

超高齢者の血圧コントロールについての考察(EBMに基づいて)

岐阜市民病院 初期研修医 高野 仁

1. はじめに

今回 2 週間という短い期間ではあったが、国保和良診療所にて研修をさせていただいた。普段働いている岐阜市民病院ではなかなかできないような、さまざまな経験をさせていただいた。その中でも、EBM に関するレクチャーは自分にとってはまさに目から鱗の思いであった。岐阜市民病院でも『UpToDate』が院内のパソコンで閲覧できるようになっており、普段から上級医の先生に「UpToDate 使ってる？」と言われるのだが、正直どのようなプロセスで読めばいいのか分からないし、たまに抄読会で論文を読む機会があっても、だらだらと(時には 2 時間かけて)全体を読み流し、結局得られるものは少ないという有様であった。「しっかりと定式化した読み方を教わらないと(または自習しないと)」「せっかくあるんだからもっと UpToDate 使いこなしたいなあ」「できれば研修医で抄読会とかもしたいなあ」と思う一方、そのままやむやみになってしまい、研修医も 2 年目を迎えてしまった。

今回の研修で先生方から、臨床現場で得られた疑問からいかに論文を検索するか、論文を定型化して読むためのポイント・コツや、得られた情報をどう批判的に吟味して目の前の患者さんに合ったものにしていくかを教えていただき、自分でも参考書を読んで医学統計の基礎から復習し、また実際に UpToDate をいじくりながら、少しは EBM を学ぶことができた。

また一方で、この和良地区で研修して、多くの患者さんの外来や訪問診療などを見学していると、80-90 歳台の患者さんがほとんどで、ほとんどの方がお元気でおられることに驚いた。ではどうして診療所に来ているのだろうか？カルテを見てみるとほとんどの方のプロブレムに高血圧が挙がっており、降圧薬を内服中である場合が多い(もちろん膝関節症や糖尿病といった疾患を合併していることも多いのだが…)。また、岐阜市民病院で夜間の救急外来での当直をしていると、「家で血圧を測ると 170 超えていて心配で心配で…」と話す患者さんが割と頻繁にみえる。しばらく安静にさせて血圧の数値が落ち着いたことを確認し、緊急性がないことを説明し帰宅していただくという機会にもよく遭遇する。

これらの経験から、ある疑問が浮かんだ。「なぜ血圧は低くないといけないのか(なぜ患者さんは血圧の値にこだわるのか)」→「高血圧が持続すると、AMI や脳卒中などの心血管系のイベントを起こすリスクが高まるからだろう」→「じゃあ 80 歳や 90 歳になっても元気な人でも血圧コントロールは必要なの？するとしたら、どれほど厳密にコントロールする必要があるの？」といった具合である。そこで、今回学んだ EBM の実践法を用いて、成書も参考にしながら自分なりに考察を試みることにした。

2. Step1 ー患者の問題の定式化ー

まず、PECO を用いて問題を定式化してみる。

P(Patient) : 80 歳以上の高血圧患者に対して

E(Exposure) : 降圧剤治療を行うと

C(Comparison) : 何も治療しなかった場合と比べて

O(Outcome) : 生命予後は減少するか

O の生命予後に関しては、若干曖昧である。単純に死亡率を比較するのか、それとも生命予後に直結するような脳血管障害や心筋梗塞などの疾患の罹患率の違いをみるのか、この部分に関しては、論文を探していく過程で何か有用な項目があればそれを採用しようと思ひ、次の段階に進んだ。

3. Step2 ー問題についての情報収集ー

まず、日本の高血圧ガイドラインはどうなっているのか、調べてみた。

高血圧治療ガイドライン 2009 を調べると、第 8 章に高齢者高血圧の項目があり、いくつかの研究・論文が紹介されている。久山町研究や、61 の前向き研究から得られた心血管系の既往がない約 100 万人を対象にしたメタ解析では、血圧上昇と心血管系リスク増大に正相関が認められ、高齢になるにつれて勾配は緩やかになるものの絶対リスクは増大し、80 歳代でも正相関を示した。これらに基づいて、高齢者高血圧の基準は一般成人と同様に 140/90mmHg 以上と提唱されている。高血圧による心血管リスクや死亡率の増加について閾値があるという疫学研究もあり、久山町研究では 60-79 歳では 140mmHg 以上でリスクが有意に増大し、80 歳以上では 180mmHg でその閾値が上昇するという報告がされている。そのような研究が大勢を占める一方で、85 歳以上の地域住民を対象とした前向き研究では血圧値と生命予後に逆相関がみられたという研究もあり (Vantaa85 や Leiden85-plus、いずれも観察研究)、収縮期 140mmHg 未満の群と比較して 160mmHg 以上の群の方が予後良好であったとの興味深い報告もなされている。

また降圧治療に関してはプラセボを対象とした無作為化比較試験で、降圧薬の心血管病発症抑制効果が表示されている。60 歳ないし 70 歳以上の高齢者高血圧を対象として利尿薬やβ遮断薬を用いた EWPHE, STOP-Hypertension, MRCII などの試験、ARB を用いた SCOPE などの試験がある。高齢者に多い収縮期血圧に対しては、利尿薬を用いた SHEP、Ca 拮抗薬を用いた Syst-Eur, Syst-China, STONE などがある。

これらを含めた、60 歳以上の高齢者高血圧治療に対する 9 つの主要大規模臨床試験のメタ解析によると、降圧薬治療により全死亡率 12%、脳卒中死 36%、虚血性疾患死 25%といずれも有意な抑制が、また脳血管障害 35%、虚血性心疾患発症は 15%の有意な抑制がみられている。

これらは確かに高齢者高血圧に対する研究結果ではあるが、今回調べたいと思っている 80 歳以上の超高齢者について特異的な結果を得られてはいない。そうしていると、HYVET(Hypertension in the Very Old Trial)という 80 歳以上の超高齢者を対象にした降圧剤治療の有効性を確かめるための大規模ランダム化比較試験が 2008 年に N. Eng J. Med で発表されていることを知り、今回この HYVET について詳しく調べることにした。

4. HYVET

UpToDate で「hypertension elderly」で検索すると、Treatment of hypertension in the elderly patient, particularly isolated systolic hypertension という項目がヒットした。これ自体は研究ではなく、いくつかのランダム化試験などの研究を紹介し、それらを踏まえて治療法を考察するという記事で、その中に HYVET も紹介されていた。そこからリンクへ飛び、The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE の HYVET の原文を入手することができた。

そこでまず、この study の結果が妥当か、読むに値する研究かを検証することとした。

5. Step3—情報の批判的吟味—

成書「EBM 超実践法」を参考にして、情報の検討をしてみた。

1) Primary guides

① PECO は明確か(臨床的疑問が明確になっているか)

P : 80 歳以上の高血圧の患者(座位収縮期血圧 160mmHg 以上)

E : indapamide(サイアザイド系利尿薬 1.5mg)、もし目標血圧(150/80mmHg 以下と設定)に達していなければ perindopril(ACE 阻害薬 2mg or 4mg)を追加

C : プラセボ

O : primary end point は脳卒中の発生率 secondary endpoint は死亡率、心血管系。脳卒中による死亡率

② 治療の割り付けは無作為に行われているか → OK(記述あり)

③ すべての患者が最初の無作為割り付け通りに解析されているか(intention-to-treat analysis か) → OK(記述あり)

2) Secondary guides

① 盲検化はどうか → OK(double-blind)

② 両群は研究開始時点で背景が同様か

年齢、性差、治療前の BP、心血管系イベントに既往、DM や脂質異常症などのその他の心血管系イベントのリスクファクターを有する率、除外項目、血圧の測定法など両群でほぼ均等

以上の検討から、この study は妥当性があると判断し、結果を参照することとした。ちなみに追跡期間は中央値で 1.8 年であった。

治療群ではプラセボ群と比べて、主要評価項目(致死性および非致死性脳卒中発生)が 30%少なかったが、有意差はなかった($p=0.06$)。一方、脳卒中による死亡、全死亡、致死性および非致死性心不全の発生に関しては、いずれも治療群の方がそれぞれ 39%($p=0.046$)、21%($p=0.02$)、64%($p<0.001$)と有意に少なかった。

HYVET study では Primary endpoint の致死のおよび非致死の脳卒中の発生を抑制するという項目は有意差を得られなかったが、その他の評価項目(脳卒中による死亡や全死亡、致死のおよび非致死的心疾患)に関しては有意に発生を抑制する効果が認められたおり、その点では大変有意義な研究であると評価できる。

それではこれらのデータを日常の現場にどう還元していけばいいのか。もう少しデータを検証してみた。プラセボ群と比較した降圧治療群のハザード比(HR)は、脳卒中発生が 0.70(95%信頼区間 0.49-1.0)、致死の脳卒中死が 0.61(0.38-0.99)、総死亡が 0.79(0.65-0.95)、心血管イベントによる死が 0.77(0.60-1.01)、心疾患による死が 0.71(0.42-1.19)、心不全 0.36 (0.22-0.58)、心血管イベント 0.66 (0.53-0.82)。2年間の治療による NNT は脳卒中で 94、総死亡で 40 という結果であった。

これらの解析結果から、本文で著者は 80 歳以上の超高齢者に対しては 150/80mmHg を目標に降圧を図るのがよいとの提言をしている。

6. Step4-情報の患者への適応-

これらの結果を踏まえて考えてみると、確かに降圧治療をすることで、治療しない場合に比べて脳卒中の発症を 3 割減らすことができるということであり、一見有用に思える。しかし、実際は約 1900 人のうち 69 人が発症したのが、治療の結果 51 人に減少した程度であり、その他の大部分の人は降圧治療をしなくても脳卒中がなく経過しているという事実もある(心血管系のイベントなどその他のプロブレムを起こしていることもあるが)。また NNT から考えても、94 人に同じ治療を 2 年間して 1 人効果が表れるということであり、いまいち現実的とはいえない。死亡率や心血管系イベントの発症率に関しても同様のことが言えよう。

80 歳まで元気に生きてこられた方に上記のことを説明した場合に、「まあそれくらいの効果なら飲まなくても変わらんやろ、自然のままでもええ」と話す患者さんがいても全く不思議ではない。むしろ自然な反応とも思える。

その一方で、ともすると患者さんは「薬を飲めばよくなる、病気も絶対に防げるし、長生きできる」というように思いがちである。確かにあらゆるデータの解析により薬物治療の効果は証明されているが、それですべての問題を解決できるとは限らない、というより不可能である。高血圧の場合を例に挙げれば、薬剤の効果の説明し、確かに脳卒中の発症を多少の確率で防いだり、死亡率を多少下げることができるが、それは 100%の効果ではもちろんない。薬を飲む以外にも普段の生活習慣を見直してみたりすることでも十分効果がある、などとあらゆる選択肢があることを説明し、患者に総合的に判断をさせるのが最も現実的ではないだろうかと思う。それでも薬を飲むならそれでよし、飲まずに自然の経過をみるならそれでもよし。エビデンスがあるからと、ただ一方的に薬物治療を開始していくのもナンセンスとも思える。

7. 最後に

実際に論文を読んで大規模ランダム試験を検証し、80 歳以上の高齢者高血圧の薬物治療の適応について考察してみた。かつてはこのような論文を読んでも「あー降圧薬は効果があるからやっぱり高齢者で

も使った方がいいのかな」と思っておしまいになっていたが、もう少し深くデータを分析してみると実際の臨床現場で使えるデータなのかはまた少し考える必要があるのだということを実感できた。

最新の論文を常にチェックして目の前の患者さんに合った治療法を模索していく一方で、これらのデータを患者さんに提示しつつその他のあらゆる選択肢も説明し、患者さんが納得した上で治療法を選択して行っていく、これが真の EBM(Evidence Based Medicine)なのだった。

まだまだ論文をスムーズに読むにはほど遠いレベルであるが、以前持っていた論文アレルギーのようなものは解消されたような気がする。自らの臨床現場においても、疑問に思ったことはできる限り論文で検索し、得られたエビデンスを実際の治療に還元できるよう、これからも日々の研鑽に励んでいきたいとこの研修で感じた。