

15

特集 配合薬時代の降圧薬療法の進め方

降圧薬の併用療法に関するエビデンス： COPE Trial

梅本誠治

山口大学医学部附属病院 臨床試験支援センター 准教授

長時間作用型カルシウム拮抗薬（calcium channel blocker；CCB）であるベニジピン4 mg/日で降圧目標値（140/90 mmHg未満）を達成できなかった高血圧患者を対象に、降圧薬併用療法の心血管イベントと降圧目標値達成度を検討したCOPE Trialの結果、ベニジピンを基礎薬とした併用療法を行う際の組み合わせとして、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensinⅡ receptor blocker；ARB）、β遮断薬、あるいはサイアザイド系利尿薬のいずれの組み合わせも重篤な副作用なく良好な降圧効果が得られ、主要複合心血管イベントの発症予防および降圧目標値の達成に対して同様に有効であった。しかし、ベニジピン+β遮断薬群はベニジピン+サイアザイド系利尿薬群と比べて脳卒中発症のリスク低減効果が低く、ベニジピン+ARBと比べて高い糖尿病の新規発症率を示したことから、ベニジピン+サイアザイド系利尿薬、あるいはベニジピン+ARBの組み合わせがベニジピン+β遮断薬の組み合わせよりも降圧薬併用療法として好ましい可能性が示唆された。

はじめに

高血圧治療において、降圧目標値（140/90 mmHg未満）を達成するには降圧薬併用療法が必要となる場合が多い。しかし、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインで推奨される組み合わせは主に降圧効果に基づいており¹⁾、心血管イベントの抑制効果に基づくエビデンスはいまだ少ない。高血圧治療における降圧薬併用療法に関する日本独自のエビデンスとして、長時間作用型CCBであるベニジピンを基礎薬として高血圧併用療法を検討する大規模臨床研究COPE Trial（The Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial）の結果が最近報告された^{2, 3)}。

ベニジピンを基礎薬とした 高血圧併用療法COPE Trial

COPE Trialは、ベニジピン4 mg/日で降圧目標値（140/90 mmHg未満）を達成できなかった、併用療法を必要とする40～85歳の本態性高血圧患者を対象に、ベニジピンとARB、β遮断薬、あるいはサイアザイド系利尿薬（TD）のいずれの組み合わせが心血管イベントの発生抑制と血圧コントロール、および降圧目標値の達成度に優れているかを検討する目的で、PROBE法による多施設共同比較研究として実施された^{2, 4)}。COPE Trialでは、ベニジピン4 mg/日で降圧目標値（140/90 mmHg未満）を達成できなかった3501名をベニジピン+ARB群（1167例）、ベニジピン+β遮断薬群（1166例）、またはベニジピン+TD群（1168例）に無作為に割り付け（**図1**）および（**図2**）、ベニジピン4 mg/日に加えて1日常用量ARB、β遮断薬または常用量の1/2量のTDのいずれかが投与さ

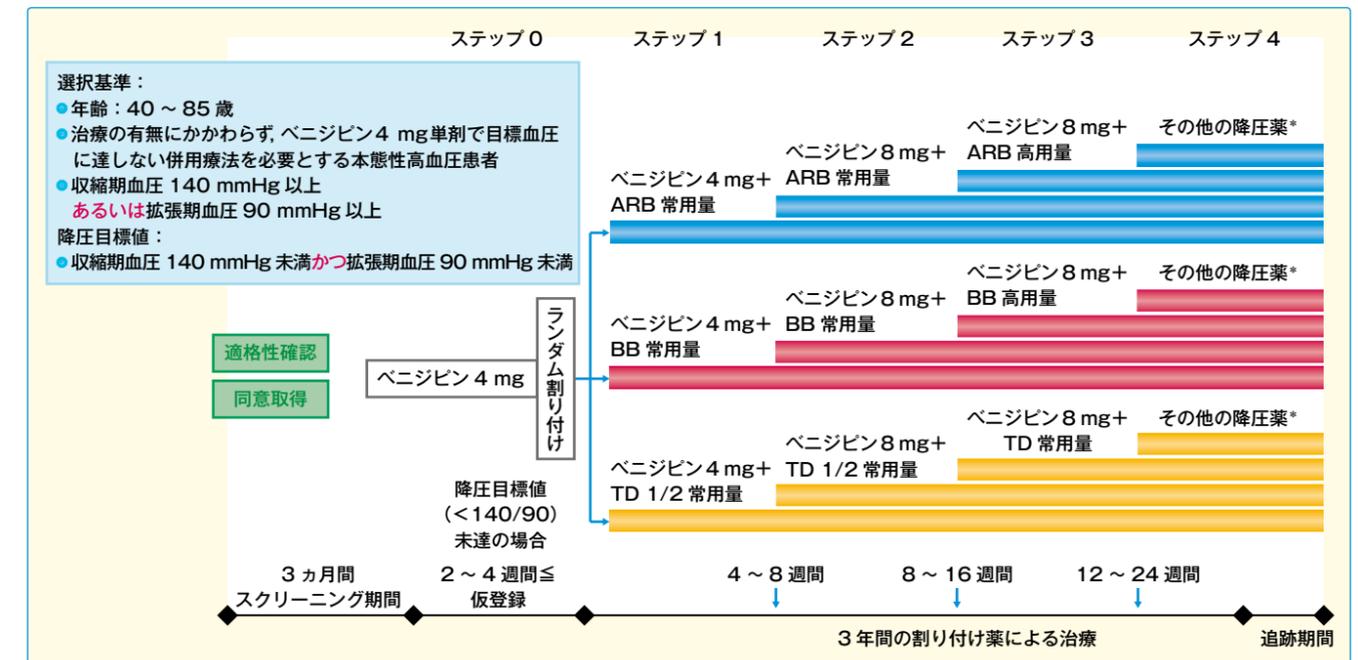


図1 COPE Trialの研究デザインのアウトライン(文献⁴⁾より引用改変)
長時間作用型カルシウム拮抗薬ベニジピン4 mg/日にて降圧目標値（140/90 mmHg未満）を達成できなかった高血圧患者をアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、サイアザイド系利尿薬の3群にランダムに割り付け、3年間ベニジピンを基礎薬とする高血圧併用療法を行った。
*“その他の降圧薬”は割り付け薬以外でカルシウム拮抗薬を除く降圧薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬など）をステップ4として追加投与する。
ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、BB：β遮断薬、TD：サイアザイド系利尿薬

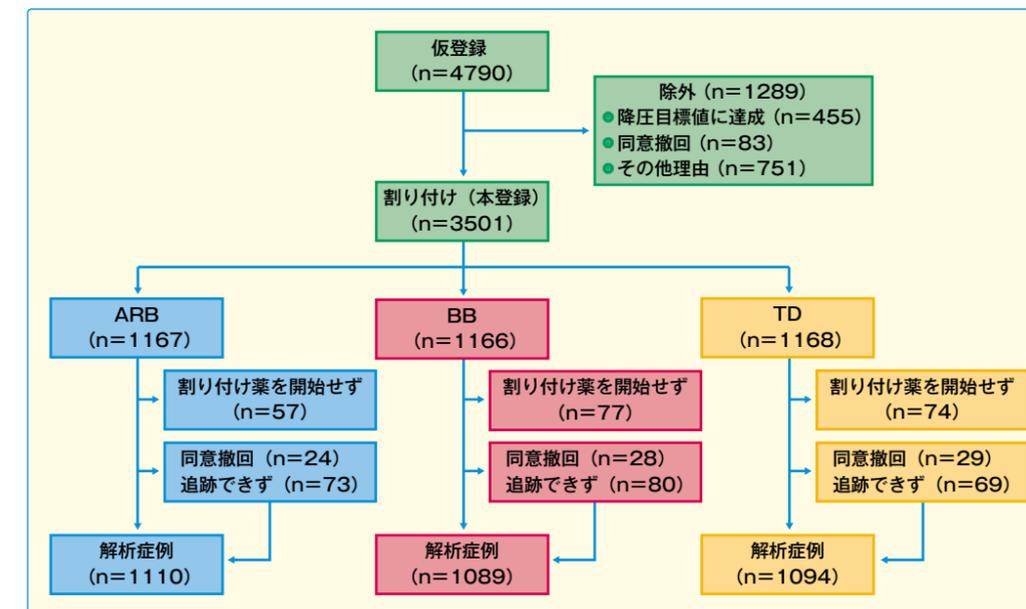


図2 COPE Trialにおける3群平行ランダム化比較研究のプロフィール(文献²⁾より引用改変)
COPE Trialは併用療法の比較研究であることから、ランダム化後に一度も割り付け薬を開始されなかった症例を除外してすべての解析を行った。
ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、BB：β遮断薬、TD：サイアザイド系利尿薬

れた（ステップ1）。割り付け薬の内容は医師の裁量にゆだね、とくに規定されなかった。患者が4～8週間の併用療法後に降圧目標値を達成しなかった場合、ベニジピンを8 mg/日に増量し（ステップ2）、ステップ2の4～8週間後に割り付け薬の用量を増量した（ステップ3）。さらに

ベニジピン、割り付け薬とともに増量しても降圧目標値を達成しなかった場合は、割り付け薬以外の降圧薬をステップ3の4～8週間後に追加投与した（ステップ4）。主要評価項目は、①主要複合心血管イベント（致死性および非致死性心血管系イベント）と、②血圧および降圧目標値への