

を検討した。

B.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)

対象は北海道端野・壮瞥町住民検診受信者1458名より無作為に抽出した18歳から90歳の男性383名(平均年齢65歳)である。

検診は午前6時から午前8時の間に行い、被検者は朝食前の空腹下で身長、体重を測定の後血圧を測定し、朝食前空腹時に採血を行った。測定項目は収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、body mass index (BMI)、空腹時血糖(FBS)、空腹時血漿インスリン値(IRI)、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、血漿Adipo値及びPWVである。インスリン感受性の指標としてFBSとIRIよりHOMA指数($FBS \times IRI / 405$)を算出した。PWVはABI-formを使用し上腕動脈-足首動脈間のPWVを計測、左右の平均値を採用した。なお、一般にABI 0.9以下が下肢閉塞性動脈硬化症の陽性所見とされるため、今回の検討ではABI 0.9以下の対象を除外した。

統計解析はSTATVIEW(version 5.0)を用い、Adipo、HOMA、TGは自然対数に変換し、数値は平均値±標準偏差で示した。いずれも $p < 0.05$ をもって有意水準とした。

解析は老健法に基づいて行っている住民検診から得たデータであり、PWV検査に際しては、事前に書面で連絡を行い、検査当日にインフォームドコンセントを得た後に施行した。

B.3.2. 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)

1) 遺伝子解析へのインフォームドコンセントの得られた大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科受診者を対象とした。昨年度の研究では、遺伝性低血圧症の原因遺伝子であるサイアザイド感受性NaCl共輸送体(TSC)遺伝子の多型が、女性において早期発症高血圧のリスクであることを示した。本年はさらに、TSC遺伝子多型の異なる対象者について、利尿薬投与によるNa利尿への影響の検討や、投与前後の末梢血トランスクリプトーム解析を実施した。

(倫理面への配慮) 3省庁合同のヒトゲノム解析倫理指針に基づき研究計画を大阪大学倫理委員会に提出し、承認後、対象者から文書でインフォームドコンセントを受理し、採血を実施した。

2) 国立循環器病センター高血圧腎臓内科に通院中の高血圧患者のうち、サイアザイド系利尿薬を投与された76名を対象とした。平均血圧で5mmHg以上の降圧を認めた群を反応群と定義した。遺伝子多型は、これまで利尿薬や食塩感受性との関係が示唆されている*GNB3*C825T、*ADD1*Gly460Trpに加え、サイアザイド感受性Na-Cl共輸送体遺伝子(*TSC*)、サイアザイド利尿薬感受性のゴードン症候群の原因遺伝子である*WNK1*、*WNK4*、ミネラルコルチコイド受容体遺伝子(*MLR*)、レニン・アンジオテンシン系や交感神経系の遺伝子などを、ダイレクト・シーケンスにより1塩基多型(SNP)を同定し、17の候補遺伝子について合計48多型をタイピングした。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ている。また、インフォームド・コンセントを得た上で実施されており、個人情報には守秘されている。

B.3.3. 利尿薬使用に関する問題点抽出のための観察研究

沖縄県内科医会に所属する施設において観察研究を行った。調査項目は、1) 降圧、2) 糖代謝、脂質代謝、尿酸代謝への影響、3) 1-4年の予後。また、各医師にアンケートを行い、プロトコール参加前と参加後での利尿薬使用に対する印象の変化、利尿薬を使用するプロトコールに対する考え、プロトコール継続に関する困難な要因について調べた。

B.3.4. 評価項目についての研究—動脈硬化性疾患の代替エンドポイントに関する研究

本研究でも観察項目に用いているインスリン感受性と耐糖能と血管機能(血管内皮機能、脈派伝導速度)に関する研究を行った。

C. 研究結果および進捗状況

C.1. 「高齢者高血圧における降圧利尿薬の安全性、降圧効果、費用対効果に関するランダム化臨床試験」進捗状況

現在登録施設 52、登録医師 106 名である。

一昨年 11 月に京都大学大学院医学研究科臨床疫学講座内に Clinical Research Supporting Unit (CRSU) を開設した。これは統計解析、データマネジメント担当の森本（責任医師）リサーチアシスタント 4 名が常駐し、登録、割り付け、イベント評価委員会などとの連絡業務、データマネジメント業務をおこなうための施設である。このセンター開設に伴って登録センター手順書を作成し承認された。また症例登録用ソフト、施設登録用ソフトの開発を行い実用化している。本部事務局を琉球大学大学院医学研究科薬物作用制御学に設置した。モニターや CRC 派遣の拠点として大阪にも試験事務局を設置した。沖縄事務局では研究計画書や、試験参加のための諸手続き、施設の登録などが業務の中心になる。大阪事務局は各委員会や打ち合わせ等の日程調節、議事録の作成、各参加施設への訪問と進捗状況の管理、コーディネーター業務等を行う。現在リサーチアシスタント 1 名が常駐している。

昨年 2 月に研究計画書および調査票が完成し、倫理委員会による承認、監査による承認を受けた。その後登録を開始したが、研究参加医師のみでは登録が進まないため、CRC を訓練教育し、各施設に派遣した。CRC は事前のスクリーニング業務、医師用のスクリーニングシートの作成、実現性の判定、説明、同意取得の補助、症例登録票の記入など行うことにより症例登録を支援する。さらに登録後は試験のスケジュール、進捗状況を把握し、定期的な検査の実施も支援する。このシステムにより円滑に登録が進行している。約 100 例の登録終了後、登録法などの見直しをおこない、より容易に登録が進行するようにした。

現在のところ一次エンドポイント、二次エンドポイントの発生はない。

C.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)

C.2.1.登録センター稼働状況

平成 17 年 2 月 28 日現在、57 例の患者について、当患者登録センターに登録の紹介があり、そのうち、54 例は適格症例として、利尿薬使用群 39 例、非使用群 15 例の割り付けを行った。割り付けを行った 54 例のうち、試験開始報告書が返送され、治療薬剤が確定した患者は 46 例、試験開始報告書を待っている患者は 8 例である。登録患者についての背景を表 1 から 4 に示す。

平成 17 年 2 月 28 日現在、フォローアップデータの収集が始まっている患者は 24 例であり

～3 ヶ月	11 例
～6 ヶ月	9 例
～9 ヶ月	4 例

となっている。

C.2.2.CRC, リサーチナース、リサーチクラークの教育訓練

現在 4 名の CRC に対して教育訓練をおこない、試験支援業務に派遣している。内訳は看護師 1 薬剤師 2、栄養士 1 である。また分担研究者宮川の施設では自身の医院の看護スタッフ、事務スタッフをそれぞれリサーチナース、リサーチクラークとして教育訓練を行い、事務局からの派遣なしに 10 名以上の患者を登録割り付けし、観察している。沖縄県の登録施設（田名クリニック）でも院内の看護師を教育し、他の臨床試験や臨床治験も実施している。

C.2.3.研究計画書および CRF の作成

研究計画書および CRF は昨年 version 3.1 となった。CRF との整合性はシミックの協力により検討され、最終的に倫理委員会、独立データモニタリング委員会において承認された

C.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

琉球大学、大阪試験事務局より京都、滋賀、大阪、久留米、佐賀の登録施設に CRC を派遣し、症例登録の支援を行った。その結果各施設で一回の外来において 2~3 名の新規患者の登録が可能にな

った。今後ほかの中核施設での CRC 育成雇用派遣をおこなっていく予定である。

C.2.5. 臨床試験ネットワークの形成 (分担研究者 宮川政昭)

神奈川高血圧メガスタディとして、ガイドラインの降圧目標値と脳・心血管系合併症の発症等予後との関係を明らかにする調査研究の目的で高血圧患者のデータベースを作成した。高血圧ばかりでなく、高脂血症・糖尿病の現状把握も同時に行え、治療法確立の面のみならず医療経済面からの有用も検討している。

患者登録としては本態性・二次性高血圧を問わず降圧薬治療を受けている経過観察可能な症例で年齢は不問とし、血圧値による制限は設けないこととした。また、降圧薬の種類はとくに指定せず登録した。外来随時血圧だけでなく家庭血圧測定も行った。

登録票・調査票の提出は、Web 上・FAX・郵送のいずれの方法でも行えるようにした。

Web 上での登録は神奈川県内科医学会の会員ホームページより行い、FAX・郵送は神奈川県内科医学会が指定する提出先に送付してもらい、その後 Web 上に登録した。

現在、降圧状況や降圧薬の使用状況の検討を行っており、治療面のみならず医療経済面からもさまざまな検討が期待できる。

さらにすでに既存する神奈川県医師会に所属する神奈川県内科医学会が開発した高血圧メガスタディのデータベースを基本骨格とし、その構築を発展拡張させ、新たなデータベース構成を行い、生活習慣病に関わる各種パラメーターの入力対応可能なシステムを作成する。

また、これに関わる医療機関を中心に本試験実施機関を募り、医師を対象とした治験教育の一環として、講演会を行った。

C.3. サブスタディ 進捗状況および結果

C.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

C.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)

血管内皮機能および血管平滑筋機能共に糖尿

病患者では低下していたが、糖尿病を発症していなくても耐糖能低下患者においてもすでに両者とも低下していた。血管内皮機能はインスリン感受性と相関しており、インスリン感受性の低下が内皮機能、平滑筋機能の低下を来すと考えられる。さらに Compliar で測定した脈派伝導速度と血管内皮機能との間に相関が認められた。

C.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)

血漿 Adipo の測定値は $6.8 \pm 3.8 \mu\text{g/ml}$ であった。logAdipo は BMI ($r = -0.35$; $p < 0.001$)、logHOMA ($r = -0.50$; $p < 0.001$)、TC ($r = -0.10$; $p < 0.05$)、logTG ($r = -0.36$; $p < 0.001$) とそれぞれ有意な負の相関を認め、年齢 ($r = 0.32$; $p < 0.001$)、HDL-C ($r = 0.27$; $p < 0.001$) とそれぞれ有意な正の相関を認めた。logAdipo を従属変数とした重回帰分析では年齢 ($\beta = 0.26$, $p < 0.0001$)、logHOMA ($\beta = -0.43$, $p < 0.0001$)、logTG ($\beta = -0.15$, $p < 0.01$) が独立した説明変数として採択された。

つぎに、TC、logTG、HDL-C を従属変数とした重回帰分析を行うと、TC はこれらの説明変数は採択されず、logTG は logAdipo ($\beta = -0.2$, $p < 0.001$) と logHOMA ($\beta = 0.2$, $p < 0.001$) が、HDL-C も logAdipo ($\beta = 8.8$, $p < 0.05$) と logHOMA ($\beta = -14.9$, $p < 0.001$) が独立した説明変数として採択された。

年齢と logAdipo ($\beta = 0.32$, $p < 0.001$) 及び PWV ($r = 0.55$, $p < 0.001$) には各々有意な正の相関を認めたが、logAdipo と PWV に有意な関連は認めなかった。そこで、PWV を従属変数とした重回帰分析を 70 歳以下 (254 名) の対象で行うと、年齢 ($\beta = 14.7$, $p < 0.01$) と logAdipo ($\beta = -163.4$, $p < 0.005$) が有意な説明変数として採択されたが、logHOMA を加えて補正すると logAdipo との相関関係は消失した。

C.3.2. サイアザイド感受性 NaCl 共輸送体遺伝子に関する研究 (分担研究者 桑木宏美、河野雄平)

サイアザイド利尿薬投与により、TSC 遺伝子多型の GA 群は GG 群と比較して約 1.5 倍の最大 Na 排泄分面を認めたが、統計学的に有意ではな

かった。

トランスクリプトーム解析において、34000 遺伝子のアレイ解析を行った結果、投薬、遺伝子多型により発現の変化する遺伝子群を明らかにした。TSC 遺伝子型の違いにより、末梢血の TSC 発現には GA(mutant)>GG(wild)の傾向が認められた。末梢血トランスクリプトームを鋳型としたアレイ解析では、サイアザイド負荷による変化よりも、遺伝子型による違い（個人差）の方が大きかった。

アレイ解析で候補遺伝子とされたもののひとつである SLC4A4 遺伝子は RT-PCR で薬剤投与前の発現に有意差(GA>GG)を認めたが、サイアザイド負荷前後では多型別に变化を認めなかった。

サイアザイド系利尿薬に対する降圧効果について、反応群と非反応群における遺伝子多型頻度の比較では、サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体遺伝子の TSC C1784T が有意な関連性を示した (C アレル対 T アレルのオッズ比 3.81)。また、 β_3 受容体遺伝子の ADRB3 T727C (Trp64Arg) も有意な差を示した (T アレル対 C アレルのオッズ比 4.59)。しかしながら、GNB3 C825T, ADD1 Gly460Trp や他の遺伝子多型では、有意な相関を認めなかった。

C.3.3.利尿薬使用に関する問題点抽出のための観察研究

進行状況：現在、利尿薬併用例および非併用例を登録した（約 700 例）。症例固定は 1 年後のデータ回収をもって行う。現在 1 年後の調査結果の回収中である。現在まで利尿薬併用例と非併用例を合わせ約 350 例の症例が集まっている

D. 考察

D.1. 高齢者高血圧における降圧利尿薬の安全性、降圧効果、費用対効果に関するランダム化臨床試験

D.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)

現在本研究は症例登録を開始しているが、多くの

大学病院や基幹施設の治験管理室は治験ではない臨床研究の支援に関して積極的ではない。本研究では、われわれは独自にアカデミックCRCの教育を行い、各施設に試験実施支援のために派遣するという方法を用いている。現在訓練されたCRCが施設登録の支援、倫理委員会申請の補助、スクリーニング業務、手順書の作成、同意説明の補助など支援業務を行っている。この方法により外来での症例登録が円滑に進行するようになった。治験でない臨床研究の実施に関しては資金調達、基盤整備ともに極めて困難である。本研究は幸いにも厚生労働省の補助を受けられたが、全体的に見ればまだ十分ではない。「経済的に実施できない」ことがバイアスとなってしまふ。たとえば本研究をCROに依頼すると一症例あたり約200万円かかるという冗談のような見積もりが届く。医師主導型臨床試験とは現場の医師がその診療現場での疑問を解決するために行うべきものであり、その利益は金銭よりも将来、国民が適切な治療を受けられるようになることのはずである。労力に対しては適切な対価が支払われるべきであるが、誰も直接の短期的な金銭的利益を得るわけではない。一部の治験における金銭感覚を、臨床試験に持ち込むことだけは避けるべきであろう。医師主導型、研究者主導型ということばは心時よいが、時に本質を見失った表面だけの医師主導型と称する研究が散見される。大切なことは医師主導であれ、企業が後援できる研究であれ解決すべき臨床的疑問が妥当であり、その解決がまっとうな中立的方法で適切な価格でおこなわれ、将来に国民の財産として臨床試験の結果を残すことである。

本研究が完全に実施できれば少量の降圧利尿薬併用療法の安全性や効果、費用対効果に関する妥当性が確立し、日本人における適切な用量や併用薬に関しても情報が得られる。副作用出現の危険因子まで同定することも不可能ではない。医師のみならず患者さんへも試験結果から降圧利尿薬に関する啓蒙をおこなうことにより、必要なときに安心して処方または服用していただけることになる。これは必ず心血管リスク減少、医療費の減少をもたらすことになる。そして日本においても安価で中立な立場からの真の意味での医師主導型臨床試験の実施が可能であることを示すことができる。

D.3. サブスタディ

D.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

D.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)

糖尿病発生前に既に内皮機能の低下が認められることは糖尿病発症のリスクの高い患者においては早期介入が必要であり、それに血管内皮機能は良い指標となると思われる。

血管内皮機能とアディポネクチン濃度も有意に相関した。このことも前述の結果と矛盾せず、アディポネクチンの糖尿病発症前の介入指標としての有用性を示唆した。

D.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)

従来、独立した冠動脈危険因子として喫煙、高血圧症、脂質代謝異常、耐糖能異常などが知られているが、近年これらの因子が集積して存在する Metabolic Syndrome (MS) の概念が提唱されてきた。MS は血圧高値、脂質代謝異常、耐糖能障害などが、おのおのの程度は軽症でも多数集積することにより強力な危険因子となり得る病態であり、これまでにさまざまな呼称が提唱されていた。Reaven の提唱した Syndrome X、Kaplan の提唱した Deadly Quartet、DeFronzo らの提唱した Syndrome of insulin resistance、Matsuzawa らの Visceral fat syndrome などである。これらの概念の基盤のひとつはインスリン抵抗性で、その上流にある内臓脂肪蓄積や内臓脂肪から分泌される生理活性物質が重要であると考えられている。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言い、そのひとつが Adipo である。Adipo は肥満脂肪細胞とインスリン抵抗性をつなぐ物質として極めて重要であることが明らかにされつつある。すなわち Adipo は内臓脂肪蓄積者にて低値を示し、体重減量により増加するが、抗動脈硬化作用を有することや、血中インスリン値や HOMA 指数と逆相関することがすでに知られている。

今回の我々の検討でも logAdipo は年齢、HDL-C と正の相関を示し、BMI、logHOMA、TC、logTG と負の相関を示した。また logAdipo を従属変数とした重回帰分析では年齢、logHOMA、logTG が独立した説明変数として採択された。これは Adipo と年齢、インスリン感受性、脂質代謝が強い関連をもつことを示唆する。

今回の検討で、高齢者において Adipo は高値であることが確認されたが、その原因として加齢に従い冠動脈危険因子高集積者が除外された可能性は否定できない。また、男性ホルモン濃度低下による分泌抑制の解除による血中濃度上昇などの可能性も考慮されるが、加齢の影響に関しては前向き疫学研究を含めた検討が必要であると思われる。

Adipo は AMP activated kinase の活性化を介してインスリンの細胞内シグナル伝達系に作用してインスリン感受性を増大させ、また、脂質代謝に関しては脂肪酸酸化を亢進して、脂肪酸クリアランスを増大することが報告されている。本研究でのインスリン感受性と脂質代謝に対する成績はこれらの報告と軌を一にする結果と考えられた。

Hotta らの報告によれば 82 名の健常者と、183 名の糖尿病患者における検討にて健常者よりも糖尿病患者の方がアディポネクチン値は低いが、冠動脈疾患を合併した場合は更に低値であることを示し、多変量解析にても冠動脈疾患の有無がアディポネクチンと重要な関連があることを示した。本研究では、Adipo と PWV に有意な相関は認めなかったが、70 歳以下に限ると Adipo は年齢とともに PWV の独立した説明変数として採択された。従って、Adipo はインスリン感受性の改善や、各種接着因子の活性抑制や各種成長因子の生成抑制を介して動脈硬化に抑制的に作用すると考えられる。そして、この関連が HOMA 指数で補正すると消失することは、Adipo の動脈硬化抑制作用はインスリン感受性改善を介する経路がとりわけ重要であることを意味すると考えられた。

D.2.2. 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)

末梢血トランスクリプトーム解析は解析に耐えうる情報を提供できるが、ノイズのサブトラクションを行うには、プール法が望ましいと考えられ

た。今後、本研究におけるサイアザイド利尿薬に対する血圧反応性と末梢血トランスクリプトーム解析を組み合わせることで、テーラーメイド医療につながる新たな候補遺伝子が得られることが期待される。サイアザイド系利尿薬は、高血圧治療における主要降圧薬の一つであり、安価で、長時間にわたり安定した降圧効果を有している。その予後改善効果は高価な新しい降圧薬に劣らないことが、大規模臨床試験により示されている。しかし、サイアザイド系利尿薬の降圧効果や副作用には個人差があり、その原因の一つとして遺伝子の関与が考えられる。

サイアザイド利尿薬の効果に関与する遺伝子変異は、G 蛋白β3 サブユニット遺伝子(*GNB3*)の C825T 多型とβ-Adducin 遺伝子(*ADD1*)の Gly460Trp 多型が、また最近、アフリカ系アメリカ人の女性ではアンジオテンシン II 1 型受容体遺伝子(*AT1R*)の A1166C やアンジオテンシノーゲン遺伝子 G-6A 多型も関与することが報告されている。これらの成績はすべて欧米からのもので、日本人におけるサイアザイド利尿薬の効果に関連する遺伝子変異・多型の報告はほとんどなかった。

本研究において、我々はレトロスペクティブな手法ではあるが、サイアザイド利尿薬服用患者の降圧効果から感受性遺伝子多型の同定を試み、*TSC C1784T* および *ADRB3 T727C* が有意な関連性を示すことを見いだした。しかしながら、前述した *GNB3 C825T*、*ADD1 Gly460Trp* などでは、有意な相関を認めなかった。これらの結果は、利尿薬の降圧反応性に関与する遺伝子には人種による差があることを示唆しており、日本人を対象とした研究の重要性を示している。

本研究で利尿薬の降圧効果に関係していた *TSC C1784T* および *ADRB3 T727C* の機能的な意義は明らかではないが、前者はサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体遺伝子であり、薬効との関連が推測される。また、後者は肥満などに関係する交感神経系β₃ 受容体遺伝子であり、肥満の昇圧機序の一つである腎における Na 再吸収に関係しているのかもしれない。

E. 結論

1. 本研究により高齢者高血圧患者における降圧利尿薬使用の妥当性が確立できる。降圧利尿薬に関する適切な啓蒙が可能になれば高齢者における特に脳卒中のリスク減少に寄与する。本研究でおこなった医師主導型臨床試験実施のための基

盤整備、すなわち登録センター設置、地域研究ネットワークの構築や CRC の教育派遣システムは今後の本来の医師主導型研究の実施に資すること大であると考えられる。

2. adiponectin の測定、血管内皮機能や脈派伝導速度の測定は今後動脈硬化性疾患における代替エンドポイントとして本試験のみならず他の比較的 low risk 患者を対象とした臨床試験においても使用できる可能性がある。

3. サイアザイド系利尿薬を含む降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型同定のための多施設前向き臨床研究を計画し、自施設において開始した。本研究は、高血圧患者への個別化治療への資料となるとともに、わが国における循環器疾患の予防に貢献し得ると考えられる。

F. 健康危険情報

ない。

G. 研究発表

G.1. 降圧利尿薬臨床試験

学会発表

1. 植田真一郎 第 26 回日本臨床薬理学会総会、静岡、2004

論文発表

1. 植田真一郎 日内会誌 93:780-6,2004

2. 植田真一郎 循環器科 55:483-8,2004

G.2. 医師主導型臨床試験のための基盤整備

学会発表

1. 宮川政昭 第 27 回日本高血圧学会総会、宇都宮、2004

論文発表

1. 宮川政昭 日本臨床内科医会誌 19 1 2004

2. 宮川政昭 総合臨床 53 9 2004

G.3. サブスタディ

学会発表

1. Kawano Y: Second Nephrology Seminar for Renal Disease and Hypertension. Ulaanbaatar, Mongolia, 2004 (Invited lecture).

2. 河野雄平, 他: 第 27 回日本高血圧学会総会, 宇都宮, 2004.
3. 河野雄平: 第 27 回日本高血圧学会総会, 宇都宮, 2004 (教育講演)

論文発表

1. Ueda S et al *Hypertens Res* 27:351-7, 2004
2. Shimabukuro M, *Diabet Med* 21:983-6, 2004
3. Matsuo A. et al., *J Hypertens.* 22:2123-7, 2004.
4. Iwashima Y. et al., *Hypertension* 43:1318-23, 2004.
5. Sugimoto K. et al., *Hypertens Res* 27:551-6, 2004.
6. Motone M. et al., *Hypertens Res* 27:247-51, 2004.
7. Ji Q. et al., *J Hypertens* 22:97-102, 2004.
8. Takiuchi S. et al., *Atherosclerosis* 173:301-7, 2004.
9. Higashiura K, et al. *Clin Endocrinol* 61: 753-759, 2004.
10. 河野雄平: 治療学 38: 167-170, 2004.
11. Miwa Y, et al *Hypertension* 43: 536-540, 2004
12. 吉原史樹, 河野雄平: 循環器科 55: 251-257, 2004
13. Kawano Y, et al *Hypertens Res* 27: 167-172, 2004.
14. Kamide K, et al. *Am J Hypertens* 17: 446-449, 2004.
15. Kamide K, et al *Hypertens Res* 27: 333-338, 2004.
16. 河野雄平: 循環器科 55: 460-462, 2004.
17. 神出計, ほか. *Bio Clinica* 19: 810-815, 2004.
18. Matayoshi T, et al *Hypertens Res* 27: 821-833, 2004.
19. Kamide K, et al. *Japanese Heart Journal* 45 (Suppl.): S69-S93, 2004.
20. Ohta Y, et al. *J Hum Hypertens.* 18:273-278, 2004
21. 大屋祐輔, 井上卓: *Prog Med*, 23: 2907-2910, 2004.
22. 大屋祐輔, 山里正演: 循環器科, 55: 243-250, 2004.
23. 井上卓, 大屋祐輔. *Prog Med* 24:2723-2728, 2004
24. 瀧下修一, 山里正演. *日本臨牀* 62(増刊号 3):591-595
25. 大屋祐輔. *臨床と研究* 82:47-50, 2005

H. 知的財産権の出願登録状況
ない。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
植田真一郎	血管不全の診断	野出孝一	血管不全フロンティア	メディカルレビュー社	東京	2004	171-178
植田真一郎	心・血管系作用薬	植松俊彦、野村隆英、石川直久	シンプル薬理学	南江堂	東京	2004	131-143
植田真一郎	血管内皮機能診断法	代田浩之、野出孝一	循環器医が治療する糖尿病と大血管障害	メディカルビュー社	東京	2004	134-139

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Simabukuro M, Higa N, Takasu N, Tagawa T, Ueda S.	A single dose of nadeplinide improves post-challenge glucose metabolism and endothelial dysfunction in Type 2 diabetic patients	Diabet Med	21	983-986	2004
植田 真一郎	一般診療における降圧利尿薬の有用性：エビデンスの検証	日内会誌	93	780-786	2004
植田 真一郎	日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の安全性、降圧効果、費用対効果に関するランダム化臨床試験—新規糖尿病発生に焦点をあてて—	循環器科	55	483-488	2004
Ueda S. et.al.	Methodological feasibility of NO clamp technique for NO research in human resistant vessels.	Hypertens Res	27	351-357	2004
植田 真一郎	血管内皮機能とRAS	Angiotensin Research	1 (3)	227-234	2004
植田 真一郎	糖尿病新規発症に及ぼす降圧薬の影響	Complication	9(2)	145-151	2004
植田真一郎	臨床試験プロトコル 対照薬・二次薬と試験成績の評価	臨床薬理	34	301-305	2003
植田真一郎	わが国の高血圧介入試験の不足点と今後	CURRENT THERAPY	21	15-19	2003
植田真一郎	ALLHAT研究の解釈	臨床薬理	34	79-85	2003

特集 わが国の降圧薬介入試験：関係者による解説，評価と展望

日本人本態性高血圧患者 における降圧利尿薬の安全性， 降圧効果，費用対効果に関する ランダム化臨床試験*—新規 糖尿病発症に焦点をあてて—

植田真一郎**

Key Words : diuretics, type 2 diabetes, cost effectiveness, essential hypertension, RCT

研究の背景

1. 降圧利尿薬の第一選択薬としてのエビデンス

降圧利尿薬はこれまでの数々の臨床試験により，高血圧患者の心血管リスクを減少させることが証明されている。MRC研究¹⁾などの比較的若年の低リスク高血圧患者を対象とした，また SHEP研究²⁾などの高齢者を対象とした試験において，プラセボとの比較において心血管リスク（若年者では脳卒中のみ）を減少させることが明らかになった。その後，新たに登場したカルシウム拮抗薬やACE阻害薬との比較試験も行われたが，心血管リスク減少という点ではこれらの降圧薬との差は明らかではなかった^{3)~5)}。これまで降圧利尿薬は単独か，主にβ遮断薬と併用されていたが，薬理作用からはおそらくACE阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬との併用が有効であると考えられる⁶⁾。PROGRESS研究ではACE阻害薬と併用することによって脳卒中再発のリスクを減少させた⁷⁾。LIFE研究は本来アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬ロサルタンとβ遮断薬アテノロールとの比較であるが，ロサルタ

ン単独では100mgまで増量しても血圧の降下は十分ではなく，結果的に両群とも9割で降圧利尿薬ハイドロクロロチアジドの併用が必要であった⁸⁾。このような臨床試験の結果から，主に併用薬として降圧利尿薬の使用は血圧の降下，ひいては心血管リスクの減少に貢献すると考えられる。ALLHAT研究⁹⁾ではカルシウム拮抗薬やACE阻害薬と比べても心筋梗塞発生リスクに関して差がなく，降圧利尿薬見直しの機運が高まった。事実，その後発表されたJNCⅦでは降圧利尿薬を第一選択薬としている。しかし，ALLHATの二次薬は明らかに適切ではなく，心機能に関する患者の適合基準や心不全の診断基準など問題が多い。したがって，この結果で利尿薬を見直すというのは適切ではなく，むしろMRC研究からLIFE研究，PROGRESS研究までのエビデンスを考慮すると明らかに第一選択薬のひとつとして位置づけられると考える方が正しい。

2. わが国における利尿薬使用の減少

これだけの臨床試験の結果からのエビデンスの蓄積にもかかわらず，降圧利尿薬の日本での使用は荻原らの示す通り減少している¹⁰⁾。その理由は副作用，とくに糖尿病の発生やカリウム低下，尿酸の上昇などに対する懸念であろう。少量投与ではこれらの副作用の発生は少ないことがいくつかの臨床研究で示されているものの，

* Randomised clinical trial for the evaluation of safety, blood pressure lowering effect, and cost-effectiveness of diuretics in Japanese patients with essential hypertension : focus on new onset of type 2 diabetes.

** Shinichiro UEDA, M.D.: 琉球大学大学院医学研究科薬物作用制御学講座(〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207); Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa 903-0215, JAPAN

日本人でのデータはない。また、新たな降圧薬が市場に登場し、薬価の高騰と相まって宣伝も増える一方で、安価な利尿薬はまったく媒体による宣伝がないことも理由のひとつであろう。

3. 降圧利尿薬と糖尿病の発生

降圧利尿薬の副作用の中でもっとも臨床的な重要性をもつものは糖尿病の発生であろう。これは心血管リスクを著しく増大させ、降圧で得られるリスク減少を帳消しにする。最近、降圧薬治療中の血糖の上昇は心筋梗塞のリスク増大に関与すると報告されている。このことでおそらく臨床家は降圧利尿薬を敬遠する傾向にあったと思われる。実際、過去の臨床試験においても、降圧利尿薬または降圧利尿薬と β 遮断薬の組み合わせはやや他剤にくらべ糖尿病の発生は多い傾向にある。ALLHATでも降圧利尿薬群ではほかの治療群に比べ糖尿病の発生は多かった。しかし、必要であればACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬との併用において(ALLHATは β 遮断薬の併用)、また、糖代謝への影響は明らかに用量依存性であるため低用量(ハイドロクロロチアジドで12.5mg以下)を厳守して比較されるべきである。いくつかの1万人規模の疫学調査では高血圧そのものが糖尿病発生の危険因子であり、 β 遮断薬はリスクを高める可能性があるものの降圧利尿薬は低用量であれば否定的と報告されている¹¹⁾¹²⁾。

4. 降圧利尿薬とほかの副作用

ほかの副作用としては低カリウム血症がある。これも用量依存性であり、低用量では生じにくいと考えられる。しかし、SHEP研究の結果は、3.5mmol/l以下の低カリウム血症は心血管リスクの減少を相殺してしまうことを示唆しており、とくに投与開始1年以内は注意が必要である。したがって、本研究でも治療抵抗性の低カリウム血症は二次エンドポイントとした。SHEP研究やALLHAT研究と異なり本研究において、また、実際の臨床の現場でもACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬、カリウム保持性利尿薬の併用が可能であり、しかも低用量を厳守することで低カリウム血症の頻度は抑制できる可能性がある。尿酸値の上昇も降圧利尿薬投与に伴って認められる。実際高用量の利尿薬が使用され

たMRC研究では、痛風の発生が男性高血圧患者のうち12.8%に認められた。しかし、尿酸に関しても用量依存性であり、Gurwitzらは約1万人を対象としたコホート研究から、ヒドロクロロチアジド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¹³⁾。低用量の厳守と必要に応じて尿酸排泄作用をあわせもつロサルタンの併用などでこれも発生を抑制できる可能性がある。

5. 日本人でこの研究がなぜ必要か？

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。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、必ずしもそういえない可能性がある。したがって、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。

日本人は塩分摂取量もともと多く、平成8年度の調査でも1日13gと報告されている¹⁴⁾。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とく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。

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、遺伝的因子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。

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でき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。降圧利尿薬は安価であり、現在危機に瀕している本邦の医療経済を考慮す

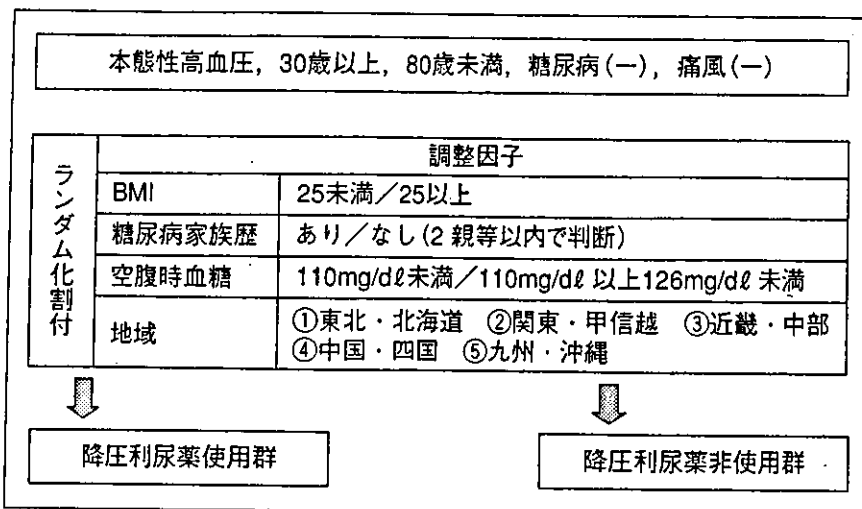


図1 研究デザイン

ると積極的に使用すべきである。しかし、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。

以上のような観点から、われわれは日本人高血圧患者における降圧利尿薬の安全性、降圧効果、費用対効果に関するランダム化臨床試験を行う。

研究計画

1. 研究仮説

低用量の降圧利尿薬を用いた降圧治療と用いない降圧治療は新規糖尿病の発生および降圧効果に関して同等であり、しかも安価である。

2. 目的

糖尿病を合併していない日本人の本態性高血圧患者を対象に、少量降圧利尿薬を使用した降圧療法と使用しない降圧療法を比較すると新たな糖尿病の発生が同等であることを検証する。また、副次的に下記secondary endpointとして設定したイベントの発生、臨床評価における比較と費用対効果の検討も行う。

(1) Primary endpoint

新たな糖尿病の発生。

(2) 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)。

3) 費用対効果の評価

3. 研究デザイン(図1)

降圧利尿薬使用群, 降圧利尿薬非使用群の非盲検無作為化群間比較試験。ランダム化は行うがプラセボは用いず, イベントの判定は割付治療をマスクして独立した委員会が行う(PROBE法)。割り付けは, 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。

4. 対象患者

選択基準を満たし, 除外基準に抵触しない30歳以上80歳未満の通院中の本態性高血圧患者。

選択基準として, 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坐位の収縮期血圧150mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上。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坐位の収縮期血圧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な患者。

除外基準として, 坐位の収縮期血圧200mmHg以上または拡張期血圧120mmHg以上, 降圧薬服用中で治療期間, 使用降圧薬などが不明瞭, 降圧利尿薬服用中, 糖尿病, 痛風, 高尿酸血症, 低カリウム血症, 勃起障害, 肝, 腎機能障害の合併, 降圧利尿薬の重篤な副作用歴, 同意日前6か月以内の脳卒中, 心筋梗塞, 冠動脈インター

ベンションやCABG, 心不全または左室駆出率40%以下, 利尿薬の投与が必須, 同意日前5年以内の悪性腫瘍の既往またはその疑い, 妊娠中または妊娠の可能性, 授乳中, 担当医師が不適切と判断した場合である。

5. 登録と割り付け

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」に必要な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)にファックスにより登録する。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り付ける。治療群への割付結果は担当医師に連絡される。

6. プロトコール治療(介入内容)

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り付けを行い下記の治療のいずれかを開始する。

すでに降圧薬による治療歴があり, とく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。よって利尿薬をすで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。したがって, すでに降圧薬の投与を受け, 休薬を行わない患者は現在の坐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。現在の坐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きたす可能性があり, 倫理的に問題があると考えられる。

降圧利尿薬使用群では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。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。

降圧利尿薬非使用群では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う。

降圧目標は年齢にかかわらず, 収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満とする。

7. 経済評価

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かかる費用も含まれる。

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, 薬剤費や種々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, とく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すべ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かかわらずレセプトのコピーを入手し, 経済評価小委員会で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2,200例を考慮して500症例の回収を目指すとともに, イベント発生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2,400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か月, 可能なかぎ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。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)の算出を行う。

8. 予定症例数設定とその根拠

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¹⁵⁾。

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

$$\lambda_i = 0.018$$

$$\lambda_c = 0.01$$

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1,194例が必要になる。

文 献

- 1) Medical Research Council working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: the principle results. *BMJ* 1985; 291: 1146-51.
- 2) Prevention of stroke by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
- 3) Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: CAPPP randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
- 4) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity STOP-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
- 5) Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
- 6) 伊藤貞嘉. AII受容体拮抗薬と利尿薬はなぜベストカップルなのか? *Hypertension Frontier* 2004; 7: 108-15.
- 7) PROGRESS collaborative groups. Randomised trial of a perindril based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke and or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-7.
- 8) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For End-points reduction (LIFE) in hypertension study. A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- 9) The ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.

- 10) 萩原俊男, 森本茂人, 中橋 毅, ほか. 本邦における老年者高血圧に対する治療方針に関する検討. 日本老年病学会誌 1994 ; 31 : 396-403.
- 11) Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 273-78.
- 12) Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 905-12.
- 13) Gurwitz JH, Kalish SC, Bohn RL, et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. *J Clin Epidemiol* 1997 ; 50 : 953-9.
- 14) 厚生省保健医療局地域保健健康増進栄養課生活習慣病対策室. 平成10年版国民栄養の現状. 東京 : 第一出版 ; 1998.
- 15) Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Control Clin Trials* 1981 ; 2 : 93-113.

* * *

一般診療における降圧利尿薬の有効性：エビデンスの検証

植田真一郎

要 旨

降圧利尿薬はプラセボとの比較試験により比較的若年の軽症高血圧患者における脳卒中リスクの軽減、高齢者高血圧における冠動脈疾患および脳卒中リスクの軽減についてのエビデンスを有する。さらにACE阻害薬やカルシウム拮抗薬など比較しても特に利尿薬の使用が不利であるというエビデンスは無い。またACE阻害薬との併用は脳卒中二次予防に有効である。このように降圧薬として心血管イベント減少に関するエビデンスは蓄積されているにも関わらず、副作用への懸念からか使用は少ない。しかし勃起障害以外の主に代謝面での副作用は用量依存性であり、低用量では軽微であることが示唆されている。降圧利尿薬の適正使用は日本人高血圧患者の心血管リスク減少に貢献すると考えられるが、残念ながら欧米でのエビデンスしかなく、今後安全性や効果に関する臨床試験が必要である。

〔日内会誌 93：780～786, 2004〕

Key words：降圧利尿薬，高血圧，臨床試験，糖尿病発生

はじめに

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¹⁾。この研究以降、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、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、その結果は今日さまざまな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、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として推奨されている。

1. 降圧利尿薬の心血管イベント減少効果に関するエビデンス

1) 比較的若年の低リスク軽症高血圧におけるエビデンス

MRC軽症高血圧研究では拡張期血圧が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(18/4,500 vs 106/9,000, 約60%の減少)²⁾。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。この結果を論文の著者らはimportant but infrequent benefitとし、イギリス高血圧学会のガイドライン(1993)には「このレベルの高血圧において治療のメリットは少なく、全ての軽症高血圧を治療すべきとは考えられない」とコメントされている。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

うえだ しんいちろう：琉球大学大学院医学研究科薬物作用制御学講座

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可能性が強い。実際血圧は同程度であるが比較的心血管リスクの高い患者を対象としたHypertension detection and follow up program (HDFP)では利尿薬を基礎薬とした「段階的治療」によりMRC研究よりも効率の良いリスク低下が得られている³⁾。降圧利尿薬をこのような低リスク患者におけるプラセボを対照とした臨床試験はこの後行われておらず、ほとんどの臨床試験はよりリスクの高い患者で行われるようになった。

しかし少なくともこの試験から、脳卒中のリスクを減少させようという点で、比較的低リスクの高血圧患者における降圧利尿薬による降圧の妥当性を支持するエビデンスが得られたと考えられる。一方この試験で心筋梗塞が減少しなかった理由として、高用量の降圧利尿薬による血糖値やカリウム、尿酸代謝への悪影響が、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。このことが現在も降圧利尿薬の使用が減少している原因のひとつとなっている。

2) 高齢者高血圧におけるエビデンス

一方高齢者ではリスクが高く、総イベント発生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降圧利尿薬が用いられプラセボと比較して脳卒中は37%減少し、総心血管イベントも減少した⁴⁾。MRC高齢者高血圧試験においてもやはり糖尿病を除外した比較的低リスク患者が対象であったがSHEP研究と同様の結果が得られている。総じて降圧利尿薬はプラセボとの比較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⁵⁾。

3) 降圧利尿薬と他剤の比較

結論を先に述べればこれまでの試験からは心血管イベントの抑制に関して降圧利尿薬が他剤と比較して不利または有利とする十分な根拠は得られていない。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。

降圧利尿薬そのものを比較した試験はカルシウム拮抗薬nifedipineと比較したINSIGHT研究⁶⁾、nifedipineと比較したNICS-EH研究⁷⁾ (日本)およびACE阻害薬と比較したANBP2研究⁸⁾が報告されている。全2者は治療群間にエンドポイント発生の差はなかったが、単剤比較を重視したため両治療薬の用量が多く、特に降圧利尿薬に関しては両試験とも比較的高用量であるため現在の診療への応用は難しい。ANBP2研究ではACE阻害薬群で心血管イベントは少なかったが割り付けられた治療をおこなっているものが両群とも約50%であることから解釈は簡単ではなく、また本来併用すべき2剤を比較したことから臨床的意義は少ない。

CAPPP研究⁹⁾やSTOP2研究¹⁰⁾は降圧利尿薬単独ではなく、 β 遮断薬とともに「従来の降圧薬」として前者ではACE阻害薬と後者ではカルシウム拮抗薬、ACE阻害薬の比較を行ったものである。両研究ともACE阻害薬に降圧利尿薬の併用が可能であり、ある程度現実の診療を反映している。しかし前者は基礎血圧や達成された血圧にそもそも差が生じており、結果の解釈は困難である。後者は治療群間で一次エンドポイント発生(心血管死)の差は認めなかった。

直接比較ではないものの、同様の患者背景をもつSyst-Eur研究¹¹⁾(カルシウム拮抗薬とプラセボの比較)とSHEP研究⁴⁾(利尿薬とプラセボの比較)の結果を比較しても心血管リスクの軽減において降圧利尿薬とカルシウム拮抗薬の間には差がなかった。

4) ALLHAT研究の結果は降圧利尿薬の積極的使用を支持するものか？

ALLHAT研究は降圧利尿薬、カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、 α 遮断薬の比較である¹²⁾。このうち α 遮断薬群は決して妥当とはいえない理由で中止された。対象は超高リスクともいえる肥満高血圧患者であり、高血圧臨床試験でありながら心不全の発生が脳卒中より多く、死亡率も治療群でありながら約28/1,000患者・年と他の臨床試験と比較しても予後が悪い。この点からもこの研究の結果を一般の高血圧診療へ応用することが困難であることが伺える。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¹⁵⁾。先頃発表されたアメリカのガイドライン、JNCVIIの治療指針はALLHAT研究の結果から降圧利尿薬を基本とし、多剤を適宜併用するべきであるという内容である。しかしこの研究には試験薬、二次薬の選択、患者の適合、除外基準などに関して様々な問題がある。まず二次薬が β 遮断薬やクロニジンなどと限られており、現在の臨床の現場を反映するものではない。ANBP2研究⁸⁾でも同様の問題があるが組み合わせとして臨床的には最も頻回に使用される降圧利尿薬とACE阻害薬が併用できない。これらはこの研究の目的のためにはやむを得ないが、結果の臨床への適用は困難である。既に降圧利尿薬を服用して血圧がある程度コントロールされていた患者が多く、母集団としてすでにバイアスがかかっているし、心機能の面から(心駆出率35%で適合)、降圧利尿薬を中止して他剤に割り付けたことは倫理的に問題があるといえる。(心不全発生に関してきわめて危険な患者群であるにも関わらず、心不全の診断基準はきわめて曖昧である。)事実ランダム化直後の α 遮断薬群での心不全の発生増加(他の治療群でも同様の傾向は認められる)はおそらく降圧利尿薬退中止によるものである。これまでの欧米での試験に比べ黒人の参加者が多いことも降圧利尿薬を使用しない群には明らか

に不利である。この研究の結果をきっかけに降圧利尿薬見直しの機運があるが、これは誤りで降圧利尿薬の意義はもともとMRC研究以来PROGRESS研究¹³⁾までの多くのエビデンスに支持されているもので、決してALLHAT研究により明らかになったわけではない。実際この研究の結果はヨーロッパ高血圧学会のガイドラインでは評価されていない。

5) 併用薬としての降圧利尿薬の妥当性を支持するエビデンス

PROGRESS研究¹³⁾は降圧利尿薬併用の脳卒中二次予防における有効性をはじめて明らかにした。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% (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。

2. 降圧利尿薬の副作用に関するエビデンスの検証

前項で述べたように降圧利尿薬は第一選択薬の一つとして多くのエビデンスを持つにもかかわらず、我が国の荻原らの調査¹⁴⁾でも米国の調査¹⁵⁾でも使用は減少している。宣伝がされていないこともあるが、MRC軽症高血圧研究²⁾などで高用量の降圧利尿薬が代謝系の副作用をひきおこすことが報告されていることも大きな理由であろう。現在低用量の使用が主流になっても副作用への危惧が投与をためらわせていると考えられる。

1) 降圧利尿薬使用は糖尿病発生のリスクファクターか？

高用量の利尿降圧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。しかし低用量ではかなら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

表. 降圧利尿薬臨床試験における新規糖尿病の発症

研究名	観察期間 (年)	糖尿病発症 (%)		
		利尿薬または β 遮断薬	プラセボまたは ACEI, CA	
SHEP	3	140/1,631 (8.6)	118/1,578 (7.5)	(diuretics vs placebo)
CAPPP	5	380/5,493 (6.9)	337/5,492 (6.1)	("conventional" vs ACEI)
NORDIL	5	251/5,471 (4.6)	216/5,410 (4.0)	("conventional" vs CA)
STOP-2	6	252/2,213 (11.4)	467/4,404 (10.6)	("conventional" vs CA/ACEI)
INSIGHT	4	137/3,164 (4.3)	96/3,147 (3.0)	(diuretics vs nifedipine)
NICS-EH	5	4/ 210 (0.2)	0/ 204 (0)	(diuretics vs nicardipine)
ALLHAT	4	302/2,606 (11.6)	154/1,567 (9.8)	(diuretics vs amlodipine)
			119/1,464 (8.1)	vs lisinopril)

ACEI : ACE 阻害薬, CA : カルシウム拮抗薬

糖尿病は3年間の観察期間中に利尿薬群で1,631名中140例(8.6%), プラセボ群でも1,578名中118名(7.5%)に発症し有意差はなかった¹⁶⁾. 11,855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¹⁷⁾. 12,550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, 利尿降圧薬そのものはリスクとならないと報告された¹⁸⁾.

CAPPP研究⁹⁾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, 糖尿病の発症は前者でやや少なかった(relative riskのCIは境界域(0.74~0.99)). INSIGHT研究ではカルシウム拮抗薬と降圧利尿薬を比較し, 糖尿病の発症は降圧利尿薬群で多かったが, 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, ハイドロクロロチアジドは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⁶⁾. ハイドロクロロチアジドは25mg以上から代謝系副作用は増えるが, 降圧効果は12.5mgと変わらないとされるため¹⁹⁾, この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症の差は生じない可能性がある. ALLHAT研究では降圧利尿薬群で糖尿病の発症が多いが,

平均BMI30という肥満高血圧患者を対象にした試験であることも考慮すべきである¹²⁾.

日本においてはトリクロルメチジ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⁷⁾, この試験も厳密な単独治療の比較であり, トリクロルメチアジドが4mgまで40%の患者において増量されている. 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. 表に降圧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. いずれも降圧利尿薬を含む治療群で糖尿病の発生が多い傾向にあるが, 今後低用量かつより適切な併用薬の使用のもとに評価すべきである.

2) 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. しかし臨床的な観点からはこの上昇が1) 痛風の発生に關与するか? 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研究では高用量の利尿薬群で約5%の痛風の発生(プラセボ群約0.4%)があり, 離脱の2番目に多い原因となった³⁾. 25mgまたは50mgのハイドロクロロチアジドを使用した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