-Regular Article-

メタアナリシスの手法を用いた境界型糖尿病及び糖尿病患者におけるアンギオテンシン 受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬投与時の有効性に関する検討

向井潤一, *,a,c 多田 均, b 三浦昌朋, a 毛利公則c

Meta-Analysis-based Examination regarding the Efficacy of Angiotensin II Receptor Blockers and Calcium Channel Blockers in Borderline Diabetes and Diabetes Patients

Junichi Mukai,*,a,c Hitoshi Tada, Masatomo Miura, and Kiminori Mohric Department of Pharmacy, Akita University Hospital, 1–1–1 Hondo, Akita 010–8543, Japan, bLaboratory of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Ohu University, 31–1 Misumido, Tomita-machi, Koriyama, Fukushima 963–8611, Japan, and Clinical Pharmaceutics Laboratory, Department of Pharmacy and Health Sciences, Meiji Pharmaceutical University, 2–522–1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204–8588, Japan

(Received December 24, 2010; Accepted May 19, 2011; Published online May 23, 2011)

We performed a meta-analysis to assess antihypertensive effect, lipid metabolism, insulin resistance index, and body weight changes in patients with borderline diabetes and diabetes treated with angiotensin II receptor blockers (ARB) and dihydropyridine calcium channel blockers (CCB). Literatures for analysis were searched in MEDLINE, the Cochrane Library, and Japana Centra Revuo Medicina. Reports on randomized controlled trials in which the therapeutic results in borderline and diabetic patients were compared between those treated with ARB and CCB were retrieved, and 16 reports met the objective of this study. The efficacy in the two drug treatment groups were divided into 8 outcomes and evaluated. The efficacy outcomes on handling continuous data were integrated using the weighted mean difference, in which the random-effects model was selected for the statistical model. The statistical heterogeneity of each outcome was also tested. The systolic and diastolic blood pressures were significantly reduced in the CCB compared to the ARB treatment group. No significant differences were noted between the two groups in the triglyceride or low-density lipoprotein cholesterol level or body weight changes. It was shown that the CCB was more effective than ARB for the improvement of systolic and diastolic blood pressures in patients with borderline diabetes and diabetes, while no significant differences were noted in the efficacy other than the antihypertensive effect between ARB and CCB treatment groups. This study would provide information in selecting antihypertensive agents for borderline and diabetic patients.

Key words—angiotensin II receptor blocker; calcium channel blocker; meta-analysis; diabetes mellitus; impaired glucose metabolism

緒言

糖尿病治療の目的は、網膜症、腎症及び神経障害の3大合併症と動脈硬化性疾患の発症とその進展を阻止して、健康人と変わらない生活の質を確保することである。糖尿病の治療は、血糖値の改善は元より、血圧値及び血清脂質値などを適切にコントロールすることによって、糖尿病に合併する疾患の発症を回避するためのエビデンスを精査して薬剤を選択

«秋田大学医学部附属病院薬剤部, »奥羽大学薬学部医療薬学系薬剤学分野生物薬剤学研究室, «明治薬科大学臨床薬剤学教室

*e-mail: mukai@hos.akita-u.ac.jp

することが重要である. また,糖尿病へ進展する可能性がある境界型糖尿病(境界型)は,糖尿病と同様に動脈硬化症の代表的な危険因子の1つである. ¹⁾ 河盛らが日本人の糖尿病合併高血圧症患者(糖尿病高血圧症患者)に対して行った研究としてChallenge-DM studyの報告がある. ²⁾ この研究で,河盛らは,同患者のヘモグロビンAlc (HbAlc)値が6.5%未満であるとしても,血圧値が130/80mmHg以下に達しなければ,心血管イベントの発症率が高くなるということを述べている. ²⁾ 糖尿病患者の動脈硬化症の予後の改善には厳密な血圧管理が重要である.

糖尿病高血圧症患者に対する診療ガイドラインと

しては、「高血圧治療ガイドライン 2009₁3)と「糖尿 病診療ガイドライン」4が挙げられる. これらのガ イドラインでは、降圧薬としてアンギオテンシン受 容体拮抗薬 (ARB)、アンギオテンシン変換酵素阻 害薬(ACE-I)及びジヒドロピリジン系カルシウム 拮抗薬(CCB)の治療エビデンスが多く集積され ている. 「高血圧治療ガイドライン 2009」では、 ARB や ACE-I が糖尿病高血圧症患者に対して第一 に選択すべき降圧薬であるとして記載されている. これは、SMART 試験によって、ARB が、降圧作 用とは独立した腎保護作用を有することが確認され たためである.5) また, ARB は糖尿病高血圧症患者 に対して降圧作用ばかりでなく、動脈硬化症の進展 に係わるインスリン抵抗性改善作用をも期待して6) 投与される薬剤である. ACE-I は、ARB と同様に レニン・アンギオテンシン系に作用する降圧薬であ るが、ACE-Iは、ARBと比較して空咳の副作用の 発症が多いということが最近のメタアナリシスで報 告されている.7)

一方、糖尿病高血圧症患者に対する CCB 投与の有効性については、「糖尿病診療ガイドライン」において、ARB や ACE-I と同様に、インスリン感受性や心血管イベントの改善に関するエビデンスが報告されている。しかし、同ガイドライン40では、同患者に対して、ARB、ACE-I 及び CCB の 3 剤のうち、いずれの降圧薬が第一選択薬として適するかについては明示されていない。また、上記のガイドライン3,40では、境界型を含んだ糖尿病患者に対するARB と CCB との直接比較において、インスリン抵抗性の指標である homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)、脂質代謝及び体重変化などの作用に対するエビデンスは示されていない。

そこで、筆者らは、メタアナリシスの手法を用いて、境界型及び糖尿病患者に対する両薬剤の臨床試験の結果を整理・統合して解析する必要があると考え、同患者を対象として、ARBと CCBを2 群間で直接比較した論文の治療結果を集積して、両薬剤が HbA1c値、HOMA-IR、脂質代謝及び体重変化などの様々な臨床指標に与える影響について検討した。

方 法

1. 文献検索 MEDLINE (1966 年-2010 年 5 月), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane library 2010 年 3 月) 及び医学中央雑誌(1981 年 1 月-2010 年 7 月)を文献のデータベースとして用いた.

MEDLINE では、以下の検索式と検索用語を用いた。

- #1. calcium channel blockers [Mesh]
- #2. manidipine [Substance Name]
- #3. nifedipine [Mesh]
- #4. amlodipine [Mesh]
- #5. cilnidipine [Substance Name]
- #6. angiotensin II type 1 receptor blockers [Mesh]
- #7. irbesartan [Substance Name]
- #8. telmisartan [Substance Name]
- #9. valsartan [Substance Name]
- #10. losartan [Mesh]
- #11. candesartan cilexetil [Substance Name]
- #12. candesartan [Substance Name]
- #13. olmesartan medoxomil [Substance Name]
- #14. olmesartan [Substance Name]
- #15. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
- #16. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
- #17. #15 AND #16
- #18. clinical trial [ptyp]
- #19. #17 AND #18

ここで [Mesh] は Mesh Term であり、 [ptyp] は publication type である.

ただし、CCB については、糖尿病領域において臨床的エビデンスが豊富な 4 剤 ($\sharp 2 \sim \sharp 5$) を検索対象とした.

さらに、上記の電子データベースによる検索に加えて、「糖尿病診療ガイドライン」⁴⁾及び「CKD診療ガイドライン」⁸⁾の引用文献リストからハンドサーチを行った。研究内容については、必要に応じて、著者と連絡を取った。

2. 採択基準

1) 研究デザイン

ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) とした.

2) 対象患者

境界型及び糖尿病患者とした.

3) 介入

試験開始時において、ARB単剤と、その対照群を CCB 単剤にしている RCT を採択した. ただし、研究デザイン上(プロトコール上)全症例に対して、利尿薬が併用されていると考えられる RCT は本解析から除外した. また、少数の症例に対して、利尿薬が投与されている RCT については本解析に含むことにした.

4) 言語

制限はしなかった.

3. アウトカム

〈有効性の指標〉

HbA1c 値、収縮期血圧(SBP)値、拡張期血圧 (DBP) 値、総コレステロール(TC)値、中性脂肪(TG)値、high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 値、low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 値、インスリン抵抗性指標(HOMA-IR)、体重(BW)、body mass index(BMI)、腎機能(urinary albumin excretion、urinary protein excretion など)

なお、複数の期間のアウトカムがある場合は、初 回時のアウトカムを採集した.

- 4. データ抽出 採択基準に合致した論文の中から以下のデータを抽出した. 解析対象となる論文からのデータ抽出は,「方法」の項と「結果」の項で別々のフォームを用意して,同一人物が時間を空けて行った.
 - 1) 「方法」抽出項目
 - ①各試験の研究デザイン
 - ②各試験開始時のエントリー人数
 - ③薬剤投与量及び投与期間
 - ④各試験のアウトカムの有無
 - 2) 「結果」抽出項目
 - ①各試験開始時のエントリー人数
- ②各々のアウトカムにおける平均値の差及び標準 偏差
- 5. 論文の質の評価 解析対象になる論文の研究の質の評価については、下記に示す Jadad ら⁹のスコアリングシステムを用いて評価した。

⟨Jadad's score⟩

i. 試験はランダム化と記載されている.

(はい:1, いいえ:0)

ii. ランダム化の方法が記載されており、適切である。

(はい:1. いいえ:-1. 記載なし:0)

iii. 試験は二重マスクと記載されている.

(はい:1, いいえ:0)

iv. マスキングの方法が記載されており, 適切である.

(はい:1, いいえ:-1, 記載なし0)

v. 試験中止及び脱落例についての記載がある.

(はい:1. いいえ:0)

最高スコアを5点として、3点以上を質の高い研究とした. 本解析では、採択論文の参加人数が少なかったため、研究の質の低い研究も含め、すべての研究を統合した.

- **6.** 出版バイアス (publication bias) 評価 各 アウトカムにおける出版バイアスについて Funnel Plot¹⁰⁾ を用いて評価した. その際に, 連続変数を 取り扱った有効性のアウトカムについては, 対象に なる研究が 10 報以上の場合に Funnel Plot を用いた.
- 7. 統計解析(メタアナリシス) 解析するにあたり抽出された論文を各アウトカムに分類した.解析対象になる論文が1報の場合には統合を行わないことにした.複数の論文を統合する場合には,重み付け平均(weighted mean difference: WMD)を用いた.各研究のWMDとその95%信頼区間(confidence interval: CI)により有効性を評価した.

統合結果の不均一性(heterogeneity)を Q 検定 (p < 0.10 を有意とした)により評価した.不均一性が認められない場合($I^2 < 50$ %)には randomeffects model(DerSimonian-Laird 法)を用いた.なお,中等度の不均一性($I^2 > 40$ %)が認められた場合にはその理由を考えた.それ以上の不均一性($I^2 > 50$ %)が認められたアウトカムは調査対象から除外した.

サブグループ解析として、感受性分析(sensitive analyses)を行って、患者背景と統計モデルが各アウトカムに与える影響を調査した。

統計解析ソフトは, Cochrane Review Manager 5.0.24 を用いた. 有意差判定は, 危険率 5%で行った.

結 果

1. 検索結果 MEDLINE 検索の結果 287 報, CENTRAL 検索の結果 157 報, 医学中央雑誌検索の結果 88 報の研究論文が採択された. 各データベース間で重複して検索されている論文を除いた結果, 合計 389 報の論文が採択された. そのうち採択基準に合致する論文は 16 報であった (Table 1). 16 報のうち. 邦文の論文は 2 報^{17,25)}であった.

2. 論文の質の評価 Jadad のスコアが 3 点以上の質の高い論文は 5 報であった. 他の 11 報の同スコアは 2 点以下の質の低い論文であった (Table 1).

3. 主解析(メタアナリシス)

1) HbA1c 値

論文の検索終了時において、HbA1c 値を検討している論文は計 8 報得られた。統合可能と考えられたため (I^2 =49)、random-effects model で解析を行った。その結果、両薬剤の投与群間のHbA1c 値に有意差は認められなかった(WMD, 95% CI: -0.11, [-0.27, 0.05]; Fig. 1).

2) SBP 値

SBP 値を検討している論文は計 12 報得られた. 統合可能と考えられたため(I^2 <4%), CCB 投与 群において, SBP 値の有意な減少が認められた (WMD, 95% CI: 2.26, [0.92, 3.60]; Figs. 2a and 2b).

3) DBP 値

DBP 値を検討している論文は計 11 報得られた. 統合可能と考えられたため (I^2 <6%), CCB 投与 群において, DBP 値の有意な減少が認められた (WMD, 95% CI: 1.07, [0.03, 2.11]; Figs. 3a and 3b).

4) HOMA-IR

HOMA-IR を検討している論文は計 3 報得られた. 統合可能と考えられたため (I^2 <43%), ARB 投与群において、HOMA-IR の有意な減少が認められた (WMD, 95% CI: -0.69, [-1.19, -0.20]; Fig. 4).

5) TG 値

TG 値を検討している論文は計 5 報得られた. 統合可能と考えられたため ($I^2=0\%$), 両薬剤の投与群間の TG 値に有意差は認められなかった (WMD,

Table 1. Summary of Clinical Study for the Outcome between ARB Therapy and CCB Therapy

	BMI		I	+	I	I	I	I	ı	I	I	+	I	I	I	+	+
	BW	1	I	+	I	I	I	I	I	I	Ι	Ι	+	I	1	I	1
	HDL	ı	I	+	I	I	I	I	I	I	I	+	+	I	I	I	+
	TDT	1	I	+	I	I	I	I	I	I	I	+	+	ı	ı	+	+
	TG	Ι	I	+	I	I	I	I	I	I	I	+	+	I	I	+	+
	HbA1c SBP DBP HOMA-IR TG LDL	ı	I	+	I	I	I	I	I	I	I	+	I	I	+	I	I
	DBP	Ι	+	+	+	I	+	I	+	I	+	+	+	I	+	+	+
	SBP	1	+	+	+	I	+	+	+	I	+	+	+	I	+	+	+
	HbA1c	ı	+	+	Ι	Ι	Ι	+	I	+	Ι	Ι	+	I	+	+	+
Jadad's	score	3	33	4	7	4	7	-	7	7	7	7	_	4	2	-	-
Duration	(week)	mean 135	24	26(52 HOMA)	at least 12	24	26	at least 12	25	6	max 96	13	52	156	12	mean>57	25
Mean baseline	HbA1c(%)	8.1/8.2	8.7/8.7	6.2/6.1	6.9/0.7	6.8/2.6	6.3/6.5	7.6/7.8	not reported	6.5/6.7	8.9/8.9	not reported	7.1/7.7	7.1/7.0	7.2/7.2	7.3/7.1	6.5/6.3
Inclusion	criteria	T2DN, HT	T2DN	T2DM, HT	T2DN, HT	TIDN, HT	T2DM, HT	T2DN, HT	T2DN, HT	T2DN	T2DN, HT	IFG, IGT	T2DM, HT	T2DM, HT	T2DN	T2DM, HT	DM, HT
y drug	Dose (mg) CCB	amlodipine 2.5-10 mg	amlodipine 5-10 mg	nifedipine GITS 20 mg	amlodipine 2.5-10 mg	amlodipine 5-10 mg	amlodipine 2.5-10 mg	amlodipine ≧5 mg	amlodipine 5-10 mg	amlodipine	nifedipine-CR 20-40 mg	CCB	amlodipine 5 mg	amlodipine 5-10 mg	amlodipine 10 mg	amlodipine 2.5-5 mg	cilnidipine 5 mg
Study	Dose(mg) ARB	irbesartan 75-300 mg	valsartan 80-160 mg	telmisartan 40 mg	losartan 25-100 mg	candesartan 4-16 mg	candesartan 4-12 mg	losartan 50-100 mg	valsartan 80-160 mg	losartan 100 mg	candesartan 4-8 mg	losartan 25-100 mg	olmesartan 10 mg	candesartan 4-8 mg	losartan 100 mg	ARB	telmisartan 40 mg
Number of	ARB/CCB	219/267	169/163	28/28	48/48	12/14	20/20	14/5	73/80	14/13	40/20	33/32	35/35	100/109	20/19	46/58	22/20
Maching	Mashing	double	double	double	oben	double	oben	oben	not reported	not reported	single	not reported	oben	doube	not reported	oben	not reported
Study	design	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь	Ь
		200111)	2002^{12}	200413)	200514)	200515)	2006^{16}	2006^{17}	20075)	200718)	200719)	2008^{20}	2009^{21}	2009^{22}	200923)	2009^{24}	200925)
Deference	William	Lewis	Viberti	Derosa	Yasuda	Krimholtz	Iwashima	Okumura	SMART	Jin	Ogawa	Nishimura 2008 ²⁰	Miyashita	Baguet	Guo	Ikeda	Kato

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, BW: body weight, BMI: body mass index, P: parallel, double: double-blind, single: single-blind, open: open-label, T1DM: type 1 diabetes mellitus, T2DM: ype 2 diabetes mellitus, T1DN: type 1 diabetic nephropathy, T2DN: type 2 diabetic nephropathy, HT: hypertension, IFG: impaired fasting glucose, IGT: impaired glucose tolerance, GITS: gastrointestinal therapeutic system +: data was available,

Reference	ARB	CCB			Weight	WMD
	N	N	← ARB better	CCB better →	(%)	[95% CI]
Derosa 2004	58	58	_	<u> </u>	27.9	0.00 [-0.16, 0.16]
Guo 2009	20	19	-		34.1	-0.28 [-0.37, -0.19]
Ikeda 2009	46	58	•		0.2	-0.05 [-3.47, 3.37]
Jin 2007	14	13			12.1	-0.09 [-0.47, 0.29]
Kato 2009	22	20	•		0.7	-0.41 [-2.39, 1.57]
Miyashita 2009	35	35			6.3	-0.10 [-0.69, 0.49]
Okumura 2006	14	5	•		2.8	-0.30 [-1.24, 0.64]
Viberti 2007	169	163		-	16.0	0.10 [-0.21, 0.41]
Total	378	371	•		100.0	-0.11 [-0.27, 0.05]
Test for heterogeneity: Chi	² =0.02, P=0.06,	$I^2=49\%$				
Γest for overall effect: Z=1	1.30 (P=0.19)					
			-1 0		1	(%)

Fig. 1. Meta-analysis for HbA1c between ARB Treatment and CCB Treatment

N: number of total patients, \blacksquare : weighted mean difference (WMD) for HbA1c, and the size represents weight degree, \spadesuit : WMD and 95% confidence interval (CI) as combined in each trial, \leftarrow or \rightarrow : the value for 95% CI to exceed value of x-axis. Horizontal bars denote 95% CI.

Reference	ARB	CCB			weight	WMD
	N	N	← ARB better	CCB better →	(%)	[95% CI]
Derosa 2004	58	58		=	54.5	3.00 [1.54, 4.46]
Guo 2009	20	19			1.6	-0.69 [-11.28, 9.90]
Ikeda 2009	46	58	•	-	0.1	5.87 [-51.28, 63.02]
Iwashima 2006	20	20			3.6	-0.50 [-7.49, 6.49]
Kato 2009	22	20	•		0.1	-5.70 [-42.82, 31.42]
Miyashita 2009	35	35			3.0	8.00 [0.34, 15.66]
Nishimura 2008	33	32		-:	7.7	-3.30 [-8.00, 1.40]
Ogawa 2007	40	20		-	0.9	5.00 [-9.26, 19.26]
Okumura 2006	14	5	-		1.7	8.60 [-1.48, 18.68]
SMART 2007	73	80	_	-	9.4	2.10 [-2.13, 6.33]
Viberti 2007	169	163	-	-	10.6	2.00 [-1.96, 5.96]
Yasuda 2005	48	48	-		6.8	1.00 [-4.00, 6.00]
Total	578	558		♦	100.0	2.26 [0.92, 3.60]
Test for heterogeneity: Ch	i ² =11.49, P=0.40), I ² =4%				
Test for overall effect: Z=	3.31 (P=0.0009)	0				
		-2	20 0		20	(mmHg)

Fig. 2a. Meta-analysis for Systolic Blood Pressure (SBP) between ARB Treatment and CCB Treatment

N: number of total patients, \blacksquare : weighted mean difference (WMD) for SBP, and the size represents weight degree, \spadesuit : WMD and 95% confidence interval (CI) as combined in each trial, \leftarrow or \rightarrow : the value for 95% CI to exceed value of x-axis. Horizontal bars denote 95% CI.

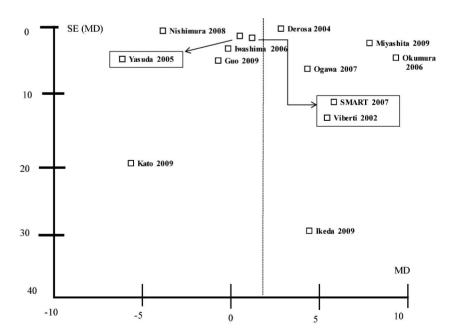


Fig. 2b. Funnel Plot, Systolic Blood Pressure
SE: standard error, MD: mean difference, □: the treatment effects from individual trials.

Reference	ARB	CCB			Weigt	WMD
	N	N	← ARB better	CCB better →	(%)	[95% CI]
Derosa 2004	58	58		₽-	40.1	1.00 [-0.36,2.36]
Guo 2009	20	19			5.1	-0.39 [-4.91, 4.13]
Ikeda 2009	46	58	+	-	→ 0.1	2.47 [-33.29, 38.23]
Iwashima 2006	20	20			3.0	0.90 [-5.04, 6.84]
Kato 2009	22	20	+	-	→ 0.2	0.90 [-23.12, 24.92]
Miyashita 2009	35	35			5.1	5.14 [0.64, 9.64]
Nishimura 2008	33	32		-	6.2	0.80 [-3.25, 4.85]
Ogawa 2007	40	20			1.3	-3.80 [-12.97, 5.37]
SMART 2007	73	80	-		10.8	2.02 [-0.99, 5.03]
Viberti 2007	169	163			20.4	2.00 [-0.10, 4.10]
Yasuda 2005	48	48		_0	7.8	-3.00 [-6.60, 0.60]
Total	564	553		♦	100.0	1.07 [0.03, 2.11]
Test for heterogeneity: Ch	i ² =10.69, P=0.3	8, I ² =6%		·		
Test for overall effect: Z=		**************************************				
		-	20)	20	(mmHg)

Fig. 3a. Meta-analysis for Diastolic Blood Pressure (DBP) between ARB Treatments and CCB Treatment

N: number of total patients, \blacksquare : weighted mean difference (WMD) for DBP, and the size represents weight degree, \spadesuit : WMD and 95% confidence interval (CI) as combined in each trial, \leftarrow or \rightarrow : the value for 95% CI to exceed value of x-axis. Horizontal bars denote 95% CI.

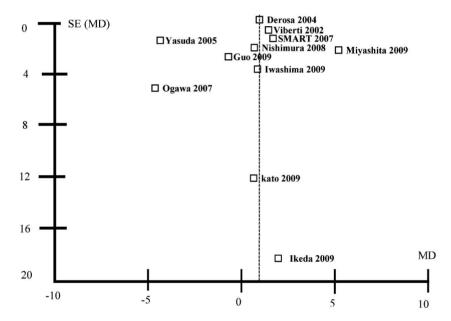


Fig. 3b. Funnel Plot, Diastolic Blood Pressure
SE: standard error, MD: mean difference, □: the treatment effects from individual trials.

Reference	ARB	CCB			Weight	WMD
	N	N	← ARB better	CCB better →	(%)	[95% CI]
Derosa 2004	58	58			21.0	0.00 [-0.90, 0.90]
Guo 2009	20	19	-		60.0	-0.77 [-0.99, -0.55]
Nishimura 2008	33	32			19.0	-1.20 [-2.17, -0.23]
Total	111	109			100.0	-0.69 [-1.19, -0.20]
Test for heterogeneity: Ch	ni ² =3.53, P=0.17,	$I^2=43\%$				
Test for overall effect: Z=	2.73 (P=0.0006)	6				
			-2 0	9	2	

Fig. 4. Meta-analysis for Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) between ARB Treatment and CCB Treatment

N: number of total patients, \blacksquare : weighted mean difference (WMD) for HOMA-IR, and the size represents weight degree, \spadesuit : WMD and 95% confidence interval (CI) as combined in each trial, \leftarrow or \rightarrow : the value for 95% CI to exceed value of x-axis. Horizontal bars denote 95% CI.

Reference	ARB	CCB				Weight	WMD
	N	N		← ARB better	CCB better \rightarrow	(%)	[95% CI]
Derosa 2004	58	58		-	_	63.9	1.00 [-15.02, 17.02]
Ikeda 2009	46	58	₩	-		→ 0.2	-11.80 [-322.27, 298.67]
Kato 2009	22	20	•	-		→ 0.4	-1.00 [-210.61, 208.61]
Miyashita 2009	35	35		-	-	29.8	8.00 [-15.47, 31.47]
Nishimura 2008	33	32		-		5.8	3.40 [-49.73, 56.53]
Total	194	203		•	>	100.0	3.19 [-9.61, 16.00]
est for heterogeneity: Ch	i ² =0.24, P=0.99,	I ² =0%					
est for overall effect: Z=	0.49 (P=0.62)						
			-75	0	(75	(mg/dL)

Fig. 5. Meta-analysis for Triglyceride (TG) between ARB Treatment and CCB Treatment

N: number of total patients, \blacksquare : weighted mean difference (WMD) for TG, and the size represents weight degree, \spadesuit : WMD and 95% confidence interval (CI) as combined in each trial, \leftarrow or \rightarrow : the value for 95% CI to exceed value of x-axis. Horizontal bars denote 95% CI.

Reference	ARB	CCB			weight	WMD
	N	N	← ARB better	CCB better →	(%)	[95% CI]
Derosa 2004	58	58	←		47.1	-6.00 [-13.37, 1.37]
Ikeda 2009	46	58	•	-	→ 0.7	5.26 [-66.26, 76.78]
Kato 2009	22	20			→ 0.4	-3.30 [-95.70, 89.10]
Miyashita 2009	35	35	-	-	→ 32.9	4.00 [-5.38, 13.38]
Nishimura 2008	33	32	-	-	→ 18.8	7.60 [-5.49, 20.69]
Total	194	203	-		100.0	-0.05 [-6.12, 6.01]
Test for heterogeneity: Ch	ni ² =4.52, P=0.34,	$I^2=11\%$		T		
Test for overall effect: Z=	0.02 (P=0.99)					
•			10	0	10	(mg/dL)

Fig. 6. Meta-analysis for Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) between ARB Treatment and CCB Treatment

N: number of total patients, \blacksquare : weighted mean difference (WMD) for LDL-C, and the size represents weight degree, \spadesuit : WMD and 95% confidence interval (CI) as combined in each trial, \leftarrow or \rightarrow : the value for 95% CI to exceed value of x-axis. Horizontal bars denote 95% CI.

Reference	ARB	CCB			Weight	WMD
	N	N	← ARB better	CCB better →	(%)	[95% CI]
Derosa 2004	58	58			68.5	0.70 [-0.82, 2.22]
Miyashita 2009	35	35	7	-	31.5	0.20 [-2.04, 2.44]
Total	93	93			100.0	0.54 [-0.71, 1.80]
Test for heterogeneity: Ch	ni ² =0.13, P=0.72,	I ² =0%				
Test for overall effect: Z=	0.85 (P=0.40)					
		-3	3	0	3	(kg)

Fig. 7. Meta-analysis for Body Weight (BW) between ARB Treatment and CCB Treatment

N: number of total patients, ■: weighted mean difference (WMD) for BW, and the size represents weight degree, ◆: WMD and 95% CI as combined in each trial, ← or →: the value for 95% confidence interval (CI) to exceed value of x-axis. Horizontal bars denote 95% CI.

95% CI: 3.19, [-9.61, 16.00]; Fig. 5).

6) LDL-C 値

LDL-C 値を検討している論文は計 5 報得られた. 統合可能と考えられたため ($I^2 < 11\%$), 両薬剤の投与群間の LDL-C 値に有意差は認められなかった(WMD, 95% CI: -0.05, [-6.12, 6.01]; Fig. 6).

7) 体重変化

BW 値を検討している論文は計 2 報得られた. 統合可能と考えられたため (I^2 =0%), 両薬剤の投与群間の BW 値に有意差は認められなかった (WMD, 95% CI: 0.54, [-0.71, 1.80]; Fig. 7).

8) BMI 値

BMI 値を検討している論文は計4報得られた.

統合可能と考えられたため (I^2 =0%), 両薬剤の投 与群間の BMI 値に有意差は認められなかった (WMD, 95% CI: 0.13, [-0.30, 0.56]; Fig. 8).

9) その他の有効性の検討

有効性について、TC 値及び HDL-C 値に対しても検討を行ったが、不均一性が認められたため (TC 値: I^2 =75%,HDL-C 値: I^2 =59%)、調査対象にならなかった。また、腎機能を検討している論文のうち、採択基準に合致するものは 1 報ずつ 11,14 であり統合はできなかった。

10) 感受性分析

感受性分析の結果を Table 2 に示す.

a) 他の統計モデルでの検討

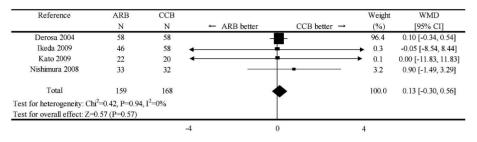


Fig. 8. Meta-analysis for Body Mass Index (BMI) between ARB Treatment and CCB Treatment

N: number of total patients, \blacksquare : weighted mean difference (WMD) for BMI, and the size represents weight degree, \spadesuit : WMD and 95% confidence interval (CI) as combined in each trial, \leftarrow or \rightarrow : the value for 95% CI to exceed value of x-axis. Horizontal bars denote 95% CI.

Fixed effects model Stratified analyses (HT) Outcome WMD (95%CI) $I^{2}(\%)$ WMD (95% CI) $I^{2}(\%)$ No. of studies 0.01(-0.13, 0.14)0 5 HbA1c -0.19(-0.26, -0.12)49 SBP 2.41 (1.24, 3.57) 4 2.91 (1.64, 4.18) 0 9 8 DBP 1.08(0.15, 2.01)6 0.88(-0.86, 2.61)26 43 HOMA-IR -0.75(-0.96, -0.54)not applicable 1 TG 3.19(-9.61, 16.0)3.18(-10.01, 16.38)0 0 4 LDL-C 11 -2.14(-7.90, 3.63)0 4 -0.55(-5.83, 4.72)

Table 2. Results of Sensitive Analyses

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, TG: triglyceride, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, BW: body weight, BMI: body mass index, HT: hypertension. I² indicates the level of heterogeneity.

0.54(-0.71, 1.80)

0.10(-0.34, 0.54)

0

0

各アウトカムに対して、fixed-effects model (Mantel-Haenszel 法) による解析を行った. その結果、CCB 投与群において、SBP 値と DBP 値に有意差が認められた(SBP 値; WMD、95% CI: 2.41、[1.24、3.57]、DBP 値; WMD、95% CI: 1.08、[0.15、2.01]). ARB 投与群で、HbA1c 値と HOMA-IR に有意差が認められた(HbA1c 値; WMD、95% CI: -0.19、[-0.26、-0.12]、HOMA-IR; WMD、95% CI: -0.75、[-0.96、-0.54]).

0.54(-0.71, 1.80)

0.13(-0.30, 0.56)

b) 層別化した患者背景の検討

BW

BMI

境界型及び糖尿病患者のうちで、患者背景を高血 圧症合併患者に絞って層別化分析をした. その結 果, 唯一 CCB 投与群で、SBP 値に統計学的有意差 が認められた(WMD, 95% CI: 2.91, [1.64, 4.18]). 両薬剤の投与群間の DBP 値に統計学的な有意差は 認められなかった (WMD, 95% CI: 0.88, [-0.86, 2.61]). HOMA-IR では、解析対象論文が 1 報¹³⁾の みとなり検討できなかった。他のアウトカムでは、 両投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

考 察

0

0

2

3

本研究では、境界型及び糖尿病患者に対する ARB と CCB の有効性を評価するために、randomeffects model 及び均一性を $I^2 < 50\%$ とした条件の下でメタアナリシスを行った、解析の結果、ARB 投与群による有意な HOMA-IR の減少と CCB 投与群による有意な SBP 値及び DBP 値の減少が認められた。一方、両薬剤投与群間の HbA1c 値、TG 値、LDL-C 値及び体重変化に統計学的な有意差は認められなかった。

さらに、今回の解析において、SBP 値、DBP 値、TG 値、LDL-C 値及び体重変化については、統合時に問題となる大きな不均一性($I^2>40\%$)は認められなかった。一方、HOMA-IR については、統計学的な有意差は認められたが、中等度の不均一性が同時に認められた($I^2=49\%$)。また、HbA1c 値に統計学的な有意差は認められなかったが、同程度の不均一性が認められた($I^2=43\%$)。HbA1c 値の不均一性においては、採択された論文のうち、

Derosa ら¹³⁾と **Guo** ら²³⁾のいずれか一方の論文を除 外した場合には、不均一性が認められなかった (Derosa らを除外: $I^2=5\%$, Guo らを除外: $I^2=0$ %). HbA1c 値における各研究の重み (weight) に 着目すると、Derosa らの研究で 27.9%, Guo らの 研究で34.1%であった.彼らの研究13,23)は、統合後 の HbA1c 値の測定誤差が、採択された他の研究と 比較しても少なく精度が高いために、weight の大 部分を占有したと考えられる. Guo らの研究では、 ARB の投与によって有意に HbA1c 値が減少した. Guo らは、この点の解釈については、不可解であ るとする一方で、彼の RCT 開始時における対象患 者の HbA1c 値が、他の大規模な研究26)と比較して 低かったことや薬剤投与期間の長さについて相違が あったことなどを理由として挙げている. HOMA-IR の評価では、採択された 3 報の論文^{13,20,23)}のう ち、Derosa らの論文を除外した場合には不均一性 が認められなかった ($I^2=0\%$). また、彼らの論 文13)のみが、薬剤の投与期間が52週であり、残り 2報の論文20,23)と比較して4倍以上の長さであっ た. さらに、ARBとCCBの両薬剤投与群間で、 HOMA-IR に統計学的な有意差が認められなかっ たこと13)も、残り2報の論文20,23)との相違点であっ た. 以上が、今回の不均一性に寄与したと考えられ る. 並びに、「Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions ver. 5.0.2」²⁷⁾では、「I²が 40%以上では不均一性が認められる」と記述されて いることから、今回の ARB 投与群で認められた HOMA-IR の有意差と、両薬剤投与群間で HbA1c 値に有意差が認められないという両方の結果を支持 することは難しいと考えられる.

主解析としてTC値とHDL値について randomeffects model による同様の検討を行ったが、両アウトカムで、統合時に大きな不均一性が認められた (I²>50%). そのため、両アウトカムを今回の調査対象から除外した. 採択基準に合致した Miyashita ら²¹¹の論文では、CCBの投与は、ARBの投与と比較して統計学的に有意ではないが、TC値と HDL値を減少させる傾向が示されている. 一方、Derosa らの論文では、ARBの投与は、CCBの投与と比較して、有意にTC値を減少させるが、HDL値では、両薬剤間で有意差がないという結果が示されている. すなわち、Miyashita らと Derosa らの論文

間での、両アウトカムの結果の不一致が、TC値とHDL値の不均一性に寄与したと考えられる.

本研究では、ARB と CCB の両薬剤の腎機能に対する有効性についても検討した. しかし, urinary albumin excretion と urinary protein excretion は、対象となる論文が一報ずつ^{11,14)}であったため、統合はできなかった. したがって、今回の RCT^{11,14)} の結果が、現時点での両薬剤の腎機能に対する有効性を評価する際の最良のエビデンスであると考えられる.

また、本研究では、サブグループ解析として2種 類の感受性分析を行った. 1種類目には、統計モデ ルの違いが各アウトカムへどのように影響するかを 検討する手段として、fixed-effects model を用いた. fixed-effects model による解析は、random-effects model と比較して、研究結果に対する信頼区間の幅 が狭くなり、統計学的な有意差が得られ易いことが 知られている. fixed-effects model による解析の結 果, CCB 投与群では、問題となる不均一性は認め られず (SBP 値: $I^2=4\%$, DBP 値: $I^2=6\%$), SBP 値及び DBP 値の有意な減少が認められた. 2 種類 目に、対象患者を高血圧症合併患者に層別化した感 受性分析を行った、その結果、CCB 投与群で、唯 - SBP 値のみが有意に減少した. 層別化解析で は、各アウトカムで問題となる不均一性は認められ なかった. 以上のサブグループ解析の結果から主解 析と同様、CCB 投与群は ARB 投与群と比較し て、有意に SBP 値を減少させることが再確認され た. 本解析の結果、CCB 投与群で、複数のアウト カムで統計学的な有意差が認められた. CCB 投与 群の内訳については、採択された全16報の論 文^{5,11-25)}のうちの4報^{13,19,20,25)}以外は、CCBをamlodipine とした論文であった. そのため、特に血圧 値で認められた有意差は、CCB の中でも血管選択 性が高い amlodipine による影響が顕著に現れた可 能性が考えられる. しかし, amlodipine には, イ ンスリン抵抗性を改善するという報告もあり.28) こ の作用が、両薬剤投与間で TG 値と LDL-C 値に有 意差はないという結果に、間接的な影響を与えたと も考えられる。また、このことから、現時点での医 学文献の電子データベース内において、今回の採択 基準を充足させる研究の多くが、CCB のうち amlodipine によるものであることが判明した. したが

って、今後は、amlodipine 以外の CCB で検討した 研究報告が待たれる.

今回、採択基準に合致した論文の質の評価に Jadad らのスケールを用いた。その理由は、本研究 に参加した調査人数は少なく、the Cochrane "risk of bias tool"²⁷⁾ を使用すると、バイアスの評価に偏りが生じる可能性と多大な時間が必要とされるからである。

メタアナリシスでは、研究を網羅的に集めること が最重要であるが、その収集過程で様々なバイアス の影響を受けることが知られている. 本研究では、 そのバイアスの1つである"出版バイアス"を考慮 して解析した. "出版バイアス"とは,「統計学的に 有意な結果を得た研究のほうが、統計学的に無効で ある結果が得られた研究に比べて学術誌に掲載され やすい」ということである. "出版バイアス"を評 価する視覚的な道具の1つとして、横軸に治療効果 を、縦軸に治療効果の精度をとった Funnel Plot が 知られている. Funnel Plot は, "出版バイアス"の 影響がない場合には、対称な逆漏斗型を描くとされ ている. 本研究では、未公表の研究を除外して公表 された論文のみについて解析した. そのため、各ア ウトカムに対して作成した Funnel Plot が非対称に なったと考えられる. 効果尺度として連続変数の差 を取り扱ったメタアナリシスでは、Funnel Plot を 適応させるには、10報以上の論文の統合が望まし いと考えられている.²⁷⁾ したがって、今回は、SBP 値と DBP 値以外のアウトカムについては、採択さ れた論文数が10報以下と少なかったので、Funnel Plot を用いて "出版バイアス" を検討することが できなかった. SBP 値と DBP 値に対する Funnel Plot では、縦軸上部に治療効果が大きい論文の集 積が認められた.一方、横軸の両隅に空白領域が生 じたが、その理由は、治療効果の小さい論文が多く 検出されなかったためと考えられる.

「糖尿病診療ガイドライン」では、高血圧症を合併した糖尿病患者に対して ARB, ACE-I 及び CCB の 3 剤のうち、いずれの降圧薬が第一選択薬として適するかについては明示されていない。他方、「高血圧治療ガイドライン 2009」では、同患者に対する第一選択薬として、ARB が推奨されている。しかし、今回の境界型を含むメタアナリシスでは、CCB 投与群は、SBP 値及び DBP 値を有意に減少

させ、両薬剤間において TG 値、LDL-C 値及び体 重変化のアウトカムについては統計学的な有意差は ないという結果が得られた.

以上、ARB と CCB の有効性を、境界型及び糖尿病患者に対してメタアナリシスで評価した。その結果、CCB 投与群では、ARB 投与群と比較して、SBP 値及び DBP 値を有意に減少させた。両薬剤投与間で TG 値、LDL-C 値及び体重変化については、統計学的な有意差は認められなかった。本研究結果が、CCB を投与される同患者の治療戦略の一助になることを期待する。

REFERENCES

- Alberti K. G., Zimmet P. Z., *Diabet. Med.*,
 15, 539–553 (1998).
- Kawamori R., Fujita T., Matsuoka H., Umemura S., Saito Y., *Diabetes Res. Clin. Pract.*,83, 241–248 (2008).
- 3) The Japanese Society of Hypertension. "Guidelines for the Management of Hypertension JSH 2009.": \http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0019/1/0019_G0000180_GL.html\rangle, cited 29 September, 2010.
- 4) "Evidence-based Practice Guideline for the Treatment of Diabetes in Japan," 2nd ed., ed. by The Japan Diabetes Society, Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 2007, pp. 157–182.
- 5) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T., Sawaguchi M., Maegawa H., Kashiwagi A., *Diabetes Care*, **30**, 1581–1583 (2007).
- 6) Lastra-Lastra G., Sowers J. R., Restrepo-Erazo K., Manrique-Acevedo C., Lastra-González G., Clin. Endocrinol., 71, 1-6 (2009).
- 7) Matchar D. B., McCrory D. C., Orlando L. A., Patel M. R., Patel U. D., Patwardhan M. B., Powers B., Samsa G. P., Gray R. N., *Ann. Intern. Med.*, **148**, 16–29 (2008).
- 8) "Evidence-based Practice Guideline for the Treatment of CKD 2009," ed. by Japanese Society of Nephrology, Tokyoigakusha Co., Ltd., Tokyo, 2009, pp. 87–104.
- Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D. J., Gavaghan D. J., McQuay H. J., Control. Clin. Trials, 17, 1 -12 (1996).
- 10) Egger M., Davey Smith G., Schneider M.,

- Minder C., BMJ, 315, 629-634 (1997).
- 11) Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R., Berl T., Pohl M. A., Lewis J. B., Ritz E., Atkins R. C., Rohde R., Raz I., N. Engl. J. Med., 345, 851-860 (2001).
- 12) Viberti G., Wheeldon N. M., MicroAlbumin Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators, *Circulation*, **106**, 672–678 (2002).
- 13) Derosa G., Cicero A. F., Bertone G., Piccinni M. N., Fogari E., Ciccarelli L., Fogari R., Clin. Ther., 26, 1228–1236 (2004).
- Yasuda G., Ando D., Hirawa N., Umemura S., Tochikubo O., *Diabetes Care*, 28, 1862–1868 (2005).
- 15) Krimholtz M. J., Karaliedde J., Thomas S., Bilous R., Viberti G., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **16**(Suppl. 1), S42–S47 (2005).
- Iwashima Y., Okada M., Haneda M., Yoshida T., Diabetes Res. Clin. Pract., 74, 8-14 (2006).
- 17) Okumura K., Nakano T., Yamamoto R., Suetsugu M., Matsumoto S., Wakabayashi S., Inukai Y., Matsumoto R., Takebayashi K., Aso Y., Inukai T., *Prog. Med.*, **26**, 2200–2206 (2006).
- 18) Jin H. M., Pan Y., Nephrol. Dial. Trasplant.,22, 1943–1949 (2007).
- Ogawa S., Takeuchi K., Mori T., Nako K., Tsubono Y., Ito S., *Hypertens. Res.*, 30, 325–334 (2007).
- 20) Nishimura H., Sanaka T., Tanihata Y., Naito T., Higuchi C., Otsuka K., *Hypertens. Res.*,

- **31**, 1611–1618 (2008).
- 21) Miyashita Y., Saiki A., Endo K., Ban N., Yamaguchi T., Kawana H., Nagayama D., Ohira M., Oyama T., Shirai K., *J. Atheroscler. Thromb.*, **16**, 621–626 (2009).
- 22) Baguet J. P., Asmar R., Valensi P., Nisse-Durgeat S., Mallion J. M., Vasc. Health Risk Manag., 5, 175–183 (2009).
- 23) Guo L. L., Pan Y., Jin H. M., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **24**, 1876–1883 (2009).
- 24) Ikeda H., Minamikawa J., Nakamura Y., Honjo S., Hamamoto Y., Wada Y., Nabe K., Koshiyama H., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **83**, 50–53 (2009).
- 25) Kato D., Sawai Y., Kanayama H., Inagaki K., Taki F., Sasaki H., Tokura Y., Tsukamoto H., Katada N., Ito M., *Prog. Med.*, **29**, 1393–1397 (2009).
- 26) Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D., Grunfeld J. P., Keane W. F., Kurokawa K., McGill J. B., Mitch W. E., Parving H. H., Remuzzi G., Ribeiro A. B., Schluchter M. D., Snavely D., Zhang Z., Simpson R., Ramjit D., Shahinfar S., J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst., 1, 328-335 (2000).
- 27) Cochrane Collaboration. "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 (updated September 2008),": \(\lambda \text{http://www.cochrane-handbook.org/}\rangle\), cited 29 September, 2010.
- 28) Ersoy C., Imamoğlu S., Budak F., Tuncel E., Ertürk E., Oral B., *Indian J. Med. Res.*, **120**, 481–488 (2004).