

論文の内容の要旨

氏名：小川智弘

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：外来高血圧患者における降圧薬使用実態と診察時血圧との関連に関する研究

【緒言】

高血圧症は、心臓病や脳卒中などの重篤な合併症のリスクを高める。臓器および血管保護の観点から、主な対策として降圧治療が行われ、血圧値を目標以下に維持することが重要となってくる。一方、高血圧症としては自覚症状に乏しく、また治療が長期にわたること等から、血圧を目標値までコントロールし、適切にコントロールされた状態を維持するためには、臨床的惰性等の問題がある。また、日本では米国などに比べて血圧コントロール率が低いことが問題となっている。

血圧値を目標以下の適切な数値にコントロールするための高血圧の治療には、生活習慣の改善を含む非薬物療法と薬物療法がある。非薬物療法には減塩を中心として食事療法、運動、アルコール制限、肥満の改善、睡眠時無呼吸症候群に対する持続陽圧呼吸などが挙げられる。非薬物療法のみで目標以下の血圧値へ適切な管理が行えることは少なく、多くの患者において薬物療法が重要となってくる。しかし、近年、「治療目標が達成されていないにもかかわらず、適切に治療を強化しない」いわゆる臨床的惰性が問題となっている。

高血圧症の薬物療法には、カルシウム拮抗薬（calcium channel blockers : CCBs）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blockers : ARBs）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensin-converting enzyme inhibitors : ACEI）、 β 遮断薬（beta-blockers : BETA）、利尿薬（diuretics : DIU）などの様々なクラスの降圧薬が用いられる。降圧治療は日常診療においても最も多く目にする薬物療法の一つであるが、患者毎に薬剤の反応が異なる。より良い高血圧症の管理のためには患者ごとに薬剤の適切な選択が行われる必要がある。目標以下の血圧値が単剤で達成できることは少なく、大多数の患者は降圧薬を2剤以上併用することが多い。日本では、高血圧の治療指針として日本高血圧学会により2019年に高血圧治療ガイドライン（JSH2019）が公表されている。従前のガイドラインと比較して、降圧目標がより厳しくなっており、今後さらなる血圧コントロールが必要となっている。しかしながら、JSH2019の公表以降、血圧コントロール率および薬剤使用実態に関する報告はほとんどなされていない。また、日本人の薬剤使用実態に関する報告はなされていても、使用実態と処方時の血圧値を関連付けた研究の報告はない。

そこで本研究では、日本人の外来患者における降圧薬の使用実態と診察時血圧の関係を明らかにするため、後ろ向きコホート研究として本態性高血圧症想定群とその他合併症とに分けて、第1章では各種降圧薬の使用状況を調査した。また、第2章では各種降圧薬について診察時血圧への影響を比較した。さらに、得られた薬剤使用実態と診察時血圧との関連から、薬物療法における臨床的惰性がどのような形で現れているかを検討した。

第1章

外来高血圧症治療における薬剤使用実態の検討

日本における血圧コントロール率は海外と比較して良好とは言えず、JSH2019公表後の降圧薬の使用実態に関する報告はほとんどない。本研究では日本人の外来高血圧患者に対する高血圧治療における薬剤の使用実態を把握することを目的とした。

方法

2020年の6月1日から7月31日までに関越病院を外来受診し、高血圧症に対する薬物治療が実施されている患者で、20歳以上、性別不問とした。また、血圧値等に影響を与えると想定される患者は本調査の対象外とした。リスク毎に血圧のコントロールに差があることがすでに知られているため、合併する病態毎に冠動脈疾患合併群（withCVD群）・脂質異常症合併群（withDL群）・糖尿病合併群（withDM群）およ

び合併症を持たない本態性高血圧想定群 (pHT 群) に分け、降圧薬の使用実態を調査した。連続変数については Kruskal-Wallis 検定と post hoc Steel 検定にて pHT 群と他の群を比較し、カテゴリー変数については Fisher's exact 検定にて群間の比較をした。 $p < 0.05$ の場合、統計的に有意であると判断した。本研究は、日本大学薬学部 (承認番号; 19-016) および社会医療法人社団 新都市医療研究会 [関越] 会 関越病院 (承認番号; 2019-006) の倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

結果

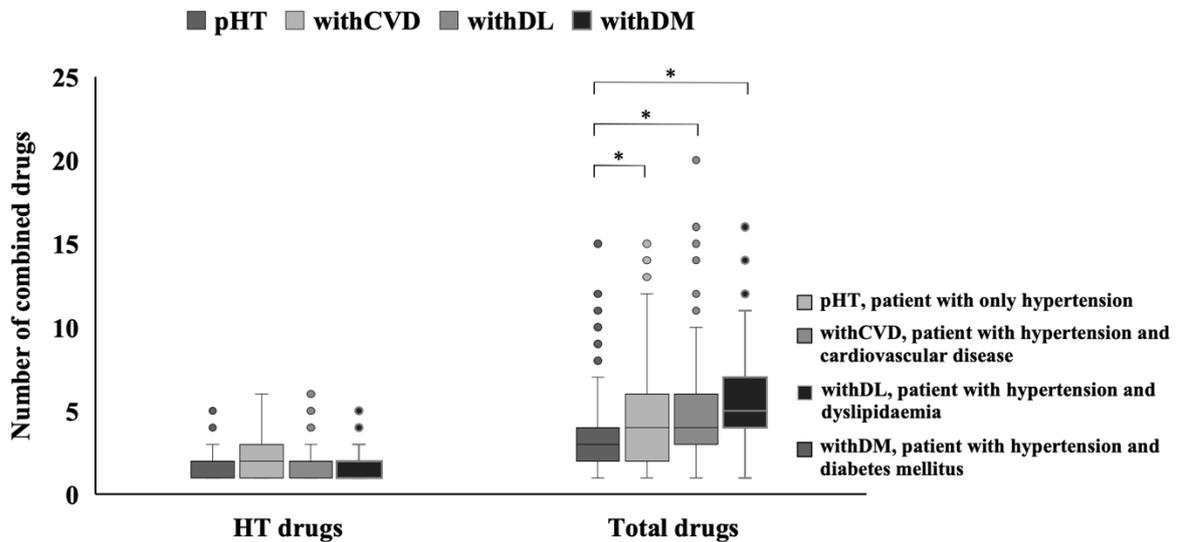


図1 降圧薬の使用数および併用している全ての薬剤数 *: $p < 0.05$ vs pHT

観察期間内に高血圧治療薬が処方された患者 4,355 名のうち 2,537 名の患者を解析対象とした。さらに病態ごとの群分けによって、withCVD 群($n=149$), withDL 群($n=234$), withDM 群($n=126$), pHT 群($n=362$)に割り付けた。その結果、年齢および性別に群間で有意な差は認められなかった。群毎の降圧薬の使用数 (HT drugs) と併用している全ての薬剤数 (Total drugs) を図 1 に示す。HT drugs は群間に有意な差を認めなかったが、Total drugs は pHT 群と比較して他の withCVD 群, withDL 群および withDM 群で有意に多かった。

また、各群における降圧薬の種類毎の処方率を示す (図 2)。pHT 群と withDL 群・withDM 群では処方傾

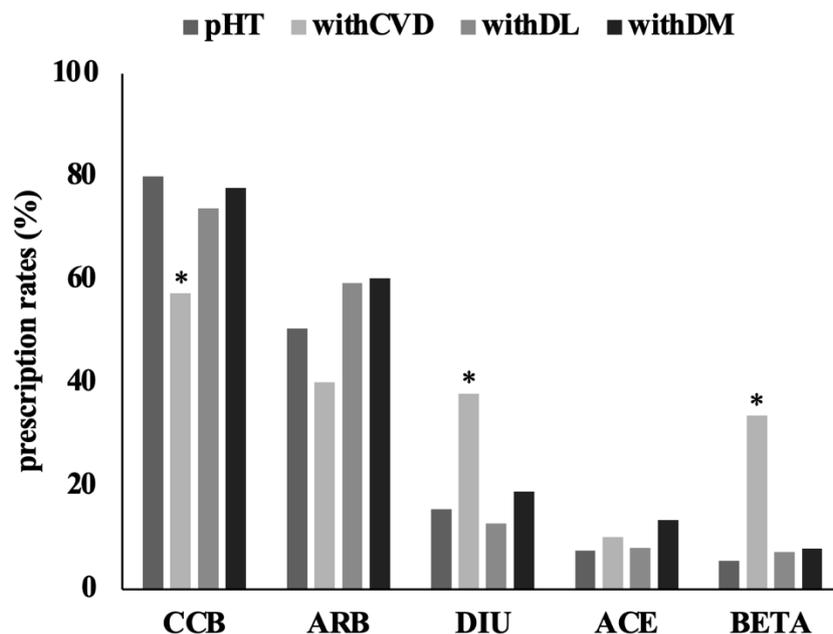


図2 降圧薬の種類毎の処方率 *: $p < 0.05$ vs pHT

向に有意な差はなく、最も処方されているクラスから CCB, ARB, DIU, ACEI, BETA の順であった。一方、withCVD 群と pHT 群で比較すると、withCVD 群で CCB の処方率が有意に低く、代わりに DIU と BETA の処方率が有意に高くなっていた。

単剤の傾向と同様に withCVD 群は pHT 群より、2 剤の併用使用についても CCB と ARB の処方率は低く、CCB と DIU および ARB と DIU の併用が多くなっていた。

各薬剤の使用されている投与量を、個々の薬剤の最大用量から計算した治療強度を用いて比較したところ、pHT 群と withCVD 群において DIU の治療強度が pHT 群と比較して高くなっていた。

考察

本研究では、高血圧治療中の患者へ用いられている薬剤の使用数は平均 2 剤程度であり、合併症の有無や種類によって分けた群間に差は検出されなかった。薬剤種については JSH2019 で同じ第一選択薬として位置付けられている薬剤の使用状況に偏りがあることが示唆された。さらに、リスクの異なる本態性高血圧症想定群と冠動脈疾患合併群において処方薬剤の選択と使用用量に違いがあることが示唆された。

第 2 章

外来高血圧症治療の使用薬剤と診察時血圧との関連の検討

第 1 章において得られた各群における薬剤の使用実態の違いと診察時血圧との関連を明らかにする目的で、降圧薬処方時の診察血圧の検討を行なった。

方法

第 1 章と同様の患者集団を対象に、2020 年の 6 月 1 日から 7 月 31 日までの間の調査期間中に測定されている最新の診察時血圧として収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP) および脈拍数を収集した。調査対象の医療機関にて稼働している電子カルテから被験者データの抽出を行った。さらに、収集した SBP および DBP を用いて各患者の年齢や合併症を考慮し JSH2019 において求められている目標血圧の達成および未達成を判定した。収縮期血圧の目標達成度 (SBP achievement)、拡張期血圧の目標達成度 (DBP achievement) の両方を達成している患者を総合目標達成度 (Total achievement) とした。連続変数については Kruskal-Wallis 検定と post hoc Steel 検定にて pHT 群と他の群を比較し、カテゴリー変数については Fisher's exact 検定にて群間の比較をした。p<0.05 の場合、統計的に有意であると判断した。

結果

pHT 群と比較して withCVD 群で SBP が有意に低かった。その他の群間および DBP と心拍数において有意な差は検出されなかった。さらに、目標血圧の達成率については、withCVD 群において達成率が高い傾向にあるものの、有意な差はなかった (表 1)。

表 1 診察時血圧と JSH2019 目標血圧達成率

	pHT (n=362)	withCVD (n=169)	withDL (n=234)	withDM (n=126)
SBP, median [IQR] (mmHg)	137[127-150]	134[123-144] *	137[128-148]	137[129-147]
DBP, median [IQR] (mmHg)	77[67-84]	75[67-83]	75[66-83]	76[67-84]
Heart rate, median [IQR] (beats/min)	77[68-86]	75[67-85]	76[68-84]	79[71-89]
SBP achievement (%)	136 (37.6%)	68 (40.2%)	81 (34.6%)	42 (33.3%)
DBP achievement (%)	237 (65.5%)	112 (66.3%)	171 (73.1%)	79 (62.7%)
Total achievement (%)	120 (33.1%)	64 (37.9%)	71 (30.3%)	37 (29.4%)

* : p<0.05 vs pHT

考察、

冠動脈疾患合併群において血圧値が低いという結果は、これまでに本邦で報告されたものと同様であった。血圧の達成度に有意な差が認められなかったことは合併症があるため治療目標が異なるためと考えられる。一方で、群を問わず血圧の達成度から、全体の半数以上の患者において目標が達成されていないため、なんらかの形で臨床的惰性があることが示唆された。言い換えると、冠動脈疾患群において血圧値が低

いことは、そのリスクを重くみた処方医が臨床的惰性に対して抗い得られた結果と考えられる。実際に、海外では、腎不全や心不全の有無が臨床的惰性の有無と逆相関することが報告されており、高リスク群では十分な管理が行われやすいことが示唆された。

第1章の結果を考慮すると、全体として臨床的惰性が発生している環境下において、冠動脈疾患合併群は合併症のない高血圧症群と比較して、使用されている薬剤の数には差がないものの、使用している薬剤の種類と用量が利尿剤を中心に異なり、血圧値が有意に低くなることがわかった。すなわち、臨床的惰性が利尿薬の適切な使用を妨げる形で生じている可能性が示唆された。冠動脈疾患群においては、この利尿薬の回避性を超えて、処方医が血圧目標を達成するために行った処方行動の結果であると考えられる。これらことは、血圧治療患者のコントロール率が高いカナダ、米国、ドイツにおいて利尿薬の使用率が上位にあることから裏付けられる。合併症のある高血圧症群では高血圧単独群に比べ治療薬が増えるため、使用薬の総数が多くなっているにもかかわらず、降圧薬の数は全群で有意な差がなく、高血圧単独の群と比較して、血圧値が高くなることはなかった。別の観点からは、冠動脈疾患群で認められたように、降圧薬の数が同じでも血圧値に差があることから、適切な薬剤選択や増量により血圧値が低下する可能性があり、血圧コントロールに関して薬剤選択及び増量が重要であることが示唆された。

【総括】

本研究では、後ろ向きコホート研究によって得られた日本人外来患者における降圧薬の使用実態と診察時血圧との関連から、薬物療法における臨床的惰性が利尿剤の使用率や用量という形で現れている可能性を示唆した。本研究の成果は、高血圧症患者の薬物療法を行う上で重要な知見を示しており、前向きコホート研究等によるさらなる対策を行うことで、世界的に遅れをとっている血圧管理の改善に寄与すると考える。