

## CQ8

## スコープで取り上げた重要臨床課題(Key clinical issue)

心不全や心筋梗塞後の患者では、RA系阻害薬が死亡率を減少させ長期予後を改善することが知られている。日本循環器学会のガイドラインでは、左室収縮機能が低下している場合はまずACE阻害薬を用い、忍容性がない場合にARBを使用するとされている。しかし、実臨床の現場では、ARBを第一選択薬として使用しているケースも多い。心筋梗塞または心不全合併高血圧患者に対し、いずれのRA系阻害薬を優先的に使用すべきかを明確にすることは、重要な臨床課題である。

## CQの構成要素

## P (patients, problem, population)

性別	指定なし
年齢	18歳以上
疾患・病態	心筋梗塞または心不全合併高血圧患者
地理的要件	医療体制の確立した地域
その他	

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

I: ACE阻害薬投与/C: ARB投与

## O (outcomes)のリスト

	outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	心筋梗塞2次予防	( 益 )	7 点	○
O2	心不全予後改善	( 益 )	9 点	○
O3	心血管死/総死亡	( 益 )	9 点	○
O4	心血管イベント	( 益 )	9 点	○
O5	有害事象	( 害 )	7 点	○
O6	腎障害/蛋白尿抑制	( 益 )	7 点	○
O7	心房細動予防	( 益 )	7 点	○
O8		( 益 ・ 害 )	点	
O9		( 益 ・ 害 )	点	
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	

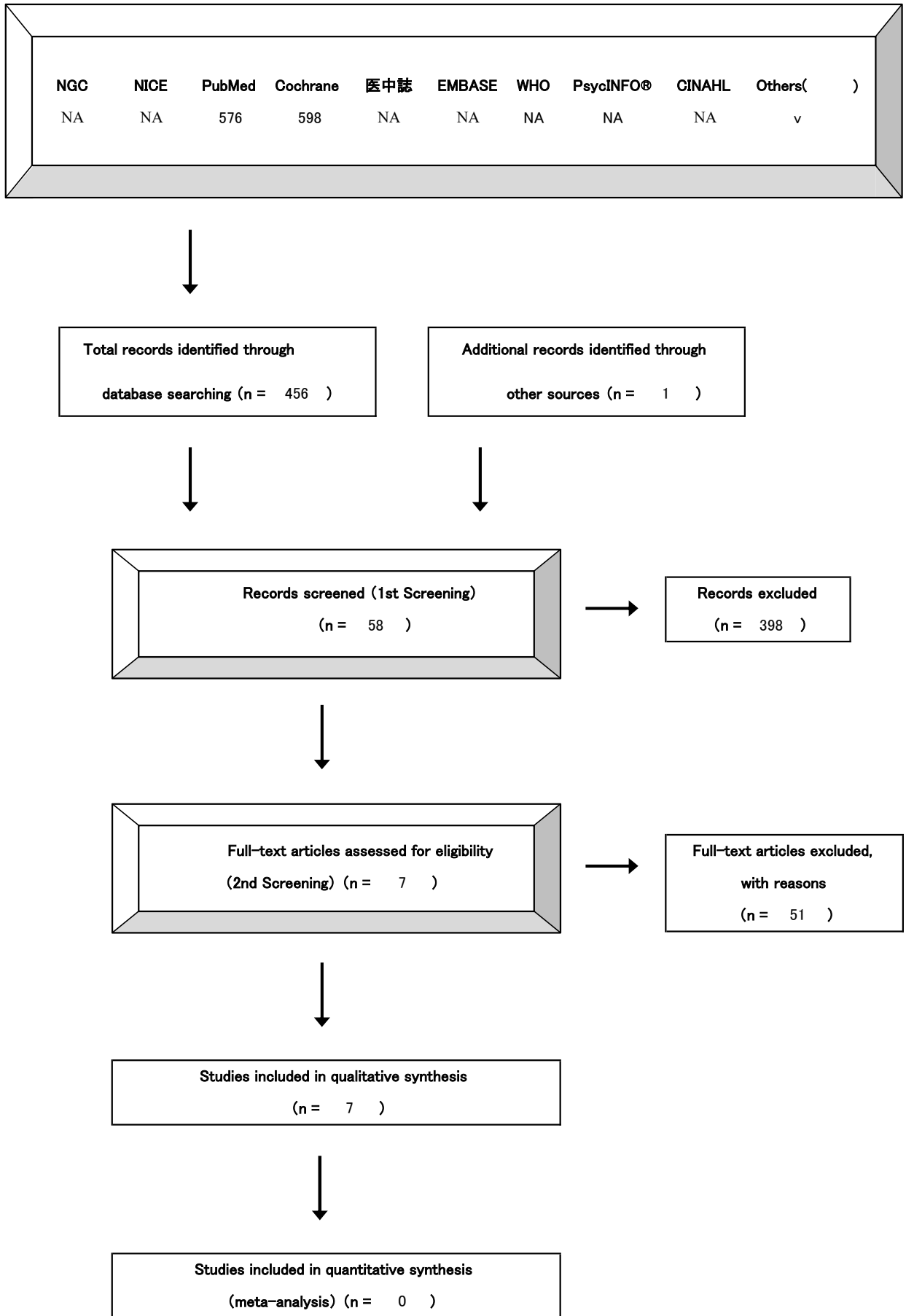
## 最終的なCQ

心筋梗塞または心不全を合併する高血圧患者において、ACE阻害薬はARBに比して推奨されるか？

クリニカルクエスチョンの検索に重要なキーワードの英語並びに日本語(案)

高血圧	Hypertension
心筋梗塞	Myocardial infarction
虚血性心臓病	Ischemic heart disease
心不全	heart failure
心血管病、合併症	Cardiovascular disease, complication
心血管病、死亡	Cardiovascular disease, mortality
ACE阻害薬	Angiotensin converting enzyme inhibitor
ARB	angiotensin receptor blocker
腎障害	chronic kidney disease
蛋白尿	proteinuria
心房細動	atrial fibrillation

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



#### 【4-10 SRレポートのまとめ】CQ9

心筋梗塞または心不全を合併する高血圧患者において、ACE 阻害薬と ARB の心筋梗塞の再発または新規発症、心不全予後改善、心血管死／総死亡率の低下、有害事象、腎障害/蛋白尿抑制、心房細動発症の予防を検討した RCT を Pubmed、Cochrane、医中誌のデータベースを用いて文献検索を実施した。しかし、心筋梗塞または心不全を合併する高血圧患者を対象として、上記項目を直接比較検討した論文は報告されていなかった。そこで、高血圧患者に絞らず、心筋梗塞又は心不全を有する患者を対象に、ACE 阻害薬と ARB の効果の比較検討を行った RCT を検索した。該当する論文に関して、高血圧患者数が明記されていて上記発症を検討した RCT を抽出し、メタ解析を実施した。Cochrane Review の高血圧患者を対象として ACE 阻害薬と ARB の効果を比較検討した報告と心不全患者を対象に ARB の効果を検討した2つのメタ解析と、BPLTTC の高血圧患者を対象に ACE 阻害薬と ARB の効果の比較検討を行った総説を参考に引用した。

##### 01: 心筋梗塞の再発または新規発症

5つの RCT を用いたメタ解析においては、ACE 阻害薬と ARB の間に心筋梗塞の再発または新規発症に関して有意差は認めなかった (RR 0.97 [0.88-1.06], P=0.45)。心不全患者を対象に、新規心筋梗塞発症に対する ARB の効果を検討した Cochrane Review(2012)では、ACE 阻害薬と ARB の比較では (RR 1.00, [0.62-1.63], P=0.99)と有意差は認めなかった。しかし、ARB とプラセボを比較した2つの RCT のメタ解析 (RR 1.44 [1.03 - 2.01], P=0.0033)では、有意にプラセボが効果的な結果であった。BPLTTC(2007)の ACE 阻害薬と ARB の降圧を超えた臓器保護効果に関する検討において、冠動脈疾患に関しては、ACE 阻害薬が ARB に比較し有意な降圧を超えた保護効果を認めた。以上の結果より、ARB の使用に関しては、少なくとも ACE 阻害薬よりも有効性を示す結果は得られなかった。心筋梗塞の再発または新規発症予防には、エビデンスのある ACE 阻害薬を優先し、認容性のない患者で ARB の使用が推奨される。

##### 02: 心不全予後改善

4つの RCT のメタ解析において、心不全による入院で評価した心不全予後改善に関しては、ACE 阻害薬と ARB の間に有意差は認めなかった (RR 0.98 [0.84, 1.14], P=0.79)。Cochrane Review(2012)の心不全患者を対象に ARB とプラセボによる心不全入院への効果を検討した報告では、LVEF>40%の HFpEF 患者では (RR 0.90 [0.81, 1.00], P=0.048)、LVEF<40%の HFrEF でも (RR 0.71 [0.61, 0.82], P<0.00001)と ARB がプラセボに比較し有意に有効であった。ACE 阻害薬と ARB の比較では、(RR 0.96 [0.83, 1.11], P=0.58)と有意差を認めなかった。ACE 阻害薬と同様に ARB は、心不全を有する患者において有用であり、心不全または心筋梗塞合併高血圧患者において、心不全の予後改善に関しては、ARB は ACE 阻害薬と同等に有用な可能性が示唆された。

##### 03: 心血管死/総死亡率の低下

6つの RCT のメタ解析において、ACE 阻害薬は心血管死/総死亡率の低下に関して ARB との間に有意差は認めなかった (RR 0.98 [0.80, 1.01], P=0.49)。Cochrane Review (2012)では、心不全患者を対象に ARB の効果を検討したメタ解析において、ARB は総死亡/心血管死亡に関してプラセボと比較して有意な効果は認めなかった。ARB と ACE 阻害薬の比較では、総死亡に関しては (RR 1.05 [0.91, 1.22], P=0.48)、心血管死亡に関しては (RR 1.08 [0.91, 1.28], P=0.36)と有意差は認めなかったが、ACE 阻害薬がやや有用な傾向を認めた。また高血圧患者を対象に ACE 阻害薬と ARB を比較検討した Cochrane Review (2014)のメタ解析においては、総死亡は (RR 0.98 [0.84, 1.10], P=0.77)、心血管死は (RR 0.98 [0.85, 1.13], P=0.76)と有意差は認めなかった。

##### 04: 脳心血管病発症率の低下

5つの RCT メタ解析において、ACE 阻害薬と ARB の間に有意差は認めなかった (RR 1.02

[0.94, 1.11]。Cochrane Review(2012)の心不全患者を対象とした報告でも、脳卒中発症、全ての入院に関して両群で有意差を認めなかった。

#### 05: 有害事象

有害事象に関しては、ACE 阻害薬で咳、味覚異常、発疹、血管浮腫などが多く、ARB で血圧低下、腎障害を多く認めた。試験脱落を有害事象として評価した6試験のメタ解析では、有意に ACE 阻害薬で有害事象を多く認めた (RR 1.48 [1.16, 1.88], P=0.001)。Cochrane Review (2012) (2014)の両総説においても、ARB と ACE 阻害薬の比較で有害事象がそれぞれ (RR 0.63 [0.52, 0.76], P<0.00001)、(RR 0.83 [0.74, 0.93], P=0.001)と有意に ARB で少ない結果を認めた。

#### 06: 腎障害/蛋白尿抑制

RCT1 編にて検討を行った。一つの試験の結果だが、両群に有意差は認めなかった (RR 0.96 [0.88, 1.05])。

#### 07: 心房細動発症の予防

RCT1 編にて検討を行った。一つの試験の結果だが、新規の心房細動発症に関しては、両群間で有意差を認めなかった (RR 1.03 [0.92, 1.16])。

本解析での一番の問題点は、対象患者の非直接性である。心筋梗塞または心不全を合併する高血圧患者を対象として、ACE 阻害薬と ARB の効果を比較検討した RCT は報告されていない。そこで、心筋梗塞または心不全を合併する患者を対象として行われた RCT で、含まれる高血圧患者の割合が明示されている RCT を抽出してメタ解析を実施した。各 RCT での高血圧患者は 36% から 74.5%とさまざまであることから、バイアスリスクの懸念も認められ、評価シートで減点を行った。参考論文として、心不全患者を対象に ARB の効果を検討した Cochrane Review(2012)の論文、高血圧患者を対象に ACE 阻害薬と ARB の効果を比較検討した Cochrane Review (2014)と BPLTTC(2007)の論文を引用した。

“心筋梗塞または心不全を合併する高血圧患者において、ACE 阻害薬は ARB に比して推奨されるか?”という Clinical Question に対して、我々の推奨としては、1)心筋梗塞の 2 次予防に関しては、Cochrane Review(2012), BPLTTC(2007)の結果などをふまえると、高血圧の有無並びに降圧効果にかかわらずエビデンスのある ACE 阻害薬の使用を優先し、認容性のない場合は ARB の使用が推奨される。2)高血圧合併心不全に関しては、プラセボに対する ARB 阻害薬の有用性や ACE 阻害薬に対する非劣勢が示されており、有害事象は有意差を持って ACE 阻害薬が多かった。そこで、患者背景や降圧目標、忍容性等を考慮して、どちらの薬剤を使用するか個々に判断することを推奨する。

最後に、心筋梗塞又は心不全を合併する高血圧患者を対象とした研究はないが、実臨床では多くの心筋梗塞又は心不全を合併する高血圧患者の治療が行われており、できれば日本人の患者を対象に大規模な RCT が実施され CQ に対する答えが明らかにされることが望まれる。