高血圧者における脳出血発症と高血圧治療状況との 関連についてのケース・コントロール研究

藤田利治*¹, 平良セツ子*², 国吉秀樹*², 恩河尚清*³

Antihypertensive Drug Treatment and Risk of Cerebral Hemorrhage : Population-Based Case-Control Study

Toshiharu FUJITA*¹, Setsuko TAIRA*², Hideki KUNIYOSHI*³, Naokiyo ONGA*⁴

*¹ National Institute of Public Health

4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8638, Japan

*² Miyako Prefectural Health Center

*³ Chuoh Prefectural Health Center

*⁴ Miyako Prefectural Hospital

〈Abstract〉

Objective : To examine whether drug treatment for hypertension prevents the first occurrence of cerebral hemorrhage, a population-based case-control study was conducted in Hirara-city, Okinawa Prefecture, Japan.

Methods : Cases were 36 hypertensive persons, 45 to 84 years of age, who had experienced cerebral hemorrhage from 1991 to 1994. Twenty of them were ascertained to be hypertensive by residential mass health examinations before the occurrence of cerebral hemorrhage, and other cases were ascertained by stroke register. Controls were 158 hypertensive persons unaffected by stroke and other life-threatening diseases, who were matched with their corresponding case for sex, age and mean blood pressure. All controls were ascertained as hypertensive by health examinations in 1991. Data on antihypertensive treatment, during the two years before the occurrence for cases and between April 1992 and March 1994 for controls, were collected by claims for medical care cost and medical records. Conditional logistic regression was employed for matched analyses.

Results : Regarding treatment, 16 (44.4%) cases and 36 (23.5%) controls did not receive antihypertensive drug treatment, and 13 (36.1%) cases and 30 (19.6%) controls had interrupted treatment. Compared with continuously treated persons, untreated persons and interrupted persons had odds ratios of 6.27 (95% confidence interval : 2.21 to 17.8) and 4.94 (1.79 to 13.6) for cerebral hemorrhage, respectively. Cases were prescribed antihypertensive drugs for fewer months than controls. By subgroup analyses limited to the cases ascertained as hypertensive by mass health examinations and their matched controls, the same relation was observed.

Conclusion : Among hypertensive persons, non-treatment and interruption of antihypertensive drug treatment were associated with a higher risk of cerebral hemorrhage. Long-term continuous treatment with antihypertensive drug(s) prevents the first occurrence of cerebral hemorrhage.

Key words : cerebral hemorrhage, hypertension, antihypertensive drug, non-treatment, treatment interruption

*¹ 国立公衆衛生院疫学部

*² 沖縄県宮古保健所

*³ 沖縄県立宮古病院

別刷請求先 : 〒 108-8638 東京都港区白金台 4-6-1 国立公衆衛生院疫学部 藤田利治

はじめに

脳卒中の極めて少ない沖縄県の中であって、平良市を含む宮古島では脳出血による死亡が長年にわたって多いことが問題視されてきた。我々はすでにこの地域における脳出血発症にかかわるケース・コントロール研究¹⁾を質問紙調査により実施し、わが国でのこれまでの疫学研究^{2~7)}で明らかにされてきた高血圧の既往が脳出血発症に最も強く関連することを報告した。さらに、受療中断や未治療の高血圧者での脳出血発症リスクが高い可能性を指摘した。しかしながら、過去の状況についての思い出し法による質問紙調査では思い出しバイアス (recall bias) など種々のバイアス混入の懸念が大きく、高血圧者での治療状況と脳出血発症との関連について客観的な資料に基づく再確認が必要とされていた。

脳出血を主とする脳卒中にかかわるこれまでの集団レベルの疫学研究^{2~4)}によって、高血圧対策などの進展に伴って脳卒中発症が減少したことが指摘されてきた。また、個人レベルの疫学研究^{5~7)}によって高血圧による脳卒中発症リスクの増大が報告されてきた。しかしながら、治療的介入の効果の検証には至っておらず、降圧薬により血圧管理を行った場合に脳卒中発症リスクをどの程度低減できるかは必ずしも明らかではない。

一方、海外で実施された無作為化臨床試験^{8~14)}において、重症高血圧ばかりでなく軽症高血圧や老年者高血圧においても脳卒中の一次予防効果が検証されており、降圧薬治療による血圧管理の有効性はすでに確立しているといえる。しかしながら、降圧薬治療による脳卒中予防効果を検証する適切な無作為化臨床試験が実施されなかったわが国に対して、これら海外の成績をそのまま当てはめることが可能かは必ずしも自明ではない。また、臨床試験の一般的な限界として、実際の臨床と比べて単純な研究計画にならざるをえないことから、モデル的な患者・環境での薬剤の有効性と臨床現場での使用実態下での薬剤の効果との乖離についての懸念もある。

そこで、脳出血多発が問題となっている沖縄県

平良市において、実社会における高血圧治療状況と脳出血発症との関連を検討することを目的として、客観的な処方記録に基づくケース・コントロール研究を実施した。

方 法

1. 対 象 者

調査地区は沖縄県平良市である。平良市は沖縄本島 (那覇市) より西南約 320 km の位置にある宮古群島 (181,9 km², 人口約 57,000) の中核都市である。1990 年国勢調査では、世帯数 10,410 戸、人口は 32,599 人となっている。脳卒中の極めて少ない沖縄県の中であって、平良市を中心とする宮古島は脳血管疾患の年齢標準化死亡比 (SMR) による年次推移により、脳出血死亡が長年にわたって多いことが問題視されてきた。これに対して、宮古保健所などの行政機関と地区医師会が連携して高血圧対策などの脳出血予防対策に取り組んできた。なお、この地区では脳出血など重篤な疾患は沖縄県立宮古病院に搬送されることから、脳出血発症者を全数把握できる体制になっている。

対象者は平良市に居住する高血圧者である。さらに、診療報酬明細書 (以下、レセプト) を用いて医療施設受診状況を確認するため、国民健康保険および老人医療費国民健康保険分 (以下、国保等) の 45 歳から 84 歳までの被保険者とした。被保険者であることの確認は、平良市長の了承を得て、平良市福祉部国保年金課および保健予防課が管理する国保等の被保険者台帳を用いて行った。また、脳出血以外の脳血管疾患の発症者ないし死亡者、心疾患・悪性腫瘍などの重篤な疾患の発症者は除外することにした。なお、平良市長への依頼は沖縄県宮古保健所長名での公文書によって行った。個人を識別可能な情報については、共著者でもある保健所担当職員が責任を持って管理に当たった。

ケースは 1991 年 1 月から 1994 年 3 月までの間に脳出血を発症し、発症前に高血圧の既往が確認された者とした。まず、老人保健法に基づいて平良市が実施している基本健康診査 (以下、住民健診) の血圧データ (住民健診では、看護婦が水銀

血圧計を用いて聴診法により座位血圧を測定)を用いて、脳出血発症2年以前に高血圧(収縮期血圧160 mmHg以上、または拡張期血圧95 mmHg以上)が確認された20人をケースとした。なお、高血圧が確認された住民健診の時期は、最長で脳出血発症の4年1ヵ月前であった。住民健診で設定しえたケース数が少なかったことから、データの信憑性に若干の疑問は残るが、宮古保健所が行っている脳卒中登録において脳卒中発症前に高血圧の既往があるとされた18人を追加し、計38人をケース群とした。

コントロールは脳出血を発症していない高血圧者とし、1991年度の住民健診データを用いて設定した。ケースごとに同じ性別・5歳年齢階級の者の中から選ぶことにし、住民健診で選んだケースについては平均血圧が近いものから5人を選択した。脳卒中登録での高血圧の既往から選んだケースについては、性別・5歳年齢階級を頻度マッチングによりケース1人当たり無作為に5人を抽出した。コントロール群は計190人となった。

2. データ収集

高血圧の治療状況については、ケース群では発症前の2年間で調査対象期間とした。コントロール群については、高血圧が確認された次の年度である1992年4月から1994年3月までの2年間で調査対象期間とした。

1) 受診状況のレセプトによる把握

調査対象期間での医療施設の受診状況を、レセプトを用いて確認した。すなわち、沖縄県国保連合会が管理しているレセプト磁気テープの提供を受けて、対象期間での各調査対象者の医療施設受診リストを作成した。そして、このリストに基づいて平良市福祉部国保年金課が保管・管理している国保レセプトおよび同部保健予防課が保管・管理している老人医療費国保分レセプトを閲覧して、手作業にてレセプトの抽出を行った。

レセプトを探索した結果、レセプトの傷病名と入院・外来の別から、コントロール群には脳梗塞、心筋梗塞、悪性新生物といった重篤な疾患が発生し、これによって入院を要した16人が含まれていることが判明した。これらは当初の除外規定に該

表1 調査対象者の取扱い

	ケース群	コントロール群
調査対象者	38	190
解析対象者	36	153
解析不採用者	2	37
＜不採用理由＞		
・重篤な疾患が発生	1	16
・医療記録未発見	0	2
・高血圧とともに他の循環器疾患で受療	1	19

当することから、コントロール群から除外した。ケース群についても、脳血栓での入院中に脳出血を発症していた1人を除外した(表1)。

1人のケースおよび16人のコントロールを除く調査対象者の延べレセプト枚数は、ケース群が423枚(ケース当り2年間で11.4枚)、コントロール群では4,008枚(コントロール当り2年間で23.0枚)であった。これらのレセプトの中には循環器疾患以外での医療施設受診も含まれていた。そこで、レセプトの傷病名の欄に循環器疾患の記載のないレセプトを除外した。ケース群については24人の234枚のレセプトが残残り、コントロール群では153人の2,258枚のレセプトが残った。

2) 循環器官用薬処方医療施設への問合せ調査

薬価が安い場合(薬剤点数が16点以下)にはレセプトには薬剤名を記載しなくてもよいことになっており、降圧薬については薬価が安い薬剤が多いことから、処方薬剤不明がかなり存在した。そこで、宮古地区の病院、地区医師会の協力を得て、「循環器官用薬の投薬調査票」を医療施設・対象者ごとに作成して、宮古保健所管内の23の医療施設(うち病院は3施設)への処方薬剤名および診断名の問合せ調査を行った。問合せ件数は、対象者・医療施設の延べ件数で295件であった。このほかに、沖縄本島の医療施設に24件、東京都の医療施設に1件の受診があったが、これらは継続的な受診ではないことから、問合せ調査を実施しなかった。

問合せ調査によって、290 件 (98%) の回答が得られた。未回収は 5 件 (いずれもコントロール群) であったが、これらは廃院に伴うカルテ未発見によるものであった。カルテ未発見によって、2 人のコントロールについては処方薬剤が全く不明となったことから、解析から除外することにした。残りの 3 件のカルテ未発見については、該当コントロールはその施設への受診回数が少なく、他の医療施設での受診回数が多いことから、解析に含めることにした。なお、問合せ調査により薬剤名が初めて判明した循環器官用薬の割合は 80.2% (348/434) であり、降圧薬に限っても 83.9% (276/329) と大部分を占めた。

診断名の確認の結果、調査対象期間の初めの時点においてすでに高血圧とともに狭心症・冠不全・閉塞性動脈硬化症・脳動脈硬化症などで継続受療であった者あるいは調査対象期間中に高血圧症とともにこれらの循環器疾患で受療を開始した者が、ケース群に 1 人、コントロール群に 19 人いることが判明した。これらの調査対象者については、主要な解析から除外した (表 1)。しかし、この 20 人の除外例の結果への影響を点検するため、これらを加えた感度分析を行うことにした。

3. 統計解析

主要な統計解析はケース 36 人とそのコントロール 153 人について実施した。統計解析には条件付き多重ロジスティック・モデルを用いて、性別および年齢をマッチング因子として制御した。なお、住民健診に基づき選択したケースとそのコントロールについては血圧についても制御されていることになる。

高血圧にかかわる 2 年間の受療状況に関する次の 3 点について、ケース群とコントロール群との比較を行い、発症リスクの増大を検討した。すなわち、「循環器疾患での受診月数」「降圧薬の投与月数」および「高血圧の受療状態」である。「循環器疾患での受診月数」および「降圧薬の投与月数」については、受診ないし投薬「なし」「1~3ヵ月」「4~6ヵ月」「7~12ヵ月」「13~18ヵ月」「19~24ヵ月」に区分し、「19~24ヵ月」に対するそれぞれの区分のオッズ比とその 95%信頼区間を算出する

とともに、傾向性の検定を行った。なお、傾向性の検定においては、「なし」に 1、「1~3ヵ月」に 2、「19~24ヵ月」に 6 などの自然なスコアを与えた。「高血圧の受療状態」については、「受療なし」「受療中断」(降圧薬の投薬開始後に 3ヵ月を超える非受診がある場合) および「継続受療」に区分し、「継続受療」に対する他の区分のオッズ比とその 95%信頼区間を算出し、3 区分間の一様性の検定を行った。なお、3ヵ月を超える非受診の後に受診を再開した者はいなかった。

また、住民健診により選定したケースとその対応するコントロールに限定したサブグループについて、同様の比較を行った。この際、高血圧であることが確認された時点の住民健診データの中から、潜在的な交絡因子として BMI (body mass index)、血清総コレステロール、尿蛋白異常、尿糖異常および血糖異常を取り上げて、両群間の比較可能性の点検を行った。不均衡が認められた健診項目を共変量として統計モデルに加え、これらの影響を調整した検討を行った。

さらに、参考までに降圧薬投与を受けていた調査対象者について、降圧薬の種類別の頻度をケース群およびコントロール群ごとに提示した。

統計解析には統計パッケージ SAS を用い、PHREG プロシジャにより条件付き多重ロジスティック・モデルによる解析を行った。

結 果

マッチングに用いた性別および年齢の構成を単純に比較した結果においても、解析不採用の影響はほとんどみられず、両群は比較可能なものであった (表 2)。

2 年間の受療状況の比較では、「循環器疾患での受診月数」の平均はコントロール群の 10.8ヵ月に対してケース群は 5.4ヵ月と有意に少なく、「降圧薬の投与月数」の平均についてもコントロール群 10.2ヵ月に対してケース群は 5.1ヵ月と少なかった。この傾向は月数区分した場合のオッズ比にも示されており、「19~24ヵ月」と比較して脳出血発症のオッズ比は、「循環器疾患での受診月数」が「なし」で 5.9 倍、「1~3ヵ月」で 3.7 倍であり、「降

表 2 性別および年齢の分布

		ケース群 n=36		コントロール群 n=153		検定
性別	男	14	38.9%	63	41.2%	$\chi^2=0.004$ p=0.950
	女	22	61.1%	90	58.8%	
年齢	45～49 歳	5	13.9%	13	8.5%	z=0.072 p=0.942
	50～54 歳	7	19.4%	33	21.6%	
	55～59 歳	4	11.1%	25	16.3%	
	60～64 歳	8	22.2%	35	22.9%	
	65～69 歳	6	16.7%	29	19.0%	
	70～74 歳	2	5.6%	8	5.2%	
	75～79 歳	3	8.3%	8	5.2%	
	80～84 歳	1	2.8%	2	1.3%	

 χ^2 : χ^2 検定, z: Mann-Whitney U 検定

表 3 脳出血発症と高血圧の治療状況

	ケース群		コントロール群		条件付き多重ロジスティック・モデル [#]	
	n=36		n=153		オッズ比（95%信頼区間）	
循環器疾患での受診月数 ^{#2}					**	
なし	16	44.4%	36	23.5%	5.92	(1.71, 20.52)
1～3ヵ月	7	19.4%	18	11.8%	3.67	(1.01, 13.30)
4～6ヵ月	3	8.3%	10	6.5%	3.68	(0.69, 19.57)
7～12ヵ月	2	5.6%	20	13.1%	1.25	(0.21, 7.28)
13～18ヵ月	3	8.3%	19	12.4%	1.76	(0.36, 8.70)
19～24ヵ月	5	13.9%	50	32.7%	1.0	
降圧薬の投与月数 ^{#2}					**	
なし	17	47.2%	44	28.8%	4.38	(1.30, 14.75)
1～3ヵ月	7	19.4%	15	9.8%	4.28	(1.15, 15.97)
4～6ヵ月	2	5.6%	10	6.5%	2.07	(0.32, 13.19)
7～12ヵ月	2	5.6%	19	12.4%	1.32	(0.22, 7.82)
13～18ヵ月	3	8.3%	17	11.1%	1.82	(0.36, 9.16)
19～24ヵ月	5	13.9%	48	31.4%	1.0	
高血圧の受療状態 ^{#3}					***	
受療なし	16	44.4%	36	23.5%	6.27	(2.21, 17.77)
受療中断	13	36.1%	30	19.6%	4.94	(1.79, 13.62)
継続受療	7	19.4%	87	56.9%	1.0	

#: 性別, 年齢をマッチングした条件付き多重ロジスティック・モデル, #2: 傾向性の検定,

#3: 一様性の検定, **: p<0.01, ***: p<0.001

降圧薬の投与月数」が「なし」で4.4倍, 「1～3ヵ月」で4.3倍などと有意な傾向性が認められた (表3)。「高血圧の受療状態」についても明らかな発症リスクの差異が認められ, 「継続受療」に対して「受

療なし」のオッズ比は6.3倍, 「受療中断」は4.9倍と有意なリスク増大がみられた。

結果の表は省略するが, 調査対象期間の初めの時点においてすでに高血圧とともに狭心症・冠不

表 4 住民健診に基づいて選択したケースおよびコントロールの選択時の健診成績

	ケース群 n=20	コントロール群 n=86	検定	
	平均±標準偏差	平均±標準偏差		
収縮期血圧	162.4±15.1	165.3±13.8	t=0.840	p=0.403
拡張期血圧	95.8±11.8	96.6±7.7	t=0.378	p=0.706
BMI	25.8±3.08	25.7±3.99	t=0.159	p=0.874
血清総コレステロール	194.1±29.6	214.2±37.4	t=2.250	p=0.027
	n (%)	n (%)		
尿蛋白異常	2 (10.5)	7 (8.2)	$\chi^2=0.000$	p=1.000
尿糖異常	0 (0.0)	3 (3.5)	$\chi^2=0.112$	p=0.738
血糖異常	5 (25.0)	16 (18.6)	$\chi^2=0.005$	p=0.942

t: t検定, χ^2 : χ^2 検定

表 5 脳出血発症と高血圧の治療状況：住民健診に基づいて選択したサブグループについての分析

	ケース群		コントロール群		条件付き多重ロジスティック・モデル [#]	
	n=20		n=86		オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比 ^{#2} (95%信頼区間)
循環器疾患での受診月数 ^{#3}					**	*
なし	8	40.0%	21	24.4%	8.06 (1.23, 52.80)	8.96 (1.20, 67.13)
1～3ヵ月	5	25.0%	9	10.5%	5.11 (0.92, 28.25)	4.63 (0.85, 25.31)
4～6ヵ月	2	10.0%	6	7.0%	5.05 (0.51, 49.70)	6.96 (0.61, 79.67)
7～12ヵ月	1	5.0%	11	12.8%	1.13 (0.10, 13.24)	1.24 (0.10, 15.86)
13～18ヵ月	1	5.0%	9	10.5%	1.80 (0.13, 23.98)	2.17 (0.16, 30.18)
19～24ヵ月	3	15.0%	30	34.9%	1.0	1.0
降圧薬の投与月数 ^{#3}					*	*
なし	9	45.0%	24	27.9%	9.00 (1.31, 61.62)	8.53 (1.19, 61.32)
1～3ヵ月	4	20.0%	10	11.6%	3.71 (0.65, 21.20)	3.61 (0.62, 21.11)
4～6ヵ月	2	10.0%	5	5.8%	7.44 (0.68, 81.51)	8.23 (0.70, 96.30)
7～12ヵ月	1	5.0%	11	12.8%	1.15 (0.10, 13.70)	1.00 (0.08, 12.12)
13～18ヵ月	1	5.0%	7	8.1%	2.79 (0.19, 40.17)	3.52 (0.24, 52.04)
19～24ヵ月	3	15.0%	29	33.7%	1.0	1.0
高血圧の受療状態 ^{#4}					**	*
受療なし	8	40.0%	21	24.4%	7.23 (1.58, 32.99)	8.46 (1.36, 52.53)
受療中断	8	40.0%	19	22.1%	4.78 (1.20, 19.06)	5.95 (1.39, 25.51)
継続受療	4	20.0%	46	53.5%	1.0	1.0

#：性別，年齢，血圧をマッチングした条件付き多重ロジスティック・モデル，#2：血清総コレステロール値を調整，
#3：傾向性の検定，#4：一様性の検定，*：p<0.05，**：p<0.01

全・閉塞性動脈硬化症・脳動脈硬化症などで継続受療であった者あるいは調査対象期間中に高血圧症とともにこれらの循環器疾患での受療を開始した者を加えた集団（ケース 37 人，コントロール

172 人）での感度分析においても，同様の傾向が確認された。追加された者では受診回数が多く，しかもコントロールが大部分を占めることを反映して，オッズ比はやや大きな値になり，差異はむしろ

表 6 降圧薬治療受療者における降圧薬の種類

	ケース群 n=19	コントロール群 n=117	χ^2 検定 (Yates の補正)
	% (人)	% (人)	
降圧利尿薬	26.3 (5)	7.7 (9)	p=0.038
β 遮断薬	36.8 (7)	24.8 (29)	p=0.410
Ca 拮抗薬	73.7 (14)	78.6 (92)	p=0.854
ACE 阻害薬	21.1 (4)	30.8 (36)	p=0.555
その他の降圧薬	15.8 (3)	23.9 (28)	p=0.624

ろ増大した。

次に、住民健診によって高血圧であったことが確認されたケース 20 人と対応するコントロール 86 人に限定したサブグループについて比較を行った。表 4 はそれぞれの調査対象が選ばれた際の健診項目の比較可能性を点検した結果である。血清総コレステロールは、ケース群で有意に低値を示した。潜在的交絡因子として取り上げたその他の健診項目については、両群間に大きな差異はみられなかった。

このサブグループにおける 2 年間の受療状況の検討においても、「循環器疾患での受診月数」および「降圧薬の投与月数」の月数が少ないほど有意に脳出血発症リスクが高い傾向が示された（表 5）。「高血圧の受療状態」についても、「継続受療」に対して「受療なし」では 8.5 倍、「受療中断」では 6.0 倍と有意なリスク増大が認められた。ケース群とコントロール群間で不均衡が認められた血清総コレステロールを条件付き多重ロジスティック・モデルに加えた解析においても、同様に受療状態が不良な場合に有意な脳出血発症リスクの増大が確認された。

ケースおよびコントロールごとに降圧薬の種類別の人数を、参考までに表 6 に示した。降圧薬治療受療者において、降圧利尿薬の頻度がケース群で多く認められたが、その他の降圧薬の使用頻度には大きな違いはみられなかった。

考 察

本報告では、実社会における高血圧の継続的治

療による脳出血発症予防効果を報告した。たとえば、高血圧での継続受療と比べて、未受療ないし受療中断での脳出血発症リスクはそれぞれ 6.3 倍、4.9 倍と明らかな増大が認められた。高血圧の発見とそれに続く血圧管理の実際的な意義が示されたといえる。

脳出血ないし脳出血を主とする脳卒中についてのこれまでの集団レベルの疫学研究^{2~4)}は、高血圧対策が脳出血発症の歴史的な減少に有効であったことを指摘してきた。また、個人レベルの疫学研究^{5~7)}においても、高血圧者での脳卒中発症リスクの増大を一致して報告してきた。しかしながら、降圧薬により血圧を管理した場合に脳卒中発症にかかわる自然経過をどの程度変容できるかについての報告はほとんどみられない。最近、Shinsho ら¹⁵⁾は特定地域での医療施設が把握した脳卒中発症者について調査し、健診で高血圧が発見され降圧薬治療を受けていた者では脳卒中の重篤度が軽度であり、発症時期が遅い傾向にあることを報告している。この報告には脳卒中を発症していない対照群がなく、降圧薬治療による脳卒中予防効果を明確に指摘したものではないが、脳卒中発症に対する降圧薬治療の意義を支持する報告とはいえる。

海外では降圧薬についての無作為化臨床試験によって軽症高血圧での脳卒中の一次予防効果^{8~11)}や老年者高血圧での脳卒中の一次予防効果^{12~14)}が報告されており、これらの成績がわが国に直ちに演繹できるならば、降圧薬による高血圧管理の有効性はすでに確立されているといえる。降圧薬

にかかわる無作為化臨床試験のメタ・アナリシス¹⁶⁾においても、拡張期血圧 110 mmHg 未満の高血圧に限ってもプラセボと比較して 41%の発症減少効果(つまり、降圧薬に対してプラセボは 1.6 倍のリスク増大)が報告され、また、老年者高血圧についてのメタ・アナリシス¹⁷⁾でも 35%の発症減少効果(つまり、降圧薬に対してプラセボは 1.7 倍のリスク増大)が示されている。これらの海外の無作為化臨床試験およびメタ・アナリシスの報告では、脳卒中は脳出血や脳梗塞などに区分されていないことから、脳出血に限定した場合の降圧薬に対するプラセボのリスク増大は必ずしも明らかではない。

今回、降圧薬治療による脳卒中予防効果についてのプラセボを対照とした無作為化臨床試験の実施が現実的に困難なわが国において、実社会での高血圧治療の実情の中で脳出血予防効果を明らかにした点は、大きな意義があると考えられる。

今回の脳出血に限定した未受療や受療中断での発症リスクの増大は、脳卒中全体についての海外の無作為化臨床試験におけるプラセボでの発症リスクの増大と比べて、かなり大きなものであった。一方、これまでの観察的な疫学研究^{7,18)}において、脳梗塞(穿通枝系脳梗塞、皮質枝系脳梗塞)と比べて、脳出血のほうが高血圧の関与が大きいことが一致して報告されている。したがって、本報告で発症リスクの顕著な増大が示された一因には、血圧との関連が強い脳出血に限定したことが関係しているよう。また、いまひとつは、臨床試験においてはプラセボ群といえどもある程度の血圧管理がなされているのに対して、本報告での未受療や受療中断における血圧管理は不十分な状態にあったと推察され、これが顕著な発症リスク増大と関連していると考えられることができる。

しかしながら、本報告には観察研究であることに伴ういくつかの限界がある。その中で最も大きな限界は、高血圧治療を継続する者の選択バイアスの問題である。たとえ同じく住民健診において高血圧が指摘された者であっても、未受診や受療中断の者と比べて、継続受療者では食習慣・生活習慣などが良好であり、これが降圧薬の効果と交

絡して脳出血予防効果を誇張している可能性は否定できない。高血圧治療の継続受療での脳出血発症リスクが未受療や受療中断と比べて極めて小さな値になった現象には、選択バイアスの影響が含まれていると考えるのが妥当であろう。しかし、問題は高血圧の未受療や受療中断での脳出血リスク増大が選択バイアスによってすべて説明可能かという点である。我々は今回の大きなリスク増大をすべて選択バイアスの所産とすることは困難であると考えている。

また、本報告での交絡因子の制御が性別、年齢、血圧レベルといった因子に限られており、必ずしも十分でないという問題がある。これは既存資料からの限られた情報に基づかざるをえなかったための限界であり、潜在的交絡因子の制御が不十分といわざるをえない。たとえば、高血圧に限っても、以前に高血圧状態であったことは確かであるが、高血圧がいつからなのか、どのような経過を取ってきたのかは把握できていない。日本における脳出血多発の背景には、高血圧とともに、動物性食品の摂取不足などの低栄養状態および過重労働の関与が大きいことが明らかにされてきた^{5~7,18)}。これらについての情報も把握できていない。今回の成績は、交絡因子に十分な配慮がなされた研究によって、今後再確認される必要がある。

しかしながら、我々はすでに報告した同じ地域で実施したケース・コントロール研究¹⁾において、高血圧以外では、過重労働と脳出血発症との関連が強いこと、また、喫煙、習慣的な飲酒、濃い味付けおよび血清総コレステロール低値が脳出血発症とわずかに関連することを確認している。しかし、高血圧と脳出血発症との未調整のオッズ比と比べて、これらのリスク要因の影響を調整したオッズ比はむしろ大きくなったことから、我々はこれら既知のリスク因子によって今回の強い関連が大きく歪められているとは考えていない。

さらに、今回のケース群の設定において、2種類の基準が用いられたという問題がある。当初の計画では、脳出血発症ケースの選択は発症前に住民健診によって高血圧が客観的資料によって裏付けられていることを条件としていた。しかし、実際

には20人と少人数であることが判明し、統計的な検出力不足が懸念されたことから、客観性には若干の疑問はあるが、保健所の実施している脳卒中登録で発症前に高血圧であることが自覚されていた18人を追加した。結果的には、当初の計画であった住民健診で設定したケースとそのコントロールというサブグループのみにおいても高血圧の受療状態が不良な場合に明らかな脳出血発症リスクの増大が確認された。また、脳卒中登録により設定されたケースとそのコントロールを追加した主要な統計解析の結果もほぼ同様の成績であった。したがって、ケース設定の異質性の問題は、実際的には大きな影響はなかったといえる。

すでに報告した高血圧者に限定しない一般地域集団における質問紙調査によるケース・コントロール研究¹⁾と比べて、本報告の強みのひとつは調査対象者を高血圧者に限定し、高血圧治療と脳出血発症との関連に研究目的を絞った研究デザインとした点である。以前の報告は脳出血発症にかかわる要因の探索(仮説生成)を目的としたのに対して、今回は浮かび上がった仮説を検証することを目的とした。

また、本報告のもうひとつの強みは、質問紙調査という思い出しバイアスの懸念が残る調査方法に代えて、過去の医療記録からの処方情報という客観的データに基づく調査であり、データの信憑性が高い点である。今回の調査では、医療施設受診の把握漏れを防止するため、レセプトを利用した。電算化されたレセプト・データに基づきあらかじめ抽出すべきリストを作成し、該当するレセプトを探索した。十分には整理されていない保管状態の中で、92%のレセプトを発見することができた。未発見のレセプトについても、その後の医療施設への問合せ調査で情報を埋めることができた。さらに、抽出されたレセプトには傷病名欄に高血圧症の記載はあるものの、薬価が安い薬剤が多いためにいずれの薬剤が処方されているかが不明なものが大半を占めたことから、医療施設への処方等の問合せ調査を行い、循環器官用薬の処方や診断についての情報をほぼ完全に把握できた。こうした問合せ調査が可能であった背景には、

地域の脳出血多発という健康問題に対して保健所等の行政機関と地区医師会が緊密に連携して取り組んできたことに伴って信頼関係があったこと、調査に伴う個人情報管理を共著者である保健所の担当職員が責任を持って管理する体制になっていたことなどを挙げることができる。調査対象者の服薬遵守状況の把握には至らないものの、高血圧にかかわる処方方をほぼ完全に把握できた点は大きな強みといえよう。

最後に、降圧薬の種類による脳出血発症予防効果の違いを明らかにすることは、重要といえる。表6において降圧利尿薬での脳出血発症リスクがやや増大しているようにもみえるが、この検討には大きな問題点がある。すなわち、小規模サイズの調査対象者の中での降圧薬治療を受けたサブグループにおける精度の低下した比較であり、統計的推論の繰返しによる副次的な比較結果にすぎず、しかも、性別・年齢・血圧でのマッチングを外さざるをえないサブグループでの検討であるためこれらの因子の制御が不十分であり、さらに大きな問題は、薬剤疫学研究でとくに注意を払わなければならない「処方理由の違いによる交絡」についての対策が全く取られていないことである。降圧薬の種類による脳出血予防効果の違いについては、どのような研究デザインであれば検討可能かを含めて、今後の課題といえる(たとえば、高血圧者の中で降圧薬治療がなされた脳出血発症ケースと非発症コントロールを対象者とすることが単純には考えられる。しかし、脳卒中や心疾患の発症リスクが勘案されて降圧薬が選択される状況では「処方理由の違いによる交絡」の影響が強く懸念される。治療目的と絡んだ降圧薬種類間の効果の違いを検証しえる観察研究は、特殊な状況¹⁹⁾を除いて困難であることを認識したうえで、適切な研究デザインを模索することが薬剤疫学全般を通じてのひとつの大きな課題である)。

結 論

高血圧者における降圧薬治療と脳出血発症との関連についてのケース・コントロール研究を実施した。脳出血発症前の2年間について既存の医療

記録に基づき降圧薬等の処方と比較した結果、継続的な高血圧治療と比較して、脳出血発症リスクは未受療で6.3倍、受療中断で4.9倍に達することが明らかになった。脳出血発症予防のためには、健診等で発見された高血圧者に対する事後指導を適切に行い、降圧薬などによる適切な血圧管理につなげることが重要であるといえる。

謝辞

稿を終えるにあたり、ご支援・ご協力を賜りました宮古地区の病院、地区医師会、平良市役所および宮古保健所の皆様に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 平良セツ子, 藤田利治, 崎山八郎ら. 沖縄県平良市における脳出血発症に関するケース・コントロール研究. *日本公衛誌* 1994; **41**: 1142-51.
- 2) Komachi Y, Tanaka H, Shimamoto T, et al. A collaborative study of stroke incidence in Japan: 1975-1979. *Stroke* 1984; **15**: 28-36.
- 3) 磯博康. 地域における脳卒中予防対策の評価に関する研究: 長期間対策を実施した地域と新たに対策を開始した地域との比較. *日本公衛誌* 1986; **33**: 153-63.
- 4) 嶋谷亮一, 小町喜男. 疫学的にみた日本人の栄養と循環器疾患の相関. 嶋谷亮一, 小町喜男, 渡辺孝, 編. *日本人の栄養と循環器疾患*. 保健同人社, 1976: 1-42.
- 5) Shimamoto T, Komachi Y, Inaba H, et al. Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 1989; **79**: 503-15.
- 6) Tanaka H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982; **13**: 62-73.
- 7) 山海知子ら. CT所見を中心とした脳卒中中の疫学的研究: コホート内症例対照研究による脳出血ならびに脳梗塞の病型別発生要因の検討. *日本公衛誌* 1992; **39**: 410-20.
- 8) Australian National Blood Pressure Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; **i**: 1261-7.
- 9) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program: I. Reduction in mortality in person with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; **242**: 2572-6.
- 10) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program: III. Reduction in stroke incidence among person with high blood pressure. *JAMA* 1982; **247**: 633-8.
- 11) Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; **291**: 97-104.
- 12) SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; **265**: 3255-64.
- 13) Dahlof B, et al. Morbidity and mortality in Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; **338**: 1281-5.
- 14) MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; **304**: 405-12.
- 15) Shinsho F, Tatara K, Nakamura K, et al. Does prompt treatment of hypertension after blood pressure check-ups reduce morbidity of cerebrovascular diseases? *Environ Health Prev Med* 1998; **2**: 151-6.
- 16) Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary disease: part 2, short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; **335**: 827-38.
- 17) Insua JT, Sacks HS, Lau T, et al. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta analysis. *Ann Intern Med* 1994; **21**: 355-62.
- 18) Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese Men: The Honolulu Heart Study. *Stroke* 1980; **11**: 14-21.
- 19) Psaty BM, Koepsell TD, LoGerfo JP, et al. β -blockers and primary prevention of coronary heart disease in patients with high blood pressure. *JAMA* 1989; **261**: 2087-94.

〔 投稿 受付: 2000 年 4 月 17 日
第 2 稿 受付: 2000 年 5 月 29 日
掲 載 決 定: 2000 年 5 月 31 日 〕