

## JIKEI HEART STUDY と PROBE 法(070518、090923)

090923: ベースラインの血圧、降圧の程度について追記

高血圧治療に関する日本の大規模臨床試験が発表されたので読んでみた。大々的に広告しているので、聞いたことのある人も多いと思う。Jikei Heart Study はバルサルタンを従来治療に追加して行う研究である。読み方の基本は EBM の項目を参照。

この研究を題材に PROBE 法について再考してみる。

### ●PECO

例によってまず PECO をまとめる。

**P**: Japanese patients, aged 20–79 years, (mean 65 [SD 10] years) who were undergoing conventional treatment for hypertension, coronary heart disease, heart failure, or a combination of these disorders

**E**: addition of an angiotensin receptor blocker, valsartan(40–160 mg per day), to conventional cardiovascular treatment

**C**: other treatment without angiotensin receptor blockers

**O**: primary endpoint was a composite of cardiovascular morbidity and mortality

PECO は全て抄録中から拾うことが出来た。要約すると、高血圧、冠動脈疾患、心不全などがあり、従来の降圧治療を受けている患者に対して、バルサルタンを追加すると、バルサルタンなどの ARB 以外を追加した場合に比べて心血管イベントが減少するかどうかを調べた研究であることが分かる。

エンドポイントは心血管イベントの複合エンドポイントであり、臨床的に重要な真のエンドポイントである。

### ●妥当か？

次に妥当か？どうかをチェックする

題名と抄録に

Analysis was by intention to treat  
randomised

の記載があり、ランダム化とITT (intention to treat) 解析が行われていることがはっきりする。妥当性に関する最低限の項目はクリアーできている。

● 何か？

図3を見ると、1次エンドポイントである心血管イベントは、対照群で 9.7%の発症であったのに対し、バルサルタン群で 6.0%の発症であった。RRR、ARR、NNT を計算すると以下ようになる。

RRR  $(9.7 - 6.0) / 9.7 = 0.38$  つまり 38%減少

ARR  $9.7 - 6.0 = 3.7$  つまり 3.7%減少

NNT  $1 / ARR = 27$  抄録に dian follow-up of 3.1 years とあり、約 3 年間 27 人にディオバンを追加して治療を行うと、1 人の心血管イベントを抑制できることとなる。

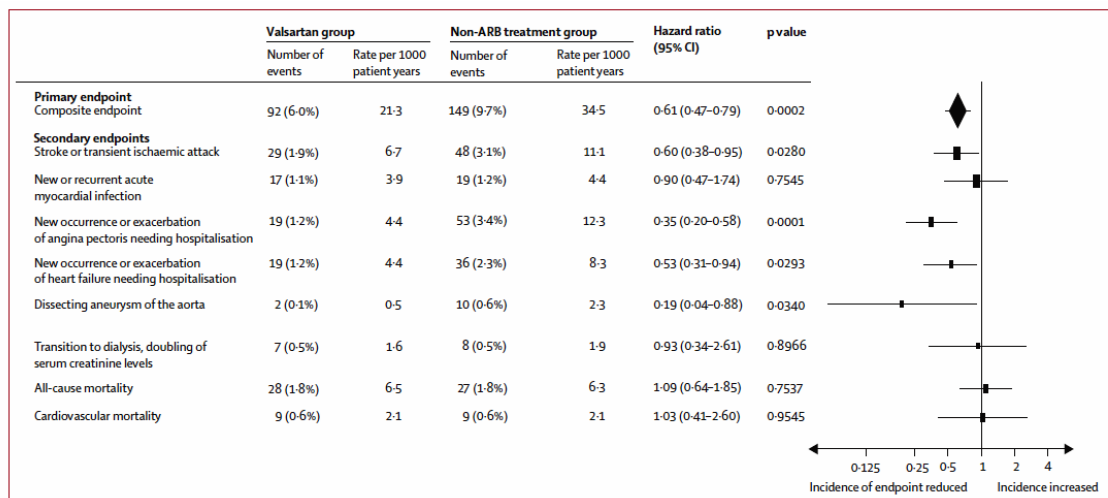


Figure 3: Effect of treatment on all endpoints

Hazard ratios are adjusted for sex, age, hypercholesterolaemia, diabetes, smoking, and concomitant antihypertensive treatment. Diamonds and squares indicate the hazard ratio estimate for each type of event; horizontal lines show 95% CIs.

(参考文献 1 より引用)

ここまでよむと、高血圧の治療なのにずいぶん結果がいいことが分かる。結果がよすぎて、ここまで来ると、何かがおかしいのではと思う…。自分なりに考察してみる。

まず、おかしいと思うのは PROBE 法の約束が守られていないという点である。ここでは、情報が操作可能な点と、情報バイアスの問題を指摘したい。Jikei Heart Study のデザインは double-blind ではなく、PROBE 法 (Prospective, Randomised, Open labeled, Blinded Endpoints Study) となっている。

この方法は治療の評価のみ盲検でおこない、治療の内容に関しては治療者も患者も知っている方法である。試験を行いやすくするのはいい点なのだが、この方法の時にはエンドポイントに介入行為が含まれていないかどうか、チェックする必要がある。一次エンドポイントをもう一度確認してみる。そうすると、一次エンドポイントは、「脳卒中または一過性脳虚血発作による入院、心筋梗塞、うっ血性心不全による入院、狭心症による入院、解離性大動脈瘤、血清クレアチニン値倍化、血液透析導入の合計」となっている。つまり、一次エンドポイントは病気の発症だけでなく、入院の有無に大きく影響を受けているのだ。入院は医師と患者の両者の主観的な判断と希望に影響される。病気の発症は意図的にコントロールすることは難しいが、入院は比較的コントロールすることが出来る。ズルを防ぐためにも、PROBE 法を用いたときは介入行為をエンドポイントに入れないというのが約束である。

また、治療者も患者も実薬か、そうでないかの情報により、行動に影響を受ける。医師は「薬を飲んでいないほうが心臓のリスクが高いかもな・・・薬を飲んでいないのに問題があったら訴えられるかも・・・」と感じるかもしれないし、患者は「自分は試験の実薬を飲んでいないし・・・心臓病だと困る。念のため入院させてほしい。」と心配する可能性が増える可能性が高くなる。入院であれば医師、患者の希望で簡単にイベントを増やすことが可能である。このように情報を得ることによって起こるバイアスを情報バイアスというが、PROBE 法と介入を含むエンドポイントを組み合わせた場合、情報バイアスの影響も大きくなると予想される。

そんなに影響ないのでは？と思うかもしれないが、それであれば、最初から病気による入院でなく、病気の発症にすれば問題ないのである。わざわざ疑問を招くようなエンドポイントを設定するには何らかの意図があるか、試験の性質を分かっているかどうかどちらかであろう。考察には、PROBE 法による両群間の差の寄与の可能性は極めて低いとしているが、そんなことが何でいえるのかはコメントしていない。

MEGA もそうだが、PROBE 法に介入の項目を入れると、論文にケチがつく。日本の論文は PROBE 法が多いが、試験のデザインをもう少し工夫したほうが良いのではと思ってしまう。

ここで、ベースラインの血圧と降圧の程度について考察してみる。この点に関しては以下のように記載されている。

Table 1 shows that, at baseline, blood pressure in both groups combined was at a mean of 139/81 mm Hg (SD 11/11). Throughout the study it fell to 131/77 mm Hg (12/8) in the valsartan group, and 132/78 (11/8) mm Hg in controls.

ハイリスク日本人患者では 130 前半まで降圧しても死亡率は増えることなく、イベントも抑制している。もちろん、単純に降圧だけの効果だけとはいえない点はあるが・・・。

#### 参考文献

1. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N; Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007 Apr 28;369(9571):1431-9.