〈抄録〉第 29 回 日本臨床薬理学会年会 2008 年 12 月 4～6 日 東京
シンポジウム 11: Clinical question 解決の方策 —RCT と観察研究の役割—

2. 心疾患 RCT の限界 Real World との乖離

志 賀 剛*

1. はじめに

Randomized controlled clinical trial (RCT) は臨床研究においてシンプルで最も強力な手法だといわれている。確かに科学性を高めるといふ目的において、被験者を無作為化し、各介入に振り分ける方法論は優れた研究手法であろう。しかし、RCT はすべての clinical question に答えることができる“万能薬”にはならない。それは、我々が目の前で向きあっている患者が画一でないからである。本稿では心疾患を対象とした臨床試験を例に RCT のもつ問題について考えてみたい。

2. RCT とエビデンス

エビデンスというのは、客観性が保たれた科学的手法に基づいた臨床研究から生まれてくるものである。エビデンスのピラミッド“Pyramid of Evidence”といわれるように、臨床研究は方法論によって格付けが行われ、その頂点に RCT がある¹⁾。しかし、この格付けが臨床研究者の呪縛となり、なにがなんでも RCT にこだわるあまり、研究目的より研究手法に力が注がれているのも否めない。

3. 心疾患を対象とした RCT と Real world

一心不全を例に

心不全患者を対象とした代表的な RCT の患者背景を示す (Table 1)²⁻⁴⁾。まず、圧倒的に男性の比率が高く、基礎心疾患として虚血性心疾患の割合が半分以上である。組み入れ基準をみると共通していることは左室駆出率が 35～40%未満の例であり、心不全の重症度は NYHA 心機能分類でⅡ～Ⅲ度の中等度例からⅢ～Ⅳ度の重症例まで各試験によって異なる。除外基準では、若年者や 80 歳以上の高齢者が外され、腎不全合併例もほとんどで外されている。さらに介入する薬剤にとって不利益となる血圧が低い例や徐脈例も外されることがある。

Real world として我々が行った心不全の観察研究では①女性が 4 割、②虚血性心疾患は 3 割にすぎず弁膜症の頻度が高い、③左室駆出率は平均 42%と低心機能ばかり

Table 1 慢性心不全を対象とした大規模臨床試験の患者背景

	SOLVD ²⁾	CIBIS-II ³⁾	MERIT-HF ⁴⁾
介入薬	Enalapril	Bisoprolol	Metoprolol CR/XL
スクリーニング数	39924		4427
無作為化した対象数	2569	2647	3991
平均年齢	61 (22-80)	61 (22-80)	63
性(男:女)	80:20	80:20	77:23
組み入れ基準	NYHA Ⅱ～Ⅲ 左室駆出率<35%	18-80歳 NYHA Ⅲ/Ⅳ 左室駆出率≤35%	40-80歳 NYHA Ⅱ～Ⅳ 左室駆出率≤40% 安静心拍数≥68/分
虚血性心疾患の割合	94%	50%	64%
除外基準	80歳以上 不安定狭心症 心筋梗塞(<1か月) 重症肺疾患 腎不全(Cr>1.77)	管理不良の高血圧 不安定狭心症(<3か月) 心筋梗塞(<3か月) PCI/CABG (<6か月) Ⅱ-Ⅲ度房室ブロック 血圧<100mmHg 安静心拍数<60/分 閉塞性肺疾患 腎不全(Cr>3.0)	不安定狭心症(<28日) 心筋梗塞(<28日) PCI/CABG (<4か月) BBの絶対適応・禁忌 ICDの適応 Ⅱ-Ⅲ度房室ブロック 血圧<100mmHg ベラパミル、ジルチアゼム アミオダロン使用

Table 2 日本の心不全患者の実態
—IJC-HF Registry から

2001～2002 心不全入院連続3578例			
年齢(歳)	69.8±13.9	高血圧	54.1%
性(女性)	40.7%	脂質異常	25.7%
心不全入院歴あり	33.5%	糖尿病	31.4%
基礎心疾患		心房細動	36.4%
冠動脈疾患	33.5%	貧血	44.2%
心筋症	20.8%	腎不全	22.8%
弁膜症	23.1%		
高血圧性心臓病	11.5%	治療薬	
他	11.1%	β blockers	34.2%
NYHA心機能分類		ACEI/ARB	62.5%
I	29.1%	CCB	27.8%
II	62.1%	Statins	13.6%
III	6.4%	Digoxin	32.1%
左室駆出率	42.1±15.8%	Spirolactone	44.3%
BNP (pg/ml)	247 (98-534)	Diuretics	77.3%

文献 5) から

ではない、④腎不全合併例が 2 割、さらに貧血合併例が 4 割、糖尿病や心房細動合併も多いことがわかる (Table 2)⁵⁾。また、総死亡、心臓死に係る因子をみると① 70 歳以上の高齢者、② 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上の腎機能障害、③ 左室駆出率 35%以下、④ NYHA 心機能分類Ⅲ～Ⅳ度、⑤ 血圧が 90 mmHg 以下などが挙げられる⁵⁾。

RCT の質を高め、なるべくバイアスを少なくしようとすれば、組み入れ基準が厳しくなる。一流ジャーナルに掲載された RCT をみると、年齢、性、腎不全など合併疾患などを除外しているといわれ、これらをどのような根拠で除

* 東京女子医科大学循環器内科
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

外したのかという理由が実は明確に記載されていないという⁶⁾。さらにその介入により差がつきそうな対象を組み入れる意思が働いていることさえある⁶⁾。また、適応例であっても「placeboに振り分けられるより除外したほうがよい」といって除外されることもある。RCTはあくまで同意例のなかでの無作為化である。このように real world から乖離した非常に限られた症例を対象とした RCT の結果をもって我々は日常診療の clinical question の答えとしてよいものであろうか。

4. リスク因子の重み

たとえばある疾病を有している対象が総死亡や心事故などあるアウトカムに至るまでに影響するリスク因子はさまざまである。また、そのリスク因子もアウトカムへの寄与が大きいものから小さいものまである。

NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者を対象に ACE 阻害薬である enalapril を用いた RCT の結果、各群 100 名程度であっても総死亡というアウトカムには有意差が出た⁷⁾。重症心不全の病態におけるレニン・アンジオテンシン系の寄与の大きさであろう。一方、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の心不全患者（平均左室駆出率 33%）を対象にスタチンである rosuvastatin を用いた RCT の結果、4,631 名を対象としたがアウトカムに有意な差は得られなかった⁸⁾。スタチンがもつ多面的効果の寄与が心不全の病態には小さいのかもしれない。ちなみに 11 万人を対象としたコホート研究の結果からは、スタチンをきちんと服用することは心不全発症に繋がるという結果が示された⁹⁾。

心不全や心筋梗塞後の患者の重要な死因として心臓突然死が挙げられ、その約 8 割は心室性不整脈が原因といわれる。心臓突然死のリスク因子としては「左室駆出率 35% 以下」が最も強力である。Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) Ⅱでは左室駆出率 30% 以下の心筋梗塞後例を対象に RCT を行い、生存率改善に植込み型除細動器治療の優位性を示した¹⁰⁾。この結果をもって、2006 年の米国心臓病学会ガイドラインでは、左室駆出率 30～40% あるいはそれ未満は植込み型除細動器治療の適応とされた¹¹⁾。しかし、我々が行った急性心筋梗塞生存退院 4,133 例の前向き登録研究 (HIJAMI-Ⅱ study) では突然死発生率が 1.2% であった。さらに、左室駆出率 30% 未満例の累積突然死発生率は 1 年で 2.9%、5 年でも 5.1% にすぎなかった¹²⁾。治療必要例数を算出すると MADIT Ⅱでは 18 となるのに対し、HIJAMI-Ⅱでは 48 となり、低心機能の心筋梗塞患者に植込み型除細動器を植え込んでもその予後改善にはあまり寄与しないと考えられ

る。ガイドラインまで塗り替えた RCT であるが現実の医療 (real world) とは乖離がみられるのである。

5. どのような研究に RCT が相応しいのか

アウトカムに大きく寄与する因子に対する効果をみるには、RCT を行わなくても日常診療のなかでわかるものかもしれない。一方、寄与が小さい因子については他の要因がアウトカムに影響してくるため、真実がマスクされてしまう可能性がある。まれな疾患を対象とする研究、まれな頻度で起こるアウトカムを検討する研究にも RCT は適さないであろう。また、効果が出るまであまりにも時間を要する研究にも適さない。その理由として、加齢に伴う生理機能の変化や環境因子の変化がアウトカムに影響するであろうし、脱落例の増加、そして試験を維持する費用の問題など社会的要因も絡む。臨床現場で分かりにくい中等度の寄与因子について、ある程度の発現頻度をもったアウトカムを検証する場合に RCT という方法が一番効果を発揮するのかもしれない。

6. おわりに

循環器領域における昨今の RCT を用いた大規模臨床試験は negative result が多い。Clinical question を解決する方法として RCT という手法が果たして相応しいのかという疑問を投げかけている。本来、臨床研究とは我々日常診療から出てくる clinical question に対して答えを得るものであり、それぞれの背景や目的によって方法論を考える必要がある。

文 献

- 1) Nallamothu BK, et al. *Circulation* 2008 ; **118** : 1294-303.
- 2) The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991 ; **325** : 293-302.
- 3) CIBIS-Ⅱ Investigators and Committees. *Lancet* 1999 ; **353** : 9-13.
- 4) Hjalmarson A, et al, for the MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000 ; **283** : 1295-302.
- 5) Kawashiro N, et al, The Heart Institute of Japan-Department of Cardiology (HIJC) Investigators. *Circ J* 2008 ; **72** : 2015-20.
- 6) Van Spall HGC, et al. *JAMA* 2007 ; **297** : 1233-40.
- 7) The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987 ; **316** : 1429-35.
- 8) GISSI-HF investigators. *Lancet* 2008 ; **372** : 1231-9.
- 9) Perreault S, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; **66** : 706-16.
- 10) Moss AJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Ⅱ investigators. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 877-83.
- 11) Zipes DP, et al. *Circulation* 2006 ; **114** : e385-e484.
- 12) Shiga T, et al, for the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction-Ⅱ (HIJAMI-Ⅱ) investigators. *Heart* 2009 ; **95** : 216-20.