

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等総合研究事業  
(臨床研究実施チームの整備) 総括研究報告書

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療  
に関する大規模臨床研究  
(臨床研究実施チームの整備)

平成15～16年度 総合研究報告書

平成17(2005)年4月

主任研究者 河野雄平  
(国立循環器病センター)

# 目 次

## I. 総合研究報告

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究  
(臨床研究実施チームの整備)

国立循環器病センター 内科部長 河野 雄平 . . . . . 1

資料 HOSP研究：実施計画書、調査票 . . . . . 6

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 37

III. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 39

# I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）  
（臨床研究実施チームの整備）総合研究報告書

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究  
（臨床研究実施チームの整備）

主任研究者 河野 雄平 国立循環器病センター内科部長

本研究は、国立循環器病センターと国立病院機構の施設を中心として、臨床研究を推進する組織作りを行い、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧薬の無作為割り付けによる高血圧の大規模臨床研究を施行し、わが国における降圧治療指針の資料となる成績を得ることを目的とするものである。本研究は、HOSP研究（Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure Study）と称する。中高年の高血圧患者を対象として、2段階の降圧レベル（130 mmHg未満と140 mmHg未満130 mmHg以上）と、2種類の降圧薬（Ca拮抗薬アムロジピンとAⅡ拮抗薬ロサルタン）の効果を検討するものである。主要評価項目は心血管予後で、目標症例は2,000名、追跡期間は5年間である。また、本研究のパイロット研究は、平成12年に開始され継続中である。臨床研究実施チームのa組およびb組は、HOSP研究全体の登録や試験の実施推進、およびパイロットスタディの継続にあたった。またc組は、国立循環器病センターにおける症例登録や試験の推進、およびサブスタディの実施を担当した。1年目（平成15年度）は、研究組織を確立し、症例登録を開始、推進し、パイロット研究およびサブスタディを継続した。2年目（平成16年度）は、参加施設を拡大し、症例登録をさらに推進した。また、パイロット研究およびサブスタディの中間解析を行った。これまでに全国より90施設の参加が得られ、約500例が登録された。パイロット研究の解析では、降圧目標別の2群は各々目標血圧を達成していた。また、家庭血圧の厳格なコントロール（130 mmHg未満）が緩和なコントロールよりも心血管保護に効果的であることが示唆された。本研究により、わが国における降圧治療の指針の資料となる成果が得られ、家庭血圧の意義やその目標値などが明らかになると考えられる。臨床研究実施チームの活動は、本研究の推進に大きな役割を果たした。

臨床研究実施チームの組織

a組：堀尾武史、安田久代、西端美穂

b組（H15年度）：中村敏子、吉井直子、  
大崎いずみ

（H16年度）：中村敏子、富山真理、  
大崎いずみ

c組（H15年度）：稲永隆、清水嘉人、  
滝根陽花

（H16年度）：稲永隆、細田洋司、瀬尾智美

A. 研究目的

本研究は、高血圧の大規模臨床研究に関し、国立循環器病センターと国立病院機構の施設

を中心として臨床研究を推進する組織作りを行い、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧薬の無作為割り付けによる大規模臨床試験を施行し、わが国における降圧治療指針の資料となる成績を得ることを目的とするものである。

高血圧は種々の循環器病の重要な危険因子であるが、高血圧に関連した循環器病の実態は日本と欧米では異なっている。高血圧の大規模臨床研究はわが国でも試みられたが、十分な成績は得られていない。収縮期血圧は拡張期血圧より、家庭血圧は外来血圧より、臓器障害や予後に強く関連することが知ら

れている。これまでの降圧治療の臨床試験は主に外来血圧に基づいて行われており、家庭血圧による高血圧治療のエビデンスは乏しい。また、治療中の高血圧患者においては、収縮期血圧のコントロールは拡張期血圧より不良であるが、以前の臨床試験は拡張期血圧に基づいたものが多い。さらに、朝の血圧上昇は心血管事故に関与すると考えられているが、早朝の血圧のコントロールを目標とする高血圧治療試験はほとんどなされていない。降圧薬に関しては、Ca拮抗薬がわが国では最も多く用いられており、AII拮抗薬の使用は急速に増加している。しかし、いずれの薬剤が第一選択薬として優れているかは明らかではない。

これらの背景より、わが国においても大規模臨床試験による標準的降圧療法のガイドラインの資料となる成績が求められる。また、そのような臨床試験の施行が可能となるような組織作りが必要と考えられる。適切な降圧レベルと降圧薬の決定は、医療経済上からも重要な問題と考えられる。

本研究は、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧治療の無作為介入試験であり、高血圧の至適治療を異なった目標血圧と降圧薬により検討するものである。本研究により、わが国における循環器疾患の発症を予防するための標準的降圧療法の確立についての重要な資料が得られることが期待される。また、降圧治療における家庭血圧の意義や降圧薬の差についての新しい知見が得られると考えられる。本研究の結果は、個々の高血圧患者へのよりよい治療への指針の資料となるとともに、国民や社会全体における循環器疾患の予防に貢献し得ると考えられる。

## B. 研究方法

本研究は、主任研究者と臨床研究実施チーム、分担研究者および多数の研究協力者による多施設共同研究である。HOSP研究 (Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure Study) と略称する。本研究のデザインはPROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint)で、日常診療に近い形での臨床試験が可能であり、独立した解析者により客観的な評価がで

きる。主任研究者の河野は、研究全体を総括し、臨床試験を推進した。臨床研究実施チームのa組およびb組は、HOSP研究全体 (全施設) の登録や試験の実施推進、およびパイロットスタディの継続にあたった。またc組は、国立循環器病センターにおける症例登録や試験の推進、およびサブスタディの実施を担当した。研究参加施設は、国立循環器病センターおよび高血圧の診療を行っている全国の国立病院機構の施設等、約100施設が予定された。また、研究組織には安全性評価委員、生物統計学者が含まれている。

本研究は、朝の家庭収縮期血圧に基づいて、2種類の降圧薬 (Ca拮抗薬あるいはAII拮抗薬) と、2段階の降圧レベル (厳格あるいは緩和なコントロール) による、降圧治療の効果を検討する無作為介入試験である。対象は未治療あるいは治療中の40才以上80才未満の高血圧患者で、重篤な合併症を伴わない者である。4週間の観察期の後、降圧目標と降圧薬を無作為に割り付けて治療を行う。降圧目標は、1. 朝の家庭収縮期血圧140 mmHg未満 (130 mmHg以上)、2. 同130 mmHg未満である。降圧薬は、A. アムロジピン2.5-5mg, 1×朝、B. ロサルタン25-50mg, 1×朝とし、はじめの3か月間は単剤により治療を行う。降圧が不十分な場合には、A群はAII拮抗薬、ACE阻害薬以外、B群はCa拮抗薬以外の降圧薬を追加する。主要エンドポイントは心血管イベントおよび死亡であり、その他に臓器障害や血圧コントロールと併用薬、副作用などについて評価する。目標症例数は2000例であり、Follow-upは5年間を予定している。登録症例の割付は、国立循環器病センターにおいてコンピューターにより行う。以後の連絡は、インターネットあるいはFAXを利用して行う。また、サブスタディとして24時間血圧測定や尿アルブミン排泄量測定、心や頸動脈の超音波検査、脈波速度測定などを行い、より精密な血圧や臓器障害、動脈硬化の評価を行う。

1年度は研究組織を確立し、症例登録を開始、推進すること、2年度は症例登録をさらに推進し、観察期のデータを解析し、さらに長期のFollow-upの体制を確立することが予定された。なお、本研究のパイロットスタ

ディは、10施設の共同研究として平成12年に開始されており、約170名の症例登録がなされている。この継続と解析、およびサブスタディの評価も合わせて行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、各施設の倫理委員会の承認下で、インフォームド・コンセントを得た上で実施され、個人情報情報は守秘される。用いる薬剤は既に広く用いられており、すべての症例は降圧薬による治療を受けることから、倫理的問題は小さいと考えられる。

### C. 研究結果

平成15年度の研究成果は、研究組織を確立し、HOSP研究の症例登録を開始、推進した。全国の各地域より60施設の参加が得られ、各施設の倫理委員会の承認を得て症例登録が進められた。約300例が登録された。また、パイロット研究を継続し、新たな中間解析を行った。降圧目標別の2群は、各々目標血圧が達成されていた。心血管イベントは、6例にみられた。目標血圧による差は明らかでなく、Ca拮抗薬群はAII拮抗薬群より少ない傾向を示した。腎障害の指標である微量アルブミン尿は、観察期に約1/3の症例に認められた。これは目標血圧130 mmHg未満群では減少し、140 mmHg未満群では不変であった。厳格な血圧コントロール(130 mmHg未満)による尿アルブミン排泄量の減少は、微量アルブミン尿の有無にかかわらず認められた。

平成16年度は、HOSP研究の実施をさらに推進し、登録症例の観察期の評価を行った。また、パイロット研究を継続するとともに3年後の中間解析を行った。参加施設および登録症例数が増加し、これまでに90施設の参加が得られ、約500例の登録がなされた。また、参加施設との連携を深め症例登録を促進するために、各施設と定期的な連絡をとり、HOSPニュースを発行し、研究案内のパンフレットとポスターを作成、配布した。しかし、登録症例数はまだ目標に達せず、登録期間を予定より1年間延長することになった。平成17年2月までに登録された460例についての割り付け状況と観察期のデータの検討では、男234、女226例で、平均年齢は

62歳であった。観察期の外来血圧は平均154/91 mmHg、朝の家庭血圧は148/89 mmHg、夜の家庭血圧は146/86 mmHgであった。割り付けは各群ほぼ同数であり、各群の外来および家庭血圧値も同等であった。パイロット研究の3年後は、朝の家庭血圧の平均値は目標血圧140 mmHg未満の群では132/81 mmHg、130 mmHg未満の群では125/78 mmHgであり、各群とも目標を達成できていた。他の降圧薬の併用率は、各々35%および58%であった。アムロジピン群とロサルタン群の血圧はほぼ同等で、降圧薬の併用率は後者が高かった。心血管イベントは10例で、130未満群は140未満群より、アムロジピン群はロサルタン群より少ない傾向を示した。サブスタディとして検討した頸動脈の内中膜厚は、いずれの群も3年間に増加したが、130 mmHg未満群ではその進行が抑制されていた。

臨床研究実施チームは、各施設との連絡や、HOSPニュース、パンフレット、ポスターの作成などを行い、症例登録の推進に寄与した。また、パイロット研究を含めた調査票の入力や集計にも携わり、本研究の実施に大きな役割を果たした。

### D. 考察

本研究により、国立循環器病センターと全国の国立病院機構の施設を主体とする高血圧の大規模臨床試験の施行体制が整備された。この共同研究により、高血圧治療における家庭血圧の意義や、降圧治療における至適血圧値、およびCa拮抗薬とAII拮抗薬の臨床的有用性が明らかになると考えられる。また本研究により、わが国における降圧治療の指針の資料となる成果が得られることが期待される。

本研究では、これまでに約500例が登録された。割り付けは均等に配分されており、各群の観察期の血圧値に差はないことが確認された。このことは、本研究の方法に問題はないことを示しており、長期の治療の結果が待たれる。しかし、登録症例数は種々の努力にもかかわらず、当初の目標に達しなかった。わが国におけるこれまでの大規模臨床試験においても同様のことが経験されており、

臨床試験の施行における大きな問題であろう。本研究は、さらに多くの症例を確保するために、登録期間を予定より1年延長することとした。

パイロット研究の結果は、無作為に割り付けられた各群が、長期にわたり目標血圧を達成できていたことを示している。このことは、本研究の主要な目的である家庭血圧の差が予後に及ぼす影響を検討する上で重要で、共同研究がよく機能していることを表すものであろう。またサブスタディの結果より、家庭血圧の厳格な降圧が緩和な降圧より臓器障害や動脈硬化に対する効果は大きいことが示唆された。心血管保護のためには、家庭血圧を130 mmHg未満にコントロールすることが効果的と考えられる。心血管イベントはまだ少なかったが、これも厳格降圧群が緩和な降圧群より少ない傾向にあった。本研究の継続により、今後さらに明らかにされるであろう。

臨床研究実施チームの活動は、本研究の推進に大きな役割を果たしたと考えられる。大規模臨床試験の施行においては、事務局を中心とした組織が重要であり、このようなチームは今後の臨床研究においても必要であろう。しかし、リサーチ・レジデントやリサーチ・ナースの身分や待遇にはいくらか問題点があり、今後の見直しを要すると考えられた。

#### E. 結論

家庭血圧に基づいた高血圧治療の大規模臨床研究として、国立循環器病センターと国立病院機構の施設を中心とする朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧薬の無作為割り付けによる臨床試験(HOSP研究)を実施した。登録症例は約500例となったが、目標には達しなかった。パイロット研究の解析では、降圧目標別の2群は各々目標血圧が達成されていた。また、朝の家庭血圧を厳格(130 mmHg未満)にコントロールすることが、緩和なコントロールに比べて、心血管保護に効果的であることが示唆された。本研究をさらに継続することにより、わが国における降圧治療の指針の資料となる成果が得られることが期待される。臨床研究実施チームの活動は、本研究の推進に重要な役割を果たした。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 河野雄平：早朝高血圧の臨床的意義とその具体的治療法。今月の治療 11: 453-456, 2003.
- 2) 又吉哲太郎, 河野雄平：降圧療法における日本人のエビデンス。医薬ジャーナル, 39: 2278-2284, 2003.
- 3) 河野雄平：カルシウム拮抗薬：高血圧における使い方。Medicina 40: 1354-1356, 2003.
- 4) Nakamura S, Kawano Y, Inenaga T, Nakahama H, Horio T, Sasaki O, Okuda N, Takishita S: Microalbuminuria and cardiovascular events in elderly hypertensive patients without previous cardiovascular complications. Hypertens Res 26: 603-608, 2003.
- 5) 日本高血圧学会(今井潤, 終山幸志郎, 大塚邦明, 河野雄平, 島田和幸, 朽久保修, 林博史, 宮川政昭)：家庭血圧測定条件設定の指針。ライフサイエンス出版, 東京, 2003.
- 6) Horio T, Miyazato J, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y: Influence of low high-density cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension. Am J Hypertens 16: 938-944, 2003.
- 7) Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, Shimada K, Hayashi H, Tochikubo O, Miyakawa M, Fukiyama K, Japanese Society of Hypertension: Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self Measurement of Blood Pressure at Home. Hypertens Res 26: 771-782, 2003.
- 8) Ogata C, Horio T, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y: Association between left ventricular diastolic dysfunction and renal hemodynamic change in patients with treated hypertension. Hypertens

Res 26: 971-978, 2003.

9) Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, Horio T, Kawano Y: Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 18: 17-23, 2004.

10) 河野雄平: 降圧薬の多剤併用療法. *治療学* 38: 167-170, 2004.

11) Miwa Y, Tsushima M, Arima H, Kawano Y, Sasaguri T: Pulse pressure is an independent predictor of the progression of atherosclerotic calcification in patients with controlled hyperlipidemia. *Hypertension* 43: 536-540, 2004.

12) Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Matsuoka H: Effects of repeated alcohol intake on blood pressure and sodium balance in Japanese males with hypertension. *Hypertens Res* 27: 167-172, 2004.

13) 河野雄平: 高血圧の個別管理と集団管理. *日本循環器病予防学会誌* 39: 132-138, 2004.

14) 河野雄平: 第2 JATE: 高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する調査研究 II. *循環器科* 55: 460-462, 2004.

15) Takiuchi S, Fujii H, Kamide K, Horio T, Nakatani S, Hiuge A, Rakugi H, Ogiwara T, Kawano Y: Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 17: 802-808, 2004.

16) 河野雄平: 早朝高血圧管理が予後に及ぼす影響をみる. *血圧* 12: 75-79, 2005.

17) 河野雄平: 仮面高血圧: その診断と治療. *EBM ジャーナル* 6: 226-228, 2005.

## 2. 学会発表

1) 河野雄平, 他: 家庭血圧に基づいた高血圧治療の腎保護効果: HOSP substudy. 第100回日本内科学会総会, 福岡, 2003.

2) 河野雄平: 高血圧の個別管理と集団管理.

第38回日本循環器管理研究協議会・日本循環器予防学会(シンポジウム), 和歌山, 2003.

3) 河野雄平, 他: 高齢者高血圧に対する降圧治療の効果に関する調査研究(第2 JATE 研究). 第26回日本高血圧学会総会(プレナリーセッション), 宮崎, 2003.

4) 河野雄平: 家庭血圧による早朝高血圧の評価と管理. 第26回日本高血圧学会総会(ランチョンセミナー), 宮崎, 2003.

5) Kawano Y, et al: Japanese trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly II (JATE II): principal results. 20<sup>th</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Sao Paulo, Brazil, 2004.

6) Kawano Y, et al: Drug and non-drug treatment of hypertension. 2<sup>nd</sup> Nephrology Seminar for Renal Disease and Hypertension, Ulaanbaatar, Mongolia, 2004 (Invited lecture).

7) 河野雄平, 他: 家庭血圧に基づいた高血圧治療の臨床試験(HOSP 研究): Pilot study の中間結果と Main study の概要. 第27回日本高血圧学会総会, 宇都宮, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし



# HOSP 研究：実施計画書

Hypertension Control Based On Home Systolic  
Pressure Study

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する  
大規模臨床試験

平成16年6月1日改訂版

## 0. 試験の概要

### 【プロトコール】

未治療あるいは治療中の高血圧患者，40 歳以上 80 歳未満



説明と同意，家庭血圧計進呈、登録



観察期の血圧測定と検査（降圧薬の中止は不要）



無作為割り付け（2 x 2 デザイン）

アムロジピン群またはロサルタン群

朝の家庭収縮期血圧 140mmHg 未満（130 以上）群または 130mmHg 未満群



はじめの 3 か月は原則として単剤治療

アムロジピン 2.5 – 5 mg 1 x 朝，ロサルタン 25 – 50 mg 1 x 朝



目標血圧に達しない場合は他の降圧薬を併用（アムロジピン群は A II 拮抗薬と ACE 阻害薬以外，ロサルタン群は Ca 拮抗薬以外の薬剤）

それでも目標に達しない場合は，アムロジピン 10mg，ロサルタン 100mg に増量  
血圧が低すぎる場合はアムロジピン 1.25mg，ロサルタン 12.5mg に減量



治療継続（5 年間）

### 【評価項目】

家庭血圧（朝服薬前に複数回測定し平均する，受診前 3 日間の平均値により評価，  
できるだけ夜も同様に測定し評価する），外来血圧（坐位にて 2 回測定）

心電図，検尿，血液生化学（空腹時），

心エコー（可能であれば施行），

尿アルブミン定量（可能であれば施行，随時尿あるいは蓄尿，mg/g・Cr）

脈波速度（可能であれば施行，brachial-ankle PWV）

自覚症状，副作用，併用薬剤，脱落，心血管イベント，偶発症，死亡，

治療開始前，3 か月後，1 年後，以後 1 年毎に 5 年間評価する。

（心エコーと尿アルブミン，脈波速度は治療開始前，1 年後，3 年後，5 年後）

【評価・検査項目の経時的図示】

	登録時	3 月後	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後	5 年後
患者背景	◎						
使用薬剤, 症状	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
副作用, 合併症	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
外来・家庭血圧	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
心電図	◎		◎		◎		◎
尿, 血液化学	◎		◎		◎		◎
心エコー	○		○		○		○
尿アルブミン	○		○		○		○
脈波速度	○		○		○		○

◎：必ず実施

○：可能であれば実施（尿アルブミンを測定する場合には検尿は不要）

注：登録時（観察期）の検査は、登録前 6 か月以内のものがあれば代用可

## 1. 研究協力の任意性および撤回の自由

本研究への協力は患者の自由意志によって決められ、同意しなくても患者の不利益になることはない。また、一旦同意した後でもいつでも同意を取り消すことが可能であることを保証する。本件については、患者説明文書に記載し、説明を行う。

## 2. 研究の背景、目的および意義

### 【背景】

高血圧は種々の循環器病の重要な危険因子であるが、高血圧に関連した循環器病の実態は日本と欧米では異なっている。欧米では多くの高血圧の大規模臨床研究が実施され、エビデンスに基づいた高血圧の治療指針が作られている。高血圧の大規模臨床研究はわが国でも試みられたが、十分な成績は得られていない。

高血圧治療の効果は明らかであるが、十分にコントロールされていない患者は極めて多い。降圧治療における目標血圧値は、欧米のガイドラインでは老年者においても140/90mmHg未満であり、わが国では老年者にはより高い血圧値を容認している。収縮期血圧は拡張期血圧より予後/強く関係するが、これまでの治療研究は主に拡張期血圧に基づいている。家庭血圧は高血圧の診断と治療に大きな意義を有するが、外来血圧より一般に低く、その降圧目標値は明らかではない。また、朝には血圧が急上昇し、心血管事故も朝に最も多いことが知られている。高血圧治療における各種の降圧薬間の優劣についても、まだ明らかではない。

### 【目的】

高血圧の大規模臨床試験が可能となるよう国立循環器病センターと全国の国立病院、国立療養所を中心とした体制作りを行い、家庭血圧に基づいた高血圧治療の大規模無作為介入試験を実施することを目的とする。家庭での朝の収縮期血圧に基づいた2つのレベルの降圧目標を設定し、最も多く用いられているカルシウム（Ca）拮抗薬と、使用が増加しているアンジオテンシンⅡ受容体（AⅡ）拮抗薬を初期選択薬として検討する。心血管事故や死亡、副作用、臓器障害などに関して評価する。

本研究は、厚生労働科学研究費による「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」として行われるものである。また本研究のパイロットスタディは、平成12年に国立循環器病センターの倫理委員会で承認され、現在10施設において進行中である。

### 【意義】

本研究により、高血圧の大規模臨床試験の施行体制が整備され、共同研究により降圧治療の指針の資料となる成果が得られると考えられる。また、高血圧治療における家庭血圧の意義や、至適血圧値、およびCa拮抗薬とAⅡ拮抗薬の臨床的有用性がより明らかになることが期待される。

### 3. 研究組織

#### 主任研究者

河野 雄平 国立循環器病センター高血圧腎臓内科 部長

#### 登録管理者

佐瀬 一洋 国立循環器病センター治験管理室 医長

#### ステアリング委員会

(主) 河野 雄平 国立循環器病センター高血圧腎臓内科 部長  
小嶋 俊一 国立病院機構静岡医療センター 副院長  
恵谷 秀紀 国立病院機構大阪医療センター 診療部長  
斎藤 大治 国立病院機構岩国医療センター 院長  
土橋 卓也 国立病院機構九州医療センター内科 医長  
品川 達夫 国立病院機構長崎神経医療センター 副院長  
今井 潤 東北大学大学院臨床薬学 教授  
堀尾 武史 国立循環器病センター高血圧腎臓内科 医師

#### モニタリング委員会

(主) 友池 仁暢 国立循環器病センター 病院長  
瀧下 修一 琉球大学医学部第3内科 教授  
中村 敏子 国立循環器病センター高血圧腎臓内科 医師

#### 解析評価委員会

(主) 万波 俊文 香川大学医学部公衆衛生学 助教授  
佐藤 俊哉 京都大学医学研究科医療統計学分野 教授  
桑島 巖 東京都老人医療センター循環器科 部長

安全性評価委員

柘山 幸志郎 門司掖済会病院 院長

研究協力者：国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門医師

独立行政法人国立病院機構参加施設，その他参加施設協力医師

事務局：国立循環器病センター内（図書館2F） HOSP 研究事務局

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

TEL: 06-6833-5136, または 06-6833-5012 (内線 2232)

FAX: 06-6833-5198 E-mail: hosp@viola.ocn.ne.jp

#### 4. 研究方法

##### 【デザイン】

Prospective, randomized, open, blinded endpoint (PROBE) デザインによる無作為オープン多施設共同研究

##### 【対象】

未治療または治療中の高血圧患者で，40才以上80才未満の者。

(除外基準)

- ・3剤以上の降圧薬により治療中の者
- ・使用中の降圧薬をCa拮抗薬あるいはAⅡ拮抗薬に変更できない者
- ・重篤な合併症を有する者
- ・妊娠，出産の可能性のある女性
- ・その他担当医が不適當と判断した者

##### 【プロトコール】

介入前の観察期における評価の後，降圧薬と降圧目標を無作為に割り付ける。治療中の患者では，休薬は必要ではない。

割り付けは国立循環器病センター内 HOSP 研究事務局にて行う。コンピューター（インターネット），電話またはFaxにて行なう。降圧目標で2群，降圧薬で2群，計4群となる。

降圧薬： I. Ca拮抗薬群 アムロジピン 2.5mg - 5mg, 1×朝  
II. AⅡ拮抗薬群 ロサルタン 25mg - 50mg, 1×朝

降圧目標： 1. 朝の家庭収縮期血圧 140 mmHg 未満 (130 mmHg 以上)  
2. 朝の家庭収縮期血圧 130 mmHg 未満

はじめの3か月間は、できるだけ割り付けられた降圧薬による単剤治療とする（降圧薬以外の薬剤は自由）。

降圧が不十分な場合は、I群はAⅡ拮抗薬およびACE阻害薬以外、II群はCa拮抗薬以外の降圧薬を追加する（各担当医の裁量による）。

多剤併用療法によっても目標血圧値に達しない場合には、I群はアムロジピンを10mgに、II群はロサルタンを100mgに増量する。

血圧が低すぎる場合は、アムロジピン1.25mg、ロサルタン12.5mgに減量する。

#### 【評価項目】

家庭血圧（朝服薬前に複数回測定，受診前3日間の平均値により評価，できるだけ夜も測定する），外来血圧（坐位にて2回測定）

心電図，検尿，血液生化学，心エコー（可能であれば施行），

尿アルブミン定量（可能であれば施行，その場合は検尿は不要）

自覚症状，副作用，併用薬剤，脱落，心血管イベント，偶発症，死亡，

治療開始前，3か月後，1年後，以後1年毎に5年間評価する。

（心エコーと尿アルブミン定量は治療開始前，1年後，3年後，5年後）

#### 【エンドポイント】

一次エンドポイント：致死性的および非致死性的心血管イベント（心筋梗塞，脳卒中，新規発症あるいは血行再建を要した狭心症，心不全，一過性脳虚血発作，腎不全（血清Cr $\geq$ 3mg/dl），新規発症あるいは血行再建を要した閉塞性動脈硬化症，大動脈解離，大動脈瘤破裂）

二次エンドポイント：全死亡，心血管死亡，心筋梗塞と上記の狭心症，脳卒中と一過性脳虚血発作，心不全，腎不全（血清Cr $\geq$ 3mg/dl），上記の末梢動脈と大動脈疾患，心肥大（心電図および心エコー），尿蛋白および尿アルブミン，腎機能（血清Crおよび推計GFR）

## 5. 目標症例数および調査期間、実施場所

目標症例数：2,600 例，各施設 20 例

（心血管イベント発生率を 1000 人年あたり 20 とした場合、30%以上の差を 80%の検出力で評価しうる）

症例登録：平成 15 年 4 月 1 日 - 平成 18 年 3 月 31 日

調査期間：平成 15 年 4 月 1 日より 7 年間

実施場所：国立循環器病センターおよび独立行政法人国立病院機構参加施設，他協力施設

## 6. 中止と脱落

中止，脱落例については，必要事項を記入し事務局に報告する。心血管イベントや死亡により中止となった例は，直ちに報告する。

## 7. 解析とモニタリング

データは事務局において管理し，モニタリングはモニタリング委員会，解析と評価は解析・評価委員会にて行う。研究継続の可否は，1 年毎に安全性評価委員により評価，決定される。

研究実施計画の変更の必要性が生じた場合には，ステアリング委員会において協議し，研究代表者はその内容と理由を共同研究者に速やかに連絡する。

## 8. 倫理的事項

### (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

本研究のすべての関係者は，ヘルシンキ宣言およびわが国の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。

### (2) 倫理委員会の承認

本研究の実施に際しては，本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理委員会で承認されなければならない。ただし，倫理委員会がない施設においては，主任研究者の施設の倫理委員会の承認をもって代用することができる。



### (3) 説明と同意

担当医が本人に口頭および文書により説明し、本人より文書による同意を得る。同意文書は、診療録あるいは調査票とともに保管する。Informed consentの内容には下記を含むものとする。

- 研究への協力の任意性と撤回の自由
- 研究目的および内容
- 研究計画書の開示
- 予測される危険性およびその対応
- 被験者にもたらされる利益および不利益
- 費用負担に関する事
- 知的所有権に関する事
- 倫理的配慮

### (4) 被験者の人権擁護

被験者に研究に関する背景、目的、方法、利益および不利益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。個人の意志に基づき研究への協力の承諾、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、いかなる不利益も生じない。個人情報には匿名化されて登録、解析され、研究の結果は個人を特定できる形では公表されない。

### (5) 被験者の利益および不利益と予測される危険性

利益として、専門医のもとで外来血圧より優れた血圧評価法として認められている家庭血圧に基づいた治療を受けることができる。また、定期的な受診と検査により、副作用や合併症の早期発見と対応ができる。

不利益としては、全員が降圧治療を受けるが、目標血圧別あるいは降圧薬別の群間に著しい差があれば、ある群の個人に不利となる可能性がある。しかし、これは現時点では予測が困難である。使用される薬剤は高血圧治療に広く用いられており副作用が少ないことが知られているが、副作用が起こる可能性はありうる。

### (6) 問題発生時の対応

降圧治療中に発生した有害事象に対しては、適宜医学的に対処する。重篤な副作用や合併症が認められた場合には、中止・脱落とする。このことを説明文書に明記する。

(7) 研究計画書等の開示

研究参加者および家族からの希望があれば、研究計画書の開示を行う。

9. 費用負担に関する事項

薬剤や検査、受診の費用については、通常の保険診療の範囲であり、各個人に負担して頂く。家庭血圧計は、研究参加への謝礼を含めて研究参加者に贈呈する。データ集計や解析等に要する費用は、厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」による。

10. 知的所有権に関する事項

本研究により生じる知的所有権に関しては、すべて本研究組織に属するものとする。

## 家庭血圧に基づいた高血圧の治療についての研究： 説明と同意の文書

### 【研究協力の任意性と撤回の自由】

この研究への参加の同意は、あなたの自由意志で決めて下さい。同意しなくてもあなたの不利益になるようなことはありません。また、一旦同意した後でも、あなたが不利益をうけることなくいつでも同意を取り消すことができます。

### 【研究の目的】

高血圧の治療は循環器病の予防のために重要です。家で測定された血圧は病院での血圧より信頼できると考えられていますが、家庭血圧は一般に病院の血圧より低く、どのくらいが最善かはよく分かっていません。また、血圧を下げる薬には多くの種類がありますが、どの薬が最善かもよく分かっていません。そこで、家庭血圧の値に基づいて、また広く用いられている 2 つの降圧薬を使って高血圧の治療を行い、その有用性を明らかにしたいと思います。

### 【研究の方法】

高血圧の患者さんを対象にします。すでに血圧を下げる薬を飲んでおられる方は、検査の後で以下の薬に変更します。その他の薬はそのまま続けます。

血液や尿、心電図の検査の後、降圧薬としてアムロジピンまたはロサルタンという薬を用い、また朝の家庭血圧が 140 未満（130 以上）または 130 未満になるように、あらかじめ決められたとおりに治療を行います。血圧の下がり方が不十分な場合には、他の薬を追加します。副作用が強いときや合併症がおこった場合には、薬を変更するなどして対処します。

治療前、3 か月後、1 年後、以後 1 年毎に、家庭血圧や外来血圧の値、使用薬剤、副作用、合併症、心電図、尿、血液、などについて調べます。治療研究の期間は 5 年間の予定です。

なお、この治療研究は厚生労働省の研究班が共同して行うものであり、当センターの倫理委員会の承認を受けています。

### 【用いられる薬について】

アムロジピン（製品名ノルバスク、アムロジン）はカルシウム拮抗薬で、血管を拡げて血圧を下げます。ロサルタン（製品名ニューロタン）はアンジオテンシン拮抗薬で、血圧に関係するホルモンの作用を抑えます。いずれも効果が比較的

確実で副作用が少ないことから、高血圧の治療に広く用いられています。ご質問がありましたら、担当医にお尋ね下さい。

#### 【研究計画書等の開示】

希望があれば、この研究の計画書の内容をみることができます。

#### 【研究に参加される方の利益および不利益】

利益としては、専門医のもとで外来血圧より優れた血圧評価法として認められている家庭血圧に基づいた治療を受けることができます。また、定期的な受診と検査により、副作用や合併症の早期発見と対応ができます。

不利益としては、全ての方に高血圧の治療が行われますが、目標血圧あるいは使用薬剤の間に著しい差があれば、ある群の個人に不利となる可能性があります。しかし、これは現時点では予測が困難です。また、使用される薬剤は高血圧の治療に広く用いられており副作用が少ないことが知られていますが、それでも副作用が起こる可能性はあります。副作用や合併症が生じた場合には、薬の変更などにより適切に対処いたします。

#### 【費用負担に関する事項】

この研究での薬や検査は通常の高血圧の診療において行われているものであり、特別な費用は生じませんが保険診療内の自己負担となります。家庭用血圧計は、研究参加へのお礼の意味も含めて差上げます。データ集計や解析等に要する費用は、厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」により補助されます。

#### 【知的所有権に関して】

この研究により生じる知的所有権に関しては、すべてこの共同研究の研究組織に属します。

#### 【倫理的配慮に関して】

この研究の内容、あなたにもたらされる利益や不利益、またその対応などについては、この文書を用いたインフォームド・コンセントにより行われます。

この研究で得られたデータは、あなたの診療で利用される他は研究目的にのみ使用され、個人情報を公表されることは決してありません。