

文献

- 1) Prescrire Editorial Staff "Gefitinib" Prescrire Int 2004; 13 (73): 168-170.
- 2) Prescrire Editorial Staff "Gefitinib: disappointing" Prescrire Int 2006; 15 (83): 88.
- 3) Prescrire Editorial Staff "Gefitinib" Prescrire Int 2009; 18 (102): 145-147.
- 4) EMA - CHMP "European Public Assessment Report - Iressa. H/C/1016": 86 pages; posted on the EMA website on 30 July 2009.
- 5) Mok TS et al. "Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma" N Engl J Med 2009; 361: 947-957.
- 6) Haute autorite de sante - Commission de la transparence "Avis - Iressa" 4 November 2009; 12 pages.

アンジオテンシン受容体拮抗剤(ARB)と癌・敗血症増加

浜 六郎\*

アンジオテンシン受容体拮抗剤(ARB)は、日本では今や年間の降圧剤市場の半分以上を占め<sup>1)</sup>、降圧剤治療の主流になった。最近のメタアナリシスの結果、ARBと発癌リスクの関係が指摘された<sup>2)</sup>。カルシウム拮抗剤と発癌の関連はこれまでも本誌など<sup>3-5)</sup>で指摘してきたが、改めて降圧剤と発癌の問題を検証し、同時に敗血症増加についても指摘する。

**背景：**アンジオテンシン受容体拮抗剤(ARB)は、高血圧、心不全、糖尿病性腎症(註a)心血管疾患リスク減少(註a)、を目的として治療に承認され、広く利用されている降圧剤である。実験的研究では、アンジオテンシン系、なかでもアンジオテンシンIIのタイプ1とタイプ2の受容体が、細胞増殖、血管新生、腫瘍増大の制御に関与していることを示している。ARBのランダム化比較試験(RCT)を検討することによりARBが発癌に関係するかどうかについての検討を行なった。

**方法：**Medline, Scopus(Embaseを含む)、コクラン対照試験中央登録システム(CCRCT)やシステムティックレビューデータベース(CDSR)、2009年11月以前のFDAのウェブサイト、現在利用可能な7種類のARBについて検索した。ARBが少なくとも一つのグループに100人以上に使用され、少なくとも1年以上追跡調査がなされたランダム化比較試験を解析対象とした。5件の臨床試験で61,590人について、新たな癌発症のデータが得られ、5件の臨床試験で68,402人について、頻度の高い固形癌の新発症のデータが得られ、8件の臨床試験の対象者93,515人については、癌死亡のデータが得られた。

**結果：**癌発症のデータが得られたARB臨床試験で用いられていた薬剤のうち、テルミサルタンが使用されていた人が最も多く、30,014人(85.7%)であった。コントロール群(註b)に比して、ARBを用いた患者からの新たな癌の発症は有意に多かった(7.2% vs 6.0%, リスク比(RR) 1.08, 95%信頼区間(CI) 1.01-1.15; p=0.016)。癌の発症をプロトコールにおいてエンドポイントの一つとして記載していた臨床試験だけで計算すると、RRは1.11(95%CI: 1.04-1.18, p=0.001)であった。固形癌の種類別で見ると、ARBで有意に増加することが確認されたのは肺癌だけであった(0.9% vs 0.7%, RR 1.25, 1.05-1.49; 0.01)(註c)。癌死亡は有意の差は認められなかった(1.8% vs 1.6%, RR 1.07, 0.97-1.18; 0.183)(註d)。

**解釈：**このランダム化比較試験のメタ解析は、ARBが新たな癌をある程度発症させるリスクを有することを示唆している。データが限られていることから、ARBの種類ごとの発癌リスクについて結論的なことは言えない。しかし、更なる検討が必要である。

メタアナリシスの結果

ランダム化比較試験のメタアナリシスによってARBと発癌リスクの関係を指摘したランセットの記事<sup>2)</sup>のまとめを囲みに記した。

Sipahi 報告の意義

Sipahi 報告は、CHARM 試験<sup>6)</sup>における癌死亡が、プラセボ群に比してカンデサルタン群に有意に多かった(2.3% vs 1.6%, リスク比 1.42: 95%信頼区間: 1.02-1.97, p=0.036)ことから、ARBに関する臨床試験のシステムティックレビューを行い、癌の発症を検討した

註a: 日本では、ARBは、高血圧、慢性心不全、腎実質性高血圧症に承認されているが、糖尿病性腎症と心血管疾患リスク減少は承認された適応症ではない。

註b: コントロール群は、プラセボが約半分、ついでACE阻害剤やβ遮断剤が用いられていた。ACE阻害剤もアンジオテンシン系阻害剤であるため、プラセボ対照もしくは、それに相当する対照群との比較のみで検討する必要がある(本文参照)。

註c: 前立腺癌(リスク比1.15)や乳癌(リスク比1.04)と、有意とはいえなくても、いずれもリスク比は1を超えており、方向は全体と一致しているので、あらゆる部位の癌が増加するリスクを有していると解釈すべきである。

註d: プラセボ(相当)を対照とした試験だけでメタ解析をすると、癌死亡も差は有意であった(1.87% vs 1.69%, RR 1.125: 1.003-1.26; p=0.044, I<sup>2</sup>=0%: 0%-61%)

\*NPO 法人医薬ビジランスセンター

ものである。

少なくとも、新たな癌の発症のリスク比が1.08で統計学的に有意であり、癌の発症を事前にエンドポイントとしていた臨床試験に限ると、リスク比1.11(95%CI:1.04-1.18, p=0.001)であることを示した意義は、極めて大きい。

### Sipahi 報告の問題点

Sipahi 報告でメタ解析の対象としたARBの臨床試験では、プラセボ<sup>6-10)</sup>だけでなく、種々の薬剤が対照群として用いられている。

ACE阻害剤としてはランピリルが用いられたものONTARGET<sup>11)</sup>やカプトプリルが用いられたものOPTIMAL<sup>12)</sup>、VALIANT<sup>13)</sup>がある。β遮断剤のアテノロールが用いられた試験LIFE<sup>14)</sup>もある。

Sipahi 報告では、対照群を区別せず同列に扱っている。しかしながら、プラセボと、ACE阻害剤、β遮断剤では発症への影響に差がある。特に、ACE阻害剤は、アンジオテンシン系を阻害する薬剤であり、アンジオテンシン受容体拮抗剤と極めて近縁の関係にある。

アンジオテンシンIIそのものが、

アンジオテンシン受容体(タイプ1とタイプ2がある)を介して発症に関係するなら、ACE阻害剤もある程度の影響があると考えておくべきであろう(ブラディキニンやアンジオテンシン受容体タイプ2への作用の違いについては後述する)。

β遮断剤と癌との関連はほとんど指摘されていないが、念のために、集計はプラセボもしくは、プラセボと同様に扱う組み合わせで比較するのが適切であると考え。ここで、「プラセボと同様に扱う組み合わせ」は、ONTARGETにおける「テルミサルタン+ランピリル」対「ランピリル」との比較がそうである。

プラセボ(相当)群との比較であらためて解析し直すと、新たな癌の発症のリスク比は上昇し、「癌死亡」も明瞭に有意となる。以下にその詳細を示す。

### 新たな癌の発症

Sipahi 報告では、新たな癌発症をエンドポイントの一つとしてプロトコールに記載していた臨床試験(TRANSCEND<sup>7)</sup>、ONTARGET<sup>11)</sup>(「テルミサルタン」対「ランピリル」)、

ONTARGET<sup>11)</sup>(「テルミサルタン+ランピリル」対「ランピリル」)、およびLIFE<sup>14)</sup>)に限ってメタ解析を実施して、リスク比が1.11とした。

TRANSCENDはプラセボ群を対照群としたRCTであるが、LIFEでは、アテノロールが対照として用いられた。ONTARGETでは「テルミサルタン+ランピリル」群、「テルミサルタン」群、「ランピリル」群で比較がなされた。「ランピリル」はACE阻害剤であり、アンジオテンシン系を抑制する薬剤であるから、テルミサルタンと似た作用をきたす可能性があり、ONTARGET(「テルミサルタン」対「ランピリル」)をARB対プラセボ群と同列に扱うことはできない。しかし、「テルミサルタン+ランピリル」対「ランピリル」では両群にランピリルが用いられており、テルミサルタンそのものの「上乗せ効果」が結果として現れるはずである。

そこで、TRANSCENDと、ONTARGETの「テルミサルタン+ランピリル」対「ランピリル」を併合してリスク比を求めたのが図1である。

### 個別の癌

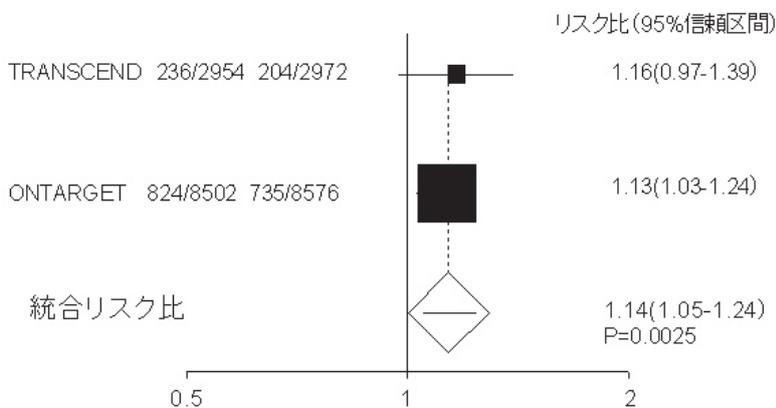
個別の固形癌では、肺癌のみが有意であった(RR 1.25, 95%信頼区間 1.05-1.49; p=0.01)とされている。しかしながら、前立腺癌のリスク比はSipahi 報告でも1.15(0.99-1.34, p=0.076)であり、個別の臨床試験でのリスク比も全ての試験で1を超えており、最低でも1.07(ONTARGET)であった。

乳癌についてもリスク比1.04(0.82-1.32)と、有意とはいえないまでも、いずれもリスク比は1を超えており、方向は全体と一致している。また、個別の臨床試験でも、リスク比が1未満であったのは、5件のうち1件だけあった。

したがって、あらゆる部位の癌が

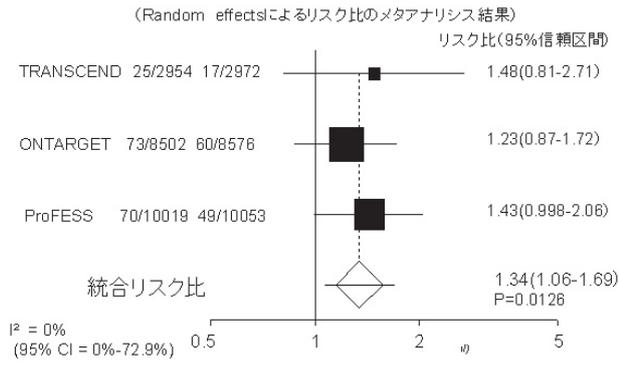
図1:ARBとがん発症リスク:メタ解析の再分析結果

(Random effectsによるリスク比のメタアナリシス結果)



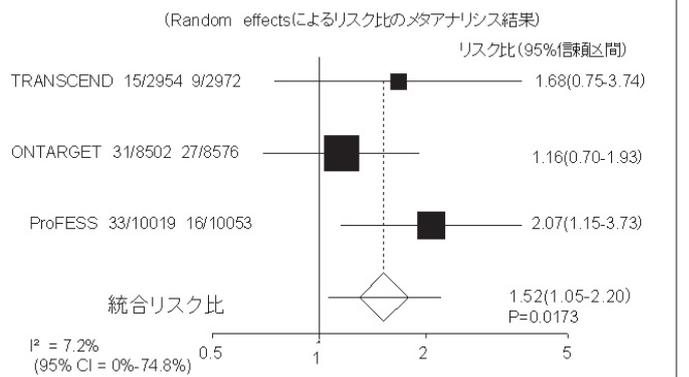
癌発症をプロトコールでエンドポイントとあらかじめ設定しプラセボ(相当)の対照との比較をしたRCTを用いた場合  
TRANSCEND<sup>7)</sup>はプラセボ群を対照群としたテルミサルタンのRCTである。  
ONTARGET<sup>11)</sup>は「テルミサルタン+ランピリル」対「ランピリル」のみをメタ解析の対象とした。

図 2: ARB と敗血症リスク : メタ解析結果



プラセボ (相当) の対照と比較した場合

図 3: ARB と敗血症死亡リスク : メタ解析結果



プラセボ (相当) の対照と比較した場合

増加するリスクを有していると解釈すべきである。

**癌死亡**

Sipahi 報告では、癌死亡は有意の差は認められなかった(1.8% vs 1.6%, RR 1.07, 0.97-1.18; p=0.183)としている。しかしながら、この場合も、プラセボ (相当) を対照とした試験だけでメタ解析をすると、癌死亡も差は有意であった(1.87% vs 1.69%, RR 1.125: 1.003-1.26; p=0.044,  $I^2=0\%$ : 0%-61%)

**感染症 - 敗血症も増加させる**

FDA 諮問委員会 (Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee) に提出されたテルミサルタンに関するベリンガー・インゲルハイムの文書<sup>15)</sup> (2009年7月29日付け Briefing Document) のデータを見ると、敗血症が ARB 群に多いことが分かる。

この場合は、TRANSCEND<sup>7)</sup> と ONTARGET<sup>11)</sup> に加えて、ProFESS 試験<sup>8)</sup> の結果が含まれている。敗血症の頻度に関しては、これら個別の出版された報告<sup>7,8,11)</sup> では全く触れられず、FDA の諮問委員会に提出された資料<sup>15)</sup> が唯一の情報源である。

FDA に提出された情報をもとに、

メタ解析を実施したところ、敗血症のリスク比は 1.34 (95%CI: 1.06-1.69, p=0.0126,  $I^2=0\%$ : 95% CI ; 0%-72.9%) であった (図 2)。敗血症死亡のリスク比はさらに大きく 1.52 (95%CI: 1.05-2.20, p=0.0173,  $I^2=7.2\%$ : 95% CI ; 0%-74.8%) であった (図 3)。

**レニン・アンジオテンシン系<sup>16)</sup>**

肝臓で生成されたアンジオテンシノーゲンはレニンの作用により解離し、アンジオテンシン I (AngI) となる。これがアンジオテンシン変換酵素 (ACE) の作用によりホルモン活性のあるアンジオテンシン II (AngII) に変換される。ACE は、血管に対する作動性のあるペプチド「ブラジキニン(BK)」をも分解する。そのため、ACE は AngII の再生を抑制し、BK のレベルも上昇させる。さらに、チオール基のある ACE 阻害剤は、亜鉛含有タンパク分解酵素 (Zinc metalloproteases) である MMP2 と MMP9 を直接阻害する。マスト細胞のキマーゼ (chymase) は、ACE 非依存性に AngI から AngII を生成する。

AngII は、ACE 関連カルボキシペプチダーゼ (ACE2, もっぱら ACE 阻害作用を有する) とアミノペプチダーゼ (APA) によって分解されて、それぞれ Ang (1-7) と AngIII ができる。

AngII は、細胞表面に発現した 2 つの受容体サブタイプ (AT1R と AT2R) を

介してその生体作用を発揮する。(以上、文献 16 より)

アンジオテンシン受容体拮抗剤は AT1R の阻害剤であり、AT2R は阻害しないが、ACE 阻害剤は、AngII の生成を抑制するため、AT2R の作用をも抑制する。この点が、BK への作用とともに、ACE 阻害剤と ARB との異なる点である。

**ARB と癌の関係—従来の説明**

Sipahi 論文がその序で引用しているアンジオテンシン受容体の癌に関連した役割に関するレビュー論文<sup>16)</sup> では、以下のようにまとめられている。

ACE 阻害剤やアンジオテンシン受容体タイプ 1 (AT1R) の拮抗剤は、アンジオテンシン II (AngII) の産生やアンジオテンシンそのものの作用を阻害し、癌のさまざまな側面、すなわち腫瘍の増殖、血管の増生および転移などに対して利点を有していると考えられる。アンジオテンシン受容体 (ATR), 特にアンジオテンシン受容体タイプ 1 (AT1R) は、腫瘍や血管内皮に発現し、多くの癌組織に過剰発現している。AT1R はまた、炎症部位に発現し VEGF (血管内皮成長因子) を発現を促進しており、このことから、AngII は血管透過性亢進や細胞浸潤に加え、血管新生にも関係していることが伺える。したがって、AT1R 拮抗

剤(ARB)は高血圧に対して、副作用(side effects)が少なく強力な降圧剤としてすでに臨床使用されているが、将来的には抗癌剤戦略における役割が考慮されてしかるべきものとする。AT2Rは血管新生や組織のリモデリングなど多くの病態生理学的状況において、AT1Rと逆の作用を有していることが報告されているので、癌との関係についても更なる研究が求められる。

しかし、このレビューで論じている癌を抑制する可能性とは逆の現象が、臨床試験のメタアナリシスの結果で認められた。しかも、その方向は、臨床試験が異なっても極めて一定しており、ほぼコンスタントである。では、本当のARBの癌との係わり合いはどのようなものなのか。

### ARBの発癌・敗血症発症機序 —炎症抑制・免疫抑制—

AngIIは、AT1Rを刺激することで血圧上昇を起こさせることに加え、強力な炎症惹起作用を有するとされている<sup>16,17)</sup>。その作用は、特に末梢動脈や、脳血管で明瞭に認められている<sup>17)</sup>という。ARBは、こうして生じる炎症反応を抑制する<sup>16,17)</sup>とされている。

しかし、注意が必要であるのは、炎症反応は、損傷を生じた局所を修復するための反応である。損傷は長時間のストレスなどによって虚血に陥ると生じ得る。免疫反応と同様の機序で各種免疫細胞が抑制されることの害の面をみる必要がある。

生体内物質の中で最も強力な免疫抑制物質は、アドレナリンであり、なかでも $\beta_2$ 受容体を介して、マスト細胞をはじめ、マクロファージ、好酸球、リンパ球など、各種炎症起因細胞を抑制する<sup>18,19)</sup>。アナフィラキシーにアドレナリン免疫抑制作用が必須であるのはこの主に $\beta_2$ 受容体を介したためである。

ついで強力な免疫抑制物質は糖質

コルチコイド(コルチコステロイド)である。

アドレナリン<sup>20)</sup>や $\beta$ 作動剤<sup>21)</sup>、ステロイド<sup>22-24)</sup>を頻回に暴露させると効果が急速に減弱する。この現象は、急速耐性(acute tolerance)もしくはtachyphylaxis(タキフィラキシー)と呼ばれる(註e)。受容体数の急速な減少(down regulation)の結果である。

註e: 脱感作 desensitization は本来、感作で過敏状態から通常の状態になる場合を言う。耐性は過敏がなくても起きる現象なので、脱感作は「耐性」の代替用語としては不適切である。なお、down regulation は、「耐性」を受容体側からみた用語である。

受容体の down regulation は耐性、依存を生じ、より強い刺激がなければ受容体は作動しなくなる。この状態で刺激が弱まると、少なくなった受容体ではもとの効果が得られず、離脱反応が生じる。生体内物質でも、外から与えられた物質同様、耐性が生じる<sup>25,26)</sup>ため、離脱反応が生じうことは容易に推察される。

離脱反応は、内因性アドレナリン-ステロイドで抑制されていた炎症反応・免疫系細胞の活性化を招く。この反応は、長期のストレス状態のもとで虚血に陥り損傷した局所組織の修復反応でもあり、目的になかった生体反応とみるべきである。

皮膚や、脳硬膜にできた組織修復反応が、アトピー皮膚炎や片頭痛の発症メカニズムである可能性が考えられている<sup>27-29)</sup>。

同様に、長期のストレス状態のもとで血管内壁に生じた虚血性損傷の修復反応として炎症が生じうると考えられる<sup>30)</sup>。アドレナリンやステロイドによる離脱反応だけでなく、副交感神経優位となり、また、レニン、アンジオテンシン系を介し、マスト細胞の活性化の結果、AngIIが産生されAT1Rが働いて炎症・血管

新生、血圧上昇を起こす。

これら一連の働きは、血管内壁に生じた虚血性損傷の修復反応と解しうる。ストレス状態が余りにも長期に持続すれば動脈硬化につながるが、一時的に生じた血管内壁の損傷は、休息をとることにより、追加損傷をうけることなく炎症反応が働き、正常に修復され、血圧はもとに復する。

しかし、アンジオテンシン受容体拮抗剤でこの炎症反応を抑制していると、血管内壁は一見炎症が軽減したかに見えても本来の形で組織が修復されたわけではなく、単に修復が先送りされただけであり、他の正常な免疫系も抑制されている可能性がある。

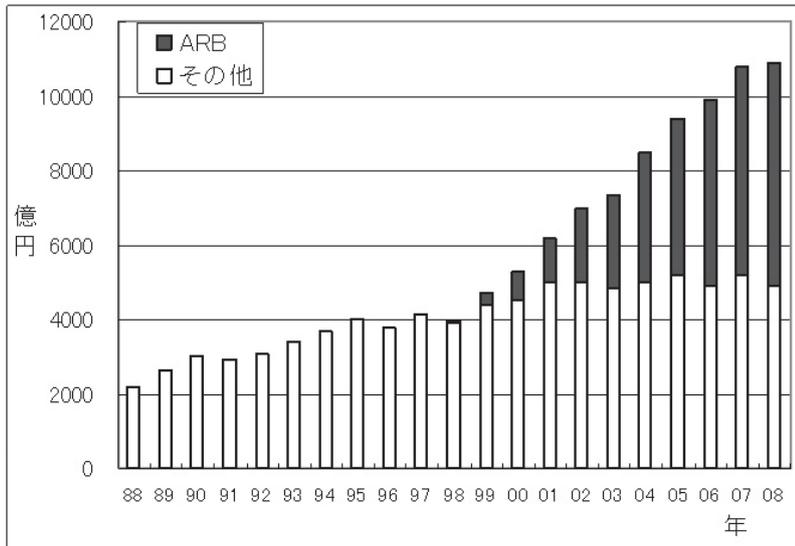
ARBで癌の発症が増加するだけでなく、癌死亡、敗血症、敗血症死亡が増加したのは、こうした正常の免疫系、組織修復能が抑制された結果とみることができる。

### ARBの使用の伸び

1990年から1999年にかけて年間の降圧剤費(薬価ベース)は3000億円から4700億円と55%増加し(年平均6%増)、1999年から2005年までの6年間で9400億円とちょうど2倍となり(年平均16%増)、2008年には1.1兆円(1999年の2.3倍)となった。この増加の大部分が、新薬ARBの増加分で占められていた。

総医療費に占める薬剤費の割合が、1998年から2003年までは20%前後、6兆円程度で推移していると厚生労働省(厚労省)は言っていた。しかしこれは、調剤薬局の薬剤費と調剤薬局の技術料(海外では薬局マージン)を除外して算定していたのである。簡単なトリックであるが、専門家も気づかなかったほどであった。最も低い年は1999年で総医療費は30.7兆円、薬剤費は8.0兆円(26.1%)であり、26%を切ったことはない<sup>31)</sup>。

図4: 降圧剤市場規模の推移



文献1より改変. 市場規模は薬価換算. ARB: アンジオテンシン受容体拮抗剤  
2000年以降の降圧剤費用の増加はもっぱらARBの増加に起因する.

ところが、2000年以降うなぎのぼりに上昇して、2005年には総医療費33.1兆円のうち10.1兆円(30.5%)を占めるまでになった。この間、総医療費の増加は、わずか7.8%であるが、薬剤費は26.3%増加している。そして、総医療費の増加幅2.4兆円の大部分(88%=2.1兆円)を薬剤費の伸びで占めていた。この間、降圧剤の増加、実はARBの増加だけで4700億円であった。一つの系統の薬剤で、総医療費増加分の6分の1、薬剤費増加分の5分の1を占めていたのである<sup>1,31)</sup>。

### ARBの過剰使用は何をもたらすか

主にカルシウム拮抗剤で強力降圧群(収縮期血圧で171.6→135.9mmHg)と緩和降圧群(同171.5→145.6mmHg)を比較したJATOS研究<sup>32)</sup>では、有意の差はなかったものの、強力に降圧した方が緩和に降圧した場合よりも29%総死亡が多かった<sup>33,34)</sup>。370人を1年間治療すると、1人余計に死亡するという結果であった。

CASE-J試験<sup>35)</sup>では、ARBのカンデサルタンと、カルシウム拮抗剤ア

ムロジピンが比較されている。カルシウム拮抗剤群に糖尿病の新発生が有意に多かった以外は差はなかったとされているので、死亡に対する悪影響も、ARBとカルシウム拮抗剤では同様の考慮が必要と考えられる。

最も問題の大きい、ARBとカルシウム拮抗剤が最もよく用いられている現在の高血圧治療は、高血圧の診断基準、降圧剤開始の基準とともに、根本的な見直しが必要である。

### 参考文献

- 1) 『薬のチェックは命のチェック』No39 特集「高血圧とくすり-パート2」2010;4-51
- 2) Sipahi I et al. Lancet Oncol. 2010;11(7):627-36.
- 3) 浜六郎, T I P「正しい治療と薬の情報」2001:16(6):55-58.
- 4) 浜六郎, 『下げたら、あかん! コレステロールと血圧』, 日本評論社, 2004年
- 5) 浜六郎, 高血圧は薬で下げるな, 角川, 2005年
- 6) Pfeffer MA, et al. Lancet 2003; 362: 759?66.
- 7) Yusuf S, et al. Lancet 2008; 372: 1174?83.
- 8) Yusuf S, et al. N Engl J Med 2008; 359: 1225?37.
- 9) Julius S, et al. N Engl J Med 2006; 354: 1685?97.

- 10) Cohn JN, Tognoni G. N Engl J Med 2001; 345: 1667?75.
- 11) Yusuf S et al. N Engl J Med 2008; 358: 1547?59.
- 12) Dickstein K, Kjekshus J. Lancet 2002; 360: 752?60.
- 13) Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2003; 349: 1893?906.
- 14) Dahlöf B, et al. Lancet 2002; 359: 995?1003.
- 15) Micardis (Telmisartan): briefing document, July 29, 2009. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM173529.pdf>
- 16) Deshayes F, Nahmias C. Trends Endocrinol Metab 2005; 16: 293?99.
- 17) Benicky J, et al. Cell Mol Neurobiol. 2009;29(6-7):781-92.
- 18) Hanania NA and Moore RH. Current Drug Target ?Inflammation & Allergy 2004; 3; 271-277.
- 19) Sitkauskiene B and Sakalauskas R. Current Drug Target ?Inflammation & Allergy 2005; 4; 157-162.
- 20) Laukova M et al. Cell Mol Neurobiol. 2010;Jul 06:Epub ahead of print.
- 21) Jackson CM, Lipworth B. Drug Saf. 2004;27(4):243-70.
- 22) Vivier AD, Stoughton RB. Br J Dermatol. 1976 Mar;94 suppl 12:25-32.
- 23) Bellingham DL et al. Mol Endocrinol. 1992; 6(12):2090-102.
- 24) Sun YN et al. J Pharmacokinet Biopharm. 1998; 26(6):619-48.
- 25) Fry AC et al. J Appl Physiol. 2006 Dec;101(6):1664-72
- 26) Ueta M, et al. Spinal Cord. 2008 Jan;46(1):26-32.
- 27) 浜六郎ほか, 薬剤疫学 2008
- 28) 浜六郎, 薬のチェックは命のチェック:2008:No31:74-80.
- 29) 浜六郎, 同:2008:No32:40-47.
- 30) 浜六郎, 同:2010:No39:28-35.
- 31) 浜六郎, 新潮, 2010年9月号(予定)
- 32) JATOS Study Group. Hypertens Res. 2008; 31(12):2115-27.
- 33) 浜六郎, T I P「正しい治療と薬の情報」2010:25(2):21-31.
- 34) 浜六郎, 薬のチェックは命のチェック. 2010:No38:27-37.
- 35) Ogihara T, et al(CASE-J Trial Group) Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008; 6(9):1195-201.