

# 降圧薬の使用動向調査

— 2001年春, 秋, 2003年春の成績 —

齊藤 郁夫\*

臨床医に対して、高血圧の標準的治療の指針を与えるためにガイドラインが作成され、定期的に改訂されてきた。2003年にはアメリカのJNC (Joint National Committee, 高血圧の予防, 発見, 診断, 治療に関する米国合同委員会報告) 7<sup>1)</sup>, WHO/ISH (世界保健機関/国際高血圧学会)の高血圧管理ステートメント改訂版<sup>2)</sup>, ヨーロッパのESH/ESC (ヨーロッパ高血圧学会/心臓病学会)のガイドライン初版<sup>3)</sup>が発表された。日本ではJSH (日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン) 2004年の改定版<sup>4)</sup>が発表されている。

ガイドライン間の大きな相違がみられるのは降圧薬の選択である。JNC7, WHO/ISHは主に価格の点から利尿薬を第一選択薬として最初に使用することを勧めている。ESH/ESCは第一選択薬として利尿薬,  $\beta$ -遮断薬, Ca拮抗薬, ACE阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) を推奨し, 患者の危険因子のプロファイル, 臓器障害の有無, 心血管, 腎疾患, 糖尿病の有無や患者のこれまでの降圧薬に対する経験, 患者の好みを重視することを勧め, 降圧薬の選択の際に薬剤の価格を効果や忍容性より優先すべきで

ないとしている。JSH2004では利尿薬,  $\beta$ 遮断薬, Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB,  $\alpha$ 遮断薬を主要降圧薬とし, 患者の病態, 副作用, QOLなどを重視し, これらの中から選択することを勧めている。このような選択肢の中で, 日本において実際にどのように降圧薬が使用されているかについてはこれまでほとんど知られておらず, 今回継続的に調査を行ったので報告する。

## 対象と方法

2001年の3月から7月 (2001年春), 同年の9月から12月 (2001年秋), 2003年の2月から6月 (2003年春)の時期に行われた, 高血圧の治療に関する生涯教育講演会に参加した日本全国の医師を対象とした (表1)。講演終了後にアンケートを回収した (回収率: 90%)。

統計解析はマッキントッシュ・パーソナルコンピュータ, StatView 4.5 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, California) を用い,  $\chi^2$  検定を

表1 回答した医師の勤務形態

	人数	開業医 (%)	病院勤務医 (%)	その他 (%)
2001年春	412	63.8	27.7	8.5
2001年秋	181	73.5	20.4	6.1
2003年春	323	52.3	43.7	4

\* 慶應義塾大学保健管理センター

表2 合併症のない中等症高血圧患者に対する現在の第一選択薬 (%)

	Ca拮抗薬	ACE阻害薬	ARB	利尿薬	$\alpha$ 遮断薬	$\beta$ 遮断薬	その他
2001年春	69.1	22.4	5.6	1.6	0.2	0.9	0.2
2001年秋	69.6	21.5	5	0.6	1.1	2.2	0
2003年春	60.4	20.1	18	0.6	0	0.9	0

表3 合併症のない中等症高血圧患者に対する将来の第一選択薬予想 (%)

	Ca拮抗薬	ACE阻害薬	ARB	利尿薬	$\alpha$ 遮断薬	$\beta$ 遮断薬	その他
2001年春	15.9	19.3	54.7	0.6	4.5	1.6	3.4
2001年秋	16	23.2	45.3	1.1	13.8	0.6	0
2003年春	9.9	7.8	79.9	1.5	0	0.3	0.6

表4 合併症のない中等症高血圧患者に対する現在の2薬併用 (%)

	Ca拮抗薬+ ACE阻害薬	ACE阻害薬+ 利尿薬	Ca拮抗薬+ ARB	ARB+利尿薬	$\alpha$ 遮断薬+ $\beta$ 遮断薬	その他
2001年春	72.4	3.6	16.9	1.8	2.3	3
2001年秋	68	3.3	19.3	2.2	1.7	5.5
2003年春	46.1	7.1	37.2	5	0.3	4.3

表5 合併症のない中等症高血圧患者に対する将来の2薬併用予想 (%)

	Ca拮抗薬+ ACE阻害薬	ACE阻害薬+ 利尿薬	Ca拮抗薬+ ARB	ARB+利尿薬	$\alpha$ 遮断薬+ $\beta$ 遮断薬	その他
2001年春	24.7	2.9	56.3	5.7	2	8.4
2001年秋	28.7	1.7	52.5	6	7.2	3.9
2003年春	7.4	6.8	51.7	27.6	0	6.5

使用し、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

## 成 績

### 1. 合併症のない中等症高血圧患者に対する現在用いている第一選択薬 (表2)

2001年春、2001年秋、2003年春の全てでCa拮抗薬が第1位、ACE阻害薬が第2位、ARBが第3位であるが、2003年春にはCa拮抗薬が約10%ポイント減少、ARBが10%ポイント以上増加していた(2001年春対2003年春： $P < 0.0001$ )。

### 2. 合併症のない中等症高血圧患者に対する将来の第一選択薬予想 (表3)

2001年春、2001年秋、2003年春の全てでARBが第1位、2001年春、2001年秋ではACE阻害薬が第2位、2003年春ではCa拮抗薬が第2位であった(2001年春対2003年春： $P < 0.0001$ )。

### 3. 合併症のない中等症高血圧患者に対し現在用いている2薬併用 (表4)

2001年春、2001年秋、2003年春の全てでCa拮抗薬+ACE阻害薬が第1位、Ca拮抗薬+ARBが第2位、ACE阻害薬+利尿薬が第3位

であった。2003年春には Ca 拮抗薬+ACE 阻害薬が約20%ポイント減少, Ca 拮抗薬+ARB が20%ポイント以上増加していた (2001年春対2003年春:  $P < 0.0001$ )。

#### 4. 合併症のない中等症高血圧患者に対する将来の2薬併用予想 (表5)

2001年春, 2001年秋, 2003年春の全てで Ca 拮抗薬+ARB が第1位, 2001年春, 2001年秋では Ca 拮抗薬+ACE 阻害薬が第2位, 2003年春では ARB+利尿薬が第2位であった (2001年春対2003年春:  $P < 0.0001$ )。

## 考 察

### 1. 現在と将来の第一選択薬

現在用いている第一選択薬では Ca 拮抗薬が第1位, ACE 阻害薬が第2位, ARB が第3位であったが, この結果はこれまでの研究と一致している<sup>5)</sup>。将来の第一選択薬では ARB が第1位, Ca 拮抗薬が第2位であり, 2003年春の現在の第一選択薬で Ca 拮抗薬が約10%ポイント減少, ARB が10%ポイント以上増加しており, 予想と一致する結果であった。これらの変化は大規模臨床研究による成績 (エビデンス) と関連している可能性がある。Ca 拮抗薬は1980年代から降圧薬として使用されはじめ, 過去10年以上にわたり日本では最も使用された降圧薬である。しかし, Ca 拮抗薬を用いた大規模臨床研究は少なく, ACE 阻害薬, ARB などのレニン・アンジオテンシン系抑制薬を用いた大規模臨床研究の成績が注目されていた<sup>6, 7)</sup>。

2001年の9月には RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)<sup>8)</sup> において, ARB の腎保護効果が糖尿病性腎症を対象として報告され, また, 2002年の3月には LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study)<sup>9)</sup> において, 一次エンド

ポイントで ARB の効果が  $\beta$  遮断薬より優れることが報告された。ARB の使用量の増加傾向はこれらのエビデンスに関連すると考えられる。

しかし, 2002年の12月には ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial)<sup>10)</sup> において, 一次エンドポイントは同等であったが, 全体的には ACE 阻害薬の効果は利尿薬よりやや劣るが, Ca 拮抗薬の効果は利尿薬とほぼ同等で, 副作用は新規糖尿病発症が Ca 拮抗薬で少なく, その他は利尿薬とほぼ同等と報告された。また, 2004年の6月には VALUE (Valsartan Anti-hypertensive Long-term Use Evaluation)<sup>11)</sup> において, 一次エンドポイントは同等であったが, 全体的には Ca 拮抗薬の効果は新規糖尿病発症を除き, ARB より優れている部分が多いと報告された。今後, これらのエビデンスの影響が注目される。

ACE 阻害薬は副作用で“からせき”が出る頻度が約10%と高く, せきの頻度の少ないイミダプリルも含め, 使用が減少する傾向にあると考えられる。

利尿薬が安価にもかかわらず, 第一選択薬としてほとんど使用されないことは, 選択の際に降圧薬の効果や副作用, 忍容性が価格より強い影響を与えているためと思われる。2003年春の調査においても ALLHAT の影響はほとんどなかったと思われる。

### 2. 現在および将来の2薬併用

血圧は複数の血圧調節機構により調節されている。そのため, 1種類の降圧薬により血圧を低下させても, 他の血圧調節機構が作動して, 血圧が再び上昇する方向に向かう。他の血圧調節機構の作動が弱い場合や, 治療前の血圧が相対的に低く, 他の血圧調節機構が作動して血圧が再上昇しても, 血圧値が高血圧まで戻らない場合は1薬での治療が可能となる。それ以外の

場合は2薬以上の併用が必要となる。また、副作用は投与量が増加すると多くなるが、併用療法では薬剤の投与量を減らせられるため、副作用を予防できる可能性が高く、併用療法が主流である。

Ca拮抗薬は血管拡張薬であり、しばしば降圧に伴い交感神経活性が増加し、血圧を上昇させる方向に作用する。この交感神経活性の増加に対処するために、 $\beta$ 遮断薬やメチルドパのような交感神経抑制薬を併用することが行われてきた。これまでCa拮抗薬とレニン・アンジオテンシン系抑制薬の併用はほとんど注目されてこなかったが、レニン・アンジオテンシン系抑制薬にも交感神経系抑制作用があり、また、Ca拮抗薬にもレニン・アンジオテンシン系への刺激作用があり、両者の併用により降圧がみられる<sup>12)</sup>。

現在の2薬併用では、まず用いたCa拮抗薬にレニン・アンジオテンシン系抑制薬を併用することが行われていた。現在用いられている長時間作用型のCa拮抗薬では交感神経活性が増加しにくいこともあり、 $\beta$ 遮断薬との併用は少ないものと思われる。

2001年春、2001年秋、2003年春の全てで、将来の2薬併用ではまず用いたARBにCa拮抗薬を併用するが第1位であるが、2003年春にはARBに利尿薬を併用することが増加している。利尿薬とレニン・アンジオテンシン系抑制薬の併用は欧米ではしばしば用いられ、両者を1つにした合剤も使用されている。利尿薬により体液量が減少すると降圧がみられるが、代償的にレニン・アンジオテンシン系が作動し、さらなる降圧を抑制し、血圧を上昇させる方向に作用する。レニン・アンジオテンシン系抑制薬であるACE阻害薬、ARBやレニン分泌抑制効果のある $\beta$ 遮断薬を併用すると再び降圧することが多いためである。ALLHATなどの結果か

ら、少量を用いれば利尿薬の副作用も少ないことが示されたこともあり、ARBに利尿薬を併用することが増加したと考えられる。

## 総 括

1. 降圧薬の使用状況について、2001年春、2001年秋、2003年春に高血圧の治療に関する生涯教育講演会に参加した日本全国の医師を対象としたアンケート調査を行った。
2. 通常の高血圧患者に対する現在の第一選択薬では、常にCa拮抗薬が第1位、ACE阻害薬が第2位、ARBが第3位であったが、2003年春には2001年に比べCa拮抗薬が約10%ポイント減少、ARBが10%ポイント以上増加していた。
3. 通常の高血圧患者に対する将来の第一選択薬予想では、常にARBが第1位であった。
4. 通常の高血圧患者に対する現在の2薬併用では、常にCa拮抗薬+ACE阻害薬が第1位、Ca拮抗薬+ARBが第2位、ACE阻害薬+利尿薬が第3位であったが、2003年春には2001年に比べCa拮抗薬+ACE阻害薬が約20%ポイント減少、Ca拮抗薬+ARBが20%ポイント以上増加していた。
5. 通常の高血圧患者に対する将来の2薬併用予想では、常にCa拮抗薬+ARBが第1位、2001年春、2001年秋にはCa拮抗薬+ACE阻害薬が第2位、2003年春ではARB+利尿薬が第2位であった。
6. 今後の降圧薬の使用状況について、新しいエビデンスの影響が注目される。

## 文 献

- 1) Chobanian AV, et al: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 289: 2560-

- 2572, 2003
- 2) World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group: 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 21: 1983-1992, 2003
  - 3) Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1011-1053, 2003
  - 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2004. ライフサイエンス出版, 東京, 2004
  - 5) 倉澤忠弘: 高血圧治療—EBM と実地医療とのはざま. *血圧* 11: 856-865, 2004
  - 6) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigator: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000
  - 7) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001
  - 8) Brenner BM, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001
  - 9) Dahlof B, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995-1003, 2002
  - 10) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 288: 2981-2997, 2002
  - 11) Julius S, et al: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 363: 2022-2031, 2004
  - 12) 齊藤郁夫, 他: ロサルタンと Ca 拮抗薬の併用の降圧効果の検討. *医学と薬学* 47: 753-756, 2002