

論文名 The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study

日本語論文名 高血糖と有害な妊娠アウトカム(HAPO)研究

著者 Anonymous

雑誌名 Int J Gynaecol Obstet 2002;78(1):69-77

対策の種類  予防  治療

EV level

対象の地域  国内  国外 (10カ国)対象の性別  男性  女性  男女

対象の年齢

調査期間 1999年4月1日から5年間

セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )<観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究研究デザイン <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験<統合研究>  観察研究  介入研究循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( ) 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的 母体の高血糖と有害な妊娠アウトカムとの相関を検討する試験期間5年のプロスペクティブ観察研究であるHyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome(HAPO)研究の背景および試験デザインについて述べる。

対象患者 10ヶ国における25,000例の妊婦。

介入・危険因子 HAPO試験では、耐糖能を妊娠24-32週時点の75g、2時間経口耐糖能試験(OGTT)により評価し、空腹時血糖値>5.8mmol/L、負荷後2時間値>11.1mmol/Lの症例または血糖値<2.5mmol/Lの低血糖例には結果を告知する。さらに妊娠34-37週においてランダムに血糖値を測定し、血糖値≥8.9mmol/Lまたは<2.5mmol/Lの症例には結果を告知する。社会人口統計学および既往歴に関するデータは質問およびカルテにより収集する。血清C-ペプチドおよびヘモグロビンA1c測定のために母体の血液、血清C-ペプチドおよび血漿グルコース測定のために臍帯血、新生児血漿グルコース測定のために出産後1-2時間の毛細血管検体を採取した。新生児の身体計測データを出産後4-6週間収集した。

主なアウトカム評価 母体の耐糖能レベルと帝王切開、胎児サイズの増加(巨大児/LGA/肥満児)、新生児罹患率(高血糖)、胎児高インスリン血症との相関性。

結果 HAPO研究は1999年4月1日より開始され、最初の12ヶ月でプロトコールをまとめ研究方法を決定した。次の36-48ヶ月において地域トレーニング、症例登録を行い、全てのデータ収集を完了する。最後の12ヶ月でデータ解析と研究報告の準備を行う予定である。

結論 HAPO研究は、妊娠糖尿病の診断や分類に関する国際的な基準の作成に有用な母体の耐糖能と有害な妊娠アウトカムとの相関性についてのデータを提供すると思われる。

研究の長所・短所(コメント) 研究デザインのための記述である。顕性糖尿病より軽症の糖尿病を有する母の妊娠アウトカムの与える影響を検討する研究である。大規模な観察研究である。

CQ番号 CQ21 情報源ID: 15951574 文献ID: CF00227 担当者名: 吉政康直

論文名: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes

日本語論文名: 妊娠糖尿病治療の妊娠アウトカムへの影響

著者: Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS

雑誌名: N Engl J Med 2005;352(24):2477-86

対策の種類:  予防  治療 EV level:  
対象の地域:  国内  国外 (オーストラリア、イギリス) 対象の性別:  男性  女性  男女  
対象の年齢: A群30.9±5.4歳、B群30.1±5.5歳 調査期間: 1993年9月-2003年6月  
セッティング:  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )  
研究デザイン: <観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究  
<介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験  
<統合研究>  観察研究  介入研究  
循環器領域分野:  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的: 妊娠糖尿病の治療による周産期合併症の低下および母体のアウトカム、気分およびQOLの改善を検討する[Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women(ACHOIS)試験]。

対象患者: 妊娠16-30週において単胎または双胎児妊娠をしている女性で、スクリーニング検査により妊娠糖尿病の危険因子を1つ以上有するかまたは50g経口グルコースチャレンジテスト陽性で、妊娠24-34週における75g経口耐糖能試験において、空腹時血糖値 $\leq 7.8$ mmol/L、2時間後血糖値:7.8-11.0mmol/Lの症例、計1,000例。

介入・危険因子: 症例を無作為に治療介入群(A群:490例、30.9±5.4歳)と通常ケアの治療未介入群(B群:510例、30.1±5.5歳)に割り付け、A群には妊娠前体重、活動レベル、食事および体重増加を考慮し、食事および血糖モニタリングを指導し、必要な場合にはインスリンを投与した。

主なアウトカム評価: 新生児に関する第1エンドポイントは重症周産期合併症(死亡、肩甲難産、骨折、神経麻痺)、新生児室への入院、光線療法を要する黄疸の発現とし、母体に関しては陣痛誘発、帝王切開、不安/うつおよび健康状態とした。

結果: 試験の登録は1993年9月より開始し、1,000例に達した時点で終了(2003年6月)した。出生した新生児は1,030例(A群:506、B群:524)であり、重症周産期合併症はA群:7(1%)、B群:23(4%)とA群にて有意に低く、母体の年齢、人種/民族および経産回数による補正後の相対リスク(RR)は0.33(95% CI=0.14-0.75)、 $p=0.01$ であった。新生児室への入室はA群:357(71%)、B群:321(61%)と、A群にて有意に高値[補正後RR=1.13(95% CI=1.03-1.23)、 $p=0.01$ ]であったが、光線療法を用する黄疸の発現は同等であった[A群:44(9%)、B群:48(9%)]。母体に対する陣痛誘発は、A群:189(39%)、B群:150(29%)とA群にて高かったが[補正後RR=1.36(95% CI=1.15-1.62)、 $p=0.01$ ]、帝王切開はA群:152(31%)、B群:164(32%)に行われ[補正後RR=0.97(95% CI=0.81-1.16)、 $p=0.73$ ]、有意差は認められなかった。産後3ヶ月のQOL評価はA群:278、B群:295例にて行い、不安スコアは同等であったが、うつを示唆するEdinburgh Postnatal Depression Scaleスコア $>12$ の患者の割合はA群:8%、B群:17%とA群にて有意に低値であった。

結論: 妊娠糖尿病への治療は、重症周産期合併症の発症を抑制し、母体の健康関連QOLを改善することが示された。

研究の長所・短所: 妊娠糖尿病を2群に分け、介入し周産期合併症にあたる影響を検討したもの。食事管理と血糖のモニター、そしてインスリン療法が有効であると。当たり前のエビデンスであるが、研究としてはこうなる。

論文名 Maternal diabetes mellitus and infant malformations

日本語論文名 母親の糖尿病と乳児奇形

著者 Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ

雑誌名 Obstet Gynecol 2002;100(5 Pt 1):925-30

対策の種類  予防  治療

EV level:

対象の地域  国内  国外 (アメリカ)対象の性別  男性  女性  男女

対象の年齢 ND 24±6歳、B-FR 28±7歳、A1 29±6歳、A2 30

調査期間: 1991年1月1日-2000年12月31日

セッティング:  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )<観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究研究デザイン: <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験<統合研究>  観察研究  介入研究循環器領域分野:  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的: 妊娠前糖尿病および妊娠糖尿病と乳児奇形との相関性を評価する。

対象患者: 1991年1月1日-2000年12月31日にParkland Hospital(ダラス、アメリカ)にて出産した女性(145,196例)およびその乳児のデータ。

介入・危険因子: 空腹時血糖値&lt;105mg/dLで、食事療法のみでの妊娠糖尿病症例をA1、空腹時高血糖(≥105mg/dL)で、インスリンが投与されている妊娠糖尿病症例をA2、妊娠前に糖尿病と診断されていた症例をB-FRとした。

主なアウトカム評価: 糖尿病分類別の乳児奇形発生率。

結果: 145,196例のうち、糖尿病患者は2,687例(1.9%)、内訳はA1:2,047例(29±6歳)、A2:230例(30±6歳)、B-FR:410例(28±7歳)であり、非糖尿病(ND)例は142,509例(24±6歳)であった。乳児奇形はND:2,075/142,509(1.5%)、B-FR:25/410(6.1%)、A1:24/2,047(1.2%)、A2:11/230(4.8%)にて発現し、B-FRおよびA2にて有意に高率であった。NDと比較したオッズ比はB-FR:4.4(95% CI=2.9-6.6)、A2:3.4(同1.9-6.2)、A1:0.8(同0.5-1.2)であった。

結論: 妊娠前糖尿病および妊娠糖尿病+空腹時高血糖では乳児奇形のリスクが高かったが、軽度妊娠糖尿病症例における乳児奇形率は非糖尿病症例とほぼ同等であった。

研究の長所・短所(コメント): 糖尿病合併妊娠と空腹時高血糖をともなう妊娠糖尿病は新生児奇形のリスクを高めることを示す。エビデンスとして貴重である。

論文名 Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies

日本語論文名 糖尿病患者の妊娠における胎児および新生児アウトカム

著者 Yang J, Cummings EA, O'Connell C, Jangaard K

雑誌名 Obstet Gynecol 2006;108(3 Pt 1):644-50

**対策の種類**  予防  治療 EV level  
**対象の地域**  国内  国外 (カナダ) 対象の性別  男性  女性  男女  
**対象の年齢** 糖尿病の母親29.28±5.10歳、非糖尿病の母親27.83 調査期間 1988年1月1日-2002年12月31日  
**セッティング**  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )  
**研究デザイン**  観察研究  症例報告  コホート研究  症例対照研究  
 介入研究  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験  
 統合研究  観察研究  介入研究  
**循環器領域分野**  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

**研究の目的** Nova Scotia州(NS, カナダ)にて1型および2型糖尿病患者における有害な胎児および新生児アウトカムの発生率を非糖尿病患者と比較する。また、1988-1995年と1996-2002年の2期間における発生率の相違を分析する。

**対象患者** 1988年1月1日-2002年12月31日に出生した新生児とその母親(糖尿病:516、非糖尿病:150,589)

**介入・危険因子** NS Atlee Perinatal Databaseを用いて、人口統計学的データ、母体の医学的状態、分娩および出産時イベント、新生児アウトカムに関するデータを分析した。

**主なアウトカム評価** 糖尿病および非糖尿病患者における周産期死亡(妊娠20週-生後7日)、先天性異常、在胎週数に比して大きな児(LGA)および在胎週数に比して小さな児(SGA)の発生率の比較。

**結果** 周産期死亡は糖尿病患者にて17.4/1000と、非糖尿病患者:5.9/1000に比し有意に高値であり、相対リスク(RR)は3.01(95%CI=1.55-5.84, p=0.004)であった。先天性異常は糖尿病患者にて47例(9.1%)、心臓奇形を最も多く認めたが(25;4.8%)、非糖尿病患者では4,625例(3.1%)であり、RR=2.97(95%CI=2.25-3.90, p<0.001)であった。LGAは糖尿病:236(45.2%)、非糖尿病:18,932(12.6%)、RR=3.59(95%CI=3.26-3.95, p<0.001)、SGAは糖尿病:26(5.0%)、非糖尿病:15,140(10.0%)、RR=0.50(95%CI=0.34-0.73, p<0.001)であった。また、糖尿病患者における1988-1995年と1996-2002年の比較では、周産期死亡:23.4/1000、11.5/1000(p=0.34)、LGA:48.0%、42.3%(p=0.237)、先天性異常:8.2%、10%(p=0.560)といずれも発生率に改善は認められなかった。

**結論** 糖尿病患者による出産は、有害な新生児アウトカム(周産期死亡、先天性異常およびLGA)の発生率が非糖尿病患者と比べ有意に高率であり、1988-1995、1996-2002年にて比較した場合、いずれの発生率にも改善が認められなかった。

**研究の長所・短所** 糖尿病合併妊娠が新生児アウトカムに悪い影響を与えることを示す。大規模なコホート研究である。

(コメント)

分野 危険因子

分担研究者 河野雄平

検索者 桑村 純子

英文キーワード

antihypertensive therapy、efficacy、adverse effect

目標論文

• Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women.

J Am Coll Cardiol. 2001 Jan;37(1):163-8.

PMID: 11153732

検索結果の件数 = ※ 179

PubMed

- #1: hypertension = 257790
- #2: high blood pressure = 172558
- #3: #1 OR #2 = 259382
- #4: (#3) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) = 11180 <CQ-therapy/narrow>
- #5: sex differences = 33917
- #6: Gender differences = 33283
- #7: Sex factors = 149836
- #8: #5 OR #6 OR #7 = 181731
- #9: #4 AND #8 = 180
- #10: #9 AND (english[la] OR japanese[la]) = 172 ※
- #11: #10 AND (2006[dp] NOT medline[sb]) = 3

医中誌

- #1: (高血圧/TH or 高血圧/AL) = 93,368
- #2: (性別分布/TH or 性差/AL) = 9,573
- #3: ("性因子(疫学)"/TH or 性因子/AL) = 6,893
- #4: #2 or #3 = 16,192
- #5: #1 and #4 = 766
- #6: #5 AND (CK=女) = 304
- #7: #6 AND (SH=治療) = 9
- #8: #7 AND (PT=会議録除く) = 7 ※

(注) 検索結果に含まれた文献

= ☆

直近

=★

CQ番号 CQ27 情報源ID 8651122 文献ID CF00202 担当者名 河野雄平  
 論文名 Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group  
 日本語論文名 性別、年齢に関連するamlodipineの抗高血圧作用  
 著者 Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M  
 雑誌名 Am J Cardiol 1996;77(9):713-22

対策の種類  予防  治療 EV level  
 対象の地域  国内  国外 (アメリカ) 対象の性別  男性  女性  男女  
 対象の年齢 21-80歳 調査期間  
 セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )  
 研究デザイン <観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究  
 <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験  
 <統合研究>  観察研究  介入研究  
 循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的 軽度-中等度本態性高血圧患者に対するamlodipine 5-10mg/日投与の有効性における年齢、性別、人種による相違を検討する。

対象患者 軽度-中等度高血圧1,084例(平均年齢55.5歳、男702女382、白人857、黒人227、65歳未満812、65歳以上272)。軽度症例は拡張期血圧(DBP)95-99mmHg(562例)、中等度症例はDBP 100-109mmHg(522例)とした。

介入・危険因子 第1期:wash-out期間、2週間、プラセボ投与、第2期:amlodipine 5mg、1日1回×2週間投与、その後、座位DBP<90mmHgで開始時より10mmHg以上低下に至らない症例はamlodipineを10mgに増量、第3期:目標値(座位DBP<90mmHgまたは開始時より10mmHg以上低下)に至った症例はその投与量を維持(~18週)、第4期:長期投与(~52週)。

主なアウトカム評価 第3期終了時における血圧変動と性別、年齢および人種による反応の相違。

結果 第2期での脱落例(160例、14.6%)と第3期開始後追跡不能4例を除く920例が第3期に入ったが、うち84例(9.1%)が途中脱落し、評価対象は836例であった。評価時における平均amlodipine投与量は、男性:8.6±2.3、女性:8.1±2.4mg/日と男性にて有意に多く(p≤0.01)、人種による有意差はなく(白人:8.4±2.3、黒人:8.6±2.3mg/日)、年齢では65歳未満:8.6±2.3、65歳以上:8.1±2.4mg/日と65歳未満にて有意に多かった(p≤0.01)。第2期終了時における目標到達率は86.0%であり、男性:83.0%、女性:91.4%(p≤0.001)、65歳以上:91.5%、65歳未満:84.1%(p≤0.01)、白人:86.0%、黒人:85.9%であった。血圧変動は全体で収縮期血圧(SBP)が153.8±15.7から137.5±13.7mmHg、DBPは100.5±4.1から88.0±6.8mmHgに低下し、女性ではSBP/DBPそれぞれ-18.7±12.6/-13.7±5.6、男性では-15.0±11.9/-11.9±5.9と女性にて有意に低下幅が大きく、この傾向は第3期も継続し、baseline値、年齢、体重および投与量による補正後も有意差が認められた。人種別では黒人にて-18.2±11.5/-12.6±5.4、白人にて-15.8±2.4/-12.5±6.0とSBPの低下幅が黒人にて有意に大きかった。年齢別では65歳以上にて-19.8±13.9/-13.9±5.9、65歳未満にて-15.1±11.4/-12.0±5.8と65歳以上の症例において有意に低下幅が大きかった。また、副作用は軽度-中等度の浮腫がもっとも高率に認められ、女性においてより頻度が高かった。

結論 amlodipine 1日1回単独投与による軽度-中等度の高血圧治療は有効性、安全性とも高く、特に女性での反応性が高いことが示された。

研究の長所・短所 長所:Ca拮抗薬アムロジピンの降圧効果は女性が男性より大きい、副作用(浮腫)もまたより多いことが示された。  
 (コメント)

論文名: Working women are better responders to beta-blocker monotherapy of mild hypertension than men

日本語論文名: 働く女性は男性より軽度高血圧に対するβ遮断薬単独治療への反応性が高い

著者: Dabrowski R, Wozniak J, Kowalik I, Szwed H

雑誌名: Int J Clin Pharmacol Res 2004;24(4):123-8

対策の種類:  予防  治療

EV level:

対象の地域:  国内  国外 ( )

対象の性別:  男性  女性  男女

対象の年齢: 男性46±6.2歳、女性48±2.81歳

調査期間:

セッティング:  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 (不明 )

<観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究

研究デザイン: <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験

<統合研究>  観察研究  介入研究

循環器領域分野:  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的: 労働者における24時間血圧プロフィールに対するbetaxolol投与(20mg/日)の有効性の性別による相違を検討する。

対象患者: 軽度高血圧を示す労働者男女各11例(男:46±6.2歳、女:48±2.81歳)。

介入・危険因子: 前治療薬投与中止より7日以上経過後、betaxolol 20mgまたはプラセボを1日1回、20日間投与し、24時間自動血圧モニタリング(30分間隔)をプラセボ投与8日目とbetaxolol投与20日目に行い、血圧変化を観察した。活動期は午前6時-午後10時、休息期は午後10時-午前6時とした。

主なアウトカム評価: 収縮期/拡張期血圧(SBP/DBP)および心拍数変化

結果: betaxolol投与20日目において、SBPは男性では投与11時間後、女性では15時間後にプラセボに比し有意な低下が認められ、DBPは男性:9時間後、女性:13時間後に有意な低下を認めた。SBP/DBPは男性にて平均9.6/8.0mmHg、女性にて12.9/7.4mmHg低下し、DBP日内変動は男性に比し女性にて有意に小さく(9.9 vs 13.1, p<0.002)、SBP日内変動は女性にて小さい傾向が認められた(13.0 vs 15.1)。SBP/DBP smoothness index(SI)は女性にて1.7/2.0、男性では1.2/1.2と女性にて高く、心拍数の有意な低下は男性にて22時間、女性では24時間持続した。また、副作用は認められなかった。

結論: betaxolol 20mg、1日1回投与は働き盛りの中年男女において血圧、心拍数ともに有効に低下させ、その効果は1日中持続した。また、betaxololに対する反応性は男性に比し女性にて優れていた。

研究の長所・短所 (コメント): 長所: β遮断薬ベタキソロールの降圧効果は、女性が男性よりやや大きいことが示された。  
 短所: 症例数が少ない。

CQ番号 CQ27 情報源ID 16849900 文献ID CF00208 担当者名 河野雄平  
論文名 Antihypertensive efficacy of Irbesartan/HCTZ in men and women with the metabolic syndrome and type 2 diabetes

日本語論文名 メタボリック症候群および2型糖尿病男性、女性に対するIrbesartan/HCTZによる抗圧治療の有効性  
著者 Sowers JR, Neutel JM, Saunders E, Bakris GL, Cushman WC, Ferdinand KC, Ofili EO, Weber MA  
雑誌名 J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8(7):470-80

対策の種類 ○ 予防 ● 治療 EV level  
対象の地域 ○ 国内 ● 国外 (アメリカ) 対象の性別 ○ 男性 ○ 女性 ● 男女  
対象の年齢 平均55.3-58.4歳 調査期間 2003年7月-2004年8月  
セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )  
<観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究  
研究デザイン <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験  
<統合研究>  観察研究  介入研究  
循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 (メタボリックシンドローム )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的 2型糖尿病(T2DM)またはメタボリック症候群患者の収縮期血圧(SBP)目標値達成における性差を検討する。

対象患者 4週以上の抗高血圧薬単独投与後、SBPコントロールが不能であった症例(SBP 140-159mmHgまたはSBP 130-159mmHgの2型糖尿病)。

介入・危険因子 プラセボ4-5週間投与(第1期)後、第2期としてHCTZ 12.5mgを2週間投与し、第3期は低用量irbesartan/HCTZ(150/12.5mg)を8週間投与、第4期は高用量irbesartan/HCTZ(300/25mg)を8週間投与した。空腹時血糖値 $\geq 126$ mg/dLおよび抗糖尿病薬投与例をT2DMとし、メタボリック症候群の定義についてはNational Cholesterol Education Program(NCEP)基準に従った。SBP目標値は $<130$ mmHg(T2DM)、 $<140$ mmHg(メタボリック症候群)、拡張期血圧(DBP)目標値はそれぞれ $<80$ mmHg、 $<90$ mmHgとした。

主なアウトカム評価 プラセボ投与終了時(baseline)から第2期終了時(week2)、第3期終了時(week10)および第4期終了時(week18)におけるSBPおよびDBPの平均変化および目標値達成率。

結果 第1期には1005例(T2DM:295例、メタボリック症候群:388例)がエントリーし、第2期には844例[T2DM:254例(男142女112、58.2歳)、メタボリック症候群:386例(男173女213、55.3歳)、T2DM+メタボリック症候群:177例(男90女87、56.7歳)]が参加した。week18におけるSBPIは、T2DM(n=227)にてbaselineより $18.2 \pm 14.1$ mmHg、非T2DM症例(n=509)では $23.0 \pm 14.2$ mmHg低下し、DBPはそれぞれ $8.7 \pm 8.2$ 、 $11.1 \pm 8.8$ mmHg低下した。また、SBP目標値に達した症例はT2DMにて56%、DBP目標値には63%が達し、SBP/DBPともに達した症例は40%であり、非T2DM症例ではSBP:87%、DBP:92%、SBP/DBP:82%であった。week18におけるSBPIはメタボリック症候群(n=345)にてbaselineより $21.0 \pm 14.3$ mmHg、非メタボリック症候群症例(n=384)では $22.1 \pm 14.4$ mmHg低下し、DBPはそれぞれ $10.4 \pm 8.5$ 、 $10.3 \pm 8.8$ mmHg低下した。SBP目標値に達した症例はメタボリック症候群にて73%、DBP目標値には77%が達し、SBP/DBPともに達した症例は61%であり、非メタボリック症候群ではSBP:81%、DBP:88%、SBP/DBP:76%であった。2型糖尿病、メタボリック症候群のいずれにおいても、降圧の程度に性差はなかった。男女別の目標値達成率は、T2DMでは性別による達成率の有意な相違は認められず、メタボリック症候群ではSBP、DBP、SBP/DBPともに女性における達成率が男性に比べ有意に高かった。また、irbesartan/HCTZ投与による副作用はいずれも軽度-中等度の一過性のものであり、副作用による投与中止例は認めなかった。

結論 irbesartan/HCTZ併用による高血圧治療によりT2DM症例の半数以上、メタボリック症候群症例の約3/4がSBP目標値に達し、有効性および安全性ともに優れる治療法であることが示された。

研究の長所・短所 長所:糖尿病、メタボリック症候群を伴う高血圧患者において、ARBイルベサルタンと利尿薬ハイドロクロロサイアサイド併用(コメント)の降圧効果には性差はないことが示された。



論文名 Gender difference in the response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic in hypertensive patients of African descent

日本語論文名 アフリカ系の高血圧患者におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬と利尿薬に対する反応性の性別による相違

著者 Falconnet C, Bochud M, Bovet P, Maillard M, Burnier M

雑誌名 J Hypertens 2004;22(6):1213-20

対策の種類 ○ 予防 ● 治療

EV level

対象の地域 ○ 国内 ● 国外 (セイシェル)

対象の性別 ○ 男性 ○ 女性 ● 男女

対象の年齢 男性46歳、女性52歳

調査期間 1999年8月-2002年1月

セッティング プライマリケア 地域病院 高次医療施設 地域住民 その他( )

<観察研究> 症例報告 コホート研究 症例対照研究

研究デザイン <介入研究> ランダム化比較試験 非ランダム化比較試験

<統合研究> 観察研究 介入研究

循環器領域分野 生活習慣指導(禁煙など) 糖尿病 心不全 看護ケア

高血圧 脳卒中 不整脈 その他( )

高脂血症 冠動脈疾患 妊娠・出産

研究の目的: 東アフリカ系の高血圧患者における利尿薬とアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬に対する携帯型血圧(ABP)反応性を調査し、治療効果を決定する患者特性を検討する。

対象患者 セイシェルにおける東アフリカ系の高血圧家族のうち、2週間wash-out後の昼間(DT)ABPが140/90mmHg以上であった62例。

介入・危険因子 治療を拒否した1例を除き、無作為にHCT-LIS群30例またはLIS-HCT群31例に割り付け、HCT-LIS群にはhydrochlorothiazide (HCT)25mgを1日1回4週間投与し、さらに2週間のwash-out期間をおいた後、lisinopril(LIS)20mgを1日1回4週間投与した。LIS-HCT群はその逆の順で投与した。ABPは左腕にデバイスを装着し、DTは20分おき、夜間(NT)は30分おきに測定した。DT-ABPは朝7時から患者の就寝時刻(中央値22時)までの平均ABP測定値、NT-ABPは患者の就寝時刻から翌朝7時までの平均ABP測定値とした。

主なアウトカム評価 ABP反応性。

結果 HCT-LIS群は2例が治療の継続を拒否して脱落し、さらにクロスオーバー後、LIS-HCT群にて1例が副作用により、HCT-LIS群にて1例が治療の継続を拒否して脱落し、治療完遂例は57例であり、分析対象は夜間ABPデータを欠く5例を除外した52例[男29、平均年齢46歳、女23、同52歳]であった。HCTに対するDT収縮期/拡張期(S/D)ABP反応性は男:4.9/3.6mmHg、女:12.9/6.3mmHg、LISに対する反応性はそれぞれ18.8/14.6mmHg、12.4/7.7mmHgであった。HCTに対するNT S/D ABP反応性は男:5.0/2.7mmHg、女:11.5/5.7mmHg、LISに対する反応性はそれぞれ18.7/15.4mmHg、3.5/2.3mmHgであった。全体ではLISに対するDT S/D ABP反応性はHCTよりも大きく(16.0/11.5mmHg vs 8.4/4.8mmHg)、NT S/D ABP反応性でも同様の結果であった。線形回帰分析にて性別はHCTおよびLISに対するABP反応性の独立した予測因子であることが示された。

結論 東アフリカ系の高血圧患者ではHCTに比しLISに対する反応性が高かった。男性ではDT、NT-ABPともにHCTに比しLISに対する反応性が高く、女性では両剤に対する反応性はほぼ同等であり、性別による反応性の相違が認められた。

研究の長所・短所 (コメント) 長所: アフリカ系高血圧患者において、利尿薬ハイドロクロロサイアサイドの降圧効果は女性が男性より大きく、ACE阻害薬リシナプリルの効果は逆に女性が小さいことが示された。  
短所: 症例数がやや少ない。

CQ 28. 高血圧症の女性の大血管障害(Macrovascular disease)の発症は血圧降下療法により抑制できるか？

分野 危険因子

分担研究者 河野雄平

検索者 桑村 純子

英文キーワード

antihypertensive therapy、Macrovascular disease、Incidence、hypertension、prognosis

目標論文

Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women.

J Am Coll Cardiol. 2001 Jan;37(1):163-8. PMID: 11153732

検索結果の件数 = ※ 260

PubMed

#1: hypertension = 257811  
#2: high blood pressure = 170587  
#3: #1 OR #2 = 259403  
#4: Macrovascular disease = 1249  
#5: Macrovascular = 1944  
#6: #4 OR #5 = 1944  
#7: #3 AND #6 = 436  
#8: women = 4595315  
#9: female = 4577666  
#10: #8 OR #9 = 4619036  
#11: #7 AND #10 = 207  
#12: #11 AND (english[la] OR japanese[la]) = 176 ※  
#13: #12 AND (2006[dp] NOT medline[sb]) = 1

医中誌

#1: (高血圧/TH or 高血圧/AL) = 93,368  
#2: (血管疾患/TH or 血管疾患/AL) = 511,505  
#3: #1 and #2 = 82,429  
#4: (降圧剤/TH or 降圧剤/AL) = 43,168  
#5: (降圧作用/TH or 降圧作用/AL) = 1,210  
#6: #4 or #5 = 43,689  
#7: #3 and #6 = 14,000  
#8: #7 AND (CK=女) = 1,609  
#9: #8 AND (PT=会議録除く) = 1,134  
#10: #9 AND (SH=治療) = 84 ※

(注) 検索結果に含まれた文献 = ☆

直近 = ★

論文名 An update: women, hypertension and therapeutic efficacy

日本語論文名 最新情報: 女性、高血圧、治療の有効性

著者 Jones CA, Nagpal S

雑誌名 Can J Cardiol 2001;17(12):1283-9

対策の種類	<input type="radio"/> 予防 <input checked="" type="radio"/> 治療	EV level
対象の地域	<input type="radio"/> 国内 <input checked="" type="radio"/> 国外 ( )	対象の性別 <input type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性 <input checked="" type="radio"/> 男女
対象の年齢	女性59.3±12.0歳、男性56.0±11.6歳	調査期間
セッティング	<input type="checkbox"/> プライマリケア <input type="checkbox"/> 地域病院 <input type="checkbox"/> 高次医療施設 <input type="checkbox"/> 地域住民 <input checked="" type="checkbox"/> その他 ( review )	
研究デザイン	<input type="checkbox"/> 観察研究 <input type="checkbox"/> 症例報告 <input type="checkbox"/> コホート研究 <input type="checkbox"/> 症例対照研究 <input type="checkbox"/> 介入研究 <input type="checkbox"/> ランダム化比較試験 <input type="checkbox"/> 非ランダム化比較試験 <input type="checkbox"/> 統合研究 <input type="checkbox"/> 観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> 介入研究	
循環器領域分野	<input type="checkbox"/> 生活習慣指導(禁煙など) <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 心不全 <input type="checkbox"/> 看護ケア <input checked="" type="checkbox"/> 高血圧 <input checked="" type="checkbox"/> 脳卒中 <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> その他 ( ) <input type="checkbox"/> 高脂血症 <input checked="" type="checkbox"/> 冠動脈疾患 <input type="checkbox"/> 妊娠・出産	

研究の目的 降圧薬の有効性に関する性別解析の結果を報告した2件のメタアナリシスについてレビューする。

対象患者 INDANA(Individual Data Analysis of Antihypertensive)研究グループとQuanらの研究グループにより行われた2件のメタアナリシスに含まれた12件のランダム化比較試験から女性23,000例と男性19,975例を対象とした。

介入・危険因子 降圧薬治療。

主なアウトカム評価 脳卒中(致死性、非致死性)、心血管イベント、心血管死亡等。

**結果** 男性では降圧療法による相対的リスクの低下は致死性脳卒中が43%、全脳卒中が34%、主要な心血管系事象が22%、致死性冠動脈事象が17%、心血管系死亡が20%、全原因死亡が12%であり、全年齢で全てのアウトカムに有意な治療の有効性が示された。一方、女性では致死性脳卒中、全脳卒中、主要な心血管系事象、致死性冠動脈事象、心血管系死亡、全原因死亡の相対的リスクの低下は各29%、38%、26%、8%、14%、9%で、相対的有益性は男女間で同様であったが、絶対的有益性は男性に比べて女性で少なかった。黒人女性では全年齢で全てのアウトカムにおいて有意な治療の有効性が示された。55歳以上の女性では、脳卒中(致死性、非致死性)、心血管系事象、心血管系死亡に対して有意な治療の有効性が示された。

**結論** 若年女性を除いて、全てのサブグループにおいて降圧薬の有効性は明らかであった。若年女性においては追加的知見が示されるまで、生活習慣改善に関する現行の推奨は妥当である。

研究の長所・短所 (コメント) 長所: 降圧治療の臨床試験のメタアナリシスのレビューであり、極めて多数の対象者が含まれている。女性は男性と比べて降圧治療の心血管予後への相対的有益性は同等であったが、絶対的有益性は小さいこと、また若年女性では、降圧薬対応の有益性は明らかではないことが示された。

CQ番号 CQ28

情報源ID 2875317

文献ID CF00211

担当者名 河野雄平

論文名 Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60

日本語論文名 60歳以上の患者における年齢、性別、血圧、心血管疾患歴別にみた降圧薬治療の有効性

著者 Amery A, Birkenhager W, Brixko R, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepe-dryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F, et al.

雑誌名 Lancet 1986;2(8507):589-92

対策の種類  予防  治療

EV level

対象の地域  国内  国外 (欧州)

対象の性別  男性  女性  男女

対象の年齢 60歳以上

調査期間

セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )

<観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究

研究デザイン <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験

<統合研究>  観察研究  介入研究

循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア

高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )

高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的 European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly(EWPHE)の試験の主な結果は1985年に公表され、降圧薬がプラセボと比べて心血管死亡率を有意に低下させることが示された。本稿ではその年齢、性別、ベースラインの血圧、心血管疾患の有無別にみた結果を報告する。

対象患者 座位血圧が160-239/90-119mmHgの $\geq$ 60歳の男女840例

介入・危険因子 最初ヒドロクロチアジド+トリウムテレンまたはプラセボが投与され、高血圧が持続した場合は実薬群にメチルドパが追加された。

主なアウトカム評価 主要アウトカムは、心血管死亡と、試験中止を必要とする心血管イベントの発生であった。Cox比例ハザードモデルを用いて、それらと降圧薬投与、年齢、性別、ベースラインの収縮期血圧、拡張期血圧、心血管疾患の関連を解析し、相対ハザード率を計算した。また投与と他の5因子の交互作用を解析した。

結果 心血管死亡および試験中止を必要とする心血管イベントの発生は、降圧薬投与、年齢、性別、ベースラインの収縮期血圧、心血管疾患の有無と有意かつ独立した関連があったが、拡張期血圧とは関連がなかった。降圧薬治療により心血管死亡は男女ともに減少する傾向があった(男性47%、女性33%減少)。またベースラインで心血管疾患を有しない者と有する者で同様の傾向があった(それぞれ34%、41%減少)。試験中止を必要とする心血管イベントの発生も、男女同程度に減少した(44%減少)。また、ベースラインで心血管疾患を有しない者と有する者で同様に減少した(49%、39%減少)。降圧薬治療と年齢の間に負の交互作用が認められ( $p=0.048$ )、加齢とともに予防効果が減少する傾向があった。特に80歳超の155例(うち140例が女性)では効果がほとんどみられなかった。

結論 60歳以上の高血圧患者において、降圧薬治療は心血管アウトカムをほとんどのサブグループで同程度に減少させたが、80歳以上の患者には有益性がほとんど認められなかった。

研究の長所・短所(コメント) 長所:高齢高血圧者における利尿薬を基礎薬とする治療の心血管アウトカムへの効果は女性においても明らかで男性に近いことが示された。

論文名 Preventing heart disease by controlling hypertension: impact of hypertensive subtype, stage, age, and sex

日本語論文名 高血圧のコントロールによる心疾患の予防:高血圧のサブタイプ、stage、年齢、性別の影響

著者 Wong ND, Thakral G, Franklin SS, L'Italien GJ, Jacobs MJ, Whyte JL, Lapuerta P

雑誌名 Am Heart J 2003;145(5):888-95

対策の種類  予防  治療

EV level

対象の地域  国内  国外 (アメリカ)対象の性別  男性  女性  男女

対象の年齢 30-74歳

調査期間 1988-1994年

セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( database )<観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究研究デザイン <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験<統合研究>  観察研究  介入研究循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( ) 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的 高血圧患者において血圧が正常高値または最適値にコントロールされることによって冠動脈性心疾患(CHD)が絶対的および相対的にどの程度減少するかをモデル的に解析する。

対象患者 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) IIIに参加したCHDを有さない成人高血圧患者(男性11,192例、女性9378例)

介入・危険因子 年齢、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、総およびHDLコレステロール値、糖尿病、喫煙状態を基に、Framinghamアルゴリズムを用いて、血圧がコントロールされない場合の10年間のCHDリスクを男女別に計算した。次いで標本加重を用いて、年齢(30-49、50-74歳)、高血圧のサブタイプ(拡張期高血圧[IDH]、収縮期拡張期高血圧[SDH]、収縮期高血圧[ISH])、stage(I、II、III)別に、10年間の予想CHDイベント数を計算した。また、血圧が正常高値または最適値にコントロールされたと仮定した場合の10年CHDリスクおよびイベント数を計算し、非コントロールとの差から、降圧療法によって予防し得るイベント数およびその割合(集団寄与リスク、PAR)を算定した。それを基にCHD1件予防に必要な治療必要数(NTT)を決定した。

主なアウトカム評価 10年CHDリスクおよびイベント数、降圧療法によって予防し得るイベント数およびPAR、NTT

結果 血圧がコントロールされない場合の10年CHDリスクは男性0.2265、女性0.0620、予想発生イベント数は男性2851件、女性787件で、共に男性の方が大きかった。血圧が正常高値に低下した場合は、CHDイベント数が男性で546件(PAR=19%)、女性で243件(31%)予防され、最適値に低下した場合は男性で1042件(37%)、女性で439件(56%)予防された(男女差:P&lt;0.01)。いずれの場合も、予防される絶対件数は男性が大きく、PARは女性が大きかった。年齢、stage、サブタイプ別にみて予防件数が多かったのは、高齢群の男女と、男性のstage 1またはISH患者であった。CHD1件の予防に必要なNTTは、正常高値にコントロールされた場合は男性20.5、女性38.6、最適値にコントロールされた場合は男性10.7、女性21.3であった。

結論 降圧療法によるCHD予防において、予防される絶対件数が多いのは高齢の男女と男性のstage 1またはISH患者、予防率が高いのは女性である。血圧の最適なコントロールにより、CHDイベントが男性で1/3以上、女性で1/2以上予防される。

研究の長所・短所 長所:疫学研究に基づいた予測式により、高血圧治療による冠動脈疾患予防効果は、女性は男性に比べて絶対的効果は小さいが、相対的効果は大きいことが示された。

CQ番号 CQ28 情報源ID 9148648 文献ID CF00213 担当者名 河野雄平  
論文名 Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators

日本語論文名 女性と男性における降圧薬治療の心血管アウトカムに対する効果:ランダム化比較試験における個別患者データのメタアナリシス

著者 Gueyffier F, Bouittie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E

雑誌名 Ann Intern Med 1997;126(10):761-7

対策の種類  予防  治療 EV level  
対象の地域  国内  国外 (欧州他) 対象の性別  男性  女性  男女  
対象の年齢 30-84歳(女性59.3±12.0歳、男性56.0±11.6歳) 調査期間 登録1972-1990年、追跡期間2.1-5.8年  
セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )  
<観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究  
研究デザイン <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験  
<統合研究>  観察研究  介入研究  
循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的 高血圧の薬物療法試験において心血管疾患に対する予防効果が示されているが、その効果が両性で同じか否かははっきりしない。降圧薬療法のランダム化比較試験の個別患者データのメタアナリシスにより、心血管疾患の予防効果が男女で異なるかを検討する。

対象患者 INDANA(Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials)データベースに含まれる7試験に参加した高血圧の女性20,802例、男性19,975例

介入・危険因子 1次治療薬としてβ遮断薬またはチアジド系利尿薬が投与された。

主なアウトカム評価 アウトカムとして、致死性脳卒中、全脳卒中(致死性+非致死性)、致死性冠動脈イベント、全主要冠動脈イベント(致死性+非致死性)、心血管関連死亡、主要心血管イベント、総死亡の7つを選択し、個別患者データを解析した。交絡因子で調整後、各アウトカムについて性別に対照と比べた降圧薬治療のオッズ比を計算した。

結果 降圧薬治療による心血管イベント予防のオッズ比(OR)は、女性では致死性脳卒中(OR:0.71、95%CI:0.53-0.96)、全脳卒中(OR:0.62、95%CI:0.52-0.73)、主要心血管イベント(OR:0.74、95%CI:0.66-0.83)に関して有意に良好、男性ではすべてのアウトカムに関して有意に良好であった。性別と治療効果の間に有意な交互作用はみられず、いずれのアウトカムも男女同等であった。女性は主に脳卒中について絶対利益があったが、男性は脳卒中のほか冠動脈イベントについても同程度の絶対利益が得られた。これらの相違は未治療リスクの差によって完全に説明された。

結論 降圧薬治療による心血管イベントの予防に関して、相対リスクは男女で差がなかった。絶対リスク低下は男女間で差があったが、これは未治療リスクの差によるものと考えられた。降圧薬治療を合理化・個別化するためには、各患者の未治療心血管リスクを正確に評価することが必要である。

研究の長所・短所 長所:高血圧治療のメタアナリシスであり、降圧治療による心血管イベント予防効果(相対リスク)は女性は男性と同等である(コメント) ことが示された。

CQ番号 CQ28

情報源ID 15042116

文献ID CF00214

担当者名 河野雄平

論文名 Sex-related difference in regression of left ventricular hypertrophy with antihypertensive treatment: the LIFE study

日本語論文名 降圧薬治療による左室肥大の退縮における性差:LIFE試験

著者 Bella JN, Palmieri V, Wachtell K, Liu JE, Gerdtts E, Nieminen MS, Koren MJ, Zabalgotia M, Wright JT, Dahlof B, Devereux RB

雑誌名 J Hum Hypertens 2004;18(6):411-6

対策の種類  予防  治療

EV level:

対象の地域  国内  国外 (デンマーク、フィンランド、ア)

対象の性別  男性  女性  男女

対象の年齢 66±7歳

調査期間 12カ月間

セッティング:  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )

<観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究

研究デザイン: <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験

<統合研究>  観察研究  介入研究

循環器領域分野:  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 (左室肥大)  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的: 高血圧の男女は左室(LV)の構造や機能に差があるが、降圧薬治療によるLV肥大の退縮に性差があるか否かは明らかでない。Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension(LIFE)試験の高血圧患者において、降圧薬治療後のLV重量の変化に性差があるかを検討する。

対象患者 LV肥大を有するStage I-IIIの高血圧患者847例(女性347例、男性500例)

介入・危険因子: ロサルタン基盤の降圧療法に女性177例、男性242例、アテノロール基盤の降圧療法に女性161例、男性247例が無作為に割り付けられ(性差について有意差なし)、12カ月間の治療が行われた。

主なアウトカム評価: ベースラインおよび12カ月後のLV重量

結果: 12カ月の治療後、体重は男女ともに有意な変化がなかった。血圧は女性(174/97から152/83mmHgへ)、男性(173/99から149/85mmHgへ)ともに大きく低下し(P<0.001)、降圧量に性差はなかった。心拍出量(女性-0.2、男性-0.1L/分)、脈圧/1回拍出量比(男女-0.20mmHg/mL/m<sup>2</sup>)も男女同様に低下した。ベースラインのLV重量は女性207±47g、男性253±55g、12カ月後はそれぞれ183±42g、223±50gに低下した。絶対減少量は女性(-24g)よりも男性(-30g)の方が大きかったが(P=0.01)、ベースラインのLV重量とランダム化治療で調整後の減少量は、女性(-33g)が男性(-23g)よりも大きかった(P=0.001、差8.0±2.8g[約6%])。

結論: ベースラインのLV重量とランダム化治療で調整した場合、降圧薬治療によるLV肥大の退縮は女性の方が大きい。今後、この性差の機序および予後上の意義を明らかにする必要がある。

研究の長所・短所: 長所: ARBロサルタンまたはβ遮断薬アテノロールを基礎薬とした降圧治療の左室肥大への効果は、女性は男性に比べて(コメント) 絶対減少量は小さかったが、補正後の減少量は大きいことが示された。

CQ番号 CQ28 情報源ID 10826567 文献ID CF00215 担当者名 河野雄平  
 論文名 Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. Hypertension Optimal Treatment  
 日本語論文名 降圧薬およびアセチルサリチル酸による心血管疾患の予防に対する性別と年齢の影響:HOT試験  
 著者 Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, Warnold I, Hansson L  
 雑誌名 J Hypertens 2000;18(5):629-42

対策の種類  予防  治療 EV level  
 対象の地域  国内  国外 (主に欧州と北米の26カ国) 対象の性別  男性  女性  男女  
 対象の年齢 50-80歳、平均61.5歳 調査期間 1997年8月31日まで平均3.8年(範囲3.3-4.9)  
 セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他( )  
 研究デザイン <観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究  
 <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験  
 <統合研究>  観察研究  介入研究  
 循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他( )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

**研究の目的** Hypertension Optimal Treatment(HOT)試験では、高血圧患者における拡張期血圧の3レベルの目標値と心血管(CV)イベントの関係が検討された。また、低用量アセチルサリチル酸(ASA)の予防効果が評価された。本稿ではHOT試験の主なアウトカムに対する性別と年齢の影響を検討する。

**対象患者** 降圧薬治療歴のある/ない本態性高血圧患者18,790例(男性9907例[60.8±7.1歳]、女性8883例[62.3±7.8歳])

**介入・危険因子** PROBE(プロスペクティブ・ランダム化・オープン・エンドポイント盲検)デザインにより血圧の影響、ランダム化二重盲検プラセボ対照デザインによりASAの効果が評価された。患者は無作為に診察室拡張期血圧(DBP)の3つの目標レベル(≤90、≤85、≤80mmHg)に割り付けられた。最初全例に低用量フェロジピン(5mg1日1回)を投与後、プロトコルに従って段階的治療が行われた。3つの目標DBP群において心血管(CV)イベントの発生率を測定し、性別、年齢別(<65歳、≥65歳)の解析を行った。また、アセチルサリチル酸(ASA)1日75mgの予防効果をプラセボと比較した(ASA群9399例、プラセボ群9391例)。

**主なアウトカム評価** 主要CVイベント、心筋梗塞、脳卒中、CV死亡、総死亡

**結果** 性別の解析の結果、女性ではDBPのより低い2群が最高値群と比べて心筋梗塞の発生率が有意に低く、1000人・年当たりの発生率は≤80mmHg群1.7、≤85mmHg群1.2に対し≤90mmHg群3.0であった(傾向に関するP=0.034)。男性においても同様の傾向がみられたが、その差は小さく非有意であった(3.4、4.1対4.1)。その他のアウトカムは男女ともに3つのDBP群間で有意差がなかった。年齢別の解析の結果、<65歳(12,803例)、≥65歳(5987例)のいずれのサブグループも3DBP群間でアウトカムに差はなかった。ASAによる心筋梗塞の予防効果は、年齢による相違はなかったが(<65歳[P=0.02]、≥65歳[P=0.04])、性別によって異なり、男性はプラセボと比べて心筋梗塞の発生率が42%減少したのに対し(1000人・年当たり5.0対2.9件、P=0.001)、女性は19%と非有意な減少であった(2.1対1.7件、P=0.38)。

**結論** 本態性高血圧患者において降圧薬治療および抗血小板治療のCVイベント予防効果は性別によってやや異なる。心筋梗塞の発生率はDBP値の低い女性がより低く、ASAは主に高血圧を治療された男性に有効である。

**研究の長所・短所 (コメント)** 長所: Ca拮抗薬フェロジピンを基礎薬とした降圧治療の心筋梗塞への効果は、女性では目標拡張期血圧が低い(≤85mmHg)ほうが大きい。(男性では明らかでない)ことが示唆された。  
 短所: 目標血圧と達成血圧が異なっていた。



日本語論文名 Nordic Diltiazem (NORDIL)試験の主要エンドポイントに対する年齢、性別、血圧の影響

著者 Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, Lund-Johansen P, Hansson L, Lanke J, Lindholm LH, De Faire U, Dahlof B, Karlberg BE

雑誌名 J Hypertens 2002;20(6):1231-7

対策の種類  予防  治療 EV level  
 対象の地域  国内  国外 (ノルウェー、スウェーデン) 対象の性別  男性  女性  男女  
 対象の年齢 60±6歳 調査期間 1992年10月9日-1996年12月20日から約5年間  
 セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )  
 <観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究  
 研究デザイン <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験  
 <統合研究>  観察研究  介入研究  
 循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的 Nordic Diltiazem (NORDIL)試験では、本態性高血圧におけるジルチアゼムベースの治療と利尿薬/β遮断薬の従来法の間で心血管イベントの予防効果が比較された。本研究ではそのサブグループ解析として、年齢、性別、高血圧の重症度、心拍数の影響を解析する。

対象患者 50-74歳の拡張期血圧(DBP)100mmHg超の高血圧患者10,881例(女性が51%)

介入・危険因子 プロスペクティブ・ランダム化・オープン・エンドポイント盲検試験において、患者をジルチアゼムベースのレジメンまたは利尿薬/β遮断薬の単独/併用療法に割り付け、必要に応じて段階的治療を行った。約5年間の追跡期間中、各心血管エンドポイントの発生を測定し、Cox回帰分析により、利尿薬/β遮断薬と比べたジルチアゼム治療の相対リスク(RR)を計算した。年齢(<60、≥60歳)、性別(男女)、ベースラインのSBP(≤170、>170mmHg)、DBP(<105、≥105mmHg)、脈圧(<66、≥66mmHg)、心拍数(<74、≥74回/分)のサブグループ別の解析を行った。

主なアウトカム評価 1次エンドポイントは全脳卒中(致死性+非致死性)+全心筋梗塞(致死性+非致死性)+その他の心血管死亡の複合エンドポイント、2次エンドポイントは全脳卒中、全心筋梗塞、心血管死亡のそれぞれであった。

結果 約5年間の治療後、血圧はジルチアゼム群が20.3/18.7mmHg、利尿薬/β遮断薬群が23.3/18.7mmHg低下した(SBP有意差)。1次エンドポイントの発生率はジルチアゼム群と利尿薬/β遮断薬群で有意差がなく、1000人・年当たりそれぞれ16.6件、16.2件であった(RR:1.00、95%CI:0.87-1.15)。全脳卒中の発生率はジルチアゼム群が有意に低く(RR:0.80、95%CI:0.65-0.99、P=0.040)、全心筋梗塞の発生率は利尿薬/β遮断薬群が非有意に低かった。サブグループ解析の結果、ベースラインのSBP>170mmHg(n=5420、RR:0.75、95%CI:0.58-0.98、P=0.032)、DBP≥105mmHg(n=5881、RR:0.74、95%CI:0.57-0.97、P=0.030)、脈圧≥66mmHg(n=5461、RR:0.76、95%CI:0.58-0.99、P=0.041)のサブグループは、全脳卒中の発生率がジルチアゼム群が有意に低かった。それに対し、心拍数<74回/分(n=5303、RR:1.38、95%CI:1.01-1.87、P=0.040)のサブグループは、全心筋梗塞の発生率がジルチアゼム群が有意に高かった。年齢、性別、SBP、DBP、脈圧、心拍数のすべてのサブグループにおいて、ジルチアゼム群は利尿薬/β遮断薬と比べて全脳卒中のRRが低く心筋梗塞のRRが高い傾向があり、投与とサブグループの交互作用は有意でなかった。

結論 高血圧患者においてジルチアゼム療法は利尿薬/β遮断薬と比べて、血圧や脈圧が中央値よりも高い患者で脳卒中を25%減少させ、心拍数が中央値よりも低い患者で心筋梗塞を増加させる。これらの結果は偶発的な可能性があるが、脳卒中の結果の一貫性を考えると、ジルチアゼムは心血管リスクの高い高血圧患者で利尿薬/β遮断薬以上に脳卒中を予防し得ると考えられる。

研究の長所・短所 長所: Ca拮抗薬ジルチアゼムを基礎薬とする降圧治療は、利尿薬/β遮断薬と比べて、脳卒中はやや少なく心筋梗塞はやや多く、女性と男性は違いがなかった。

CQ番号 CQ28

情報源ID 15598916

文献ID CF00217

担当者名 河野雄平

論文名 Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women

日本語論文名 高齢女性における心血管アウトカムと降圧薬治療の関連

著者 Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, Oberman A, Kotchen T, Mouton C, Black H, Aragaki A, Trevisan M

雑誌名 Jama 2004;292(23):2849-59

対策の種類  予防  治療

EV level:

対象の地域  国内  国外 (米国)

対象の性別  男性  女性  男女

対象の年齢 50-79歳

調査期間: 1994-1998年から平均5.9年

セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )

研究デザイン  <観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究  
 <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験  
 <統合研究>  観察研究  介入研究

循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的: 高血圧患者において利尿薬は新規クラスの降圧薬と同等以上の効果があるが、多くの患者は複数のクラスの降圧薬を必要とする。しかし、利尿薬にどのクラスを追加すれば心血管イベントの高い予防効果が得られるかは不明である。Women's Health Initiative Observational Studyに登録された高齢の高血圧の女性において、心血管イベントに対する種々のクラスの降圧薬の単独および併用療法の効果を評価する。

対象患者: ベースラインで心血管疾患(CVD)歴がなく、降圧薬治療を受けている閉経後(50-79歳)の高血圧の女性15,787例

介入・危険因子: ベースラインの治療を、利尿薬、β遮断薬、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬の各単独療法、または利尿薬とβ遮断薬/ACE阻害薬/カルシウム拮抗薬のいずれかの併用療法、ACE阻害薬とカルシウム拮抗薬の併用療法に分類した。平均5.9年の追跡期間中、心血管イベントの発生を測定し、年齢、人種、喫煙、投薬を必要とするコレステロール高値、BMI、身体活動度、ホルモン療法、糖尿病で補正後、利尿薬単独または利尿薬+β遮断薬併用を基準にした各単独または併用療法のハザード比(HR)を計算した。

主なアウトカム評価: CVD死亡、冠動脈疾患、脳卒中

結果: ベースラインで11,294例(57%)が上記の単独療法、4,493例(23%)が併用療法を施行されていた。すべての共変量で補正後、単独療法では、利尿薬と比べてカルシウム拮抗薬がCVD死亡リスクが高かった(HR:1.55、95%CI:1.02-2.35)。β遮断薬、ACE阻害薬はリスクが有意に高くはなかった。冠動脈疾患と脳卒中については、利尿薬単独とβ遮断薬、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬の間でリスクに有意差はなかった。併用療法については、利尿薬+β遮断薬と比べて利尿薬+カルシウム拮抗薬が心血管死亡リスクが高かった(HR:1.85、95%CI:1.02-3.36)。糖尿病患者を除外した場合は、このリスクはさらに高くなった(HR:2.16、95%CI:1.16-4.03)。特定の併用療法を受ける傾向性で補正した場合もリスクに変化はなかった(HR:1.83、95%CI:1.00-3.36)。それ以外の併用療法は利尿薬+β遮断薬と心血管死亡リスクに差がなかった。冠動脈疾患と脳卒中については、利尿薬+β遮断薬と他の併用療法の間でリスクに差がなかった。

結論: CVD歴のない高齢の高血圧の女性において、利尿薬単独療法は他の単独療法と比べてCVDイベントの予防効果が等しいか優れている。併用療法については、利尿薬+β遮断薬と比べて利尿薬+カルシウム拮抗薬はCVD死亡リスクが高く、利尿薬+ACE阻害薬はCVDイベントリスクが同程度である。

研究の長所・短所 (コメント): 長所:大規模な観察研究において、降圧治療中の高齢女性では、利尿薬と比較してCa拮抗薬は心血管死亡リスクが高く、β遮断薬とACE阻害薬は同等であることが示唆された。

CQ番号 CQ28

情報源ID 12479763

文献ID CF00218

担当者名 河野雄平

論文名 Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

日本語論文名 アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはカルシウム拮抗薬に無作為化されたハイリスク高血圧患者における利尿薬と比べた主要アウトカム:The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

著者 Anonymous

雑誌名 Jama 2002;288(23):2981-97

対策の種類  予防  治療

EV level

対象の地域  国内  国外 (米国)

対象の性別  男性  女性  男女

対象の年齢 平均67歳

調査期間 1994年2月-2002年3月

セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )

<観察研究>  症例報告  コホート研究  症例対照研究

研究デザイン <介入研究>  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験

<統合研究>  観察研究  介入研究

循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア

高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )

高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的 降圧薬は高血圧関連の罹患・死亡を減少させることが証明されているが、最適な1次療法は明らかでない。The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALLHAT)において、カルシウム拮抗薬またはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が利尿薬と比べて冠動脈性心疾患(CHD)その他の心血管疾患(CVD)イベントを減少させるかを検討する。

対象患者 stage 1-2の高血圧のほか $\geq 1$ 個のCHDリスクファクター(>6カ月前の心筋梗塞または脳卒中の既往、左室肥大、2型糖尿病の既往、現在喫煙、HDLコレステロール<35mg/dL、その他の動脈硬化性CVD)を有する $\geq 55$ 歳の33,357例(47%が女性)

介入・危険因子 北米の623施設においてランダム化二重盲検実薬対照臨床試験を行った。患者を無作為にクロルタリドン12.5-25mg/日(15,255例)、アムロジピン2.5-10mg/日(9048例)、リシノプリル10-40mg/日(9054例)に割り付け、目標血圧(<140/90mmHg)が得られるまで用量調節および他の降圧薬の追加を行った。可能追跡期間は3年8カ月-8年であった。

主なアウトカム評価 1次アウトカムはintent-to-treat法で解析した致死性CHD+非致死性心筋梗塞の複合アウトカム、2次アウトカムは、全死因死亡、複合CHD(1次アウトカム、冠血行再建、入院を伴う狭心症)、脳卒中(致死性+非致死性)、複合CVD(複合CHD、脳卒中、入院を伴わない狭心症治療、心不全、末梢動脈疾患)であった。イベント発生数を測定し、Kaplan-Meier法で各アウトカムの累積発生率を計算し、Cox比例ハザード解析によりクロルタリドンと比べたアムロジピン、リシノプリルの相対リスク(RR)を計算した。

結果 平均4.9年(SD1.4年)の追跡期間中、1次アウトカムは2956例に発生した。降圧薬による差はなく、クロルタリドン(6年発生率:11.5%)と比べたアムロジピン(6年発生率:11.3%)のRRは0.98(95%CI:0.90-1.07)、リシノプリル(6年発生率:11.4%)のRRは0.99(95%CI:0.91-1.08)であった。2次アウトカムのうち全死因死亡リスクは群間で差がなかった。アムロジピンはクロルタリドンと比べて他の3つの2次アウトカムも有意差がなかったが、心不全リスクは有意に高かった(10.2%対7.7%, RR:1.38, 95%CI:1.25-1.52)。リシノプリルはクロルタリドンと比べて、複合CVD(33.3%対30.9%, RR:1.10, 95%CI:1.05-1.16)、脳卒中(6.3%対5.6%, RR:1.15, 95%CI:1.02-1.30)、心不全(8.7%対7.7%, RR:1.19, 95%CI:1.07-1.31)リスクが高かった。すべてのアウトカムについて性別による差はなかった。5年後の収縮期血圧は、クロルタリドンと比べてアムロジピン(+0.8mmHg, P=0.03)、リシノプリル(+2mmHg, P<0.001)が有意に高く、拡張期血圧はアムロジピン(-0.8mmHg, P<0.001)が有意に低かった。

結論 高血圧患者においてカルシウム拮抗薬およびACE阻害薬はチアジド系利尿薬と比べて冠動脈イベントの予防効果や生存効果が低い。チアジド系利尿薬は1個または複数のCVDイベントの予防効果が高くコストが低いので、高血圧治療の第1選択薬とすべきである。

研究の長所・短所 長所: 利尿薬クロルタリドン、Ca拮抗薬アムロジピン、ACE阻害薬リシノプリルを比較した大規模臨床試験において、心血管アウトカムへの薬剤の差がいくらか見られたが、これらに性別による差はなかった。

論文名 Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial

日本語論文名 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)におけるアムロジピンと必要に応じたペリンドプリル併用対アテノロールと必要に応じたベンドロフルメチアジド併用の降圧薬レジメンによる

著者 Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J

雑誌名 Lancet 2005;366(9489):895-906

- 対策の種類  予防  治療 EV level
- 対象の地域  国内  国外 (イギリス、アイルランド、ス) 対象の性別  男性  女性  男女
- 対象の年齢 平均63歳 調査期間 1998年2月-2000年5月に登録
- セッティング  プライマリケア  地域病院  高次医療施設  地域住民  その他 ( )
- 研究デザイン  観察研究  症例報告  コホート研究  症例対照研究  
 介入研究  ランダム化比較試験  非ランダム化比較試験  
 統合研究  観察研究  介入研究
- 循環器領域分野  生活習慣指導(禁煙など)  糖尿病  心不全  看護ケア  
 高血圧  脳卒中  不整脈  その他 ( )  
 高脂血症  冠動脈疾患  妊娠・出産

研究の目的 初期の高血圧治療試験では冠動脈性心疾患(CHD)の予防効果が予想よりも小さかったが、これは使用された降圧薬が利尿薬やβ遮断薬であったためと考えられている。より新しい降圧薬は予防効果がより高い可能性がある。本研究では、カルシウム拮抗薬+アンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用とβ遮断薬+利尿薬の併用の心血管イベント予防効果を比較する。

対象患者 高血圧のほか≥3個の心血管リスクファクター(左室肥大その他の心エコー異常、2型糖尿病、末梢動脈疾患、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往、男性、≥55歳、微量アルブミン尿/蛋白尿、喫煙、血漿総/HDLコレステロール比≥6、早発CHDの家族歴)を有する40-79歳の19,257例(男性14,742例、女性4515例)

介入・危険因子 多施設共同プロスペクティブランダム化比較試験において、患者をアムロジピン(5-10mg)+必要に応じたペリンドプリル(4-8mg)追加(アムロジピン群;9639例)、またはアテノロール(50-100mg)+必要に応じたベンドロフルメチアジド(1.25-2.5mg)およびカリウム追加(アテノロール群;9618例)に割り付けた。

主なアウトカム評価 1次エンドポイントは非致死性心筋梗塞(無症候性心筋梗塞を含む)+致死性CHDの複合エンドポイント、2次エンドポイントは、全死因死亡、全脳卒中(致死性+非致死性)、無症候性心筋梗塞を除く1次エンドポイント、全冠動脈イベント、全心血管イベント+手技、心血管死亡、全心不全(致死性+非致死性)であった。Kaplan-Meier法で各エンドポイントの累積発生率を計算し、Cox比例ハザードモデルによりハザード比(HR)を決定した。解析はintention to treat法で行った。

結果 中央値5.5年の追跡後に試験は早期に中止され、計106,153人・年のデータが得られた。試験期間中、血圧はアムロジピン群の方が一貫して低く、平均差は2.7/1.9mmHg、最終血圧はアムロジピン群136.1/77.4mmHg、アテノロール群137.7/79.2mmHgであった。アムロジピン群はアテノロール群と比べて1次エンドポイントの発生率が非有意に低かった(429対474件、非調整HR:0.90、95% CI:0.79-1.02、p=0.1052)。2次エンドポイントのうち全心不全(HR:0.84)を除くすべてのエンドポイントがアムロジピン群が有意に低く、それぞれのHRは全死因死亡0.89、全脳卒中0.77、無症候性心筋梗塞を除く1次エンドポイント0.87、全冠動脈イベント0.87、全心血管イベント+手技0.84、心血管死亡0.76であった。また、糖尿病発症リスクも有意に低かった(HR:0.70)。年齢(≤60歳、>60歳)、性別、糖尿病、現在喫煙、肥満、左室肥大、血管疾患歴、腎機能障害、メタボリックシンドロームの有無によるいずれのサブグループ解析においても、アムロジピン群が血管疾患イベントを有意に抑制していた。

結論 中等度リスクの高血圧患者において、アムロジピンを基盤にした降圧薬療法(必要に応じてペリンドプリル追加)はアテノロールを基盤にした療法(必要に応じてチアジド追加)と比べて、種々の心血管イベント、全死因死亡、糖尿病発症リスクが低い。リスク低下の大きさは血圧の差から予想されるものよりも大きく、血圧コントロールによっては完全に説明できない可能性がある。1次エンドポイントは有意な減少が示されなかったが、これは検定力不足によるものと考えられる。

研究の長所・短所 (コメント) 長所: Ca拮抗薬アムロジピン(+ACE阻害薬)による治療は、β遮断薬アテノロール(+利尿薬)と比較して、心血管イベントは少なく、これは女性、男性とも同様であった。