

The  
Informed  
Prescriber  
TIP

医薬品・治療研究会

# 正しい治療と薬の情報

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

Feb.2010  
Vol.25 No.2



## 薬剤性腎不全

\* Renal failure caused by drugs

\*\* Prescrire International 2010, Vol. 19 (No. 105): 18-21

腎臓は身体の水・電解質バランスの維持を担っている。腎臓はまた内分泌機能、とりわけエリスロポエチンとレニンの産生に関与<sup>1,2)</sup>している。腎不全とは、水・電解質バランスを崩し、窒素廃棄物(クレアチニン、尿素、尿酸)の貯留をきたすまでに糸球体濾過が減少した状態を意味する<sup>1,2)</sup>。

急性腎不全は、数時間から数日で糸球体濾過が急激に低下することで特徴づけられ、しばしば可逆性だが、致死的な結果を招いたり慢性腎不全に進行することもある<sup>1-3)</sup>。

腎不全が3カ月以上続き、腎機能が徐々に非可逆的に失われた場合には、慢性化したと言われる<sup>2,3)</sup>。

薬剤性の腎不全はどのようにして気づかれるのだろうか？腎不全をきたす主な薬にはどんなものがあるだろうか？腎不全をきたすのはどんな患者だろうか？

これらの疑問に答えるために、プレスクリル誌では独自の検索法を用いて文献的検討を行った。

### I. 診断は主に検査データに基づいて行われる

腎不全はしばしば無症状で、潜在的である<sup>1,2)</sup>。診断は通常、一連の臨床検査に基づいて行われる<sup>1,2)</sup>。

**急性腎不全：**急性腎不全では、約半数の例で乏尿を伴う。その他の臨床徴候はいかなる原因に基づく状態であるかによってきまる。診断の決め手となる検査データは主として血清クレアチニンレベルの上昇<sup>1,4,5)</sup>である。血清クレアチニンは体重、年齢、性別によって影響されることに注意する必要がある。

急性腎不全は、腎組織の障害があれば器質性とみなされ、そうでなければ機能的障害ということになる<sup>4)</sup>。

腎前性急性腎不全で、もっともよくみられるのは腎血流量不足のために起こるものである。これは機能的障害であり血流が確保されれば速やかに回復する<sup>1)</sup>。

急性器質性腎不全は完全に回復する例もあるが、原因によっては回復が不十分であったり、非可逆性である場合もある<sup>1,3,4)</sup>。

腎後性急性腎不全は尿路閉塞が原因で起こる。一般的には、尿流が再開すれば回復するが<sup>1,3)</sup>、慢性腎不全に移行することもある。

**慢性腎不全：**慢性腎不全では、腎機能は糸球体濾過量の指標となるクレアチニン・クリアランスで評価される。正確な測定は24時間尿中のクレアチニン計測による。

クレアチニン・クリアランスの

計算には Cockcroft & Gault の式が用いられる。体表面積が  $1.73\text{m}^2$  の人のクレアチニン・クリアランス (ml/分) はおよそ  $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / (K \times \text{血清クレアチニン})$  と計算される。K の値は、血清クレアチニンの値が  $\mu\text{mol/L}$  表示か、 $\text{mg/L}$  表示かによって異なるが、男性では  $0.814$  ( $\mu\text{mol/L}$  表示の場合) または  $7.2$  ( $\text{mg/L}$  表示の場合)、女性の場合は  $0.96$  ( $\mu\text{mol/L}$  表示の場合) または  $8.5$  ( $\text{mg/L}$  表示の場合) である<sup>2,4,5)</sup>。

慢性腎不全はクレアチニン・クリアランスによって分類され；早期 ( $60 \sim 89$  ml/分)、中等度 ( $30 \sim 59$  ml/分)、重症 ( $15 \sim 29$  ml/分)、末期 ( $15$  ml/分未満) の4病期に分かれる<sup>2)</sup>。

腎不全の病期が進むにつれ臨床的な重度も増す。病期の進んだ腎不全ではしばしば、疲労、貧血、末梢神経・皮膚・消化器障害等を伴い、レントゲン検査では腎性骨形成異常の所見が見られる。しばしば、燐カルシウム・内分泌・血液学的異常等のさまざまな臨床検査所見を認める<sup>2)</sup>。

腎不全末期の患者では継続的透析や腎移植などが必要になる。透析は腎機能のすべてを代行できるわけではない<sup>2)</sup>。

### II. さまざまな原因

腎前性急性腎不全では、血液量減少・低血圧・腎血管抵抗の変化・出血性障害・心疾患などによる腎血流量の低下が原因となることが<sup>1,4)</sup>あ

- 40) *Prescrire Int* 2007; 16 (90): 156.
- 41) "Hydrochlorothiazide" + "Triamterene" + "Diltiazem hydrochloride". In: "Martindale": 46 pages.
- 42) *Prescrire Int* 2003; 12 (63): 21.
- 43) *Prescrire Int* 2005; 14 (76): 63.
- 44) "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs". In: "Martindale": 25 pages.
- 45) *Rev Prescrire* 1995; 15 (156): 752-753.
- 46) *Rev Prescrire* 1995; 15 (152): 438-439.
- 47) "Diflunisal". In: "Martindale": 5 pages.
- 48) *Rev Prescrire* 1984; 4 (36): 16-18.
- 49) *Rev Prescrire* 2008; 28 (302 suppl. interactions médicamenteuses).
- 50) "Gentamicin sulfate + "Cefalotin sodium". In: "Martindale": 26 pages.
- 51) *Rev Prescrire* 2007; 27 (281): 185.
- 52) "Bacitracin", "Amphotericin B", "Aciclovir". In: "Martindale": 40 pages.
- 53) *Prescrire Int* 2004; 13 (69):4-7.
- 54) "Cidofovir". In: "Martindale": 6 pages.
- 55) *Prescrire Int* 2004; 13 (73): 180-183.
- 56) *Rev Prescrire* 2006;26 (272): 343.
- 57) *Prescrire Int* 2009; 18 (101): 116.
- 58) *Prescrire Int* 2003; 12 (63): 17.
- 59) "Valaciclovir hydrochloride". In: "Martindale": 5 pages.
- 60) *Rev Prescrire* 1990; 10(95): 144-145.
- 61) "Pentamidine isetionate" + "Ciprofloxacin" + "Daptomycin" + "Rifampicin" + "Sulfadiazine". In: "Martindale": 68 pages.
- 62) *Rev Prescrire* 2008; 28 (302 suppl. interactions médicamenteuses).
- 63) "Tetracyclin" + "Azithromycin" + "Clarithromycin". In: "Martindale": 40 pages.
- 64) *Prescrire Int* 2004; 13 (70): 148-49.
- 65) *Rev Prescrire* 2009; 29 (305): 177 (full version available online at www.prescrire.org; 4 pages).
- 66) "Micafungin sodium". In "Martindale": 3 pages.
- 67) *Prescrire Int* 2004; 13 (69): 13-16.
- 68) "Voriconazole" + "Delavirdine mesilate" + "Famciclovir". In: "Martindale": 15 pages.
- 69) *Prescrire Int* 1996; 5 (24): 111-112.
- 70) *Prescrire Int* 1996; 5 (24): 98-100.
- 71) "Interferon alfa", "Malathion". In: "Martindale": 35 pages.
- 72) *Prescrire Int* 2003; 12 (69): 21.
- 73) "Cimetidine". In: "Martindale": 22 pages.
- 74) *Rev Prescrire* 2000; 20 (204): 200-201.
- 75) "Ciclosporin" + "Tacrolimus". In: "Martindale": 86 pages.
- 76) *Prescrire Int* 2005; 14 (78): 143.
- 77) *Rev Prescrire* 2008; 28(302 suppl. interactions médicamenteuses).
- 78) "Leflunomide". In: "Martindale": 8 pages.
- 79) *Rev Prescrire* 2005; 25(261): 363-367.
- 80) *Rev Prescrire* 2008; 28(302 suppl. interactions médicamenteuses).
- 81) *Rev Prescrire* 2005; 25 (263):508.
- 82) "Gabapentin" + "Pregabalin" + "Clozapine". In: "Martindale": 42 pages.
- 83) *Prescrire Int* 2002; 11 (62): 186-189.
- 84) *Prescrire Int* 2008;17 (97): 205.
- 85) "Radiographic contrast media". In: "Martindale": 1 page.
- 86) *Prescrire Int* 2007; 16 (91): 196.
- 87) "Desferrioxamine mesilate". In: "Martindale": 18 pages.
- 88) *Rev Prescrire* 2008; 28 (295): 353.
- 89) "Bisphosphonates". In: "Martindale": 14 pages.
- 90) *Rev Prescrire* 2001; 21(214): 124-125.
- 91) *Prescrire Int* 1995; 4 (19): 146-147.
- 92) "Dextran 40" + "Halothane" + "Methoxyflurane" + "Sevoflurane". In: "Martindale": 20 pages.
- 93) *Prescrire Int* 2008; 17 (93): 12-15.
- 94) "Penicillamine". In: "Martindale": 18 pages.
- 95) *Rev Prescrire* 2008; 28(302 suppl. interactions médicamenteuses).
- 96) *Rev Prescrire* 2008; 28 (299): 664.
- 97) "Acetazolamide". In: "Martindale": 13 pages.
- 98) *Rev Prescrire* 1996;16(159): 135-137.
- 99) *Rev Prescrire* 2007; 27 (282):272.
- 100) "Mannitol". In: "Martindale": 7 pages.
- 101) *Rev Prescrire* 2008; 28 (299):664.

## 高血圧治療ガイドライン2009(JSH202009)の問題点

浜 六郎\*

日本高血圧学会は2009年1月、高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009と略)を公表した<sup>1)</sup>。このガイドラインでは、2000年以前の指針<sup>2)</sup>はもちろん、2000年<sup>3)</sup>および2004年<sup>4)</sup>の「高血圧治療ガイドライン」にも増して降圧剤の厳格な使用を高齢者に強いる改訂となっている。

なお、この改訂に先立ち、日本高

血圧学会は「JSH2009」を案の段階で2008年9月に公開し、意見を聴取した<sup>5)</sup>。846の文献を参照し約200ページにも及ぶJSH2009改訂案であったが、わずか10日間という公開の期間で意見の聴取を終了した。各意見を部分的に紹介し、ガイドライン作成委員会による回答を日本高血圧学会のホームページ上で公表している<sup>5)</sup>。

筆者は、最も影響の大きいと思われる「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た<sup>6)</sup>が、ここでは、他の重要な問題点も含めて改めて考える。なお本稿では、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、JSH2000とJSH2004を総称する場合はJSH00/04と略す。

### 1. 「総死亡減少と自立度向上」が目標になっていない

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

\*NPO法人医薬ビジランスセンター

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。」とされていた。

一方、JSH2009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」とされた。

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」に限定していた。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。

その点、JSH2009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た。一見、JSH00/04とは異なる書き方となっているが、実質は変化していない。

「総死亡を抑制する」ということが「治療の目的」として明記されておらず、治療目標を決めるにあたって根拠とした疫学調査やランダム化比較試験などの選び方からは、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る。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。

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治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」である。

疾患別死亡率は、総死亡に比較してエンドポイントとしての強さで劣る。当然ながら、疾患別死亡率と疾患別罹患率の組み合わせのエンドポイントも総死亡に比し劣る。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ある。なお、適切に評価されたQOLと総死亡との組み合わせ(生存し、かつ、自立している人の割合がこれに相当する)は、総死亡に次ぐエンドポイントである。

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である。

## 2. 薬剤使用群と非使用群の比較によらない薬剤療法の影響評価

試験デザインでみたエビデンスのレベルをどのように評価するかについても、JSH2009では明瞭でない。JSH2009の作成の経緯、作成の厳密性、系統的なエビデンスの検索と採択に関する記述では、JSH2004に引用された文献および、その後発表された欧州の2学会(欧州高血圧学会ESHと欧州心臓病学会ESC)の共同高血圧ガイドライン(ESH-ESC-2007)に引用された文献を参照

し、作成委員会の討議・合意により採択したとのことである。しかし、JSH00/04では、引用した文献の採否の根拠については述べられていない。

JSH2009では、高血圧治療に関する「推奨の原則」の科学的根拠として、「疫学研究などの観察研究、メタアナリシス、無作為化比較試験、既発表のガイドラインに基づくものを、推奨として各章のPOINTに総括した」とあるだけで、どのように評価したかの記載はない。

試験デザインでみたエビデンスレベル(表2)に関しても、JSH2009では明瞭な記載はない。

また、日本と欧米諸国を比較すると、心筋梗塞や脳卒中など循環器疾患、悪性腫瘍の、罹患率や死亡率が異なり、その結果、総死亡に対する血圧の影響が異なる。そのため、高血圧治療の科学的根拠については、日本において実施された調査に基づく必要がある。

幸い、総死亡をみた数年以上にわたるコホート調査が多数実施され、JSH2009でも引用されているように、日本で実施された13件の大規模長期間のコホート調査(合計18万人)を統合したメタ解析の結果<sup>9)</sup>が報告されている。

この大規模メタ解析では、血圧が高くなるほど、特に収縮期血圧が高くなるほど総死亡が増加するとの結

表1: エンドポイントでみたエビデンスレベルの分類  
evidence level & endpoint strength<sup>7,8)</sup>

A-1. 総死亡率
A-2. 総死亡と組み合わせ適切に評価されたQOL
B-1. 疾患別死亡率*a
B-2. 疾患罹患率 *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
1)無病生存(Disease-free survival)
2)非進行生存(Progression-free survival)
3)腫瘍反応率(Tumor response rate)

\*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: 適切に評価されたQOL(生の質)が総死亡と組み合わせられていたなら、この組み合わせのエンドポイントはA-2に分類しうる。

果が得られている。しかし、収縮期血圧が140～159mmHgもしくは、拡張期血圧が90～99mmHgの血圧の場合(以前の境界域、JSH2000からは1度高血圧とされている)には、これだけ多くの人数の解析をもってしても、どの年齢でも有意に総死亡率が高いとは言えない結果であった。すなわち、男性は、40代、50代、80代で、女性では40代と80代で有意でなかった。また、男女を合計した場合でも40代と80代では有意でなかった。収縮期血圧だけならば(グラフを見る限りでは)、70代の女性は、140～149の血圧の人が140未満の人に比べてもむしろ総死亡率が低いようにさえ見える。

また、血圧が高いほど総死亡率が増加することが、確かなことであるとしても、そのことと、高血圧の人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率が改善するかということとは、別問題である。

ここでの解析はコホート調査における血圧値別に見た総死亡率がメタ解析されただけであり、降圧剤による介入群と非介入群とを比較した結果が全く考慮されていない。したがって、この報告で解析された人数がどれほど大規模であっても、この解析結果で降圧剤による介入が正当化されるわけではない。

この観察研究のメタ解析の結果で得られた事実と、介入群による改善とは、全く異なる次元のこととして別に評価しなければならない。

### 3. 効果評価の根拠が不適切

その点、降圧剤療法の有無別、か

つ血圧値別の総死亡<sup>10)</sup>ないしは、生存し自立している人の割合<sup>11)</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、降圧剤使用後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が可能であり、実際に介入した場合に近い現実的な比較が可能である。

これらの調査は、5年2か月から8年間<sup>12)</sup>に、また14年から19年間<sup>13)</sup>にそれぞれ調査期間が延長された結果が公表されたが、それぞれの第1報で報告されたと同様のデータ、すなわち降圧剤の有無による総死亡、および、生存し自立している人の割合に関する比較が可能なデータは、公表されていない。

そして、これまでのJSH00/04はもちろん、JSH2009においても、最強レベルのエンドポイントに関する降圧剤の有無別のデータの比較が可能なら2つの調査結果<sup>10, 11)</sup>は引用されていない。

また、JATE<sup>14)</sup>研究は、総死亡がエンドポイントとはされていないが、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ある。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されており、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る。

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<sup>15)</sup>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ないものの貴重である。

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の増加傾向が認められたことが、JSH00/04はもちろん、JSH2009においても取り上げられていない。

すなわち、「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、総死亡を降圧剤が抑制できる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ることなく、JSH2009の治療の基本方針が決められた。したがって、JSH2009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。

また、無作為化比較試験の成績の限界についてJSH2004以降(JSH2009でも)、「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」と述べられている。この考え方も一般的には、適切であるが、これはあくまで、エンドポイントがAレベル(A-1総死亡、あるいは、A-2生存し自立の組みあわせ：表1参照)であることが前提である。

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ある。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ある。厳格な介入群と緩和な介入群で総死亡が比較されている場合も、有意ではなくとも、総死亡の増加傾向がある場合には重要である。

筆者は、意見書において、これらの重要な点を指摘したが、筆者の意図は伝わらず、的外れな回答により不採用となった。

表2: 試験デザインでみたエビデンスレベル

1. 多数のランダム化比較試験(RCT)のシステムティックレビューもしくは、大規模RCTで確認
2. 少なくとも1つの適切な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(シリーズ)報告など
5. 証拠によらない臨床経験、専門家の意見など

#### 4. JSH2009による治療で死亡者・非自立者著増の危険性が高い

##### 1) JATOS 研究について

JATOS<sup>15, 16)</sup> は、収縮期血圧 160mmHg 以上の高齢者(65～85歳) 4418人を対象にして、カルシウム拮抗剤を用い、140mmHg未満を目標とする厳格介入群(以下、厳格群)と、140～160mmHg未満を目標に緩やかに下げる緩和介入群(以下、緩和群)に分けて2年間追跡した、いわゆる PROBE 法(pro prospective, randomized, open-label study with blinded assessment of endpoints)による試験である。

もとの収縮期血圧(拡張期血圧)は、厳格群が平均 171.6 ± 9.7 (89.1 ± 9.5) mmHg, 緩和群 171.5 ± 9.8 (89.1 ± 9.5) mmHg であり、2年後の血圧は、厳格群が平均 135.9 (74.8), 緩和群は 145.6 (78.1) となった。脳血管疾患罹患患者数(厳格群 52人 vs 緩和群 49人)や、心筋梗塞など心および血管疾患罹患患者数(26人 vs 28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 vs 86人)は差がなかった。主エンドポイントに循環器疾患以外による死亡が含まれていないのは極めて恣意的である。

総死亡は厳格群 54人、緩和群 42人(p=0.22)であった。有意の差とはいえないものの、2年間の観察、約 10mmHg の差で、この結果であり、降圧剤を用いなかった場合や、緩和介入群よりさらに緩やかな降圧とした場合、あるいはより長期に観察が続けられた場合には、総死亡にはもっと差があった可能性が高い。

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あった。

さらには、有意ではないとはいっても、厳格群が緩和介入群よ

#### JSH2009 に対する意見のまとめと回答(ガイドライン作成委員会による)

##### 1. JATOS 総死亡に関して(第3章, 第8章)

###### A. 意見

JATOS では、高齢者高血圧の厳格な降圧により脳梗塞発症、脳梗塞死亡、全死亡が増えている(註)。

###### B. 回答

統計的な有意差は出ておらず、この試験から高齢者は治療しなくてもいいということにはなりません。

##### 2. JATE 研究に関して(第5章)

###### A. 意見

JATE 研究では、カルシウム拮抗薬により悪性腫瘍の頻度が有意に増加している。

###### B. 回答

JATE の論文に記載されている内容を再掲します。

- ・登録症例が少ない(実薬群 173人, 偽薬群 156人)
- ・追跡期間は最大3年(実薬群 66人, 偽薬群 44人), 中央値は26ヶ月
- ・脱落(実薬群 31人, 偽薬群 39人), 打ち切りと悪性腫瘍を除く中止(実薬群 39人, 偽薬群 47人)が多い。
- ・診断された11人中, 登録後2年以内に診断されたのは, 実薬群5人, 偽薬群1人

ご指摘された数値では, Ca拮抗薬群 9/105, 偽薬群 2/91 となっていますが, 分母は打ち切りによる中止と脱落者を除いています。打ち切りによる中止は多くが2年以上追跡されていますので, 除くのは妥当ではありません。また, 脱落者のみを除いた検定では有意ではありません(p=0.118)。登録2年以内の診断が半数を占め, 悪性腫瘍を有しながら登録時に診断に至っていなかったものが多かったと考えられます。事実, 登録2年以後のみで解析しますと p=0.439 で全く有意差がありません。脱落, 中止が多く, この群の悪性腫瘍発症が不明です。いずれにしても, JATE 研究から結論を導くのは科学的ではありません。

また, プラセボを対象とした降圧薬の介入試験で降圧薬群の悪性腫瘍罹患率が高いとするメタ解析はありません。とくに, Ca拮抗薬による発癌促進は臨床的には否定されています。

意見: JSH2009 ガイドライン作成委員会による筆者意見のまとめ

回答: JSH2009 ガイドライン作成委員会による回答

註: 筆者は、脳梗塞発症や脳梗塞死亡が増えているとはいっていない。

全死亡については本文参照。

り29%も死亡が多かったこと、この差が本当にあるとすれば、死亡の NNH (Number Needed to Harm)は年間約 370 と計算できる(Webで公開された予備調査結果に基づく計算では年間 NNH は約 500)。

つまり、370人に厳格な降圧剤療法をすると、毎年1人が降圧剤

で余計に死亡する可能性があるということの意味する。

JSH2009 では現在の基準で高血圧とされる人が4000万人、筆者の推定では5000万人に達する可能性がある。これら全員が JSH2009 の基準どおりに治療を受けるとすれば、年間10万人～13万人がよ

いに死亡する可能性があることとなる。これは恐るべきことで、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>17)</sup>よりはるかに多い可能性がある。

## 2) 悪性腫瘍罹患率増加：JATE 研究

JATE 研究<sup>14)</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た。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る。これは、 $p=0.049$ (フィッシャーの直接確率法)であった。一方、脳梗塞は5人(プラセボ群)対8人、心筋梗塞は2人ずつで差がなかった。

この意見<sup>6)</sup>に対して、ガイドライン作成委員会から回答(以下、回答と略)があり、詳細な反論がなされた(囲み参照)。

このJATE研究は、パイロット調査時期の97人(カルシウム拮抗剤群51人、プラセボ群46人)が含まれ、そのうちの12人(カルシウム拮抗剤群7人、プラセボ群5人)が1年間で打ち切り、本研究の47人(カルシウム拮抗剤群28人、プラセボ群19人)が2年間追跡以後に、中央委員会の決定によって1998年3月31日をもって打ち切りとなった。

### a) 打ち切り例の除外に関して

本来は、脱落や中止例、打ち切り例を考慮した悪性腫瘍発症までの期間に関するハザード比の解析が実施されているべきであるが、それは示されていない。そこで、脱落例と打ち切り例を除いた解析をしたものであるが、本研究の47人が2年間の追跡以降に打ち切りとなったことを見落としていた。追跡期間の中央値が26か月であるから、2年間以上

追跡された例の打ち切りを除くのは確かに不適切であった。しかしながら、解析結果は実質的には変わらない。その理由は以下のとおりである。

「脱落例」に関して、どの時期に脱落したかは記載されておらず不明である。したがって、「脱落例」も全て含めて、癌の発症割合を求めると、カルシウム拮抗剤群5.3%(9/173)、プラセボ群1.3%(1.3%)、オッズ比4.23(0.84-28.78,  $p=0.048$ )で有意である。また、グラフに示されている開始時点の人数(カルシウム拮抗剤群164人、プラセボ群150人)を分母とすると、癌の発症割合は、5.5% vs 1.3%、オッズ比4.30(0.85-29.29,  $p=0.0455$ )とやはり有意である。

脱落例のみを除外し、打ち切り例を含めた解析ではフィッシャーの直接確率法で $p=0.11$ で有意とはいえないが、仮にカルシウム拮抗剤群に、1人でもがん患者が追加された場合には、有意( $p=0.042$ )となる。追跡を継続するか、あるいは、登録患者を増やした場合には、有意になる可能性がありうる。その可能性に配慮して試験が中止された、ということはないのであろうか。

1人でも違っていたら有意となるという害反応の出現例が、他の臨床試験でも少なくないことを考慮すると、その可能性は否定し得ないであろう。

### b) 悪性腫瘍発症時期について

悪性腫瘍発症時期について回答では、「登録2年以内の診断が半数」とし、癌の発症が早いことを強調している。しかし、最初の2年間で5人対1人、2年以降の1年間(最大追跡が3年)で4人対1人であった。2年以降の分母は、カルシウム拮抗剤群では、当初の約3分の2(109人)となり、プラセボ群では約半減している(74人)。しかも観察期間は当初の半分である。ところが、発

症数はほぼ同数である。したがって、人年あたりの癌発症割合でみると、2年以降の方が2年までよりも2倍以上発症率は高い。回答は、この点を全く無視している。

### c) 試験前からの癌かどうかについて

また回答では、「悪性腫瘍を有しながら登録時に診断に至っていなかった」と考えているようである。しかし、免疫細胞にもカルシウムチャンネルがあり、カルシウム拮抗剤によってその機能が抑制されることから、免疫が抑制されることが考えられる<sup>18)</sup>。このため、臨床的でない状態の癌の成長が促進され、2年以内にも臨床的発症につながる可能性は十分考えることである。発癌の促進も発癌性と捕らえるべきことは当然である。

### d) 登録2年以降の有意性に関して

回答は、登録2年以後のみで解析して有意でないとしている。しかし、登録2年以後のみで解析すると分母も分子も少なくなる。したがって、差が有意でなくなるのは当然である。むしろ、その倍率は2年までの4倍に対して2.7倍と、大きくは変わらない。統計学的に有意でない、との議論は、この場合は全く意味がない。

### e) 他の知見と整合し意味がある

さらに筆者は、このJATE研究だけ単独でみているのではない。茨城県における調査結果とも一致する所見であり、上記の基礎的知見とも整合することなど、このデータの信頼性を高める結果と合わせて指摘している。しかし、この点についても回答は無視している。

以上、見てきたように、ガイドライン作成委員会の回答は、まったく回答(反論)になっていない。

## 3) 降圧剤介入で自立度が低下

NIPPON DATA 80(14年間)<sup>11)</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180mmHg以上でも、降圧剤非介入群は、降圧剤で介入して収縮期血圧を120から179に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ある。

#### 4) 介入なし / 管理不良より、管理良の総死亡 / 癌死亡危険が大

茨城県における調査<sup>10)</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)であり、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。

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ある(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った。すなわち、正常血圧を1.0として、高血圧者0.9(9.8-1.1)、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)であった。

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

これらの結果(すなわち4-2)~4-4)に関する結果)については、詳しくは文献18—22)を参照されたい。

#### 5. 75歳以上の高齢者高血圧について(JATOSより)

高齢者に関する降圧剤使用の効果と害に関しても、JATOS研究が提供する情報は重要である。

##### 1)75歳以上では、循環器疾患、特に脳血管疾患罹患が増加傾向あり

JATOS研究では、75歳以上と

75歳未満に分けた分析がなされている。75歳未満では、主エンドポイントの発症率は緩和群3.5%(44/1272)に対して、厳格群が2.3%(30/1277)と有意ではないものの低かった(緩和群に対する厳格群のオッズ比0.67, 95%信頼区間0.41-1.10, p=0.10: 註a, b)。一方、75歳以上では、緩和群が4.5%(42/934)に対して、厳格群は6.0%(56/933)と、有意ではないものの、厳格群のイベントの方が多かった(註b)。

主エンドポイントのうち、その差の大部分は脳血管疾患(脳梗塞、脳出血など)の差に起因していた(75歳未満では、17人vs26人で、その差は9人、75歳以上では35人vs23人で差は12人)。

**註a:** 原著者による厳格群に対する緩和群のCox回帰モデルによるハザード比解析でp=0.11であり、その95%信頼区間は0.92-2.34とされている。ハザード比そのものは図示されているだけで数値が示されていない。そこで、筆者は、単変量解析でオッズ比とその95%信頼区間を求めたところ、1.49, 95%信頼区間:0.91-2.45, p=0.095であった。多変量解析の結果とほとんど違わないので、ハザード比も1.49の近辺にあると思われる。

**註b:** この研究の仮説は「緩和な血圧コントロールに比較して、厳格な血圧コントロールが、イベントを低下させる効果がある」というものである。この場合に通常用いる、緩和群に比較した厳格群のオッズ比をここでは用いた。

##### 2) 総死亡の年齢別データは?

では、総死亡率を年齢別にみたらどうなるのであろうか。全年齢でみた場合に両群で全く差がない主エンドポイント(循環器疾患の罹患者)でも、75歳以上の高齢者では危険度が高まる可能性が十分にありうることを示されたのである。

有意の差ではないとはいえ、全年齢ではかなりの差が見られた総死亡率であるから、75歳以上では有意の差がでているかも知れない。そのデータを知りたいところである。

しかし残念ながら、インターネットweb上<sup>15)</sup>にも、JATOS原著論文<sup>16)</sup>にもその数字の記載は見られなかった。適切な数字が示されない限り、75歳以上の高齢者では、血圧を下げすぎると死亡率が高まる可能性について考えなければならないであろう。

#### 3) 確認していないことを結論

JATOS試験のホームページ上では、考察として、「エホニジピンを基礎薬とした2年間の降圧治療において、収縮期血圧を緩和降圧群で達成された146mmHgまで降圧すれば、多くの高齢者高血圧患者には有用であることが示唆された。収縮期血圧を140mmHg未満(厳格降圧群の目標値)に低下させる積極的な治療は、忍容性のある前期高齢者には有益である可能性がある。また、収縮期血圧を平均で136mmHgくらいまで降圧しても、有害事象は増加しないことが確認された。」と記載されている。

このことを言うためには、146mmHgまでの降圧を達成した緩和群と比較できる対照群(プラセボ群)が設定されていなければならない。しかし、この試験にはそのような対照群は設定されていない。したがって、この考察は読者を誤誘導する文章である。

そこで、原著論文<sup>16)</sup>ではどのように考察しているかを見た。その根拠は、なんと、欧米のランダム化比較試験におけるイベント発症頻度と比較してJATOS緩和群でのイベント頻度が小さかったことであった。

もともと、日本では欧米諸国より心筋梗塞など心疾患イベントが著しく少ない。すなわち、比較にならな

**この薬は** **です (ファムシクロビル)**

**説明書をよく読んで下さい**

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。  
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

**何のくすり? (効能・効果)**

- ・この薬は、带状疱疹の治療に使用します。
- ・医師の判断で、口唇ヘルペス、性器ヘルペスなど他の類縁する病気の治療に用いることもあります。
- ・また、患部の痛みや不快感を軽減させます。

**使用する前に確かめて下さい**

- ・薬や食べ物に対するアレルギーや過敏症はありませんか?
- ・18 才未満に対する安全性と有効性は確立されていません。
- ・妊婦や授乳中の女性についての安全性は確立されていません。
- ・授乳中にやむを得ず服用する場合は、授乳を中止してください。
- ・腎臓の機能は悪くありませんか?

**正しい使用方法**

- ・带状疱疹には、通常、成人では 1 回 500mg を 1 日 3 回経口投与します。
- ・带状疱疹の症状 (痛み、灼熱感、水泡など) が現れてから 48 時間以内に服用することが最も望ましいとされています。
- ・例えば早期に症状が消失し、患部がきれいに治癒したとしても、指示された期間は服用すること。
- ・服用の際は、嚙んだり、つぶしたりせず錠剤のまま服用ください。(苦味が強い)

**使用中に注意すべきこと**

- ・この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に相談してください。
- ・飲み忘れに気づいたときは、思い出したときにすぐ飲んでください。もし次回の服薬時間が迫っているときは 1 回分を抜き、次からはきちんと指示どおりに飲んでください。

- ・服用を開始して 2~3 日以内に症状が改善されないか、悪化している場合は、主治医に相談してください。
- ・患部は、清潔かつ乾燥を保つよう心がけてください。
- ・水泡などが衣服で擦れないよう、ゆったりとしたものを着てください。
- ・性器ヘルペスの場合は、病状が完治するまで、性行為は避けてください (パートナーに感染させないため)。

**副作用**

**※生じたら直ちに受診すべき症状**

- ・黒色便、歯茎の出血
- ・血尿、血便
- ・皮膚のただれ、水泡ができ皮がむける
- ・めまい、発熱、関節痛、筋肉痛、咽頭痛
- ・呼吸困難
- ・痙攣、意識がなくなる、興奮
- ・食欲不振
- ・目や皮膚が黄色くなる。

**※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状**

- ・下痢、頭痛、腹痛、出血
- ・浮腫み
- ・皮膚の発赤
- ・ひどい倦怠感
- ・異常な興奮、神経過敏、落ち着きがない。
- ・不眠、ひどい眠気

**ご注意**

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用方法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

**この薬は** **です (リネゾリド)**

**説明書をよく読んで下さい**

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。  
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

**何のくすり? (効能・効果)**

- ・この薬は、メチシリン耐性黄色ぶどう球菌 (MRSA) による感染症の治療に用いられます。とくに、皮膚、血液、肺における感染症の治療に用いられます。
- ・また、バンコマイシン耐性腸球菌による感染症の治療に用います。

**使用する前に確かめて下さい**

- ・妊婦や授乳中の安全性は確立されていません。やむを得ず服用する場合は、授乳を中止してください。
- ・小児に対する安全性は確立されておらず、用量・用法も確立されていません。
- ・食べ物や薬のアレルギーはありませんか?
- ・チーズやビール、赤ワインなど (チラミン含有食品) により、動悸や血圧が上昇することはありませんか?
- ・下痢はしていませんか?
- ・この薬以外に薬を使用している場合は、医師や薬剤師にすべて伝えてください。

**正しい使用方法**

- ・[経口剤] 通常、成人では 1 回 600mg を 1 日 2 回経口投与します。
- ・[注射剤] 通常、成人では 1 回 600mg を 1 日 2 回点滴静脈投与します。

**使用中に注意すべきこと**

- ・治療開始して早期に症状が回復しても、指示されたとおりの期間治療してください。
- ・飲み忘れに気づいたときは、思い出したときにすぐ飲んでください。もし次回の服薬時間が迫っているときは 1 回分を抜き、次からはきちんと

- と指示どおりに飲んでください。
- ・よく手洗いをし、むやみに目や鼻に触らないこと。
- ・食事中は、必要なもの以外のものには触れないこと。
- ・ひげそりや爪を切る際は、皮膚を傷つけないよう気をつけてください。
- ・皮膚病の場合は、人に接触するスポーツなどは控えてください。

**副作用**

**※生じたら直ちに受診すべき症状**

- ・腹部の不快感、食欲低下、下痢、粘液・血液便
- ・呼吸が浅い、息切れ、気分不快感、
- ・筋肉痛、こむらがえり、吐気、嘔吐、
- ・不眠
- ・視覚の異常 (色の識別が困難、かすみ、視野が欠ける等)
- ・異常な出血、あざ
- ・排尿痛、排尿困難
- ・ひどい疲労感や倦怠感
- ・口腔や舌、のどに白い斑点ができています。

**※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状**

- ・吐気
- ・口がまずい、味覚が変わった、舌の色が変わった。
- ・めまい
- ・食欲不振
- ・嘔吐

**ご注意**

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用方法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

いものを比較しているのである。この論理の飛躍は、驚くべきものであるが、その論理をJSH2009でもそっくり採用している。

また、有意の差はないとはいえ、全年齢で厳格群の死亡数が多い傾向にあり、75歳以上では厳格群の主エンドポイントイベントは増加傾向が認められた。「収縮期血圧を140 mmHg未満に低下させる積極的な治療は、忍容性のある前期高齢者には有益である可能性がある。」とするなら、同時に、「収縮期血圧を140 mmHg未満に低下させる積極的な治療は、75歳以上の高齢者には、有害である可能性がある。」とすべきであるが、降圧剤使用に好都合なことを記載しているだけである。

さらには、最も重大な有害事象である「死亡」については、75歳以上の高齢者で著しく増加している可能性があるが、年齢別のデータはこの論文には記載されていない。

どうして、このような杜撰なデータ記載、論理の通らない考察の論文が英文雑誌として採用されるのであろうか。その理由は簡単である。掲載された雑誌の編集者は、日本高血圧学会である。

著しく増加している可能性のある75歳以上の高齢者の総死亡のデータが公表されない限り、「収縮期血圧を平均で136mmHgくらいまで降圧しても、有害事象は増加しないことが確認された」などとは決して言えるものではない。

## 6. 下がり過ぎへの警告がない

JSH2009は高齢者も「140/90未満を目標として積極的に降圧剤」を推奨する一方、下がり過ぎへの警告はないに等しい。

大櫛ら<sup>23)</sup>は、住民約4万人を平均5.6年間追跡した調査で、もとの血圧が180以上で、160/100以上にとどまった人に比較して160/100未満となった人で死亡率

が上昇する傾向が見られたとしている(2.3倍程度増加し、 $p=0.06$ )。

JATOSの対象者の血圧(収縮期血圧平均171)より低い血圧の人を降圧すれば、より害が大きくなる。

事実PATE-hypertension<sup>24)</sup>(註)で、収縮期血圧が120未満となった人は、収縮期血圧が130台になった人と比較して4~6倍、心血管事故が多かった( $p<0.01$ )。しかも、140台、150台、160台以上も全て130台と同程度であった。拡張期血圧は有意ではないが、高いほど心血管事故が少なかった(死亡への影響は記載されていないがさらに大きい可能性がある)。

JSH2009はJカーブ現象に触れ、また、PATEの結果を引用し、「120mmHg未満の降圧では心血管事故が増加している」としながら、「増加しているが、全体でのイベント数が少なく今後の検討を要する」と、判断を保留し、実質的に「低いほどよい」との考えを容認している。

註:PATEは、60歳以上で収縮期血圧140mmHg以上(平均150mmHg前後)の約1700人を対象にカルシウム拮抗剤とACE阻害剤を使用し3年間追跡した調査。

## 7. 高齢者高血圧に関するガイドラインの変遷

高齢者の高血圧に対する対処の方法について、ガイドラインの変遷をさかのぼってみたい。

### JSH2009『高齢者高血圧』POINT

(1) 高齢者でも最終降圧目標達成のために積極的な治療を行う。いずれの年齢層でも140/90mmHg未満の降圧により予後改善が期待される。65歳未満から治療中の患者において、65歳になって降圧を緩める必要はない。

(2) 降圧スピードに関しては、副作用の発現に留意し緩徐な降圧を心掛ける。

(3) 非薬物療法は、QOLに配慮して個々に方針を決定する。

(4) 降圧薬治療は、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、少量の利尿薬を第一選択薬とする。一般に常用量の1/2量から開始する。降圧効果不十分な場合はこれらの併用を行う。

(5) 合併症を伴う場合は、個々の症状に最も適した降圧薬を選択する。臓器障害に注意し、QOLに配慮しながら慎重に降圧する。

### JSH2004「高齢者高血圧」まとめ

(1) 高齢者高血圧は加齢に伴う動脈硬化の進展により、収縮期高血圧の頻度の増加、脈圧の開大、起立性低血圧の増加などを特徴とする。高齢者高血圧の治療効果は利尿薬、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害剤を用いた大規模臨床試験で証明されており、80歳前半までは積極的な治療を行うべきである。降圧目標はいずれの年齢層でも140/190mmHg未満の降圧により予後改善が期待され、積極的な降圧が重要である。前期高齢(65歳以上)では140/190mmHg未満とする。後期高齢(75歳以上)においても特に軽症高血圧では140/90mmHg未満とするが、収縮期血圧160mmHg以上の中等症・重症高血圧では140/90mmHg未満を最終降圧目標とするが150/90mmHg未満を暫定的降圧目標とする慎重な降圧が必要である。

(2) 非薬物療法は有用であるが、QOLに配慮して個々に方針を決定する。降圧薬治療としてはCa拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、少量の利尿薬が第一薬として望ましい。降圧効果不十分な場合はこれらの併用を行う。一般に1/2量から開始し、緩徐な降圧に心掛ける。

(3) 合併症を伴う場合には個々の症

例に最も適した降圧薬を選択する。臓器血流が障害されている場合が多いので、過度な降圧にならないよう慎重に降圧を図る。

### JSH2000「高齢者高血圧」まとめ

(1) 高齢者高血圧は加齢に伴う動脈硬化の進展により、収縮期高血圧の頻度の増加、脈圧の開大、起立性低血圧の増加などを特徴とする。高齢者高血圧の治療効果は利尿薬、長時間作用型Ca拮抗薬を用いた介入試験で証明されており、80歳前半までは積極的な治療を行うべきである。ただし、70歳代以降では臓器血流の低下に配慮し、収縮期160～170mmHg以上、拡張期90mmHg以上を治療対象とし、降圧目標も160/90mmHg未満と緩徐な降圧に心掛ける。

(2) 非薬物療法は有用であるが、QOLに配慮して個々に方針を決定する。降圧薬治療としては長時間作用型Ca拮抗薬、ACE阻害薬(またはアンジオテンシン受容体拮抗薬)、少量の利尿薬が第一選択として望ましい。降圧効果不十分な場合はこれらの併用を行う。一般に1/2量から開始し、2～3ヶ月以上で降圧目標に達するよう、緩徐な降圧に心掛ける。

(3) 合併症を伴う場合は個々の症例に最も適した降圧薬を選択する。臓器血流が障害されている場合が多いので過度な降圧にならないよう慎重に降圧を図る。

### 高血圧診療のてびき(1990年):「老年高血圧」<sup>25)</sup>より抜粋

#### [1] 老年者高血圧へのアプローチ

・高血圧の頻度は加齢とともに増加し、70歳以上では約半数が高血圧者で、拡張期高血圧よりも収縮期高血圧(収縮期血圧だけが低いタイプ)が多くなる。いずれのタイプも正常血圧に比して心血管合併症の頻度が高いが、生命の予後における高血圧

と正常血圧の危険度の比は青壮年群の4～5倍に比して小で、70歳以上の群では1.3～1.4倍である。

#### [2] 老年者高血圧の血行動態

・大動脈の伸展性低下のために収縮期血圧と脈圧の増加が起こる。  
・交感神経刺激に対する心拍数の増加、心収縮力の増加など、β受容体を介する反応は低下している。

#### [3] 管理・治療上の一般的注意

・老年者の血圧変動は青壮年者のそれより一般に大で、体位変動も大である。著明な拡張期高血圧の場合を除いては、変動の幅をよく把握してから方針を決めるのがよい。

・臓器循環の調節能も低下している場合が多いので、急激かつ著明な降圧は利益よりも不利益をもたらす場合が多い。降圧のメリットは短期間に現れるものではないから、降圧薬治療の場合も作用の緩徐な薬剤から開始する。

・副作用の起こる頻度も高い。薬剤の代謝、腎からの排泄も遅延しやすい。

#### [4] 治療方針

・拡張期血圧が常時90mmHg以上の場合、および拡張期血圧が90mmHg未満でも収縮期血圧が常時170～180mmHg以上ある場合を治療の対象とする。

・治療はまず、非薬物療法を行い、降圧薬は少量で開始、徐々に降圧を図る。降圧の目標は拡張期血圧90mmHg未満、収縮期血圧は60歳代では、140～160mmHg、70歳以上では160～180mmHgとする。ただし、収縮期高血圧に対する治療効果はいまだ国際的にも確立されていない。

このように、変遷をみても、特に高齢者高血圧に対して、以前の慎重な姿勢がいかに大きく変化してきたかが分かる。

上記で見えてきたように、JATOS試験で75歳以上に対して140mmHg

とすると有害となる可能性が示されたにもかかわらず、09年の改訂では、そのことが全く考慮されず、全くエビデンスにならないデータを用い、無差別な降圧剤使用が推奨されるに至った。

### 8. ストレスの位置づけが低い

第4章は、「生活習慣の修正」と題して、高血圧と、食塩、食物、体重、運動、飲酒、喫煙、その他生活習慣、それらの複合的修正など、主として、個人の責任の伴う生活習慣に関し、個々に項目を設けて記載がなされている。一方、高血圧の原因として、さらに重要(理由は後述)と考えるべき長時間持続する精神的、肉体的ストレスについては、「その他の生活習慣の修正」と題する項目で、「寒冷」「入浴」「便秘」「性交」などと併記されて、以下のようにごく短く記載されているだけである。

「情動ストレスと血圧との関係は矛盾する報告もあるが、最近のメタ解析によるとストレス管理の有効性が報告されている。したがって、症例によってはバイオフィードバックやリラクセーションなどを試みる価値がある。」

ここで引用されたメタ解析とは、2006年に公表された非薬物療法による介入研究のシステマティックレビュー<sup>26)</sup>の結果である。リラクセーションの効果をみた研究23件を含め、すでに上昇した血圧に対する合計105年の非薬物介入研究が解析された。しかしながら、これは、ストレスの血圧上昇への関与を見たものではない。

血圧とストレスの関係は、ストレスによりノルアドレナリンやアドレナリンが分泌され、ステロイドホルモンが分泌されることから、当然のことながら血圧が上昇する。このことは生理学や薬理学を学んだ医学生ならだれでも理解できることである。「矛盾する報告もある」というような

低次元レベルの議論がどうしてなされるのか、不思議である。

実際、PubMedを“(mental OR psychological OR emotional OR calculation) AND stress blood pressure”で検索すると5021件が検出できる。レビュー文献が433件検出できる。また、meta-analysisでLimitをかけると、10件検出された。

5021件のうち最も古い文献<sup>27)</sup>は、1949年のものであり、標題はLife situations, emotions and the course of patients with arterial hypertension. (生活状況や情動と高血圧患者の経過)」というものである。文献は入手していないものの、生活状況や情動が血圧に影響しうるかどうかに関して議論したものであることは明らかである。

5021件のうちFree accessできる文献が797件あり、その最も古い1950年の文献<sup>28)</sup>では、35人の高血圧者、正常血圧者を対象に、個人的な重要な問題について話し合いをする間の血圧を調査し、有意に上昇すること、またその間の腎血流量が低下することを報告している。

Free accessできる文献が797件中、カテコラミン、アドレナリン、ノルアドレナリンに関する論文が136件あった。

そのうちの一つの論文<sup>29)</sup>は、暗算で血圧が上昇することを応用し、それに対する $\beta$ 遮断剤の影響を調べたものである。この論文の研究は、暗算によるストレス負荷で血圧が上昇し<sup>30)</sup>(1959年)、その際にはアドレナリンやノルアドレナリンの尿中への分泌増加を伴う<sup>31)</sup>ことを出発点として、カテコラミンの分泌が神経由来であるのか、副腎由来であるのかを確認するために種々の $\beta$ 遮断剤を用いて検討を加えたものである。その詳細は、本論の範囲外であるが、わずか5分間の暗算によるストレス負荷で血圧は上昇すること、

前もって $\beta$ 遮断剤を用いていても、用いていないときとあまり変わらず、血圧は上昇することが確認されたことは大変重要なことと考える。

つまり、持続的ストレスが下垂体-副腎系の持続的な緊張、アドレナリンやノルアドレナリン、ステロイドホルモンの持続的分泌を招き、持続的な血圧の上昇を招くことは、半世紀以上も前から、ずっと研究され、すでに確立した医学の常識的な事実である。「緊張を伴う長時間の労働」「心労」、貧困による「不安」や「低栄養」、「疾病による苦痛」「困難な人間関係」、それらに伴う「睡眠不足」などはいずれも、ストレスとなり、持続的な血圧上昇につながる。

しかしながら、JSH2009では、きちんとした解説が必要なこれらのことについて何ら記載がない。そのため、個別の血圧上昇の原因となりうるストレスの由来を知りこれを除去する努力をするという、最も基本的な高血圧に対する対処方法が欠落している。

一時的な疾病、一時的なストレスの増加、過剰な労働や睡眠不足によって上昇していたと考えられる血圧上昇は、これらを解決することで低下するはずであり、降圧剤は不要である。むしろ、一般的な生活習慣の改善よりも容易である場合は少なくないであろう。

なお、JSH2009では、特定保健用食品を、「保健の効果を医学的・栄養学的に証明し、保健用途、効果を厚生労働大臣が許可した食品」とし、「表示されている「1日当たりの摂取目安量」を遵守する」と推奨しているが、「エコナ」問題<sup>32)</sup>を取り上げるまでもなく、特定保健用食品の根拠は乏しい。

## 提言

1. 今のJSH2009のままでは、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインによって、年間10～13万人

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。

2. したがってJSH2009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。

3. 高血圧の原因として、持続的ストレス(単に不安などの情動ストレスだけでなく、「休息の少ない持続的な緊張する仕事」「過剰な肉体労働」「他の疾病による苦痛」「睡眠不足」等)を食塩や食物の偏り、体重、運動、飲酒、喫煙の問題以上に、重視し、その人の高血圧の原因の発見に努め、深呼吸や休息、十分な睡眠、軽い運動などによるストレスの解消の重要性をより強調する必要がある。

4. 医師は、ガイドラインに従うべきでなく、自らの処方を見直す必要がある。

## 参考文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編、高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)、ライフサイエンス出版、2009年1月
- 2) 厚生省・日本医師会編、高血圧診療の手引き
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編、高血圧治療ガイドライン2000(JSH2000)、ライフサイエンス出版、2000年1月
- 4) JSH2004日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編、高血圧治療ガイドライン2004(JSH2004)、ライフサイエンス出版、2004年1月
- 5) 日本高血圧学会、高血圧治療ガイドライン2009  
<http://www.jpns.org/guideline.html?HPSESSID=c35e35f33a1608b2cfd12b8d92c4c4fd>
- 6) 浜六郎、高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)改訂案に対する意見(未公表)
- 7) 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>
- 8) ISDB Manual: [http://www.isdbweb.org/pag/form\\_manual.php?mod=full](http://www.isdbweb.org/pag/form_manual.php?mod=full)
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) JATOS 結果速報, <http://www.jatos.jp/result/index.html>
- 16) JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res.* 2008 Dec;31(12):2115-27
- 17) 浜六郎, コレステロールに薬はいらない! 角川書店, 2006
- 18) 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—  
T I P「正しい治療と薬の情報」2001: 16; 55-58.
- 19) 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.
- 20) 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
- 21) 浜六郎, 『高血圧は薬で下げるな!』, 角川書店, 2005年
- 22) 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.

- 23) 大櫛陽一, 小林祥泰ら, 高血圧治療ガイドラインのデータに基づく検証, *医療情報学*, 28:125-137, 2008
- 24) Ogihara T. Practitioner's Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly Hypertension (The PATE-Hypertension Study) in Japan. *Am J Hypertens.* 2000 May;13(5 Pt 1):461-7.
- 25) 厚生省・日本医師会編, 高血圧診療のてびき(日本医師会雑誌 104巻2号付録) 1990年, 日本医事新報社
- 26) Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2006 Feb;24(2):215-33.
- 27) Reiser MF, Brust AA, Shapiro AP, Baker HM, Ranchoff W, Ferris EB. Life situations, emotions and the course of patients with arterial hypertension. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1949 Dec;29:870-80.
- 28) Pfeiffer JB Jr, Wolff HG, Winter OS. Studies in renal circulation during periods of life stress and accompanying emotional reactions in subjects with and without essential hypertension; observations on the role of neural activity in regulation of renal blood flow. *J Clin Invest.* 1950 Sep;29(9):1227-42.
- 29) Nyberg G, Graham RM, Stokes GS. The effect of mental arithmetic in normotensive and hypertensive subjects, and its modification by beta-adrenergic receptor blockade. *Br J Clin Pharmacol.* 1977 Aug;4(4):469-74.
- 30) Brod J, Fencle V, Hejl Z, Jirka J. Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Sci.* 1959 May;18:269-79.
- 31) Nestel PJ. Blood-pressure and catecholamine excretion after mental stress in labile hypertension. *Lancet.* 1969 Apr 5;1(7597):692-4.
- 32) 寺岡章雄, 浜六郎, エコナ「体に脂肪がつきにくい」のデータはトリック, 『薬のチェックは命のチェック』6 (No23): 60-66, 2006



## モンテルカストによる Churg-Strauss 症候群

気管支喘息, 湿疹および気管支拡張症を有する 21 才女性が, モンテルカストの内服を開始した .5 週間経って, 急速に進行する全身の水疱状皮疹で来院した . ほか, フルチカゾン, サルブタモールを併用していた . 好酸球増多症を示し, 血沈 54mm/hr で ,p-ANCA が陽性であった . 組織学的検査で, モンテルカストに起因する Churg-Strauss 症候群と診断された . プレドニゾロン投与を行い, モンテルカストを中止して, 4 週間かかって症状および好酸球増多症は消失した .

Jennings L et al. *Clin. & Experimental Dermatol.* 34:e430, 2009

## プラバスタチン(メバロチン)による皮膚潰瘍とミオパシー

3 年前から高コレステロール血症に対してプラバスタチン 20mg/day を内服している 70 才男性が, 両肘と外耳の皮膚潰瘍と壊死で来院した . 肘と外耳に, 白い分泌物を伴う壊死性皮膚潰瘍が認められた . 病変部の生検で, 真皮に毛細血管拡張と斑状にリンパ球と形質細胞の浸潤が認められた . アルドラーゼ 17.8 IU/L, AST 107, CPK 2219 で, スタチンによる外耳および肘の非特異的潰瘍形成と診断された . プラバスタチンを中止して 2 週間後に, アルドラーゼ, AST, CPK は正常化し, 2 カ月後には皮膚病変も消失, 以後, 症状の再発を認めない . プラバスタチン中止後に, 皮膚病変が自然に消失し, 再発を認めないことから, プラバスタチン治療と皮膚潰瘍形成の間に因果関係が考えられる .

Experimental Dermatol.34:e237,2009

## カペシタビン(ゼローダ)/フルオロウラシル(5-FU)による心毒性

35才男性が、直腸癌に対して新しい補助療法として、カペシタビンと放射線照射による治療を開始した。カペシタビンを開始して20時間後に、典型的な狭心症の痛みが出現した。胸痛は、安静時に起こり、悪心、動悸、発汗を伴い、約20分持続して自然に消失した。制酸剤投与を行い、フルオロウラシルの静脈内注射を開始したところ、フルオロウラシル投与の24時間後に胸痛が再発し、痛みは約30分持続し、フルオロウラシルの注入を止めて30分

以内に消失した。トロポニンTは、最初の2回は正常であったが、3回目の測定で軽度の上昇(0.14ng/ml)を示した。その後、フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン投与を開始したところ、20分後に胸痛が再発し、フルオロウラシルの注入を中止し、アスピリン、モルヒネ投与で、30分後に症状は消失した。心電図上、心拍数110拍/分で、心エコーでは、心室壁の運動低下が見られ、心駆出率は40%であった。

Shaib W et al. *In Vivo* 23:821,2009

## 訂正とお詫び

先月号の索引は、新しい年に代わったので、頁数を新規に1頁から開始すべきでしたが、誤って昨年12月号の末尾頁に引き続き形でカウントしてしまいました。索引を正しい数字に置き換えたものを印刷し、添付致しましたので、差し替えて下さい。

## The Informed Prescriber

(邦文誌名:「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏園(新横浜ソーワクリニック)  
副編集長 浜 六郎(医薬ビジネス研究所)  
編集委員  
相沢 力(神奈川・湘南中央病院内科)  
榎本 武(東京・えのもと小児科)  
川合 仁(京都・川合診療所)  
谷岡 賢一(京都・日本ハフテスト病院小児科)  
福島 雅典(京都・京大探索医療センター)  
松浦美喜雄(東京・府中病院整形外科)  
宮田 雄祐(大阪・医真会八尾総合病院)  
藤田 民夫(愛知・名古屋記念病院泌尿科)  
村井 直樹(福岡・小文字病院内科)  
森 久美子(大阪・阪南中央病院薬剤科)  
山田 真(東京・八王子中央診療所小児科)  
柳 元和(奈良・帝塚山大学)

### 編集協力者・アドバイザー

青木 敏之 青木 芳郎 跡部 正明  
阿部 和史 雨森 良彦 石井 明  
泉 早苗 上野 文昭 松岡晃一郎  
大島 明 大津 史子 大西 昇  
岡本 祐三 金森 憲明 川幡 誠一  
木村 健 久保田英幹 倉田 義之  
栗田 敏子 小塚 雄民 酒井 天栄  
坂上 章子 阪田久美子 清水 健一  
清水 裕幸 庄司 紘史 瀬川 昌也  
関 顕 高木 徹 高木 宏子  
高須 俊明 田口 博園 丁 元鎮  
塚本 泰 堂川 嘉久 豊島協一郎  
西端 義広 西村 嘉郎 等 泰三  
福井 直仁 福本真理子 藤野 武彦  
藤村 正哲 細田 真司 増田寛次郎  
松田 圭子 水野 正浩 溝口とく子  
宮城征四郎 村田 三郎 矢尾板英夫  
山本 敬 横山 正夫 他9名

編集・発行 医薬品・治療研究会  
代表 別府宏園

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4  
AMビル5階

担当 宮下郁子、田口里恵  
TEL 03(3341)7453 FAX 03(3341)7473

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 6000円  
(送料込) 製薬企業 12,000円

購読申し込みについては、事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 東京都民銀行西国分寺支店  
(普)No. 0014863

郵便振替 00140-8-74435

※名義はいずれも、

医薬品・治療研究会代表別府宏園

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐3-2-17  
コモド上汐ビル902

医薬品・治療研究会大阪事務局

担当 坂口啓子

TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2010年2月28日発行 第25巻2号

本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することをお断りします。

## 目次

薬剤性腎不全・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17  
高血圧治療ガイドライン 2009(JSH202009)の問題点・・・・・・・・・・・・・・ 21  
患者用くすりの説明書

(1) ファムシクロビル (2) リネゾリド・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27  
CAPSULE・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31

アシクロビル	19	抗生剤	18	ファムシクロビル	19,25
アジスロマイシン	19	抗リンパ球免疫グロブリン		フィブラート系薬剤	18
アスパラギナーゼ	19		20	プラチナ塩製剤	19
アスピリン	19	COX-2 阻害剤	19	プラバスタチン	31
アセタゾラミド	20	サイアザイド利尿剤	19	フルインジオン	19
アデホビル	19	細胞毒性剤	18	フルオロウラシル	32
アトロピン系薬剤	18	サッカロース	20	プレガバリン	20
アミノグリコシド系	19	シクロスポリン	20	フロクタフェニン	19
アムホテリシンB	19	シスプラチン	19	プロトンポンプ阻害剤	20
アリスキレン	19	シタグリブチン	20	ベニシラミン	20
アリストロキア	20	シドホビル	19	ベバシズマブ	19
アルデスロイキン	19	シプロフロキサシン	19	ベメトレキセド	19
アンギオテンシンII受容体		シメチジン	20	ペンタミジン	19
	18,19	シリコン	20	ホスカルネット	19
イホスファミド	19	ジルチアゼム	19	ポリコナゾール	19
イマチニブ	19	シロリムス	20	ポリミキシン系	19
インジナビル	18,20	スタチン系薬剤	18	ボルテゾミブ	19
インターフェロンα	20	スタファジアジン	19	マクロライド系	19
H2ブロッカー	20	スルファメトキサゾール	19	マラチオン	20
エクセナチド	20	セファロチン	19	マンニトール	20
ACE阻害剤	18,19	造影剤	18	ミカファンギン	19
エタンプトール	19	ゾレドロン酸	20	ミコフェノール酸	20
NSAIDs	18	ダブトマイシン	19	ムロモナブCD3	20
エベロリムス	20	テイコプラニン	19	メサラジン	20
エホニジピン	28	テオフィリン	18	メトトレキサート	19
オキサリプラチン	19	デキストラン	20	メトホルミン	32
オキシカルバゼピン	20	テトラサイクリン	19	免疫グロブリン	20
オメプラゾール	20	テノホビル	19	免疫抑制剤	18
カスポファンギン	19	デフェラシロックス	20	モンテルカスト	31
ガバペンチン	20	デフェロキサミン	20	ヨード造影剤	20
カペシタビン	32	テムシロリムス	19	ラルチドレキセド	19
カルシウム	18	トリアムテレン	19	リチウム	20
カルシウム拮抗剤	24	尿酸排泄剤	18	利尿剤	18
カルボプラチン	19	バラシクロビル	19	リネゾリド	25
ガンシクロビル	20	バリフェルミン	19	リファンピシン	19
クラリスロマイシン	19	ハロタン	20	レフルノミド	20
クロザピン	20	バンコマイシン	19		
ゲムシタピン	19	非オピオイド鎮痛剤	19		
ゲンタマイシン	19	非ステロイド抗炎症剤	18		
降圧剤	18	ビスホスホネート	20		
抗ウイルス剤	18	ビタミンD	18		