

特集：臨床研究実施の現状と課題

第1部 医師主導臨床試験の推進

RESPECT 研究の実施計画と組織

RESPECT 研究代表者（自治医科大学循環器内科）

島田 和幸

1 研究の背景と目的

脳卒中は、わが国において今なお癌、心筋梗塞に続く、死亡原因の第3位となっている。今日の急激な高齢化社会の拡大とともに、厚生労働省の調査では、脳卒中による入院患者数は2005年には183人/10万人で増加の傾向を示している。しかも、本疾患の後遺症は患者のQOLを著しく低下させており、今日の逼迫する保健行政を鑑みると、脳卒中の発症予防対策の確立は必須である。国内外の大規模な疫学研究ならびに臨床試験によって、高血圧が脳卒中発症の最大の危険因子であることが明らかであり、積極的な降圧療法が脳卒中の発症予防にはきわめて重要である。

高血圧が脳卒中の最大のリスク因子であるからには、脳血管障害をすでに発症した高血圧患者に対しては、その再発を防止するために高血圧のコントロールが重要であることは間違いない。問題は、どこまで血圧を下げるか、である。すでに脳血管に狭窄をきたした場合、血圧低下は脳虚血を逆に惹起するリスクが懸念される。実際、脳卒中慢性期の患者に対するルーチンの降圧療法は、果たして脳卒中再発を防止するのか、あるいは逆に増加させるのか不明であった。この問題を解決しようとしたのがPROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) 試験である¹⁾。本試験は、脳卒中再発予防に降圧療法が有効であることを初めて客観的に証明した二重盲検試験である。本試験以降、内外の高血圧治療ガイドラインは、脳卒中患者の降圧

目標を140/90 mmHgもしくは130/80 mmHg未満へと下方修正した。

脳卒中の危険因子としての高血圧の関与が重要視されるに及んで、“the lower, the better”の原則は、どのレベルの血圧まで及ぶのかが新たな問題となってきた。実際、糖尿病(DM)患者の降圧目標を140/90 mmHg未満と120/80 mmHg未満の2群に分けて比較したACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Study²⁾では、心筋梗塞の発症率に関しては差がなかったものの脳卒中の発症は、より厳格な降圧治療群で有意に低かったのである。このような背景のもと、RESPECT研究 (Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study) は、脳血管障害と至適降圧レベルに関して、標準治療の140/90 mmHg未満と厳格治療の120/80 mmHg未満の降圧目標を比較することを目的とした。

PROGRESS試験において、大半のイベント抑制はペリンドプリルと利尿薬の併用群で認められたことから、脳卒中再発抑制療法として、降圧薬どうしを併用する積極的降圧療法が必須と考えられる。降圧目標を達成するためには、段階的な降圧薬の増量・追加併用が最も有効である。

そこで、本研究では、わが国の日常臨床で汎用されているアンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬、抗アルドステロン薬を用い、『段階的多剤併用療法による厳格な血圧管理が脳卒中の再発予防に有効である』ことを命題として掲げ、脳卒中の既往を有する高血圧患者を対象に、厳格治療

群（目標血圧 SBP 120 mmHg 未満 かつ DBP 80 mmHg 未満）と標準治療群（目標血圧 SBP 140 mmHg 未満 かつ DBP 90 mmHg 未満, DM, 慢性腎臓病〔CKD〕, 心筋梗塞〔MI〕後のいずれかを合併の場合は SBP 130 mmHg 未満 かつ DBP 80 mmHg 未満）の2群に割り付け、脳卒中再発予防に対する厳格降圧療法の有用性を検証することとした。RESPECT研究の概要を報告する（UMIN 試験ID：000002851）。

2 対象患者の選択・除外基準

以下の条件を満たす本態性高血圧症患者を本研究の対象とする。

①年齢が50歳以上85歳以下。②外来通院可能な患者。③30日以上3年以内に脳卒中（脳梗塞・脳出血）を発症。④ベースラインにおける外来血圧の2回測定平均が、降圧薬0～3剤服用中で、180 mmHg > SBP ≥ 130 mmHg あるいは 110 mmHg > DBP ≥ 80 mmHg。⑤脳梗塞重症度が Modified Rankin Scale 3³⁾ 以下。

除外基準の主なものは、以下のとおりである。

①妊娠中または妊娠する可能性。②二次性高血圧。③重症高血圧（Ⅲ度以上）もしくは4剤以上の降圧薬服用中。④3か月以内に心筋梗塞発症あるいは冠動脈形成術の施行。⑤NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の心不全あるいは EF ≤ 35% の心機能障害。⑥頸動脈の両側高度狭窄あるいは脳主幹動脈の閉塞。⑦脳卒中による重度の麻痺（Modified Rankin Scale 4 以上）。⑧肝・腎機能障害。⑨クモ膜下出血。⑩明らかな認知症。

本研究においては、過降圧による脳梗塞の惹起されることが懸念された。実際、PROGRESS 研究では、4週間の run-in 期に 7,121 例に実薬が投与され、実に 1,016 例（14%）が脱落しており、その主な理由として dizziness or hypotension（3～4%）などが記載されている。しかし、論文には run-in 期に脳梗塞を発症した症例の記載はない。そこで、本研究においても降圧による脳梗塞の発症を防止する観点から、頸動脈・脳主幹動脈の高度狭窄例を除外することが重要である。そのためには、全例に前もって画像検査を実施することが望ましいが、実施可能性を考慮して臨床的判断を重視する。

3 目標症例数

秋田県の脳卒中登録データによると、脳卒中初発患者 55,003 人のうちの 6,469 人（12%）は再発を経験した。初回発症、年齢が若いこと、病型が脳梗塞であること、高血圧、糖尿病、心房細動を有することが1回目の再発に有意な要因であった（Cox 比例ハザードモデルによる）。脳卒中の再発率の解析を行った結果では、10年目までの初回病型別の脳卒中累積再発率は、脳梗塞で 21%、脳出血で 17%、クモ膜下出血で 9%であった⁴⁾。同年齢の初回発症に比べて最初の2年間は5倍高く 2.5%（初回発症率 0.5%に対して）、3年後で約 2.2%、そして10年を経過しても2倍高く、1.6%であった。また、ACCORD BP 試験では、厳格治療群の平均収縮期血圧は、登録時 139.0 mmHg に対して1年後には 119.3 mmHg に降下し、標準治療群では 139.4 mmHg → 133.5 mmHg の降下であり、両治療群間に平均 14.2 (95% CI, 13.7～14.7) mmHg の血圧差が認められ、厳格治療によって脳卒中発症の相対危険度の減少は 41%であった²⁾。

本研究の安全性を確認し、被験者に対する過剰なリスクを回避するため、本研究に必要なイベント数の 2/3 のイベントが発生した段階で、中間解析を行うこととした。このため、有意水準は Lan-DeMets の α 消費関数に従い、中間解析時の有意水準を α （両側）= 0.005、最終解析時の有意水準を α （両側）= 0.0491 と設定した。厳格治療によって期待される標準的治療に対する相対危険度の減少を 30%、平均追跡期間 3.5 年、この期間の脳卒中の再発率を 8.5～9.0% と仮定し、検出力 90%、 α -error 0.0491 にて必要とされる脳卒中再発数は両群で 339 件、症例数は一群 2,238～2,202 例となる。さらに脱落率 10% と仮定し、目標症例数を1群 2,500 例と算定した。有効性・安全性モニタリング委員会は、試験中に獲得した情報、または、他の試験の結果等の外からの情報に基づいて上記の基準を変更してもよい。もし2群を合わせた脳卒中再発症例率が1年に2.5%より著しく低い場合、適切な期間に試験を終了させる目的で、被験者数を増やしてもよい。

4 研究方法

1) 研究デザイン

多施設共同、無作為化、比較試験である。DM や CKD あるいは MI を合併している患者は、現在のガイドラインでは 130/80 mmHg 未満を降圧目標に推奨しているため、標準治療群の降圧目標もそのように設定した(図 1)。すなわち、①厳格治療群：目標血圧 SBP 120 mmHg 未満 かつ DBP 80 mmHg 未満、②標準治療群：目標血圧 (DM, CKD, MI 後のいずれかを合併の場合) SBP 130 mmHg 未満 かつ DBP 80 mmHg 未満、目標血圧 (DM, CKD, MI 後の合併なしの場合) SBP 140 mmHg 未満 かつ DBP 90 mmHg 未満。

治療群の割り付けは、インターネットを介する登録システムを用いて、層別無作為化法により厳格治療群と標準治療群の 2 群に割り付ける。その結果、PROBE 法 (Prospective, Randomized, Open-labeled Blinded -Endpoints design) で実施される。

層別化割付因子は次の 3 つとした。

割付因子	水準
①年齢	70 歳未満 ・ 70 歳以上
②DM, CKD, MI 後の合併	1 つでも合併 ・ 合併なし
③心房細動	あり ・ なし (ただし、AF 既往でも“あり”とする)*

*AF 既往：発作性心房細動の発症歴ありの場合

2) 治療アルゴリズムと投与スケジュール

研究期間は、第 1 期 患者選定期、第 2 期 段階的薬剤増量期、および第 3 期 追跡期の 3 期間に分かれる。図 2 のような段階的多剤併用療法のスケジュールに従う。試験薬剤の用法・用量・禁忌は添付文書に従うものとする。段階的多剤併用療法のスケジュールは、標準治療群と厳格治療群の血圧差が明確になるように、標準治療群で治療期血圧が十分下がったレベルに到達したときには、ACCORD 試験にならって、ダウンスケーリングのアルゴリズムを導入した。降圧療法のステップダウンは、血圧レベル以外に降圧に基づく症状がみられた場合には昇段を見合わせる、あるいは降段を考慮する。DM などの有無によって、標準治療群の目標血圧が違うためにプロトコルが少し複雑になってしまった。これらを整理すると、図 3 のようなプロトコル開

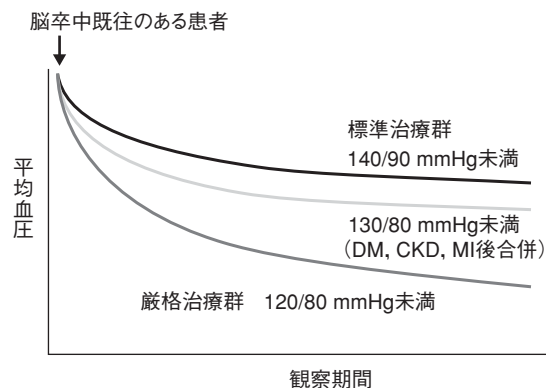


図 1 RESPECT 研究の研究デザイン

始時の Step 選択となる。

5 主要評価項目

1) イベント判定委員会

イベント判定委員会は、研究責任医師あるいは研究参加医師から送付された『イベント詳細調査票の内容』について、別途定めるイベント判定マニュアルに従い、イベント判定の妥当性について検討する。イベント判定委員会は研究責任医師あるいは研究参加医師の判定について疑義が生じた場合は、フィードバックを行う。

2) 評価項目

有効性の評価として、次の各イベントを主要あるいは副次評価項目とする。

(1) 主要評価項目

脳卒中(脳梗塞・脳出血)の第 1 回目の再発

(2) 副次評価項目

①脳梗塞。②脳出血。③クモ膜下出血。④一過性脳虚血発作。⑤心筋梗塞。⑥心血管系イベント(心血管系に起因する死亡、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞)。⑦心血管系イベント系以外の要因による死亡。⑧総死亡。⑨血圧の推移および目標血圧への達成率。⑩登録時の脳卒中重症度(Modified Rankin Scale)と脳卒中再発の関連性。

3) 有害事象の評価

上記以外のイベントについては、本研究では、狭心症や心不全などのいわゆるソフトエンドポイントは有害事象として扱う。以下に掲げるものは有害事象とした。

①狭心症(無症候性心筋虚血は含まない)。②心不全の発症・悪化。③心房細動の発症・悪化(悪化と

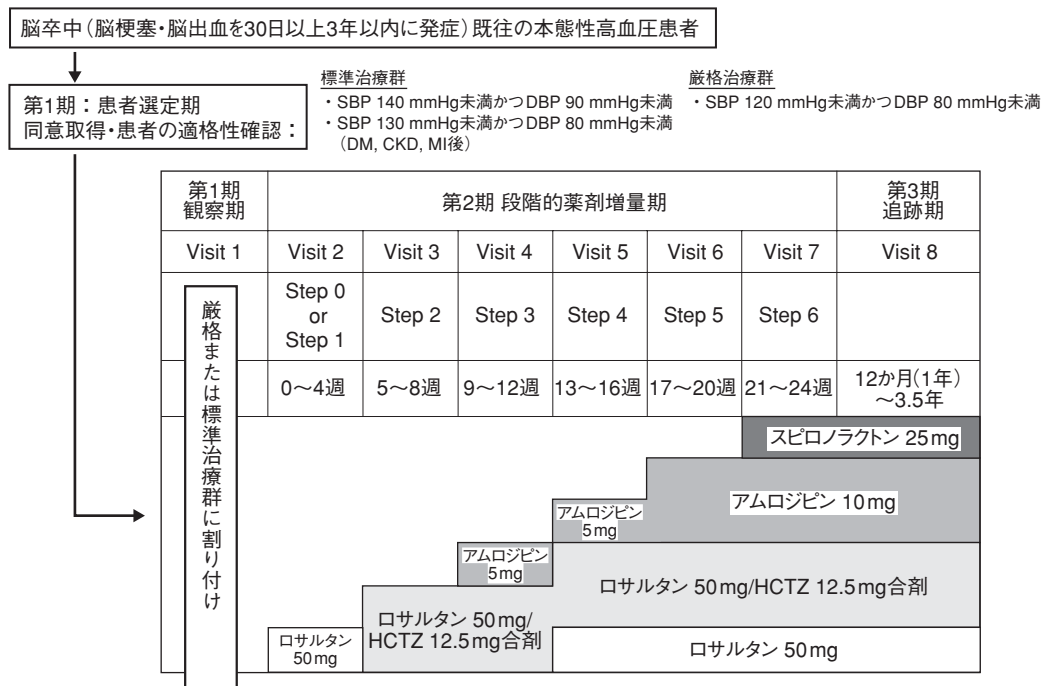


図 2 段階的多剤併用療法のスケジュール

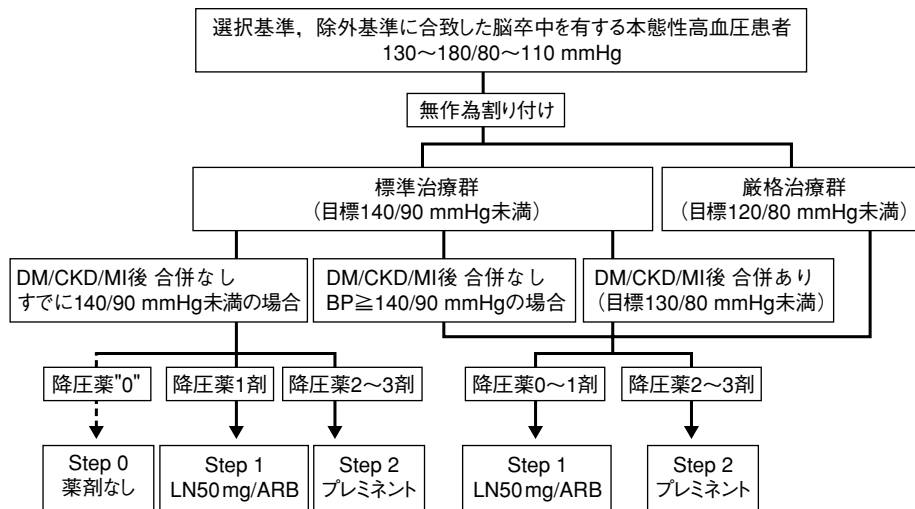


図 3 プロトコール治療開始時の Step 選択

は, 発作性から持続性の移行)。④血管形成術/ステント挿入などの外科的手術またはインターベンション。⑤大動脈瘤破裂・解離の発症。⑥閉塞性動脈硬化症の発症・悪化。⑦腎障害の発症・悪化(クレアチニンの倍加, 透析導入, eGFRの低下(60 mL/分/1.73m²以下)。⑧糖尿病の発症。⑨痛風の発症。⑩認知症の発症・悪化。⑪その他。

6 統計解析

主要評価項目の累積脳卒中再発症例数は, Kaplan-Meier 法により推定し, 群別に生存曲線を作成, 厳格治療法が標準治療法に比して脳卒中の再発を減少させるという主要仮説の証明は, ログランク検定にて検討する。副次評価項目である各種イベントに関する解析は上記と同様の方法で実施し, 主要評価項目および副次評価項目に関する患者背景因子, 試験

期間中の血圧管理、使用薬剤のクラスが与える影響などは、Cox 比例ハザードモデルにより推定する。試験期間中の登録、経過報告等は、研究者とデータセンターの間で暗号化されたデータのやりとりを行うシステムを開発した。

7 研究組織

医師主導の臨床試験を施行するにあたって研究組織として NPO 法人 RESPECT 研究会を立ち上げた。この法人は、心血管系および脳血管系疾患の医療従事者（医師・研究者）が全国から一堂に会し研究会を構成する。“脳卒中を既往する高血圧患者に対しては、厳格な血圧管理が治療上きわめて重要であり、強いては脳卒中の再発予防、患者の Quality of Life (QOL) の向上につながる”を検証すべき命題として掲げ、科学的・医学的に信頼性の高い臨床試験を立案・遂行し、本使命を立証する。本研究を通して得られるエビデンスは、信頼性の高い国際医学専門誌・国際学会などに公表する。さらに学術活動を通して医療従事者間の研究の輪を広げる。得られた結果は、脳卒中が急速に増加しつつあるアジア地域における再発予防や QOL の向上のための提言とする。地域性や人種差を加味した診療指針の設定、欧米をも含めた国際的な脳卒中の治療・予防対策の枠組みの構築にも大いに資することが期待される。

8 RESPECT 研究会の運営方法と研究費

本研究資金は、MSD 株式会社と NPO 法人 RESPECT 研究会の間にかわされた『データ使用許諾権』の対価として提供される。すなわち、NPO 法人 RESPECT 研究会の自己資金により運営される。RESPECT 研究会は、本研究から生まれるすべてのデータに関する決定権および裁量権を保有する。外部へのデータ開示を行う場合は、60 日前までに MSD へ提出するが、得られたいかなるコメントも RESPECT 研究会の完全なる裁量で受諾の可否を決定できる。MSD は試験運営のサポートは一切しない。すべての運営・データセンター業務は RESPECT 研究会事務局が担当する。

9 RESPECT 研究への期待

脳卒中の再発予防について、厳格な降圧 (120/80

mmHg 未満) が標準降圧 (140/90 mmHg 未満) に勝るか否かを検証する 5,000 人規模の脳卒中合併高血圧患者を対象にした臨床試験 RESPECT 研究の研究デザインおよび研究体制の構築は、全国から参集した研究者グループによってなされた。研究計画の立案、その妥当性、科学的根拠、実行可能性、統計解析プランなどがプロトコール委員会、研究運営委員会などで議論されたが、細部にわたる米国のリサーチグループとのディスカッションも行われた。

一次エンドポイントは、致死性的および非致死性的脳卒中の再発のみとし、わが国の臨床試験で複合エンドポイントにしばしば含まれる心血管系ソフトエンドポイントは、有害事象として分類された。研究の性質上、実施は PROBE 法および解析は ITT 解析で行われる。また、達成された血圧値と脳卒中再発の関係も解析される。異なる血圧目標値の達成のための段階的薬剤調節アルゴリズムが採用された。研究の終了は、あらかじめ設定されたイベント数が達成された時点とした。研究の実施・運営は、外部の臨床研究支援会社と契約し、患者登録、フォローアップなどは、主としてインターネットを介して実施されるように設計された。

研究は開始されたばかりであるが、順調な患者登録とその後のフォローアップが実施できたなら、RESPECT 研究はわが国の動脈硬化性疾患に関する重要なエビデンスを提供してくれることになる。

文 献

- 1) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-41.
- 2) ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1575-85.
- 3) 篠原幸人, 峰松一夫, 天野隆弘, 大橋靖雄. modified Rankin Scale の信頼性に関する研究. *脳卒中* 2007 ; 29 : 6-13.
- 4) 鈴木一夫. 秋田研究: 脳卒中の予後. *日老医誌* 2008 ; 45 : 169-71.