

47 電子血圧計を用いた客観的な高血圧治療に関する研究：多施設前向き無作為オープン結果遮蔽試験(Hypertension Objective Treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) HOMED-BP 研究

研究代表者名： 三浦幸雄²

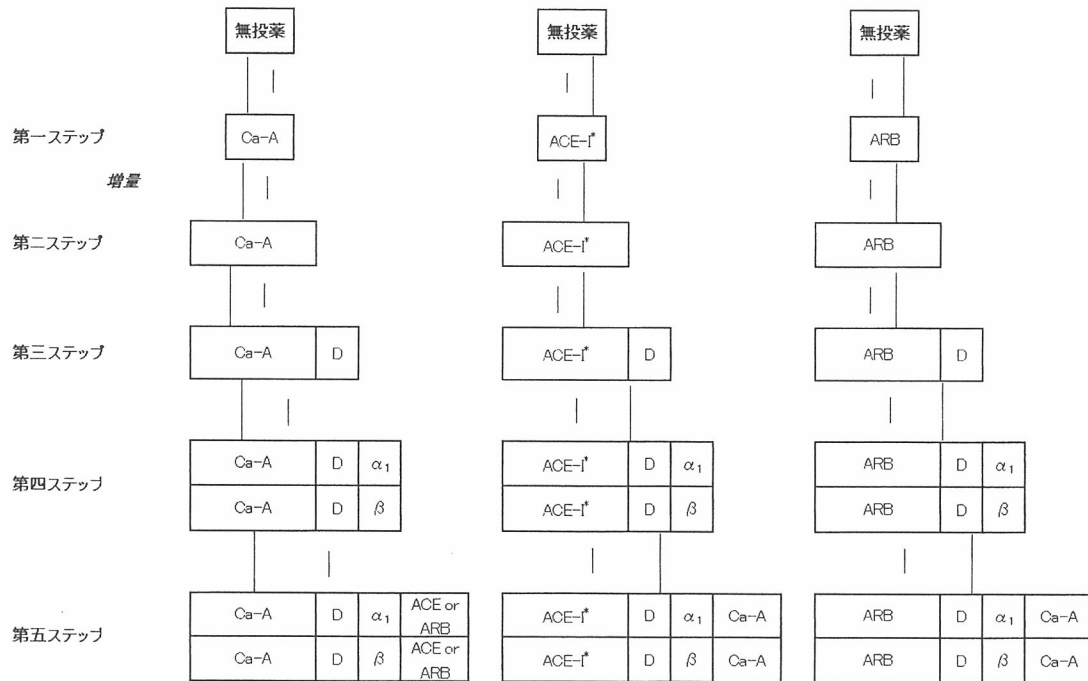
共同研究者名： 今井 潤¹、藤原 亨¹、大久保孝義¹、橋本潤一郎¹、西村拓也¹、松原光伸¹、寶澤篤³、青木洋平¹

施設名： 東北大学大学院医学・薬学研究科¹、宮城社会保険病院²、東北大学大学院医学研究科³

本研究は日本人による日本人のための高血圧治療に関する evidence を構築することを目的としている。本研究は、家庭血圧(HBP)を用いた大規模介入研究であるが、この背景として我々が高血圧に関する地域観察研究(大迫研究¹)を通じ報告してきた、臨床情報としての家庭血圧の有用性が挙げられる²)。我々は家庭血圧が外来随時血圧に比べ高い高血圧予後予測能を有すること、HBP の高血圧診療への導入が高い医療経済効果を有することを報告し、その成績は JNC VI や WHO/ISH の HBP 基準値の根拠となってきた^{3),4)}。更に HBP の高い再現性を根拠に、HBP を用いた降圧薬臨床治験に際して、必要な対象者数を計算し報告してきた。これによると、HBP ではわずかな降圧を少ない人数で精度高く評価することが可能である。また HBP 測定には偽薬効果が生じないこと、平均収束効果が乏しいことなどを見出し、HBP が高血圧の臨床薬理研究上極めて有用な手法であることを繰り返し報告している。しかし、本邦ではこれまで大規模臨床研究に基づく evidence がなく、疾病構造や病態が大きく異なる欧米の大規模臨床試験の成績をそのまま日本人の高血圧治療に応用しているのが現状である。

現在、本邦では降圧剤として最も広汎に Ca 拮抗薬と ACE 阻害薬が第一選択薬として用いられており、臨床的にその有用性は確認されているが、これらの薬の選択基準はもとより日本人にとって、どの降圧薬が最も有用なのかという根拠は欠如している。さらに、1998 年以來、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬が急激に日本における市場を広げていることから、Ca 拮抗剤や ACE 阻害薬にアンギオテンシン II 受容体拮抗薬を加えこれら薬剤 3 群間の有用性の比較検討は急務といえる。以上のような研究成果及び現状に基づき、我々は家庭血圧とインターネット(IT)を併用した大規模介入研究を、2001 年 5 月より既に開始している。具体的には、IC メモリーを内蔵した家庭血圧計による家庭血圧データをパーソナルコンピューターからホストコンピューターに転送し、一定の基準に基づき、薬剤選択、降圧レベルをランダム化し、主治医に伝えるというシステムである。さらに転送された血圧データに基づき、アルゴリズムに従ってホストコンピューターによる薬剤のランダム化、降圧目標の設定、降圧薬の増量と変更の指示が提示される(図 1)。なお登録予定症例数は各薬剤群につき 3,000 名で計 9,000 名を平均 6.7 年追跡する(図 2)。このサンプルサイズは、大迫研究における降圧薬服用者の総心血管疾患イベント発生率を元に、有意差が出るように算定されている。またこの高血圧診療アルゴリズムは JNC-VI、ISH/WHO、日本高血圧学会ガイドライン等に準拠しており、現在の降圧治療のスタンダードを高血圧非専門医が実行できるように設計されている。しかし、最終判断は主治医に委ねられているのが本研究の特徴といえる。本研究では PROBE(Prospective Randomized Open Blinded Endpoint：前向き無

作為オープン結果遮蔽)方式を用いているが、生じてくる医師のバイアスはITを用いることにより克服されており、コンピューター操作も診療の妨げにならぬよう簡略化されている。



*咳の副作用が強い場合、ARBに変更可能

図 1 薬剤フローチャート

家庭血圧に基づいた降圧目標

		積極的 降圧・治療群 (125>SBP) (80>DBP)	消極的 降圧・治療群 (135>SBP≥125) (85>DBP≥80)	登録基準
第一選択薬	n=3,000	Ca-A n≐1,500	Ca-A n≐1,500	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢≥40歳 ・家庭血圧≥135/85 mmHg ・外来随時血圧<220/125 mmHg ・家庭血圧<180/120 mmHg
	n=3,000	ACE-I n≐1,500	ACE-I n≐1,500	
	n=3,000	ARB n≐1,500	ARB n≐1,500	
		n=4,500	n=4,500	

図 2 2*3 要因無作為化試験

従来までの IT を用いた介入研究は、データをホストコンピューターに転送するのみの一方向性の調査であるのに対し⁵⁾、HOMED-BP 研究は二方向性の前向き調査ということになる⁶⁾。これは、疫学調査に関わるバイアスを除外するという点で有用である。さらに IT を利用することにより、血圧に附随する膨大な臨床データを効率良く全国規模で入手することが可能となる。実際に、特定の研究機関を中心として付加的な検査を加えることによるサブスタディも計画されており、遺伝子薬学、Pulse Wave Verosity、微量尿中アルブミン測定など、すでにいくつかのサブスタディグループが構築されている。なお介入試験に係わる倫理的問題は常に留意しており、試験の対象とする個人の安全と人権への対策は徹底されている。2002 年 2 月末現在、登録医師数は 1,008 名、本登録患者数は 953 名である。本試験における患者登録は 2002 年の本試験開始時から 4 年間で、その間いつでも医師は本研究に参加可能である。我々は HOMED-BP 研究を通じて、日本人における高血圧診療の evidence を構築し、さらには他の危険因子を含めた総括的な高血圧診療の基礎が形成され得ることを期待する。

文献

- 1) Imai Y, et al. Characteristics of a community based distribution of home blood pressure in Ohasama, in northern Japan. *J Hypertens* 11; 1441-1449: 1993
- 2) Tsuji I, et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurement : prognostic criteria on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens* 10; 409-418: 1997
- 3) Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 17; 151-184: 1999
- 4) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report National High Blood Pressure Education Program, National Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. *Arch Intern Med* 157(21); 2413-2446: 1997
- 5) Rationale and design of the International Varapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). An internet-based randomized trial in coronary artery disease patients in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 32(5); 1228-37: 1998
- 6) Rationale and design of HOMED-BP Study: Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure Study. *Blood Press Monitor* in press