

# 第1選択薬としての使用降圧薬と併用内容の動向

—— 2001年から2007年までの調査 ——

齊藤 郁夫\*

高血圧の治療の目的は血圧を低下させ、脳卒中、心筋梗塞などの心血管病を予防することである。多くの大規模臨床試験により、降圧薬治療の心血管病予防効果が証明されており、また心血管病の予防には降圧が最も重要であることも示されている。

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、主要降圧薬およびそれらの併用についても指針が示されている。2007年にはヨーロッパ高血圧学会—同心臓病学会 (ESH-ESC2007)<sup>1)</sup> のガイドライン、2009年には日本高血圧学会高血圧ガイドライン2009 (JSH2009)<sup>2)</sup> が発表された。これらのガイドラインでは、Ca拮抗薬 (CCB)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)、ACE阻害薬 (ACEI)、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬を主要な第1選択薬として推奨し、この中から降圧薬の効果、副作用、個別の患者状態、QOL、薬価などを総合的に考慮して主治医が選択するとしている。併用ではARB+CCB、ARB+利尿薬、CCB+ $\beta$ 遮断薬、CCB+利尿薬、ACEI+CCB、ACEI+利尿薬が推奨されている。実地臨床においては、これらの主要降圧薬から使い分けられており、これまで2001年および2003年の調査結果について

報告してきたが<sup>3), 4)</sup>、2005年および2007年の調査の結果を追加して第1選択薬とその併用内容の変遷について報告する。

## 対象と方法

2001年から隔年に、生涯教育講演会に参加した日本全国の医師を対象とし (表1)、降圧薬使用状況とその併用内容に関するアンケート調査を実施した (回収率約80%)。第1選択薬および2剤の併用については、最も使用するもの1つのみを選択することとした。

表1 回答した医師の勤務形態

年	回答人数 (人)	開業医 (%)	病院勤務医 (%)	その他 (%)
2001	412	63.8	27.7	8.5
2003	323	52.3	43.7	4.0
2005	229	47.2	46.7	6.1
2007	65	61.5	32.3	6.2

## 成績

1. 合併症のない中等症高血圧に対する第1選択薬 (図1)

CCBは4回の調査とも頻度は低下傾向には

\* 慶應義塾大学保健管理センター

あるものの第1位を続けていた。ACEIは第2位から下降し、一方、ARBは上昇し、2005年以後は第2位を続けていた。

## 2. 合併症のない中等症高血圧に対する2剤の併用(図2)

CCB+ACEIが2001年、2003年は第1位であったが、2005年からはCCB+ARBが第1位となり、2007年も同様であった。利尿薬の併用は少なかった。

## 考 察

### 第1選択薬

ESH-ESC2007は利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、CCB、ACEI、ARBを第1選択薬として推奨し、降圧薬の選択に際し薬価を効果や忍容性より優先すべきでないとしている。そして患者の危険因子のプロファイル、臓器障害の有無、心血管病、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、患者の好みを重視して治療することを勧めている。JSH2009はCCB、ARB、ACEI、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬を第1選択薬として推奨し、この中から降圧薬の効果、副作用、個別の患者状態、QOL、薬価などを総合的に考慮して主治医が選択するとしている。今回の結果はこれらのガイドラインに沿うものであり、これまでの調査結果と一致していた<sup>5), 6)</sup>。一方、2000年から2006年にかけての米

国のVeterans Health Administrationにおける調査では、ACEIが第1位、 $\beta$ 遮断薬が第2位、利尿薬が第3位、CCBは第4位、 $\alpha$ 遮断薬、ループ利尿薬について、ARBであった<sup>7)</sup>。

これは、米国で行われた大規模臨床試験、ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial)<sup>8)</sup>において、利尿薬、CCB、ACEIの各群において新規糖尿病の発症頻度には差があったが、5年間の観察期間の間では心血管病の発症頻度に大きな差がなかったことから、JNC (Joint National Committee) 7において利尿薬が第1選択薬とされたことも影響しているであろう<sup>9)</sup>。しかし、その後発表されたASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)<sup>10)</sup>では、CCB、ACEIを基礎薬とした治療のほうが、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬を基礎薬とした治療より心血管病予防効果がよかった。また、ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)<sup>11)</sup>においても、ACEI+利尿薬と比較して、ACEI+CCBでは心血管病予防効果がよかった。これらの結果は、利尿薬を第1選択薬とするJNC7などのガイドラインをよりflexibleな方向へと再考を促すものである<sup>12)</sup>。

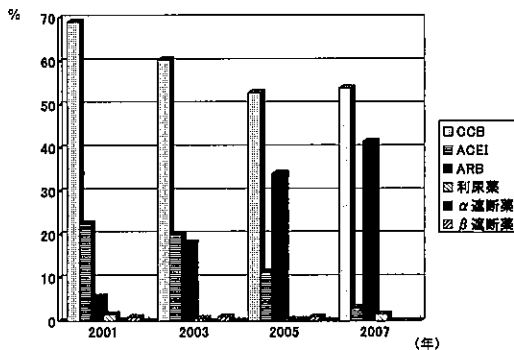


図1 合併症のない中等症高血圧に対する第1選択薬の変遷

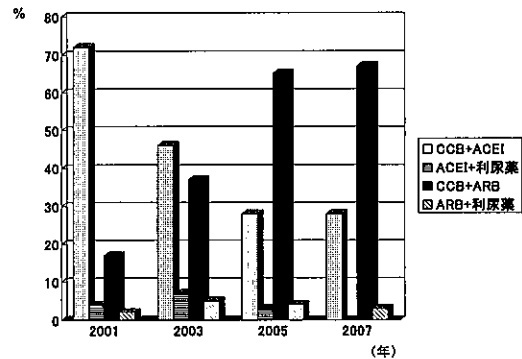


図2 合併症のない中等症高血圧に対する2剤の併用の変遷

## 2 剤の併用

ESH-ESC2007, JSH2009では, CCB+ARB, ARB+利尿薬, CCB+ $\beta$ 遮断薬, CCB+利尿薬, CCB+ACEI, ACEI+利尿薬が推奨されている。

ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH においてレニン・アンジオテンシン系阻害薬+CCB の併用の効果がよかったことは, 今回の調査結果で示された日本における実地臨床を支持している。

血圧のコントロールには併用療法を必要とすることが多いが, 薬剤数が多くなると服薬アドヒアランスが低下しがちである。合剤同士の比較を行った ACCOMPLISH では薬剤数が少なく, 血圧コントロールが可能であったが, 合剤により薬剤数が少なくなり, 処方単剤化されると服薬アドヒアランスは改善し, 血圧のコントロールは向上する。

ACEI+CCB の合剤と ACEI と CCB の単剤の併用療法の比較では, 服薬アドヒアランスに差があり (80.8%対73.8%), 合剤のほうが薬剤経済分析からも優位であったと報告されている<sup>13)</sup>。

ALLHAT の結果から, 利尿薬は薬価が低く, 利尿薬の有用性が繰り返し発表されてきたが, 最近報告された ALLHAT の薬剤経済分析<sup>14)</sup>によれば増分費用効果比 (ICER, incremental cost-effectiveness ratio) は利尿薬と比較し, CCB は48,400ドルであり, 治療の採用閾値の50,000ドル以下であり<sup>15)</sup>, さらに利尿薬で増加する新規糖尿病の治療も考慮すると, その金額は35,600ドルまで低下し, さらに費用効果的な治療であることが報告されている。また, ASCOT-BPLA の薬剤経済分析においても, ACEI と CCB の併用は費用効果的とされている<sup>16)</sup>。

日本ではレニン・アンジオテンシン系阻害薬として ACE 阻害薬より ARB が用いられることが多く, また併用療法として ARB+CCB の

併用が最も用いられているが, Markov モデルを用いたシミュレーションモデルによる包括的な高血圧生涯治療の費用対効果の検討では, 利尿薬は薬価が低いものの, 生涯治療においては必ずしも費用対効果的に優れるとはいえず, ARB+CCB が有用であることが示唆されている<sup>17)-20)</sup>。

## 総 括

1. 2001年から隔年に, 生涯教育講演会に参加した日本全国の医師を対象とし, 第1選択薬としての使用降圧薬とその併用内容に関するアンケート調査を実施した。
2. 合併症のない中等症高血圧に対する第1選択薬として, CCB は4回の調査とも頻度は低下傾向にはあるものの第1位を続けている。ACEI は第2位から下降し, 一方, ARB は上昇し, 2005年以後は第2位を続けている。
3. 合併症のない中等症高血圧に対する2剤の併用としては, CCB とレニン・アンジオテンシン系阻害薬の併用が好まれ, CCB+ACEI が2001年, 2003年では第1位, 2005年からは CCB+ARB が第1位となった。利尿薬の併用は少なかった。
4. これらの降圧薬使用, 併用療法はエビデンスに基づくガイドライン, 薬剤経済分析により支持されるものである。

## 文 献

- 1) Mancia G, et al: 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 25: 1105-1187, 2007
- 2) Ogihara T, et al: Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH2009). *Hypertens Res* 32: 1-107, 2009,
- 3) Saito I, et al: Trends in pharmacologic management of hypertension in Japan one year after the publication of the JSH 2000 guidelines.

- Hypertens Res 25: 175-178, 2002
- 4) 齊藤郁夫: 降圧薬の使用動向調査—2001年春, 秋, 2003年春の成績—. 慶應保健研究 23: 33-38, 2005
  - 5) Mori H, et al: Current status of antihypertensive prescription and associated blood pressure control in Japan. Hypertens Res 29: 143-151, 2006
  - 6) Saito I, et al: The use of olmesartan medoxomil as monotherapy or in combination with other antihypertensive agents in elderly hypertensive patients in Japan. J Clin Hypertens (Greenwich) 10: 272-279, 2008
  - 7) Furmaga EM, et al: National utilization of antihypertensive medications from 2000 to 2006 in the Veterans Health Administration: Focus on thiazide diuretics. J Clin Hypertens (Greenwich) 10: 77-778, 2008
  - 8) 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
  - 9) The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. JAMA 289: 2560-2572, 2003
  - 10) Dahlof B, et al: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 366: 895-906, 2005
  - 11) Jamerson K, et al: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 359: 2417-2428, 2008
  - 12) Chobanian AV: Does it matter how hypertension is controlled? N Engl J Med 359: 2485-2488, 2008
  - 13) Muszbek N, et al: The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature reviews. Int J Clin Pract 62: 338-351, 2008
  - 14) Heidenreich PA, et al: Cost-effective of chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril as first-step treatment for patients with hypertension: an analysis of the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) . J Gen Intern Med 23: 509-516, 2008
  - 15) 大久保一郎: 臨床経済学の基礎 (10). 日本公衛誌 55: 254-255, 2008
  - 16) Lindgren P, et al: Economic evaluation of ASCOT-BPLA antihypertensive treatment with an amlodipine-based regimen is cost effective compared with an atenolol-based regimen. Heart 94: e 4 - 9, 2008 Feb
  - 17) 齊藤郁夫, 他: 本態性高血圧症患者に対する降圧薬治療の薬剤経済分析. 臨床医薬19: 777-788, 2003
  - 18) Saito I, et al: Pharmacoeconomical evaluation of combination therapy for lifetime hypertension treatment in Japan. Jpn Med Assoc J 48:574-585, 2005
  - 19) Saito I, et al: Cost-utility analysis of antihypertensive combination therapy in Japan by a Monte Carlo simulation model. Hypertens Res 31: 1373-1383, 2008
  - 20) Saito I, et al: Cost-effectiveness analysis: Controlled-release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension—the ADVANCE Combi (ADalat CR and VALsartaN Cost-Effectiveness Combination) study. Hypertens Res 31: 1399-1405, 2008