

日本人に対する ARB の効果: KYOTO HEART Study (090904、090923)

090923: ベースラインの血圧、患者背景について追記

日本人に対する ARB の効果を検討した研究。世界に発信された日本人のエビデンスだが、最近の日本の大規模臨床試験は本当にこのままでいいのか、ちょっと不安になってくる…。日本人で研究された同様の試験に、Jikei Herat Study や HIJ-CREATE などがあるが、これらの試験の結果は相反するものであった。今回の論文の結果は Jikei Herat Study に近いものとなっているが、問題点も似通っている…。

「Jikei Herat Study と PROBE 法」も参照を。

<http://rockymuku.sakura.ne.jp/zyunnkannkinaika/JIKEI%20HEART%20STUDY%20to%20PROBEhou.pdf>

「血圧治療は ARB で開始? (HIJ-CREATE)」も参照を。

<http://rockymuku.sakura.ne.jp/zyunnkannkinaika/HIJ-CREATE.pdf>

●PECO

P: 3031 Japanese patients (43% female, mean 66 years) with uncontrolled hypertension

E: valsartan add-on treatment

C: non-ARB treatment

O: primary endpoint was a composite of fatal and non-fatal cardiovascular events

つまり、コントロール不良の高血圧患者に対して、valsartan を追加する治療を行うと、ARB 以外で治療する場合と比較して致死性、非致死性心血管イベントが減少するかどうかを検討した研究であることが分かる。

アウトカム(致死性、非致死性心血管イベント)に関しては本文中に以下のように記載されている。PROBE 法で行われているため、この点が問題点となってくる。

New onset and/or worsening of cardio- and cerebro-vascular events were assessed as the primary endpoints. They are the following events: **stroke** (hospitalization and diagnosed by CT and/or MRI), **new or recurrent TIA** (hospitalization and diagnosed by CT and/or MRI and sudden onset of neurological deficit persisting for less than 24 h without the history of atrial arrhythmia that causes embolism), **new or recurrent acute myocardial infarction** (hospitalization, ECGchange, and biomarkers for myocardial infarction), **new occurrence or exacerbation of angina pectoris**

(hospitalization and diagnosed by both ECG changes corresponding with chest symptoms and coronary angiography showing .75% stenosis according to AHA/ACC guidelines), **new occurrence or exacerbation of heart failure** (hospitalization and clinical symptoms together with left ventricular dysfunction by echocardiography according to the guidelines of the AHA/ACC), dissecting aneurysm of the aorta (hospitalization and diagnosed by imaging technique), **lower limb arterial obstruction, emergency thrombosis, transition to dialysis, and doubling of plasma Cr levels.**

●妥当か

抄録中に Prospective Randomised Open Blinded Endpoint (PROBE) design、Median follow-up period was 3.27 years とある。本文の Statistical analysis の部分に intention-to-treat principle とあり、大きな問題は無さそうだが、アウトカムの設定が問題となる。

以前から指摘していることだが、PROBE 法では、医師と患者の意図が入り込まないようなエンドポイントを設定することが求められる。これらの点は繰り返しになるので冒頭に紹介した「Jikei Herat Study と PROBE 法」や「血圧治療は ARB で開始？ (HIJ-CREATE)」の項目も参照を。

TIA や狭心症、心不全などの項目は、どうしても医師や患者の意図が入り込む余地がある。実際、以下に示すように、脳卒中や狭心症では単独で有意差がついていて、他の項目は有意差がついていない。偶然そうなたただけで、問題が無いとするには説得力が無いような気がする。このようなデザインがまかり通るようであれば、やはり、PROBE 法には限界を感じてしまう…。いずれにしても、効果を割り引いて考える必要はありそうだ。

●結果

結果は以下のように、圧倒的に valsartan 群で良い結果であった。良い結果過ぎて怪しい。まあ、お決まりなので、RRR、ARR、NNT を計算するが、なんだか気が引ける…。複合エンドポイントであることにも注意が必要。多くのエンドポイントが組み合わされているため、単独のエンドポイントで考えると、NNT はもっと大きくなることには注意したい。

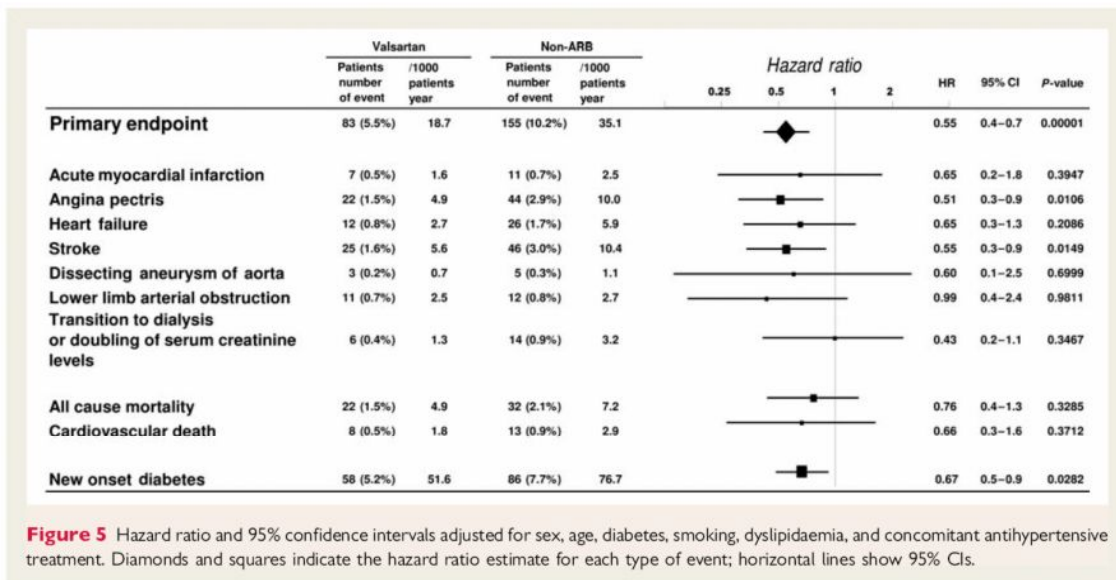
RRR: $1-5.5/10.2=46.1\%$

ARR: $10.2-5.5=4.7\%$

NNT: $1/ARR=21$ (3.27 年)

Compared with non-ARB arm, valsartan add-on arm had fewer primary endpoints (83 vs. 155; HR

0.55, 95% CI 0.42–0.72, P . 0.00001).



(参考文献 1 より引用)

以下のように、血圧自体は大きく変わらないが、何故アウトカムに大きな差があるのか。しかも、Kaplan-Meier 曲線を見ると、アウトカムの差は 6 ヶ月の時点で大きく差がついている。あまりにも効果の差の発現が早すぎはしないだろうか。以下に示すとおり、非 ARB 群では CCB や β ブロッカー (ACE も?) が主に増加していると記載されている。そんなに CCB や β ブロッカーが有害とは思えない。このように考えても、PROBE 法によるバイアスの影響を疑わずにはいられないのである。考察では、降圧を超える効果があると結論付けているが、それはただのバイアスなのではないかと疑ってしまう。

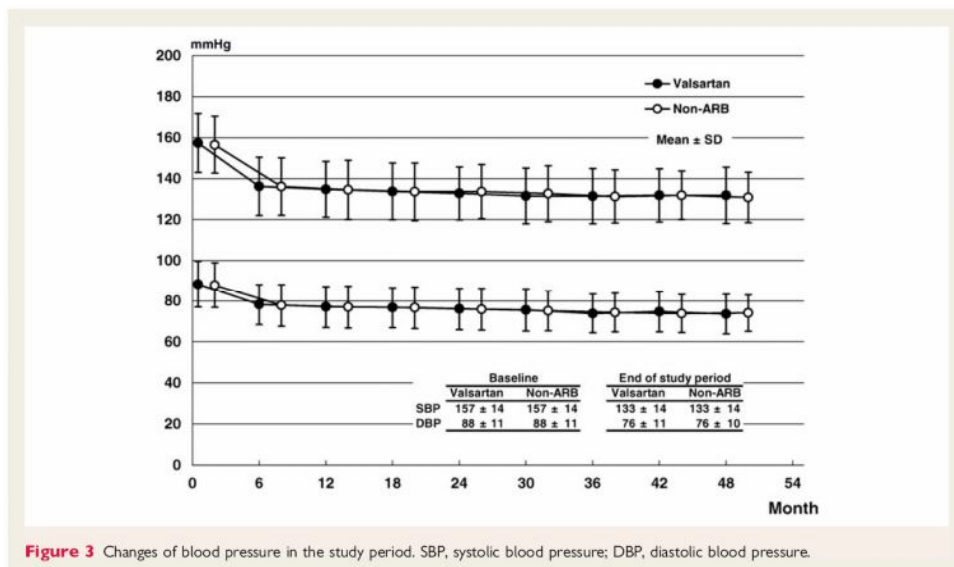


Figure 3 Changes of blood pressure in the study period. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

(参考文献 1 より引用)

To achieve the appropriate blood pressure at month 12, the proportion of patients using calcium channel blockers was increased by 8% (55% at baseline, see Table 2, increased to 63% at month 12) and that of b-blockers was 3% (18–21%), which were the main additional antihypertensive drugs in non-ARB group, while the patients using other antihypertensive agents, such as a-blockers (3–3%), anti-aldosterone agents (2–2%), thiazide (3–2%), or other diuretics (6–6%), did not show the significant changes.

個人的に、valsartan が悪い薬とは全く思わないが、正当な評価をすることで、多くの臨床医が安心と信頼をもって薬剤を使用できるのではないだろうか？試験の結果は良かったが、薬が泣いてはいないだろうか？あまり生意気なことをいう資格は無いのだが、ケチがつかないようなデザインにするだけで解決することと思うのだが。

ベースラインと到達した血圧に注目。抄録に、In both groups, blood pressure at baseline was 157/88 and 133/76 mmHg at the end of study.と記載されている。降圧による差が無いので、130台まで下げた方がいいのかは不明…。この研究は冠動脈疾患患者が 23%、糖尿病が 26%、肥満が 39%、脂質異常症が 70%と比較的リスクの高い集団であることが分かる。少なくとも降圧しない場合と比較して死亡率が上がるということは無いと思われるが、この点に関しては考察が難しい。

参考文献

1. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H; for the KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. Eur Heart J. 2009 Aug 31.