

AMCoR

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

カレントセラピー (1997.10) 15巻11号:1905～1911.

【高血圧】
治療方法
大規模介入試験の新しい成績

羽根田俊, 菊池健次郎

大規模介入試験の新しい成績

羽根田 俊*・菊池健次郎**

KEY WORDS

大規模介入試験／心血管系疾患／Ca拮抗薬

はじめに

高血圧に関する大規模介入試験は、単に降圧効果をみるものではなく、高血圧が危険因子となる心血管系疾患の発症抑制、臓器障害の進展防止ないし改善、QOLに与える効果などについて、長期間にわたり追跡、検討するものである。事実、世界保健機構/国際高血圧学会(WHO/ISH)や米国合同委員会などでは、大規模介入試験による成績に基づき非薬物療法、降圧薬治療開始の血圧基準、降圧目標、治療対象とすべき年齢、薬剤選択など高血圧の治療、管理に関する勧告、指針を決定している。

本稿では、高血圧に関する大規模介入試験の新しい成績と現在進行中の大規模介入試験について概説する。

I 最近の大規模介入試験

1. 至適降圧レベルについて

Cruickshankらにより指摘された降圧レベルと虚血性心疾患発症頻度との間のJ型カーブ現象の存在の有無に関しては、肯定的および否

定的見解の両者がある。最近、これに関する二つのcohort研究が報告されている。

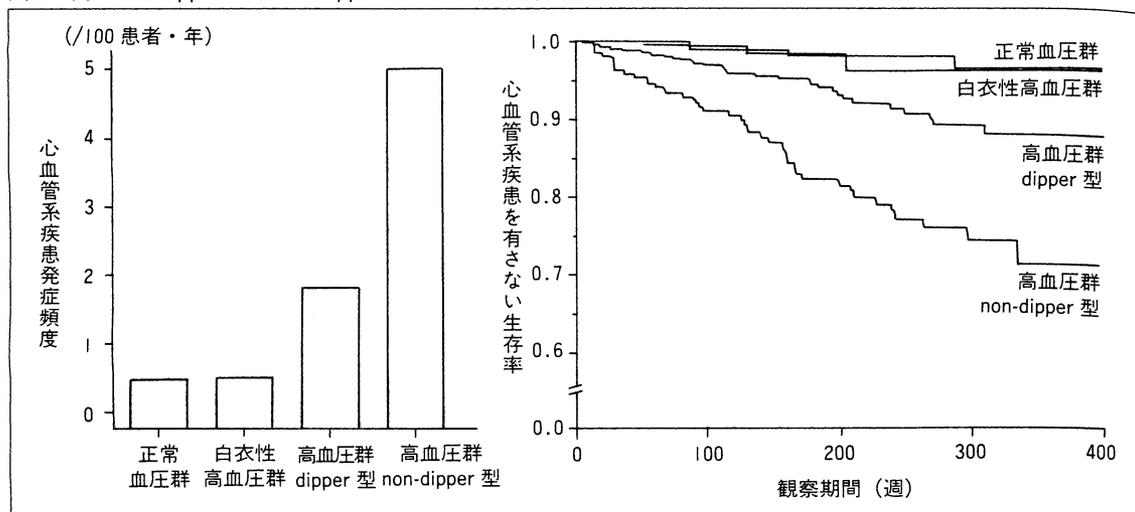
Department of Health Hypertension Care Computing Project (DHCCP)¹⁾は、高血圧患者6,214例(男性3,070例,女性3,144例,平均年齢52歳)に各種降圧薬を平均107カ月間投与し、降圧と死亡率との関係を検討したものである。その結果、全死亡頻度は、男性では治療中の収縮期血圧134 mmHg未満,拡張期血圧95 mmHg未満で、女性では収縮期血圧149 mmHg未満,拡張期血圧95 mmHg未満で最も低かった。しかし、虚血性心疾患による死亡頻度は、女性では治療中の拡張期血圧が84~89 mmHg群で83 mmHg未満群や90 mmHg以上群に比し低く、男性でも拡張期血圧の降下度を12 mmHg未満群,12~24 mmHg群,25 mmHg以上群に分けると、12~24 mmHg群で最も低率であったという。本論文では、過度の降圧(拡張期血圧)により虚血性心疾患による死亡率が増加する可能性を示唆している。

Skaraborg Hypertension Project²⁾は、高血圧患者2,574例(男性1,121例,女性1,453例,平均年齢58歳)に各種降圧薬(利尿薬,β遮断薬の単独/併用が多い)を平均7.4年間投与し、高血圧治療の心筋梗塞発症に及ぼす影響を検討

*ハネダ タカシ 旭川医科大学第一内科 助教授

**キクチ ケンジロウ 同 教授

図1 高血圧群 dipper 型と non-dipper 型における心血管系疾患の発症頻度と心血管系疾患を有さない生存率



(文献4)より引用)

したものである。その結果、男性全例では治療中の拡張期血圧値と心筋梗塞発症危険度との間には負の相関を認めた。しかし、心電図上心筋虚血と左室肥大所見のいずれか一方または男性例では心筋梗塞発症が拡張期血圧値 95 mmHg 未満で増加したという。これらの成績から、本論文では心電図上心筋虚血と左室肥大所見のいずれか一方または両者を有する高血圧患者における拡張期血圧値 95 mmHg 未満への降圧が危険である可能性を述べている。

2. 24 時間 ambulatory blood pressure (ABP) を基準として

高血圧患者で治療開始時の ABP 値が高い例ほど、心血管系疾患合併の頻度の高いこと³⁾が報告されて以来、ABP 値と予後との関係が注目されている。Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIURA) 研究⁴⁾は、高血圧患者 1,187 例を ABP 値により白衣性高血圧群 (228 例, 平均年齢 50 歳), 高血圧群 dipper 型 (693 例, 平均年齢 51 歳) および高血圧群 non-dipper 型 (266 例, 平均年齢 58 歳) の 3 群に分け、各種降圧薬を外来血圧 140/90 mmHg 未満を目標に平均 3.2 年間投与し、心血管系疾患の発症頻度を正常血圧群 (205 例, 平均

年齢 45 歳)と比較検討したものである。その結果、心血管系疾患発症の頻度 (/100 患者・年) は、正常血圧群と白衣性高血圧群では差はなく、これに比し高血圧群 dipper 型と高血圧群 non-dipper 型で、特に後者が高かった (図 1)。この傾向は特に女性に著明で、さらに心血管系疾患を有せずに生存する率も高血圧群 non-dipper 型で最も低率であった (図 1)。本論文の著者らは、心血管系疾患発症の頻度は白衣性高血圧例では少なく、高血圧群 non-dipper 型で高い可能性を示唆している。この種の介入試験はきわめて少なく、今後の研究が待たれる。

3. 降圧薬別の効果について

従来の大規模介入試験での成績は降圧利尿薬や β 遮断薬を使用したものが主体であったが、最近、ACE 阻害薬や Ca 拮抗薬に関する成績も報告されている。

Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)⁵⁾では、ライフスタイル・モディフィケーションが遵守されている軽症高血圧患者 902 例 (平均年齢 55 歳) に降圧利尿薬、 β 遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、 α_1 遮断薬の 5 種類の降圧薬とプラセボを平均 4.4 年間投与し、降圧効果や心血管系疾患発症頻度などの面から

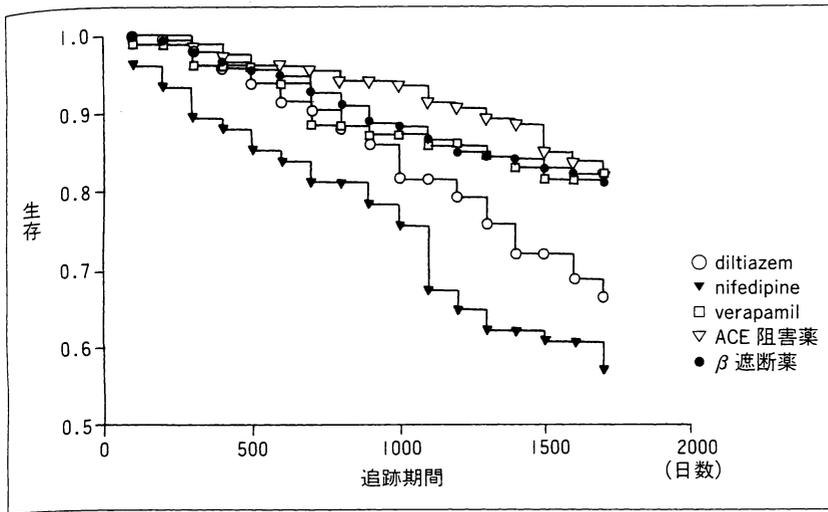


図2
 高齢者高血圧例における降圧薬別に見た生存率に及ぼす影響
 [文献7)より引用]

比較検討した。そして、ライフスタイル・モディフィケーションの遵守が心血管系疾患の事故予防に有効であること、この事故予防効果には降圧薬の種類による差異を認めないことを示した。しかし、この研究では、各降圧薬投与群の投薬前の背景に差異のみられるものがあり、この結果のみで降圧薬による事故予防効果に差がないと結論するのは妥当性を欠くと考えられる。

ACE阻害薬に関しては、SOLVD⁹⁾で心機能低下を合併する、高血圧既往2,652例、収縮期血圧高値1,508例および拡張期血圧高値985例に対する効果を検討している。これらの対象では、ACE阻害薬enalapril投与群がプラセボ群に比し心事故発症およびそれによる死亡が有意に減少していたという。

Ca拮抗薬に関しても、最近いくつかの成績が相次いで報告されている。Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (EPSE)⁷⁾は、71歳以上の老年高血圧患者(うっ血性心不全非合併例)906例に短時間作用型Ca拮抗薬(nifedipine, diltiazem, verapamil)、ACE阻害薬およびβ遮断薬を投与し、4年間追跡したものである。その結果、nifedipine投与群でβ遮断薬投与群に比し生存

率は低く(図2)、心血管系疾患の発症頻度は高かった。さらに、Psatyら⁸⁾は心筋梗塞623例、対照2,032例(いずれも高血圧治療例)を解析したcase-control studyにおいて、短時間作用型Ca拮抗薬投与例では降圧利尿薬投与例やβ遮断薬投与例に比し心筋梗塞の発症頻度が高く、特にCa拮抗薬の高用量で高頻度であった(表1)と述べている。なお、ACE阻害薬では降圧利尿薬投与例との差は明らかでなかった。しかし、彼らの研究の対象、方法、成績の解析方法に対する問題点も指摘されている⁹⁾。

本邦での高齢者高血圧長期治療試験National Intervention Cooperative Study for the Treatment of Elderly Hypertension (NICS-EH)¹⁰⁾の2年目時点の中間解析結果では、降圧利尿薬trichlormethiazide投与群とCa拮抗薬nicardipine徐放薬投与群との間で心血管系疾患の発症頻度に差が認められていない。また、長期降圧薬治療効果研究班Evaluation Group on Longterm Antihypertensive Therapy (GLANT)研究¹¹⁾では、軽・中等症高血圧患者1,936例をACE阻害薬delapril投与群980例とCa拮抗薬投与群956例(manipidine 440例, nifedipine 194例, その他322例)に分け1年間追跡した。その結果、心血管

薬剤	心血管系		調整 RR (95%CI)	調整 RR と 95%CI	
	疾患(-) RR	疾患(+) RR			
β 遮断薬					
低用量	1.00	1.00	1.00 (Reference)		
中等量	0.85	0.93	0.88 (0.62~1.25)		
高用量	0.78	0.70	0.73 (0.47~1.14)		
Ca 拮抗薬					
低用量	1.07	1.17	1.13 (0.75~1.71)		
中等量	1.41	1.54	1.42 (0.97~2.07)		
高用量	2.11	1.72	1.81 (1.20~2.75)		

RR=risk ratio, CI=信頼区間

表1
降圧薬治療例における心筋梗塞発症の危険性—Case-control studyにおける β 遮断薬, Ca拮抗薬の用量別にみた検討—
〔文献8〕より引用〕

	プラセボ群 (%)	nifedipine 持効錠群 (%)	相対リスク	95% 信頼区間
心血管系疾患	7.4	3.0	0.40	0.25~0.64
脳卒中	4.7	2.0	0.43	0.24~0.77
心不全	0.8	0.3	0.32	0.06~1.58
心筋梗塞	0.3	0.3	0.94	0.13~6.66
重症不整脈	1.7	0.3	0.15	0.03~0.66
非心血管系疾患	2.4	1.0	0.42	0.18~0.96
悪性腫瘍	1.1	0.3	0.24	0.05~1.13
その他	1.3	0.8	0.57	0.21~1.56
全死亡	3.4	1.9	0.55	0.29~1.03
心血管系疾患死	1.9	1.4	0.74	0.34~1.62
突然死	0.3	0.1	0.47	0.04~5.17
全イベント	9.4	3.9	0.41	0.27~0.61

表2
STONE Studyにおける心血管系疾患および死亡の発症率
〔文献12〕を一部改変〕

登録時の割付による群間比較。

相対リスクはプラセボ群のエンドポイント発症率を1として算出した nifedipine 持効錠群における相対頻度。

系疾患の発症頻度は両群で有意差は認められなかったが、脳血管障害に限ると、その頻度はCa拮抗薬投与群でACE阻害薬投与群に比し高い傾向があった。

一方、中国において、60~79歳の老年高血圧患者1,797例をnifedipine持効錠群899例とプラセボ群898例に分け、36カ月間追跡調査したShanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE) 研究¹²⁾が行われた。その結果、虚血性心疾患については発症頻度が少なく評価できないが、脳卒中、うっ血性心不全、重症不整脈、全心血管疾患の発症率や全死亡はnifedipine持効錠群がプラセボ群に比し有意に少なかった

という(表2)。

最近、Aldermanら¹³⁾は、高血圧患者4,350例につき前向きcohort研究(1981~1994年)を行い、心血管系疾患の発症頻度は β 遮断薬単服用群に比し、短時間作用型Ca拮抗薬服用群で増加していたが、長時間作用型(1日1回服用)Ca拮抗薬服用群では増加していなかった(表3)と報告している。

現時点では、WHO/ISH連絡協議会特別小委員会よりの勧告¹⁴⁾が妥当と考えられる。すなわち、これまで報告されている研究のうち、研究方法、解析などでエラーの少ないと考えられる研究のみで検討した結果では、Ca拮抗薬の危

	オッズ比(95%信頼区間)	p
長時間作用型 Ca 拮抗薬	0.76 (0.41~1.43)	0.761
短時間作用型 Ca 拮抗薬	3.88 (1.25~13.11)	0.029
ACE 阻害薬単独療法	0.52 (0.24~1.14)	0.104
降圧利尿薬単独療法	1.35 (0.53~3.45)	0.531
Ca 拮抗薬以外の併用療法	0.52 (0.22~1.19)	0.120
降圧薬中断	0.38 (0.15~0.95)	0.039
心筋梗塞の既往	1.99 (0.98~4.03)	0.057
高コレステロール血症	1.32 (1.05~1.65)	0.021
喫煙者	2.30 (1.38~3.83)	0.001

表3
各種降圧薬と心血管系疾患の発症頻度— β 遮断薬単独服用群を基準として—
〔文献13〕より引用〕

危険性を指摘するに十分な成績はなく、その危険性についてはいまだ一定の結論が得られていないということである。

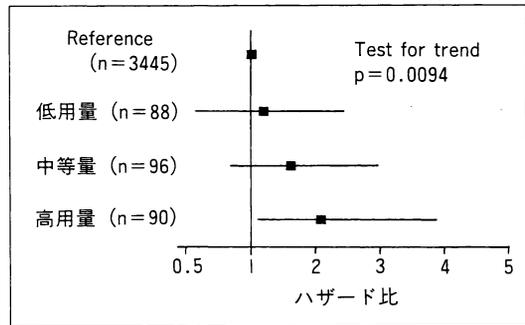
4. 高脂血症合併例において

Medical Research Council (MRC) 試験¹⁵⁾は、血圧値と血清コレステロール値が高い場合、心血管系疾患の発症の危険性が高いと報告している。最近、高脂血症を合併した軽・中等症高血圧患者 2,035 例を未治療血圧正常群、未治療血圧高値群、降圧薬(降圧利尿薬、 β 遮断薬の単独あるいは併用)投与血圧正常群、降圧薬投与血圧高値群の 4 群に分け 5 年間追跡した Helsinki Heart Study (HHS)¹⁶⁾の結果が発表された。これによると、冠動脈疾患の発症頻度は、降圧薬投与血圧高値群に比し降圧薬投与血圧正常群で低く、未治療血圧正常群でのそれと同程度であった。

II Ca 拮抗薬と悪性腫瘍および消化管出血

Pahor ら¹⁷⁾は、老年高血圧患者 750 例(平均年齢 77.8 歳、癌の既往歴なし)を 1988~1992 年まで追跡すると、癌の相対危険度は β 遮断薬を基準(1.0)にすると ACE 阻害薬 0.73、Ca 拮抗薬(verapamil, nifedipine, diltiazem)2.02 と、Ca 拮抗薬で高かったと報告、センセーションを巻き起こした。さらに、Pahor ら¹⁸⁾は、71 歳以上の 5,052 例(うち Ca 拮抗薬服用 451 例)につき前向き cohort 研究(1988~1992 年)を行い、Ca 拮抗薬服用群(1,549 患者・年、癌発症 47

図3 Ca 拮抗薬用量における癌発症頻度—非 Ca 拮抗薬服用群を基準として—



中等量とは verapamil 240 mg/日, nifedipine 30 mg/日, diltiazem 180 mg/日を示す。〔文献18〕より引用)

例)の癌発症の危険度は非 Ca 拮抗薬服用群(17,225 患者・年、癌発症 373 例)に比し 1.72 であり、その危険度は Ca 拮抗薬服用量の増加とともに増加した(図3)と報告している。彼らの研究では、対象が発癌の危険性の高い高齢患者であり、また、降圧薬投与前の subclinical な癌の潜在を除外しておらず、その評価には慎重を要する。一方、Olsen ら¹⁹⁾は、Ca 拮抗薬服用デンマーク人 17,911 例で前向き cohort 研究(1991~1993 年)を行い、癌の発症頻度(3 年間で癌発症 412 例)はデンマーク人全体における頻度と差がなかったとしている。

Pahor ら²⁰⁾は高血圧患者での Ca 拮抗薬による消化管出血の危険性を検討するために、68 歳以上の 1,636 例につき後ろ向き cohort 研究(1985~1992 年)を行った。その結果、消化管出血の頻度は β 遮断薬服用群(4,819 患者・年、発症 65 例)に比し、ACE 阻害薬服用群(772 患

者・年、発症 13 例) で 1.23, Ca 拮抗薬服用群 (1,510 患者・年、発症 42 例) で 1.86 であった。以上より、彼らは非ステロイド系消炎鎮痛薬を服用している高齢者、消化管出血のほかの危険因子を有する高齢者に Ca 拮抗薬を投与する際には十分な留意が必要であると結論している。

他方、1997 年 6 月ヨーロッパ高血圧学会で収縮期高血圧患者に Ca 拮抗薬 nitrendipine を初期治療薬 (82~89%) とし、二段階治療薬に ACE 阻害薬 enalapril (30~36%)、三段階治療薬に利尿薬 hydrochlorothiazide (9~24%) を用い、平均 2 年間 (1~97 カ月) 追跡した Multicenter Trial on the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in the Elderly (Syst-Eur)²¹⁾の結果が発表された。それによると出血、癌による死亡率、癌の発症率はいずれも有意ではないが、プラセボ群に比し実薬投与群で低率であり、前述の Pahor ら^{17),18),20)}の成績と相反するものであった。

いずれにしても、Ca 拮抗薬の悪性腫瘍や消化管出血の危険性については前述した WHO/ISH 連絡協議会特別小委員会よりの勧告¹⁴⁾にもあるように、その危険性の存在を支持する明確な結論は得られていないのが現状といえる。

III 進行中の主な大規模介入試験

Syst-Eur²¹⁾は、60 歳以上を対象に、Ca 拮抗薬 nitrendipine を基礎薬としてプラセボを対照とした 5 年間の二重盲検試験であり、2 年目の時点で 4,695 例が登録されており、心血管系疾患の発症率は nitrendipine 投与群で有意に低く、前述したように出血や発癌の頻度に有意差を認めていない。Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 (STOP-Hypertension 2)²²⁾は、70~84 歳を対象に Ca 拮抗薬 (felodipine, isradipine) または ACE 阻害薬 (enalapril, lisinopril) を用いて、降圧利尿薬や β 遮断薬を対照薬として心血管系疾患死に及ぼ

す影響を比較する試験である。Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)²³⁾は、55 歳以上の高血圧患者および高コレステロール血症患者を対象に、Ca 拮抗薬 amlodipine, ACE 阻害薬 lisinopril, α_1 遮断薬 doxazosin で治療し、降圧利尿薬 Chlortalidone との有用性を比較するとともに、高脂血症患者では HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pravastatin 治療群と通常治療群に分けて心疾患抑制を比較する試験である。Hypertension Optimal Treatment (HOT) 試験²⁴⁾は、高血圧治療における至適降圧値を設定するための試験であるが、基礎薬として Ca 拮抗薬 felodipine が用いられている。

本邦においてもいくつかの研究が進行している。前述した NICS-EH 研究¹⁰⁾は、60 歳以上を対象に Ca 拮抗薬 nifedipine 徐放薬と降圧利尿薬 trichlormethiazide を投与し、心血管系疾患などへの影響を比較するものである。高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する研究 (Japanese Trial on the Efficiency of Antihypertensive Treatment in the Elderly: JATE) は、70~85 歳の軽症高血圧患者を対象に長時間作用型 Ca 拮抗薬を投与し、心血管系合併症の発症と QOL に及ぼす影響をプラセボと比較するものである。また、降圧薬の効果に関する大規模無作為臨床研究 (Japanese Randomized Trial on Efficacy of Antihypertensive Drugs: JEAD) は、50~80 歳の重篤な合併症のない高血圧患者を対象に市販の降圧利尿薬、 β 遮断薬、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、 α_1 遮断薬の一つを無作為に割り付け、心血管系合併症の発症に及ぼす影響を各薬剤間で比較検討するものである。

おわりに

これらの大規模介入試験の成績は高血圧治療指針の決定にはいまだ不十分であり、さらに降

圧薬別の効果，治療開始時の血圧基準や降圧目標に関する疫学的成績は必ずしも一致していない。わが国における，高血圧性臓器障害，特に虚血性心疾患や脳血管障害の発症頻度，その病態は欧米のそれと異なる。それゆえ，わが国独自の大規模介入試験の成果が待たれるところである。

参考文献

- Bulpitt CJ, Palmer AJ, Fletcher AE, Beevers DG, et al : Optimal blood pressure control in treated hypertensive patients. Report from the Department of Health Hypertension Care Computing Project (DHCCP). *Circulation* 90 : 225~233, 1994
- Lindblad U, Rastam L, Ryden L, Ranstam J, et al : Control of blood pressure and risk of first acute myocardial infarction : Skaraborg hypertension project. *BMJ* 308 : 681~686, 1994
- Perloff D, Sokolow M, Cowen R : The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA* 249 : 2792~2798, 1983
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, et al : Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 24 : 793~801, 1994
- Neaton JD, Grimm RH, Prineas RL, Stamler J, et al : Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 270 : 713~724, 1993
- Kostis JB : The effect of enalapril on mortal and morbid events in patients with hypertension and left ventricular dysfunction. *Am J Hypertens* 8 : 909~914, 1995
- Pahor M, Guralnik JM, Corti M-C, Foley DJ, et al : Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 43 : 1191~1197, 1995
- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, et al : The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 274 : 620~625, 1995
- Musserli FH : Are calcium antagonists safe? *Lancet* 346 : 767~768, 1995
- 10) 老年者高血圧長期治療研究会 : 老年者高血圧長期治療試験 (NICS-EH). *Prog Med* 14 : 927~943, 1994
- 11) The GLANT Study Group : A 12-month comparison of ACE inhibitor and Ca antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension-The GLANT Study- : *Hypertens Res* 18 : 235~244, 1995
- 12) Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J et al : Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 14 : 1237~1245, 1996
- 13) Alderman M, Cohen H, Roque R, Madhavan S : Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 349 : 594~598, 1997
- 14) Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension : Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens* 15 : 105~115, 1997
- 15) Millar JA, Isles CG, Lever AF : Blood pressure, 'white-coat' pressor responses and cardiovascular risk in placebo-group patients of the MRC Mild Hypertension trial. *J Hypertens* 13 : 175~183, 1995
- 16) Manttari M, Tenkanen L, Manninen V, Alikoski T, Frick MH : Antihypertensive therapy in dyslipidemic men. Effects on coronary heart disease incidence and total mortality. *Hypertension* 25 : 47~52, 1995
- 17) Pahor M, Guralnik JM, Salive ME, Corti M-C, et al : Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *Am J Hypertens* 9 : 695~699, 1996
- 18) Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, Corti M-C, et al : Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 348 : 493~497, 1996
- 19) Olsen JH, Sorenson HT, Friis S, McLaughlin JK, et al : Cancer risk in users of calcium channel blockers. *Hypertension* 29 : 1091~1094, 1997
- 20) Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik RJ : Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 347 : 1061~1065, 1996
- 21) Amery A, Birkenhanger W, Bulpitt CJ, Clement D, et al : Syst-Eur ; A multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly ; Objectives, protocol, and organization. *Aging* 3 : 287~302, 1991
- 22) Dahlof B, Hansson L, Lindholm LH, Schersten B, et al : STOP-Hypertension 2 ; A prospective trial of 'newer' versus 'older' treatment alternatives in old patients with hypertension. *Blood Press* 2 : 136~141, 1993
- 23) Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al : Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 9 : 342~360, 1996
- 24) Hansson L, Zanchetti A : The hypertension optimal treatment (HOT) study-patient characteristics : randomization, risk profiles, and early blood pressure results. *Blood Press* 3 : 322~327, 1994