

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

心臓 (2008.03) 40巻3号:247～251.

【わが国における高血圧の大規模臨床試験】

JMIC-B試験

—Japan multicenter investigation for cardiovascular diseases—B

長谷部直幸

JMIC-B試験

— Japan multicenter investigation for cardiovascular diseases-B

長谷部直幸

旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科

● はじめに

従来、日本人は冠動脈疾患よりも脳卒中に罹患しやすい国民といわれてきた。しかし、近年の報告は必ずしもこれを支持しておらず、2005年のJDCS (Japanese diabetes complications study) の中間報告では、むしろ糖尿病患者では罹患率が逆転する傾向が報告されている。ライフスタイルの欧米化に伴い、動脈硬化を基盤とする冠動脈疾患の増加が懸念される。JMIC-B¹⁾ は、冠動脈疾患を合併する高血圧患者の治療予後に関して、本邦で初めて行われた多施設共同前向き試験であり、長時間作用型ニフェジピンとACE阻害薬の心血管イベント抑制効果を比較した試験である。

● 本試験の背景と意義

1995年ごろ、Ca拮抗薬の投与が冠動脈疾患患者の予後に悪影響を与えるとするPsaty, Furbergらの報告に端を発したCa拮抗薬論争が起き²⁾³⁾、欧米ではCa拮抗薬の積極適応が疑問視された時代があった。この論争は、短時間作用型Ca拮抗薬の高用量投与が問題であることを明らかにする結果となって終息し、現在用いられている長時間作用型Ca拮抗薬の安全性に問題はないことが確認された。一方、欧米の大規模臨床試験やメタ解析により、レニンアンジオテンシン系(RAS)阻害薬の臓器保護効果を指摘する報告が相次いだのに対して、Ca拮抗薬の効果を積極的に支持する報告は少なかった。しかしわが国では、Ca拮抗薬は最も頻用される降圧薬であり、また日本人に多い冠攣縮(スパズム)に対する有効性は確固たる

事実であったことから、特に冠動脈疾患合併例には広く用いられてきた歴史があった。JMIC-Bは、こうした背景の中でCa拮抗薬を対象とした日本人独自のエビデンスの創出を目指したものであり、わが国の循環器治療におけるエポックメイキングな試験の1つである。

● 対象症例と方法

冠動脈疾患を有する75歳以下の高血圧患者1,650例をPROBE法により長時間作用型ニフェジピン群828例とACE阻害薬822例の2群に分け、3年間[35.7カ月(中央値)]フォローアップした。ニフェジピン群は、ニフェジピンリタード(10~20mgを1日2回)、ACE阻害薬群はエナラプリル5~10mg/日、イミダプリル5~10mg/日、リシノプリル10~20mg/日をそれぞれ投与した。目標血圧値(150/90mmHg未満)に達しない場合は、 α 遮断薬を併用し、抗狭心症効果が不十分な場合は、硝酸薬および/または β 遮断薬を併用した。

高血圧は、①収縮期血圧 ≥ 160 mmHgあるいは拡張期血圧 ≥ 95 mmHg、収縮期血圧 ≥ 150 mmHgかつ拡張期血圧 ≥ 90 mmHg、もしくは②降圧薬治療の既往によって定義された。冠動脈疾患は、1年以内の冠動脈造影上AHA分類75%以上の狭窄がある場合か、冠動脈造影非施行の場合には、①安定した頻度で週3回以上の狭心症発作の既往、②運動負荷試験により1mm以上のST低下を認める場合と定義した。

急性冠症候群、2次性高血圧、拡張期血圧120mmHg以上、症候性脳血管障害、心不全、心房細動

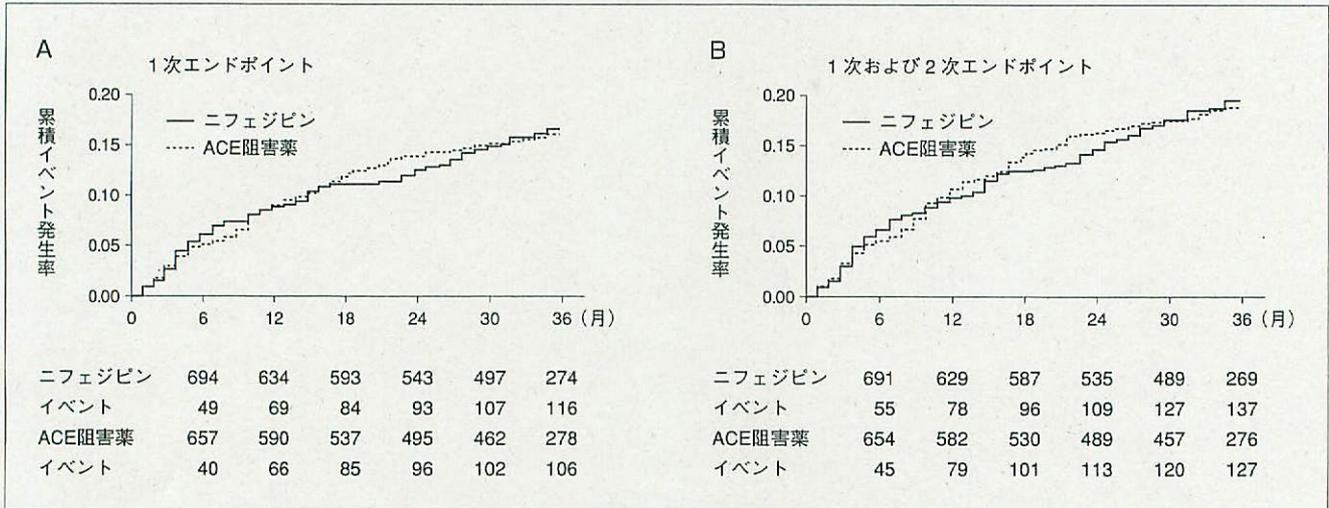


図1 Kaplan-Meier曲線

A: 1次エンドポイント. B: すべての1次および2次エンドポイント.

表の数値は, 6カ月ごとの患者数とイベント数を示している.

(A) Log-rank検定. $p=0.8609$. (B) Log-rank検定. $p=0.9381$.

(文献1より改変引用)

および重症不整脈, 重症肝・腎疾患(血清クレアチニン >2 mg/dL)およびコントロール不良の糖尿病, 家族性高脂血症例は除外された.

1次エンドポイントとして, 全心イベント[心臓死あるいは突然死, 心筋梗塞, 狭心症あるいは心不全による入院, 重篤な不整脈, 血行再建術(PTCA, CABG, ステント留置)の施行]が評価され, 2次エンドポイントとして, 脳血管イベント, 腎不全, 非心臓イベント, 全死亡が評価された.

● JMIC-Bの試験成績

ほぼ全経過を通じて長時間作用型ニフェジピン群がACE阻害薬よりも有意な降圧効果を示した($p<0.05$). 36カ月後の収縮期血圧/拡張期血圧はニフェジピン群で11/5mmHg, ACE阻害薬群で7/4mmHg低下し, ニフェジピン群はACE阻害薬群よりも, 降圧の程度が有意に大きかった($p<0.01$).

1次エンドポイントである全心イベントは群間に有意差を認めなかった[相対リスク1.05, 95%CI(0.81~1.37), $p<0.75$] (図1). そのうち心筋梗塞はニフェジピン群16例(1.9%), ACE阻害薬群13例(1.6%)で相

対リスク1.31(0.63~2.74), 心臓死あるいは突然死は両群とも6例(0.7%)で相対リスク0.96(0.31~3.04)であった.

2次エンドポイントである全死亡, 脳血管イベントは群間に有意差は認めなかった. サブグループ解析でも心イベントの発生に群間に有意差は認められず, これは糖尿病合併例に関しても同様であった. ただし, イベントの中で心筋梗塞既往例の狭心症増悪による入院が, ニフェジピン群で有意に低値であった(図2).

サイドアーム試験として, 定量的冠動脈造影を用いて試験前後の冠動脈内径(MLD)の変化が検討されたが, ニフェジピン群で有意なMLDの拡大が認められた(図3)⁴⁾. さらにその後のサブ解析により, このような冠動脈病変の進展抑制効果とその後の狭心症悪化による入院イベントを減少させていることが示された⁵⁾.

有害事象は, ニフェジピン群76例, ACE阻害薬群121例に発生し, 有害事象による脱落はニフェジピン群5.0%, ACE阻害薬群8.8%とACE阻害薬群がニフェジピン群に比較し有意に多かった($p=0.002$).

A			
患者背景	相対リスク	(95%CI)	p値
男性	0.98	(0.72~1.34)	0.90
女性	1.28	(0.76~2.14)	0.36
年齢66歳以上	1.09	(0.76~1.57)	0.63
年齢66歳未満	1.02	(0.69~1.51)	0.93
心筋梗塞の既往あり	0.91	(0.63~1.31)	0.60
心筋梗塞の既往なし	1.26	(0.85~1.87)	0.25
糖尿病合併あり	1.06	(0.61~1.84)	0.84
糖尿病合併なし	1.04	(0.77~1.41)	0.79

B			
患者背景	相対リスク	(95%CI)	p値
男性	0.61	(0.39~0.97)	0.04
女性	1.61	(0.75~3.45)	0.22
心筋梗塞の既往あり	0.42	(0.22~0.80)	0.01
心筋梗塞の既往なし	1.29	(0.76~2.19)	0.35
糖尿病合併あり	1.03	(0.47~2.27)	0.95
糖尿病合併なし	0.71	(0.46~1.12)	0.14

図2 心事故の相対リスク

Cox比例ハザードモデルを用いて性別、年齢、心筋梗塞と狭心症の既往などで調整し、患者背景により層別化(ニフェジピン対ACE阻害薬)。

A: 心事故の発生率。B: 狭心症による入院。

(文献1より改変引用)

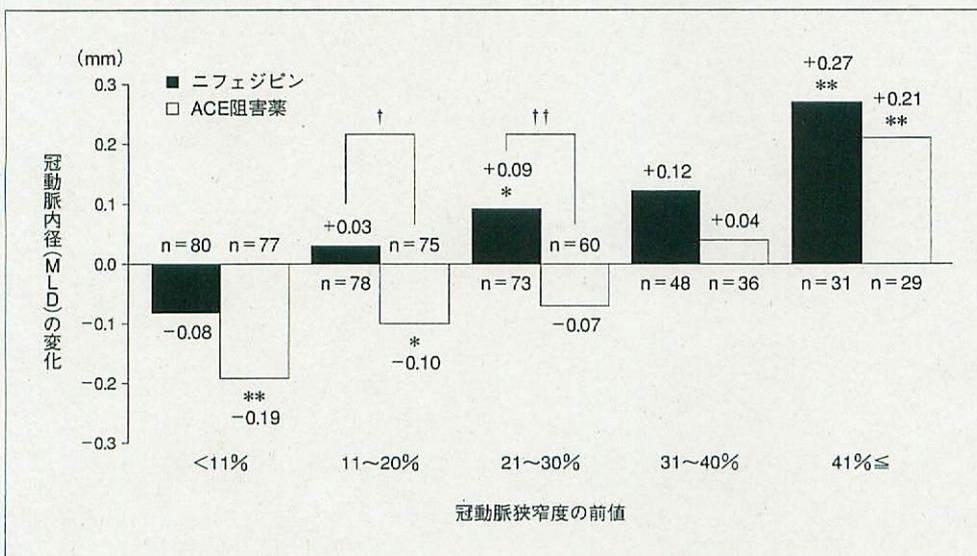


図3

冠動脈の狭窄度別の内径変化
ニフェジピン群では21%以上の狭窄度で有意に内径の増加が認められたが、ACE阻害薬群では41%以上では増加するものの、20%以下で有意な内径の減少が認められた。



● 冠動脈疾患合併高血圧症の治療とCa拮抗薬

本試験は、冠動脈疾患を有する日本人の高血圧患者で、長時間作用型ニフェジピンがACE阻害薬と同等に有効であることを示したものである。元来ACE阻害薬は抗狭心症薬ではない。したがって、心筋梗塞既往例においてニフェジピンの狭心症増悪抑制効果が見られたことはうなずけよう。特にスパズムが多い日本人において、冠動脈疾患合併高血圧の治療にCa拮抗薬の有効性が示されたことは当然ともいえる。わが国で行われたJBCMI (Japanese beta-blockers and calcium antagonists myocardial infarction)⁶⁾では、心筋梗塞後の患者にβ遮断薬とCa拮抗薬は同様に有効であるが、心不全および冠攣縮による不安定狭心症はCa拮抗薬群で有意に少ないことが示され、わが国の虚血性心疾患治療において冠攣縮の制御が重要であることを明らかにした。この研究におけるCa拮抗薬とβ遮断薬の心不全発症率の相違は、むしろβ遮断薬のタイトレーションの問題を意識させるものであった。しかし、欧州を中心に行われたACTION (a coronary disease trial investigating outcome with nifedipine GITS)⁷⁾でも、長時間作用型ニフェジピンが安定狭心症患者における心不全発症を抑制することが示されており、虚血性心疾患からの心不全発症抑制にはCa拮抗薬が有効であることが示された。しかし、Ca拮抗薬は心不全治療薬ではない。慢性心不全を対象にジルチアゼムを用いて行われたPRAISE IIが、有効性を示すことができない結果に終わったことは、あらためてこれを認識させるものであった。さまざまな大規模臨床試験成績でも、RAS抑制薬との比較では心不全に対する効果はCa拮抗薬よりもRAS抑制薬が優れる傾向が示されている。VALUE (valsartan antihypertensive long-term use evaluation)⁸⁾でも、当初のイベント抑制は降圧効果に優れたアムロジピンが勝ったが、長期の心不全に対する効果はバルサルタンが優れることが示されている。

サイドアーム試験で示された冠動脈硬化の退縮効果は、海外の試験でも示されている。欧米で行われた

CAMELOT (comparison of amlodipine vs enalapril)⁹⁾では、拡張期血圧100mmHg未満の冠動脈疾患患者を対象に、血管内超音波を用いてアムロジピンがエナラプリルに勝る冠動脈硬化の退縮効果を示している。Ca拮抗薬の抗動脈硬化作用を示した試験はこれら以外にもたくさんあり、冠動脈病変の進展・退縮を示したものとしてINTACT (ニフェジピン)、REGRESS (ニフェジピン、ジルチアゼム)、冠動脈の内皮機能の改善を示したENCORE (ニフェジピンGITS) などや、頸動脈内膜肥厚の進展抑制を示したINSIGHT (ニフェジピンGITS)、PREVENT (アムロジピン)、VHAS (ベラパミル) などがある。一方冠動脈病変の進展・退縮はQUIET (キナプリル)、SCAT (エナラプリル) などACE阻害薬では必ずしもポジティブな成績は得られていない。しかし、冠動脈の内皮機能の改善効果がTREND (キナプリル) で示されており、頸動脈内膜肥厚の進展抑制もSECURE (ラミプリル) など示されている。造影と血管内超音波法の相違など冠動脈病変の進展・退縮の評価方法にも問題が残る。決定的な相違を指摘することはできないが、少なくとも冠動脈病変の改善にCa拮抗薬が有効であることを示すエビデンスは多く、JMIC-Bもまたその1つの試験成績である。

● おわりに

近年、本邦で行われた大規模臨床試験の成績が相次いで臨床の場に提供され、わが国の高血圧治療もようやく独自のエビデンスに基づいて論じられるようになりつつある。わが国では、Ca拮抗薬は最も頻用される降圧薬である。Ca拮抗薬論争を経て、さらにARBが急速にわが国の循環器臨床に浸透した後もCa拮抗薬の地位は揺るぎない。特に冠動脈疾患合併高血圧患者の治療において、Ca拮抗薬の有効性は確固たる地位を占めている。これに関して本邦で初めて行われた多施設共同前向き試験であるJMIC-Bは、長時間作用型ニフェジピン製剤がACE阻害薬と同等に有効であることを示した試験である。冠動脈硬化の進展抑制など、後に欧米の大規模臨床試験で明ら

かにされた視点からもCa拮抗薬の有効性を示唆した試験であり, JMIC-Bがわが国の循環器臨床に果たした意義は大きい。

文 献

- 1) Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al : Nifedipine retard was as effective as angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing cardiac events in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease : the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) subgroup analysis. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 449-456
- 2) Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al : The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995 ; 274 : 620-625
- 3) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV : Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 1326-1331
- 4) Shinoda E, Yui Y, Kodama K, et al : Quantitative coronary angiogram analysis : nifedipine retard versus angiotensin-converting enzyme inhibitors (JMIC-B side arm study). *Hypertension* 2005 ; 45 : 1153-1158
- 5) Yui Y, Shinoda E, Kodama K, et al : Nifedipine retard prevents hospitalization for angina pectoris better than angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive Japanese patients with previous myocardial infarction (JMIC-B substudy). *J Hypertens* 2007 ; 25 : 2019-2026
- 6) Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators : Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 2004 ; 93 : 969-973
- 7) Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al : Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial) : randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 849-857
- 8) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al : Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 2022-2031
- 9) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al : Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure : the CAMELOT study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 2217-2225