

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460748

研究課題名(和文) 合併症を有するハイリスクの日本人高血圧患者の至適降圧目標値の検討

研究課題名(英文) Relationship between the achieved blood pressure and the incidence of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with complications

研究代表者

上嶋 健治 (Ueshima, Kenji)

京都大学・医学研究科・特定教授

研究者番号：40213334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：CASE-JとCASE-J Ex試験をもとに、その観察期間を10年超に延長したCASE-J 10試験を実施することで、アンジオテンシン受容体拮抗薬のカンデサルタンとCaチャンネル拮抗薬のアムロジピンの心血管イベントおよび新規糖尿病発症への影響を検証し、ハイリスク高血圧患者の至適降圧目標を明らかにした。カンデサルタンとアムロジピンの心血管系イベント抑制に及ぼす有効性には差はなかったが、カンデサルタンはアムロジピンに比べて糖尿病の新規発症を抑制した。収縮期血圧で160mmHg以上のカテゴリーで心血管系イベントの発症率が高いことが示されたが、さらなる解析と評価が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The CASE-J 10 trial was performed as a follow up of CASE-J trial and CASE-J Ex trial. The observation period was extended to more than 10 years, and our primary purpose was to compare the effects of an angiotensin receptor antagonist, candesartan, and a calcium channel antagonist, amlodipine, on cardiovascular outcomes and a new-onset of diabetes mellitus. Additionally, we aimed to assess optimal blood pressure level in hypertensive patients who are at high-risk for cardiovascular events. As a result, there was no difference on the prevention of cardiovascular events between the two drugs, however, the incidence of new-onset diabetes was lower in the candesartan group compared with the amlodipine group. Although we also observed statistically higher cardiovascular event rates in patients with systolic blood pressure 160 mmHg or more compared with patients with systolic blood pressure less than 130 mmHg, further analysis and evaluation is needed.

研究分野：臨床疫学

キーワード：高血圧 アンジオテンシン受容体拮抗薬 Caチャンネル拮抗薬 心血管系イベント 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

高血圧は動脈硬化および心血管系疾患の重大なリスクファクターであり、しかも本邦を始め、世界の多くの国々では高血圧の罹病率が高く、社会的な疾病負担が膨大である。高血圧の治療目的は動脈硬化の進展による臓器障害の発現を抑制し、心血管系合併症と死亡を予防することにある。そして、降圧療法に関わる情報は、世界保健機関/国際高血圧学会や米国合同委員会などによる高血圧治療ガイドラインとして、世界中の医師に提供されてきたところである。

我が国でも日本高血圧学会により、日本人に特有の薬物代謝、生活様式、合併症の頻度などを考慮した高血圧治療ガイドラインが作成されているが、このガイドラインでは、比較的新しいアンジオテンシン受容体拮抗薬がCaチャンネル拮抗薬などとともに第1選択薬の一つとして推奨されてきた。すでに欧米では降圧薬としてのアンジオテンシン受容体拮抗薬に関する臨床試験が実施され、新規糖尿病の発症抑制など部分的には従来の降圧薬への優越性などが明らかにされているものの、我が国ではアンジオテンシン受容体拮抗薬に関する大規模臨床試験は行われてこなかったことから、本邦におけるハイリスク高血圧患者を対象に、心血管系イベントの発症を指標として、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるカンデサルタンとCaチャンネル拮抗薬であるアムロジピンの有効性を比較した前向き無作為割付の大規模臨床試験CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) が企画運営され、2005年12月で当初予定されていた研究期間が終了した。

その結果、主要評価項目である心血管系イベントの発症には両薬剤間で有効性に差は認められなかった。しかし、一部のサブ解析では、肥満や腎障害及び高齢や左室肥大などの背景因子を有する患者では糖尿病の新規発症や腎イベントの発症について、降圧薬を選択することで予後をより改善する可能性が示された。同時に、これらの試験のサブ解析により脈圧の大きい高血圧患者は新規糖尿病の発症頻度が高いこと、左室肥大の抑制が心血管イベントの抑制と腎機能の保持につながることなど疫学的成果も報告されてきた。

しかし、心血管系イベントの発症に関しては、実際に観察された心血管系イベントは予測された頻度よりもはるかに低く、また、3.2年という経過観察期間が必ずしも十分でなかった可能性も否定できず、試験運営委員や参加医師からも経過観察期間を延長して試験を継続することの必要性が論じられてきた。それらのことを考慮して、CASE-J試験参加医師及び患者の中で再同意が得られた患者を対象に、さらに3年間にわたる観察研究としてCASE-J Extension (CASE-J Ex)試験を実施する運びとなった。その結果、CASE-J試

験とCASE-J Ex試験の結果は基本的に変わらず、長期の経過観察によりそれらの結果はより強く裏付けられたと考えられた。

一方、糖尿病や慢性腎臓病を合併した高血圧治療の降圧目標について、従来の内外のガイドラインはエビデンスに基づいた提言を行ってきた。しかし、近年これらの合併高血圧患者の降圧目標として“the lower the better”に否定的な立場も多くなり、Jカーブ現象も懸念されてきている。しかし、日本人の心血管イベントの発症頻度は欧米に比べて極めて低く、降圧効果の影響を検討するためには長期の疫学的な検討が不可欠である。

そこで、CASE-J試験に参加した日本人ハイリスク高血圧患者を一つのコホート集団と考え、観察期間を10年超えに延長したCASE-J 10を実施することは、割付薬剤の有効性を評価するだけでなく、日本人ハイリスク高血圧患者の至適降圧目標値を明らかにすることにも有用であると考えた。

2. 研究の目的

CASE-J試験に参加した日本人ハイリスク高血圧患者を対象として、心血管系イベントの発症および新規糖尿病の発症を指標に、カンデサルタンとアムロジピンの長期予後に対する影響を明らかにする。

また、試験参加者の割り付け薬剤を考慮せず、一つの降圧治療中の患者コホート集団と考えて、心血管イベント発症について10年超えの縦断的解析を行い、日本人ハイリスク高血圧患者の至適降圧目標値を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

調査期間を2014年1月～2015年3月とする後ろ向きコホート研究で、2013年12月末現在での対象患者の服薬状況と血圧および心血管系イベントと新規糖尿病の発症などを調査する。

(2) 対象患者

CASE-J参加医師に研究協力を依頼し、賛同が得られた医師に調査を依頼する。今回の調査対象は、CASE-J登録患者で2014年以降に後ろ向き調査が可能な患者をとするが、解析にはCASE-Jでの最終解析対象者4,703例を用いる。

(3) 観察項目とスケジュール

本研究に参加協力を申し出た医師に対して、2013年12月31日時点での下記の項目に関して調査を依頼する。

薬剤：

CASE-J試験での割付薬剤の投与の有無

糖尿病治療薬による治療開始の有無、投与開始日

心血管系イベントと死亡：

イベント発症の有無、発症日、転帰、イベント発症前の直近の血圧と脈拍

イベント内容として、突然死、脳(脳卒中、一過性脳虚血発作)、心臓(急性心筋梗塞、心不全、狭心症)、腎障害(血清クレアチニンのダブリングまたは血清クレアチニン4.0mg/dL、ESRD)、血管(解離性大動脈瘤、動脈硬化性末梢動脈閉塞症)その他の心血管系イベント、心血管系以外の原因による死亡、原因不明の死亡

なお、本研究登録患者は、2013年12月までに発症したイベントを評価するが、CASE-J および CASE-J Ex 登録患者では、CASE-J Ex 終了後の2009年1月以降のイベントまたは死亡とし、CASE-J のみの登録患者では、CASE-J 終了後の2006年1月以降のイベントまたは死亡とする。

その他の項目：

血圧、脈拍、体重

(4) 研究期間

全体の研究期間は倫理審査承認日から2016年3月31日までとし、調査期間には2014年1月～2015年3月を充当し、解析期間には2016年3月までを充当する。

(5) 解析の概要

心血管系のイベント発症率をカンデサルタン群とアムロジピン群で比較する。

解析は intention-to-treat の原則にもとづいて、実際に服用した薬剤や服薬状況、途中での薬剤の変更等に拘らず、全参加者を解析対象集団とし、割付通りに解析する。イベント発症率の検定には層別ログランク検定を用い、Kaplan-Meier の方法により解析曲線を描く。

また、性、年齢、およびその他心血管系リスク因子で調整したCox回帰を実施し、カンデサルタン群とアムロジピン群との間のハザード比および95%信頼区間を求める。

さらに、総死亡および致死的心血管イベントの発症頻度についても同様に検討を行う。

調査期間中に新たに発症した糖尿病の頻度についてもカンデサルタン群とアムロジピン群で比較する。

登録時に 2 型糖尿病の合併のない患者を対象にログランク検定により、割付群間の糖尿病の新規発症率を比較し、Kaplan-Meier の方法により解析曲線を描く。

また、Cox 回帰により、割付群間の糖尿病の新規発症率の比、95%信頼区間を算出する。

到達血圧とイベント発症率との関係を、割付け薬剤に関係なくコホート研究として解析する。対象者は、CASE-J 試験参加患者の内、経過観察期間中に少なくとも1回の血圧測定がなされており、かつ、それまでにイベントを発症していないものとする。到達血圧を6か月時点での収縮期血圧、拡張期血圧の値として定義し、到達血圧とイベント発症リスク(ハザード比および95%信頼区間)の関

係を、多変量Cox比例ハザードモデルを用いて算出する。また、到達血圧はカテゴリー化して(収縮期血圧:130mmHg未満、130-140未満、140-150未満、150-160未満、160mmHg以上、拡張期血圧:75mmHg未満、75-80未満、80-85未満、85-90未満、90mmHg以上)に基づいた解析到達血圧とし、性、年齢、およびその他の主要心血管系リスク因子で調整を行う。

なお、対象者の選定においては、選択バイアスも考慮すべきであり、CASE-J 全登録患者の背景因子と、CASE-J 10 登録患者の CASE-J 登録時の背景因子を記述し、別途に比較検討する。不参加の集団について予後因子に偏りが見られた場合には、副次的に Inverse probability of censoring weighted 法を用いた解析を考慮する。

解析の詳細は、別途定めた解析計画書に準拠して実施するとともに、全死亡および心血管系イベントごとの解析、致死性心血管系イベントを対象とした解析、患者背景ごとの有効性解析、患者背景で調整した解析なども解析計画書に定める。

なお、本研究は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

以下には、解析計画書に基づく主要な結果を記載する。

4. 研究成果

(1) 登録時患者背景

本試験での調査期間中に、カンデサルタン群 645 例、アムロジピン群 668 例の、1313 例の新規情報を入手した。

登録時の全患者背景因子を表1に示す。

		カンデサルタン	アムロジピン
背景因子	例数	2354	2349
性別	男性 (%)	1262	1335
	女性	1092	1014
年齢	平均値	63.8	63.9
	標準偏差	10.5	10.6
BMI [kg/m ²]	平均値	24.62	24.47
	標準偏差	3.69	3.62
収縮期血圧 [mmHg]	平均値	162.48	163.2
	標準偏差	14.17	14.19
拡張期血圧 [mmHg]	平均値	91.56	91.84
	標準偏差	11.03	11.36
脈拍 [拍/分]	平均値	72.38	72.36
	標準偏差	11.57	10.76

心血管系リスク因子	重症高血圧 (%)	454	493
	2型糖尿病	1011	1007
	脳出血	42	44
	脳梗塞	165	159
	一過性脳虚血発作	48	26
	左室肥大	799	813
	狭心症	192	177
	心筋梗塞	127	140
	蛋白尿 (+1以上)	460	445
	腎障害あり (Cre1.3mg/dl以上)	193	174
	動脈硬化性末梢動脈閉塞症	29	24

表 1

(2) 血圧推移

経過中の収縮期血圧の推移を図1に、拡張期血圧の推移を図2に示す(赤線:カンデサルタン・青線:アムロジピン)。収縮期血圧および拡張期血圧とともに、登録後6ヶ月で有意な降圧を認め、最終収縮期血圧値はカンデサルタンで 133.3 ± 15.1 mmHg、アムロジピンで 134.1 ± 14.3 mmHg、最終拡張期血圧値は、カンデサルタンで 73.9 ± 10.1 mmHg、アムロジピンで 74.4 ± 10.3 mmHg であったことから、両群の血圧は長期に渡って良好にコントロールされていたと考えた。

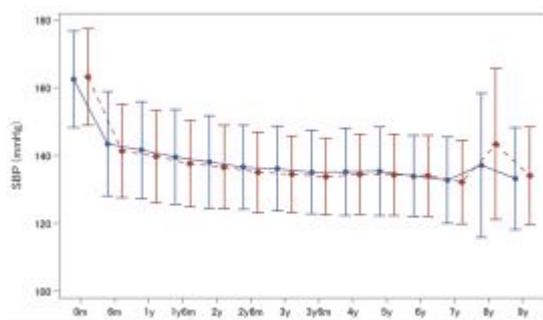


図 1

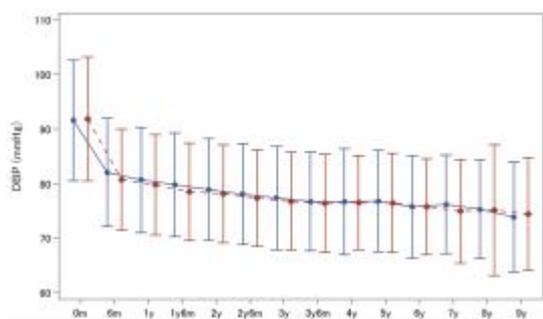


図 2

(3) 心血管系のイベント発症率

主要評価項目である心血管イベントの発現例数はカンデサルタン群、アムロジピン群で各々、225例、223例であり、Kaplan-Meierの方法による累積心血管イベント発現割合を図3に示した(赤線:カンデサルタン・青線:アムロジピン)。また、性、年齢、および主たる心血管系リスク因子で調整したCox回帰の結果では、アムロジピン群に対するカ

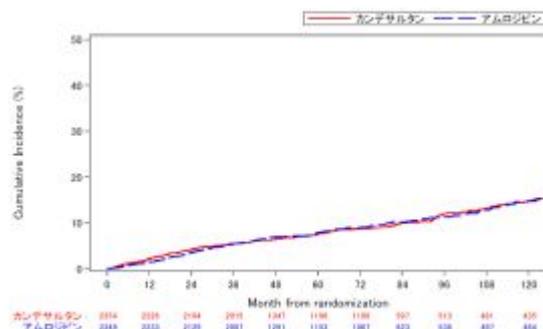


図 3

ンデサルタン群のハザード比(HR)は0.992、信頼区間(CI)は0.824~1.195、P値は0.934で、両薬剤間の効果に有意差はなかった。

この結果から、カンデサルタンとアムロジピンが心血管系イベント抑制に及ぼす有効性には差はなく、厳格な降圧が心血管系イベントの抑制に重要であることが示唆された。

(4) 新規糖尿病の発症率

登録時に2型糖尿病の合併のない患者は、カンデサルタン群、アムロジピン群で各々、1,343例、1,342例であり、新規糖尿病の発症、各々68例、96例であった。

対象両薬剤の新規糖尿病の発症率のKaplan-Meier曲線を図4に示した(赤線:カンデサルタン・青線:アムロジピン)。

また、Cox回帰の結果では、アムロジピン群に対するカンデサルタン群のHRは0.709、CIは0.520~0.968、P値は0.030で、アムロジピンに比べてカンデサルタンは糖尿病の新規発症を約30%抑制していた。

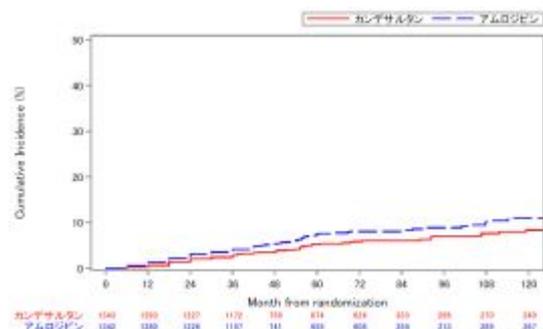


図 4

(5) 至適血圧の評価

対象例を割付け薬剤に関係なく評価し、到

達血圧とイベント発症率との関係をコホート研究として解析した結果、収縮期血圧においては表2のように、

	ハザード比	95%信頼限界	P 値
160 以上	2.222	1.471-3.357	0.0001
150-160未満	1.593	1.082-2.344	0.0183
140-150未満	1.394	0.985-1.972	0.0612
130-140未満	1.245	0.884-1.755	0.2103
130 未満	1		

表 2

130mmHg 未満を基準とした場合には、150-160mmHg 未満と 160mmHg 以上のカテゴリーで、HR、CI、P 値が、各々1.593、1.082~2.344、0.0183 および 2.222、1.471~3.357、0.0001 と、心血管系のイベント発症率が有意に高かった。

また、拡張期血圧においても同様の解析を行い、その結果を表3に示した。

	ハザード比	95%信頼限界	P 値
90 以上	0.835	0.570-1.225	0.357
85-90 未満	0.926	0.625-1.796	0.703
80-85 未満	0.909	0.652-1.374	0.572
75-80 未満	1		
75 未満	1.227	0.886-1.700	0.219

表 3

拡張期血圧では収縮期血圧のそれとは異なり、心血管系のイベント発症に及ぼす影響に、一定の傾向は見いだせなかった。

すなわち、至適血圧に関しては、収縮期血圧では 150mmHg 以上のカテゴリーでは、有意に心血管系イベントの発症リスクが高く、少なくともそのカテゴリー未満の血圧値を降圧目標とすべきと考えた。一方、拡張期血圧に関しては、有意な傾向は見いだせなかった。

これは、本試験のもととなった CASE-J 試験が異なる降圧目標を設定した群間比較試験ではなく、また、本解析が ad-hoc 解析であることも一因と考えた。さらには年齢や合併する心血管系リスク因子などの患者背景因子が多様で、様々な重症度を持つことから、本解析には多変量解析の手法をとらねばならず、その調整因子の選択などの影響も少なくないと考えられた。特に拡張期血圧の評価に関しては、登録時の拡張期血圧を考慮した評価、および心血管系イベントを心イベントと脳イベントに区分して評価するなどの工夫が必要と考えられた。

同時に、本研究は当初は前向き無作為割付試験として開始された研究デザインを、最終的には後ろ向き観察研究として検討して

いることから、試験後半では血圧測定時点にもばらつきがあるため、至適血圧に関する評価には、統計解析計画に準じた解析を進める一方で、調整因子の取捨選択などを慎重に行い、探索的な試行も含めての解析が必要と考えられた。

以上より、5000 例規模の多数例の、10 年に及ぶ長期の経過観察から、アンジオテンシン受容体拮抗薬のカンデサルタンは Ca チャンネル拮抗薬のアムロジピンに比べて、糖尿病の新規発症を抑制する可能性が示されたにもかかわらず、両薬剤間には心血管系イベント抑制に及ぼす有効性には差は認められなかった。

これは、厳格な降圧による心血管系イベントの発症抑制効果が、新規糖尿病の発症による心血管系イベントの発症リスクの増加をマスクしたこと、すなわち、薬剤間の薬効の差異よりも厳格な降圧がより心血管系イベントの抑制に重要であることを示唆するものと考えた。これは、同時に現行の高血圧治療ガイドラインの方針を支持するものであった。

また、これらの成果は、CASE-J 試験と CASE-J Ex 試験の結果と基本的に変わりがないことから、本集団のより長期の観察により、これらの結果がさらに強固に裏付けられたものと考えた。

一方、至適血圧に関する検討では、収縮期血圧に関しては一定の傾向は見いだせたが、年齢や合併する心血管系リスク因子などの患者背景因子を考慮して、さらなる解析を慎重に継続すべきと考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 1 件)

Long-term effects of antihypertensive therapy on cardiovascular mortality, morbidity, and new-onset diabetes mellitus in Japanese high-risk hypertensive patients: 10 years follow-up of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan: Liu J., Yasuno S., Oba K., Kitao H., Ichihara C., Ueshima K., Late Breaking Trial. Asia Pacific Society of Cardiology 2017. Singapore (予定)

[その他]

ホームページ等

http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ebm315/project/case_j10.html

http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ebm315/CASE-J10_info.pdf

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上嶋 健治 (UESHIMA, Kenji)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：4 0 2 1 3 3 3 4

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

笠原 正登 (KASAHARA, Masato)
奈良県立医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：5 0 3 9 3 3 5 1

保野 慎治 (YASUNO, Shinji)
国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター 室長
研究者番号：2 0 4 6 7 4 7 6

田中 佐智子 (TANAKA, Sachiko)
滋賀医科大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：5 0 4 5 3 8 2 4

藤本 明 (FUJIMOTO, Akira)
京都大学・大学院医学研究科・研究員
研究者番号：5 0 4 5 6 9 0 1

(4) 研究協力者

なし