試験中止とは下記の Primary endpoint あるいは Secondary endpoint に設定したイベントが発生した場合および経過観察が不可能になった場合であるが、その後の転帰の追跡は可能な限り行なう。

B.1.3.4.1. 新たな糖尿病の発生

B.1.3.4.2. 新たな痛風の発生

B.1.3.4.3. 治療抵抗性の低カリウム血症の発生

電解質異常の発生のみでは中止にはならない。適切な処置（例としてカリウム保持性利尿薬、カリウム製剤やACE阻害薬の追加など）を行っても改善しない場合。

B.1.3.4.4. 心血管系イベントの発生

- 1) 脳卒中の新規発症または再発
- 2) 急性心筋梗塞の新規発症または再発による入院
- 3) 心不全の新規発症による入院
- 4) 解離性大動脈瘤、動脈硬化性末梢動脈閉塞症の新規発症または増悪
- 5) 血清クレアチニンのダブリング (2.0mg/dL を超える時)、血清クレアチニン 4.0 mg/dL 以上、ESRD (透析移行、腎透析など)
- 6) 突然死

B.1.3.4.5 同意撤回

B.1.3.4.6 その他

B.1.3.5. 試験完了

観察期間満了、死亡、本研究中止による。

B.1.4. 治療薬剤 (降圧利尿薬)

利尿薬使用群はのいずれかから開始する。過度の血圧降下や有害反応出現時には降圧利尿薬の減量 (例えばトリクロルメサイアザイド 0.5mg/日、ヒドロクロロサイアザイド 6.25mg/日またはインダパミド 1mg の隔日投与など) も可とする。

カリウム低下時は 6.3 のカリウム保持性利尿薬を併用できる。ただしカリウム製剤や ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬も考慮した上で最善と思われるものを選択する。

B.1.5. 臨床評価

本研究における臨床的な評価項目は以下のとおりとし、基本的に新たな糖尿病の発生、新たな痛風の発生、治療抵抗性の低カリウム血症の発生、心血管系イベントの発生についてはイベント評価委員会が割付治療をマスクしたまま判定する (PROBE 法)。

Primary endpoint 新たな糖尿病の発生

Secondary endpoint

1. 下記イベントの発生

痛風、治療抵抗性の低カリウム血症、心血管系イベント、全死亡

2. 下記の臨床評価

降圧効果、耐糖能、脂質代謝、インスリン感受性

(HOMA 指数) 脈波伝導速度 (PWV)

B.1.5.1 Primary endpoint

B.1.5.1.1. 新たな糖尿病の発生

担当医師は下記の WHO の定める基準 (1998) のいずれかに該当する場合は別の日に検査を行い、再確認した後に糖尿病の発症と診断する。基本的に最終的な糖尿病の診断は担当医師からの詳細な報告の後、イベント評価委員会で判定する。

- 1) 空腹時血糖が 126mg/dL 以上
- 2) 随時血糖あるいは 75gOGTT 2 時間値が 200mg/dL 以上

B.1.5.2 Secondary endpoint

B.1.5.2.1 新たな痛風の発生

アメリカリウマチ協会の 1977 の診断基準 C を用いる。下記の 11 項目のうち 6 項目を満たせば痛風と診断する。基本的に最終的な痛風の診断は担当医師からの詳細な報告の後、イベント評価委員会で判定する。

- 1) 1 回以上の急性関節炎の既往があること。
- 2) 24 時間以内に炎症がピークに達する。
- 3) 単関節炎である。
- 4) 関節の発赤がある。
- 5) 母趾基関節の疼痛または腫脹がある。
- 6) 片側の母趾基関節の病変である。
- 7) 片側の足根関節の病変である。
- 8) 痛風結節(確診または疑診)がある。
- 9) 血清尿酸値の上昇がある。
- 10) X線上の非対称性腫脹がある。
- 11) 発作の完全な寛解がある。

B.1.5.2.2. 治療抵抗性の低カリウム血症の発生

低カリウム血症に対しては、カリウム保持性利尿薬の投与、カリウム製剤の投与、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与などで対処する。いかなる方法でも血清カリウム値が 3.5mEq/L 未満となる場合において治療抵抗性の低カリウム血症の発生として診断する。これは SHEP 試験のサブ解析 (Franse et al Hypertension 2000) によると血清カリウム値が 3.5mEq/L 未満であれば利尿薬による心血管系イベントの減少が認められないため。基本的に最終的な治療抵抗性の低カリウム血症の診断は担当医師からの詳細な報告の後、イベント評価委員会で判定する。

B.1.5.2.3.心血管系イベントの発生

心血管系イベントとして以下の6項目を評価項目とするが、基本的に最終的な心血管系イベントの診断は担当医師からの詳細な報告の後、イベント評価委員会で判定する。

1) 脳卒中の新規発症または再発

WHO MONICA Project の診断基準に従い、血管以外に明らかな原因がなく（外科手術または死亡により阻止されない限り）、24 時間以上継続するまたは死亡するに至る大脳機能の限局性（または全体的）脱落障害が急速に進行する臨床的徴候を脳卒中とする。くも膜下出血、脳内出血、脳虚血性壊死を示唆する臨床的徴候および症状を呈する患者を含む。一過性脳虚血発作、血液疾患症例（例えば、白血病、真性多血症）における脳卒中、脳腫瘍または転移性脳腫瘍は含まない。外傷による二次的脳卒中も除外する。

2) 急性心筋梗塞の新規発症または再発

2003 年に発表された AHA Scientific Statement に準じて以下の評価を行い、このうち 2 項目以上を満たすものを心筋梗塞とする。

(1)心筋梗塞に関連するバイオマーカー（トロポニン、クレアチンキナーゼなど）の上昇

(2)心電図変化

(3)胸痛や心原性ショックなどの症状や所見

3) 心不全の新規発症による入院

心不全の診断はフラミンガム研究の診断基準を参考に判定する。

4) 解離性大動脈瘤、動脈硬化性末梢動脈閉塞症の新規発症または増悪

臨床症状、経過、画像診断の結果から総合的に判断する。動脈硬化性末梢動脈閉塞症の増悪は Fontaine 分類の重症度の悪化により診断する。

Fontaine 分類

1 度：四肢の冷感・しびれ感

2 度：間歇性跛行

3 度：安静時疼痛

4 度：指趾の潰瘍・壊死

5) 腎機能障害

(1)血清クレアチニンのダブリング（ただし 2.0 mg/dL を超えた時）

(2)血清クレアチニン 4.0 mg/dL 以上

(3)ESRD（透析移行、腎移植など）

6) 突然死

上記 1)～5)の心血管系イベントが原因とならない、急性発症で 24 時間以内の内因死を突然死とする。

B.1.5.2.4. 全死亡

B.1.5.2.5. 降圧効果

B.1.5.2.6. 耐糖能

B.1.5.2.7. 脂質代謝

B.1.5.2.8. インスリン感受性（HOMA 指数）

B.1.5.2.9. 脈波伝導速度（PWV；測定可能施設のみ）

B.1.6. 有害事象と対処

B.1.6.1. 発生した有害事象が重篤と判断された場合

担当医師は重篤な有害事象の発生を認めた場合、直ちに適切な措置を講じるとともに医療機関の長に報告する。さらに有害事象名、発現日、処置、記載時の転帰、プロトコール治療との因果関係およびコメントを京都大学大学院医学研究科臨床疫学クリニカルリサーチサポートユニット（CRSU）に速やかに報告する。京都大学大学院医学研究科臨床疫学クリニカルリサーチサポートユニット（CRSU）は入手した重篤な有害事象の情報を独立データモニタリング委員会に随時報告する。

重篤な有害事象の定義*

1. 死亡

2. 死亡につながる恐れがあるもの

3. 治療のために入院または入院期間の延長が必要になるもの

4. 障害

5. 障害につながる恐れがあるもの

6. 1～5 に準ずる重篤なもの

7. 後世代における先天性の疾患または異常
※薬事法施行規則第64条の5の2より

B.1.6.2. 重篤ではない有害事象

基本的に発生した有害事象に関しては京都大学大学院医学研究科臨床疫学クリニカルリサーチサポートユニット (CRSU) に報告するが、通常の診療と同様に対処する。

有害事象 (adverse event) とは、医薬品が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと (臨床検査値異常変動も含む) を指し、このうち医薬品との関連を否定できないできごとを副作用 (adverse drug reaction ; ADR) とする。

B.1.6.2.1. 低カリウム血症

再検の上、カリウム製剤の投与、カリウム保持性利尿薬の投与、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与、カリウム摂取の指導を行なう。

B.1.6.2.2. 総コレステロール値、トリグリセライドの上昇

日本動脈硬化学会の治療指針に従い、食事の指導、必要であれば、血清カリウム値、腎機能、併用薬剤などに注意してスタチンの投与などの対処を行なう。

B.1.6.2.3. 尿酸値の上昇

以前の報告では高血圧そのものは痛風発症の危険因子となり、血清尿酸値 9 mg/dL 以上では5年間で痛風が 22% 発症するとされている。さらにアルコール消費や体重増加とともに利尿薬の服用は無症候性高尿酸血症から痛風を発症する危険因子である可能性が示唆されている。しかしアロプリノールによる明確な予防効果を示した報告はない。無症候性高尿酸血症に関しては従来明確な指針はなかったが、日本痛風核酸代謝学会から2002年8月に発表された「高尿酸血症、痛風治療ガイドライン」に沿って対処する。すなわち血清尿酸値 7mg/dL 以上で生活習慣の改善 (体重減少やアルコール摂取減少) を勧め、8 mg/dL 以上であればアロプリノール等の薬物療法を考慮する。ガイドライン上は高血圧で血清尿酸値 7 mg/dL 以上では「尿酸値が下がる降圧薬」に変更することになっているが、本試験では高尿酸血症

のみでは原則としてプロトコル治療の中止 (降圧利尿薬群での利尿薬中止) は行わない。あくまで痛風の発生時のみである。9. 評価項目およびスケジュール (基本的に保険内で可能なものとする)

B.1.7. 薬剤経済学的評価 (分担研究者 津谷)

経済評価としては、降圧利尿薬使用群と降圧利尿薬非使用群とを比較する費用効果分析 (cost-effectiveness analysis) を行なう。立場は原則として社会の立場とする。費用は、薬物費用を主とし、医療にかかる直接費用を患者負担を含めて算出する。Primary endpoint、Secondary endpoint として設定された、糖尿病やその他の有害事象に係る費用も含まれる。

本研究では2群の糖尿病発症率が同等であることが立証された後、費用最小化分析 (cost minimization analysis: CMA) を行なう。経済評価でのコストデータ収集には、1) 解析に算入されるコストデータの同定、2) 単価 (unit price) の算定、3) 資源消費量の算定という3つのプロセスが必要になる。わが国の場合、薬剤費や種類の検査料の単価は診療報酬点数表から容易に得られる。しかし資源消費量の算定 (すなわち、「ある薬剤を何錠使用したか」「特定の検査を何回行ったか」「通院回数は何回か」など)、特に有害事象の治療コストを算定する際には、実際の診療データへのアクセスが不可欠である。

しかし、本研究に登録された全ての患者のレセプトを入手することは困難であり、現実的でない。よって、基本的に調査票に記載された情報を基にコストデータを算出する。一方、協力の得られる参加施設からはイベント発生の有無に関わらずレセプトのコピーを入手し、経済評価小委員会にて診療モデルを作成し解析に用いる。レセプト収集率は約 20% を目標とし、全症例 2200 例を考慮して 500 症例の回収を目指すとともに、イベント発症症例に関しては全例収集を図る。現在イベントの発生率は約 10% と見込まれているため、症例数は 2400 例 \times 0.1 = 約 240 症例となる。この 240 症例に関しては発生前および発生後それぞれのレセプト (発生当月を含めて最低 3 ヶ月、可能な限り外来および入院両方) を収集する。これに加えてイベント非発症症例に関しても 500 - 240 = 約 260 症例に関してレセプトを収集する。レセプト収集の承認が得られない医療機関に関しては、イベント発症症例のカルテへのアクセスも考慮する。よって、インフォームドコンセント

と各施設の IRB においてレセプトの使用についての承認を得る。

なお、本研究においては QOL は全面的には測定されないことから、費用効用分析(cost-utility analysis: CUA)は行わない。

また、降圧利尿薬使用群と降圧利尿薬非使用群の糖尿病発症率が同等であるという仮説が棄却された場合には、CMA を実施せず、費用効果分析 (cost-effectiveness analysis : CEA) によって増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio:ICER) の算出を行なう。

解析の詳細については別途、薬剤経済学解析計画書を作成し定める。

B.1.7.1 レセプト関連情報

レセプト関連情報の収集については、レセプト関連情報の収集手順書 (appendix 4) に則って実施する。

B.1.7.2.非レセプト関連情報

B.1.7.2.1.院外処方に関して

主治医または CRC もしくはインタビューアは、カルテあるいは処方オーダーリングシステムから院外処方情報を収集する。インタビューアは必要に応じて各施設を訪問する。

B.1.7.2.2. 介護やリハビリの内容、休職期間など

主治医または CRC もしくはインタビューアが上記の情報を収集する。インタビューアは必要に応じて各施設を訪問する。

B.1.7.3.実際のコスト測定と分析

B.1.7.3.1 測定

1. イベント発生患者からレセプト関連情報の収集手順書に定めた手順でレセプトを入手する。
2. 入手するレセプトは、イベント発生前の月から始まりその後継続的に試験終了まで (あるいは1年間など時間を決めて) 毎月入手する。
3. イベント発生時急性期費用を、イベント発生時の月の費用とそれ以前の月の費用の差として計算する。
4. それ以後のイベント発生後慢性期費用は、イベント発生時急性期以後のレセプト点数の平均とイベント発生以前の月の費用の差と

して計算する。

5. 入院時費用は別個にレセプトから計算する。

B.1.7.3.2. 分析

1. 各治療群の患者 1 人あたりの 5 年間の費用の計算方法

{イベント未発生確率×イベント発生前費用×60ヶ月+イベント発生確率×(イベント発生前費用×イベント発生前平均月数+イベント発生時急性期費用+イベント発生後慢性期費用×イベント発生後平均月数)}

2. マルコフモデルの使用。State としてイベント未発生、イベント発生時、イベント発生後、死亡を考慮。イベント発生率から毎月の state の移行確率を推定しモデルを組む。

B.1.8. 統計解析

B.1.8.1.サンプルサイズ

これまでに報告されている種々の降圧利尿薬の研究において、新規糖尿病の発症率は糖尿病の判定基準の違いや観察期間の長さなどの試験デザインによって異なっている。本研究では比較的デザインの類似している下表の研究結果を参考に、糖尿病の発症率を降圧利尿薬使用群において 4 年間で 7%、降圧利尿薬非使用群において 4 年間で 4%と見積った。両治療群間の糖尿病発症率の差が 4 年間で 3%以内 (平均 5.5%) であれば、同等であると考え、両側 $\alpha=5\%$ 、 $\beta=10\%$ 、 $\Delta=3\%$ として計算した結果、解析に必要な症例数は 1 群 955 例となる。

利尿薬使用群のハザード率を λ_i 、非利尿薬使用群のハザード率 λ_c とする。また、利尿薬使用群のファンクションを ϕ_i 、非利尿薬使用群のファンクションを ϕ_c とするとサンプルサイズ N は以下の式より計算される。

$$2N = \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 [\phi(\lambda_i) + \phi(\lambda_c)]}{(\lambda_i - \lambda_c)^2}$$

$$\lambda_i = 0.018$$

$$\lambda_c = 0.01$$

本研究の観察期間 T = 5 年間であるから

$$\phi(\lambda_i) = \lambda_i^2 / \{1 - \exp(-1 \times \lambda_i \times T)\} = 3.7644 \times 10^{-3}$$

$$\phi(\lambda_c) = \lambda_c^2 / \{1 - \exp(-1 \times \lambda_c \times T)\} = 2.0504 \times 10^{-3}$$

$$\text{両側 } \alpha = 5\% \text{ より } Z_\alpha = 1.96$$

$$\text{検出力 } (1 - \beta) = 90\% \text{ より } Z_\beta = 1.282$$

1群のサンプルサイズNは
 $N = \{[(1.96 + 1.282)^2] \times \{2.0504 \times 10^{-3} + 3.7644 \times 10^{-3}\} / (0.018 - 0.01)^2\} = 955$
20%の脱落を考慮して simple inflation method を適用すると1群で1194例が必要になる。

以上の結果を踏まえ、各群1200例、合計2400例の対象患者を登録することを目標とした。

B.1.8.2 解析

解析は、intention-to-treat の原則に基づき、実際に服用した薬剤や服薬状況、途中での薬剤の変更などに関わらず、プロトコールによる治療に参加した全ての被験者を解析対象集団として、割付どおりに解析を行なう。

B.1.8.2.1. Primary analysis

B.8.2.1.1 Primary analysis of Primary endpoint

Primary endpoint である新たな糖尿病の発症に治療群で違いが認められるかどうか調べる。発症率の推定には Kaplan-Meier 法を用い、治療群間の比較には logrank test を用いる。

B.8.2.1.2. Primary analysis of Secondary endpoints

Secondary endpoint である心血管合併症（脳卒中、急性心筋梗塞、心不全、腎機能障害など）、電解質異常（治療抵抗性の低カリウム血症）、痛風の発症については、Primary endpoint の場合と同様に、Kaplan-Meier 法および logrank test を用いて、治療群間の発生に違いが認められるかどうか調べる。

また、経時的な血圧の変化についても、治療群での違いについて解析を行なう。

B.1.8.2.2. Secondary analysis

糖尿病の発症と被験者の背景因子との関連について検討するため、Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を実施する。また、糖尿病の発症に関与する因子について降圧利尿薬投与群と非投与群で比較を行なう。

B.1.8.2.3. Subgroup analysis

割付調整因子である BMI、糖尿病家族歴の有無や耐糖能、あるいは、年齢、性別、心電図所見、

コレステロール値、高血圧臓器障害や心血管病の危険因子の有無などで分けたサブグループにおいて、降圧利尿薬の投与による糖尿病の出現が異なるか、サブグループ解析を行なう。

B.1.8.2.4. Analysis of safety data and side effects

各治療群で発現した有害事象の項目ごとに集計を行い、 χ^2 検定により両群間の発生率に違いが認められるかどうか調べる。

B.1.8.2.5. 付随研究による探索的な解析

本研究のデータを有効に活用するために、本研究の関係者（諸委員会委員、研究協力医師など）にデータを公開し、付随研究（サブスタディ）を実施する。ただし、本研究のデータから結論を強く主張できる項目は主要評価項目に限られるため、全ての付随的研究は探索的なものと位置付けられる。

B.1.8.3. モニタリング

B.1.8.3.1 中間解析

最後の症例が登録されて約15ヵ月後に、Primary endpoint である新たな糖尿病の発症について、両群間での比較を目的として中間解析を行なう。さらに、Secondary endpoint である心血管合併症（脳卒中、急性心筋梗塞、心不全、腎機能障害など）、電解質異常（治療抵抗性の低カリウム血症）、痛風の発症についても、同様に中間解析を行なう。

この時点で、12ヵ月後のフォローアップデータはほぼ収集できている予定である。

B.1.8.3.2. 中間解析の結果に対する対処

中間解析を行った時点での早期中止は、2群間において Primary endpoint t および Secondary endpoint t の著しい違い ($p < 0.01$) が認められた場合に限られる。また、治療群の比較を行なう際には、両側 type I error を 0.05 とするが、中間解析実施時の調整には O'Brien/Fleming タイプの α spending function を用いる。

なお、中間解析の結果は、独立データモニタリング委員会のみで報告する。独立データモニタリング委員会では中間解析の結果に基づいて、試験運営組織に試験の継続、計画の変更または中止に

関する勧告を行なう。

B.1.9. 倫理的事項

B.1.9.1. ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針の遵守

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（エジンバラ改訂 第6版 2000年）および臨床研究に関する倫理指針（平成15年7月16日厚生労働省告示第255号）を遵守して本試験を実施する。

B.1.9.2. 施設の倫理審査委員会の承認

本試験への参加に際しては本プロトコールおよび被験者への説明文書が各施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。承認文書の複写は試験事務局でも保管する。

B.1.9.3. 被験者への説明と同意

B.1.9.3.1 被験者への説明

担当医師は登録前に、施設の倫理委員会において承認された説明文書を被験者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 本研究は降圧利尿薬の糖尿病発生などの安全性、降圧効果を調べ、医療経済学的評価を行なうことが目的であること。
- 2) 降圧利尿薬を投与する群と投与しない群に無作為に割付ること。
- 3) どちらの群に割付られても担当医師は利尿薬以外はあらゆる降圧薬を血圧を降下させるために使用できること。
- 4) 割付られる薬剤（降圧利尿薬）には予想される副作用があること。
- 5) 医療経済学的評価のために匿名化されたレセプトが閲覧されること。
- 6) 本研究への参加は自由で、参加しなくても不利益を受けないこと。
- 7) 本研究へ参加してもいつでも止められること。
- 8) 割付治療を中止してもその後の経過は調査されること。
- 9) プライバシーは保護されること。

B.1.9.3.2. 同意

試験についての説明を行った後、被験者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加を依頼する。被験者本人が試験参加に同意した場合、施設で定められた同意書を用い、医師および同意した被験者が署名する。同意書は複写を2部作成し、1部は被験者に渡し1部は施設で保管、原本はカルテに保管する。

B.1.9.4. 研究等の対象とする個人の権利擁護

被験者に研究に関する背景、目的、手技、副作用について十分な説明を口頭および文書で行い、文書による同意を得る。個人の意思に基づき研究の協力の承諾、拒否および途中での撤回を申し入れることができる。協力拒否によりいかなる不利益も今後の診療に生じない。症例登録票、調査票の取り扱いにおいては被験者の機密保護に配慮し、被験者の特定は被験者を識別するコード（登録番号）で行う。また、本研究の運営に関する者が原資料や被験者の同意書を直接閲覧する場合、並びに研究結果の公表においても被験者の秘密を保全する。

B.1.9.5. 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測

個人の意思に基づき参加の承諾、拒否、途中での撤回を申し入れることができる。協力拒否によりいかなる不利益も今後生じない。このことは同意書に明記される。使用される降圧薬はすべて市場に出ているものばかりである。本研究により、日本における降圧利尿薬を使用した降圧療法の安全性、コスト、効果が、降圧利尿薬を使用しない降圧療法との比較において明確になる。

B.1.10. モニタリング

独立データモニタリング委員会を設け、第三者の立場からプロトコールの科学的倫理的妥当性について検討する。更に、研究が適切に実施されているかどうかモニターし、必要な改善などを運営委員会に勧告する。また中間解析により安全性、有効性の観点から研究の継続が倫理的に問題があると判断された場合、研究の中止を勧告する。

B. 2. 医師主導型臨床試験のための基盤整備(主任研究者および分担研究者 浦江明憲、宮川政昭、瀧下修一、森本剛、福井次矢)

B.2.1 患者登録センターの設立

平成 15 年度より京都大学医学部附属病院総合診療科クリニカルリサーチサポートユニット (CRSU) 内に患者登録センターを設置し、専任クリニカルリサーチコーディネーター (CRC) と共に登録業務を行った。

各研究参加施設から送られた FAX をもとに、患者の適格性を判定し、適格患者に対しては治療薬もしくは対照薬の割り付けを行っている。また、登録後 3 ヶ月を経過した患者に対してはフォローアップデータの依頼、データの回収を行っている。

既にフォローアップ時期に達している患者もあり、フォローアップデータ収集と同時に、フォローアップ管理ソフトウェアの検討を行った。

昨年度より訓練を受けた専任クリニカルリサーチコーディネーター (CRC) が登録・集計業務を行っているが、さらなる患者登録に向けて、院外における患者スクリーニング業務も開始した。

(倫理面への配慮)

患者登録センターは研究に参加した患者の個人情報扱うため、個人情報の保護には十分な準備をしている。元より、患者登録フォームには患者個人を特定する情報は含まれていないが、すべての個人情報を含む資料は鍵のかかるロッカーに保存し、管理者を定めた。患者登録用データベースは一般のネットワークから分離し、患者登録作業時間以外はシャットダウンの上、ハードディスクごと鍵のかかるロッカーに保存する体制を整えている。

B.2.2. CRC およびリサーチナース、リサーチクラークの教育訓練

本研究のような臨床試験において CRC による支援は必須である、実際の診療に則した研究であれ同意説明、不足した検査項目の同定と実施、登録など診療の片手間におこなうことは不可能である。しかし SMO などに依頼すると治験価格で 1 visit 10 万円前後であり派遣は不可能である。そのため我々は CRC に GCP などの法規よりもむしろ高血圧の病態、降圧薬の臨床薬理、糖代謝な

ど特に本研究の科学的背景となる事項について教育した。薬剤師や栄養士などは実際の高血圧外来にアテンドさせ、診療の実際を体験させた。このようななかで科学的背景を理解しながら実際の診療の中で臨床的疑問を解決する臨床試験に参加するという立場を自覚するように訓練した。分担研究者の宮川は自身の医院において看護師やクラークが診療の一環として日常的に臨床試験に参加できるように教育した。

B.2.3. 研究計画書および CRF の作成

研究計画書は主任研究者自身が作成した。統計解析の部分は試験統計家である森本が作成した。費用対効果の部分は分担研究者である津谷が作成した。CRF を作成後シミックアカデミックデータセンター石崎により整合性を確認した。この作業によりプロトコルが CRF に適切に反映された。

B.2.4. 中核施設 (大学病院など) からの CRC 派遣を含めた試験実施支援体制の整備

教育した CRC をいくつかの登録施設に派遣した。施設では作成したスクリーニングシートを用いたスクリーニング、候補患者においての必要な検査項目の同定、検査オーダーの依頼、症例登録票の記入と送付、説明と同意取得の補助、試験開始報告書の送付等を行った。症例登録後はその後の検査スケジュールの把握とオーダーの依頼、登録センターと共同で進捗状況の管理を行った。

B 3 サブスタディ

B.3.1. 本試験に関連する評価項目の代替エンドポイントとしての検討の必要性

B.3.1.1. 血管内皮機能とインスリン感受性に関する研究 (主任研究者, 分担研究者東幸仁、松岡秀洋、島袋充生)

琉球大学病院に通院中の患者および正常対象者においてインスリン感受性をグルコースランプ法で測定、血管内皮機能は Hyperemia 法およびアセチルコリン前腕動脈動注法により測定した。アディポネクチン血中濃度を測定した。アセチルコリンに L-NMMA を併用する NO 依存性血管内皮機能の標準化をおこない、妥当性