

自治医科大学循環器内科専門医とレジデントがみたSPRINT研究の解釈と臨床展望

Interpretation of SPRINT study and Perspectives for clinical management of hypertension:

From viewpoints from Specialists of Cardiology

自治医科大学循環器内科では、毎週、主要な循環器系論文の抄読会を行い、レジデントをはじめとして、虚血、不整脈、心不全の各領域の専門家が、最新トピックを実地臨床にどう生かすかをディスカッションしています。今回は最近話題になっているSPRINT研究を取り上げています。

下記がその議論をまとめたものです。本研究は、これまでの常識を覆すものであり、一年前に発表されたガイドラインの内容とは大きく異なるものです。したがって、正解はありません。各コメントーターの考えは、循環器内科医が臨床の視点より考える、極めて重要な視点だと考え、我々の医局の循環器専門医の生の声をオープンにします。

本研究では、血圧測定方法が従来の診察室血圧と異なり、自動測定診察室血圧です。病院受診時に、医師のいない状況で5分間安静後、タイマーで3回測定した自動した血圧です。したがって、白衣効果が除外された診察室血圧といえ、家庭血圧や自由行動下血圧により近いものとなります。

今後、従来の血圧測定と比べて本血圧測定の臨床的意義がどの程度あるのを比較検討し、本血圧測定法の基準値を決めるエビデンスを集積してゆく必要があると考えます。

自治医科大学循環器内科主任教授 苅尾七臣



【写真】ローテーション中のレジデント

【新保 昌久医師】

平均年齢 68 歳、75 歳以上が 28%という高齢者を中心とする集団において、強化降圧が心血管イベントを抑制し、かつその効果は 75 歳以上でより強い傾向があるという結果であり、インパクトがある論文であるのは間違いない。しかし、人種的な偏りがあること、糖尿病が除外されていること、特に日本人を含むアジア人で問題となる脳卒中の既往が除外されていること、さらに脳卒中の発症は抑えていないことから、日常診療に取り入れるのは慎重であるべきだろう。数字のみが大きく報道され、実地診療に影響を与えるすぎることを懸念する。高齢者は特に個別性が大きく、それぞれの臓器障害の進展に応じて、忍容性を確認した慎重な降圧が重要であることは、この結果を受けても同様だと思われる。

【星出 聡医師】

- 1) エビデンス的には、JATOS とかの方が上と考えます。理由は、JATOS は 160mmHg 以上の高血圧患者を、standard, tight に分けているため、実際の治療介入がきちんと入った結果です。SPRINT は、130mmHg 以上の方が、140mmHg 未満に組み入れた場合、治療が緩められる場合があります。実際、follow 開始で standard 群の薬は、0.1 減っています。降圧を緩めてはいけないという結果にも取れます。
- 2) 日本人に多い脳卒中が抑制できなかったことをみると、あえて本邦のガイドライン改訂にはつながらないように思えます。主要評価項目に差がなかった ASCOT は脳卒中を抑制したという理由で、JSH2014 は糖尿病の治療目標値を緩めなかったわけですから。
- 3) 糖尿病がなければ血圧は重要、糖尿病が入ると何をやってもダメということになりますか？

【今井 靖医師】

日本での ABPM などを用いた詳細な血圧評価に比較してこの研究は、診察室での自動血圧計に基づくという点で、自治医大でよく行われる高血圧研究と比較するとかなり粗雑な研究とも思われる。

強化療法では、血圧のみならず、脂質、糖などの丁度強化療法群で低下しているということであれば、包括的に改善したということがいえるかもしれません。

【緒方 信彦医師】

心不全の定義がややソフトエンドポイントにならざるを得ない部分が、解析に影響する印象でした。

個人的には、重症冠動脈疾患や、PAD などハイリスク患者を多く外来で見ているので、今回の降圧指標は納得できるものがあります。

【江口 和男医師】

ヒトの体血圧の目標は、心臓は 140/90mmHg、脳は 130/80mmHg、腎臓は 140/90mmHg というように臓器別に分けることはできない。

目標とする対象集団、保護の対象となる臓器によって目標値はかわるものだと思う。今回の SPRINT は米国人で、約半数がヒスパニックや黒人を含む肥満傾向のある集団であり、そのまま日本人に当てはめることはできない。

CVD 既往や CKD のある人では 2 群で有意差がないことより、臓器障害の少ない人では積極治療は有効だが、臓器障害のあるひとでは慎重に降圧していくことが重要だと考えられる。

【河野 健医師】

今回 Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) 研究においては、9361 例を対象とし、強化降圧治療群（収縮期血圧 < 120 mmHg）と標準降圧治療群（収縮期血圧 < 140 mmHg）にランダム化した無作為比較介入試験を施行した。その結果、強化降圧治療群では標準降圧治療群に比し、心不全や死亡が少ないという結果であった。一方で強化降圧療法群では、低血圧症、失神、電解質異常、急性腎障害といった重度有害事象の有意な増加が認められた。

1. 主要エビデンスの解釈

本報告により、より厳格な降圧（強化降圧治療群）が 75 歳以上の高齢者を含め、高リスク患者の生命予後改善に寄与する事を証明したことは有用だと思われる。一方で、降圧強化は腎臓における急性臓器障害を新たに発症させ得る危険性を含んでいることが明らかになった。

2. 日常診療を変えるか？ → 血圧コントロールをより強化するか？

(1) 変えない、変える？ (2) 誰を対象に変える？

高リスク患者においては厳格な降圧を行うことは有効と考えられた。このことから、心筋梗塞二次予防の観点では、より積極的な降圧介入を検討する意義はある。しかしながら、特に 75 歳以上の後期高齢者には、本報告の降圧強化のアプローチは本邦には適さないと思われる。主理由を下記に記載する。

① 降圧療法として積極的な利尿剤使用: 高齢者の利尿剤使用自体は賛成である。しかしながら、本邦では BMI 平均は本試験程高くはなく、特に 80 歳以降は BMI が低下し、尚且つ体液含有量は低下、壮年層より少なくとも 5%程は低い。利尿剤を含めた複数薬剤を使用しており、このような降圧強化療法が本邦高齢者に向いているかどうか大変疑問である。心不全改善が volume reduction による影響であれば、循環血漿量の少ない高齢者では容易に腎機能障害が誘発されるであろう。高齢者での電解質異常に危険を感じる。

② 強化療法による拡張期血圧の影響はどうであろうか。J 型現象を引きこさないのであろうか。拡張期血圧のデータがなく、判断ができない。

③ 強化療法での血圧変動は如何であろうか。高齢者は血圧の変動が大きく、反射も鈍い。失神の有害事象は高齢者では特に注意を要する。起立性低血圧や、食後低血圧などの助長により老年症候群の増悪が懸念される。血圧は下がるが ADL も下がる可能性がないと言えない。

以上より、日常診療においては前期高年期層を対象に、冠動脈危険因子が高く、或いは心筋梗塞既往患者であれば強化検討。それ以上の elderly person には積極的に検討せず。というイメージです。（現時点では実行しませんが）。本試験の根本的問題として、血圧測定の方法。本試験の測定法が自宅血圧に近い値であるのか、診察室血圧に近い値であるのか。それだけで 5mmHg 異なってくるので、慎重に判断する必要があると思われます。

【甲谷 友幸医師】

降圧目標 SBP <140mmHg と <120mmHg では後者で心血管イベントが少なかったという結果は、至適血圧レベルとして <120mmHg がベストというわけではなく、ベターということであり、今回の対象患者平均の予後改善効果が 120mmHg 未満で最大であることを保証したものではない。（糖尿病以外の）今回の厳格治療群では最終 SBP は 121mmHg、通常治療群では 136mmHg であり、今回の対象者においては、おそらくはその中間の 128mmHg 以下に降圧治療の最適値がありそうだが、120mmHg 未満に最適値があることの証明にはなっていない。また、患者背景によって降圧治療の最適値は当然異なる。したがって、患者個人の最適値より厳格に降圧薬を用いた治療を行う場合の副作用を考えると、すべての高血圧患者で 120mmHg 未満に下げることが推奨するものでもないと思われる。

JATOS 研究の結果からは、140mmHg 未満（最終 136mmHg）と 160mmHg 未満（最終 146mmHg）でイベントが変わらなかったことから、日本人高齢者では厳格な降圧は必要ないと考えていたが、本研究のサブグループ解析からは、高齢者でもメリットがある可能性がある。上記のように、両群の降圧達成値の平均値までは下げる価値はありそうだが、ただし人種差を考慮する必要があり日本人高齢者に本研究の結果を適用できるかどうかは議論が必要であろう。

過降圧による問題として、本論文で挙げられている腎機能障害のほかに高齢者では転倒も考えられ、降圧薬の添付文書にはしばしば、めまい・ふらつき・低血圧などが記載されており十分な説明が求められる。少なくとも、現時点で超高齢者に外来 SBP 120mmHg 未満への降圧を（糖尿病合併以外の）全員に勧めるのは実際的ではないと思われる。

一般論としては、1つの論文ですぐに治療方針が左右されることは少ないと思うが、SPRINT 研究は米国 NIH のサポート下の研究であり、ガイドラインへ反映される可能性が高いと考えられ、その結果で臨床医家の方針が決まるのではないだろうか。本研究の結果から、すぐに一般医が降圧目標値を変更することは困難でリスクがあると考えられる。

【池本 智一医師】

収縮期血圧を 120 未満にコントロールするとありますが、標準治療群は 136.2mmHg と目標を達成しているのに対し、強化治療群は 121.4mmHg なので、120 未満にコントロールできていない症例が多く含まれているのではないのでしょうか。なので、強化治療群というよりは、強化治療を目標にした群といえるのではないかと思います。

降圧薬は標準治療群で 1.8、強化群で 2.8 なので、強化群でも治療追加の余地はあるように思いますが、それでもこのコントロールであったことは、積極的なコントロールにためらいがあるが、降圧剤を追加しにくいあるいは副作用などで減量した可能性もあるのではと考えました。降圧剤の内容については、ACE 阻害剤あるいは ARB が強化療法群で 21%多く含まれていますので、降圧効果以外の差が影響する可能性はないのでしょうか。

また、Outcome と Adverse event の総数を合わせると、両群で全く差が無いようにみえます。たとえば、outcome のうち、stroke の定義は症状無く MRI 所見のみでもよいようですが、神経症状が残らない stroke より Adverse event である AKI のほうが、よほど影響が大きいような気がします（ただし stroke は両群差がないようですが）。

また、outcome のうち心不全については両群間で差がありますが、CS1 ですぐに軽快した心不全と Adverse event である AKI のどちらが重篤だろうか考えると、強化群の Adverse event の多さは積極的な治療を躊躇する理由になると思います。adverse event がみられた場合は薬剤を減量、中止せざるを得ないと思いますので、そこから血圧コントロールは甘くなるはずです。

総死亡でも有意差がありますが、強化治療でどれだけ余命が伸びるかはわかりません。それがわずかな余命の差であれば、特に高齢者では、Adverse event をふくめ、QOL や社会的なことなども考えると、かならずしも強化療法を行うことがいいとは言えないと思います。

また、サブ解析では黒人では有意差がついていませんが、日本人でもこのような結果になる可能性はないのでしょうか。

治療を変えるか変えないかについては、これを踏まえてなかなかすぐに変えることは難しいと思います。特に高齢者ではすぐに現在よりも積極的にコントロールしにはいかないと思います。個人的にも、これまでではしっかり下げた方がいいだろうと考えていましたが（併用薬が多いなどで実際はやれていない症例が多いですが）、この試験で再考させられました。日本人において、DENERHTN 試験のような降圧薬の処方内容を決められた試験があると有用かと思いました。

【小森 孝洋医師】

75 歳以上の高齢者に対して強化降圧治療を行った群の方が通常群と比べて心血管予後が良くなったとの結果に違和感がありました。

実臨床では高齢者に対して過降圧するとめまい・失神等の有害事象で薬剤投与継続が難しくなることが多いと思うので、それを実施できたことがすごいと思いました。ただし、イベント発生数よりも有害事象の発生数が多いようですので、有害事象を許容してイベントを抑えるというような結果だったと思います。

実際、臨床で応用するとしたら、リスクを許容できる高齢者では強化降圧治療群と同様に降圧できますが、有害事象やリスクを許容できる高齢者は少ないと思いますので、高齢者に強化降圧治療を行うことは現実的ではないと思いました。

【石山 裕介医師】

心血管リスクを有する対象者の降圧において the lower, the better の可能性を示しているものと感じました。一方、低血圧や腎機能障害が増えており、ベネフィットの得られるポイントが本当はどこなのか検討が必要とも感じました。

すぐ診療に反映するかといわれるとそうではないですが、今回提示された副作用面が許容される範囲で降圧療法を行うこと自体は悪いことではないと思います。

今回の結果が日本人にも適応されるのか、心血管リスクである糖尿病患者ではどうなのか再検討する必要はあるかと思いました。また若年者に関しては高齢者と比較すれば動脈硬化性変化も軽度でしょうから、今回のエンドポイントであれば、かなり長期に観察しないと優劣が判断できないのではないのでしょうか。

■レジデントからのコメント・感想

【S1 丹波 美織医師】

強化降圧群との比較は大変勉強になりました。S1 になり、外病院の内科外来で高血圧の患者さんを診る機会を持ちましたが、120/70 mmHg 達成はかなり困難であると感じます。低血圧、腎機能障害などの有害事象を考えると降圧薬の増量や追加をためらってしまいます。

今回の論文の結論を踏まえ、今より血圧コントロールを厳格に行っていけるよう努力したいと考えております。

【J2 加藤 陽平医師】

大学病院のレジデントとしては、複雑な病態の患者さんが多く、高血圧の患者で糖尿病と脳卒中の既往がない症例は体感的には少なかった印象を受けました。将来、外来で高血圧患者の診療を始めるようになってから、この論文を見直してみたいと考えます。

【J1 大和田 潤医師】

今回の RCT において、強化降圧治療群が標準降圧治療群に比較して、有意に新血管イベントを低下させることが示されました。では、日常診療に早速取り入れよう、とはならないのが我が国の診療の現状のように思われます。どうしても低血圧や失神、AKI といった副作用に目がいきまじ、積極的な治療介入に踏み出すことが難しいように感じるのです。その結果、標準降圧治療に止まってしまうケースが多くなってしまわないのでしょうか。しかし一方で、強化降圧

治療群が心血管イベント、死亡の発生を有意に低下させるというエビデンスが示されたのだから日常診療における意識変容も必要なのではないかと考えます。

【J1 大野 和寿医師】

心血管イベントの致死性は、失神、腎障害、電解質異常といった副作用と比較して重篤であると考え、心血管ハイリスク患者さんの収縮期血圧コントロールは120 mmHg未満にコントロールすべきだと考えます。

【J1 岸 航平医師】

血圧という昔からある概念についても日々新たな発見があることに驚きました。普遍的な要素に関する治療法が発達することで、多くの人の健康寿命延長に寄与することができるのではないかと考えます。自分としてもこれからは一見日常的な診療の中に気づきを見出せるように努めていきたいと思いました。

【J1 船田 将史医師】

厳格な血圧コントロールによる心血管イベント減少という利益と、それらによって起こりうる有害事象の発生増加のバランスをどう考えて良いか非常に迷います。今回の論文で対象になった患者背景をより細分化するなりして、強化降圧治療の適応となるような患者背景をより明確にできればと思いました。

【J1 増田 卓哉医師】

心血管イベントが厳格な血圧コントロールによって明らかに減少するというのは大変興味深いと感じました。しかしながら、AKIや低血圧などの有害事象の出現が増加していることにも注目しなければならないと感じます。心血管イベントは自然経過で誰にでも起こりうることですが、これらの有害事象は治療により人為的に発生してしまうものです。自分が日常診療で行った治療が、これらを引き起こす可能性を増大させてしまうことを意識すると、どうしても躊躇してしまうと感じました。

どれだけの心血管イベントのリスクがあり、有害事象の発生増加も天秤に掛けたうえで、厳格なコントロールを行ったほうが良い、という線引きを患者背景から行うべきだと考えました。