

# Web資料2

Part 1 降圧剤の予後への影響(RCT,観察研究)

Part 2 ARB使用とがん増加、敗血症死亡増加

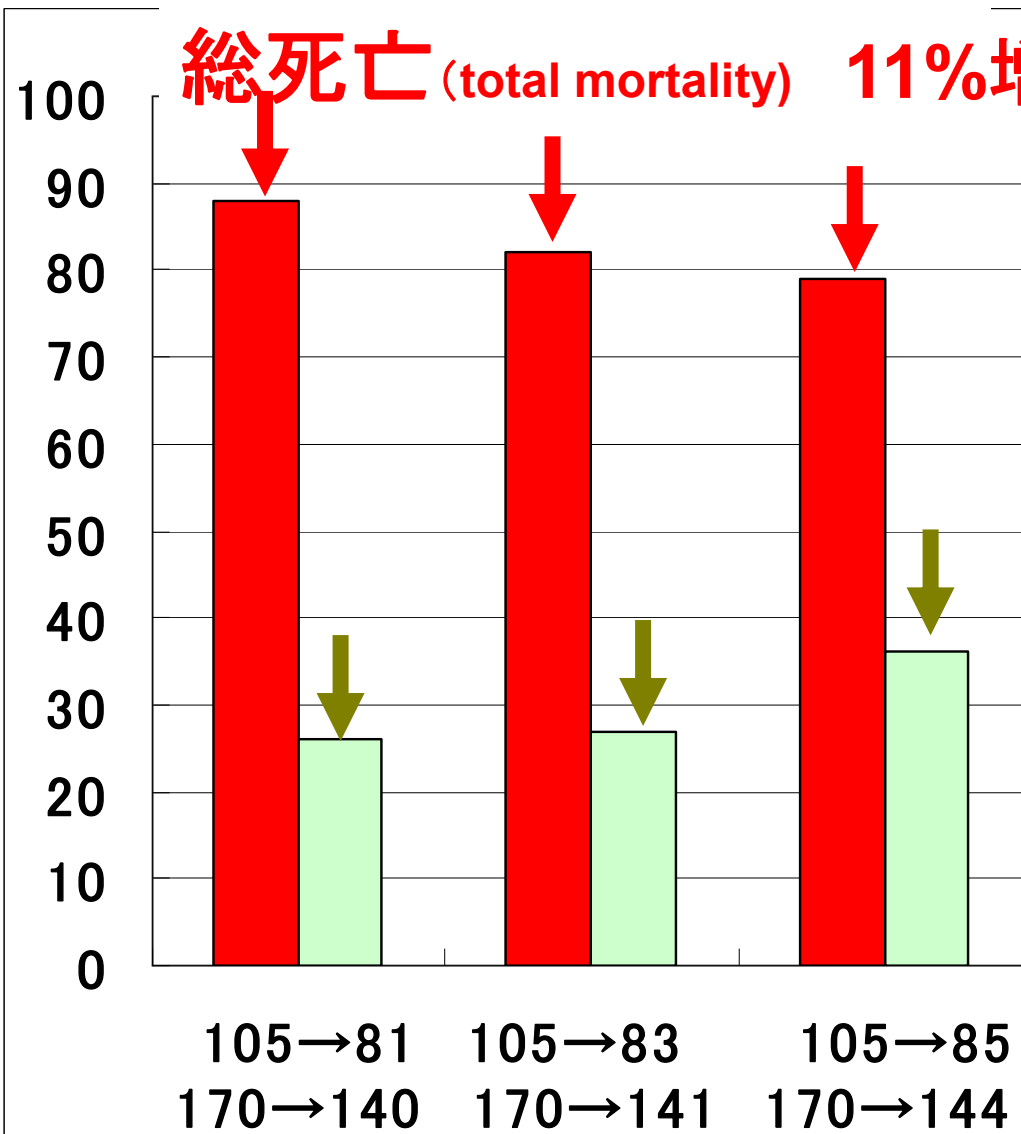
2019. 9. 1

薬のチェック編集委員会

# Part 1

## 降圧剤使用の予後への影響 (RCT, 観察研究)

図 HOT研究（国際基準の根拠となったデータ）



目標：80未満 — 85未満 — 90未満

**総死亡 (total mortality) 11%増 (確率70%)**

心筋梗塞罹患が  
10%減れば、  
総死亡が11%  
増えても  
意味ありか？

心筋梗塞罹患  
10%減 (確率95%)

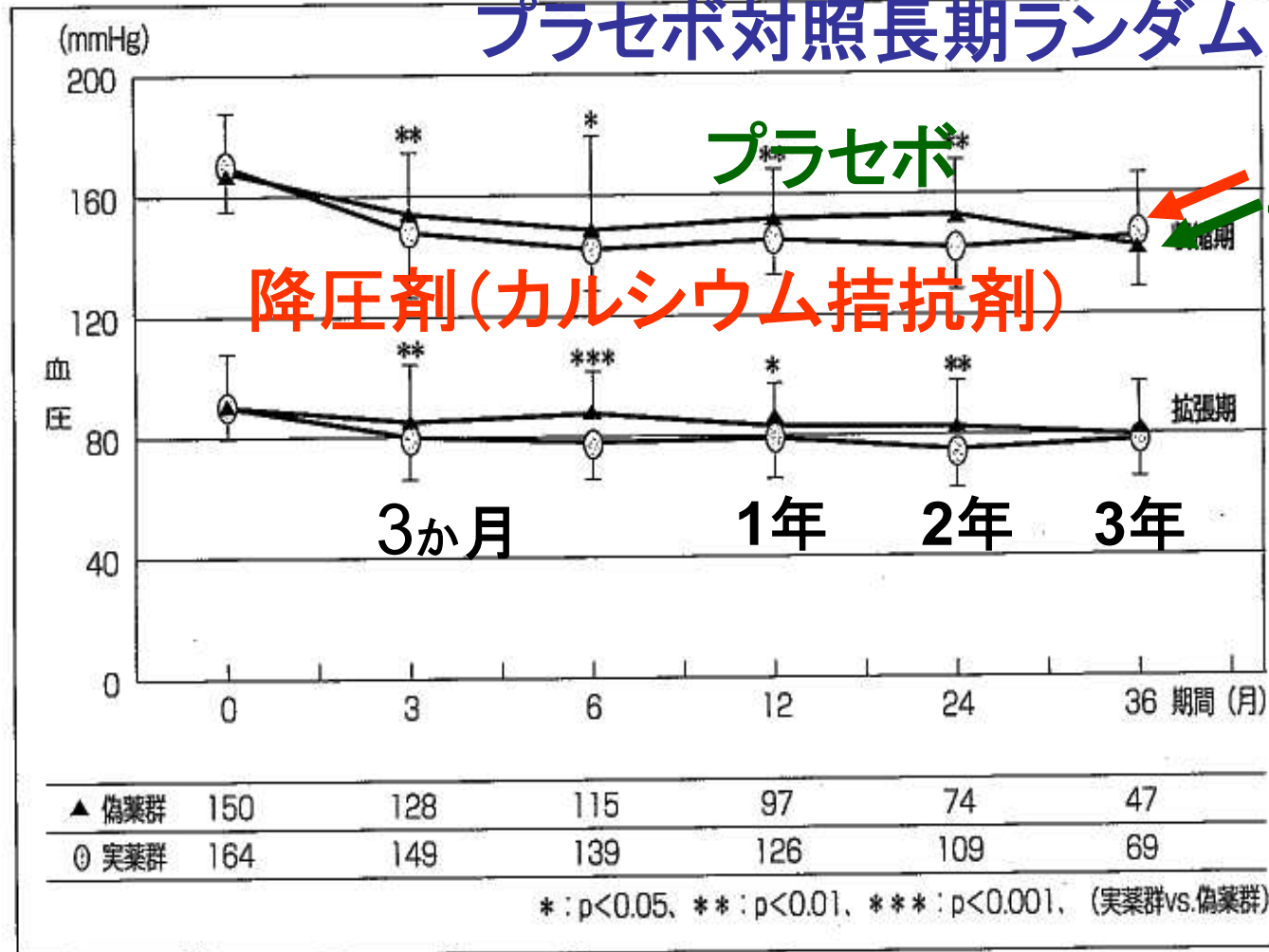
# 降圧剤の効果は ???

JATE研究(日本で実施された、唯一の

■図2 血圧の推移

(数字は各時点における症例数を示す)

プラセボ対照長期ランダム化比較試験)



降圧剤  
プラセボ

3年目では  
プラセボ群  
が降圧剤群  
より低下

■表1

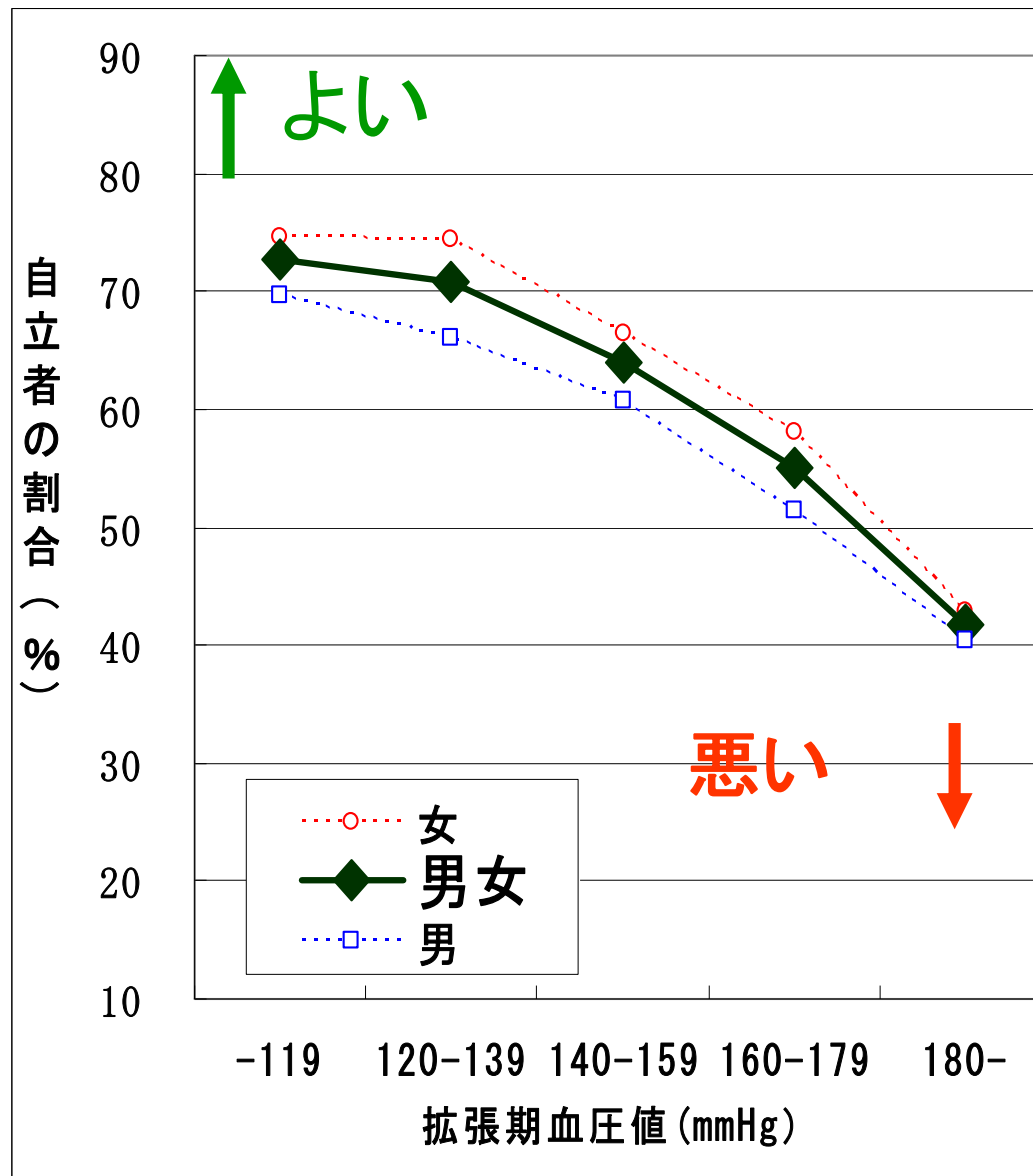
	降圧剤	プラセボ
観察数	164	150
脳こうそく	8★	5
一過性脳虚血発作	1	1
心筋梗塞	2	2★
悪性新生物	9	2
その他偶発症	5	3
合計	25 (23.8%)	13 (14.3%)

◆統計学的に有意な関連あり **5.5%vs1.3%オッズ比4.30 (P=0.0455 )**

★それぞれ、一人ずつ死亡例があった。

※プラセボ群に心疾患例として入れられていた2例は、上室性期外収縮の連発と心房細動であり、特別重大な事故としては扱えないので除外したが、これを入れてもまだ降圧剤群の事故の方

# 収縮期血圧値と14年後の自立割合



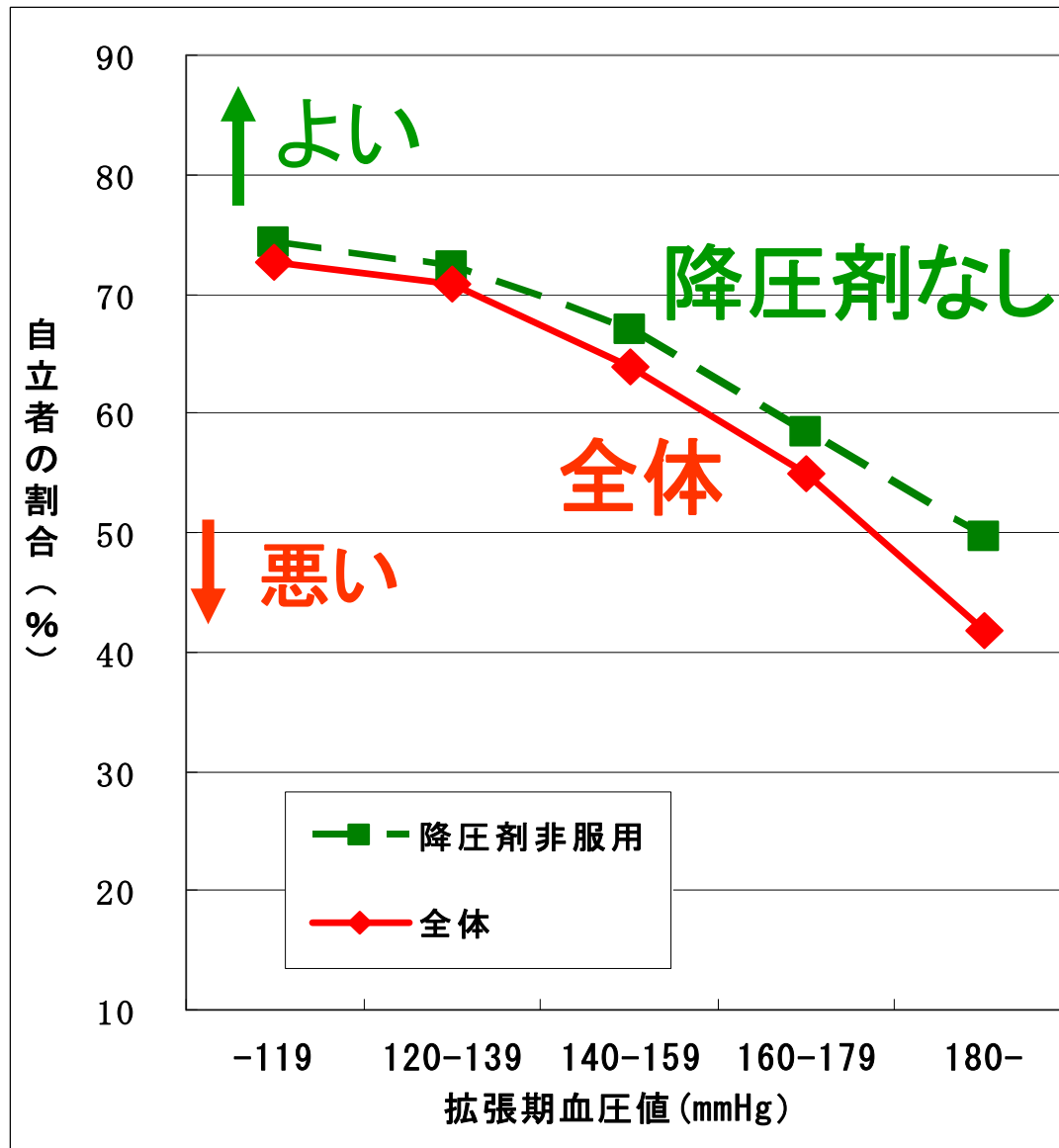
## NIPPON研究より

(降圧剤服用者＋非服用者の合計、全年齢)

これだけをみると、  
収縮期血圧が  
高いほど危険  
との印象が  
残る?-----

裏はないの  
かな? ----

## 収縮期血圧値と14年後の自立割合(2)



NIPPON研究より  
(降圧剤非服用者 vs  
合計、全年齢)

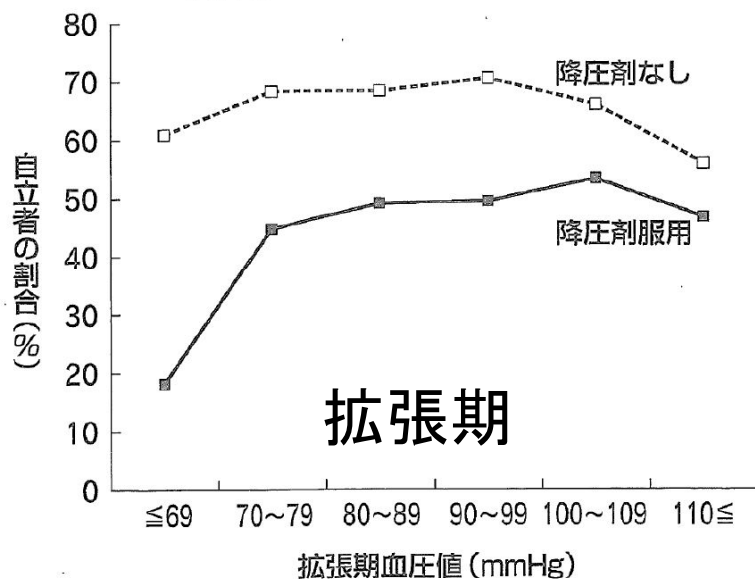
あれれ？  
降圧剤なしが  
全体よりも  
よいぞ？

ということは、  
服用した方が  
悪いのでは？？

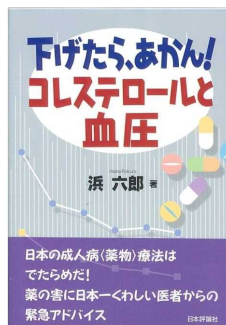
計算してみよう

# NIPPON 研究14年後の降圧剤有無別自立度まとめ

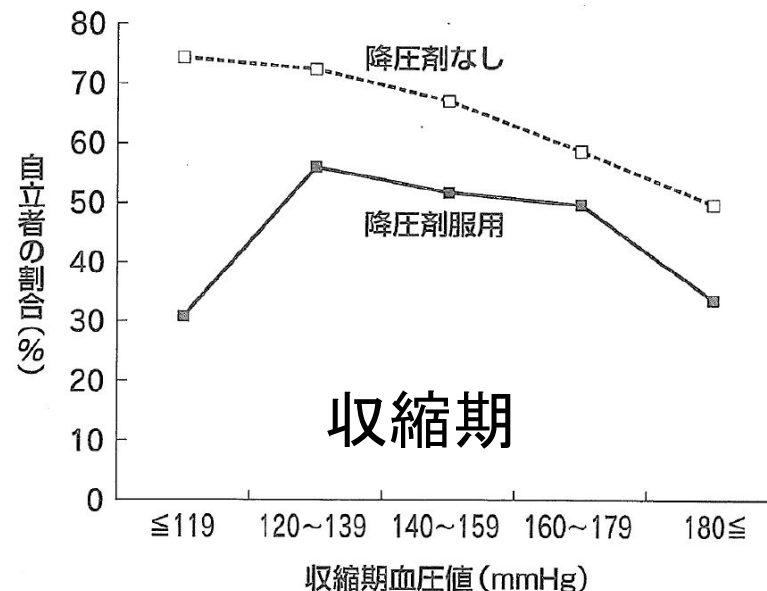
a. 拡張期血圧値と自立割合 (男女合計)



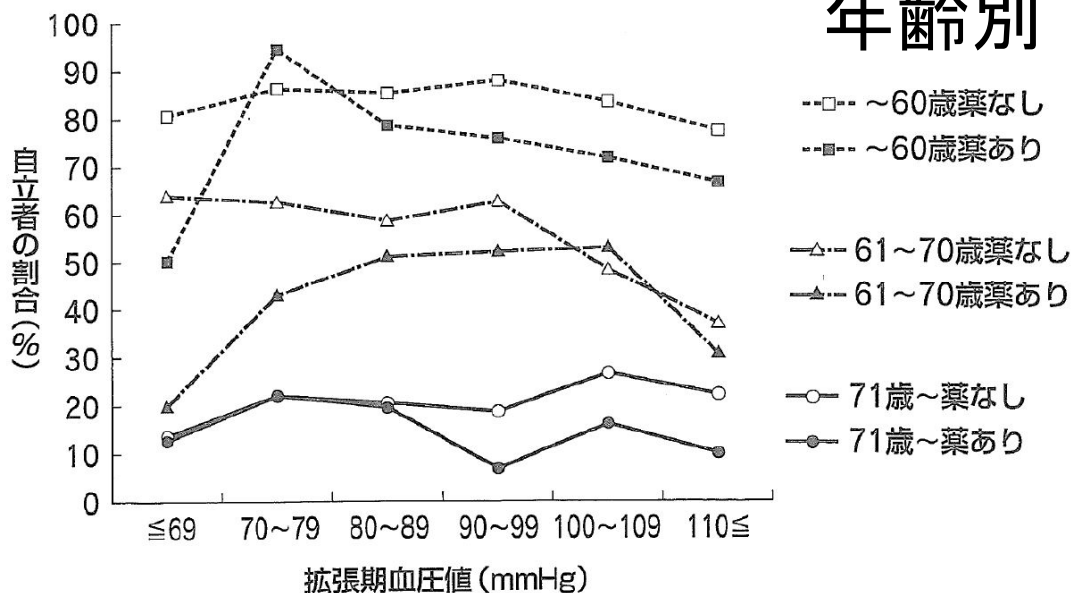
全年齢



a. 収縮期血圧値と自立割合 (男女合計)

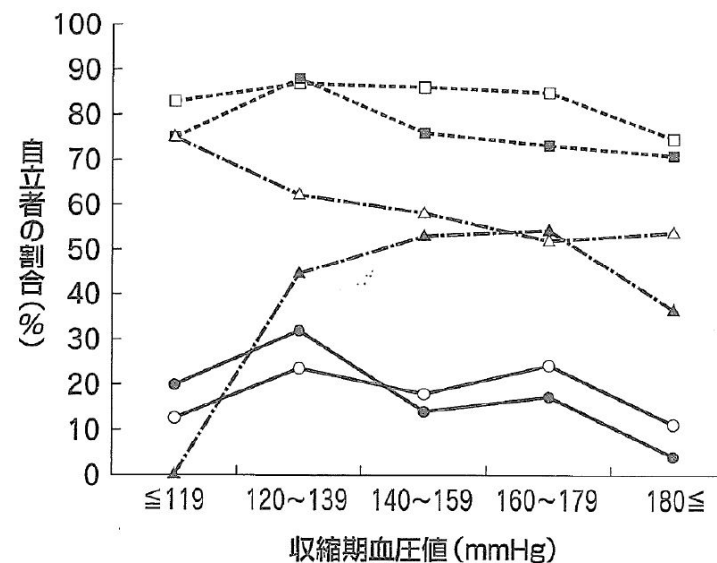


b. 年齢別にみた拡張期血圧値と自立割合 (男女合計)



年齢別

b. 年齢別にみた収縮期血圧値と自立割合 (男女合計)





# 370人を厳格治療すると、緩和治療より 年間1人余計死亡の可能性: JATOSより

JATOS Study Group. Hypertens Res. 2008 Dec;31(12):2115-27.

- 対象: 収縮期圧160mmHg以上の高齢者(65~85歳)4418人
- 介入: Ca拮抗剤 厳格介入群 vs 緩和介入群

厳格群140未満を目標 緩和群: 140~160未満目標

追跡期間: 2年間、判定PROBE法 (prospective, randomized, open-label study with blinded assessment of endpoints)

**厳格群** 171.6±9.7(89.1±9.5) ⇒ **135.9(74.8)** mmHg,

**緩和群** 171.5±9.8(89.1±9.5) ⇒ **145.6(78.1)** mmHg

# 脳血管疾患罹患患者数(厳格群52人vs緩和群49人)

心筋梗塞など心および血管疾患罹患患者数(26人vs28人)

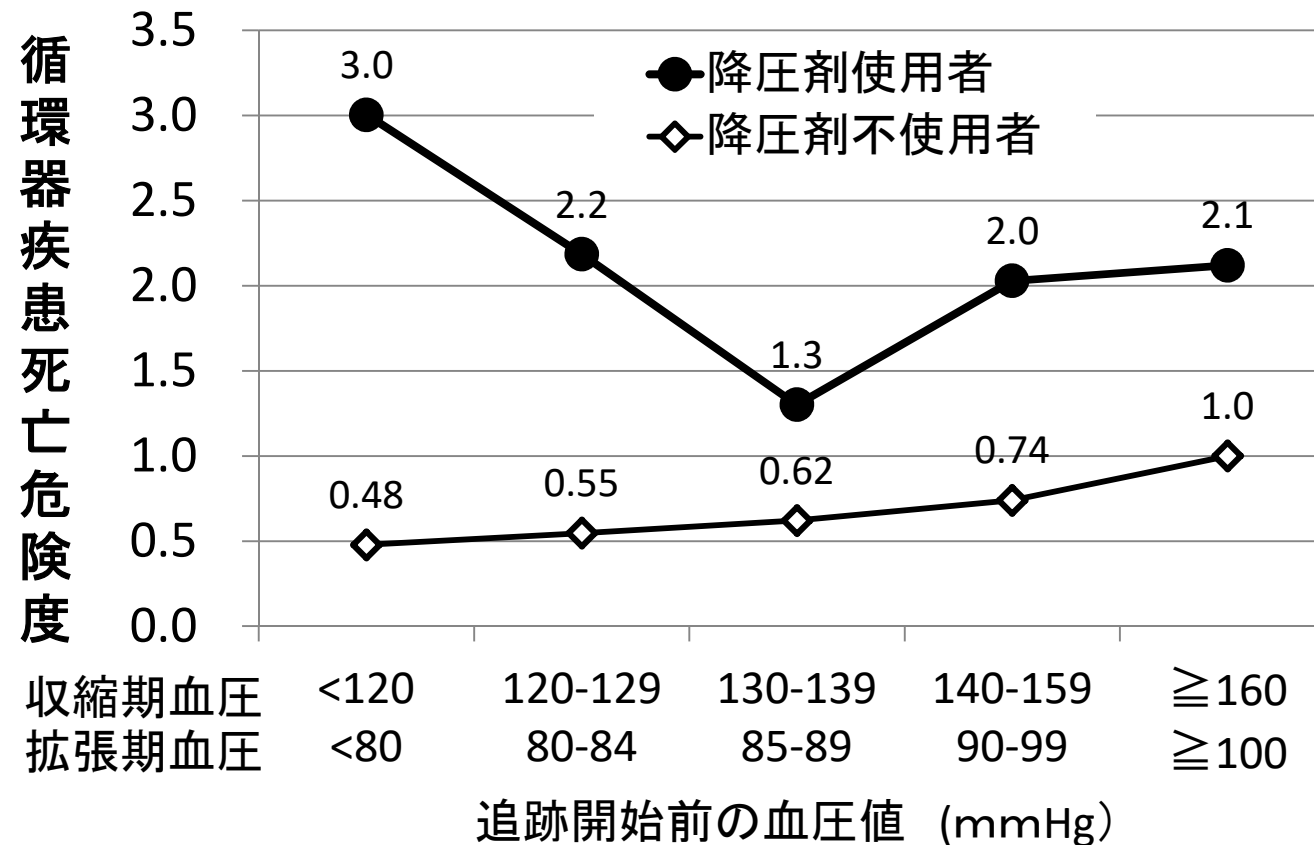
主エンドポイント(脳血管疾患/心・血管疾患, 腎不全の罹患およびそれらによる死亡と突然死: 86人vs86人) 差なし

# **総死亡: 厳格群54人, 緩和群42人 (p=0.22)**

死亡のNNTH(Number Needed to treat to Harm)は年間

約370⇒370人に厳格療法で毎年1人がよけい死亡する可能性

## 降圧剤使用者と不使用者の循環器疾患死亡率の比較



Yamagishi K et al.  
J Hypertens. 2019;  
37(7):1366-1371  
のデータより作図

降圧剤使用群で最も危険度の低い群(130-139/80-85)の危険度が、降圧剤不使用者で最も高い血圧群(160/100以上)の危険度よりも30%高く(1.3倍)、降圧剤を使用して130/85未満だった人は2.2倍、120/80未満の人は3倍、危険である可能性がある。

降圧剤不使用群の循環器疾患死亡危険度は、130-139/85-89群を基準として、性・年齢など7項目の危険因子を調整したハザード比を、血圧が最高値群を1とした危険度に計算し直したもの。薬剤使用群の危険度は、不使用群と同様に計算した調整ハザード比に、基準血圧群の粗死亡率の比(降圧剤使用者群/不使用者群)を乗じたもの。

## Part 2

ARB使用とがん増加、  
敗血症死亡増加

# Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials

**Summary** Ilke Sipahi, Sara M Debanne, Douglas Y Rowland, Daniel I Simon, James C Fang *Lancet Oncol* 2010; 11: 627-36

**Background** Angiotensin-receptor blockers (ARBs) are a widely used drug class approved for treatment of hypertension, heart failure, diabetic nephropathy, and, recently, for cardiovascular risk reduction. Experimental studies implicate the renin-angiotensin system, particularly angiotensin II type-1 and type-2 receptors, in the regulation of cell proliferation, angiogenesis, and tumour progression. We assessed whether ARBs affect cancer occurrence with a meta-analysis of randomised controlled trials of these drugs.

**Methods** We searched Medline, Scopus (including Embase), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and the US Food and Drug Administration website for studies published before November, 2009, that included any of the seven currently available ARBs. Randomised controlled trials with an ARB given in at least one group, with a follow-up of at least 1 year, and that enrolled at least 100 patients were included. New-cancer data were available for 61 590 patients from five trials. Data on common types of solid organ cancers were available for 68 402 patients from five trials, and data on cancer deaths were available for 93 515 patients from eight trials.

**Findings** Telmisartan was the study drug in 30 014 (85·7%) patients who received ARBs as part of the trials with new cancer data. Patients randomly assigned to receive ARBs had a significantly increased risk of new cancer occurrence compared with patients in control groups (7·2% vs 6·0%, risk ratio [RR] 1·08, 95% CI 1·01–1·15;  $p=0\cdot016$ ). When analysis was limited to trials where cancer was a prespecified endpoint, the RR was 1·11 (95% CI 1·04–1·18,  $p=0\cdot001$ ). Among specific solid organ cancers examined, only new lung-cancer occurrence was significantly higher in patients randomly assigned to receive ARBs than in those assigned to receive control (0·9% vs 0·7%, RR 1·25, 1·05–1·49;  $p=0\cdot01$ ). No statistically significant difference in cancer deaths was observed (1·8% vs 1·6%, RR 1·07, 0·97–1·18;  $p=0\cdot183$ ).

4年間143人を治療すると、1人ががんができる、  
10万人当たり2240人がん発症

**Findings** Telmisartan was the study drug in 30 014 (85·7%) patients who received ARBs as part of the trials with new cancer data. Patients randomly assigned to receive ARBs had a significantly increased risk of new cancer occurrence compared with patients in control groups (7·2% vs 6·0%, risk ratio [RR] 1·08, 95% CI 1·01–1·15;  $p=0\cdot016$ ). When analysis was limited to trials where cancer was a prespecified endpoint, the RR was 1·11 (95% CI 1·04–1·18,  $p=0\cdot001$ ). Among specific solid organ cancers examined, only new lung-cancer occurrence was significantly higher in patients randomly assigned to receive ARBs than in those assigned to receive control (0·9% vs 0·7%, RR 1·25, 1·05–1·49;  $p=0\cdot01$ ). No statistically significant difference in cancer deaths was observed (1·8% vs 1·6%, RR 1·07, 0·97–1·18;  $p=0\cdot183$ ).

# ARBと発がんリスク-メタアナリシス

[Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials](#). Sipahi I et al Lancet Oncol. 2010 Jul;11(7):627-36. Epub Jun 11.

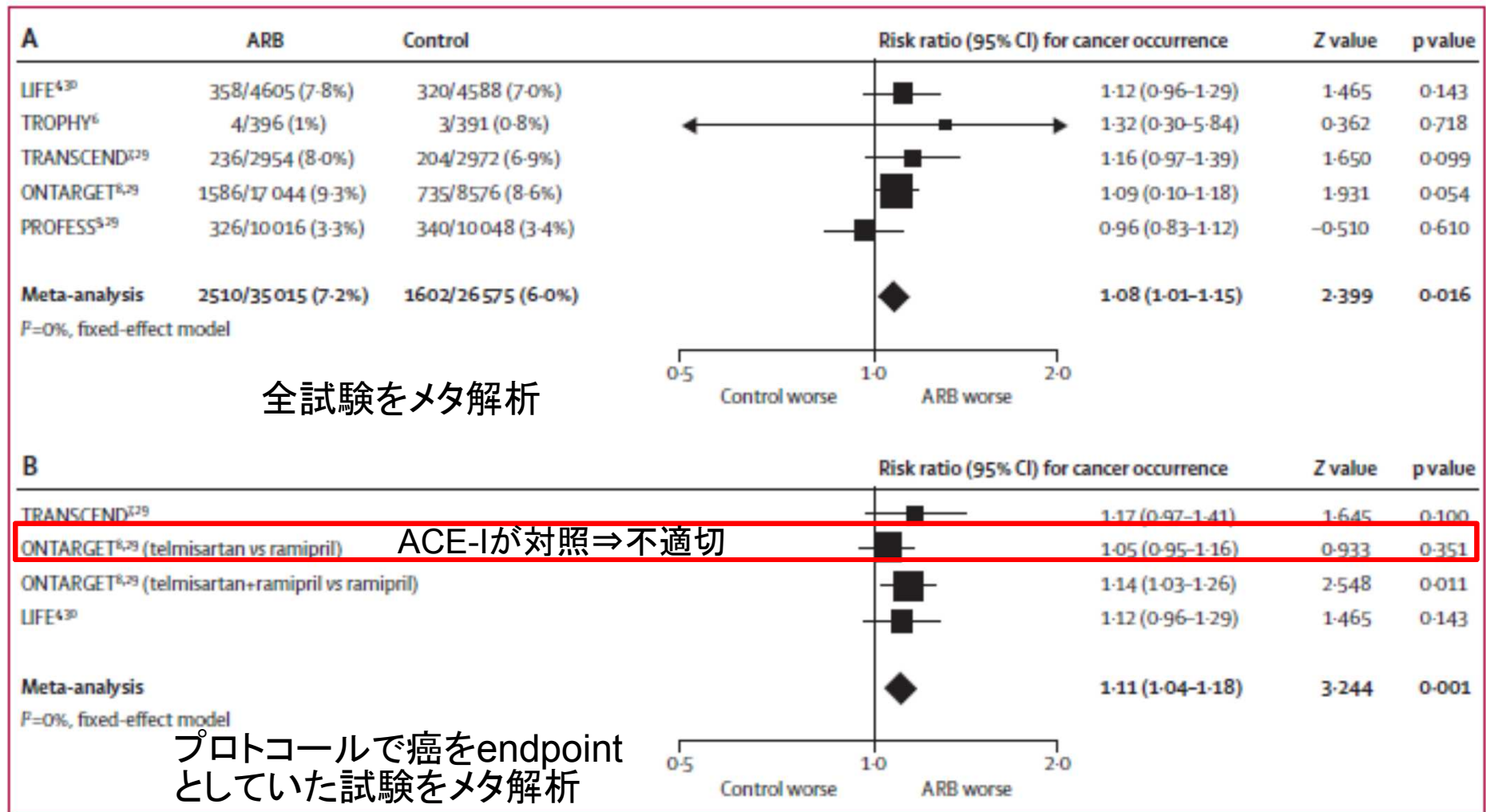
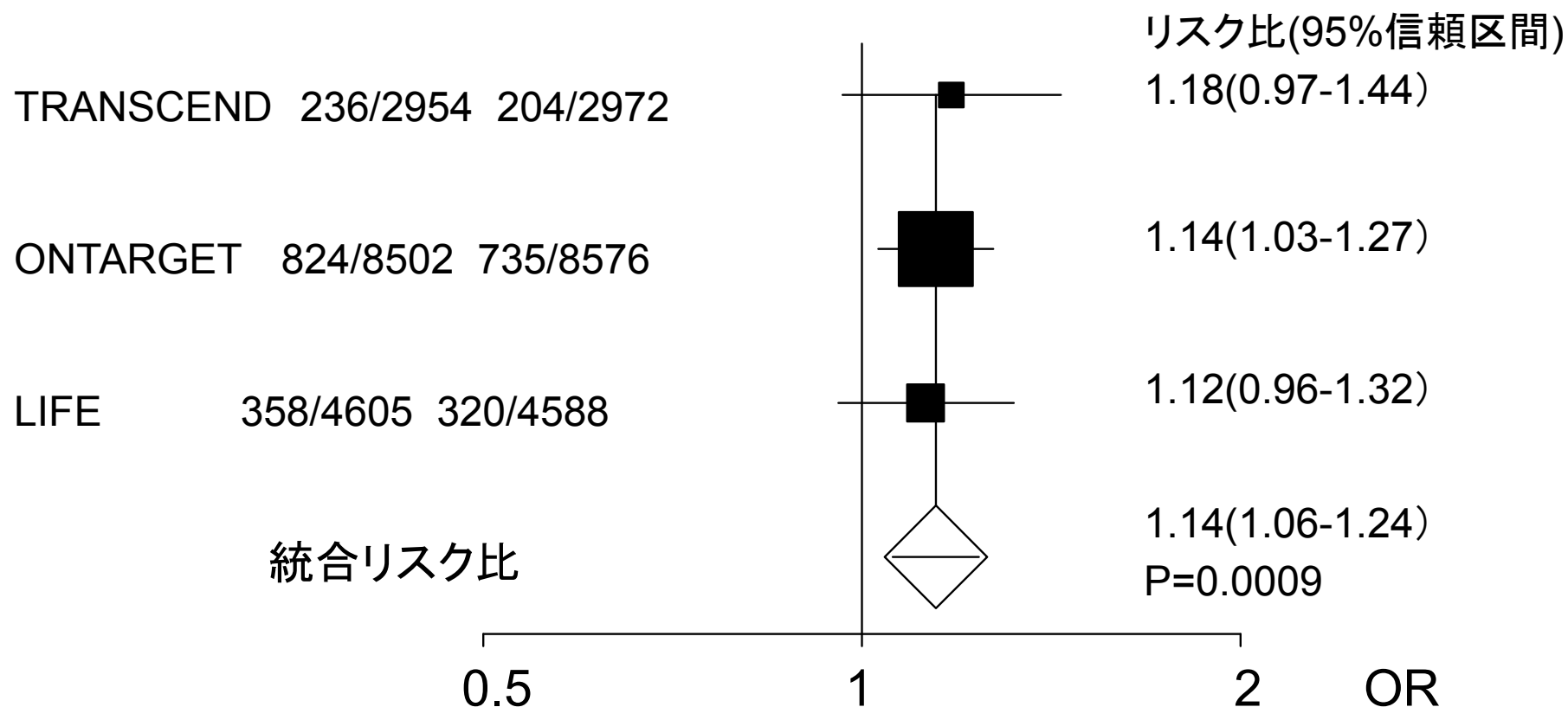


Figure 3: Cancer occurrence reported in all included trials of angiotensin-receptor blockers (A) and trials in which cancer was a prespecified endpoint (B)\*  
ARB=angiotensin-receptor blocker. \*To obtain the meta-analytic risk ratio, hazard ratios from the ONTARGET and TRANSCEND trials were combined with the risk ratio from the LIFE trial.

## 1:ARBと **がん発症**リスク:メタ解析の再分析結果

がん発症を**プロトコール**でエンドポイントとあらかじめ設定し,**プラセボ(相当)の対照**と比較したRCTのメタ解析。TRANSCENDはプラセボとテルミサルタン比較、ONTARGETは“テルミサルタン+ランピリル”と“ランピリル”の比較。LIFEはロサルタンとアテノロール( $\beta$ ブロッカー)との比較。この3件をRandom Effectでメタ解析して得たリスク比(RR)。

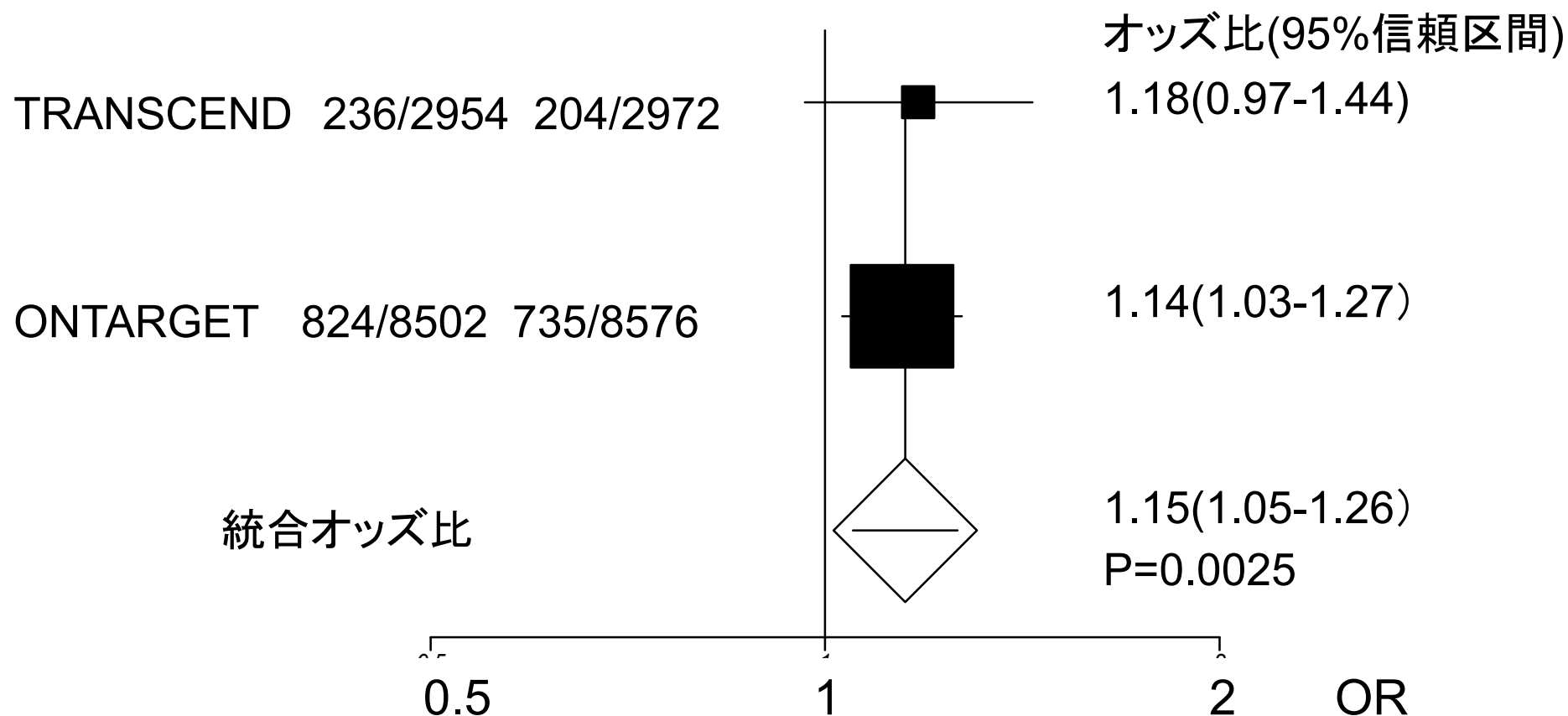


原出典:TIP誌2010年7月号を参照

$I^2 = 0\%$  (95% CI = 0%-72.9%)

## 2: ARBとがん発症リスク:メタ解析の再分析結果

がん発症を**プロトコル**でエンドポイントとあらかじめ設定し、**プラセボ(相当)の対照**と比較したRCTを用いた場合。プラセボ(相当)をより厳密に解釈し、βブロッカーが対照のLIFEを除きTRANSCENDとONTARGETの2件をRandom Effectでメタ解析して得たリスク比(RR)。

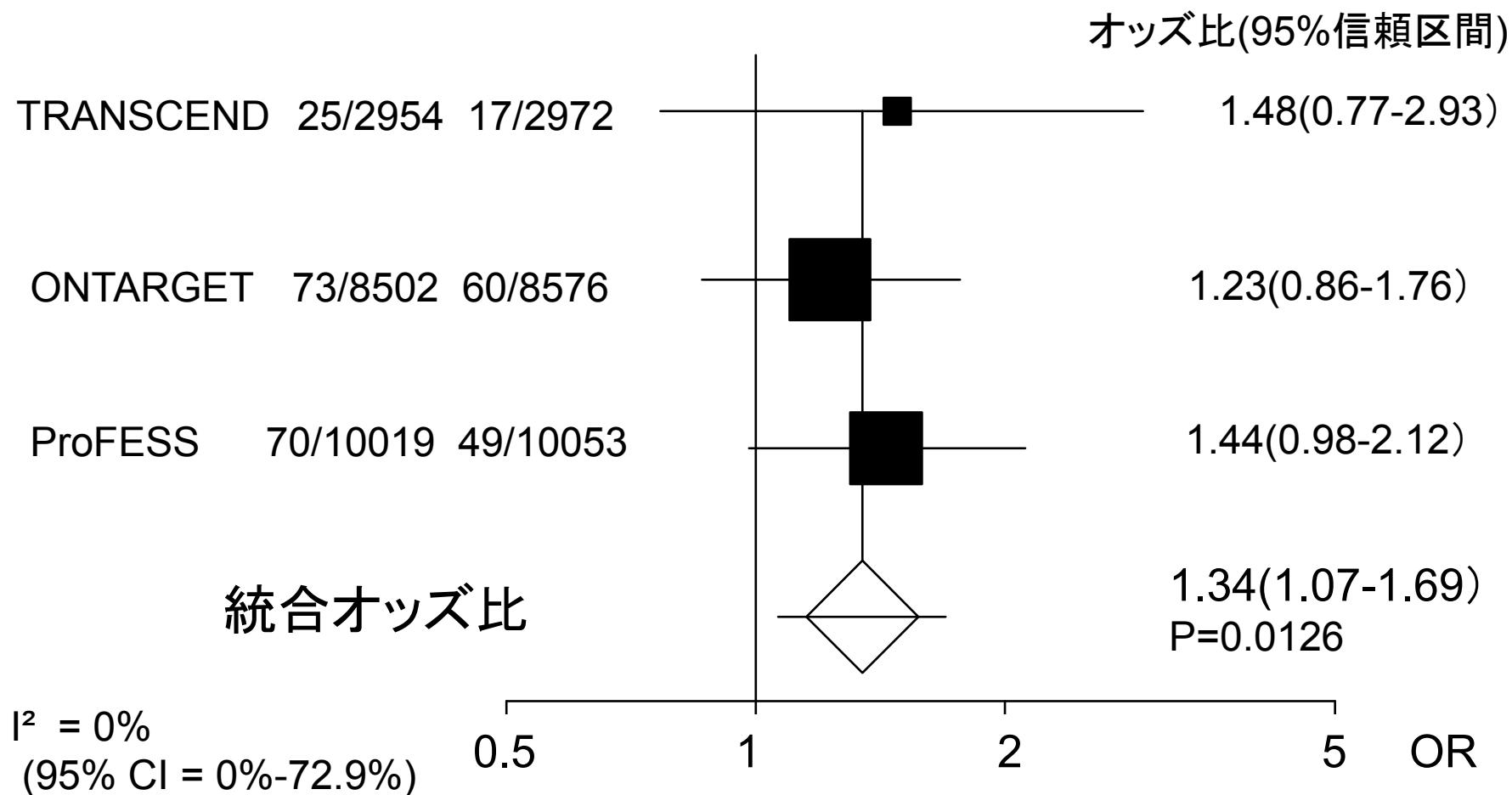


原出典:TIP誌2010年7月号を参照

### 3: ARBの敗血症感染リスク:

プラセボ(相当)を対照としたRCTのメタ解析結果

PRoFEESはプラセボを対照としたテルミサルタンのRCT。TRANSCENDとONTARGETについては附録1参照。Random effectsによるリスク比のメタ解析結果。



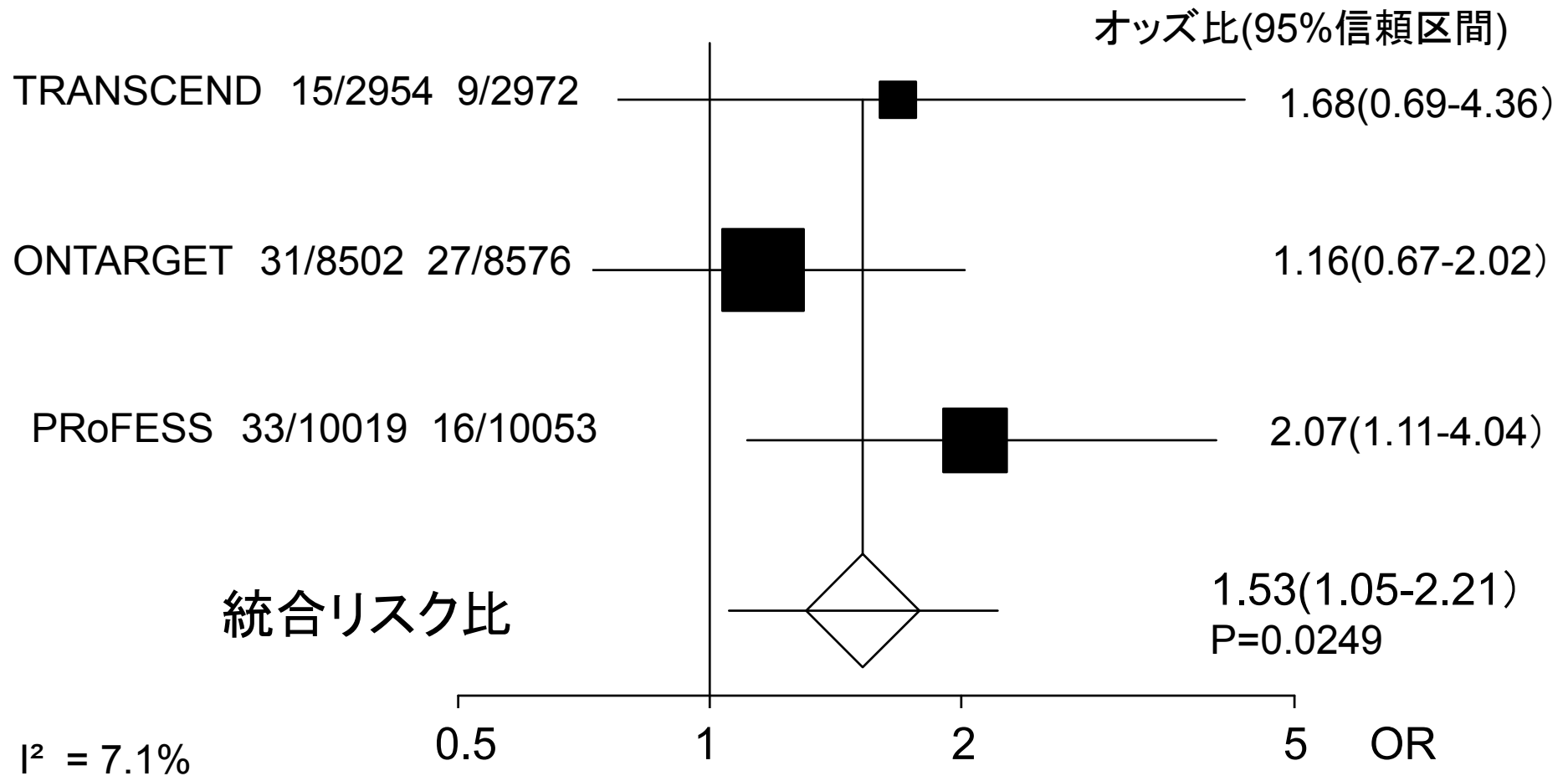
原出典: TIP誌2010年7月号を参照



## 4: ARBと敗血症死亡リスク:

### プラセボ(相当)を対照としたRCTのメタ解析結果

PRoFEESはプラセボを対照としたテルミサルタンのRCT。TRANSCENDとONTARGETについては附録1参照。Random effectsによるリスク比のメタ解析結果。



原出典: TIP誌2010年7月号を参照

# アンジオテンシンII は血圧上昇に加え、 末梢動脈に炎症・血管新生 —ARBは、それを抑制する—

- In addition to regulating blood pressure, angiotensin II (Ang II) exerts powerful pro-inflammatory effects in hypertension through stimulation of its AT(1) receptors, most clearly demonstrated in peripheral arteries and in the cerebral vasculature. Administration of Ang II receptor blockers (ARBs) decreases hypertension-related vascular inflammation in peripheral organs.
- Benicky J, Sánchez-Lemus E, Pavel J, Saavedra JM. [Anti-inflammatory effects of angiotensin receptor blockers in the brain and the periphery.](#) Cell Mol Neurobiol. 2009 Sep;29(6-7):781-92. Epub 2009 Mar 4. Review.

これら、降圧剤が不要で害を示すデータが、すべてガイドラインでは考慮されていない。



なぜこのようなことが起きるのか？