

利尿薬へと変更した。

6) 心疾患合併高血圧

心疾患合併高血圧は、140/90mmHg未満の降圧目標で、陳旧性心筋梗塞もエビデンスが十分でないため130/80mmHg未満から140/90mmHg未満へと変更した。ただし、高リスク冠動脈疾患では、有意な冠動脈狭窄がない場合、忍容性があれば130/80mmHg未満を目指すとしている。

7) 脳血管障害合併高血圧

脳血管障害合併高血圧では、慢性期の降圧目標は140/90mmHg未満で変わらない。ただし、ラクナ梗塞、脳出血、抗血栓薬使用中の脳卒中では、忍容性がある場合には130/80mmHg未満を目指すとした。130/80mmHg未満の目標値については、BATで130/81mmHg未満が適切との結果が出ているが、130/80mmHg未満とは言えず、エビデンスから130/80mmHg未満を義務降圧目標とすることはできなかった。

8) 高齢者高血圧

高齢者高血圧の降圧目標は、75歳以上の後期高齢者でHYVET、JATOS、VALISH、CASE-Jのエビデンスに基づいて150/90mmHg未満と変更した。これは、介入試験のエビデンスに基づくものであり、ESH/ESC、JNC8等も同様である。一方、高齢者においても、疫学研究では、140/90mmHg未満のほうが脳卒中等心疾患発症は少なく、忍容性があれば積極的に140/90mmHg未満を目指すとしている。

●人間ドック学会の正常血圧基準について

14年4月1日、JSH2014が公開されたが、同4月4日に日本人間ドック学会および健康保険組合連合会(健保連)から健常人約1万人の測定値から得られたデータに基づき、147/94mmHgまで正常で、148/95mmHg以上が高血圧との見解が示され、大きな話題となった。健常人の95%信頼区間で正常値を決め、それ以上は異常値とする方法は肝疾患やがんなどで、 γ -GTP、AST、ALT、腫瘍マーカーの異常値を決める際に用いられる方法である。しかし、生命維持に必須な血圧、血糖、コレステロールなどでは、測定値が低いところから高いところまで連続的であり、高値によってすぐに症状や異常が出るものではない。これらの指標では、10年、20年後の将来の心血管疾患等の合併症を、有意に生ずる値が疾患の基準値となる。そして、同4月7日には人間ドック学会理事長および健保連参与名で、人間ドック学会の示した値が追跡調査をしない限り高血圧の基準値を変更するものではない、と訂正し、同5月21日には、日本医学会、日本医師会からも人間ドック学会・健保連の見解は非常識な内容である旨コメントが出されている。問題はこれが大きく報道されたことにより、実地医師、薬剤師、そして患者の混乱が続いていることである。人間ドック学会の見解は基準値たり得ないことを明確に説明していきたい。

●ネットでの閲覧と英語版も公表

JSH2014は、14年4月1日から学会ホームページより会員以外の方でもアクセスできるようにしている*1。

一方、この公表と同時に、学会誌「Hypertension Research」4月号に英語版のガイドラインを公表している*2。JSH2014の新しい試みとして、世界の代表的な高血圧ガイドラインであるESH/ESCガイドラインと、米国のガイドライン(JNC8)の責任者であるLindholm教授(スウェーデン)と、Oparil教授(米国)に英語版JSH2014のレビューをお願いした。またお二人から「Hypertension Research」誌へコメントを依頼し、同誌のガイドライン号にコメントが掲載されている。

今後は、14年10月を目途に、ダイジェスト版、文献集、患者向けガイドラインを公表していく予定である。

「高血圧治療ガイドライン2014」(JSH2014)のポイントについて述べた。JSH2014は、日本の疾病構造を踏まえて、実地医家のための透明性の高い、evidence based consensus guidelineとしてより完成度の高いガイドラインを目指して作成されたものである。 MM

*1 <http://www.jpnhsh.jp/guideline.html>
*2 <http://www.nature.com/hr/journal/v37/n4/full/hr201420a.html>

高血圧治療ガイドライン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
制作・販売：ライフサイエンス出版
定価：2200円+税
2014年4月14日
☎03-3664-7900



連載 6

統計学から医療を斬る

小児腎臓領域の臨床試験での快挙



大橋靖雄
中央大学理工学部
人間総合理工学科 教授/
日本臨床試験学会 代表理事

1982年、フランス・トゥールーズで行われた国際計量生物学会議(大統計学者R A Fisherが始めた学会で、その後1984年と2012年には日本でも開催された)において筆者が初めて国際会議の発表を行ったとき、初対面の統計学者から「Congratulation」と握手を求められた。面食らったものの、学会発表の賛辞としては常套句で「成功だね、良かったね、おめでとう」というニュアンスであることを後で知った。今回はこの言葉を日本の小児腎臓研究グループにお送りしたい。不祥事続きの日本の臨床試験の分野ではまさに快挙である。

二つの記者会見
ネフローゼ初期治療の疑問に答えも

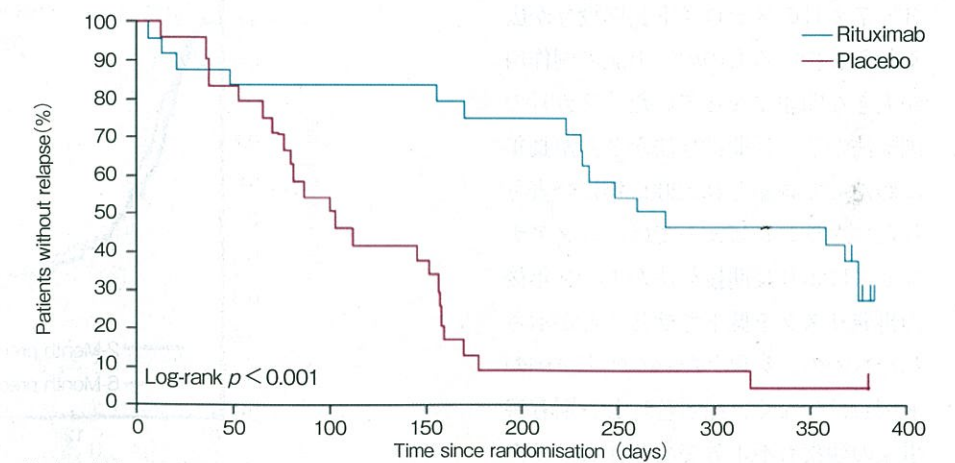
2014年6月20日、神戸大学の飯島一誠教授(小児科学)と国立成育医療研究センター臨床試験推進室の佐古まゆみ室長代理を中心とする小児腎臓研究グループが、小児期に発症した難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフ

ローゼ症候群の患者を対象に全国9施設で実施した二重盲検プラセボ対照の医師主導治験(厚生労働科学研究費補助金治験推進研究事業)の結果を発表した。同症候群には、非ホジキンリンパ腫などに適応を有するBリンパ球表面抗原CD20に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブが極めて有効であり、安全性も許容範囲内であることを、世界で初めて明らかにしたものであった(図1)。その成果は6月23日

付のLancet誌オンライン版に掲載された。厚生労働省から適応拡大の認可も近々なされる見通しだ。

神戸大の発表によると、小児期に発症するネフローゼ症候群は小児の慢性腎疾患で最も頻度の高い疾患で、わが国では年間約1000人が発症する。患者の大半ではステロイド療法によって尿蛋白が消失するものの、その半数はステロイドの減量・中止により頻回に再発する。そのため、ステロイドを長期

図1 再発までの期間に対するKaplan-Meier曲線



Number at risk	0	50	100	150	200	250	300	350	400
Rituximab 24	24	20	20	20	18	13	11	11	
Placebo 24	24	20	12	9	2	2	2	1	

(Iijima et al : Lancet 2014, June 23 Online; Fig 3A)

継続投与せざるを得ず、多くの児において、成長障害、高血圧、糖尿病、緑内障・白内障、肥満、骨粗鬆症などのステロイドの副作用をきたし、長期の入院をしいられることも少なくない。このような患者に対しては、シクロスボリンなどの免疫抑制薬が用いられ、ステロイドの減量・中止が試みられているが、約20%程度の患者では、免疫抑制薬を用いてもステロイドを中止できない「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群」となる。これまで有効で安全な治療法はなく、その開発が望まれていた。

続いて7月29日、和歌山県立医科大学の吉川徳茂教授・中西浩一講師（小児科学）、上記の佐古まゆみ氏が、小児ネフローゼ症候群の初期治療に対する長年のクリニカルクエストに回答を与えるランダム化（オープン）臨床試験の結果を発表した。

この疾患に対しては1960年代に国際小児腎臓病研究班が2カ月のステロイド治療（国際法）を提唱しており、これにより尿蛋白は消失するものの、ステロイド治療を中止すると大量蛋白尿が再発する。この再発予防の目的で3～7カ月のステロイド長期投与が広く行われているものの、上記の副作用が大きな問題になっていた。「2カ月の国際法か？ 長期投与法か？」が長年にわたって議論され、2005年に発表されたコクランレビューでは、メタアナリシスにより長期投与法が1～2年後の再発リスクを低下させることが示されたものの、対象となった臨床試験の症例数は少なく、品質管理と長期有害事象の観察も不十分であり、「このメタアナリシスの結果を確認するための適切にデザインされた十分に有効なラン

ダム化比較試験が必要である」と結論されている。

厚生労働省班研究（小児疾患臨床研究事業）として行われた今回の研究はオールジャパン全国150施設で実施され、プライマリエンドポイントである頻回再発への移行期間において、国際法が劣らない（非劣性）ことが証明された（図2）。結果はむしろ国際法が優れるというものであった。この結果は14年7月23日付のKidney International

誌オンライン版に掲載され、世界的に小児ネフローゼ症候群の治療法が見直される契機となることが予測されている。

小児腎臓研究グループがなぜ成功したか？

小児腎臓の多施設臨床試験は、1987年に都立清瀬小児病院（当時）の伊藤

図2-1 頻回再発までの期間に対するKaplan-Meier曲線

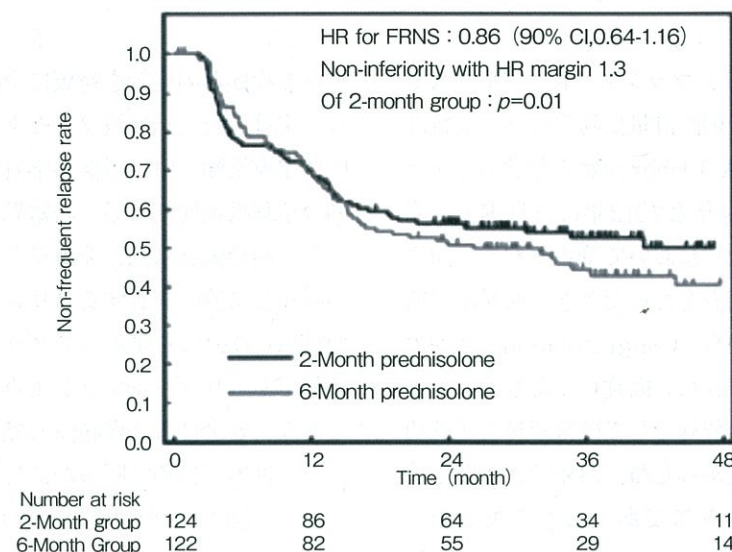
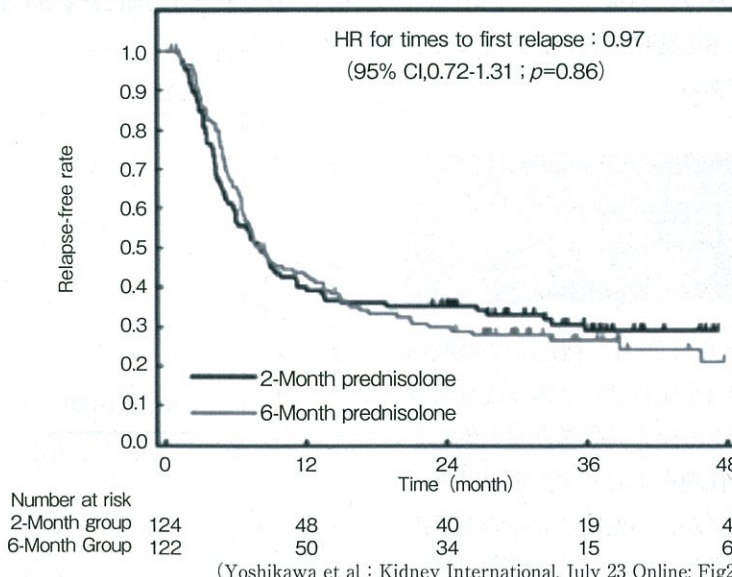


図2-2 初回再発までの期間に対するKaplan-Meier曲線



拓氏（後・国立小児病院〈現・国立成育医療研究センター〉院長）と当時神戸大学在籍の吉川氏らによって、ネフローゼ症候群における柴苓湯^{サイレイトウ}の効果を検討する小児ネフローゼ症候群治療研究会が作られたところから始まっている。それが98年に小児難治性腎疾患治療研究会に発展した（経緯は小児難治性腎疾患治療研究会ホームページ参照 <http://www.wan.jp/JSRDC/>）。

しかし、このころの参加医師のレベルはICH-GCPもデータマネジメントという言葉すら知らないというものであった（飯島氏談）。その後、2002年に吉川氏を代表としたJapanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC) が立ち上がり、03年以降、ほぼ継続して厚生労働科学研究費補助金を獲得し、オンサイトモニタリングまでは行わないものの、ほぼICH-GCPに準拠した臨床試験を実施してきた。13年度までの11年間でネフローゼ症候群5研究、IgA腎症1研究が実施されてきている。

なぜ成功したか？ 以下に手前みそもあるが、理由を列記してみたい。

- ・ 公的研究費を継続的に獲得できた。
- ・ 対象の小児ネフローゼ症候群は難治性の稀少疾患であり、治療法評価・開発に対する医師のモチベーションが高かった。
- ・ 国際的な研究を行うためにはオールジャパンの研究組織を確立する必要があったが、それが確立し機能した（吉川氏と本田雅敬氏〈東京都立小児総合医療センター院長〉のリーダーシップが大きく貢献した）。
- ・ 市場が小さいためもあり、製薬会社の「誘惑」がほとんどなかった。営

業目的の「医師主導もどき」の試験は存在しなかったし、試験薬の供給については、常に研究者側が製薬会社にお問い合わせする立場であった。

- ・ 厚労省班研究の開始早々から、臨床薬理と規制の専門家として中村秀文国立成育医療センター臨床試験推進室室長（当時）、生物統計の専門家として大橋が参画し、独立なデータセンターを設置した（NPO日本臨床研究ユニット内）。
- ・ 研究事務局として、プロトコル策定、試験実施、論文発表までコーディネータとして活躍できる医師（佐古氏）が存在した、というより一連の試験実施を通じ成長した。

いずれも降圧薬臨床試験不祥事とは真逆である。約10年の短期間で国際的にも一流の研究グループに成長した本事例は、他分野で臨床研究に携わる研究者にとっても大いに参考となろう。

統計的には冷や汗ものだった試験

「国際法」対「長期投与」の試験は、実は統計的には冷や汗ものであった。長期投与により当然再発は抑えられと考えるのが「常識」であり、この試験は、強い治療（長期投与）に対し、弱い副作用が少ない治療（国際法）の非劣性を証明しようとする統計的には苦しい試験である。つまり、非劣性試験とは若干優れる治療法の有効性を、より少ない症例数で証明する手法であり、完全に同等あるいは若干劣る試験治療の非劣性を証明するには莫大な症例数が必要となるのである。試験

プロトコルでは、1998年の吉川氏らの臨床試験を引用し、国際法の方が若干優れるという前提で合計250人という必要症例数を強引に導き出したが、この症例数では非劣性証明は無理というのが試験統計家を務めた筆者の本音であった。

症例数が十分確保できない場合に臨床試験を行うべきか？

検出力が十分でない、つまり解釈が曖昧になる臨床試験を行うことは倫理的に許されないとする立場もある。我々が今回よりどころとしたのは、メタアナリシスの祖とも言えるThomas Chalmers (1917～95)の言葉である。「1例目からランダム化せよ、あとはメタアナリシスに委ねよ」

これだけの症例数の試験なら、たとえネガティブ（両群は見かけ上ほぼ同等であるものの症例数不足により非劣性の検証には至らない）であってもどこかの雑誌には掲載されるであろう（実は、モニタリング委員会に試験継続を勧告してもらおうというアイデアさえあった）。決定的なエビデンスが生まれない限り、同様の試験は今後も計画されるであろうから、最終的には複数の試験結果を統合し、分析するメタアナリシスで決着がつく、という考え方である。

本研究の論文発表翌日には、コクランレビューが計画されているという連絡が吉川氏にもたらされた。試験結果が公正に公表されることを前提とすれば、標準治療確立のためにはChalmersの指針は確かに正しい。