

心房細動患者の至適降圧レベルを検討する無作為化比較試験： CRAFT 試験

A randomized controlled trial of intensive blood pressure lowering for atrial fibrillation:
Cardiovascular risk reduction in Artrial Fibrillation Trial (CRAFT)

有馬 久富
福岡大学医学部 衛生・公衆衛生学

【目的】 高血圧を合併したリスクの高い心房細動患者を対象に、家庭収縮期血圧120mmHg未満をめざす積極的降圧療法の治療効果（循環器疾患の抑制効果、脳出血の抑制効果など）を、研究者主導型国際共同無作為化比較試験により明らかにする。

【研究デザイン】 Cardiovascular Risk reduction in Artrial Fibrillation Trial (CRAFT)試験は国際多施設共同、無作為化、オープン、同時対照比較、並行群間、第III相試験である。試験は、中国および日本で開始され、今後オーストラリア、英国等でも開始される予定である。

【対象】 1高血圧合併心房細動を有する20歳以上の男女のうち、2循環器疾患のリスクが高く（高齢者、糖尿病、慢性腎臓病あるいは脳心血管病の既往）、3研究参加へ書面で同意した者を対象とする。除外基準は、1厳格降圧の積極的適応、2アブレーション後再発なし、3家庭血圧測定アドヒアランス不良、4特定の降圧薬への積極的適応、5治療抵抗性高血圧・二次性高血圧・起立性低血圧、6心血管病発症3か月以内、7心不全（NYHA class III-IV）、8高度の腎機能障害（eGFR<30）、9妊婦・授乳中の患者・妊娠可能で避妊処置を行っていない女性、10他の臨床研究に参加している者、11認知症など担当医により試験への組入れが適切でないと判断される者である。

【Run-in期間】 オムロン上腕式血圧計HEM-7130をもちいて、家庭血圧を朝夜各3回ずつ、2週間測定する。Run-in期間中に家庭血圧を測定可能で、その収縮期血圧平均値が125-154mmHgであった場合に無作為割り付けへと進む。

【無作為割り付け】 インターネットを介する割付システムを用いて、積極的降圧療法群と通常治療群の2群に割り付ける。割付群間で重要な因子（病院、年齢、収縮期血圧、抗凝固薬、脳心血管病の既往）のバランスがとれるように動的割付をおこなう。積極的降圧療法群に割り付けられた者では、降圧目標 家庭収縮期血圧120mmHg未満を目指す積極的降圧療法をおこなう。通常治療群に割り付けられたものでは、降圧目標 家庭収縮期血圧135mmHg未満を目指す。両群とも、標準治療アルゴリズムに従い段階的に降圧薬を増量あるいは減量・中止する。

【評価項目】 追跡期間は最長5年となる。主要評価項目は、複合心血管イベント（脳心血管病死亡+脳卒中+心筋梗塞+心不全による入院）である。副次評価項目は、1全死亡、2脳心血管病（脳心血管病死亡、脳卒中、心筋梗塞、心不全による入院、末梢動脈疾患、血行再建）、3出血、4腎機能（慢性腎臓病進行、アルブミン尿）、5健康関連QOL（EuroQoL Group-5 Dimension [EQ-5D]自己評価質問票）である。

【目標症例数およびその設定根拠】 世界全体で6000例、このうち日本国内から200症例を登録する。積極的降圧療法により、収縮期血圧が10mmHg以上低下し、主要評価項目（脳心血管病死亡+脳卒中+心筋梗塞+心不全による入院）が相対的に17%以上減少するものと期待される。対照群における主要評価項目発症率を年間6%と見積もると、目標症例数を6000例に設定することにより、主要評価項目20%以上の減少を90%のパワー（両側有意水準0.05）で検出できる。

【進捗状況】 2019年末からの中国における新型コロナウイルス拡大などにより主幹研究機関（Beijing Anzhen Hospital）での倫理審査が遅れ、2020年中盤に研究開始許可があり、2020年8月からリクルートが開始された。日本では、主幹研究機関で許可された研究計画書を和訳し、福岡大学医の倫理委員会で審査をうけ、2020年末に研究開始許可がおりた。2021年7月には、日本用のインターネットを介する割付・データ入力システムが完成した。

【成績】 中国では12省の50病院で研究が開始されている。日本では、福岡大学病院、琉球大学病院、二日市済生会病院、豊見城中央病院で、研究開始が許可された。福岡大学西新病院、江森医院でも倫理審査中であり、今後も参加病院を増やしてゆく予定である。2021年8月現在で371例が登録され、249例が割り付けられた。ベースラインの家庭収縮期血圧は、積極的降圧群で134.5mmHg、通常治療群で134.0mmHgであった。割付1か月後の家庭収縮期血圧はそれぞれ127.6mmHgと129.7mmHg、2か月後は123.3mmHgと128.9mmHg、3か月後は122.5mmHgと128.4mmHg、6か月後は120.9mmHgと132.4mmHgであり、割付6か月後の群間差は11.5mmHgであった。

【結論】 CRAFT研究では、中国および日本で進行中であり、割付6か月後において割付群間で良好な家庭収縮期血圧の差を認めている。本研究により、高リスクにも関わらず特異的な降圧目標が明示されていない心房細動患者において、至適降圧レベルを明らかにすることができると思われる。