

できる公的な研究費をもっと増やすべきである。

V 倫理性の問題

以前は同意の取得に関しても十分な説明が行われていない、口頭の同意でもよしとするなど、さまざまな問題があり、そもそも倫理委員会そのものが存在していなかった。しかしこの点は新GCP (Good Clinical Practice) の施行後改善している。治験のみならず臨床研究全体を対象として厚生労働省から2003年7月30日付けで「臨床研究に関する倫理指針の施策等について」の通知があり、これを遵守することが求められている。

VI 国の政策上の問題点

臨床治験はあくまで臨床試験の一部であるが、文部科学省、厚生労働省としてはまず治験の活性化を目標にしているようである。2003年4月30日に発表された「全国治験活性化3か年計画」でもEBM (Evidence based Medicine) の実現を可能にする臨床試験に関しては末尾においてわずかに触れられているだけである。まず治験の体制づくりという感覚は間違っているわけではないが、日本の臨床試験がまだまだ実現が簡単ではないのはそれが治験ではない部分 (研究費など) にもいくつかの原因があることを理解すべきだと思われる。

VII まとめ

これまで日本人高血圧患者の診療に役立つエビデンスが得られるような臨床試験はなかなかなく、やっと近年さまざまな研究が開始されたが、臨床試験を取り巻く環境、かかわるスタッフなどまだまだ問題は多い。以下に今後の課題を示す。

臨床的意義の高い、中立的な臨床試験実現への提案

- ①研究者自身によって書かれた、臨床的意義の高い研究計画
- ②生物統計学者の積極的関与による統計解析を含めた方法論的妥当性の確保
- ③PROBE方式の採用、簡潔なプロトコールなど実現性の高い、患者さんにとって受け入れやすい方法の採用
- ④臨床試験のための公的な研究費
- ⑤優れたClinical Questionの拾い上げと支援システム
- ⑥公的機関でのCRCの育成と派遣
- ⑦適切な代替エンドポイントの開発と検証を行う臨床研究

参考文献

- 1) JMDB研究会：軽症本態性高血圧症の長期薬物療法に関する臨床研究—塩酸カルテオロールとヒドロクロチアジドの多施設二重盲検群間比較試験。臨床評価 22：61～104, 1994
- 2) National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensive Study Group：Randomised double blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. Hypertens 34：1129～1133, 1999
- 3) 瀧下修一、河野雄平、尾前照雄：「高齢者高血圧に対する降圧治療の効果に関する研究：JATE研究」および参加医師に対するアンケート調査の成績。臨床医薬 16：1363～1376, 2000

ALLHAT 研究の解釈

琉球大学医学部臨床薬理学講座

植田 真一郎

1. ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) 研究の概要

この試験は 42,488 例の冠動脈疾患の危険因子を有する高血圧患者において, lisinopril, amlodipine, doxazosin 各治療群を致死性冠動脈疾患および非致死性心筋梗塞の発生に関して chlorthalidone 治療群と比較したものである¹⁾。また, 一部の患者を pravastatin 治療群と通常治療群に割り付け比較しているが, 今回は降圧薬に関する試験の部分を述べる。

2. ALLHAT 試験のスポンサー

本研究のスポンサーは, 米国国立衛生研究所 (NIH) の下部組織である国立心肺血液研究所 (NHLBI) であり, ファイザー社が研究費を出しているとはいえ中立的な試験である。これに対して昨年 3 月発表になった LIFE 研究²⁾の場合, メルクから主任研究者の名前をかたった大学のレターヘッド入りの手紙 (一種の詐欺) が送られてくるなど, その中立性に疑問が投げかけられている^{3,4)}。臨床試験が大規模になればなるほど公的な研究費では実施不可能となり, 製薬会社などのスポンサーが必要であるが, 真に診療に役立つエビデンスを得るためには厳正な中立性を維持する必要がある。

3. ALLHAT 研究の背景

日本でも問題になっているが, 研究が行われた背景には降圧薬にかかる医療費の高騰がある。安い薬でも十分であることを証明し, 医療費の高騰に歯止めをかけようとする意図がみえる。また研究者のなかには, カルシウム拮抗薬を批判することで有名な学者がおり, 彼が提唱したカルシウム拮抗薬投与に伴うとされるさまざまな有害反応の発生が検証されている。

4. ALLHAT 研究参加患者の背景

本研究は Table 1 に示すように, 同じ年齢層の患者を対象とする LIFE 研究²⁾と比べ BMI が高く, 糖尿病や心筋梗塞, 脳卒中の既往を持つ患者や, すでに冠動脈疾患を有する患者が多い。また他の試験はほとんど左室駆出率 40%以上を適合基準としているが, ALLHAT では左室駆出率 35%以上あれば適合としているため, 虚血性心疾患による潜在的な心不全患者が多く試験に参加している可能性がある。後述するが, エンドポイント発生率をみても, 高血圧の臨床試験でありながら脳卒中発生より心不全発生が多い。それらの背景を反映して, LIFE 研究²⁾に比べても心血管死亡率や総死亡率が著明に高く, リスクファクターを持つというよりも重篤な心血管合併症の多い肥満高血圧の臨床試験と考えたほうがよい。最近の試験は基本的により心血管イベントを起こしやすい患者を対象としているが, それにしてもこれは極端である。本来, こういう臨床的背景を持つに至らないように, それを予防するのが降圧治療の目的だったはずである。さらに 9 割の患者がすでに降圧治療を受けており, 開始初期のイベント発生は割り付けられた治療薬の効果よりも薬剤変更や中止の影響がむしろ大きいと考えられる。治療前血圧は明らかではないが, 2 剤まででコントロールできている患者を選択していること, 実際 6 割が単剤で <140/90 mmHg にコントロールされ平均薬剤数は 1.9 であることなどから, 血圧そのもののレベルは中等症から軽症, しかし心血管合併症はすでに重篤という患者が多かった可能性もある。黒人患者が多いことも本試験の特徴であり, ACE 阻害薬への反応に影響したものと考えられる。

5. ALLHAT 試験のプロトコールとエンドポイント

最近多用されている基本的にオープン試験である PROBE 法ではなく, 二重盲検法を用いており客観性

Table 1 ALLHAT 研究と同じ年齢層の患者で行われた LIFE 研究との、患者背景およびイベント発生の比較 (LIFE 研究も左室肥大が適合条件であるなどハイリスク患者での研究であるが、イベント発生は脳卒中はほぼ同等、冠動脈疾患、心血管死は ALLHAT に比べ少ない。イベント発生は/1,000 患者・年で記載)

Characteristics	ALLHAT			LIFE	
	chlorthalidone	amlodipine	lisinopril	losartan	atenolol
年齢 (years)	66.9	66.9	66.9	66.9	66.9
BMI (kg/m ²)	29.7	29.8	29.8	28.0	28.0
すでに治療を受けていた割合 (%)	90.2	90.3	90.2	記載なし	記載なし
黒人 (%)	35.2	35.5	35.5	6.0	6.0
左室肥大 (%)	16.2	16.9	16.3	100	100
動脈硬化性心血管病 (%)	51.8	51.0	51.7	26.0	24.0
心筋梗塞の既往 (%)	23.5	23.2	22.7	記載なし	記載なし
脳卒中の既往 (%)	(心筋梗塞+脳卒中)			8.0	8.0
冠動脈疾患 (%)	26.0	24.5	25.3	17.0	15.0
喫煙者 (%)	21.9	21.9	21.9	16.0	17.0
糖尿病 (%)	36.2	36.7	35.5	13.0	13.0
治療前血圧 (mmHg)	146/84	146/84	146/84	174/98	174/98
(治療なし)	156/89	157/90	156/89		
(治療あり)	145/83	145/83	145/84		
Events					
総死亡率	28.8	28.0	28.3	17.3	19.6
心血管死亡率	13.3	14.0	14.0	9.2	10.6
心筋梗塞	19.2	18.8	19.0	9.2	8.7
脳卒中	9.3	9.0	10.5	10.8	14.5
心不全	12.8	17.0	14.5	7.1	7.5

は高い。

一次エンドポイントは致死性冠動脈疾患および非致死性心筋梗塞である。二次エンドポイントとして、全死亡、脳卒中、複合冠動脈疾患(一次エンドポイント、血行再建術、入院を必要とする狭心症)、複合心血管病(複合冠動脈疾患、脳卒中、入院を伴わない狭心症、心不全、末梢血管疾患)、心肥大、透析導入や腎移植、発癌などの発生を検討している。したがって基本的には高リスク患者での主に心筋梗塞の発生について、amlodipine, lisinopril, chlorthalidone, doxazosin の4種類の降圧薬治療群間の差を検討したものである。このうち doxazosin 群に関しては、chlorthalidone よりも心不全の発生が有意に多く、2000年2月に中止された。しかし一次エンドポイントでは差はなく、脳卒中発症は doxazosin 群で多いが、収縮期血圧が chlorthalidone 群に比べ経過を通して2~3 mmHg 高かったためと推測される。

この研究のプロトコールの大きな問題点は、併用薬が現在の臨床の現場を反映していないことである。現在、二次薬に clonidine や reserpine はまず使用されない。ACE 阻害薬に降圧利尿薬を併用できないことも

不自然であり、単一薬剤の比較を厳正に行おうとする試験がそのために歪みを生じ、いかに臨床的な意義を失うかの好例である。カルシウム拮抗薬と降圧利尿薬を比較した INSIGHT 研究がやはり単剤比較にこだわり、結果として有害事象が多く発生している⁹⁾。これに関しては LIFE 研究や以前の STOP 2 研究⁶⁾のほうがより実際の診療に近く、ある程度実際の診療に使用できるエビデンスを提供している。

エンドポイントのうち心不全に関しては、診断基準が曖昧である。たとえば、息苦しさ+足首の浮腫があれば心不全と診断される。これは amlodipine 使用群には不利であり、本試験で心不全に関する評価が困難である理由のひとつである。

6. ALLHAT 試験の結果の解釈

割り付けられた薬剤を最終的にどの程度服用していたのかは、結果の評価に際して重要である。本試験の場合は、各々の治療群の薬剤または同クラスの薬剤を5年目まで約80%服用しており、その点では結果をほぼ各治療薬の効果として評価しうる。ちなみに STOP 2 研究では約60%、LIFE 研究では約80%であ

る。しかし、amlodipine 群、lisinopril 群ではそのうち約 15% が最終的に利尿薬を併用している。したがって、厳密には割り付けられた治療薬の評価が可能であるのは全患者のうち約 60% である。

降圧に関しては、6 年目にはほぼ同等になっているものの、経過を通して収縮期血圧は chlorthalidone 群が最も低く、amlodipine 群では 1~2 mmHg、lisinopril 群では 3~4 mmHg 高値であった。拡張期血圧は amlodipine 群で他の治療群よりも約 1 mmHg 低く、したがって脈圧は chlorthalidone 群よりも経過を通して高かったことになる。この結果からは、脳卒中に関しては chlorthalidone 群で最も発生が少なくと予想される。

一次エンドポイントおよび総死亡率に関しては、3 治療薬群の間に有意差はみられなかった。これは、このような背景を持つ患者において、冠動脈疾患の予後および生命予後に関して本試験で比較された薬剤間には差がないことを示唆する。

しかし、高血圧臨床試験の最も重要なエンドポイントである脳卒中に関しては、lisinopril 群で chlorthalidone 群に比較して発症が有意に多く、これは血圧の差だけではすべて説明できないと述べられている。しかし、イベント発生危険率の血圧の差による補正はあくまで推定の多い統計学上のテクニックであり、これまでの臨床試験の結果からもおそらく脳卒中の発生の差は降圧の差に起因するものと考えられる⁷⁾。たとえば CAPPP 研究における captoril 群の有意に高い脳卒中発症率は、他の治療群に比べ経過中の血圧が高値であることで説明可能である⁸⁾。Amlodipine 群に関しては、収縮期血圧、脈圧の差からは chlorthalidone 群に比べ 15% 程度脳卒中の発生が増加した可能性がある。しかし、実際には約 7% 減少 (有意ではない) している。とくに女性では、おそらく冠動脈疾患リスクが男性に比べて少ないことから約 16% 減少している (CI からみるとボーダーライン。サンプルサイズが 15% の差を検出できる大きさであれば有意差がついた可能性はある)。これらの結果は、もし経過中の血圧が同様であれば、amlodipine 群で脳卒中は減少していた可能性も示唆する。しかしこれはあくまで推定であって、証明されてはいない。

心不全に関しては、chlorthalidone 群に比べ amlodipine 群、lisinopril 群で有意に高い発生がみられた。しかし、この結果は注意して解釈する必要がある。なぜならば左室駆出率 35% 以下ではじめて試験参加不適合としているうえに、9 割の患者が試験参加前に

すでに治療中であり、したがって試験開始直後のイベントに関しては以前の治療からの変更、治療薬の中止が影響している可能性が強いからである。さらに心不全の診断基準が曖昧であり (足首のむくみが診断基準にある)、高血圧患者を利尿薬以外の薬剤で治療すれば心不全の危険が高まるとは結論づけられない。むしろ潜在性心不全の存在が疑われる場合、たとえ ACE 阻害薬を使用する際でも降圧利尿薬の併用が勧められると解釈すべきである。現在ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、潜在性心不全の存在が疑われる場合使用されることは少ないと考えられる。

さまざまな研究で腎不全の進展に関して ACE 阻害薬や ARB の優位性が報告されているが、透析導入や移植など末期腎疾患の発生に関して、本試験では治療群間で差はなかった。本試験は基本的に冠動脈疾患の発症を念頭においたもので、観察期間も短く、高血圧性腎疾患の進展を評価するには適していない。

本試験は糖尿病患者の参加が多く、糖尿病患者でのエンドポイント発生に関する治療群間の差が注目された。とくに最新のアメリカ糖尿病協会のガイドラインには、第一選択の降圧薬としてカルシウム拮抗薬は含まれていない。 β 遮断薬は UKPDS 研究の結果から⁹⁾、また降圧利尿薬は SHEP 研究¹⁰⁾の結果から第一選択薬の 1 つとして扱われている。しかしカルシウム拮抗薬は、HOT 研究¹¹⁾や Syst-eur 研究¹²⁾のエビデンスがあるにもかかわらず、第一選択薬からはずされている。本試験では糖尿病群においても非糖尿病群と同様の結果を示し、一次エンドポイントの発生、生命予後に関して治療群間での差は認められなかった。ただし脳卒中の発生に関しては、非糖尿病群では chlorthalidone 群に比べ lisinopril 群で多く、糖尿病群では同等であった。これは lisinopril 群で非糖尿病患者の血圧コントロールが十分でなかったのか、また糖尿病群で血圧コントロールは十分でないにもかかわらず脳卒中予防効果を呈したのか、今回の論文では明らかではない。2 型糖尿病性腎症の進展に関して、レニン-アンジオテンシン抑制薬が第一選択になる十分なエビデンスがあるが、本研究の結果から糖尿病患者における心血管合併症発生や生命予後を考えたとき、amlodipine や chlorthalidone を第一選択薬の 1 つとして使用することを否定する根拠はない。

7. 他の臨床試験との比較

本試験はプラセボ群がないため、実際の各治療による絶対的なりスクの低下を知ることはできない。そこ

Table 2 ALLHAT 研究と同じ年齢層でほぼ 8 割が冠動脈疾患を有するハイリスク患者で行われた HOPE 研究との、患者背景およびイベント発生の比較 (イベント発生は/1,000 患者・年で記載)

	ALLHAT			HOPE	
	chlorthalidone	amlodipine	lisinopril	ramipril	placebo
Characteristics					
年齢 (years)	66.9	66.9	66.9	66.0	66.0
BMI (kg/m ²)	29.7	29.8	29.8	28.0	28.0
すでに治療を受けていた割合 (%)	90.2	90.3	90.2	47.6	47.1
黒人 (%)	35.2	35.5	35.5	記載なし	記載なし
左室肥大 (%)	16.2	16.9	16.3	8.2	8.7
動脈硬化性心血管病 (%)	51.8	51.0	51.7	記載なし	記載なし
心筋梗塞の既往 (%)	23.5	23.2	22.7	51.9	51.3
脳卒中の既往 (%)	(心筋梗塞+脳卒中)			10.8	11.0
冠動脈疾患 (%)	26.0	24.5	25.3	79.5	81.4
喫煙者 (%)	21.9	21.9	21.9	13.9	14.5
糖尿病 (%)	36.2	36.7	35.5	38.9	38.0
治療前血圧 (mmHg)	146/84	146/84	146/84	139/79	139/79
(治療なし)	156/89	157/90	156/89		
(治療あり)	145/83	145/83	145/84		
Events					
総死亡率	28.8	28.0	28.3	20.8	24.5
心血管死亡率	13.3	14.0	14.0	12.1	16.2
心筋梗塞	19.2	18.8	19.0	19.8	24.5
脳卒中	9.3	9.0	10.5	6.7	9.7
心不全	12.8	17.0	14.5	記載なし	記載なし

で他の臨床試験と比較をおこなった。

1) HOPE 研究との比較 (Table 2)

HOPE 研究もリスクの高い患者群で行われた試験である¹³⁾。Table 2 に示すように、脳卒中、心筋梗塞の既往を有する患者、試験の時点で冠動脈疾患を有する患者の割合は ALLHAT 試験の約 3 倍である。糖尿病患者の割合はほぼ同等である。しかしながらプラセボ群 (高血圧患者では ACE 阻害薬以外の薬剤を使用) の総死亡率はむしろ ALLHAT 試験より低く、心血管死亡率はやや高い程度である。この点、ALLHAT の他の試験に比べて高い死亡率は何に起因するのか明らかにすべきである。心筋梗塞の発症は興味深いことに、ALLHAT の各治療群と HOPE 研究の ramipril 群は同等であるが、リスク減少も同じ程度かどうかは明らかではない。心血管死亡率から類推すると、ALLHAT にプラセボ群があれば HOPE よりもやや心筋梗塞の発生は少なかった可能性はある。

2) SHEP 研究との比較 (Table 3)

SHEP 研究は、ALLHAT の chlorthalidone 群とほぼ同様の治療プロトコルを用いたプラセボとの比較試験である。ただし、一次エンドポイントは脳卒中である。平均年齢は SHEP 研究のほうがやや高いが、糖

尿病患者、心筋梗塞の既往歴を持つ患者の割合は低く、冠動脈疾患のリスクは ALLHAT の患者に比べ低いと考えられる。実際 SHEP 研究では患者年齢は平均して約 4 歳高いが、プラセボ群の総死亡、心血管死亡、心筋梗塞発生率は ALLHAT 研究の各治療群の発生率よりも低い。ただし治療群 (chlorthalidone) での脳卒中発生率は ALLHAT の chlorthalidone 群よりやや高い。すでに治療を受けていた患者の割合が多く、ベースラインの血圧も低値であり (より軽症の高血圧)、3 剤以上必要な患者は除外していること、冠動脈疾患に罹患するチャンスが多いことなどから、ALLHAT 研究のプラセボ群での脳卒中発症は SHEP 研究よりも低かった可能性が強い。ALLHAT では chlorthalidone 群で 6 割の患者が単剤で目標血圧を達成しているが、SHEP では単剤は 48% で、達成血圧も ALLHAT よりも高値である。

8. ACE 阻害薬の血圧降下作用を超えた臓器保護作用について

さまざまな基礎的研究から、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (以下 ARB) が降圧作用とは別にさまざまな動脈硬化抑制、臓器 (腎、心、脳) 保

Table 3 年齢は高いが、降圧利尿薬群ではほぼ同じプロトコール治療が行われた SHEP 研究との、患者背景およびイベント発生の比較 (イベント発生は/1,000 患者・年で記載)

	ALLHAT			SHEP	
	chlorthalidone	amlodipine	lisinopril	placebo	chlorthalidone
Characteristics					
年齢 (years)	66.9	66.9	66.9	71.6	71.5
BMI (kg/m ²)	29.7	29.8	29.8	27.5	27.5
すでに治療を受けていた割合 (%)	90.2	90.3	90.2	33.5	33.3
黒人 (%)	35.2	35.5	35.5	13.8	14.0
左室肥大 (%)	16.2	16.9	16.3	記載なし	記載なし
動脈硬化性心血管病 (%)	51.8	51.0	51.7	記載なし	記載なし
心筋梗塞の既往 (%)	23.5	23.2	22.7	4.9	4.9
脳卒中の既往 (%)	(心筋梗塞+脳卒中)			1.5	1.3
冠動脈疾患 (%)	26.0	24.5	25.3	記載なし	記載なし
喫煙者 (%)	21.9	21.9	21.9	12.6	12.9
糖尿病 (%)	36.2	36.7	35.5	10.0	10.2
治療前血圧 (mmHg)	146/84	146/84	146/84	171/77	170/76
(治療なし)	156/89	157/90	156/89		
(治療あり)	145/83	145/83	145/84		
Events					
総死亡率	28.8	28.0	28.3	25.4	21.8
心血管死亡率	13.3	14.0	14.0	11.8	9.2
心筋梗塞	19.2	18.8	19.0	16.4	10.4
脳卒中	9.3	9.0	10.5	15.0	11.2
心不全	12.8	17.0	14.5	10.4	5.2

護作用を有することが示唆されている。臨床的には心不全の生命予後改善作用、糖尿病性腎症の進展阻止作用が証明されている。しかし、高血圧患者などで降圧に依存しない心血管イベントの抑制という形で証明することは容易ではない。HOPE 研究¹³⁾では、ramipril による心血管イベント抑制効果が降圧と関係なく認められたとするが、血圧の降下、とくに 24 時間にわたる血圧の低下がやはり ramipril 群で顕著であり、リスクの低下は血圧の低下で説明可能であることは後に著者らも認めている。PROGRESS 研究¹⁴⁾は、脳卒中二次予防に関して ACE 阻害薬のみでは有効ではなく、降圧利尿薬併用時にはじめて有効であったことが報告されている。すなわち、レニン-アンジオテンシン系抑制のみでは脳卒中の二次予防には無効で、併用による血圧コントロールが必要であることを示している。LIFE 研究²⁾ではたしかに脳卒中発症は、losartan+降圧利尿薬併用群で atenolol+降圧利尿薬群に比べて降圧レベルはわずかの差であるが有意に少なかった。しかし、もともと MRC 高齢者高血圧試験において、心血管イベント抑制に関して atenolol は降圧利尿薬に比べ劣ることが報告されており、比較の対象として適切かどうか疑問が残ることや非糖尿病群のみの解析を行う

と、たとえば心筋梗塞はむしろ losartan+降圧利尿薬併用群で多い傾向にあることなどから、降圧によらないレニン-アンジオテンシン系抑制による臓器保護、とくに心保護が証明されたとはいえない。脳卒中に関してもメタアナリシスではこの程度の血圧差でも脳卒中発生の差は説明できるとしている⁷⁾。これまでの腎症進展阻止に関する試験の結果からも、血圧コントロールを前提としたレニン-アンジオテンシン系抑制には意義があるが、血圧のコントロールが十分ではない場合は本試験や PROGRESS 研究、CAPPP 研究のように、心血管イベント (とくに脳卒中) の抑制ができない可能性が強い。ACE 阻害薬や ARB で血圧のコントロールが十分でない場合、やはり降圧利尿薬やカルシウム拮抗薬などを併用して降圧をはかるべきであろう。また、遺伝的に ACE 阻害薬や ARB に反応しにくい患者をあらかじめ同定できるような方法が確立されることが望ましいのではないかと。

9. 降圧薬と糖代謝、電解質代謝

ALLHAT 研究でも以前から指摘されていたように、降圧利尿薬による糖代謝の悪化が認められた。ただし、chlorthalidone が最大 25 mg まで使用されたこ

と、併用薬が atenolol や clonidine であること、BMI がほぼ 30 といわば糖尿病発生のリスクが高い肥満高血圧患者における試験であることを踏まえて解釈する必要がある。新規の糖尿病発生と chlorthalidone の投与量の関連は示されていないが、12.5 mg までに抑え、ACE 阻害薬が併用されていれば新規の糖尿病の発生はより少なかった可能性はある。実際 LIFE 研究では降圧利尿薬+ β 遮断薬に比べ、降圧利尿薬+losartan 群で糖尿病の発生は有意に少なかった。したがって ALLHAT 研究の結果の解釈としては、このような患者群においてこのような投与量、併用を行えば降圧利尿薬投与は他剤に比べ糖尿病発生のリスクは高いということになる。ACE 阻害薬は以前よりインスリン感受性を改善することなどが示唆されているが、本研究でも他剤と比較して糖尿病の発生は少なかった。これは以前の CAPPP 研究で得られた結果と一致する。ALLHAT では黒人でもその効果が認められたか否かに興味もたれる。ACE 阻害薬の糖代謝悪化の抑制、あるいは降圧利尿薬による悪化が心血管イベントにどう影響するかは不明である。治療開始後の糖、脂質代謝の悪化は心血管イベントに関連しないという報告もあるが¹⁵⁾、短期間の試験では判断が困難である。

カリウム代謝に関しては、やはり chlorthalidone 群で低カリウム血症の発生が有意に多かった。これも 25 mg までの使用、ACE 阻害薬が併用できなかつたことなどが影響している。また、カリウム製剤の使用は本来カリウムの補正に無効で、理論的にはカリウム保持性利尿薬の併用が必要なはずである。実際いくつかの利尿薬の試験では、カリウム保持性利尿薬をはじめから併用している。カリウムが 3.5 mmol/L 以下に低下した利尿薬投与群では、心血管イベントの抑制ができなかつたという報告もあり¹⁶⁾、降圧利尿薬使用中に低カリウム血症を認めた場合には、ACE 阻害薬または ARB、開発中のカリウム保持性利尿薬を併用すべきであろう。なお、amlodipine は以前から報告されているように代謝面ではニュートラルであった。

10. まとめ

1) 冠動脈疾患のリスクが高い(肥満)高血圧患者において、lisinopril および amlodipine から開始し reserpine, atenolol, clonidine を併用する降圧は、chlorthalidone から開始し同様の併用薬を使用する降圧と差がない。

2) Lisinopril に本試験での併用薬を加える方法では、黒人の脳卒中発症は amlodipine, chlorthalidone

に同様の薬剤を併用する方法に比べ多い。これはおそらく遺伝的な薬剤反応の差に起因する可能性が高い。

3) これまで後ろ向き解析で報告されていたカルシウム拮抗薬の有害反応としての発癌、消化管出血などは否定された。

4) 糖尿病患者においても致死性的冠動脈疾患や心筋梗塞の発症、生命予後に関して3つの治療群間の差はない。ただし本研究で行われなかつた併用に関しては不明(ACE 阻害薬と利尿薬、カルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬など)。

5) プラセボ群がないため、このような患者群で、試験で使用された降圧薬で本試験で達成された血圧まで降下させることの絶対的な心血管リスク軽減作用を持つかどうかは不明。

6) 死亡率の高いこと(薬剤間には差はない)についてなんらかの説明が必要。

明日の診療に役立つ情報は?

1. たとえば「合併症のない中肉中背の日本人高血圧患者」には適用は難しい。

2. 高血圧の患者さんに ACE 阻害薬や ARB を「臓器保護薬」(?、実際に学会で質問されている先生がいらつした)として、もし血圧がコントロールされないまま投与されているとすれば、それは心血管イベントの抑制に無効である可能性がある(患者さんが黒人でもなくとも)、やはり血圧を下げるよう他剤併用を行うべきである。

「ALLHAT 研究の解釈」は、すでに前号(34 巻 2 号 p. 60~61)に TOPICS として概略を掲載した。

文 献

- 1) 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.
- 2) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- 3) Vandenbroucke JP. Was the LIFE trial independent? *Lancet*. 2002; 360: 1171.
- 4) Van Brabant H. Was the LIFE trial independent? *Lancet*. 2002; 360: 1171.
- 5) Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancina G, Rosenthal T, Ruilope LM. 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) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity STOP-2 study. *Lancet* 1999 ; 354 : 1751-6.
 - 7) Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction : a meta-analysis. *Lancet* 2001 ; 358 : 1305-15.
 - 8) 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 : CAPP randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 611-6.
 - 9) UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ* 1998 ; 317 : 713-9.
 - 10) 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.
 - 11) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the HOT randomized trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755-62.
 - 12) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997 ; 350 : 757-64.
 - 13) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients : the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 ; 342 : 145-53.
 - 14) PROGRESS collaborative groups. Randomised trial of a perindapril based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke and or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-41.
 - 15) Samuelsson O, Pennert K, Andersson O, Berglund G, Hedner T, Persson B, Wedel H, Wilhelmson L. Diabetes mellitus and raised serum triglyceride concentration in treated hypertension. Are they of prognostic importance ? Observational study. *BMJ* 1996 ; 313 : 660-3.
 - 16) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Hypertension* 2000 ; 35 : 1025-30.

