

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 12 No.338

## ◆◆尿中ナトリウム排泄量と血圧・心臓血管疾患・

## 死亡率：地域レベルの前向き疫学コホート研究◆◆

【背景】 WHO は心臓血管疾患に対する予防基準として、人々にナトリウム摂取量を 2g/日未満とすることを推奨しているが、この目標はいずれの国でも達成できていない。この推奨は主に血圧の短期間試験における個人レベルデータに基づいており、無作為化試験または観察試験におけるナトリウム摂取の低下と心臓血管イベントの減少との関連のデータはない。我々は、地域レベルでの平均ナトリウム・カリウム摂取量と心臓血管疾患・死亡率との関連について研究を行った。

【方法】 The Prospective Urban Rural Epidemiology study は、21 カ国で進行中である。ここでは、18 か国における臨床結果によるデータの解析を報告する。参加適格者は一般集団から抽出された心臓血管疾患を有しない 35-70 歳の成人とした。早朝空腹時尿を用いて 24 時間ナトリウム・カリウム排泄量を推定し、それらを摂取量の代用とした。369 地域（すべて参加者は 50 人より上）におけるナトリウム・カリウム摂取量と血圧、255 地域（すべて参加者は 100 人より上）における心臓血管疾患と死亡率の地域レベルでの関連を評価し、既知の交絡因子を調整するために個人レベルのデータを用いた。

【結果】 369 地域の 95767 名が血圧について、255 地域の 82544 名が心臓血管転帰について評価され、追跡期間は中央値で 8.1 年であった。中国の 103 地域の 82 人（80%）では平均ナトリウム摂取量が 5g/日を超えていたのに対して、他国での 266 地域の 224 人（84%）では平均摂取量は 3-5g/日であった。全体としては、平均ナトリウム摂取量が 1g 増える毎に平均収縮期血圧は 2.86mmHg 上昇したが、明らかな関連はナトリウム摂取量の最高三分位（不均一性  $p < 0.001$ ）の地域でしか見られなかった。平均ナトリウム摂取量と主要心臓血管イベント間の関連は、ナトリウム摂取量の最低三分位の地域において有意な逆相関が見られたため有意な直線性の偏差（ $p = 0.043$ ）を示した（最低三分位 4.43g/日未満、平均摂取量 4.04g/日、範囲 3.42-4.43；イベントの変化 -1.00/100 年、95%CI -2.00- -0.01,  $p = 0.8391$ ）。しかし、中間三分位の地域（中間三分位 4.43-5.08g/日、平均摂取量 4.70g/日、範囲 4.44-5.05；イベント変化 0.24/1000 年、-2.12-2.61,  $p = 0.8391$ ）では関連は見られなかった。最高三分位の地域（最高三分位 5.08g/日より上、平均摂取量 5.75g/日、5.08 より上-7.49；イベント変化 0.37/1000 年、-0.03-0.78,  $p = 0.0712$ ）では、有意ではないが明らかな相関が見られた。中国（平均ナトリウム摂取量 5.58g/日、0.42 イベント/1000 年、95%CI 0.16-0.67,  $p = 0.0020$ ）では、他国（4.49g/日、-0.26 イベント/1000 年、-0.46- -0.06,  $p = 0.0124$ ；不均一性に対して  $p < 0.0001$ ）に比べて脳卒中と強い関連が見られた。すべての国において、カリウム摂取量が増加するにつれてすべての主要心臓血管転帰が減少した。

【考察】 ナトリウム摂取量は、平均摂取量が5g/日を超える地域においてのみ心血管疾患や脳卒中と関連があった。他の地域では当てはまらないがこれらの地域や国々では、ナトリウム減量の方策は適切であるかもしれない。

(392 ; 496-506 : Andrew Mente et al : AUGUST 11,2018)

## ◆◆1型糖尿病の若年患者における発症年齢と死亡率・ 心血管疾患増加との関連：

### 全国的レジストリーコホート研究◆◆

【背景】 1型糖尿病患者は死亡・循環器疾患のリスクが高まる。しかしながら、現在のガイドラインは発症年齢を重要なリスク因子としては考慮していない。我々は、1型糖尿病の診断時年齢と死亡率・心血管リスクがどのような関係にあるかを調査するために研究を行った。

【方法】 スウェーデンの国立糖尿病記録と一般集団からの適合対照者における1型糖尿病患者の全国的レジストリーコホート研究を行った。1998年1月1日から2012年12月31日までの間で少なくとも1回は登録された患者を含めた。Cox回帰を用い、糖尿病罹病期間で調整を行い、全死亡・心臓血管死・非心臓血管死・急性心筋梗塞・脳卒中・心血管疾患（急性心筋梗塞と脳卒中の複合）・冠動脈性心疾患・心不全・心房細動の過剰リスクを評価した。1型糖尿病患者らを、診断時の年齢に基づいて0~10歳・11~15歳・16~20歳・21~25歳・26~30歳の5つの群に分類した。

【結果】 1型糖尿病群27195人と、適合対照群135178人がこの研究に選ばれた。1型糖尿病群の959人と対照群の1501人が追跡期間中に死亡した（追跡期間中央値は10年）。診断時年齢0~10歳の1型糖尿病群でのハザード比は、全死亡4.11（95%CI 3.24-5.22）、心臓血管死7.38（3.65-14.94）、非心臓血管死3.96（3.06-5.11）、心血管疾患11.44（7.95-16.44）、冠動脈性心疾患で30.50（19.98-46.57）、急性心筋梗塞30.95（17.59-54.45）、脳卒中6.45（4.04-10.31）、心不全12.90（7.39-22.51）、心房細動1.17（0.62-2.20）だった。発症年齢26~30歳の1型糖尿病群のハザード比は、全死亡2.83（95%CI 2.38-3.37）、心臓血管死3.64（2.34-5.66）、非心臓血管死2.78（2.29-3.38）、心血管疾患3.85（3.05-4.87）、冠動脈性心疾患6.08（4.71-7.84）、急性心筋梗塞5.77（4.08-8.16）、脳卒中3.22（2.35-4.42）、心不全5.07（3.55-7.22）、心房細動で1.18（0.79-1.77）だった；過剰リスクは診断年齢群によって5倍の差があった。1型糖尿病患者群全体の罹患率で最も高かったのは全死亡で、1.9（95%CI 1.71-2.11）/10万人・年であった。10歳未満で発症した1型糖尿病患者は、女性では17.7年（95%CI 14.5-20.4）、男性では14.2年（12.1-18.2）の生存年の損失という結果となった。

【考察】 1型糖尿病の発症年齢は、すべての心血管転帰だけでなく生存における重要な決定要因であり、特に女性においては過剰リスクが最も高い。早期に発症した1型糖尿病患者に対しては、心保護に重点的に取り組む必要があるかもしれない。

(392 ; 477-86 : Araz Rawshani et al : AUGUST 11,2018)

## ◆◆アスピリンの、体重・投与量による血管イベント・ 癌のリスクに対する有効性：

## 無作為試験からの個々の患者データの分析◆◆

【背景】 どの症例にも同一の用量で投与する one-dose-fits-all アプローチでのアスピリンの使用は、おそらく体の大きい患者には用量が少なく小さい患者には過剰投与であるため、心血管イベントの長期予防における有効性はわずかしか得られておらず、他の転帰にも影響を与えている可能性がある。

【方法】 心血管イベントの一次予防におけるアスピリンの無作為化試験での個々の患者データを用いて、アスピリンの低用量（100mg 以下）・高用量（300-325mg または 500mg 以上）での有効性に対する体重(10kg ごと)・身長(10cm ごと)の修飾効果を分析した。調査結果を年齢、性別、血管リスク因子で層別化し、脳卒中の二次予防におけるアスピリンの試験で検証した。さらに、体重・身長が大腸がんや他のがんの 20 年リスクに対するアスピリンの有効性と関連があるかどうかについても検討した。

【結果】 1 次予防におけるアスピリンの 10 件の適格試験（117279 例の参加者）の中で、体重には 4 倍の差があり、試験における体重の中央値は 60.0～81.2kg の幅があった ( $p < 0.0001$ )。心血管イベントを減少させるアスピリンの有効性は、用量が 75-100mg では体重が増加すると減少した ( $p_{\text{interaction}} = 0.0072$ )。体重 50-69kg の集団では効果が認められたが（ハザード比[HR] : 0.75 [95% CI : 0.65–0.85]）、体重が 70kg 以上では認められなかった (0.95 [0.86–1.04] ; 血管死では 1.09 [0.93–1.29] )。さらに、体重 70kg 以上の集団では、低用量アスピリンにより初回心血管イベントでの死亡例が増加した（オッズ比 1.33 [95% CI 1.08–1.64]、 $p = 0.0082$ )。高用量アスピリン（325mg 以上）では、体重とは逆の相関を示し（差  $p_{\text{interaction}} = 0.0013$ ）、体重が重い場合にのみ心血管イベントが減少した ( $p_{\text{interaction}} = 0.017$ )。これらの知見は、男性・女性、糖尿病患者、アスピリンの二次予防試験において同様で、身長においても類似の関連があった（心血管イベントに対して  $p_{\text{interaction}} = 0.0025$ )。アスピリンによる大腸がんの長期的なリスクの減少もまた体重依存性であった ( $p_{\text{interaction}} = 0.038$ )。体重による層別化も、過剰投与のため有害となることが明らかとなった：低体重の集団ではアスピリンにより突然死のリスクが増加し ( $p_{\text{interaction}} = 0.0018$ )、体重が 50kg 未満で 75-100mg のアスピリンを投与されている集団では全死亡のリスクが増加した (HR 1.52 [95% CI 1.04–2.21]、 $p = 0.031$ )。70 歳以上の試験参加者では、がんの 3 年リスクもまたアスピリンによって増加し (1.20 [1.03–1.47]、 $p = 0.02$ )、特に体重 70kg 未満の集団 (1.31 [1.07–1.61]、 $p = 0.009$ )、結果として女性のリスクが増加した (1.44 [1.11–1.87]、 $p = 0.0069$ )。

【考察】 低用量アスピリン（75-100mg）は、体重 70kg 未満の患者のみ血管イベントの予防に効果的で、体重が 70kg 以上である男性の 80% および女性のほぼ 50% においては効果がなかった。一方、高用量アスピリンは体重 70kg 以上の患者においてのみ効果的であった。がんを含む他の転帰に対するアスピリンの有効性にも体格との関連が示されたので、アスピリンの one-dose-fits-all アプローチは適していないようであり、より調整した戦略が必要である。

(392 ; 387-99 : Peter M Rothwell et al : August 4, 2018)

<p>医薬ニュース No. 338 2018.12          ※先生方のご意見・ご要望をお待ちしています。          連絡先： 平野屋薬局 TEL (0898) 32-0255          &lt;URL&gt; <a href="http://www.hirano-pharmacy.co.jp">http://www.hirano-pharmacy.co.jp</a></p>	<p>平野情報委員会          情報委員： 村上光代 別宮豪          山本加奈          編集責任者：香西真由美 発行責任者：松田泰幸</p>
---	--