

総説

2018年の年間テーマ：治療ガイドライン批判シリーズ（3）

高血圧ガイドラインは病気づくりのガイドライン

健診で発見し、降圧治療で寿命を縮めている

薬のチェック TIP 編集室

補足Web資料



NPO法人医薬ビジランスセンター
（薬のチェック）
www.npojip.org

高血圧薬論文データ改ざん

製薬元社員関与か

「脳卒中に効果」偽る

京都府立医大

製薬会社ノバルティスファーマの高血圧治療薬「ディオバン」の効果に関する臨床研究を巡る問題で、京都府立医大は11日、同大学の松原弘明・元教授(56)（2月辞職）らが発表し、その後撤回された論文6本について、データの改ざんがあり、論文の結論は誤りだったとする調査結果を公表した。同社の元社員（5月退社）が身分を明らかにせずに患者のデータ解析を担当し、脳卒中や狭心症のリスクを減らす効果があったように見せかけていた可能性があった。

△元社員職取できず37面▽

論文は、高血圧患者約3000人を2グループに分け、一方にディオバン、他方に別の降圧剤を投与する2003、07年の臨床試験の結果を分析したもの。ディオバンは、血圧を下げる

効果は他の薬と大差なかったが、脳卒中や狭心症のリスクが大幅に減った」となると結論づけていた。

グループで1件あったほか、脳卒中などを発症していないのに、解析データでは「発症した」とされた例がディオバンで4件、他の薬で20件あった。

全体として、解析データはカルテルの記載と比べて、ディオバンの効果が上がるようになっている。この23人について、カルテルの記載通りに解析すると、ディオバンには、脳卒中や狭心症のリスクを減らす効果は特に認められなかった。

同社の元社員は、「大阪府立大学非常勤講師」の肩書でデータ解析を担当。データを操作できる立場にあったものの、調査では本人への聞き取りができなかったとして、データの改ざんに関わったかどうかについては結論を出さなかった。

松原元教授らも同社社員であることを知りながら解析を任せており、調査報告



頭を下げる京都府立医大の古川敏一学長（左）と情報部長（11日午後、京都市上京区で）一字那木健一撮影

臨床研究信頼揺るがす

ディオバンの効果を巡るデータ改ざん問題は、臨床研究の信頼性を揺るがす行為だ。データの

が退職したのは、今年5月。問題の渦中に同社は、退職を認めていた。

解析は、薬の販売元ノバルティスファーマの元社員が身分を伏せて行い、同社に有利になるよう操作した

今回の問題は、国が目指す医療イノベーション（技術革新）にも悪影響を与える恐れがある。医療を成長戦略の主とする安倍政権

調査で判明したデータ操作のイメージ

病院から集めたカルテルに基づく患者データ



データ操作



データ解析
結論「ディオバン 降圧以外にも効果あり」

●脳卒中や狭心症にならなかった人
○脳卒中や狭心症にならなかった人

松原元教授ら（左）松原弘明（右）

松原元教授

ノバルティス元社員逮捕

6月11日(水)

2014年(平成26年)

発行所：大阪市北区梅田3丁目4番5号
〒530-8251 電話(06)6345-1551

毎日新聞大阪本社

**老健施設は
はまさき**
はまさき3 新規オープン
医療法人健全会 検索
電話06(6681)0361(代)

ストップ!! 介護で離職

アクセセルはゆっくり踏む、がエコドライブの基本。でも、技術開発は急ピッチがいい。マツダが国内最高燃費のディゼルエンジン実現へ。

◇「期限ありきでない」はどこへ行ったのか。集団的自衛権の行使容認に向け、安倍首相が自公の早期合意急げと。いまだ議論は生煮えなのに。

近事片々 2014.6.11

◇前政権の人事基準無視した原子力規制委員会の人事。原発の再稼働急ぎたい安倍政権の思惑見え隠れ。国民の不信招けば、逆効果と知らずか。

◇成長戦略の柱で、混合診療制度拡大へ。治療開始までのスピードアップを図る。医は仁術、それとも算術？

降圧剤データ改ざん

バルサルタン 誇大広告容疑

降圧剤バルサルタン(商品名、リオバン)の臨床試験疑惑で、京都府立医大の臨床試験データをバルサルタンに有利になるよう改ざんし、論文に掲載させた疑いが強まったとして、東京地検特捜部は11日、製薬会社ノバルティスファーマ元社員、白橋伸雄容疑者(68)を薬事法違反誇大広告容疑で逮捕した。特捜部は、虚偽のデータに基づいて執筆

に論文を執筆させたうえ、専門誌に投稿させたり、同年10月(ころホームページに掲載させたりし、不特定多数が閲覧可能な状況にして、バルサルタンの効能や

統計解析の知識を基にバルサルタンの臨床試験に関わってきたノバルティスファーマの元社員、白橋伸雄容疑者(68)。これまで各大学や厚生労働省の調査に応

逮捕容疑は2010年11月、11年9月ごろ、京都府立医大の臨床研究で、



白橋伸雄容疑者

疑惑をめぐる構図



疑惑をめぐる構図



臨床試験

京都府立医大
・データ操作疑い
・論文撤回

東京慈恵会医大
・データ操作疑い
・論文撤回

滋賀医大
・データ操作疑い
・論文撤回

千葉大
・データ操作疑い
・大学が論文撤回勧告

名古屋大
・問題なしと
中間報告

論文 ↓ 社員関与と明記せず

東京地検

捜査

厚生労働省

捜査

刑事告発

捜査

宣伝に活用

ノバルティス
ファーマ(東京)



統計に詳しい社員
(白橋伸雄容疑者)

Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study

Seibu Mochizuki, Björn Dahlöf, Mitsuyuki Shimizu, Katsunori Ikekawa, Makoto Yoshikawa, Ikuro Taniguchi, Makoto Ohta, Takahisa Sawada, Kazuhiko Ogawa, Kiyoshi Kanae, Makoto Kawai, Shingo Seki, Fumiko Okazaki, Masayuki Taniguchi, Satoru Yoshida, Naoko Iwano, and the Jikei Heart Study group*

Summary

Background Drugs that inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system benefit patients with or without existing cardiovascular disease. However, evidence for this effect in Asian populations is scarce. We aimed to investigate whether addition of an angiotensin receptor blocker, valsartan, to conventional cardiovascular treatment was effective in Japanese patients with cardiovascular disease.

Methods We initiated a multicentre, prospective, randomised controlled trial of 3031 Japanese patients, aged 20–79 years, (mean 65 [SD 10] years) who were undergoing conventional treatment for hypertension, coronary heart disease, heart failure, or a combination of these disorders. In addition to conventional treatment, patients were assigned either to valsartan (40–160 mg per day) or to other treatment without angiotensin receptor blockers. Our primary endpoint was a composite of cardiovascular morbidity and mortality. Analysis was by intention to treat. The study was registered at clinicaltrials.gov with the identifier NCT001133328.

Findings After a median follow-up of 3.1 years (range 1–3.9) the primary endpoint was recorded in fewer individuals given valsartan than in controls (92 vs 149; absolute risk reduction 21.3 vs 5.0% per 1000 patient years; hazard ratio 0.61, 95% CI 0.47–0.79, $p=0.0002$). This difference was mainly attributable to lower incidences of stroke and transient ischaemic attack (29 vs 48; 0.60, 0.38–0.95, $p=0.0001$), angina pectoris (19 vs 36; 0.31–0.94, $p=0.029$) in the valsartan group compared with the control group. Mortality or tolerability did not differ between groups.

Interpretation The addition of valsartan to conventional treatment prevented more cardiovascular events than supplementary conventional treatment. These benefits cannot be entirely explained by a difference in blood pressure control.

Introduction

Cardiovascular disorders are the leading cause of mortality worldwide,¹ and are expected to continue to increase with general ageing of the world's population and rapid socio-economic changes in the developing world. Hence, optimal pharmacological treatment of cardiovascular disease is urgently needed, in addition to lifestyle changes, to provide symptomatic relief and long-term protection. Hypertension is the most common cause of coronary heart disease and heart failure in Japan, and cerebrovascular disease is more prevalent in the Japanese population than in western societies.² Angiotensin II has a well defined role in the pathogenesis of hypertension.

Direct implementation of available evidence into clinical practice in Japan might not be warranted by the available data, since responses to drug intervention and its clinical consequences might differ between ethnic groups. Clinical trials of angiotensin receptor blockers on end-organ damage in Japanese patients show cardiovascular benefits, but because of shortcomings such as small sample sizes and observational data, these results are not conclusive and cannot be directly translated into clinical outcomes.^{3–21} Thus, further large-scale Japanese clinical trials are needed.

We aimed to implement a large-scale clinical trial to investigate the effect of control of blood pressure (to a

Lancet 2007; 369: 1431–39
See Comment page 1407

*Members listed at end of article

Division of Cardiology (Prof S Mochizuki MD, Prof M Shimizu MD, K Ikekawa MD, M Yoshikawa MD, I Taniguchi MD, M Ohta MD, T Yamada MD, K Ogawa MD, K Kanae MD, M Kawai MD, S Seki MD, F Okazaki MD, M Taniguchi MD, S Yoshida MD), and Division of Diabetes, Metabolism, and Endocrinology (Prof N Tajima MD), Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; and Institute of Cardiology, Department of Cardiology, Sahlgrenska University Hospital, Östra, Göteborg, Sweden (B Dahlöf MD)

Correspondence to: Prof Seibu Mochizuki, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan (m_seibu@jikei.ac.jp)

Jikei Heart Study

Acknowledgments

The study was funded by the Jikei University School of Medicine, with an unrestricted grant from Novartis Pharma KK, Japan. We thank all

Statistics analysis organisation

Clinical epidemiology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Nobuo Shirahashi.

Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study

Takahisa Sawada^{1*}, Hiroyuki Yamada¹, Björn Dahlöf², and Hiroaki Matsubara¹ for the KYOTO HEART Study Group

¹Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University School of Medicine, Kajicho 465, Kamigyoku, Kyoto 602-8566, Japan; and ²Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Östra, Göteborg, Sweden

Received 4 August 2009; accepted 2 August 2009; first published online 31 August 2009

See page 2427 for the commentary on this article: doi.org/10.1093/eurheartj/ehp344

Kyoto Heart Study

Aims

The objective was to assess the add-on effect of valsartan on top of the conventional treatment for high-risk hypertension in terms of the morbidity and mortality.

Methods and results

The KYOTO HEART Study was of a multicentre, Prospective Randomised Open Blinded endpoint (PROBE) design, and the primary endpoint was a composite of fatal and non-fatal cardiovascular events (clinicaltrials.gov NCT00149227). A total of 3031 Japanese patients (43% female, mean 66 years) with uncontrolled hypertension were randomized to either valsartan add-on or non-ARB treatment. Median follow-up period was 2.27 years. In both groups, blood pressure at baseline was 157/88 and 133/76 mmHg at the end of study. Compared with non-ARB arm, valsartan add-on arm had fewer primary endpoints (83 vs. 155; HR 0.53, 95% CI 0.42–0.72, $P=0.00001$).

Conclusion

Valsartan add-on treatment to improve blood pressure control prevented more cardiovascular events than conventional non-ARB treatment in high-risk hypertensive patients in Japan. These benefits cannot be entirely explained by a difference in blood pressure control.

Keywords

high-risk hypertension • Angiotensin receptor blocker • Cardiovascular mortality–morbidity • Valsartan

Introduction

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality worldwide,¹ Hypertension is the most common cause of coronary heart disease and heart failure in Japan; however, cerebrovascular disease is still more prevalent in Japan than in western societies.² The percentage of cerebral bleeding is two or three times greater than in white people, and cerebral infarction is mostly caused by lacunar-type ischaemic stroke due to hypertensive small vessel disease.³

The renin-angiotensin system (RAS) plays a major role in the homeostasis of blood pressure, electrolytes, and fluid balance.⁴ However, chronic activation of RAS contributes to the development of hypertension and cardiovascular organ damage.⁵ Numerous trials have investigated the benefits of ACEI, e.g. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study reported that

ACE inhibitors significantly reduced mortality, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients.⁶ Another important study, in this case with ARB, was the Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) reduction in hypertension study, where losartan-based therapy prevented more cardiovascular morbidity and death, in particular stroke, than atenolol-based regimen despite similar blood pressure control.⁷ There are now numerous studies showing beneficial effects of RAS blockers on cardiovascular outcomes, in particular with ARBs, in various stages of the CV continuum.⁸ However, these studies have included as maximum a few percent of Asian patients in general and very few Japanese in particular.

Cardiovascular disease incidence in Japan differs from those in Western countries. CAD mortality is one-third of that in the USA, and cerebrovascular disease mortality is ~1.5 times higher than in the USA.⁹ The dietary habits in Japan differ from

Funding

The study was funded by Kyoto Prefectural University School of Medicine.

Statistical analysis organization

Katsumi Yagi, Louis Pasteur Center for Medical Research, Japan.

Kyoto Heart Study

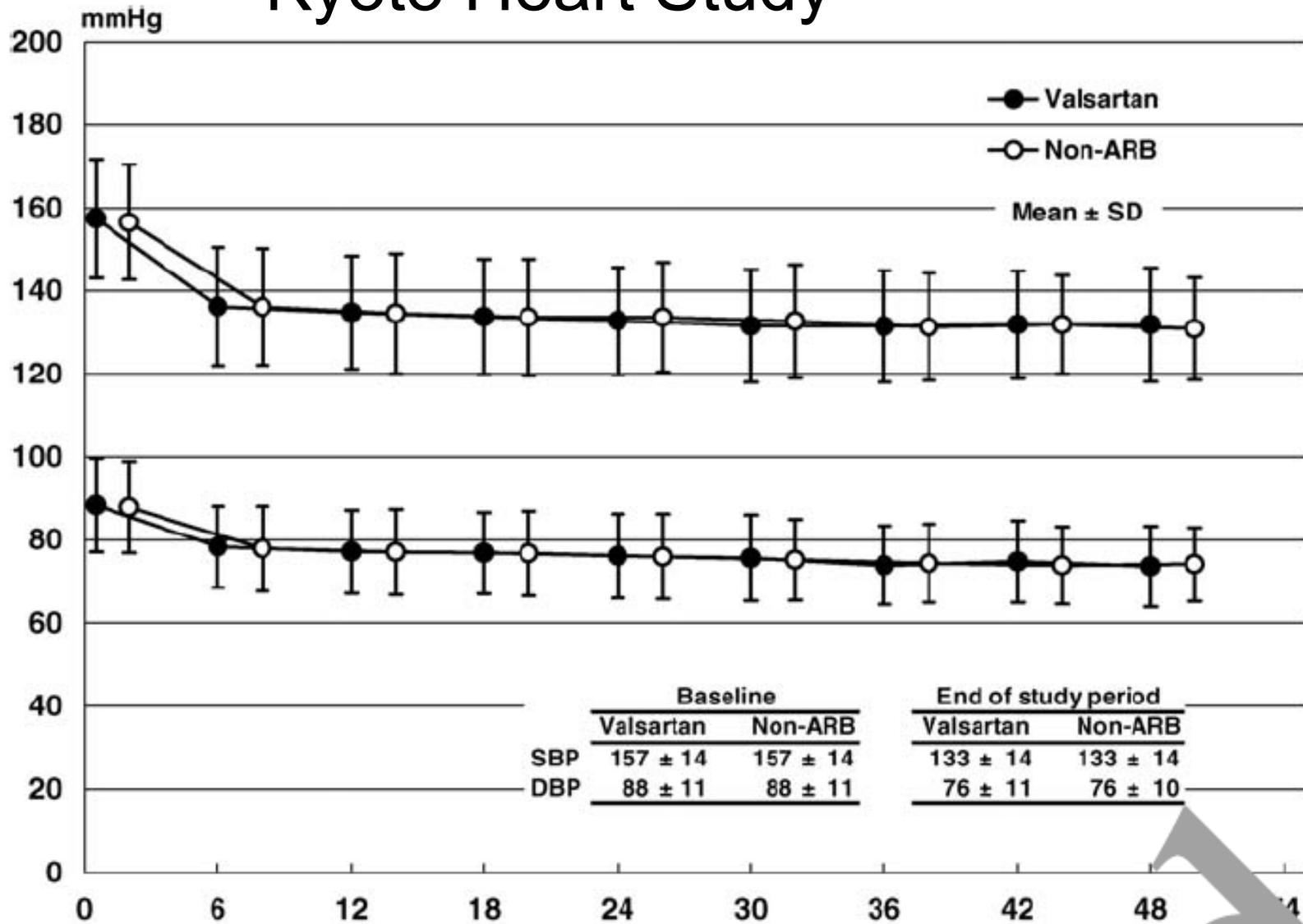


Figure 3 Changes of blood pressure in the study period. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

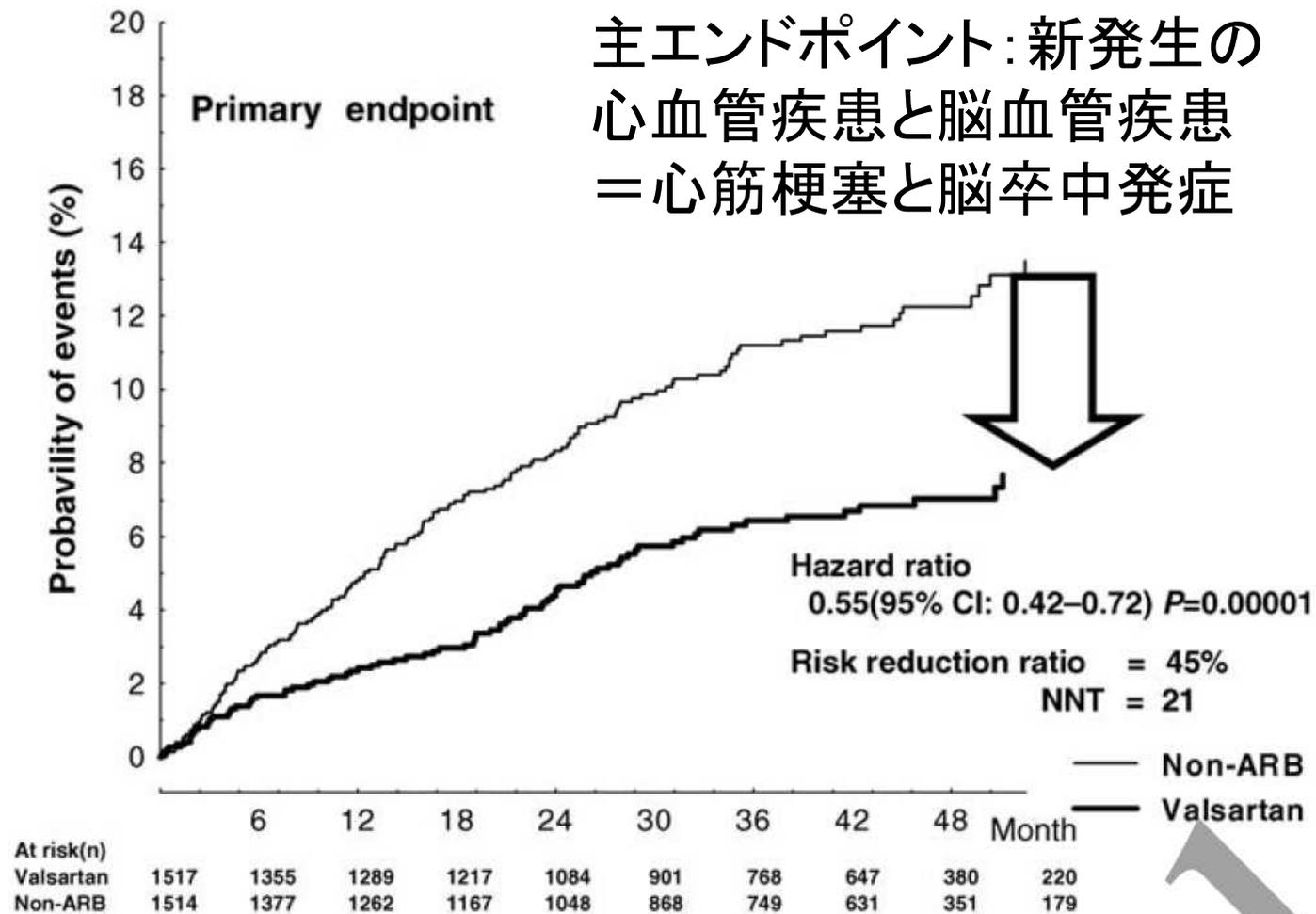


Figure 4 Kaplan–Meier estimate and effect of treatment on all endpoints.

Evaluation of outcomes

New onset and/or worsening of cardio- and cerebro-vascular events were assessed as the primary endpoints. They are the following

Concerns about the Jikei Heart Study Yui

www.thelancet.com Vol 379 April 14, 2012

	Valsartan group		Control group*	
	Baseline	Achieved	Baseline	Achieved
Jikei Heart Study				
Mean (SD) SBP	139.2 (11)	132.0 (14)	138.8 (11)	132.0 (14)
Mean (SD) DBP	81.4 (11)	76.7 (8)	81.4 (11)	76.6 (9)
Kyoto Heart Study				
Mean (SD) SBP	157 (14)	133 (14)	157 (14)	133 (14)
Mean (SD) DBP	88 (11)	76 (11)	88 (11)	76 (10)
Valsartan Amlodipine Randomized Trial				
Mean (SD) SBP	158 (19)	135 (13)	158 (18)	135 (14)
Mean (SD) DBP	93 (13)	80 (10)	94 (13)	80 (10)

SBP=systolic blood pressure. DBP=diastolic blood pressure.*Conventional treatment without angiotensin-receptor blockers in Jikei and Kyoto studies; amlodipine in Valsartan Amlodipine Randomized Trial.

Table: Baseline and achieved blood pressure in the Jikei Heart Study,¹ Kyoto Heart Study,³ and Valsartan Amlodipine Randomized Trial⁴

The probability of both mean and SD in the two study groups being the same is rare. To my knowledge, of the many hypertensive trials, including my JMIC-B trial,² the mean and SD of achieved SBP is equal in both study groups only in the Jikei Heart Study and the Kyoto Heart Study³ (also a valsartan and non-ARB trial; table).

Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study

Takahisa Sawada^{1*}, Hiroyuki Yamada¹, Björn Dahlöf², and Hiroaki Matsubara¹ for the KYOTO HEART Study Group

¹Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University School of Medicine, Kajicho 465, Kamigyoku, Kyoto 602-8566, Japan; and ²Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital/ Östra, Göteborg, Sweden

Received 4 August 2009; accepted 13 August 2009; online publish-ahead-of-print 31 August 2009

See page 2427 for the commentary on this article (doi:10.1093/eurheartj/ehp364)

Aims	The objective was to assess the add-on effect of valsartan on top of the conventional treatment for high-risk hypertension in terms of the morbidity and mortality.
Methods and results	The KYOTO HEART Study was a multicentre, prospective Randomised Open Blind endpoint (PROBE) design, and the primary endpoint was a composite of fatal and non-fatal cardiovascular events (clinicaltrials.gov NCT00149227). A total of 3031 Japanese patients (43% female, mean 66 years) with uncontrolled hypertension were randomized to either valsartan add-on or non-ARB treatment. Median follow-up period was 2.27 years. In both groups, blood pressure at baseline was 157/90 and 157/76 mmHg at the end of study. Compared with non-ARB arm, valsartan add-on arm had fewer primary endpoints (83 vs. 155; HR 0.55, 95% CI 0.42–0.72, $P = 0.00001$).
Conclusion	Valsartan add-on treatment to improve blood pressure control prevented more cardiovascular events than conventional non-ARB treatment in high-risk hypertensive patients in Japan. These benefits cannot be entirely explained by a difference in blood pressure control.
Keywords	High-risk hypertension • Angiotensin receptor blockers • Cardiovascular mortality–morbidity • Valsartan

Introduction

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality worldwide.¹ Hypertension is the most common cause of coronary heart disease and heart failure in Japan; however, cerebrovascular disease is still more prevalent in Japan than in Western societies.² The percentage of cerebral bleeding is two or three times greater than in white people, and cerebral infarction is mostly caused by lacunar-type ischaemic stroke due to hypertensive small vessel disease.³

The renin–angiotensin system (RAS) plays a major role in the homeostasis of blood pressure, electrolytes, and fluid balance.⁴ However, chronic activation of RAS contributes to the development of hypertension and cardiovascular organ damage.⁵ Numerous trials have investigated the benefits of ACEI, e.g. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study reported that

ACE inhibitors significantly reduced mortality, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients.⁶ Another important study, in this case with ARB, was the Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) reduction in hypertension study, where losartan-based therapy prevented more cardiovascular morbidity and death, in particular stroke, than atenolol-based regimen despite similar blood pressure control.⁷ There are now numerous studies showing beneficial effects of RAS blockers on cardiovascular outcomes, in particular with ARBs, in various stages of the CV continuum.⁸ However, these studies have included as maximum a few percent of Asian patients in general and very few Japanese in particular.

Cardiovascular disease incidence in Japan differs from those in Western countries. CAD mortality is one-third of that in the USA, and cerebrovascular disease mortality is ~1.5 times higher than in the USA.⁹ The dietary habits in Japan differ from

Table 1 Baseline characteristics

背景因子

	Valsartan, <i>n</i> = 1517	Non-ARB, <i>n</i> = 1514
Age	66 (11)	66 (11)
Men/women	861/656 (57/43%)	867/647 (57/43%)
Current smoker	341 (22%)	332 (22%)
Obesity BMI ≥ 25	593 (39%)	584 (39%)
Coronary artery disease	355 (23%)	352 (23%)
Cerebrovascular disease	58 (4%)	65 (4%)
Heart failure	84 (6%)	109 (7%)
Diabetes	401 (26%)	406 (27%)
Dyslipidaemia	1065 (70%)	1079 (71%)
LVH by electrocardiogram	122 (8%)	129 (9%)
Systolic blood pressure (mmHg)	157 (14)	157 (14)
Diastolic blood pressure (mmHg)	88 (11)	88 (11)
Heart rate (b.p.m.)	70 (18)	70 (16)
EF (%)	63 (10)	63 (9)
HDL cholesterol (mg/dL)	55 (15)	55 (15)
LDL cholesterol (mg/dL)	121 (31)	123 (31)
Triglyceride (mg/dL)	147 (83)	150 (84)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	121 (43)	121 (43)
HbA1c (%)	6.1 (2.3)	6.0 (1.3)
Serum creatinine (mg/dL)	0.87 (0.35)	0.84 (0.38)
Sodium (mEq/L)	142 (2.7)	142 (2.5)
Potassium (mEq/L)	4.5 (2.2)	4.3 (2.2)

* Corresponding author. Tel: +81 75 251 5511, Fax: +81 75 251 5514, Email: tsawada@koto.kpu-m.ac.jp

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2009. For permissions please email: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Table 1 Baseline characteristics

	Valsartan, n = 1517	Non-ARB, n = 1514
Age	66 (11)	66 (11)
Men/women	861/656 (57/43%)	867/647 (57/43%)
Current smoker	341 (22%)	332 (22%)
Obesity BMI ≥ 25	593 (39%)	584 (39%)
Coronary artery disease	355 (23%)	352 (23%)
Cerebrovascular disease	58 (4%)	65 (4%)
Heart failure	84 (6%)	109 (7%)
Diabetes	401 (26%)	406 (27%)
Dyslipidaemia	1065 (70%)	1079 (71%)
LVH by electrocardiogram	122 (8%)	129 (9%)
Systolic blood pressure (mmHg)	157 (14)	157 (14)
Diastolic blood pressure (mmHg)	88 (11)	88 (11)

Table 1 Baseline characteristics

	Valsartan, <i>n</i> = 1517	Non-ARB, <i>n</i> = 1514
Heart rate (b.p.m.)	70 (18)	70 (16)
EF (%)	63 (10)	63 (9)
HDL cholesterol (mg/dL)	55 (15)	55 (15)
LDL cholesterol (mg/dL)	121 (31)	123 (31)
Triglyceride (mg/dL)	147 (83)	150 (84)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	121 (43)	121 (43)
HbA1c (%)	6.1 (2.3)	6.0 (1.3)
Serum creatinine (mg/dL)	0.87 (0.35)	0.84 (0.38)
Sodium (mEq/L)	142 (2.7)	142 (2.5)
Potassium (mEq/L)	4.5 (2.2)	4.3 (2.2)

表4 目標からみた証拠力の強さ

エンドポイントの強さとエビデンスレベル (www.cancer.gov)

A. 総死亡(または全生存)

★A: 患者にとって最も重要. 定義が簡単で研究者による恣意が入り難い

B. 特定臓器別の, B-1. 死亡率 (B-2. 罹患率)

★B: エンドポイントの決定に研究者の主観が入り易く, 寿命短縮を見逃し易い

C. 適切に評価されたQOL(生の質)

D. 間接代理エンドポイント

- 1) 無病生存(Disease-free survival)
- 2) 非進行生存(Progression-free survival:PFS)
- 3) 腫瘍反応率(Tumor response rate)
- 4) 適切に評価がなされていない指標(scale)や測定値

★A ★B: 米国立がん研究所コメントの要約

高血圧治療ガイドライン
2000年版

Japanese Society of Hypertension

治療
ガイドライン2004
Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2004)

ガイドライン2009
GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION
JSH2009

高血圧治療ガイドライン2014

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION 2014

[JSH2014]

編集 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会
発行 日本高血圧学会



日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会
Guidelines Subcommittee of the Japanese Society of Hypertension

編集
高血圧治療ガイドライン作成委員会
発行
日本高血圧学会
SOCIETY OF HYPERTENSION

ガイドライン改訂による降圧目標値の変遷

～1999			2000			2004			2009			2014		
年齢	最大	最小	年齢	最大	最小	年齢	最大	最小	年齢	最大	最小	年齢	最大	最小
<70	<160	<95	<60	<130	<85	<65	<130	<85	<65	<130	<85	<75	<140	<90
			60-69	<140		65-	<140	<90	家庭	<125	<80	家庭	<135	<85
70- *a	<180	<100	70-79	<150	<90	75- *b	<140	<90	65- *c	<140	<90	75- *d	<150	<90
			80-	<160					家庭	<135	<85	家庭	<145	<85
*a: JATE研究を適用						*b: 160/100以上の場合は、150/90未満に			*c: 65歳未満で<130/85を達成していれば、65歳以上になって緩める必要はない。			*d: 認容性があれば75歳未満同様140/90未満(家庭血圧は135/85未満)に		

人間ドック学会の新基準では、30-64歳は、147/94まで正常。
大櫛らの調査では、男性の60-64歳は164/92まで、65歳以上は165/98まで正常。女性の70歳以上は165/97まで正常

降圧目標130/85未満に「根拠なし」 日本高血圧学会が自白

2014ガイドライン(GL)で降圧目標130/85未満を140/90未満に変更した。その理由:

- (1)09までのGLの降圧療法開始基準(140/90)と降圧目標(130/80未満)にギャップがあった。
 - (2) 140/90より低い血圧値(例えば130/85未満)を目標に降圧して循環器疾患を減らしたとの証拠が臨床試験からは得られていない
- つまり、降圧目標を130/85未満としたことに科学的根拠がないことを学会自らが認めたことを意味する。

-
-

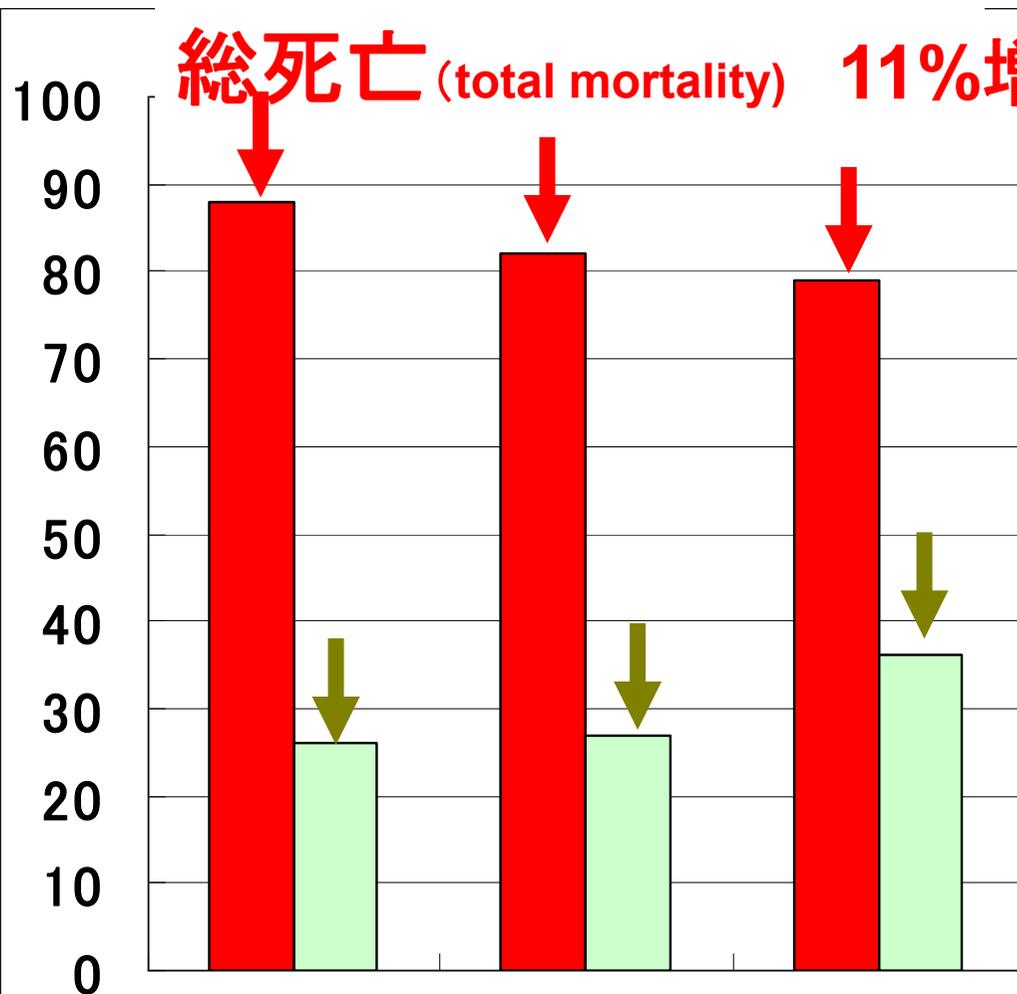
これまでの降圧目標を130/85未満としてきた理由

- 「WHO/ISH1999ガイドラインの降圧目標と同じであった。この降圧目標は、拡張期血圧の降圧目標を90mmHg以下、85mmHg以下、80mmHg以下の3群に分け心血管予後を観察したHOTにおいて、3群間で有意差はなかったものの、最も低い降圧目標群で心血管リスクの増大がなかったことを根拠としている。

さらに、HOTの対象者全体で心血管疾患発症率が最も小さくなった到達拡張期血圧値が82.6mmHgであったこともあり、降圧目標値を至適～正常血圧としてきた。」

- 一般的な常識からいっておかしい: 3群間で有意差はなかったなら、薬剤使用量が少ない方(90未満)を降圧目標とするのが常識
- しかも、総死亡は、有意の差がないとはいえ、80mmHg以下を目標とした方が、90mmHg以下を目標とした場合より10%程度も高かった(このデータを学会は示さない)。
- より多くの薬剤を用いると死亡率が高まる可能性がある方法が、なぜ推奨できるか。

図 HQT研究 (国際基準の根拠となったデータ)



105 → 81 105 → 83 105 → 85
170 → 140 170 → 141 170 → 144

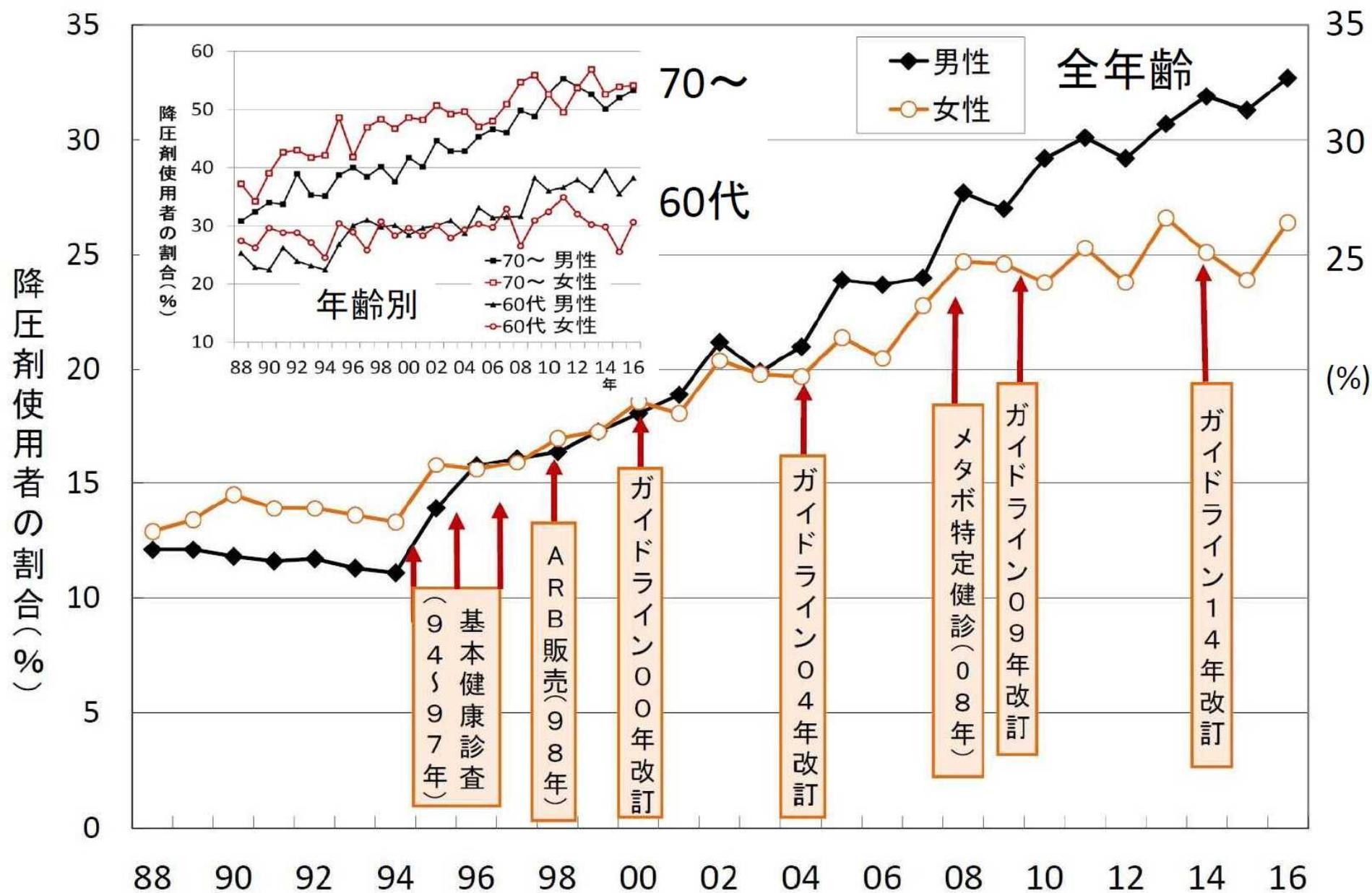
目標: 80未満 – 85未満 – 90未満

総死亡 (total mortality) 11%増 (確率70%)

心筋梗塞罹患が
10%減れば、
総死亡が11%
増えても
意味ありか？

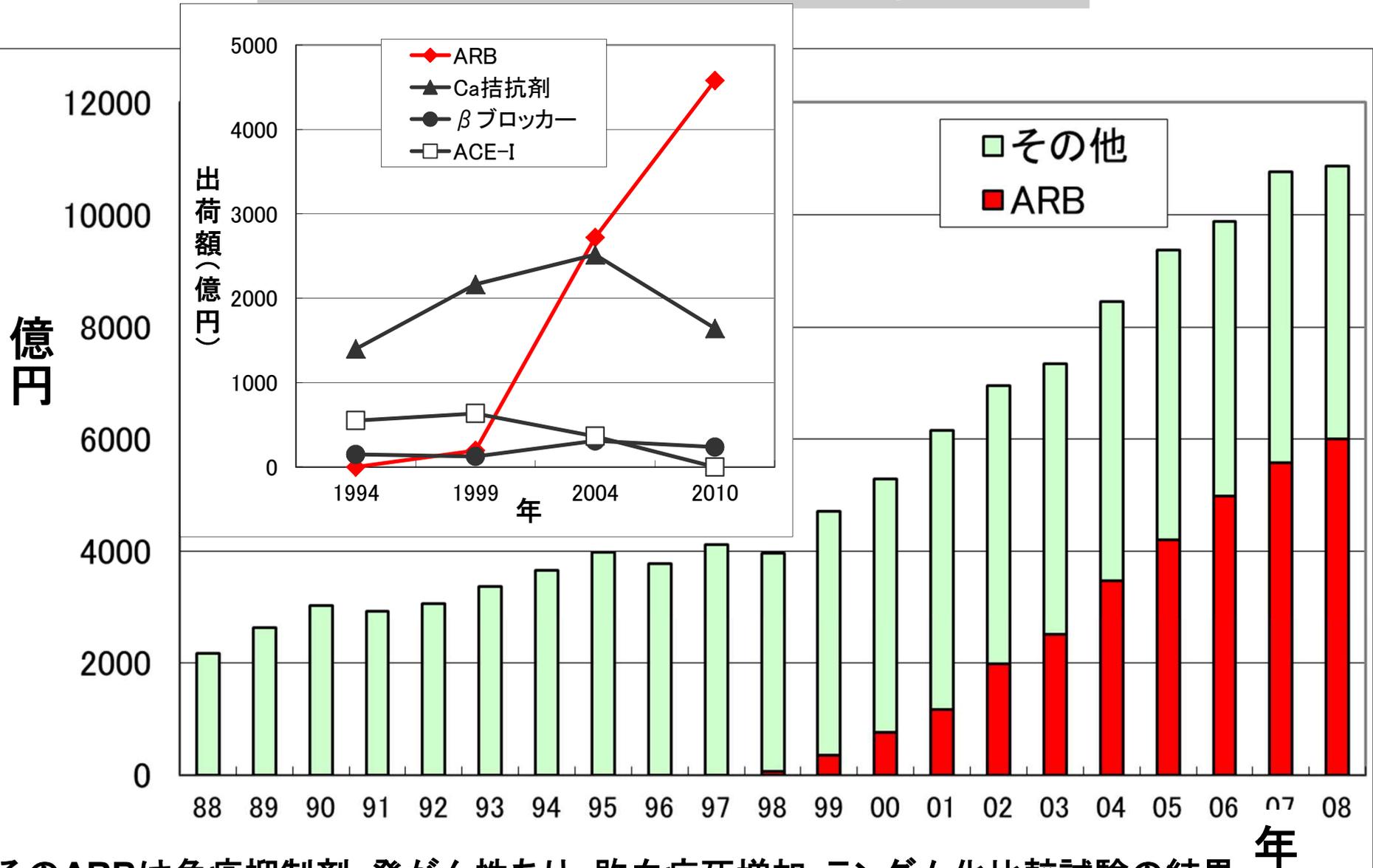
心筋梗塞罹患
10%減 (確率95%)

降圧剤服用者の割合推移



降圧剤にかかる費用の増加

一兆円超え！その過半がARB(新薬)に

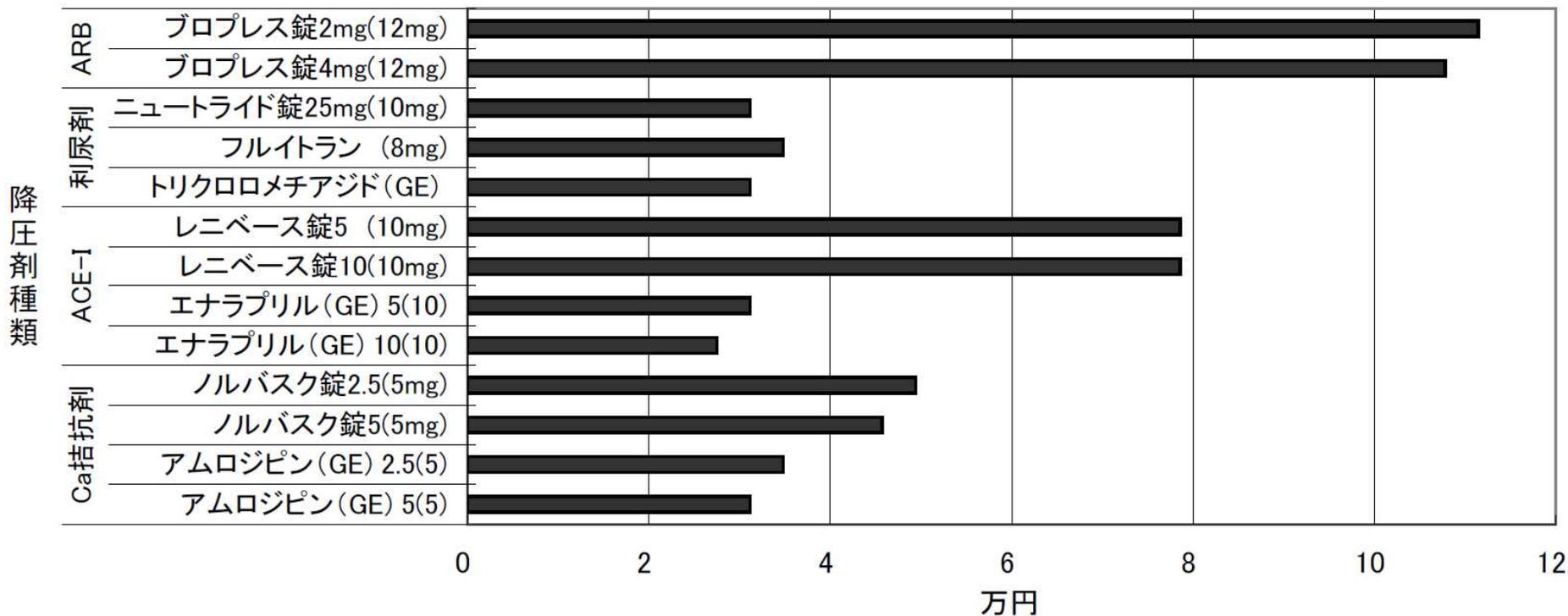


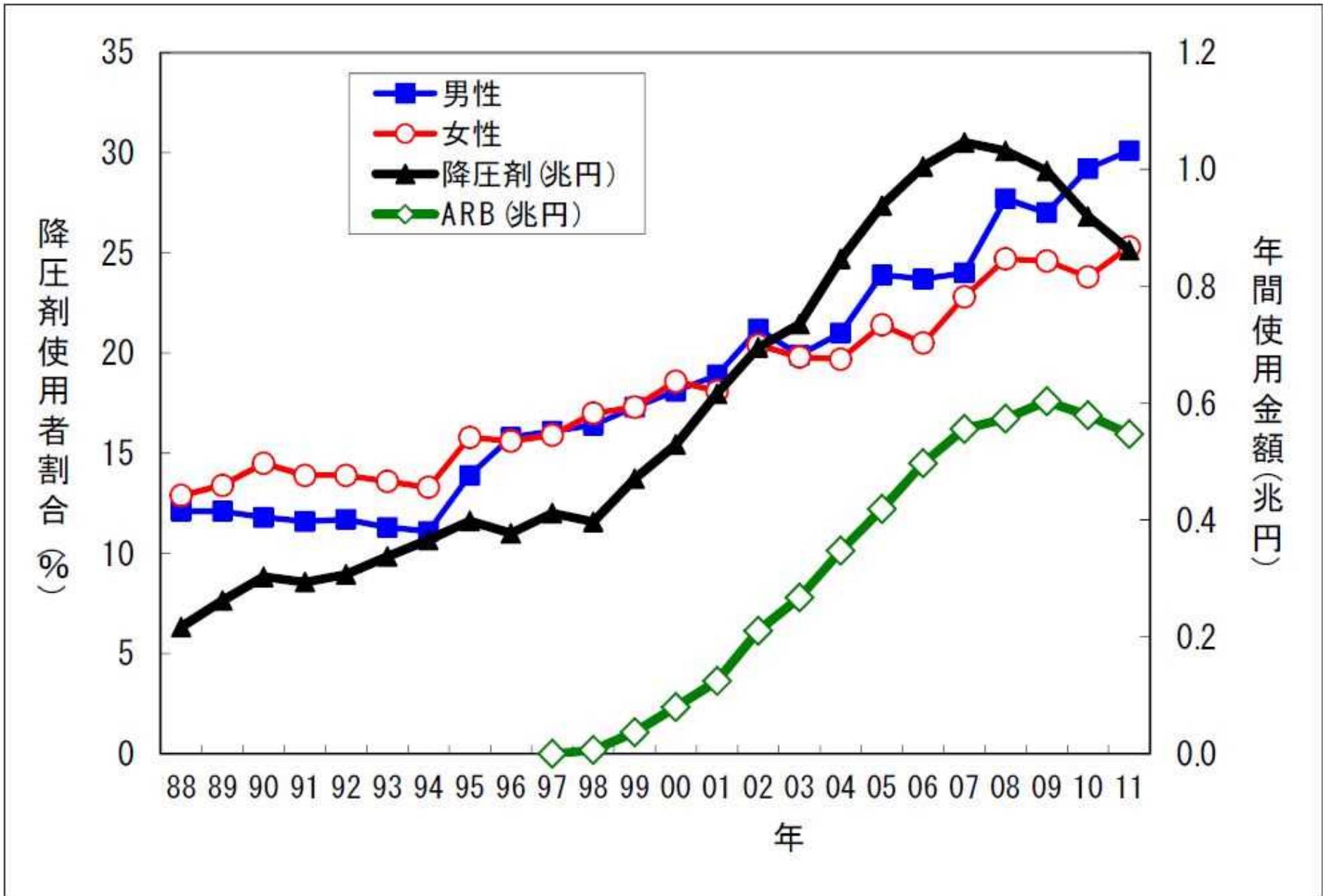
そのARBは免疫抑制剤：発がん性あり、敗血症死増加：ランダム化比較試験の結果

ブロプレス(ARB系降圧剤:8mg) 販売額1位:1229億円



降圧剤の1年分薬価比較(患者価格)





特許切れで、ARB売り上げにもかげりが...

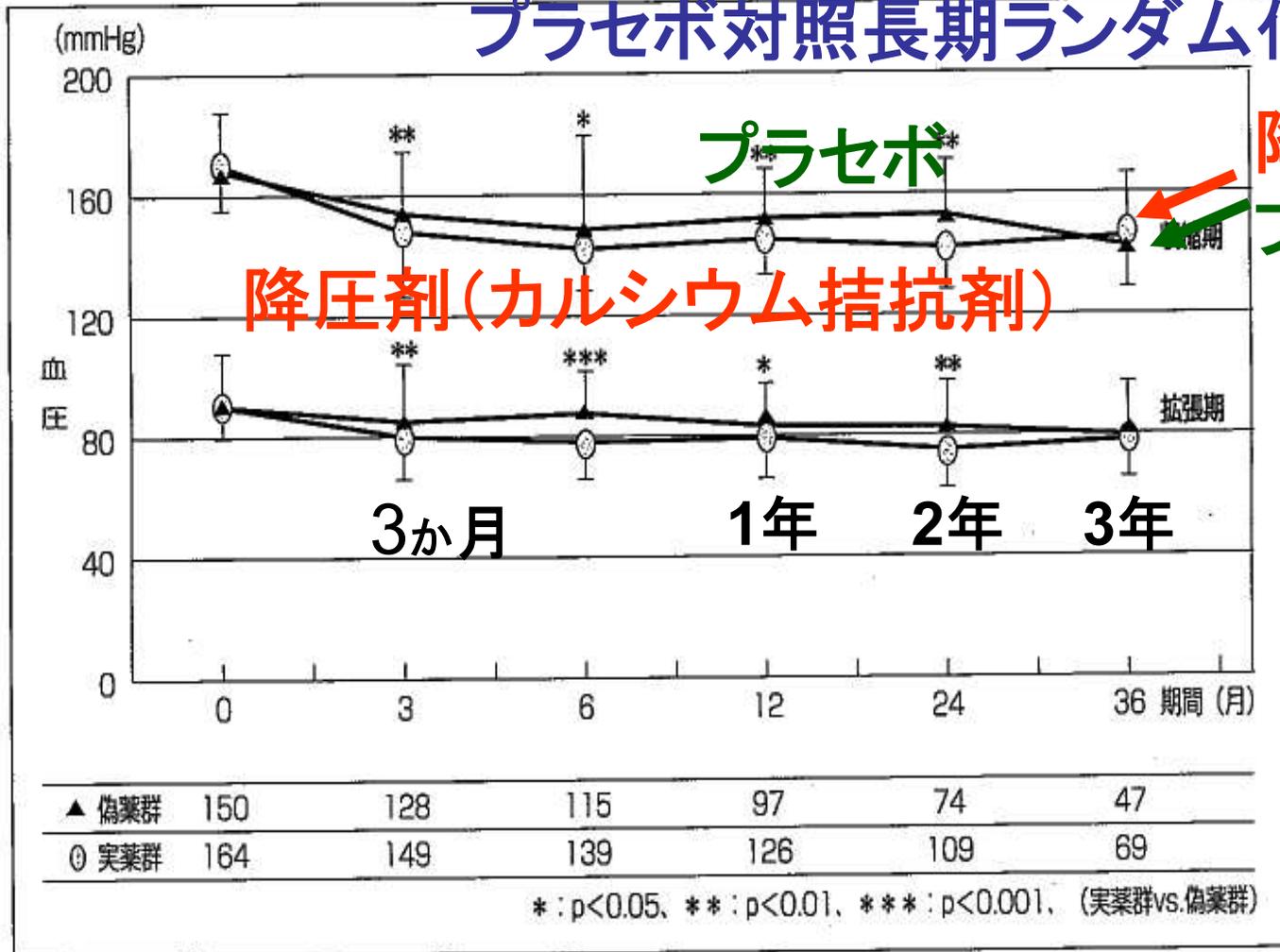
降圧剤の効果は ???

JATE研究 (日本で実施された、唯一の

■図2 血圧の推移

(数字は各時点における症例数を示す)

プラセボ対照長期ランダム化比較試験)



降圧剤
プラセボ

3年目では
プラセボ群
が降圧剤群
より低下

■表1

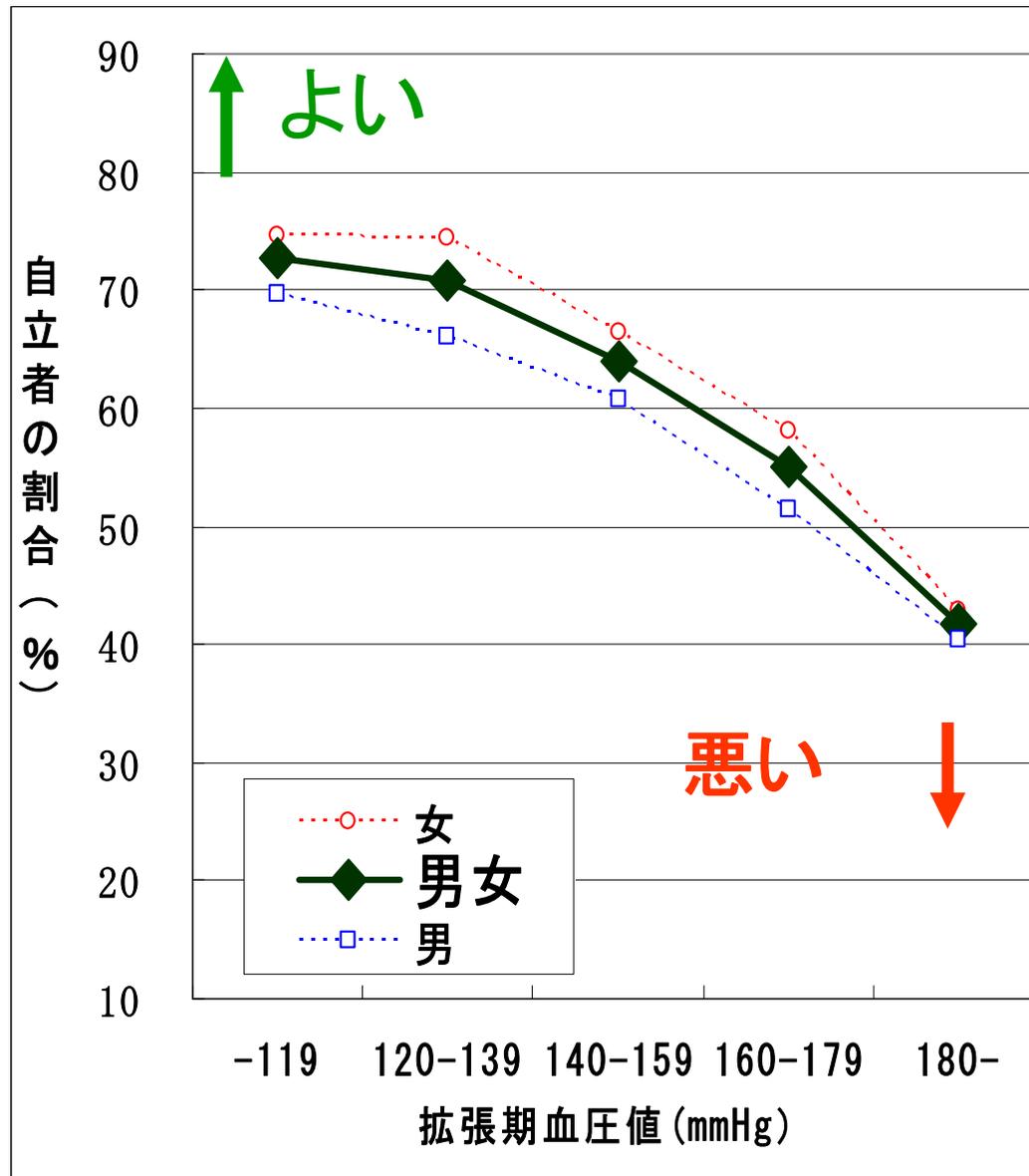
	降圧剤		プラセボ
観察数	164		150
脳こうそく	8*		5
一過性脳虚血発作	1		1
心筋梗塞	2		2*
悪性新生物	9	>有意	2
その他偶発症	5		3
合計	25 (23.8%)		13 (14.3%)

◆統計学的に有意な関連あり **5.5%vs1.3%オッズ比4.30 (P=0.0455)**

★それぞれ、一人ずつ死亡例があった。

※プラセボ群に心疾患例として入れられていた2例は、上室性期外収縮の連発と心房細動であり、特別重大な事故としては扱えないので除外したが、これを入れてもまだ降圧剤群の事故の方

収縮期血圧値と14年後の自立割合



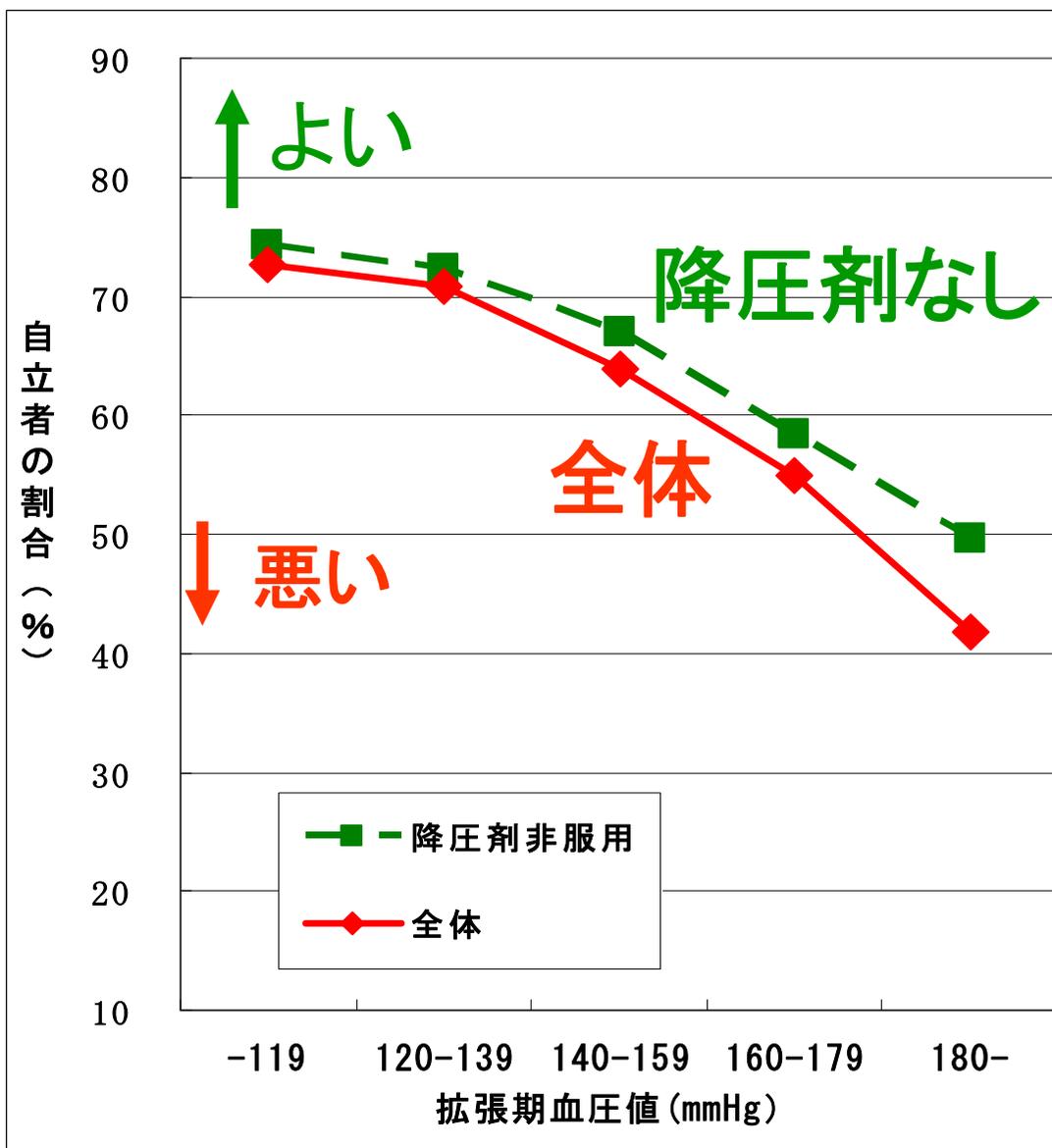
NIPPON研究より

(降圧剤服用者+非服用者の合計、全年齢)

これだけを見ると、
収縮期血圧が
高いほど危険
との印象が
残る?-----

裏はないの
かな? ----

収縮期血圧値と14年後の自立割合(2)



NIPPON研究より
(降圧剤非服用者 vs
合計、全年齢)

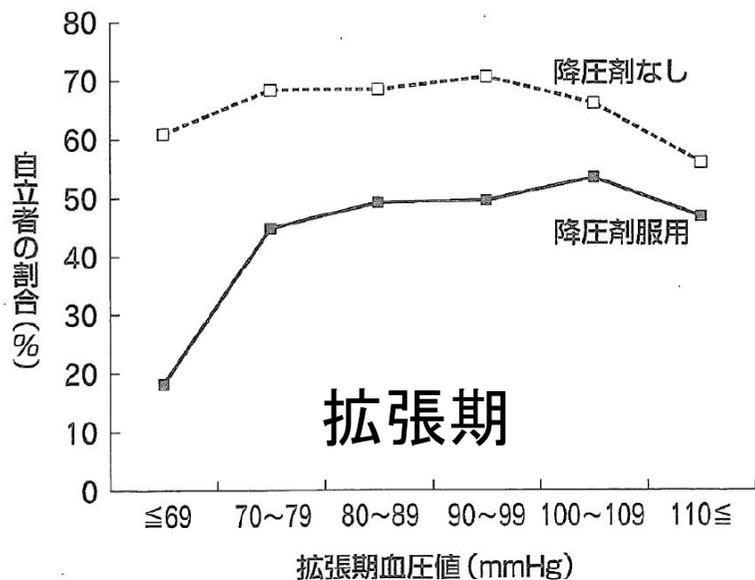
あれれ？
降圧剤なしが
全体よりも
よいぞ？

ということは、
服用した方が
悪いのでは??

計算してみよう

NIPPON 研究14年後の降圧剤有無別自立度まとめ

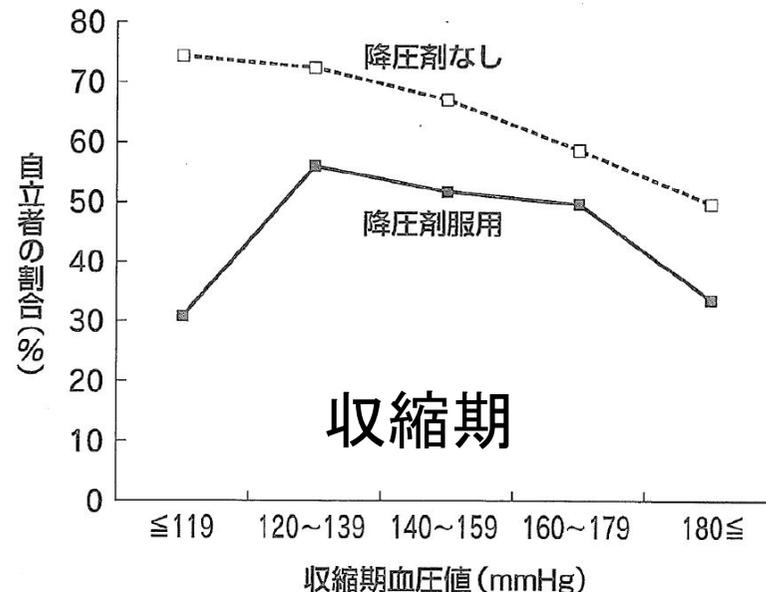
a. 拡張期血圧値と自立割合 (男女合計)



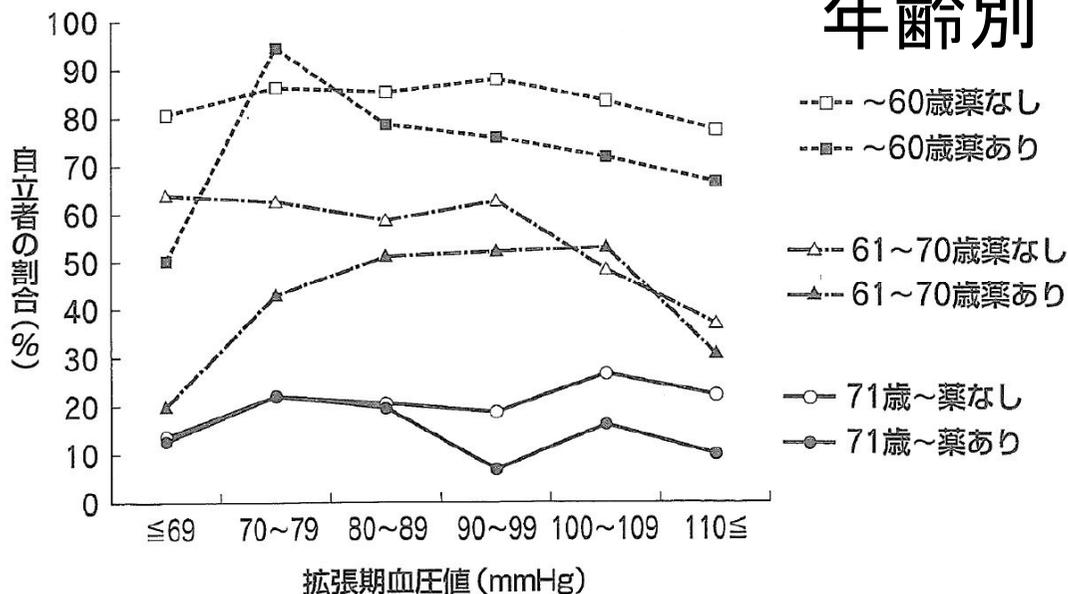
全年齢



a. 収縮期血圧値と自立割合 (男女合計)

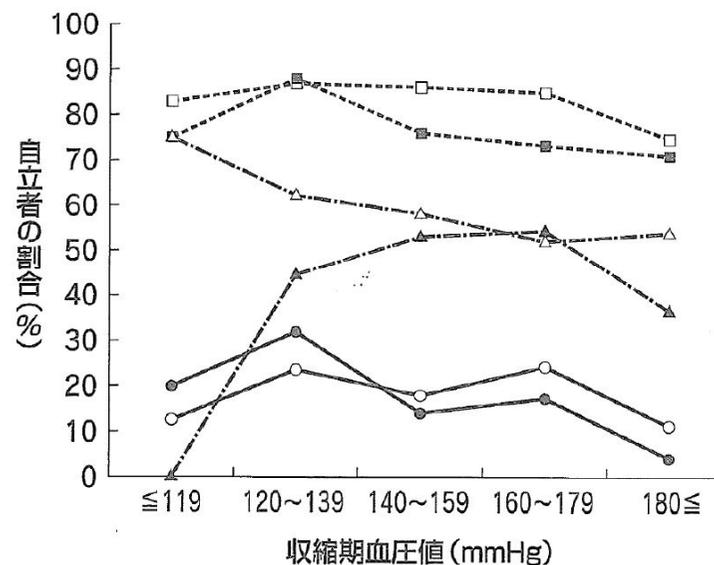


b. 年齢別にみた拡張期血圧値と自立割合 (男女合計)



年齢別

b. 年齢別にみた収縮期血圧値と自立割合 (男女合計)



370人を厳格治療すると、緩和治療より 年間1人余計死亡の可能性: JATOSより

JATOS Study Group. Hypertens Res. 2008 Dec;31(12):2115-27.

- 対象: 収縮期圧160mmHg以上の高齢者(65~85歳)4418人
- 介入: Ca拮抗剤 厳格介入群 vs 緩和介入群
厳格群140未満を目標 緩和群: 140~160未満目標
追跡期間: 2年間、判定PROBE法 (prospective, randomized, open-label study with blinded assessment of endpoints)
厳格群 171.6±9.7(89.1±9.5) ⇒ **135.9(74.8)** mmHg,
緩和群 171.5±9.8(89.1±9.5) ⇒ **145.6(78.1)** mmHg
- # 脳血管疾患罹患患者数(厳格群52人vs緩和群49人)
心筋梗塞など心および血管疾患罹患患者数(26人vs28人)
主エンドポイント(脳血管疾患/心・血管疾患, 腎不全の罹患およびそれらによる死亡と突然死: 86人vs86人) 差なし
- # **総死亡: 厳格群54人, 緩和群42人 (p=0.22)**
死亡のNNTH(Number Needed to treat to Harm)は年間約370⇒370人に厳格療法で毎年1人がよけい死亡する可能性

血圧値の性年齢別基準値(上限値)

(大櫛ら、総合健診31:95、2004より引用)

年齢(歳)	収縮期血圧上限		拡張期血圧上限		
	男	女	男	女	
20-24	145	130	85	79	
25-29	145	129	87	80	
幾何平均 148	30-34	145	131	89	80
	35-39	144	134	92	82
	40-44	148	138	95	86
	45-49	150	142	99	90
ドック 学界 147	50-54	155	151	101	94
	55-59	161	159	102	97
	60-64	164	159	101	97
	65-69	165	164	100	97
	70-74	168	165	99	96
	75-79	167	166	95	95

30～64歳の男女の収縮期上限値の幾何平均は148、拡張期上限値は93であった。人間ドック学会の基準値上限（それぞれ147と94）とほぼ一致している。したがって、性年齢別に求めると人間ドック学会の基準値もこれと同様の結果が得られると考えるのが妥当であろう。

Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials

Summary Ilke Sipahi, Sara M Debanne, Douglas Y Rowland, Daniel I Simon, James C Fang *Lancet Oncol* 2010; 11: 627-36

Background Angiotensin-receptor blockers (ARBs) are a widely used drug class approved for treatment of hypertension, heart failure, diabetic nephropathy, and, recently, for cardiovascular risk reduction. Experimental studies implicate the renin-angiotensin system, particularly angiotensin II type-1 and type-2 receptors, in the regulation of cell proliferation, angiogenesis, and tumour progression. We assessed whether ARBs affect cancer occurrence with a meta-analysis of randomised controlled trials of these drugs.

Methods We searched Medline, Scopus (including Embase), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and the US Food and Drug Administration website for studies published before November, 2009, that included any of the seven currently available ARBs. Randomised controlled trials with an ARB given in at least one group, with a follow-up of at least 1 year, and that enrolled at least 100 patients were included. New-cancer data were available for 61 590 patients from five trials. Data on common types of solid organ cancers were available for 68 402 patients from five trials, and data on cancer deaths were available for 93 515 patients from eight trials.

Findings Telmisartan was the study drug in 30 014 (85.7%) patients who received ARBs as part of the trials with new cancer data. Patients randomly assigned to receive ARBs had a significantly increased risk of new cancer occurrence compared with patients in control groups (7.2% vs 6.0%, risk ratio [RR] 1.08, 95% CI 1.01-1.15; p=0.016). When analysis was limited to trials where cancer was a prespecified endpoint, the RR was 1.11 (95% CI 1.04-1.18, p=0.001). Among specific solid organ cancers examined, only new lung-cancer occurrence was significantly higher in patients randomly assigned to receive ARBs than in those assigned to receive control (0.9% vs 0.7%, RR 1.25, 1.05-1.49; p=0.01). No statistically significant difference in cancer deaths was observed (1.8% vs 1.6%, RR 1.07, 0.97-1.18; p=0.183).

Findings 4年間143人を治療すると、1人ががんができる、10万人当たり2240人がん発症

ARBと発がんリスク-メタアナリシス

[Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials.](#) Sipahi I et al Lancet Oncol. 2010 Jul;11(7):627-36. Epub Jun 11.

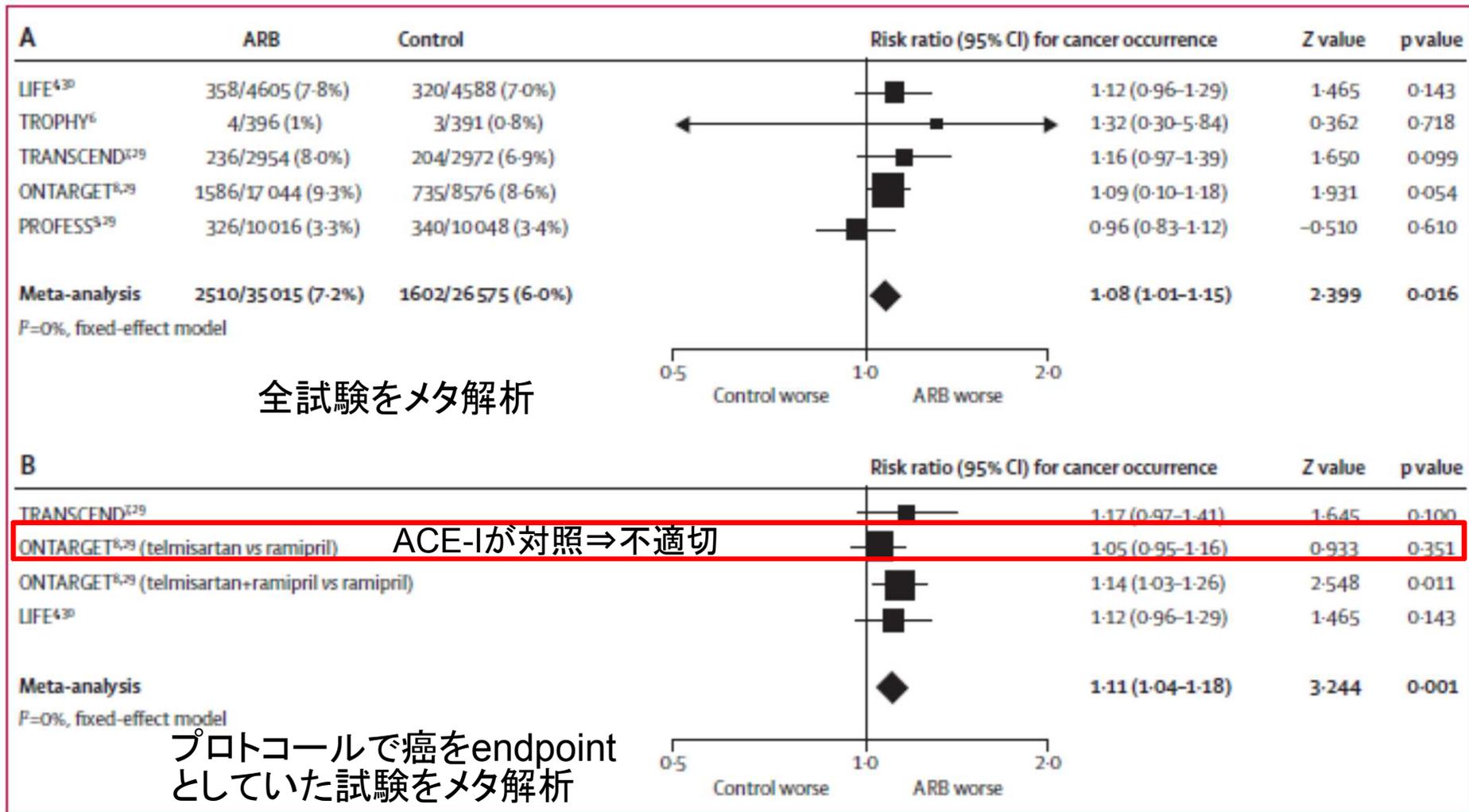
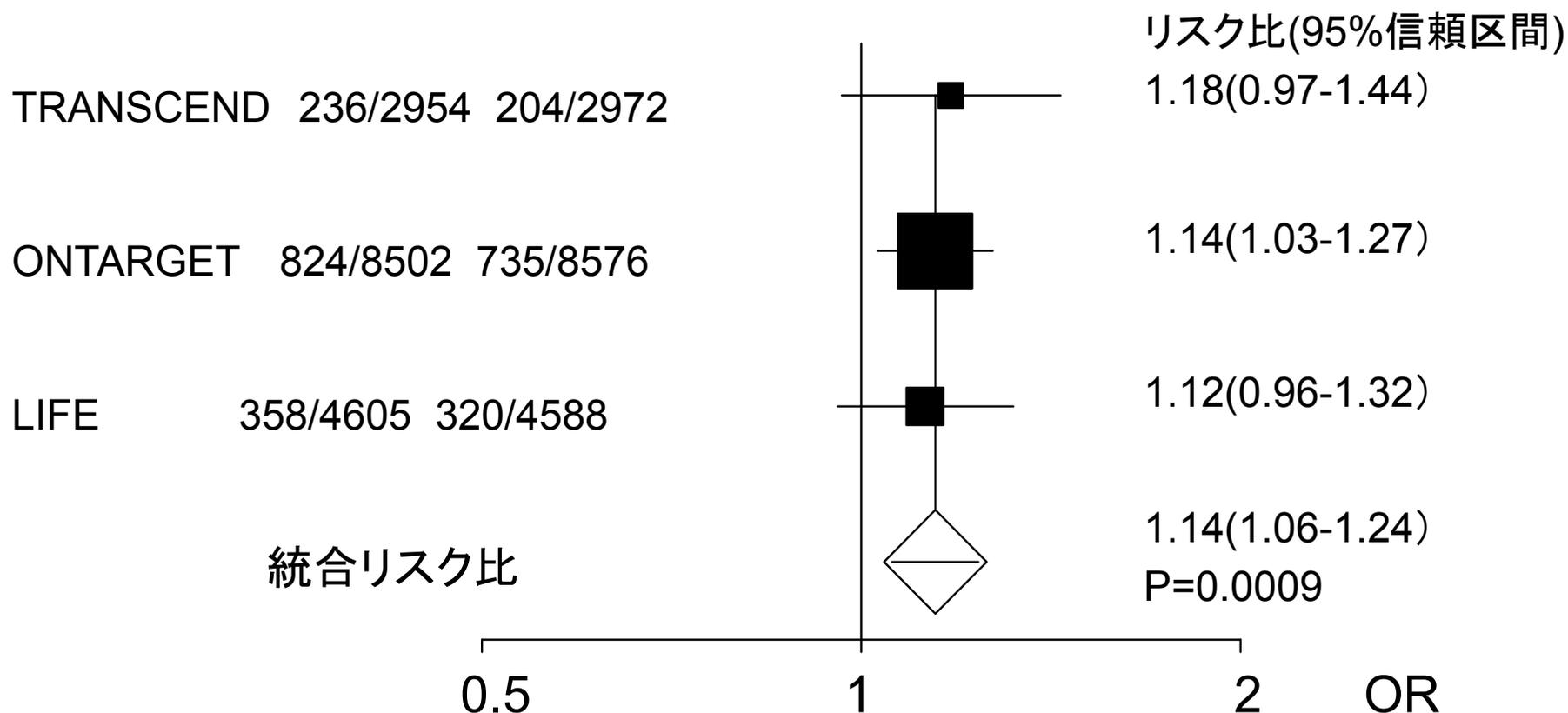


Figure 3: Cancer occurrence reported in all included trials of angiotensin-receptor blockers (A) and trials in which cancer was a prespecified endpoint (B)*
 ARB=angiotensin-receptor blocker. *To obtain the meta-analytic risk ratio, hazard ratios from the ONTARGET and TRANSCEND trials were combined with the risk ratio from the LIFE trial.

1: ARBと **がん発症**リスク: メタ解析の再分析結果

がん発症を**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**と比較したRCTのメタ解析。TRANSCENDはプラセボとテルミサルタン比較、ONTARGETは“テルミサルタン+ランピリル”と“ランピリル”の比較。LIFEはロサルタンとアテノロール(β ブロッカー)との比較。この3件をRandom Effectでメタ解析して得たリスク比(RR)。

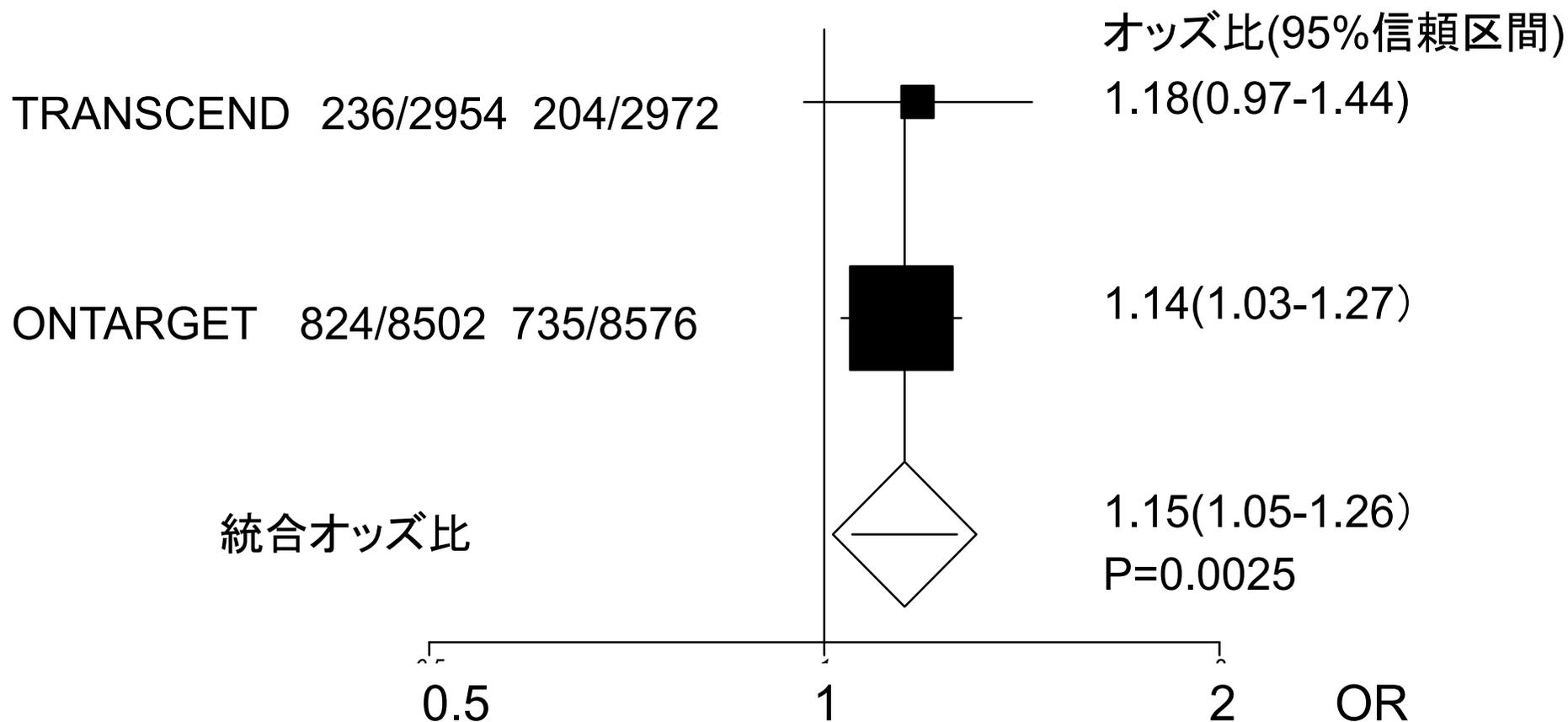


原出典: TIP誌2010年7月号を参照

$I^2 = 0\%$ (95% CI = 0%-72.9%)

2: ARBとがん発症リスク:メタ解析の再分析結果

がん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)の対照と比較したRCTを用いた場合。プラセボ(相当)をより厳密に解釈し、βブロッカーが対照のLIFEを除きTRANSCENDとONTARGETの2件をRandom Effectでメタ解析して得たリスク比(RR)。

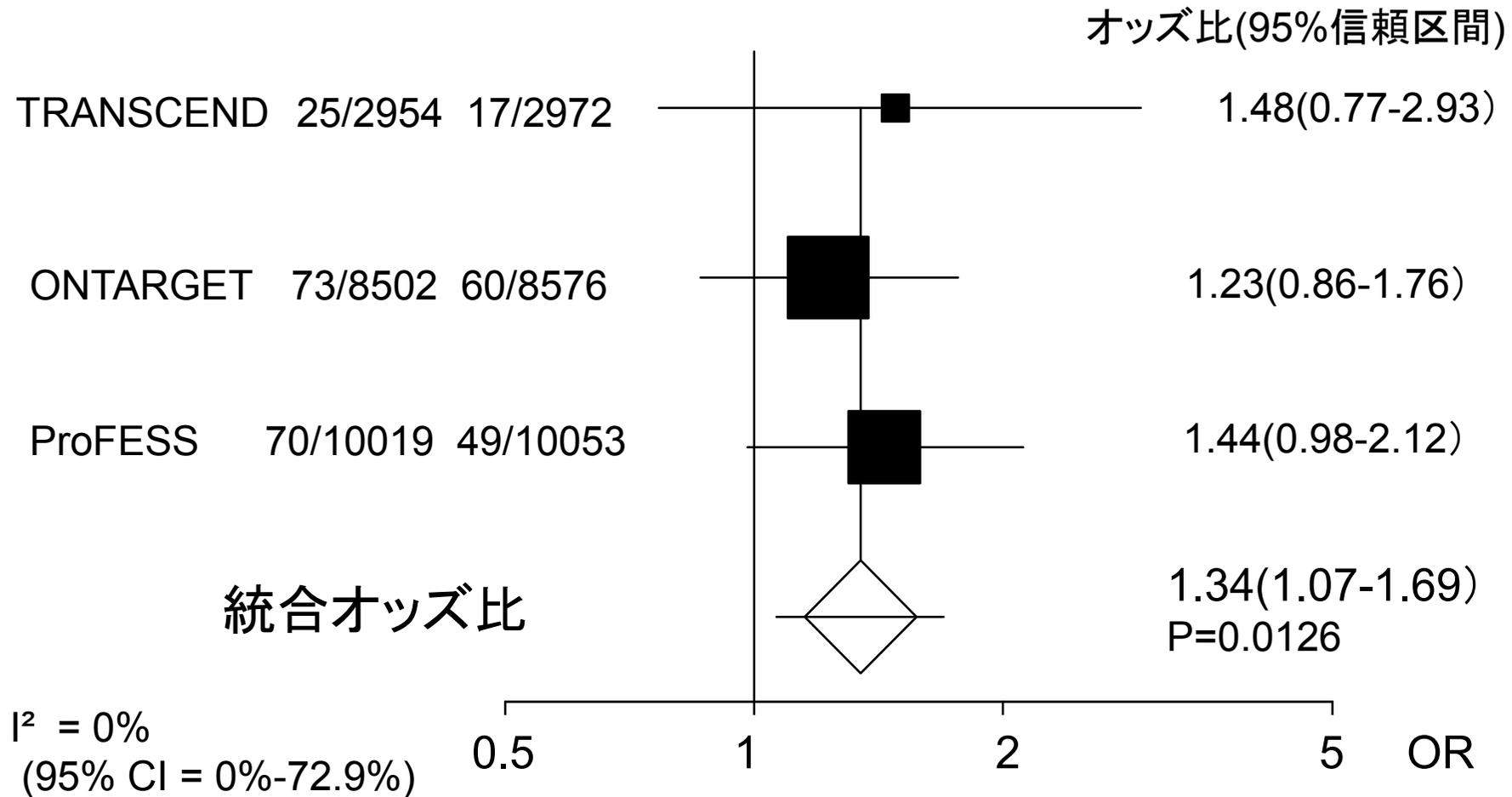


原出典:TIP誌2010年7月号を参照

3: ARBの敗血症感染リスク:

プラセボ(相当)を対照としたRCTのメタ解析結果

PRoFEESはプラセボを対照としたテルミサルタンのRCT。TRANSCENDとONTARGETについては附録1参照。Random effectsによるリスク比のメタ解析結果。

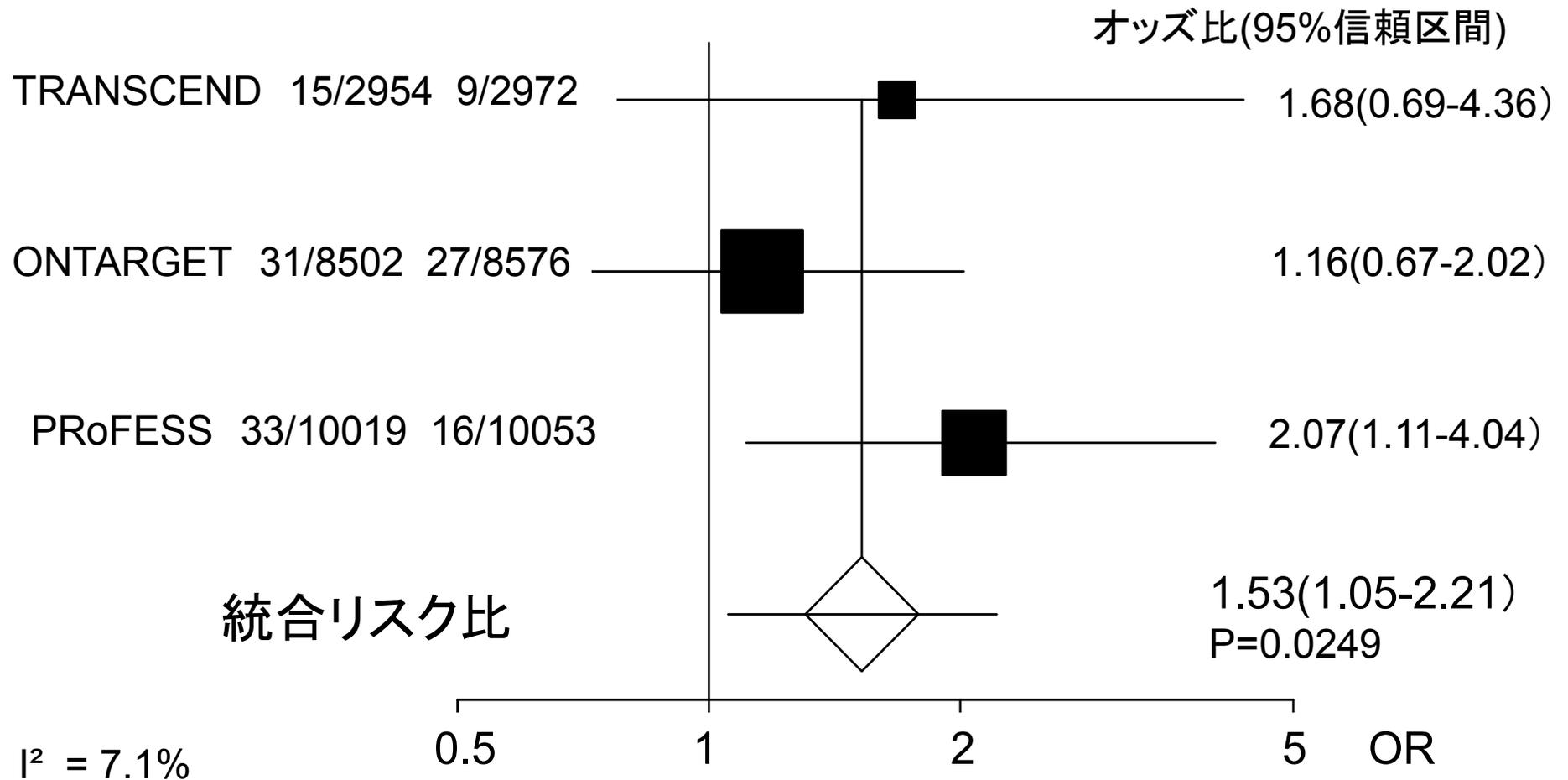


原出典: TIP誌2010年7月号を参照

4: ARBと敗血症死亡リスク:

プラセボ(相当)を対照としたRCTのメタ解析結果

PRoFEESはプラセボを対照としたテルミサルタンのRCT。TRANSCENDとONTARGETについては附録1参照。Random effectsによるリスク比のメタ解析結果。



原出典:TIP誌2010年7月号を参照

アンジオテンシンII は血圧上昇に加え、 末梢動脈に炎症・血管新生 —ARBは、それを抑制する—

- In addition to regulating blood pressure, angiotensin II (Ang II) exerts powerful pro-inflammatory effects in hypertension through stimulation of its AT(1) receptors, most clearly demonstrated in peripheral arteries and in the cerebral vasculature. Administration of Ang II receptor blockers (ARBs) decreases hypertension-related vascular inflammation in peripheral organs.
- Benicky J, Sánchez-Lemus E, Pavel J, Saavedra JM. [Anti-inflammatory effects of angiotensin receptor blockers in the brain and the periphery.](#) Cell Mol Neurobiol. 2009 Sep;29(6-7):781-92. Epub 2009 Mar 4. Review.

これら、降圧剤が不要で害を示すデータが、すべてガイドラインでは考慮されていない。



なぜこのようなことが起きるのか？

高血圧治療ガイドライン2014

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION 2014

[JSH2014]

編集 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会

発行 日本高血圧学会

序文

JSH2014の作成にあたっては次の点に留意しました。

第1に、執筆委員40名、査読委員79名、リエゾン委員15名、内部評価委員10名、外部評価委員3名、顧問8名、計151人という、前回の118人をさらに上回る多くの作成委員に参加いただいたことです。JSHガイドラインは、高血圧学会の公式ガイドラインであり、学会が責任をもって作成するという意味でも学会役員のほとんどの方に入ってください十分な審議をお願いしました。

151人=役員ほぼ全員がかかわり

第2にevidence based consensusガイドラインを目指しました。これまでのガイドラインは、JSHを含めてエビデンスに基づいて作成することが原則でした。しかし、ガイドラインにおけるEBMの捉え方が2011年の米国医学研究所 (IOM) の診療ガイドラインの新規準にも示されるように、単にエビデンスを機械的にレベル付けし推奨グレードをつけるものではなく、エビデンスの数と質、結論のばらつき、有効性の大きさ、臨床上的適応、害やコストに関するエビデンスまで加味して、evidence based consensus guidelineとするべきである事が再提案され、推奨されています。

EBMガイドラインを目指した

第3にコンセンサス形成の方法

第4に透明性確保です。

全委員のCOI申請書を日本高血圧学会COI委員会で審査し、ガイドラインでもCOIを公開

第5には、外部評価委員

第6に、患者団体代表、日本薬剤師会の内部評価委員

例：ARBの癌誘発性を示した
Sipahi論文は引用されず
それでEBMといえるのか??

- 日本高血圧学会役員ほぼ全員151人が関与し、
- 1152件の文献を引用しているが、その中に、
- 上記ARBの発がん性を示したメタ解析結果（Sipahi論文）も、
- ARBが炎症を抑制する作用を有していることを論じたBenicky論文も引用されていない。
- 敗血症死亡の増加のエビデンスも示さず。

表8-3 日本において実施された高齢者高血圧治療に

比較対象	降圧目標の比較	
試験名	JATOS ⁸⁴¹	VALISH ⁸⁴²
対象年齢 (歳)	65-85	70-84
平均年齢 (歳)	73.6	76.1
症例数	4,418	3,079
降圧薬	Ca拮抗薬 (エホニジピン) (1) 厳格: <140 (2) 緩徐: 140-159	ARB (バルサルタン) (1) 厳格: <140 (2) 緩徐: 140-149
試験方法	PROBE	PROBE
追跡期間 (年)	2	3.1

841) JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res.* 2008; **31**: 2115-27. [II]

比較対象	降圧目標の比較	
試験名	JATOS ⁸⁴¹	VALISH ⁸⁴²
治療前血圧 (mmHg)	172/89	(1) 170/82 (2) 170/81
治療後血圧 (mmHg)	(1) 136/75 (2) 146/78	(1) 137/75 (2) 142/77
心血管イベントの群間比較	有意差なし	有意差なし
その他の結果		

血圧値は四捨五入して示す。

842) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S, Ueshima H; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension.* 2010; **56**: 196-202. [II]

高齢者高血圧で収縮期血圧について厳格群（140 mmHg未満）と緩徐群を比較した試験には、**表8-3**に示すJATOS（平均73.6歳，緩徐群降圧目標140 159 mmHg）⁸⁴¹⁾とVALISH（平均76.1歳，緩徐群降圧目標140 149 mmHg）⁸⁴²⁾がある。いずれも本邦で実施されたもので，2群間にイベント発症の差を認めなかった。統計学的パワーの問題から，緩徐降圧で十分であるとの結論も，厳格降圧が必要であるとの結論も得られなかったが，有害事象の観点からは，高齢者においても安全に140 mmHg未満の目標を達成できることが示された。

血圧上昇の原因は各種ストレス

ストレスに反応し
自身が出す物質

アドレナリン
ノルアドレナリン
ステロイド
ドパミン
Angiotensin II
セロトニン
GABA
エンドルフィン

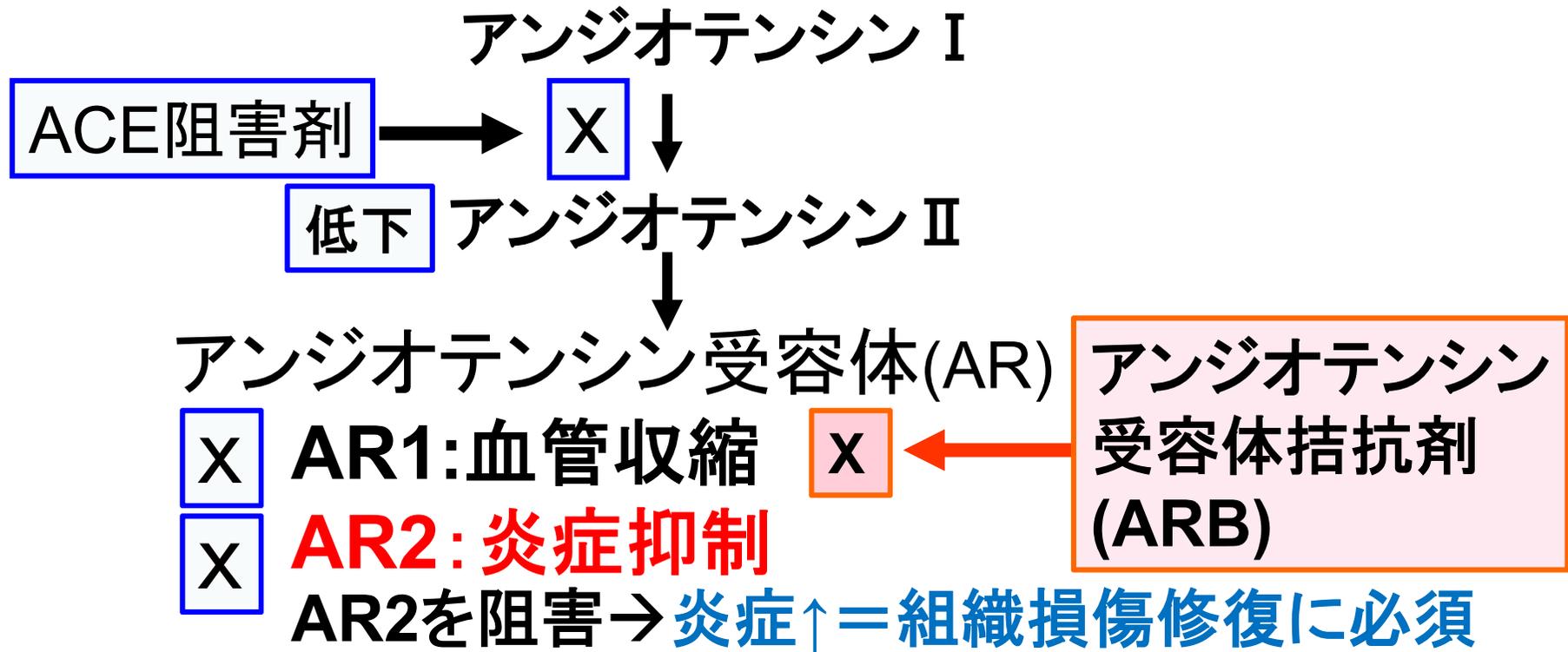
働き

血管—収縮—血圧上昇
心臓刺激—頻脈, 不整脈
末梢組織—虚血、損傷
免疫・炎症—抑制/損傷修復なし
精神—高揚
痛み、不安感じ難い
コレステロール値
(総、LDL-Chol)—上昇

血管収縮と免疫/炎症抑制 —受容体サブタイプ別役割

- アドレナリン
 - $\alpha 1$ —皮膚血管収縮
 - $\beta 1$ —筋肉血管拡張
 - $\beta 2$ —免疫/炎症細胞抑制
- アンジオテンシンII
 - AR1—血管収縮
 - AR2—免疫/炎症細胞抑制

Web資料3: ACE阻害剤の咳嗽誘発機序とARBとの違い



ACE阻害剤は
AR1とAR2を
バランスよく阻害
⇒時に咳が出る

ARB: AR2を阻害せず
—炎症抑制持続 (咳少ない)
動脈内面の炎症が少ない。
しかし見かけだけ.炎症原因持続
⇒感染症・発癌につながる。

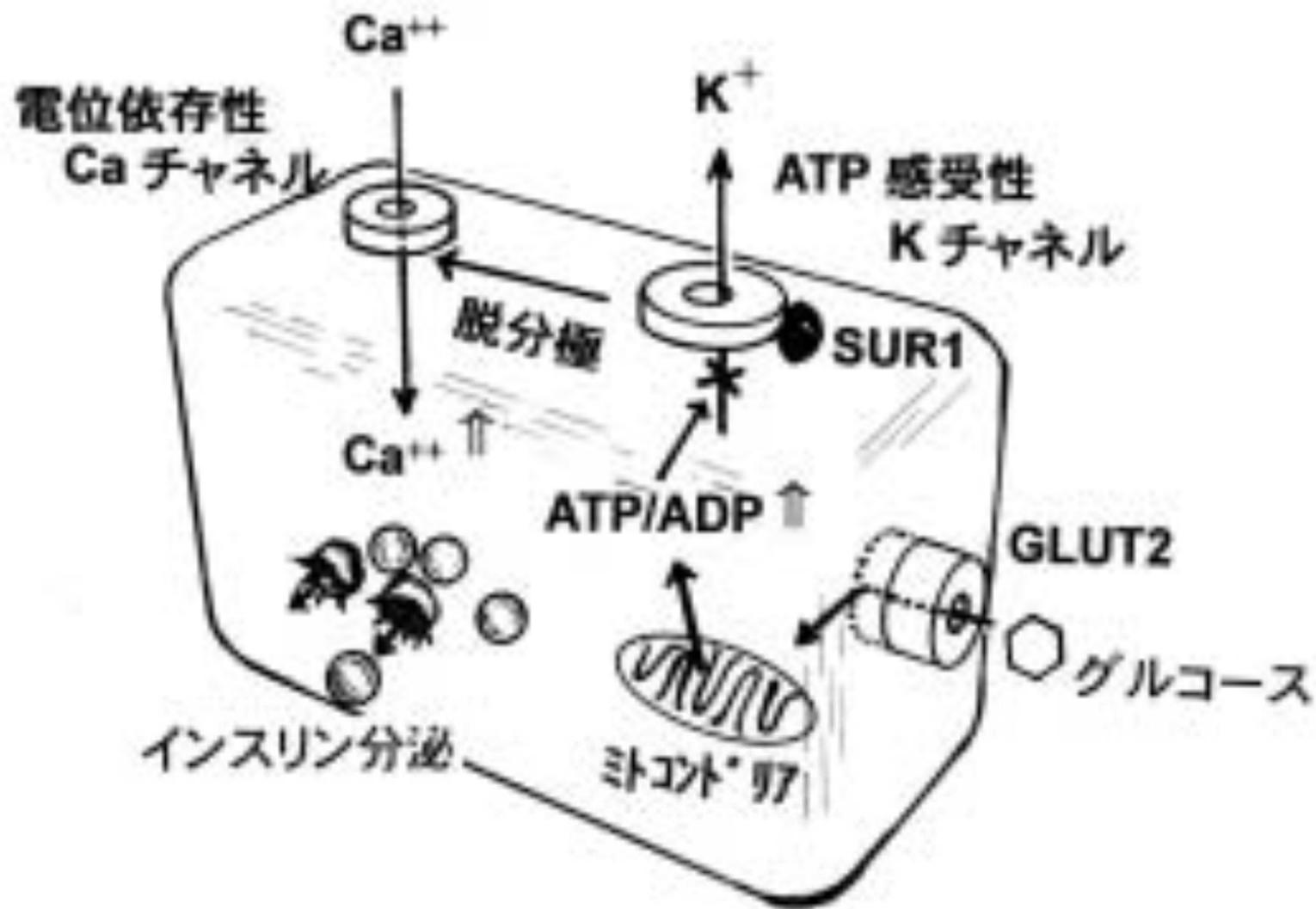


図 1 : 膵β細胞におけるインスリン分泌調節の機序を示す模式図

GLUT2 : グルコーストランスポーター, SUR1 : スルフォニルウレア受容体

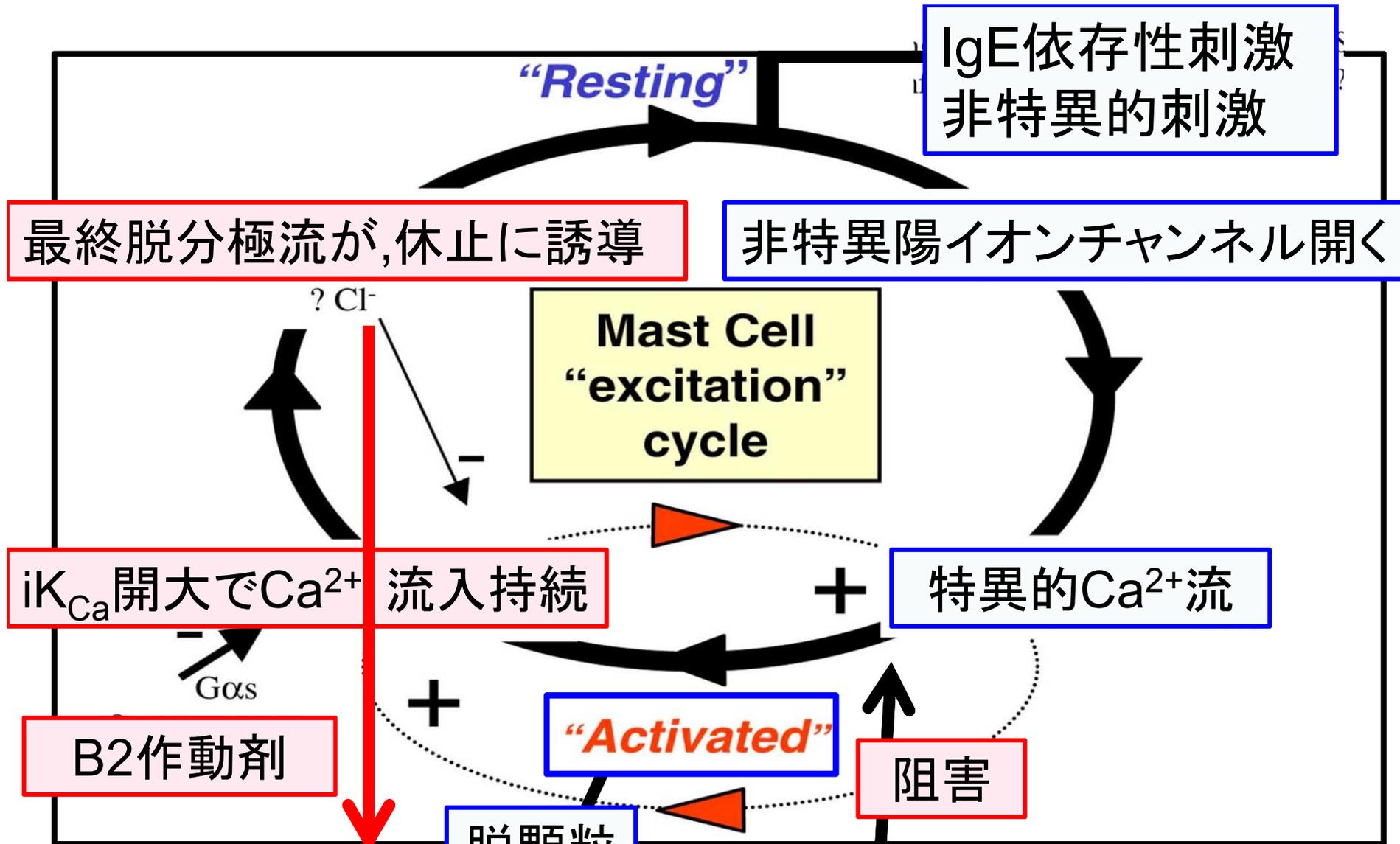


Figure 8. Simplified human mast cell “excitation” cycle based on the expression of channels and receptors expressed by human mast cells. The cycle is initiated by IgE-dependent stimulation and non-specific stimulation. In the resting state, the mast cell membrane is hyperpolarized due to the side cycle, including the store-operated Ca²⁺ current (SOCC/I_{CRAC}). β₂-adrenoceptors have the ability to interrupt this process by increasing the activity of Gαs. The activated state is characterized by a sustained Ca²⁺ current (I_{Ca}) due to positive feedback. The activated state leads to degranulation. The cycle is regulated by β₂-agonists (B2) which inhibit the cycle and calcium antagonists (Ca antagonists) which inhibit the specific Ca²⁺ current. The activated state leads to delayed inflammation and tissue not repaired, while the resting state leads to inflammation starting and tissue repair.

カルシウム拮抗剤と発がん

- カルシウムチャンネルは血管平滑筋における存在だけが強調されているが、
受容体の刺激⇒Caチャンネル開き活動
- 体の大部分の細胞の活動に不可欠
- 例：
 - 1)膵β細胞：インスリン分泌に不可欠、
 - 2)リンパ球にも存在していて、免疫に不可欠
 - 3)マスト細胞は β_2 によるCaチャンネルの抑制離脱でCaが流入し、脱顆粒を起こし炎症が始まる
- カルシウム拮抗剤で抑制すると
- 代謝が悪化、免疫抑制、炎症抑制⇒発がん

カルシウム拮抗剤とARBまとめ

アドレナリンとステロイドに加えて

- 強いストレスの後には、組織に傷
- カルシウムチャンネル⇒マスト細胞、リンパ球活性化
- アンジオテンシンII-アンジオテンシン受容体が働き、血管新生、マクロファージ活性化、炎症反応促進
- できた傷を修復に働く
- **カルシウム拮抗剤、ARBはそれ(傷修復)を抑制**
→炎症を抑制、免疫を抑制
- **傷の処理をせぬまま**、難問をさらに抱えつつ**闘いへ**
- 修理は後回し→傷は深くなり、異物の除去は困難
→感染、組織の壊死、炎症、発癌へ
(カルシウム拮抗剤は、出血も生じる)

薬物治療からみたあるべき医療

- 制度として、国が許認可する薬剤の監視を民間から強める
- 情報開示を徹底させる：膨大な情報が隠されている
- それをもとに監視できる人材・組織の育成、
- それを評価する社会的仕組みを整える必要がある

薬剤の安全性を考える(まとめ)

臨床研究データねつ造事件は氷山の一角 ～学会ガイドラインは信頼できない～

- 医療費の3分の1 = 12兆円(人口比で英国の4倍) 薬剤使用
- 「適切な薬剤使用」で死亡:5万人(死因第5位) ⇒ 実際は10万人超か。
- 無駄な薬剤が企業の利益のために市場にでていること
 - 1) 制度面: 60年代の厳しい規制の規制緩和 ⇒ 1990からICH
 - 2) データのごまかし、3) それを用いた適応拡大
 - 4) 資金提供(学、官、メディア、被害者へ) 5) 情報非開示
- 薬物療法の効力と安全性の根拠となるエビデンスは、動物実験(薬理・動態・毒性)と臨床試験からなる。これらの結果データは、ありのまま報告されなければならない。
- しかし、スポンサーに不都合なデータはしばしば秘匿・改ざんされ、利益が誇張され、害が過小評価される。その結果、患者は効果のない治療を受け、不必要な害にあっている。コクラン共同計画や英国医師会雑誌(BMJ)を中心として、データ開示キャンペーンが行われ、真実の姿をようやく知ることができるようになってきた。
- データねつ造事件は氷山の一角。診療ガイドラインは信頼性乏しい
- 制度: 情報開示実現と開示情報検討の財政・制度的基盤づくりを