

脳・心・腎血管疾患 × クリニカル・トライアル

Annual Overview
2017

編集 臨床研究適正評価教育機構 (J-CLEAR)

SPRINT試験から考える 高血圧診療のこれから

—主任研究者Whelton氏を囲んで

米国国立衛生研究所 (NIH) 主導で行われた大規模臨床試験 SPRINT では、収縮期血圧 120 mmHg 未満を降圧目標とした厳格降圧群で、140 mmHg を目標とした標準降圧群より心血管複合エンドポイントが有意に抑制されることが示された¹⁾。2016 年には 75 歳以上を対象としたサブグループ解析の結果が公表され²⁾、2015 年に公表された本論文 (50 歳以上が対象) と同様に、厳格降圧群で標準降圧群より心血管複合エンドポイントが有意に抑制されるという、それまでの高齢者高血圧に対する考え方とまったく異なるインパクトのある結果であった。そのため、専門家の間でもさまざまな議論が交わされている。J-CLEAR は、主任研究者である Paul K. Whelton 氏を招き、J-CLEAR 会員の高血圧専門医との座談会を開催した (2016 年 11 月 26 日)。

■ 座談会参加者

Paul K. Whelton (Professor of Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine)

桑島 巖 (東京都健康長寿医療センター顧問)

有馬 久富 (福岡大学医学部衛生・公衆衛生学教授)

石川 讓治 (東京都健康長寿医療センター循環器内科医長)

石上 友章 (横浜市立大学医学部循環器腎臓内科准教授)

江口 和男 (自治医科大学医学部循環器内科教授)

富山 博史 (東京医科大学病院循環器内科教授)

三浦伸一郎 (福岡大学病院循環器内科診療教授)

診察室自動血圧 (AOBP) は 白衣効果や測定誤差を完全除外

桑島 今日は Whelton 先生をお招きし、血圧測定方法やアウトカムの解釈など大きく 5 つ程度にテーマを絞って、疑問点や日本との違いなどを自由に議論したいと思います。まず、SPRINT では血圧測定方法として医療スタッフのいない環境下での診察室自動血圧 (automated office blood pressure [AOBP])* が用いられました。わが国の高血圧診療で一般的に用いられている家庭血圧を用いなかっただけなのはなぜでしょうか。

Whelton 24 時間血圧や家庭血圧は有用ですが、米国ではまだ一般的ではありません。ですから今回も、これまでの試験で用いられ知見が蓄積されている診察室血圧を用いました。米国では、血圧測定は自動血圧計を用いた方法に替わりつつあります。私はこれを好ましいことと考えています。診察室で行う血圧測定について、白衣現象などで生じる系統誤差や偶然誤差を極力避けるため、測定前に一定時間患者に安静にしてもらうこと、間隔をあけて複数回測定することといった

推奨が JNC7 (第 7 次米国合同委員会報告)³⁾ や AHA (米国心臓協会) のステートメント⁴⁾ などで再三出されているにもかかわらず、実際には守られていないことが多いからです。今回用いた方法はこれらで推奨される測定方法に近く、また米国の実臨床で実施しやすい方法ともいえるでしょう。

桑島 医療者のいない部屋で、自動血圧計を用いて測定するという方法は、米国では一般的なのでしょうか。

Whelton 試験では適切な測定のために、測定前に安静な時間をとることや測定時の姿勢、カフサイズなどへの注意は徹底しましたが、観察者を置くかどうかについては各施設に任せていました。その結果、約 50 % の施設では観察者のいない環境下で測定が行われましたが、患者がスマートフォンを使ったり他のことをしてしまうおそれがあるため、残りの施設では同じ部屋の離れた位置に観察者が置かれました。

*診察室自動血圧：医療施設で、座位安静 5 分後に自動血圧計 (オムロンデジタル自動血圧計 HEM-907) を用いて 3 回自動計測し、その平均値を採用

ディオバン臨床研究不正事件—裁判傍聴記

臨床研究適正評価教育機構 理事長 桑島 巖

2014年6月11日、高血圧治療薬ディオバン®（一般名：バルサルタン）に関する大規模臨床試験の論文不正に関与した疑いで、ディオバンの製造販売元であるノバルティスファーマ社の元社員の白橋伸雄氏が逮捕された。2015年12月から約1年にわたり行われた裁判において、中心となった争点について述べる。

2015年12月16日、ディオバン臨床研究不正事件の初公判は、東京地方裁判所（霞が関）で始まった。世間の関心の高さを物語るように、重厚な高層ビルに囲まれた東京地裁前は、傍聴席35席に対し、師走の寒空に襟をたてながら抽選を待つ約100人の人々で埋まった。私は運良く傍聴券を入手することができ、空港のような手荷物検査を受けた。法廷では、録音機やカメラなどを身につけての持ち込みは禁止されているのである。

5階の508号法廷に入ると、映画やテレビの裁判シーンでよく見る重々しい風景が広がっていた。傍聴席から向かって右側前列に白橋伸雄被告とノバルティスファーマの女性役員、後2列に白橋氏の弁護士2名、そしてノバルティスファーマの弁護士10名が着席していた。定刻の午後1時30分きっかり、一段高い壇上に裁判長が2名の若い裁判官を従えて入廷、全員起立の声を合図に傍聴者を含め廷内の全員が起立して一礼した。着席するとともに、中央の裁判長が開廷を宣言した。2013年7月にKYOTO HEART Study¹⁾の論文に対する不正疑惑が発覚して以来2年半経過し、いよいよ公判が開始された。この後40回、約1年間という異例ともいえる長きにわたる裁判が始まったのである。裁判所の職員が傍聴席最前列の二人席についていたが、傍聴者が大声を発したり、証人に話しかけたりすることを防ぐためであろうが、携帯電話やiPhoneなどを操作すると直ちに注意していた。

被告席についた白橋氏をみるのは厚生労働省による「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」でのヒアリング（私は委員を務めていた）以来、実に2年3ヵ月ぶりであった。2014年6月の逮捕から2015年12月までの約1年半という長期にわたり収監された被告は、痩せた印象だが眼は鋭さを増したようにみえた。

辻川裁判長は、裁判官というイメージとはほど遠い柔和な物腰の印象であった。しかし、証人や被告人の証言に理解しがたいところがあると鋭く矛盾を突くな

ど、鋭い一面をみせたシーンもいちどならずみられた。

傍聴者はノバルティスファーマ関係者が圧倒的に多く、あとは医療系メディア、一般の新聞社の裁判関係記者などのようであった。

裁判開始

公判初日は、被告人および被告会社の概要、身上、経歴の確認が行われ、続いて検察官によって起訴状が読み上げられた。

JIKEI HEART Study²⁾、KYOTO HEART Study はそれぞれ2007年、2009年に論文化されているが、主論文はすでに時効期間を経過していた。そのために、KYOTO HEART Studyの2つのサブ解析論文である「ディオバンとCa拮抗薬併用の有効性を検討した論文」(CCB論文)³⁾と「冠動脈疾患に対するディオバンの有効性を検討した論文(CAD論文)」⁴⁾における薬事法(現医薬品医療機器等法)違反(誇大広告等)が公訴事実の対象となった。

裁判長が黙秘権について説明した後、起訴状の内容に間違いがないか被告に質問した。白橋被告は、「研究グループの医師から指示や統計学的計算のご相談を受けたことはあるが、それについて研究のお手伝いをしただけである」と、罪状を否認した。

その後1年にわたる裁判では、「論文を捏造したのは白橋被告である」と主張する検察側と、被告の犯行を否定し、「捏造したのは医師たちである」と主張する弁護側の激しい応酬が展開された。私はすでに2012年3月に病院副院長を退職しており、週に4日ほど、センターや都内のクリニックで午前中のみ診療を行うフリーの立場であった。そのため、全公判の9割近くを直接傍聴できた。

本裁判における争点のうち中心となった2つについて、検察側、弁護側双方の主張を以下にまとめてみる。

2016年概説

編集／執筆 桑島 巖

執筆 大野貴之, 折笠秀樹, 木村健二郎, 許 俊鋭, 興梶貴英, 後藤信哉
高月誠司, 中川義久, 中川原謙二, 中澤 達, 原田和昌, 吉岡成人

(五十音順)

糖尿病

● 糖尿病治療薬の話題

1) 第一選択薬としてのメトホルミン — 有用性と安全性

DPP-4 阻害薬, SGLT2 阻害薬が登場し, 糖尿病治療薬の選択肢が広がった現在にあっても, 欧米における第一選択薬はメトホルミン(グリコラン[®], メトグルコ[®])である。Palmer *ら*¹⁾ は, 治療期間 24 週以上の 301 の臨床試験に登録された 2 型糖尿病患者 141 万 7,367 人・月を対象に, 心血管死を一次エンドポイント, 全死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, HbA1c などを二次エンドポイントとしてメタ解析を行ったところ, どのクラスの薬剤を使用しても薬剤間で評価項目に差はなかった。しかし単剤の治療では, メトホルミンに比較して SU 薬, TZD 薬, DPP-4 阻害薬, α -グルコシダーゼ阻害薬では HbA1c が有意に高値にとどまることが示された。メトホルミンを第一選択薬とし, 第二選択薬, 第三選択薬は病態に応じて選択するという米国糖尿病学会の推奨を支持する内容といえる。

メトホルミンに関しては, 妊娠糖尿病患者に対しての安全性がすでに報告されているが, 耐糖能異常を示さない BMI 35 以上の高度肥満の妊婦に使用しても安全であることが MOP 試験²⁾ より報告された。

MOP
Metformin in Obese
Nondiabetic Pregnant Women

2) DPP-4 阻害薬と心不全

2016 年 4 月, 米国食品医薬品局 (FDA) は, DPP-4 阻害薬であるサキサグリプチン(オングリザ[®]), アログリプチン(ネシーナ[®])についての安全性情報に心不全のリスクを追記することを求め, DPP-4 阻害薬と心不全の関連が注目されることになった。心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者における DPP-4 阻害薬の安全性を評価することを目的に行われた大規模臨床試験 SAVOR-TIMI 53 試験 (*N Engl J Med.* 2013; 369: 1317-26), および EXAMINE 試験 (*Lancet.* 2015; 385: 2067-76) の心不全の既往のない患者において, 実薬群で心不全による入院が増加していたことがその要因と考えられる。43 の臨床試験と 12 の観察研究を対象とした Li *ら*³⁾ のメタ解析の成績によれば, 2 型糖尿病で心血管疾患のある患者や複数の血管疾患危険因子を有する患者では心不全による入院のリスクが若干高まる可能性は否定しえないものの, DPP-4 阻害薬と心不全の関連は明確ではないと報告されている。

3) ピオグリタゾンと膀胱がん

2016 年 3 月の英国のプライマリケアのデータベースを利用した Tuccori *ら*⁴⁾ による成績では, ピオグリタゾン(アクトス[®])投与群ではそれ以外の薬剤治療群と比較して膀胱がんのハザード比が 1.63 となり, 膀胱がんの発生が多いことが報告された。5 ヶ月後には, ピオグリタゾンと膀胱がんのリスクは関連がないと Korhonen *ら*⁵⁾ が報告している。ピオグリタゾンは 1999 年に日本で発売され, 多くの患者に使用された。しかし, 副作用としての膀胱がん発症リスク, 骨折のリスクなどに対する懸念が広まり, DPP-4 阻害薬の発売とあいまってその使用量は減少している。ピオグ

糖尿病

高血圧

脂質異常症/肥満

不整脈

冠動脈疾患

血栓/凝固

脳血管疾患

心臓外科

末梢血管/大動脈疾患

腎疾患

心不全

EBM

● **トライアルレビュー** Cao Y, et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 762-9. PMID: 26940135

コメント

アスピリンの抗がん効果

(後藤 信哉)

わが国における死因の第一位はがんである。心血管疾患は突然発症し、死亡、QOLを突然低下させるインパクトがある。がんになっても直後のQOLは影響を受けない。しかし、がんと言われるだけで精神的に参るし、最終死因としてのがんのインパクトは心血管疾患よりも大きい。ピロリ菌が胃がんの原因とされたのちのわが国の胃がんの減少は、科学的に証明された「がん予防」法の公衆衛生的価値を示した。

動脈硬化は血管壁の慢性炎症性変化とも理解される。一部の大腸がんの発症と進展にも炎症性機転が寄与する。抗炎症薬でもあるアスピリン(バイアスピリン®)の発がん予防効果は以前から注目されていた¹⁾。RCTにより検証された仮説のエビデンスレベルは高いとされる。しかし、RCTの対象は局限された「実験群」なので、「実験群」にて検証された仮説に一般性があるとは限らない。本研究はRCTではない。しかし、米国の看護師、医療従事者13万5,965人の最長32年の観察結果であり、真実性は高いと想定される。アスピリンの継続服用群では、

がんの発症が少なく、がんの中でも消化器がん、さらに大腸がんが少なかった。

メカニズムの視点からも、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬の抗炎症効果は炎症と関連する大腸がん予防効果と関連しそうにも思える。アスピリンがCOX-2強発現の大腸がんを予防しているとの説もある²⁾。過去にはアスピリンの大腸がんの再発予防効果がRCTでも検証されている³⁾。死因の第一位ががんであるわが国では、アスピリンのインパクトは欧米諸国よりも大きいかも知れない。国民皆保険制度により全国民のデータベースの作成も、わが国では技術的には可能である。「長期のアスピリン服用継続により大腸がんを予防できる」という仮説を日本の医療データベースで検証できるとよい。

- 1) Rothwell PM, et al. *Lancet.* 2010; 376: 1741-50.
- 2) Chan AT, et al. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2131-42.
- 3) Sandler RS, et al. *N Engl J Med.* 2003; 348: 883-90.

● 試験概要

【対象】 アスピリンの使用について報告した13万5,965人(Nurses' Health Study [NHS]の女性看護師88,084人[登録時30~55歳], Health Professional Follow-up Study [HPFS]の男性医療従事者47,881人[登録時40~75歳]) **【試験デザイン】** 前向きコホート研究2件 **【要因曝露】** アスピリン **【追跡期間】** 32年(NHS 1980~2012年, HPFS 1986~2010年)

エンドポイント	アスピリンを常用 vs. 非常用 多変量調整相対リスク(95%CI)	アスピリン使用による がん発症抑制の人口寄与危険度(PAR)
全がん	0.97(0.94~0.99)	1.8%
消化管がん	0.85(0.80~0.91)	8.0%
大腸がん*	0.81(0.75~0.88)	10.8%
消化管以外のがん	0.99(0.97~1.02)	-

*50歳超のサブグループにおけるアスピリン常用による大腸がん発症抑制のPARは17.0%(33件/100,000人・年)

アスピリンの服用数(/週)(vs. アスピリン非使用)別にみた大腸がんの多変量調整相対リスク(95%CI)			
0.5~1.5錠	2~5錠	6~14錠	≥15錠
0.86(0.76~0.97)	0.84(0.75~0.93)	0.76(0.68~0.86)	0.61(0.45~0.81)

JAMA Oncol. 2016; 2: 762-9. より作成.