

2014年概説

編集／執筆 桑島 巖

執筆 荒木 厚, 大野貴之, 木村健二郎, 許 俊鋭, 興柁貴英, 後藤信哉
高月誠司, 中川義久, 中川原謙二, 中澤 達, 原田和昌

(五十音順)

糖尿病

●糖尿病患者におけるスタチン投与によって HbA1c がわずかに増える

Erqou ら¹⁾ は糖尿病患者にスタチン投与を行った九つの RCT (対象 9,696 例, 平均追跡期間 3.6 年) のメタ解析により, スタチン投与群では HbA1c が 0.12% 有意に増加すると報告した。しかし, 研究数が少なく, HbA1c の増加の程度も臨床的な意味は少ないと思われる (p.52 参照)。

●HMGCR の遺伝子多型はスタチン投与による糖尿病発症のリスクを一部説明する

Swerdlow ら²⁾ は 22 万 3,463 名を対象に, スタチンの作用に関係する HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) の遺伝子の多型 (rs17238484, rs12916) を調べ, 血糖, 脂質, 肥満との関連について検討した。rs17238484 の G アレルは LDL-C 低値, および体重, 腹囲周囲径, インスリン値, 血糖値の高値と関連し, 二つのアレルは 2 型糖尿病のリスクをそれぞれ 1.02 倍, 1.06 倍上昇させた。また, 12 万 9,170 名を対象としたメタ解析ではスタチン投与は糖尿病の発症リスクを 1.12 倍増加させた。このことから, この遺伝子多型によって, スタチンの糖尿病発症リスク増加が一部説明できる (p.55 参照)。

●糖尿病の診断前の BMI と死亡率のあいだには Jカーブ現象がみられる

Tobias ら³⁾ は Nurses' Health Study と Health Professionals Follow-up Study を合わせた 11,427 名の集団の 15.8 年の追跡調査によって, 糖尿病患者の BMI と死亡率と関連について調べた。糖尿病と診断される直前の BMI と死亡率とのあいだには Jカーブの関連がみられ, BMI 22.5 ~ 24.9 の集団でもっとも死亡率が低下した。非喫煙者で BMI と死亡率の直線関係が認められたが, 喫煙者では非直線関係がみられた。糖尿病患者においては肥満が死亡の点で有利であるという obesity paradox はみられず, 糖尿病の体重管理は適正な BMI の範囲を維持することが大切であるといえる。

●本邦の疫学調査では BMI 低値で死亡が増え, Jカーブ現象はみられず

わが国の **JDCS と J-EDIT のプール解析**⁴⁾ の結果では, BMI < 18.5 で死亡率が高値であったが, BMI ≥ 18.5 では BMI と死亡率のあいだには有意な関連がみられなかった。BMI 18.5 ~ 24.9 の集団でもっとも死亡率が低下した。

●ACCORD 試験における強化治療では死亡が増えたが, 虚血性心疾患の発症は減らす

ACCORD 試験の治療期間 (3.7 年) + 追跡期間 (1.2 年) における虚血性心疾患発症を強化治療群と標準治療群と比較した **ACCORD extension 試験** では, 強化治療では心筋梗塞が 16% 減少, 冠血管インターベンションは 16% 減少, 不安定狭心症は 19% 減少した。HbA1c を補正するとこれらの有意性は消失した。強化治療群の血糖コ

JDCS
Japan Diabetes
Complications Study

J-EDIT
Japanese Elderly Diabetes
Intervention Trial

ACCORD extension
Action to Control
Cardiovascular Risk in
Diabetes extension

BPLTTC
Blood Pressure Lowering
Treatment Trialists'
Collaboration

CALIBER
Cardiovascular research
using Linked Bespoke studies
and Electronic health
Records

CARDIA
Coronary Artery Risk
Development in Young Adults

ADVANCE-ON
Action in Diabetes and
Vascular Disease: Preterax
and Diamicron Modified
Release Controlled Evaluation
Observational Study

ACCORD extension
Action to Control
Cardiovascular Risk in
Diabetes extension

● 降圧目標 — 高リスク症例ほど厳格な降圧が必要

世界的にもっとも信頼性の高いメタ解析グループ **BPLTTC**¹⁾ は、降圧薬に関する 11 試験、約 52,000 例を対象としたメタ解析を実施した。患者が元来有している危険因子により対象を 4 段階に分け、それぞれの降圧によるイベント発症予防作用を絶対効果の観点から算出した。その結果、5 年間の 1,000 例あたりの心血管イベント回避可能件数は危険因子が多くなるにつれて、14 件、20 件、24 件、38 件と段階的に多くなった。すなわち危険因子を多数有している高血圧患者ほど厳格な降圧が必要であり、降圧目標設定を一律にするのではなく、リスクに基づいて治療を行うことの重要性が示された (p.54 参照)。

英国の **CALIBER プログラム**²⁾ は、プライマリーケア医が登録した 125 万名、5.2 年間(中央値)の追跡データから、血圧と 12 の心血管疾患の関連を明らかにしている。その結果、心血管疾患発症リスクがもっとも低い血圧値は 90 ~ 114/60 ~ 74mmHg であり、J カブ現象はみられなかった。また収縮期血圧 (SBP) 高値との関連がもっとも強かったのは、脳内出血 (ハザード比 1.44)、くも膜下出血 (同 1.43)、安定狭心症 (同 1.41) で、拡張期血圧 (DBP) 上昇との関連は、脳内出血が 1.50 ともっとも強く、ついで腹部大動脈瘤 1.45、くも膜下出血 1.42 の順であった。また 30 歳の高血圧では、非高血圧者よりも心血管疾患発症が 5 年早く、高血圧が生涯にわたる疾病負荷であることを明らかにした。

米国のコホート研究 **CARDIA 研究**³⁾ は米国 4 都市で 18 ~ 30 歳の 4,681 例を 25 年間追跡し、血圧上昇軌道と冠動脈石灰化との関連を検討した。その結果、追跡中の血圧に急峻な上昇傾向がある群では、低値安定群にくらべて冠動脈石灰化の調整オッズ比が 3.7 であると報告し、加齢により血圧上昇が急速な患者では動脈硬化の進展も速いことを示唆した。

● 糖尿病合併高血圧 — 数年の降圧薬中断でも予後に影響

ADVANCE 試験は 2×2 ファクトリアルで、2 型糖尿病合併高リスク患者において ACE 阻害薬+利尿薬の心血管合併症 (大血管および小血管) 予防作用をプラセボ治療群と比較した血圧管理試験 (*Lancet*. 2007; 370: 829-40) と、血糖の厳格管理 (HbA1c 目標値 ≤ 6.5%) と標準管理を比較した血糖管理試験 (*N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72) からなる。**ADVANCE-ON 試験**⁴⁾ は、試験終了後ランダム割付けされた治療を終了したあと、オープンとして、血圧管理試験ではさらに 5.9 年間、血糖管理試験では 5.4 年間 (いずれも中央値) 延長して心血管イベント発症を比較したものである。結果は降圧群のリスク低下は維持されていたが、血糖強化群でのリスク低下は維持できなかったという。4.4 年間における降圧薬治療の差異が、試験終了後も全死亡や心血管死に強く影響するが、血糖管理に関する遺産効果 (legacy effect) はみられなかった。

2 型糖尿病に対する血糖および血圧管理に関する RCT である ACCORD 試験 (*N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59) は厳格血糖管理群で死亡が多発したため、開始後 3.7 年で中止となった。**ACCORD extension**⁵⁾ は本試験の中止後、厳格コントロール例を全員標準血糖コントロールにスイッチして、さらに 1.2 年間追跡した。その結果、延長期間を含めても試験中止時と同様に心筋梗塞、不安定狭心症、冠血行再建術はいずれも厳格血糖コントロール群で有意に少なかったという。しかし本解析は事前に設定されていたプロトコールではなく、後付け解析である点に問題がある。なぜ

● トライアルレビュー

DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2155-66.

比較的安定した症例でもステント血栓症リスクは残る

薬剤溶出性ステント (DES) には再狭窄予防のメリットがある。しかし、血管内皮細胞の修復が遅れるために血栓イベントリスクが遷延する可能性が示唆されてきた。

本試験は、DES 留置後の遅発性ステント血栓症が無視し得ない問題であることを明確に示した。本試験のランダム化は DES 留置 12 ヶ月後に行われた。その後 18 ヶ月の観察により DES 留置後 12 ヶ月以上経過後の抗血小板薬併用療法 (すなわち、アスピリン [バイアスピリン®]) に P2Y₁₂ 阻害薬を追加することの有効性と安全性を検証した。ランダム化二重盲検試験であり、科学の質は高い。

本試験では、12 ヶ月以内に死亡、重篤な血栓イベント、出血イベントを起こさなかった比較的安定した症例がランダム化の対象となった。このような 12 ヶ月以上大きなイベントを起こしていない安定した症例、かつ 30 ヶ月の抗血小板薬併用療法を行った症例でも 0.4%、12 ヶ月後にアスピリン単剤となった症例では 1.4% の症例がステント血栓症を発症した。

「DES は金属ステントに比し予後を改善した」かのような雰囲気がある。本試験は第 2 世代ステントを用い、比較的安定している症例を選択するプロトコールであっ

たにもかかわらず、主要心血管イベント発症率 (チエノピリジン継続群 4.3%、チエノピリジン中止群 5.9%)、心筋梗塞発症率 (同 2.1%、4.1%) は他の臨床試験に比較して高かった。長期の抗血小板薬併用療法を継続した症例では、全死亡率が高かった。心血管イベント (心筋梗塞とステント血栓症) は、DES を入れた症例でも長期の抗血小板薬併用療法により低減できる。しかし、死亡率はむしろ増えるとなれば、DES 挿入により増加した個人の近未来イベントリスクは、薬剤介入ではコントロールできないと評価するのが妥当かもしれない。

費用、安全性の両面でのコストを強いられる DES メーカーの科学的評価を行った本論文の価値は高い。質の高い臨床試験のためには費用がかかる。本試験は規制当局がステントメーカーに義務付けたものであり、当局からの要請があれば、市場にて利潤がある限り、企業は当局からの市場撤退の要請を避けるためにも科学的データの収集に協力する。当局が直接試験を施行するのではなく、市場に残りたいのであれば「科学的データ」を作成せよ、と要請するだけでも試験の実施は可能になる。

(後藤信哉)

【対象】 薬剤溶出性ステント*留置後 72 時間以内に抗血小板薬 2 剤併用療法**を開始し、12 ヶ月間イベント***を発症しなかった患者 9,961 例
【比較】 チエノピリジン継続 vs チエノピリジン中止 (両群ともにアスピリンは継続) **【試験デザイン】** ランダム化、多施設 **【追跡期間】** 全試験期間は 33 ヶ月 (ランダム化期間 18 ヶ月 [登録から 12~30 ヶ月後]、観察期間 3 ヶ月 [登録から 30~33 ヶ月])

*シロリムス/ゾタロリムス/バクリタキセル/エベロリムス溶出ステント **チエノピリジン (クロピドグレル [プラビックス®, 75mg/日] / プラスグレル [エフィエント®, 10mg/日]) + アスピリン (75~162mg/日) ***主要有害心血管/脳血管イベント、再血行再建術、または中等度/重度の出血

エンドポイント発症率 (ランダム化期間 [登録から 12~30 ヶ月後])				
	チエノピリジン継続群 (5,020 例)	チエノピリジン中止群 (4,941 例)	ハザード比 (95%CI) ^a	P 値
ステント血栓症 ^b	19 例 (0.4%)	65 例 (1.4%)	0.29 (0.17~0.48)	<0.001
主要有害心血管/脳血管イベント ^{b,c}	211 例 (4.3%)	285 例 (5.9%)	0.71 (0.59~0.85)	<0.001
全死亡	98 例 (2.0%)	74 例 (1.5%)	1.36 (1.00~1.85)	0.05
心筋梗塞	99 例 (2.1%)	198 例 (4.1%)	0.47 (0.37~0.61)	<0.001
脳卒中	37 例 (0.8%)	43 例 (0.9%)	0.80 (0.51~1.25)	0.32
有害事象発症率 (ランダム化期間 [登録から 12~30 ヶ月後])				
	チエノピリジン継続群 (4,710 例)	チエノピリジン中止群 (4,649 例)	差 (95%CI)	P 値
GUSTO				
重度/中等度の出血 ^d	119 例 (2.5%)	73 例 (1.6%)	1.0%ポイント (0.4~1.5)	0.001
重度の出血	38 例 (0.8%)	26 例 (0.6%)	0.2%ポイント (-0.1~0.6)	0.15
中等度の出血	81 例 (1.7%)	48 例 (1.0%)	0.7%ポイント (0.2~1.2)	0.004
BARC type 2/3/5 の出血	263 例 (5.6%)	137 例 (2.9%)	2.6%ポイント (1.8~3.5)	<0.001

^a地域 (北米, ヨーロッパ, オーストラリアおよびニュージーランド), 割付け時のチエノピリジン使用, ステント血栓症の危険因子の有無により層別
^b有効性の一次エンドポイント ^c全死亡, 心筋梗塞, 脳卒中の複合 ^d安全性の一次エンドポイント

● トライアルレビュー

PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993-1004.

慢性心不全治療のパラダイムシフト： ACE阻害薬はもはや標準薬ではない！

慢性心不全患者では、代償機転としてレニン-アンジオテンシン (RA) 系が活性化され血管収縮による後負荷や水分貯留による前負荷が増加している。一方で、ナトリウム利尿ペプチド、アドレノメデュリンなどのペプチドがネプリライシンにより分解され、その血管拡張作用が減弱し、後負荷増加となる。このような代償機転の持続が慢性心不全の悪化につながることから、RA系阻害に加え、ネプリライシン阻害が心不全の予後改善につながると期待された。

しかし、動物実験では有効性が示されたものの、臨床試験では、ネプリライシン阻害薬と ACE 阻害薬との併用で重篤な血管性浮腫が多発したため、開発が中止された。この欠点をなくした薬剤が、ARB (バルサルタン[ディオバン®]) とネプリライシン阻害薬との合剤である LCZ696 であり、少数例の臨床試験ではあったが、高血圧と心不全の治療薬としての有効性が確認された。

2014 年の欧州心臓病学会学術集会で、この LCZ696 とエナラプリル(レニベース®)を、収縮機能の低下した慢性心不全患者を対象に予後改善効果を比較した PARADIGM-HF が発表された。結果は驚くべきものであった。LCZ696 が心不全による入院を有意に抑制した

だけでなく、心血管死をも有意に減少させた。β遮断薬が 90%以上、ミネラルコルチコイド受容体阻害薬が 50%以上という、標準治療が行われている対象で、基本薬である ACE 阻害薬より LCZ696 が有意に死亡率を低下させたのである。副作用としても、LCZ696 は血管性浮腫の発生もエナラプリルと同等で、血清カリウム値の上昇、腎機能の悪化も少なかった。低血圧の頻度は多かったものの、中止に至る症例はエナラプリルと同等であった。これまで心不全治療の標準薬であった ACE 阻害薬は、過去になりつつあることを示したのである。

これまでの臨床試験の結果として確立した標準治療が行われるようになった時代に、多くの新薬での臨床試験が期待外れの結果であったことから、これ以上の予後改善は困難と、医療関係者は無気力になりつつある。しかし、この試験は標準薬のパラダイムシフトを示しただけでなく、無気力になりつつあるわれわれに、予後改善に努めるべきであるという勇気を与えた試験でもあった。

(平山篤志)

<https://www.carenet.com/news/clear/journal/38624>
CareNet ウェブサイト内「CLEAR! ジャーナル四天王 (236)」より
(株)ケアネットの許可を得て転載

ベストマッチの合成薬とベストな試験デザインが もたらした心不全治療のパラダイムシフト

ここ 10 年間に米国食品医薬品局 (FDA) より認可された新規の経口心不全治療薬はない (ivabradine も認可せず)。そのようななかで、McMurray 氏らの PARADIGM-HF 試験グループは、47 ヶ国 1,043 施設からの 8,442 例における二重盲検 RCT (第 III 相) の結果を *N Engl J Med* 誌に発表した。同試験においてアンジオテンシン II 受容体・ネプリライシン阻害薬 (ARNI) である LCZ696 の β 遮断薬など標準治療への上乗せは駆出率の低下した心不全 (HFrEF) 患者において、ACE 阻害薬エナラプリルよりも、死亡および入院リスクを 20% 有意に抑制。試験は、LCZ696 の圧倒的な有益性により早期に中断された。

試験対象者は ACE 阻害薬および ARB を中止し、run-in 期間に忍容性を確認したうえで LCZ696 群 200mg 2 回/日 (バルサルタン 320mg/日に相当) かエナラプリル群 10mg 2 回/日にランダム化した。

結果、LCZ696 群で全死亡が 16%、心血管系の死亡が 20% 減少した。また、エナラプリルと比較して LCZ696 は心不全による入院リスクを 21% 抑制し、心不全の症状も緩和した。腎機能の低下や血清カリウム値の上昇はより少なく、症候性低血圧がより多かったが血管浮腫に差はなかった。LCZ696 群で血圧は 3.2mmHg 多く低下したが心拍数に差はなかった。LCZ696 群で尿中 cGMP 排泄

が増加した。

慢性心不全患者では、レニン-アンジオテンシン (RA) 系、交感神経系が活性化し悪循環が形成される。ナトリウム利尿ペプチド系 (NPs) は、慢性心不全患者でむしろ活性化が不十分であり、NPs を分解するネプリライシンが亢進しているとされる。ネプリライシンは NPs (とくに ANP と CNP)、サブスタンス P、ブラジキニン、エンドセリン-1、アンジオテンシン I、アンジオテンシン II、アドレノメデュリンなどを分解する中性エンドペプチダーゼであり、その阻害薬は NPs やブラジキニンなどを活性化する。しかし、基質の特性からネプリライシン阻害薬には RA 系阻害薬を併用する必要がある。

Packer や McMurray らが 2002 年に報告した OVERTURE 試験¹⁾では、HF_rEF 患者に ACE、ネプリライシン、アミノペプチダーゼ P を阻害する omapatrilat を用いたが、これは血管浮腫の副作用により開発が中止となった。血管浮腫は主としてブラジキニンとサブスタンス P の過剰によるが、ブラジキニンは ACE、ネプリライシン、アミノペプチダーゼ P により分解されるため omapatrilat で血管浮腫が増強したものと考えられる。これに対し LCZ696 は ACE やアミノペプチダーゼ P を阻害しないためブラジキニンの過剰を来さない。また、本試験の結果は心不全における ACE 阻害薬の効果が“適

度な”ブラジキニンの活性化で代用できる可能性を示唆している。

これまで LCZ696 の高血圧症や駆出率保持の心不全 (HFpEF) を有する患者を対象とした小規模試験 PARAMOUNT²⁾において、ARB 単剤よりも血行動態および NT-proBNP に関する効果が大きいこと、1 日 2 回投与が望ましいことが示唆されていた。また、run-in 期間の設定、採用基準に BNP や NT-proBNP を用いる試験デザインもよい結果につながった可能性がある。

いま話題のバルサルタンであること、症状の軽い NYHA 心機能分類の I, II 度でより有効であること、血管浮腫の多いアジア人でどうか (高血圧患者では確認済み)、長期的に脳内アミロイド β ペプチドに影響はないかなど問題は残されているが、心不全治療において LCZ696 が ACE 阻害薬や ARB に取って代わるかもしれないという本試験の結果の意義を毀損するものではないと考える。 (原田和昌)

1) *Circulation*. 2002; 106: 920-6.

2) *Lancet*. 2012; 380: 1387-95.

<https://www.carenet.com/news/clear/journal/38705>

CareNet ウェブサイト内「CLEAR! ジャーナル四天王 (245)」より (樹ヶアネットの許可を得て転載)

【対象】 駆出率<40% (途中で ≤35%に変更)の慢性心不全 (NYHA心機能分類Ⅱ~Ⅳ) 患者8,399例 **【比較】** LCZ696 (200mg 2回/日) vs エナラプリル (10mg 2回/日) ※両群ともに、標準治療 (利尿薬:LCZ696群80.3%, エナラプリル群80.1%, β遮断薬:93.1%, 92.9%, ミネラルコルチコイド受容体阻害薬:54.2%, 57.0%, ほか)への追加投与。 **【試験デザイン】** ランダム化, 二重盲検, 多施設 (47ヵ国, 1,043施設), intention-to-treat解析 **【追跡期間】** 27ヵ月 (中央値, 早期中止)

エンドポイント発生率	LCZ696 群 (4,187 例)	エナラプリル群 (4,212 例)	ハザード比 / 差 (95%CI)	P 値
心血管死+心不全による入院の複合*	914 例 (21.8%)	1,117 例 (26.5%)	0.80 (0.73 ~ 0.87)	<0.001
心血管死	558 例 (13.3%)	693 例 (16.5%)	0.80 (0.71 ~ 0.89)	<0.001
心不全による入院	537 例 (12.8%)	658 例 (15.6%)	0.79 (0.71 ~ 0.89)	<0.001
全死亡	711 例 (17.0%)	835 例 (19.8%)	0.84 (0.76 ~ 0.93)	<0.001
8ヵ月後の KCCQ** スコアの変化 (最小二乗平均値 ± 標準誤差)	-2.99 ± 0.36 ポイント	-4.36 ± 0.36 ポイント	群間差 1.64 ポイント (0.63 ~ 2.65)	0.001
心房細動の新規発症	84/2,670 例 (3.1%)	83/2,683 例 (3.1%)	0.97 (0.72 ~ 1.31)	0.83
腎機能低下***	94 例 (2.2%)	108 例 (2.6%)	0.86 (0.65 ~ 1.13)	0.28

*一次エンドポイント **Kansas City Cardiomyopathy 質問票スコア [0~100]。ポイントが高いほど心不全関連の症状が軽い ***末期腎疾患, または eGFR 値の低下 (割付け時から ≥50% 低下または ≥30mL/分/1.73m² 低下し, <60mL/分/1.73m² となった場合) と定義

有害事象発生率	LCZ696 群 (4,187 例)	エナラプリル群 (4,212 例)	P 値	
血清クレアチニン値上昇	≥2.5mg/dL	139 例 (3.3%)	188 例 (4.5%)	0.007
	≥3.0mg/dL	63 例 (1.5%)	83 例 (2.0%)	0.10
血清カリウム値上昇	>5.5mmol/L	674 例 (16.1%)	727 例 (17.3%)	0.15
	>6.0mmol/L	181 例 (4.3%)	236 例 (5.6%)	0.007
咳	474 例 (11.3%)	601 例 (14.3%)	<0.001	
症候性低血圧	588 例 (14.0%)	388 例 (9.2%)	<0.001	
血管浮腫	19 例	10 例	0.13	