

SPRINT 試験を検証する

120mmHg 未満を目指した厳格降圧のメリットは日本の実臨床に当てはめられるか？

米国心臓協会学術集会 (AHA 2015) で SPRINT 試験の結果が公表された。結果は、収縮期血圧 120mmHg 未満を目標とした厳格治療が、高リスク高血圧患者の心血管イベントを有意に抑制したというインパクトのあるものだった。約 1 万例という大規模かつ米国 NIH 主導による試験ということも相俟って、一般紙誌を交えたさまざまな報道が展開された。

ALLHAT 試験をはじめ、NIH が実施した試験はその後の治療に大きな影響を与えているため、自ずと議論は現今のガイドラインとの整合性や改訂に向かいつつある。

ここでは、ガイドラインへの影響について性急な結論を求めるのではなく、本試験の評価と限界、課題などについて、専門家の視点から不明瞭部分に輪郭を与え、整理することを試みた。

■ SPRINT 試験概要

SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015 Nov. 26;373(22):2103-16.

【対 象】

50歳以上、SBP 130~180mmHgで、心血管疾患リスク因子* を一つ以上有する9,361例 (糖尿病と脳卒中は除外)。

*心血管疾患リスク因子: 臨牀的/無症候性の心血管疾患 (脳卒中は除く)、慢性腎臓病 (eGFR 20~<60mL/分/1.73m², 多嚢胞性腎症を除く)、フラミンガム10年心血管疾患リスクスコア \geq 15%、75歳以上。

【比 較】

厳格降圧群 (目標SBP <120mmHg) vs. 標準降圧群 (目標SBP 140mmHg)

【エンドポイント】

一次エンドポイント: 心筋梗塞, その他の急性冠症候群, 脳卒中, 心不全, 心血管死の複合エンドポイント。

【試験デザイン】

ランダム化, オープン, 多施設 (米国とプエルトリコ, 102施設), intention-to-treat解析。

【追跡期間】

中央値3.26年 (予定5年のところ, 2015年8月20日に早期終了)

診察室血圧とAOBPをつなぐ研究が必要

楽木 宏実 (大阪大学大学院老年・総合内科学教授)

この試験を評価するうえでいちばん問題にしなければならない点は、診察室自動血圧 (AOBP) 測定という特殊な血圧測定方法にあると思います。とくにこの試験では、医師のいない静かな環境下で、自動血圧計により設定された5分の安静後3回測定、その平均値をもちいていますので、家庭血圧に近いものと考えた方がよいでしょう。

SPRINT

● 血圧測定法¹⁾

座位安静5分後に自動血圧計 (オムロン907型) を用いて3回自動計測し、その平均値を採用。

医師不在のAOBPは日本ではまだ普及していません。確かなことはいえませんが、診察室血圧に比べて5~10mmHg低いだろうといわれています。もし10mmHg違うとすれば、今回の両群の平均到達血圧121mmHgと136mmHgは、医師が測定する診察室血圧で131mmHgと146mmHgということになってしまいます。

■ エンドポイントを考察する

エンドポイントの内訳をみてみると、脳卒中、心筋梗塞で有意差が出ていませんが、心不全で厳格降圧群の有意な効果が認められました。これがまず我々の感覚に合わないのです。標準降圧群の平均SBPが通常の診察室血圧相当で146mmHgであったとするなら、150mmHgを超えていた人がかなりのパーセンテージでいたこととなります。また高齢者も多く入っていたことを考えると、急激な血圧の変動に対する代償反応が不十分で、拡張機能の低下による心不全が生じやすい群であったとも考えられます。そういった人たちが利尿薬の使用率が低いと心不全の発症が多くなる可能性は十分に考えられます。試験からは血圧のことしかいえないのですが、診察室血圧相当で131mmHgと146mmHgとしてみた場合、標準降圧群でそのようなことが起こっていたのではないかと想像できます。

平均で140mmHgくらいまで血圧が下がってくると、従来のデータでも脳卒中、心筋梗塞に関していえば、それから先のリスク・リダクションはそれほど大きくありません。そこでは差がつかなかったということかもしれません。なお、本試験では収縮機能が落ちている患者 (LVEF < 35%) は除外されています。したがってこの試験から導き出されるポイントの一つは、高齢者で拡張機能低下があるような人に対しては、より積極的に利尿薬を使い、血圧変動だけでなく、心不全のリスクを軽減させる降圧治療を優先させるのがよいといえるのかもしれませんが、これだと降圧目標の話ではなくなってしまいます。

SPRINT

● 一次エンドポイント*発生率¹⁾

厳格降圧群は、標準降圧群に比べて有意にリスクが低かった。

厳格降圧群 (n=4,678) : 243例
1.65%/年

標準降圧群 (n=4,683) : 319例
2.19%/年

(HR 0.75, 95%CI 0.64-0.89,
P<0.001)

*心筋梗塞+その他の急性冠症候群+脳卒中+心不全+心血管死の複合

● おもな二次エンドポイント発生率¹⁾ (厳格降圧群 vs. 標準降圧群)

心筋梗塞: 0.65%/年 vs. 0.78%/年,
HR 0.83, P=0.19

脳卒中: 0.41%/年 vs. 0.47%/年,
HR 0.89, P=0.50

心不全: 0.41%/年 vs. 0.67%/年,
HR 0.62, P=0.002

総死亡: 1.03%/年 vs. 1.40%/年,
HR 0.73, P=0.003

■日本のガイドラインへの影響

SPRINT 試験結果は信頼できるものですが、だからといって、早急にガイドラインを変更すべきかと問われるなら、そうはならないと答えたいと思います。この試験では、なぜ脳卒中や心筋梗塞で2群間の差が出なかったのかをうまく説明できていません。なにより医師がいない環境でのAOBP値であるため、通常の診察室血圧で120mmHgを目指すとかかなり有害事象が増えてしまう可能性があります。降圧目標値の数字だけが一人歩きするのは危険です。現時点でいえることは——これは必ずしもガイドラインに反することではないのですが、患者によって下げられる人では、診察室血圧で130mmHg、家庭血圧で125mmHgくらいを目指すのが妥当ということかもしれません。しかし、そのことをガイドラインに記載するのは別のことです。ガイドラインは集団を対象としますので、しっかりした根拠があることはもちろんですが、従来よりも低く設定した場合のリスク管理をどうするか、医療費を含めたさまざまな影響を考慮しなければなりません。より慎重であるべきです。

■サブグループ解析から読み取れるもの

サブグループ解析は、結果に影響を与えるかもしれない因子について交互作用の有無をみるためのものであり、また今回の結果はすべて交互作用に有意差が出ていませんので、各因子は結果に影響していないとしかいえないのですが、このサブグループ解析結果からいろいろな可能性が考えられます。一つは、なぜもともと血圧が低い人(132mmHg以下のグループ)でいちばんリスクが低下したのか。これは、もともと低い人は厳格降圧群で薬剤を変える必要がなかったからかもしれません。一方、標準降圧群で薬剤を抜いた例がありますが、それが利尿薬だった可能性も考えられます。利尿薬の使用比率は厳格降圧群67.0%に対し標準降圧群で42.9%でした。ALLHATでは、利尿薬はACE阻害薬やCa拮抗薬よりとくに心収縮能が保たれた患者群で心不全の発症抑制効果があるとされています。また、高齢者の拡張不全のリスクは高血圧です。高齢者でさまざまなストレス、または塩分の過剰摂取で血圧が急に上昇して心不全を起こす患者をよく見かけます。急激な血圧上昇を抑えられる治療をしていたのが厳格降圧群であったということもいえるのではないのでしょうか。

SPRINT

●使用薬剤¹⁾

すべての降圧薬を可としたが、サイアザイド類似薬(クロルタリドン)を第一選択薬として推奨。

■高齢者高血圧治療の考え方

この試験では75歳以上の高齢者が約30%含まれていました。そのような集団で120mmHg未満を目指した厳格降圧群のほうが有意にイベントを

抑制しました。先ほどのサブグループ解析をみるとさらに驚くことに、75歳以上のグループのほうが若年グループにくらべて厳格降圧が良い傾向を示しています。この結果を受けて、75歳以上で120mmHg未満が良いとすると、日本高血圧学会のガイドラインで75歳以上の高齢者の目標値を150mmHg未満としていることとあまりに大きな差になります。ガイドラインの考え方は、150mmHgを少し下回るということでは決してありません。忍容性があれば積極的に140/90mmHgを目指すことも明記してありますが、ガイドライン作成時点で140mmHg未満にすることがより良くなるという明らかなデータがありませんでした。エビデンス的、ガイドライン的にはまず150mmHgを下回るまで下げましょう。そこから先は個別的对応しましょうとしかいえなかったのです。

目標値を低くするということは、何が何でも下げた方がよいというメッセージに取られかねず、薬を入れればなしで副作用頻度が高くなる危険性があります。個別の診療とガイドラインの違いというものがあるわけですから。これまでのガイドラインが間違っているわけではありません。不明瞭な部分に新たなエビデンスが出てきたということですので、今後の検討により、現時点の150mmHg未満からさらに下げた方がよいという方向になるかもしれません。いずれにせよ、ゆっくりと降圧させることに変わりはありません。

■リスクとベネフィットの両面からの考察が必要

繰り返しますが、このSPRINT試験での血圧測定は通常と違う状況で行われているので、この一つの結果から数値だけを取り出して、年齢に関係なく120mmHg未満にしましょうという乱暴な考えには与しません。厳格降圧によりリスクが減ったというけれども、では日本の集団に当てはめたときにどれだけのベネフィットにつながるのか、その点の考察がことのほか重要です。

高血圧の患者にとって心不全は大事なイベントです。ただ、この試験で多かったと思われる拡張不全については、症状が出てきたところで治療すれば多くはいったん戻すことができます。繰り返さないことがたいせつなのです。拡張不全が生命予後・生活機能に与える影響は脳卒中ほどではありません。その脳卒中は厳格降圧群と標準降圧群で差がありませんでした。SPRINTは多くのことを学ばせてくれる試験でしたが、まずは150、160mmHgの人を確実に140mmHg未満に下げて、生命予後、医療費ともに大きな影響を及ぼす脳卒中、心筋梗塞を予防すること、その本筋は変わることはありません。

SPRINT試験は、多くの疑問、課題を投げかけた試験ともいえます。日本では公的資金で行われた試験はあまり多くありませんが、今回の疑問に答えを出すような、日本人を対象とした試験が組まれることを期待しています。

interview

私のこれまでの治療方針が
裏づけられた試験

Dan Jones, MD

University of Mississippi Medical Center

私は長年、SBP 120 mmHg くらいを目標として患者の治療にあたってきました。これは、疫学的見地から有効であるという信念に基づいたものでした。SPRINT 試験の結果を受け、私は、他の医師達に対して、ほとんどの患者の血圧を 120 mmHg くらいまで下げるように努力すべきであると、これまで以上に推奨するでしょう。

今回の結果は、広く一般化できるものだと思います。高リスクの患者のみならず、リスクが低い若年

患者も含めて利益が得られることでしょう。ガイドラインもその方向で検討されることを願っています。すなわち、SBP 120 ~ 140 mmHg の患者に対して、医師は 120 mmHg に近づけるよう試みるべきです。私はこれらの患者に対して、絶対的といえるような確実なエビデンスはないが、SPRINT 試験の結果や疫学研究により、さらに血圧を下げることには利益があるのだということを話したいと思います。これには、生活習慣の修正も含まれます。ナトリウムは 1 日 1,500 ~ 1,800 mg に制限すべきであり、肥満対策も重要です。より低い目標降圧値を目指すためには、さらに多くの薬剤が必要になると考えられがちですが、SPRINT 試験での厳格降圧群の平均薬剤数はわずか 2.8 剤でした。

主要ジャーナル・エディトリアル抜粋

- ◆ ACCORD は統計的検出力が SPRINT よりも低く、また降圧への感度が低いイベントを多く含んだ複合一次エンドポイントが設定されている。ポジティブ、ネガティブトリアルのレットルを貼るのは魅惑的ながら、結局は非生産的。
Vlado Perkovic, Anthony Rodgers, *N Engl J Med* 2015;373:2175-2178
- ◆ データセットに埋もれている臨床メッセージの解明は簡単ではない。
Jeffrey M. Drazen et al. *N Engl J Med* 2015; 373:2174-2175
- ◆ ACCORD が検出力が低くイベント発生率が低かったのは、対象の心血管リスクが低かったから。ACCORD でも有害イベントは少なく、<120 mmHg による有害性を主張するものは少ない。
Daniel W. Jones et al. *Hypertension*. Published online before print November 9, 2015. (DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06723.)
- ◆ 特にベースライン時に血圧が高かったものは<120 mmHg の達成は難しく、重篤な有害事象がとて多く、SPRINT の目標降圧値を全高血圧患者に一般化するのは間違っている。
Murray Esler. *Hypertension*. Published online before print November 9, 2015. (DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06735.)
- ◆ 結果を糖尿病患者に適用できるか？ そもそも厳格降圧による CVD 抑制に糖尿病患者と非糖尿病患者とで違いがあるのか？（我々はないと思うが可能性はある）
William C.ushman et al. *Hypertension*. Published online before print November 9, 2015. (DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06722.)
- ◆ 電解質異常は利尿薬によるものと思われるが、失神や急性腎障害などは降圧によるもの。特に高齢者では低血圧、失神は転倒やめまいにつながりやすく注意が必要。
Rhian M. Touyz, Anna F. Dominiczak. *Hypertension*. Published online before print November 9, 2015. (DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06725.)

一つの研究から結論を導くには限界がある

島本 和明 (札幌医科大学学長)

SPRINT 試験は、NIH によって約 1 万例という多数の症例が集められた信頼性の高い研究であることはまちがいありません。しかし、この結果をすぐに実地診療やガイドラインに当てはめるべきかという問いに対しては、躊躇なく慎重にと答えたいと思います。なぜなら、この試験の患者背景は均一ではありませんでした。また過去のエビデンスとの矛盾点が多々あります。まずそれらをしっかり整理してみることがたいせつです。

■ 到達血圧値をしっかりおさえておくべき

マスメディアからの取材もいくつか受けましたが、それらの多くは、これでガイドラインの目標降圧値は 120mmHg 未満になるのでしょうか？ というものでした。この試験のいちばん重要なポイントは、到達血圧値です。ベースライン時の平均 SBP 139.7mmHg が、標準降圧群で 134.6mmHg、厳格降圧群で 121.5mmHg となった試験です。あくまでも 134 と 121 の比較の結果であって、この試験から 120mmHg 未満にすることを是非を議論すること自体に問題があります。

また、厳格降圧群では過降圧による有害事象(低血圧、失神、急性腎機能障害・急性腎不全)が有意に多いことから、この試験は、有害事象によって 120mmHg 未満に下げられなかった症例が多かったと推測されます。したがってこの試験から求められる議論としては、糖尿病を除いたハイリスク患者の血圧を 120～129mmHg の正常血圧まで降圧することが妥当かどうかということになります。

SPRINT のもう一つの課題は、血圧測定方法です。SPRINT では対象の患者が試験施設において、自ら自動血圧計で 3 回血圧を測定し、その平均値を用いています。この血圧評価法も、従来の大規模臨床試験とは異なります。自ら測定することで、家庭血圧的な要素が入り、医師や看護師による診察室測定を用いた場合よりも低めになっている可能性もあります。この点も検証する必要があると思います。

■ 患者背景とこれまでのエビデンス

この試験の対象者は、糖尿病と脳卒中既往を除いた、ハイリスク患者です。患者背景をみると、これまでのエビデンスやガイドラインによって降圧目標値が異なる後期高齢者や CKD、心疾患患者が多く含まれています。

SPRINT

● 血圧の変化¹⁾

ベースライン → 追跡終了時(平均
使用薬剤数)

厳格降圧群:平均SBP 139.7 →
121.5mmHg(2.8剤)

標準降圧群:平均SBP 139.7 →
134.6mmHg(1.8剤)

● 有意差を示した重篤な有害事象¹⁾(厳格降圧群 vs. 標準降圧群)

低血圧:2.4% vs. 1.4%,

HR 1.67, P=0.001

失神:2.3% vs. 1.7%,

HR 1.33, P=0.05

電解質異常:3.1% vs. 2.3%,

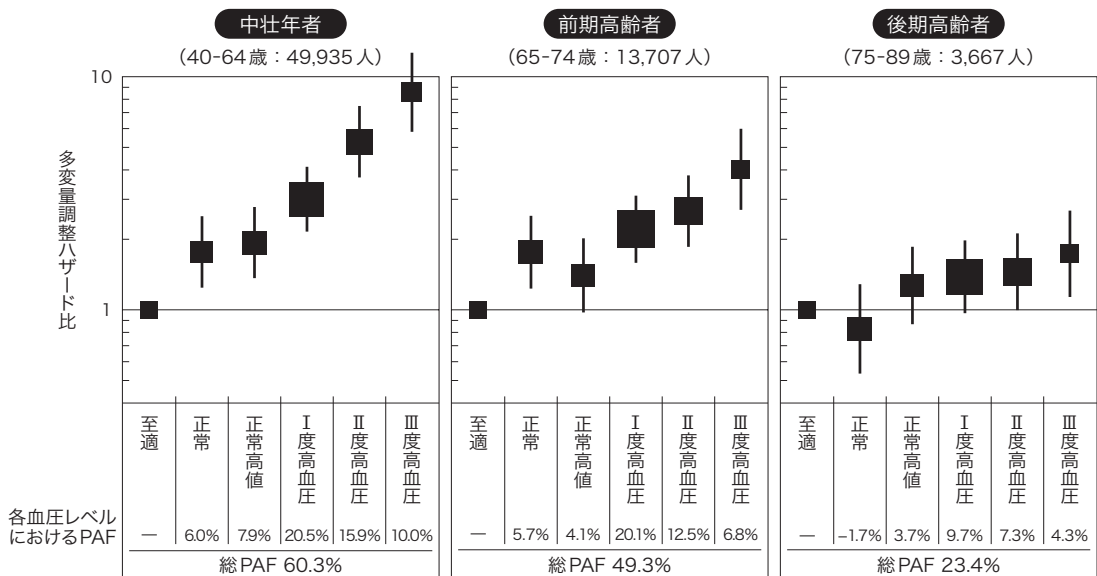
HR 1.35, P=0.02

急性腎障害/急性腎不全:4.1%
vs. 2.5%, HR 1.66, P<0.001

厳格降圧群が良かったからといって、それらをまとめて 120mmHg 未満が良いという話は、乱暴すぎるといわざるをえません。患者背景が均一でないという点は、必ずおさえておかねばならないポイントです。その、異なる患者背景に対するこれまでのエビデンスをみてみると、まず高齢者では、JATOS (到達平均 SBP 135.9 と 145.6mmHg の比較), VALISH (同 136.6 と 142.0mmHg) ともに有意差は出ておらず、その点も疑問符がつくところです。また、CKD 患者のほうで厳格降圧の利益が得られていません。これは KDIGO などを含めガイドラインの考え方とも異なる結果といえます。

■疫学研究との整合性

高齢者は、年齢が高くなればなるほどベースとしてのリスクが高くなります。これは、年齢にしたがって降圧のメリットが小さくなることを意味します。一方、若い人で血圧が低い人はほとんどリスクがありません。すなわち、若い人では降圧することによるメリットが大きいのです。JSH2014 でも引用されていますが、これまでの疫学研究から、血圧値と心血管病死亡との相対リスクを調べてわかったことは、中壮年者も高齢者も血圧に比例して直線的にリスクが上昇しますが、図に示されているとおり、後期高齢者の上昇曲線は他の年齢層に比べて傾斜が緩やかです。これは、後期高齢者では降圧治療をしても降圧そのものの利益が小さいということになり



注1 ハザード比は年齢、性、コホート、BMI、総コレステロール値、喫煙、飲酒にて調整。

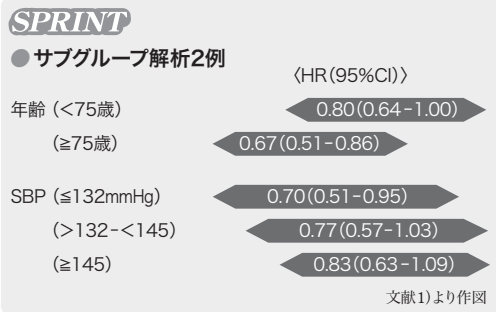
注2 PAF(集団寄与危険割合)は集団すべてが至適血圧だった場合に予防できたと推定される死亡者の割合を示す。

図 血圧レベル別の心血管病死亡ハザード比と集団寄与危険割合 (PAF)³⁾
(EPOCH-JAPAN。国内10コホート(男女計7万人)のメタアナリシス。年齢階級別)

ます。しかし、SPRINTのサブグループ解析をみると、有意差こそありませんが、75歳以上に厳格降圧の効果がいちばん現れています。

また、ベースライン時の血圧値別解析をみても、いちばん低い132mmHg

以下のグループで厳格降圧による利益が高く、以下血圧が高くなるにしたがい降圧のメリットが得られていません。これはエビデンス的にも我々の感覚的にもまったく合わないのです。こういった試験結果が出てきた場合に気をつけなければならないのは、一つの試験結果に頼らないということです。過去にも突然すばらしい結果が出て、そのあと例数を増やして確認したところ否定されたということが起こって



SPRINTとACCORDはどうして 食い違った結果になったのか？

—主として統計学的観点からコメント—

折笠秀樹

(富山大学大学院医学薬学研究部バイオ統計学・臨床疫学教授)

両試験とも厳格降圧(SBP 120mmHg未満を目指す)の効果を見ていますが、一次エンドポイントの結論が異なっていました。最近発表されたSPRINTでは25%イベント抑制で統計学的に有意な結果、2010年に発表されたACCORD BPでは12%イベント抑制で統計学的に非有意の結果でした。どうしてこのような差異がでたのでしょうか？

① 患者背景の違いです。

SPRINTのほうが高齢であり(68歳 vs 62歳)、糖尿病を含んでいませんでした。高齢者では効果が強かったこと、糖尿病がないことによって、SPRINTでは純粋に降圧効果が見られたことが想像されます。

② Factorial design の影響です。

ACCORD は、ACCORD BP (n=4,733) と ACCORD Lipid (n=5,518) に分かれ、どちらも約5,000人ずつのRCTです。どちらも血糖コントロールを掛け合わせたfactorial designを使用しています。いわばdouble factorial designといえます。つまりACCORD BPは、血圧と血糖の両方に介入しています。標準降圧群でも半分は厳格な血糖降下療法が加わっているため、厳格降圧の純粹効果が出にくかったことが想像されます。

③ 検出力低下の可能性です。

ACCORD BPでは年4%のイベント率の下で20%抑制を予想していましたが、実際のイベント率は年2%でした。これでは検出力が下がってしまっています。試験計画時の想定が甘かったことが影響しているかもしれません。

④ 偶然誤差(chance error)の可能性です。

SPRINTでの主要評価項目に関するハザード比の95%信頼区間は0.64-0.89ですが、ACCORD BPの点推定は0.88ですから、これはSPRINTから想定される誤差範囲内(ぎりぎりですが)にありま

ACCORD ● 試験デザイン*

		ACCORD BP (n=4,733)		ACCORD Lipid (n=5,518)	
		厳格降圧群 (<120mmHg)	標準降圧群 (<140mmHg)	グループA	グループB
ACCORD 2型糖尿病 (n=10,251)	厳格治療群(HbA1c <6.0%)	1,178	1,193	1,383	1,374
	標準治療群(HbA1c 7.0~7.9%)	1,184	1,178	1,370	1,391

ます (ELITE, ELITE II) し、これまでのデータの中に位置づける作業 (メタアナリシス) によって、特異な結果は薄められるということも考えられます。

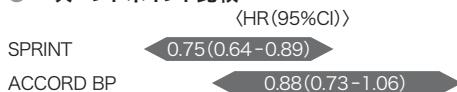
■有意差をもたらした要因

SPRINT 試験は、120mmHg 未満を目指した厳格降圧群が標準降圧群に比べて一次エンドポイントである複合心血管イベントを 25% も低下させたという、ある意味で画期的な試験です。しかし、二次エンドポイントではありますがその内容を精査すると、そこにも従来のエビデンスとの矛盾点が散見されました。多くの方が指摘していることですが、この試験では脳卒中、心筋梗塞で有意差が出ていません。いちばん貢献したと思われる疾

す。したがって、SPRINT と ACCORD の結果がそんなに異なるとはいえないように思います。点推定値や P 値だけで差異を強調するのは危険ではないかと思われます。ちなみに、二次エンドポイントの脳卒中は逆の結果になっています。偶然の結果として、多少の差異が見られるのは当然のことです。

SPRINT/ACCORD BP

●一次エンドポイント比較



⑤「平均への回帰」^{*2,3} (regression to the mean) の可能性です。

「平均への回帰」とは、母集団から抽出された非無作為抽出標本で生じる現象のことで、相関があるような標本で生じます。もし母集団が「効果なし」という集団であれば、最初の標本 (中間解析) で優れた結果が出たとしても、次の標本 (最終解析) では劣った結果が出るのは予想されます。これが「平均への回帰」現象です。中間解析などでそうであるように、相関がある標本では本現象が起こりやすいわけですが、SPRINT では中間解析の結果で優越であったため、試験が早期に中止されています。562 イベントの時点なので結果は安定しつつあるとは思いますが、「平均への回帰」現象により最終解析では非有意に変わることが考えられます。そういった意味

でも、1回だけ中間解析で有意 (多重性を考慮して) になっても中止せず、2回連続して有意になったときに中止するほうが賢明かもしれないのです。

⑥ 設定されたエンドポイントが厳格降圧群に有利に働いた可能性です。

薬剤の使用率を見ると、厳格降圧群のほうで利尿薬が 24% も多く使用されていました。ACE/ARB は 21% 程度、Ca 拮抗薬も 21% 多く使用されていますが、β 遮断薬は 10% しか多くありませんでした。一次エンドポイントに心不全を含めたのは厳格降圧群に有利に働いた可能性があります。あるメタ解析によると、利尿薬が心不全の予防には一番、次いで ACE/ARB が効果あるとされています^{*4}。心不全において厳格降圧群が大きな効果 (有意差) を示したのは、利尿薬や ACE/ARB が厳格降圧群で多く使用されていたことによる可能性があります。厳格降圧を達成するために薬剤を追加した結果とは思いますが、それが結論へ影響した可能性は否定できません。心不全を複合エンドポイントから除外すると、相対リスクは 0.75 から 0.80 まで落ちます。それでも統計学的には有意かもしれませんが、二つの試験結果の乖離は前記④で議論した偶然誤差である可能性がさらに高まることになります。

*1 ACCORD Study Group. Am J Cardiol 2007;99[suppl]: 44i-55iより作図

*2 Morton Vet et al. BMJ. 2003; 326: 1083-1084.

*3 Senn S. Significance. Sep 2011 124-126.

*4 Sciarretta S et al. Arch Intern Med. 2011;171(5): 384-394.

患は心不全でした。血圧は、脳卒中発症の最大のリスクです。試験対象者から脳卒中の既往は除かれてはいましたが、血圧が高いサブグループほど厳格降圧による利益が得られてよいはずなのに、結果は、低い人をさらに低くしたグループのほうが心血管イベントが抑えられていたのです。

一次エンドポイントの累積ハザードの曲線を見ると、2年めくらい、比較的早期から差が開いています。通常、脳卒中、心筋梗塞では差が出るまでもっと時間がかかるはずですが、したがってこれは、心不全に対する利尿薬の効果が大きかったのではないのでしょうか。ALLHAT 試験を彷彿させます。裏をかえせば、この試験では潜在性の心不全患者が多く含まれていた可能性が考えられます。この推測が正しいとすれば、日本には潜在性の心不全患者はそう多くありませんので、この結果を即座に日本に当てはめるには無理があります。

■目標血圧値の考え方

先に述べたとおり、この試験は 120mmHg 未満を目指したがそこまで下げきれなかった試験だったという視点が重要です。唯一 120mmHg を切った ACCORD 試験 (到達平均 SBP 119.3mmHg) では、糖尿病合併というハイリスク患者にもかかわらず降圧による有意差が出ませんでした。また、疫学研究から、至適血圧、正常、正常高値と上がるにつれ少しずつリスク

interview

リスクスコアとの併用でより患者の利益が期待できる

George Bakris, MD

Professor of Medicine
Director, Comprehensive Hypertension Center
University of Chicago

SPRINT 試験は、長年論争となっていた疑問に新たな光を当てました。その疑問というのは、心血管疾患リスクが極めて高い高齢者の SBP を 140 mmHg よりもさらに低くすべきかどうかという問題であり、この 5 ~ 10 年の間、いくつかの論争もありました。

そしていま、SPRINT 試験によって、それらの患者の血圧をさらに下げることには利益があり、相対的に安全であるという明確な答えが出されました。

とくに 75 歳以上で腎疾患あるいは心血管リスクが高い患者においても安全であるということです。

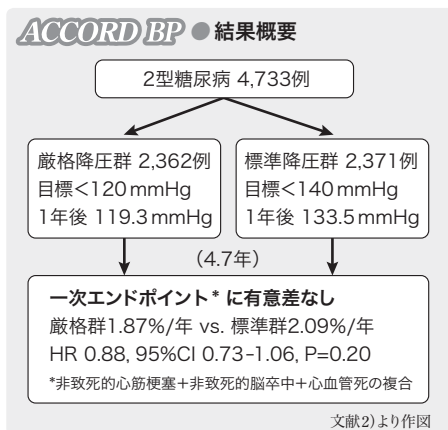
一方、SPRINT のように血圧を下げるべきではない患者もいます。めまいや中枢神経系の問題により転倒しやすい患者で、とくに抗凝固薬を使用中の場合は、過降圧による転倒の可能性を少なくしなければなりません。また、孤立性収縮期高血圧の患者も除外すべきでしょう。

米国民健康栄養調査 (NHANES) の 2007 ~ 2012 年のデータから、SPRINT 試験の適格基準を満たす米国成人は約 1700 万人いることがわかりました。それらの人々では不十分な治療が行われていたこともわかりました。米国には、より積極的な治療を必要とする人が大勢いるのです。

以上のことを我々は患者に知らせるべきなのですが、この情報を押しつけるべきではありません。医師はこの試験結果について患者と話し合い、ACC/

は高くなっていますので、至適レベルまで下がればリスクも下がることは理論的に考えられます。しかしこの試験のように25%も減るのは大きすぎるといのが、私の印象です。

ガイドラインの降圧目標は、薬を使ってどこまで下げればリスクが下がり、また副作用を増やさないかという点について、比較試験をもとに検討されています。つまり、エビデンスがないと降圧目標を設定することができないのです。疫学研究からは至適血圧でいちばんリスクが低いことがわかっているわけですから、生活習慣を改善して130mmHg未満にもっていくことはいっこうに構いません。



また、日本のガイドラインは、ハイリスクをサブグループ化し、それぞれを検討して降圧目標を設定しています。SPRINT試験は、それらの患者が入り交じっているヘテロな対象であるため、とくに従来のエビデンスとの矛盾点をしっかりと整理する必要があります。そのうえで、降圧目標について検討するのであれば、この試験からは120mmHg未満ではなく120～129mmHgの正常血圧値をめざすかどうかという問題設定でなければ科学的とはいえないでしょう。いずれにせよ、一つの試験結果で結論じみたことはいえません。ガイドラインの今後に向けて慎重に検討していただきたいと思います。

AHA リスクスコアを用いて、患者といっしょに心血管イベントの10年リスクを算出してみるのがよいと思います。患者は自分のリスクスコアを知りたいがります。なぜなら、治療を開始するにあたって、どの程度のリスク減少が見込めるかを知る助けになるからです。リスクスコアを患者が知ることは、治療に対する積極性を促すうえで役立つことでしょう。

SPRINT試験は非糖尿病患者に関する情報を、ACCORD試験は糖尿病患者に関する情報を提供してくれました。ACCORD試験では、降圧の差による有意差は認められませんでした。同じく糖尿病患者を対象としたUKPDS 38試験では、厳格降圧によるイベント減少が示されました。これらの情報から、糖尿病患者では120～130mmHg(できるだけ120mmHgに近く)という降圧目標値が考えられます。今回のSPRINT試験の平均到達SBPは121mmHg、ACCORD試験は119mmHgで

した。これらを総合すると、糖尿病患者であれ非糖尿病患者であれ、心血管イベントリスクが高い患者では、116～125mmHgが望ましい降圧範囲といえるのではないのでしょうか。

130～140mmHgの人の血圧をさらに下げるべきかについては、私はACC/AHAのリスクスコアのレベルをみて判断しています。とくに若い患者では、生存期間の延長により利益が大きくなります。高齢患者においては、SPRINT試験で最大の利益が示されたのは心不全予防でした。

なお、ベースライン時の非CKD患者で、eGFRが30%以上減少し60mL/分/1.73m²未満に低下した例が多かったことについては、心配することはありません。これはアンジオテンシン受容体拮抗薬を用いたすべての臨床試験で見受けられる現象であり、初期に腎血流量が減少することで起こりますが、その後もどります。これは十分知られていることです。

interview

ガイドラインの改訂には時間が必要

Patrick T. O'Gara, MD

Director, Clinical Cardiology
Brigham and Women's Hospital
Chairperson, ACC/AHA Task Force on Clinical
Practice Guidelines

今回の試験結果は、いつ、どのようにガイドラインに組み込まれるのだろうかという疑問を持っている人は多いはずですが、しかしその前に、新しいエビデンスは、分析、吟味し、意見を出し合い、その上で合意に向けての議論がなされるべきであるということをもまず認識していただきたいと思います。我々の経験上いえることは、一躍評判になった新知見に対しては、すぐに飛びつくことなく、注意深く、順序立てたアプローチで臨むべきであるということです。

心血管病領域においては、初期の臨床試験において、非常に顕著な治療効果が示唆される試験結果が多く現れ、ガイドラインを変更させるかのような勢いをもっていました。しかし、多くの専門家が

エビデンスを詳細に吟味してみると、治療効果があり得ないほど良すぎたことがありました。それらには、バイアスや交絡因子、不適切な登録基準など、治療効果を正しく評価できない問題があったのです。

情報は急速に変化するばかりでなく、ガイドラインに否定的な情報があれば、それに耐えうる情報もあり、双方バランスよく対応しなければなりません。しかし、別の角度からみると、これは何かを考察するうえでの一つのプロセスといえます。とはいえ、そのプロセスにどれくらいの時間をかけるべきなのか。それはもちろん、そのときの案件によって違うはずです。我々は、専門家にデータを評価するための十分な時間を与えるべきです。そしてその評価が正当であり、出された推奨が新しいエビデンスに正しく基づいたものであるかどうかという点を注視すべきです。

ACC や AHA は、SPRINT 試験のような新しいデータを反映させたガイドラインの早急な改訂が必要であることを認識していますが、それ以上に、関連するエビデンスを十分吟味するための時間が必要であると考えています。

文 献

- 1) SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2103-16.
- 2) ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575-85.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版, 東京, 2014, p10.

おもな略語

ACC : 米国心臓病学会

AHA : 米国心臓協会

95% CI : 95% 信頼区間

CKD : 慢性腎臓病

eGFR : 推算糸球体濾過量

HR : ハザード比

KDIGO : 国際腎臓病予後改善機構

SBP : 収縮期血圧