

CQ13

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key clinical issue)

75歳以上の高齢者に対する降圧の目標値はいくつか？
 75歳以上の高齢者に対する降圧の目標値は併存疾患により異なるか？
 75歳以上の高齢者に対する降圧の目標値は健康状態(フレイルの有無)により異なるか？

CQの構成要素

P (patients, problem, population)

性別	(指定なし)
年齢	75歳(70歳)以上
疾患・病態	(高血圧)
地理的要件	(指定なし)
その他	

I (intervention) / C (Comparison, controls, comparators)のリスト

I 収縮期血圧140mmHgか140mmHg未満の降圧目標値を目指した降圧療法、もしくは収縮期血圧140mmHg未満を達成したプラセボと比較した降圧療法
 C より高い降圧目標かプラセボの治療群

O (outcomes)のリスト

	outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	複合心血管イベントの抑制(全体)	(益)	9 点	可
O2	全死亡の抑制(全体)	(益)	9 点	可
O3	心血管死の抑制(全体)	(益)	9 点	可
O4	脳卒中の抑制(全体)	(益)	9 点	可
O5	重篤な有害事象(SAE)の増加(全体)	(害)	9 点	可
O6	複合心血管イベントの抑制(糖尿病合併患者)	(益)	9 点	可
O7	複合心血管イベントの抑制(脳卒中既往患者)	(益)	9 点	可
O8	複合心血管イベントの抑制(CKD合併患者)	(益)	9 点	可
O9	複合心血管イベントの抑制(フレイルを有する患者)	(益)	9 点	可
O10		(益 ・ 害)	点	
O11		(益 ・ 害)	点	
O12		(益 ・ 害)	点	
O13		(益 ・ 害)	点	
O14		(益 ・ 害)	点	
O15		(益 ・ 害)	点	
O16		(益 ・ 害)	点	

最終的なCQ

75歳以上の高齢者に対する降圧の目標値はいくつか？併存疾患やフレイルの有無により異なるか？

(CQの設定過程)

今回のSRでは、75歳以上高齢者における降圧目標値についてJSH2014で示された収縮期150mmHgを維持することが妥当か、また併存疾患やフレイルの有無により降圧目標値が異なるか否かを検証する事を目的とした。方法として150mmHgより低い降圧目標値として140mmHgを設定し、75歳以上(一部70歳以上を含む)高齢者対象の140mmHg未満への降圧が140mmHg以上(150mmHg未満)への降圧に優るかについてRCTを用いて検証する事とした。75歳以上高齢者全体のアウトカムとしてO1複合心血管イベントの抑制、O2総死亡の抑制、O3心血管死の抑制、O4脳卒中の抑制、O5重篤な有害事象(SAE)の増加を設定した。併存疾患としてO6糖尿病、O7脳卒中既往、O8CKDを有する患者、O9フレイルを有する患者について複合心血管イベントの抑制をアウトカムとして設定した。最終的なCQは「75歳以上の高齢者に対する降圧の目標値はいくつか？併存疾患やフレイルの有無により異なるか？」とした。

(文献スクリーニングの過程)

既存のシステマティックレビュー(SR)として、The American College of Physicians (ACP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP) の高齢者高血圧ガイドラインの基となった WeissらのSR¹を利用可能かについて検証を行った。同SRでは60歳以上の高齢者を対象に積極降圧と標準降圧を比較したRCT、降圧療法とプラセボ治療を比較したRCTを抽出する目的で検索が行われている。その結果、21RCTが抽出され、risk of bias等の評価の結果15RCTがSRに用いられていた。同SRで用いられた検索式を基に以降に発表された文献で追加の必要なRCTを検索したところ新たなRCTは認めなかった。同SRで採用されず、JSH2014で引用されていた3RCTについても評価を行ったところ1論文(MRCII)はhigh risk bias(単盲検)により除外、2論文(STOP-Hypertension, HEP)は到達血圧が高い(160mmHg以上)のため追加の必要はないと判断した。以上より、今回のSRに必要なRCTは WeissらのSRで抽出されたRCTに含まれると判断した。尚、WeissらのSRでは70歳以上の中国人を対象に収縮期140mmHg未満の降圧と150mmHg未満の降圧を比較したWeiらのRCT²をITTの未設定や論文記述などからhigh risk of biasとして除外しているが、今回のSRでは解析対象として組み入れ、同RCTを除外した感度分析も含めて評価する事とした。そこでWeissらのSRで抽出された15RCT+WeiらのRCT (Table 1)から今回のCQに合致するRCTについて下記の基準により抽出した。

- (1) 降圧目標の群間比較試験で、積極降圧群の血圧目標値または到達血圧が140mmHg未満 HOT(拡張期の目標血圧を設定)、JATOS, Cardio-sys, ACCORD, SPRINT, SPS3, VALISH, Weiら
 - (2) 実薬とプラセボの群間比較試験で、実薬群での到達降圧が140mmHg未満 PROGRESS, FEVER, ADVANCE
- (通常降圧群での目標やプラセボ群での到達血圧が140未満のRCTも含める。)

上記のうち(3)75歳以上(一部70歳以上含む)の研究や層別解析のある研究を満たすものとして、下記6RCTをSRに用いた。

- (1)かつ(3) JATOS³, SPRINT⁴, SPS3⁵, VALISH⁶, Weiら²
- (1)かつ(3) ADVANCE⁷

これらのRCTにおける通常降圧群の降圧目標値及び到達血圧値は全て150未満であった(table 1)。

Table 1

(背景グレー: SR対象として抽出したRCT)

Study	Publication year	75(70)歳 以上解析 あり	Lower target BP		BP difference		Baseline BP		Achieved BP			
			SBP	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP	Intensive		Usual	
									SBP	DBP	SBP	DBP
			(mm Hg)		(mm Hg)		(mm Hg)		(mm Hg)			
EWPHE	1985		Placebo vs. active		-19	-5	182	101	148	85	167	90
SHEP	1991		Placebo vs. active		-12	-3	177	77	155	71	143	68
SYST-EUR	1997		Placebo vs. active		-10	-5	174	86	151	79	161	84
HOT	1998		-	<80	-2.9	-3.1	169.7	105.4	139.7	81.1	142.5	82.2
PROGRESS	2001		Placebo vs. active		-7.4	-2.2	147	86	134.7	81	142.1	83.2
SCOPE	2003	○	Placebo vs. active		-4	-2	166	90	145	80	149	82
FEVER	2005		Placebo vs. active		-5.8	-2.4	159	93	139.7	81.2	145.5	83.6
ADVANCE	2007	○	Placebo vs. active		-7	-2	151	78	137	72	144	74
HYVET	2008	○	Placebo vs. active		-15		173	91	143.5		158.5	
JATOS	2008	○	<140	-	-9.7	-3.3	171.6	89.1	135.9	74.8	145.6	78.1
Cardio-Sis	2009		<130	-	-3.8	-1.5	163	89.6	131.9	77.4	135.6	78.7
ACCORD	2010		<120	-	-14.2	-6.7	139.2	76	119.3	64.4	133.5	70.5
VALISH	2010	○	<140	-	-5.4	-1.7	169.6	81.4	136.6	74.8	142	76.5
SPS3	2013	○	<130	-	-11	N/A	144.4	N/A	125	N/A	137	N/A
SPRINT	2015	○	<120	-	-12	-5	142	71	123	62	135	67
Wei et al.	2013	○	<140	<90	-14	-5.9	159.5	84.2	135.7	76.2	149.7	82.1

(定性的SR)

全体のアウトカムの解析(O1複合心血管イベント、O2総死亡、O3心血管死、O4脳卒中、O5重篤な有害事象(SAE))に関して非直接性に関連する要素として、併存疾患の有無がRCTにより異なり高齢者全体像と多少異なる事などが挙げられるが非直接性は全般的に低いと判断した。バイアスリスクに関してはWeissらのSR¹で指摘されたWeiらのRCT²における問題点が挙げられるが、全般的には低いと判断した。非一貫性に関してはO1においてRCT間の効果の程度に相違や、信頼区間の重なり少なさを認める事から中等度以上と判断した。O2-5に関しては、各アウトカムにおける効果の程度はRCT間で概ね一致し信頼区間の重なりも認められる事から低いと判断した。その他、75(70)歳以上のデータが抽出できず解析できないためSR対象から除外したRCTがあることや、6RCTに関しても総死亡、心血管イベント、脳卒中に関しては個別データが存在せず解析できないRCTがあることが留意点として挙げられた。併存疾患に関しては糖尿病合併患者における複合心血管イベント(O6)では解析可能なRCTが2試験だけであったが、非直接性やバイアスリスクは低いと判断した。脳卒中既往患者(O7)では解析可能なRCTが1試験だけであり(SPS3⁵)、CKD患者(O8)に限定した解析が可能なRCTは認めなかった。フレイルを有する患者(O9)では解析可能なRCTが1試験だけであった(SPRINT⁴)。

(定量的SR)

アウトカムの解析に関してはO1複合心血管イベントにおいて、収縮期血圧140mmHgか140mmHg未満の降圧目標値を目指した降圧療法、もしくは収縮期血圧140mmHg未満を達成したプラセボと比較した降圧療法(140mmHg未満の降圧)はプラセボまたはより高い降圧目標の降圧療法(140mmHg以上の降圧)よりも複合心血管イベントを抑制しなかった(RR 0.84, 95%CI 0.67-1.05, p=0.13)。RCT間の効果の差が大きく異質性が認められた ($I^2=59%$, $p=0.03$)。一方、O2総死亡、O3心血管死において、140mmHg未満の降圧は140mmHg以上の降圧よりも有効である事が示された。O4脳卒中、O5重篤な有害事象(SAE)においては両群に差を認めなかった。O2-5に関しては異質性を認めなかった。Funnel plotでは少数のRCTでの解析ではあるが、大きな偏りは認めず明らかな出版バイアスは認めなかった。これらのアウトカムに関する感度分析として、上述のSR¹においてバイアスリスクを指摘されたWeiらのRCT²を除いた解析、収縮期血圧140mmHgか140mmHg未満の降圧目標値を目指した降圧療法を検討したRCTのみでの解析(ADVANCE⁷を除外)を行ったが、O1においては140mmHg未満の降圧で有意にイベントを抑制する

結果であり、O2-5においては本解析と同様の結果が得られた。O6糖尿病患者における複合心血管イベントに関しては、140mmHg未満の降圧は140mmHg以上の降圧よりも有効である傾向があったが有意差を認めなかった(RR 0.81, 95%CI 0.64-1.01, p=0.06)。O7脳卒中既往患者、O8CKD合併患者、O9フレイルを有する患者では対象RCTの不足により解析できなかった。

(総括)

75(70)歳以上高齢者全体において140mmHg未満を目標とした降圧は、140mmHg以上を目標とした降圧に比し、複合心血管イベントを抑制しなかったが、総死亡、心血管死を抑制することを支持する結果を得た。降圧の違いによる重篤な有害事象発現には差を認めなかった。比較対象群では全てのRCTにおいて到達血圧が150mmHg未満であり、今回のSR結果は75歳以上高齢者全体において140mmHg未満を目標とした降圧が150mmHg未満を目標とした降圧に比較して死亡抑制効果が大きいことを支持する結果とも解釈できる。一方、解析対象RCT間の併存疾患の偏りなどについて、今回のSR結果を高年齢高血圧患者全般の臨床像に当てはめる際に留意する必要がある。併存疾患やフレイルを有する患者の個別解析に関しては糖尿病合併患者においてのみ可能であった。75歳以上の糖尿病合併高血圧患者に対する複合心血管イベントは140mmHg未満を目標とした降圧で、140mmHg以上を目標とした降圧に比し抑制される傾向を認めたが、有意差を認めなかった。2RCTの小数例の患者を対象とした解析である事に留意が必要である。また全体として75(70)歳以上のデータが抽出できず解析できないためSR対象から除外したRCTがあることにも留意が必要である。

(引用文献)

1. Weiss J, Freeman M, Low A, et al. Benefits and Harms of Intensive Blood Pressure Treatment in Adults Aged 60 Years or Older: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;166(6):419-429.
2. Wei Y, Jin Z, Shen G, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(6):420-427.
3. Group JS. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res.* 2008;31(12):2115-2127.
4. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged \geq 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(24):2673-2682.
5. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, et al. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(4):722-729.
6. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension.* 2010;56(2):196-202.
7. Ninomiya T, Zoungas S, Neal B, et al. Efficacy and safety of routine blood pressure lowering in older patients with diabetes: results from the ADVANCE trial. *J Hypertens.* 2010;28(6):1141-1149.