

**高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009) 改訂案に対する意見**

医薬ビジランス研究所 所長 浜 六郎

私は、20年間の地域病院における勤務内科医を経て、医薬品の評価を専門に行う「医薬ビジランスセンター」を1997年に設立し、2000年には、これを調査研究部門「医薬ビジランス研究所」と、一般への医薬に関する情報提供部門「NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）」に機能を分けて活動しております。いずれも、製薬企業から人的・資金的に独立して中立的な医薬品情報の評価を行い、情報提供をする組織です。

このたび、貴学会は、「高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009) 改訂案」(以下「改訂案」)を公開され、意見を公募されました。わずか10日間という公開の期間で意見の聴取を終了するというのでは余りにも短期間に過ぎると思えますが、しかし、少なくとも、学会員以外からも意見を聴取しようとしたことに関しては敬意を表します。

846の文献を参照し約200ページにも及ぶ改訂案の細部にまで検討することは不可能に近いことですので、今回は、最も影響の大きい、高血圧治療の基本方針に関係することに限って意見を述べさせていただきます。

なお以下では、「高血圧治療ガイドライン 2000」は「JSH2000」、「高血圧治療ガイドライン 2004」は「JSH2004」と略します。またJSH2000とJSH2004で共通している再にはJSH00/04と略します。

**1. 高血圧の治療目的が「総死亡の減少と自立の向上」になっていません**

高血圧の治療目的について、JSH2000およびJSH2004 (JSH00/04) では、「高血圧治療の目的は、高血圧の持続によってもたらされる心臓と血管の障害に基づく心血管病の発症とそれらによる死亡を抑制することである。そして高血圧患者が充実した日常生活を送れるように支援することである。」とされています。

一方、改訂案では、「治療の目的は、高血圧による心血管病の発症、進展、再発を抑制して死亡を減少させ、高血圧患者が充実した日常生活を送れるように支援することである」とされています。

JSH00/04では、高血圧治療で抑制すべき死亡の対象を「それらによる」として、単に「心臓と血管の障害に基づく心血管病による死亡」に限定しておられました。そのため、「総死亡を抑制する」ことが大きな目標からは欠落しており、高血圧治療の基本方針そのものに限界を生む原因となっていたと考えます。

その点、改訂案では、「心血管病の発症、進展、再発を抑制して死亡を減少させ、・・・」と、抑制すべき死亡の対象が「心血管病による死亡」には限定されない書き方に変化しています。この点に関する限りは、JSH00/04に比べると改善した書き方となっている点、評価できます。

しかしながら、なお「総死亡を抑制する」ということが「治療の目的」として明記されていません。そして、実質的には、治療目標を決めるにあたって根拠とすべき疫学調査やランダム化比較試験などの選び方をみれば、総死亡に対する影響、特に降圧剤を用いた結果で総死亡が減少するかどうか、自立度が高まるかどうかに関する検討が軽視されています。そのために、高血圧治療の基本

方針全体に、なお大きな問題を生じる原因になっていると考えます。

表1は、米国国立ガンセンター(NCI)で用いられている、「エンドポイントの強さからみた癌療法に関するエビデンスレベルの分類」をもとに、国際医薬品情報誌協会 (ISDB：註) が一般の医薬品にも適用しうるように作成した医薬品評価のためのマニュアルに記載された「エンドポイントの強さからみたエビデンスレベルの分類」です。

この表にもあるように、疾患別罹患率はもちろん、疾患別死亡率も、総死亡と比較してエンドポイントとしての強さで劣ります。その理由は、Cancer.gov で明瞭に記載されているように、**エンドポイントの決定に研究者の主観が入りやすく、総死亡短縮を見逃しやすい**からです。

また、この表でも述べられているように、総死亡と組みあわされて QOL が適切に評価されている場合 (すなわち生存し、かつ、自立している人の割合を求めてある場合がこれに相当します) には、総死亡に次ぐいでエンドポイントの強さがあるといえます。

したがって、高血圧治療についても、明確に、総死亡を減らすこと、あるいは、生存し、かつ、自立している人の割合を向上させることを目的とすべきと考えます。

**表1 エンドポイントの強さからみたエビデンスレベルの分類**

evidence level & endpoint strength (Cancer.gov<sup>1)</sup> - ISDB Manual<sup>2)</sup>)

- 
- A-1. 総死亡率 total mortality
  - A-2. 総死亡と組み合わせた適切に評価された QOL
  - B-1. 疾患別死亡率 cause specific mortality ★a
  - B-2. 疾患罹患率 cause specific morbidity ★a
  - C. 適切に評価された QOL (生の質) ★b
  - D. 間接代理エンドポイント surrogate
    - 1) 無病生存 (Disease-free survival)
    - 2) 非進行生存 (Progression-free survival)
    - 3) Tumor response rate (腫瘍反応率) ※
- 

★a エンドポイントの決定に研究者の主観が入りやすく、総死亡短縮を見逃しやすい

★b もし適切に評価された QOL (生の質) が総死亡と組み合わされていたら、この組み合わせのエンドポイントはA-2に分類しうる。

註：ISDBは国際医薬品情報誌協会の略：製薬企業からの人的・資金的援助を受けず、中立的な医薬品情報を医師薬剤師、一般に提供する「医薬品情報誌」の国際組織である。日本からは、医薬品・治療研究会が発行する『T I P「正しい治療と薬の情報」』と、NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) が発行する『薬のチェックは命のチェック』が加盟している。

## 2. 高血圧の薬物治療の影響は、薬剤使用群と非使用群の比較でなければならない

高血圧の薬物治療の影響を評価するための科学的根拠として、無作為化比較試験が最良であることが指摘されていますが、このことは、一般的には適切と考えます (表2)。

**表2 試験デザインでみたエビデンスレベルの分類**

1. 多数のRCTのシステマティックレビュー  
もしくは、大規模RCTで確認
2. 適切なランダム化比較試験 (RCT)で確認
3. 適切な非ランダム化比較試験、  
コホート研究、症例対照研究などで確認
4. 観察研究：症例（群）報告など
5. 証拠によらない臨床経験、専門家の意見など

そして、JSH00/04でも改訂案でも述べられているように、外国と日本とでは心筋梗塞や脳卒中の罹患率、死亡率が大きく異なりますし、癌死亡についても大きく異なります。

したがって、高血圧治療の科学的根拠については、どうしても日本において実施された調査に基づく必要があります。

幸い、総死亡をみた数年以上にわたるコホート調査がいくつか行われ、改訂案でも引用されているように、日本で実施されたコホート調査（合計18万人）を統合した大規模メタ解析の結果<sup>3)</sup>も報告されています。

この大規模メタ解析はもちろん、どの疫学調査をみても、血圧が高くなるほど総死亡は増加しています。とくに収縮期血圧の影響が日本においては著しいことが共通しています。しかしながら、よく混同されることですが、それがどれほど確かなことであっても、高血圧者に対して薬物治療による介入をして血圧を下げれば総死亡が改善するかというと、そうとは限りません。全くことなる次元のこととして別に評価しなければなりません。

上記の大規模メタ解析もそうですが、それに含まれたコホート調査の多くは、血圧値別に見た総死亡について報告されているだけであり、降圧剤による介入群と非介入群を比較したものではないため、この調査をいくら大規模に解析したところで、降圧剤による介入が正当化されるわけではありません。

もちろん、130/85未満という、介入のない場合なら予後の最もよいレベルにまで薬剤で介入して血圧を下げることの根拠には全くなりません。

### **3.高血圧の薬物治療の影響を評価するための科学的根拠が不適切です**

その点、降圧剤療法の有無別、かつ血圧値別の総死亡<sup>4)</sup>ないしは、生存し自立している人の割合<sup>5)</sup>を見たコホート調査は介入群と非介入群の違い、あるいは、降圧剤使用后やや低めになった人と、1ランク血圧が高い非介入群との比較も可能ですから、現実的な比較が可能です。

これらの調査は、5年2か月から8年間<sup>6)</sup>に、また14年から19年間<sup>7)</sup>にそれぞれ調査期間が延長していますが、それぞれの第1報で報告されたと同様のデータ（総死亡や生存し自立している人の割合）は残念ながら公表されていません。

そして、これまでのJSH00/04はもちろん、改訂案においても、最強レベルのエンドポイントを調査した2つの調査結果<sup>4, 5)</sup>については引用されていません。

また、JATE<sup>8)</sup>研究は総死亡がエンドポイントとはされていませんが、プラセボを対照とした日

本で唯一の二重遮蔽ランダム化比較試験ですし、イベントとして循環器疾患だけでなく、悪性腫瘍の罹患まで調査し、重要なイベントがほぼ網羅していますので、単に循環器疾患の罹患や死亡率をみただけの調査よりは、はるかに価値が高いといえます。

さらに、2年間、高齢者に対する厳格降圧群と緩和降圧群について比較調査した JTAOS の結果も、プラセボ対照二重遮蔽ランダム化比較試験ではありませんが、貴重なものです。

しかし、これら JATE 研究における悪性腫瘍の罹患の有意な増加や、JATOS で厳格降圧群が緩和降圧群より有意とはいえないまでも総死亡が 37%増しであったとのデータ<sup>9)</sup>は、JSH00/04 はもちろん、改訂案においても取り上げられていません。

したがって、「死亡を減少させる」ことを目標に掲げているにもかかわらず、その総死亡を降圧剤が抑制できるのかどうかについての日本におけるエビデンスは全く取り上げられることなく、今回の改訂案でも治療の基本方針を決めようとされておられます。

したがって、改訂案で述べられている「死亡」も、これまでの JSH00/04 における記載と同様、「心血管病による死亡」に限定されたものと解釈せざるを得ないと考えます。

また一方、JSH2004 からは、「高血圧の治療は生涯にわたって行われるものであるが、無作為化比較試験の期間は数年に過ぎないので、無作為化比較試験の成績にも限界があることを認識すべきである」ということが、取り入れられ、改訂案でも述べられています。この考え方も一般的には、適切と考えます。

しかしながら、この場合も、あくまで、エンドポイントを A レベル (A-1 総死亡、あるいは、A-2 生存しかつ自立の組みあわせ) に設定したものであることが前提となります。

そして、長期のランダム化比較試験がなく、適切なエンドポイントで評価された数年を超える降圧剤介入群と非介入群を比較した調査結果があれば、それを重視すべきであるのは当然です。またランダム化比較試験で悪性腫瘍を含めた重要なイベントを調査した結果があればそれも重要です。厳格介入群と緩和介入群で総死亡が比較されている場合も重要です。

#### 4.適切なエビデンスに基づけば改訂案による治療で死亡者・非自立者著増の危険性が高い

##### 1) JATOS

JATOS<sup>9)</sup> は、収縮期血圧 160mmHg 以上の高齢者 (65~85 歳) 4418 人をカルシウム拮抗剤を用い、140mmHg 未満を目標とする厳格群と、140~160mmHg 未満を目標に緩やかに下げる群 (緩和介入群) に分けて 2 年間追跡したランダム化比較試験です。その結果、2 年後の血圧は厳格群は平均 135.9/74.8、緩やか群は 145.6/78.1 で、脳梗塞の発生 (厳格群 36 人対緩和介入群 30 人) や、心筋梗塞 (両群 6 人ずつ) に差がなく、総死亡は厳格群 33 人、緩和介入群 24 人 ( $p=0.23$ ) でした。有意の差ではありませんが、二年間の観察で、約 10mmHg の差でこの結果でしたから、降圧剤を用いず緩和介入群よりもっと緩やかに下がった場合には、総死亡にもっと差があったかもしれません。また、65 歳未満で 130mmHg 未満を目標にすれば、これと同様、あるいはもっと死亡が多くなる可能性すら示唆する結果でした。

有意ではないとはいっても、厳格群が緩和介入群より 37%も死亡が多いのですから、この差が本当であるとすれば、死亡の NNH (Number Needed to Harm) は年間 500 と計算できます。つま

り、500人に厳格な降圧剤療法をすると、1人が降圧剤でよけい死亡することになります<sup>10)</sup>。

改訂案では現在の基準で高血圧とされる人が4000万人、私の推定では5000万人に達する可能性があります。これらの全員が改訂案の基準どおりに治療を受けるとすれば、年間8万人～10万人がよけいに死亡することになると計算できます<sup>10)</sup>。これはおそろべきことで、コレステロール低下剤による推定死亡数(1万人から3万人)<sup>11)</sup>よりはるかに多い可能性があります。

## 2) JATE 研究では悪性腫瘍の罹患率が有意に増加

JATE 研究<sup>8)</sup>では、プラセボ対照ランダム化比較試験の結果、3年後にはカルシウム拮抗剤群とプラセボ群の血圧値はほぼ同じとなり、この間、プラセボ群91人中2人が悪性腫瘍に罹患しましたが、カルシウム拮抗剤群では105人中9人が悪性腫瘍に罹患したと報告されています。これは、 $p=0.049$ (フィッシャーの直接確率法)でした。一方、脳梗塞は5人(プラセボ群)対8人、心筋梗塞は2人ずつで差がありませんでした。

## 3) NIPPON DATA 80(14年間)<sup>5)</sup>からは、降圧剤介入は死亡を含め自立度低下の危険あり

NIPPON DATA 80(14年間)<sup>5)</sup>で最も顕著な点は、現在の基準では重症高血圧とされる収縮期血圧が180mgHg以上でも降圧剤非介入群は、降圧剤で介入して120から179に収縮期血圧を抑えていた人の自立度とほとんど変わりがなかったということです。

## 4) 茨城調査では「治療中管理良」が「介入群なし」「管理不良」より総死亡と全癌の危険大

茨城県の調査<sup>4)</sup>では、とくに男性で、降圧剤を使用して管理が良好の人の調整総死亡の相対危険が正常血圧者に対して1.5(95%信頼区間1.3-1.7)でしたが、それよりも高血圧者(160/95以上)で降圧剤の介入群を受けていなかった人の相対危険(1.3:95%信頼区間1.1-1.6)よりも悪かったのです。さらに重要なことは、降圧剤介入中で管理不良とされた人のほうが相対危険がむしろよい傾向にすらあったことです(1.4、95%信頼区間1.2-1.7)。そして、全癌についても男性では同様の傾向がありました。すなわち、正常血圧を1.0として、高血圧者0.9(0.8-1.1)、治療中管理良1.3(1.0-1.5)、治療中管理不良1.1(0.8-1.4)でした。

この結果は、JATE 研究の結果とよく一致していますので、十分検討しなければならないデータであると考えます。

2)～4)に関して、詳しくは文献<sup>12-16)</sup>を参照ください。

## 5. 提言と警告

1. 今の改訂案のままでは、ガイドラインによって、場合により年間8万人～10万人が死亡する危険があり、さらに多くの病気の誘発を助長する可能性が高いと考えます。
2. したがって、改訂案のままでは、各委員それぞれが、その意図とは逆に、国民の健康を害する責めを負うことになることを警告させていただきます。
3. 改訂案は、真にエビデンスと言えるデータを元に、根本的に見直す必要があると考えます。
4. もし検討委員会全体としてそれが実現できず、個人的に責任を負えないと考える委員の方は、委員を辞退されることを勧めます。

## 参考文献

- 1) Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies (PDQ®) **Strength of Endpoints**  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional/page3>
- 2) ISDB Manual: [http://www.isdbweb.org/pag/form\\_manual.php?mod=full](http://www.isdbweb.org/pag/form_manual.php?mod=full)
- 3) Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCHJAPAN). Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008; **51**: 1483-91.
- 4) 入江ふじこ、西連地利己、磯博康、嶋本喬. 健康管理への活用を目的とした基本健康診査成績による生命予後の検討. *日本公衛誌* 2001 ; **48**(2) : 95-108.
- 5) 上島弘嗣ら、『「1980年循環器基礎調査」追跡調査報告書』日本循環器管理研究協議会、1995年(14年追跡)
- 6) 野田博之、磯博康、入江ふじこほか、住民健診(基本健康診査)の結果に基づいた脳卒中・虚血性心疾患・全循環器疾患・がん・総死亡の予測、*日本公衛誌*、53(4) : 265-276、2006 (茨城県、8年追跡)
- 7) Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H; The NIPPON DATA80 Research Group. Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens* 2006; **24**: 459-62.
- 8) 瀧下修一ら、高齢高血圧に対する降圧治療に関する研究: JATE研究」および参加医師に対するアンケート調査の成績、*臨床医薬* 2000 ; **16** : 1363-1376.
- 9) JATOS結果速報、<http://www.jatos.jp/result/index.html>
- 10) 浜六郎、メタボ基準の非科学性と罪業を暴く、in「脱メタボ」の騙されるな! P66-67、2008
- 11) 浜六郎、コレステロールに薬はいらない!、角川書店、2006
- 12) 浜六郎、血圧を下げすぎると、死亡がかえって増加する—HOT研究およびJATE研究より—。  
*TIP「正しい治療と薬の情報」* 2001 : 16 ; 55-58.
- 13) 薬のチェックは命のチェック編集部ほか、「高血圧—高血圧治療の原則/新基準は妥当か?」、*『薬のチェックは命のチェック』* 2001 ; **1** (3) ; 4-48.
- 14) 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
- 15) 浜六郎、『高血圧は薬で下げるな!』、角川書店、2005年
- 16) 薬のチェックは命のチェック編集部ほか、「高血圧治療は薬にたよるな!」、*『薬のチェックは命のチェック』* 2007 ; **7** (25) ; 4-36.