

特集 群雄割拠の降圧薬—beyond blood pressure effect は真か嘘か

1

HOPE 試験から ONTARGET 試験, そして Symplicity HTN 試験へ ～群雄割拠から非薬物治療へ～

桑島 巖

臨床研究適正評価教育機構 (J-CLEAR) 理事長, 東京都健康長寿医療センター 顧問

降圧薬が誕生してほぼ 60 年が経過した。さらに降圧薬の進歩と相まって, Evidence-based medicine (EBM) の考えが急速に普及したことで, 厳格な降圧が脳卒中や心筋梗塞を予防できることも確認されてきた。Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 試験ではアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme; ACE) 阻害薬の降圧を超えた臓器保護効果が示唆されてきたが, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) では否定的なトライアルも出ており, いまだ議論百出である。しかし, 降圧薬をうまく使いこなすことで多くの高血圧は治療が可能になってきていることは事実であろう。さらに近年カテーテルによる腎除神経治療という非薬物治療が突如注目され始めた。それが実用化されれば高血圧は撲滅される日も夢ではなくなってきた。

降圧薬の登場からエビデンスの集積まで

降圧薬が世の中に登場してほぼ 60 年が経過した。降圧薬として最初に登場したのは, 降圧利尿薬である。その後レセルピン, 中枢作用性降圧薬や β 遮断薬を経て, 画期的であったのは 1980 年代のカルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬の登場である。この 2 つの降圧薬が世に出たことで, 高血圧治療は格段に容易になった。さらに 2000 年に入ると, レニン・アンジオテンシン系 (RAS) を受容体レベルでブロックする ARB が登場するに至り, 降圧薬市場は俄然, 群雄割拠の時代に突入した。

これらの降圧薬は, EBM という概念の登場により, 大規模臨床試験によって本当に脳卒中や心筋梗塞などの心血管疾患の発症を予防できることが科学的に実証されながら, その治療は進歩してきた。

Evidence は, 疫学研究によるコホート試験と治療の介入による大規模臨床試験などの介入試験が車の両輪のごとく相まって進歩するものである (図 1)。疫学コホート研究としては, 1947 年米国で開始されたフラミンガム研究や日本の久山町研究が代表的なものである。

一方, 介入試験は 1967 年に発表された VA cooperative study¹⁾ をもって嚆矢とする。本研究では拡張期血圧 115 ~ 129 mmHg の高血圧患者に対する降圧薬治療の有用性を世界で初めて明らかにした点で画期的だった。その後ターゲットとする血圧値も徐々に下がっていき, 1990 年には高齢者に多い収縮期型高血圧に対する降圧薬治療の有用性が検討された結果, その有用性が実証され, 高齢者高血圧のあり方を大きく変換させる要因となった。

そして 1980 代以降には, 相次いで登場した個々の降圧薬の有用性が検討されるようになった。まずカルシウム拮抗薬に関しては, Systolic Hypertension in Europe

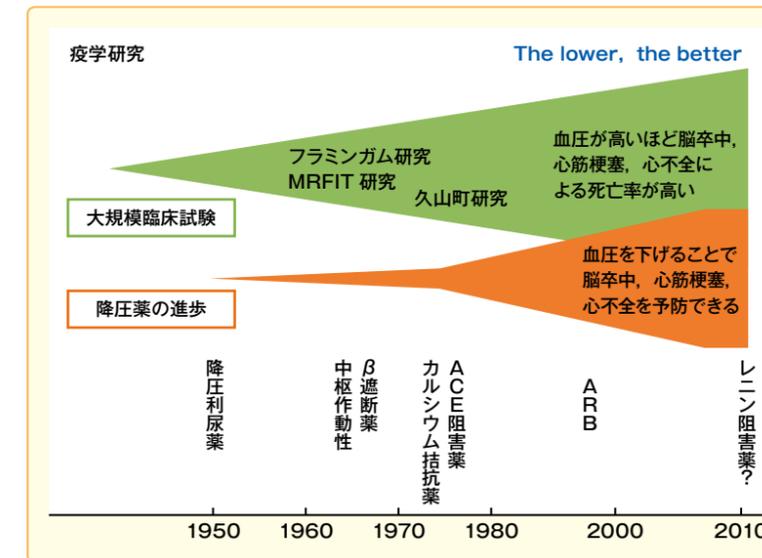


図 1 血圧と脳心腎合併症: エビデンスの流れ

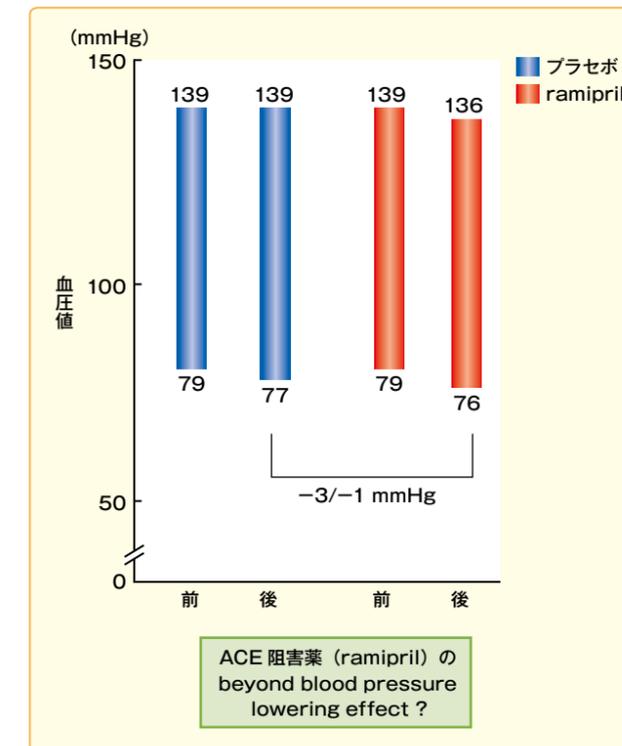


図 2 HOPE 試験 (文献³⁾ より引用改変)

(Syst-Eur) 試験²⁾などで脳心血管合併症予防に対する有用性が証明された。

表 1 HOPE 試験 (文献³⁾ より引用改変)

1 次エンドポイント	減少率	p 値
● 心血管死	- 26%	< 0.001
● 心筋梗塞	- 20%	< 0.001
● 総死亡	- 16%	0.005
● 血管再建術	- 15%	0.002
● 突然死	- 37%	0.003
● 心不全	- 23%	< 0.001
● 糖尿病関連死	- 16%	0.03

対象: 55 歳以上の高リスク 9297 例

beyond blood pressure effect は存在するか

ACE 阻害薬に関して特筆すべきトライアルとしては HOPE 試験³⁾がある。本試験では, 冠動脈疾患の高リスク患者において ACE 阻害薬 ramipril による治療は, 降圧効果に関してプラセボと差がなかったにもかかわらず, 心筋梗塞や心血管死を大幅に抑制したことが明らかとなった (表 1・図 2)。本試験の結果は心筋梗塞, 心肥大あるいは脳血管障害などの予防には, 降圧以外に RAS を抑制することが重要であるという, いわゆる降圧を超えた臓器保護の概念をもたらすこととなった。しかし, 本研究を 24 時間血圧の立場から分析した報告によると, 診察室血圧ではプラセボ群との差はみられなくとも, 24 時間血圧, なかでも夜間血圧が ACE 阻害薬治療群で有意に下がっていることから, やはり降圧そのものが臓器保護に重要であるとする論文もみられた。しかし, その後も ACE 阻害薬の心不全に対する有用性が大規模臨床試験において相次いで証明されたことにより, 降圧以外の RAS 抑制は心保護において重要な役割を果たすことが次第に認められるようになった。そこで 2000 年に登場した ARB にも「降圧を超えた臓器保護」が存在するのか, ということが専門医のみならず製薬企