

学位論文

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

小川 智弘

2023

目次

序章.....	1
第1章 外来高血圧症治療における薬剤の使用実態の検討	4
第1節 目的.....	4
第2節 方法.....	4
第3節 結果.....	7
第4節 考察.....	14
第5節 小括.....	16
第2章 外来高血圧症患者の使用薬剤と診察時血圧との関連の検討	17
第1節 目的.....	17
第2節 方法.....	17
第3節 結果.....	18
第4節 考察.....	20
第5節 小括.....	22
総括.....	23
引用文献.....	25
略語一覧.....	28
基礎となる原著論文	29
謝辞.....	30

序章

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^{1,2)}。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、高血圧は自覚症状に乏しく、根本治療ではなく対処療法として治療が長期にわたることなどから、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に維持することは臨床でよく散見される。また、近年の報告によると、日本はカナダ・ドイツ・韓国・アメリカなどに比較して血圧の治療を行っている患者が目標血圧以下である状態を表す、血圧コントロール率が低いことが指摘されており、問題となっている³⁾。

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。中でも減塩を含む生活習慣の改善については非常に有用であり、高血圧症患者に限らず高い血圧値のほぼすべての患者に対して薬物療法より先に推奨されている⁴⁾。しかしながら、非薬物療法は生活習慣の是正をその主体とするため、効果や持続性の観点からも、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い。このため、多くの患者において薬物療法が重要となってくる。

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 : ACE), 利尿薬 (diuretics : DIU), β 遮断薬 (beta-blockers : BETA) などの様々なクラスの薬剤が用いられる。高血圧症に対す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。より良い血圧の管理を行う上では薬剤の適切な選択が行われる必要がある⁵⁾。日本では高血圧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⁶⁾。JSH2019 では、特に積極的な適応の無い場合の降圧薬の第一選択としては、CCBs, ARBs, ACE, DIU が挙げられている⁶⁾。脳血管障害の予防を目的とした場合、薬剤種による効果よりも降圧度の大きさに予防効果が比例することが大規模臨床試験のメタ解析からも示されている^{7,8)}。このため血圧管理率の向上を行う上では、薬剤種によらず患者にあった降圧度の高い薬剤が選択される必要がある。また、薬物療法として目標の血圧を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^{9,10)}。従前のガイドラインと比較して、JSH2019 は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限定的な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。

さらに、近年高血圧症の実臨床では、『降圧目標値よりも血圧値が高いにもかかわらず、治療を強化せずに様子を見る』という、いわゆる「クリニカルイナーシャ (臨床的惰性)」が問題視されている。アメリカの報告ではクリニカルイナーシャを引き起こす原

因は多岐にわたるが、医療従事者に関連する要因/患者に関連する要因/医療システムに関連する要因などに分類されている¹¹⁾。そして、クリニカルイナーシャへの対策には、医師の教育、患者の教育、外来血圧モニタリング、薬剤師主導のカウンセリングなど様々があるが、メタ解析から何らかの介入を施すことで大幅な血圧コントロールの改善がされることが報告されている¹²⁾。実際、日本国内の調査によると、2016年では降圧剤を服用している男性の約40%、女性の約45%しか140/90以下にコントロールされていないことから日本の高血圧治療においてもクリニカルイナーシャが問題と考えられる¹³⁾。

そこで本研究では、最新のガイドライン公表後の2020年における総合病院の高血圧外来患者を対象に、診察室血圧値と薬剤使用実態に着目した。具体的には、後方視的観察研究として、本態性高血圧症想定群とその他合併症群に分けて、第1章では各種薬剤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係から、薬物療法におけるクリニカルイナーシャがどのような形で現れているかを検討した。

本研究は臨床現場における高血圧薬物療法におけるクリニカルイナーシャの詳細を明らかにすることで、より良い血圧管理に寄与し今後の高血圧症治療戦略および方向性を論じるものである。

第1章 外来高血圧症治療における薬剤の使用実態の検討

第1節 目的

日本における高血圧症治療の血圧コントロールは海外と比較して決して良好とは言えず、JSH2019 公表後における薬剤の使用実態調査の報告もほとんどない。そこで本章では、日本人の外来高血圧症患者に対する降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。

第2節 方法

第1項 患者選択

対象は、2020年の6月1日から7月31日までに社会医療法人社団新都市医療研究会〔関越〕会 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、以下のいずれかに抵触する患者は本調査の対象外とした。二次性高血圧(腎性、内分泌性、心臓・血管性、神経性、妊娠中毒症、外因性、悪性)の患者、1型糖尿病の患者、家族性脂質異常症の患者、二次性脂質異常症(腎性、内分泌性、神経性、糖原病性、妊娠・閉経、リポジストロフィ)の患者、透析治療中の患者、調査に対し情報の提供を希望しない患者、主治医が医学的根拠から調査に不適切と判断した患者。

第2項 調査項目

性別、年齢、脂質・耐糖能異常以外の合併症、糖尿病・脂質異常症・心疾患・脳血管疾患の家族歴の有無、調査期間中に外来処方され継続して服用している薬剤を調査した。ただし、臨時で服用しているものは除いた。調査期間中に複数回処方されている場合は定期的に処方されている最新のものを採用した。降圧薬は薬効群に統合し、用量は各薬剤の医療用医薬品添付文書に記載のある最大用量を治療強度 100%とした。調査対象となる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を抽出し、実施医療機関内にて連結可能匿名化を行い、日本大学薬学部 医薬品評価科学研究室にて集計・解析を行った。

第3項 群分け

リスク毎に血圧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、選択された患者を患者の既往歴および併用薬から群分けを行った。冠動脈疾患合併群 (withCVD 群)として、高血圧症治療と冠動脈疾患のみ合併がある患者群。脂質異常症合併群 (withDL 群)として、高血圧症治療と脂質異常症のみ合併、あるいは脂質異常症治療薬の併用がある群。糖尿病合併群 (withDM 群)として、高血圧症治療と糖尿病のみ合併、あるいは経口・注射抗糖尿病薬の併用がある群。本態性高血圧症想定群 (pHT 群)として、他のいずれの群に該当する疾患がなく、高血圧症治療のみを行っている想定される群。以上 4 群とし、比較検討を行った。

第4項 統計解析

連続変数は中央値と四分位範囲 (inter-quartile range : IQR) で示し, カテゴリー変数は数値と百分率 (%) で示した。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。全ての解析は EZR¹⁴⁾を用いて行なった。

第5項 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理的指針に従い, 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得て実施した。

第3節 結果

第1項 患者背景

観察期間内に降圧薬が処方された患者 4,355 名のうち, 20 歳以下(n=2), 二次性高血圧患者(n=907), 1 型糖尿病患者(n=456), 家族性脂質異常症患者(n=5), 二次性脂質異常症患者(n=179)および透析患者(n=84)に患者相当する 1,633 名は解析から除外され, 2,537 名の患者が解析対象となった。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(図 1)。

割り付けられた各群の年齢・性別などの患者背景を表1に示す。年齢および性別に群間で有意な差は認められなかった。

第2項 薬剤併用数

群毎の高血圧症治療薬の使用数(HT drugs)と併用している全ての薬剤数(Total drugs)を図 2 に示す。HT drugs は群間に有意な差を認めなかったが, Total drugs (中央値[IQR])は pHT(3.0[2.0-4.0])と比較して他の withCVD 群(4.0[2.0-6.0]), withDL 群(4.0[3.0-6.0])および withDM 群(5.0[4.0-7.0])で有意に多かった。

第3項 各クラスの降圧薬処方率

図 3 に群毎の高血圧症治療薬の各クラスの処方率を示した。最も処方されているク

ラスから CCB>ARB>DIU>ACE>BETA であった。pHT 群と withDL 群・withDM 群では処方傾向に有意な差はなかった。しかし、pHT 群と withCVD 群を比較すると、CCB で pHT 群(80.1%)と withCVD 群(57.4%)となり処方率が有意に低くなっていた。逆に DIU で pHT 群(15.5%)と withCVD 群(37.9%), BETA で pHT 群(5.5%)と withCVD 群(33.7%)であり、処方率が有意に高くなっていた。

また、JSH2019 で推奨されている 5 つの併用パターンについての処方率を図4に示した。最も頻度の高い併用パターンは CCB・ARB であった。また、単剤の傾向と同様に pHT 群と withCVD 群において CCB・ARB の処方率が低く(41.4% vs 26.6%), DIU が組み合わせとして含まれている CCB・DIU(7.7% vs 18.3%)および ARB・DIU(6.1% vs 13.6%)の併用が多くなっていた。

第4項 各クラスの降圧薬使用強度

個々の薬剤の最大用量から計算された治療強度を降圧薬のクラス毎にまとめ、使用されている用量を図5に示した。すべての種類の薬剤および群において、中央値が50%以下であった。pHT 群と withDL 群・withDM 群では治療強度に有意な差はなかったが、DIU の治療強度は pHT 群(12%[12%-28%])と比較して withCVD 群(38%[25%-75%])で有意に高くなっていた。

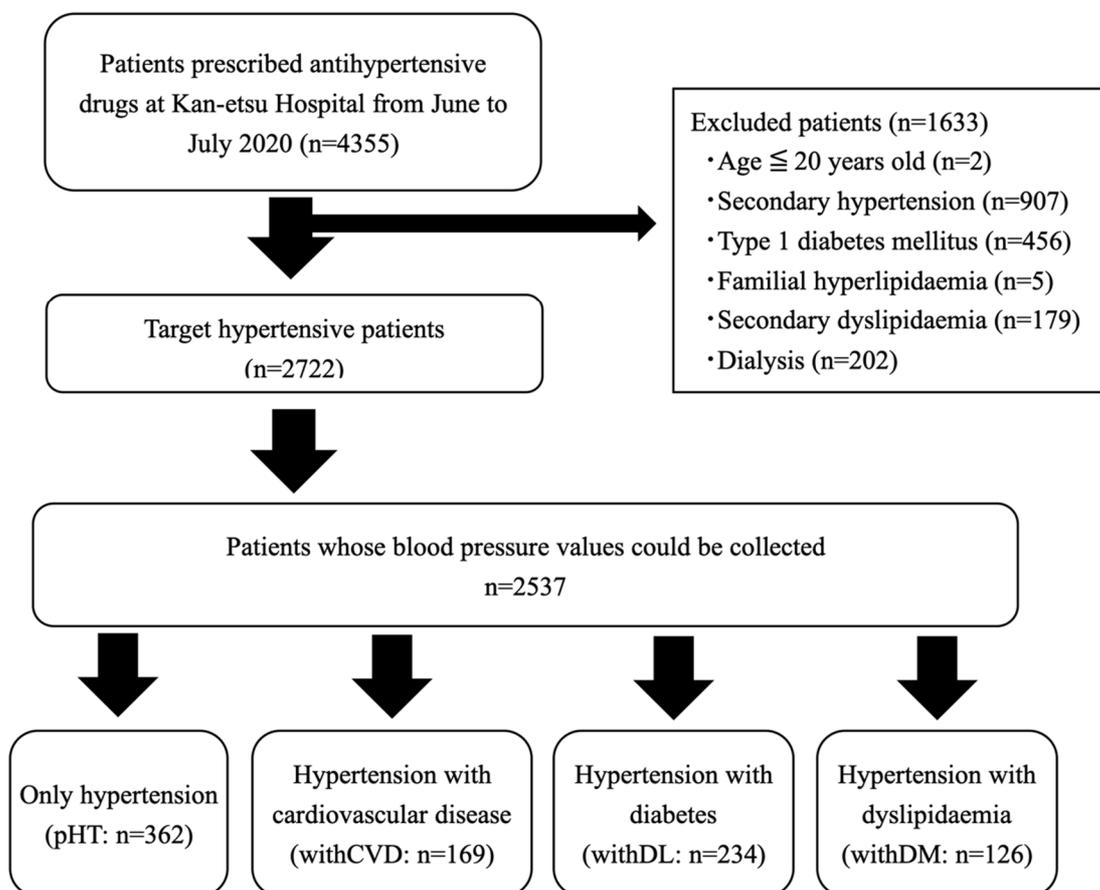


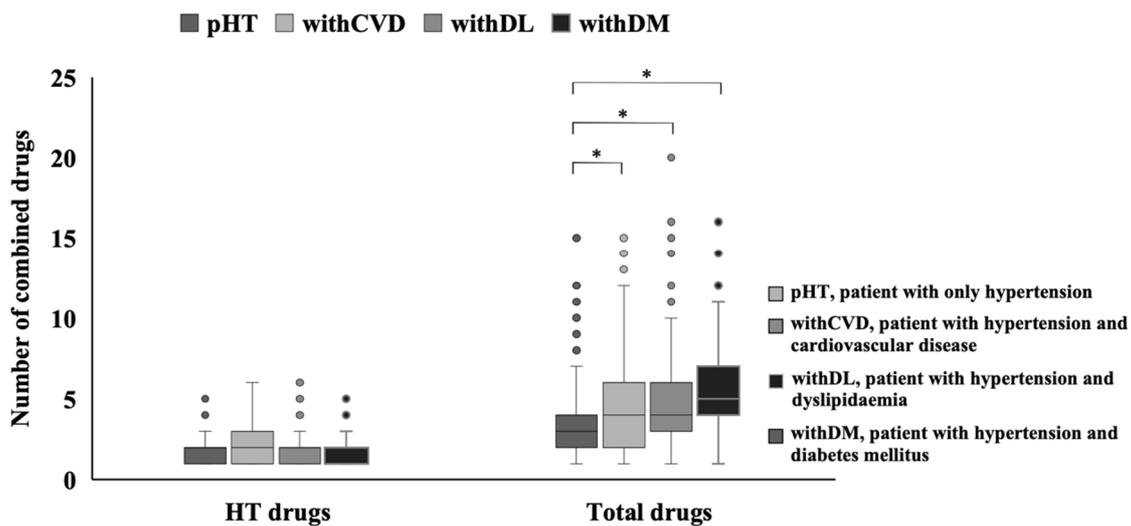
図 1 患者選択フロー

表 1 患者背景

	pHT (n=362)	withCVD (n=169)	withDL (n=234)	withDM (n=126)
Males (%)	236 (65.2%)	109 (64.5%)	136 (58.1%)	89 (70.6%)
Age, median [IQR] (years)	72[64-79]	74[67-80]	73[68-78]	73[65-78]
Number of coronary artery disease	0.0[0.0-0.0]	1.0[1.0-1.0]	0.0[0.0-0.0]	0.0[0.0-0.0]
Number of dyslipidemia drugs	0.0[0.0-0.0]	0.0[0.0-0.0]	1.0[1.0-1.0]	0.0[0.0-0.0]
Number of diabetes drugs	0.0[0.0-0.0]	0.0[0.0-0.0]	0.0[0.0-0.0]	2.0[1.0-2.8]

Continuous variables are expressed as median [interquartile Range].

Categorical variables are expressed as frequencies (percentages).



⊠ 2 Number of combined drugs. HT drugs are the number of concomitantly used antihypertensive drugs. Total drugs are the number of all drugs the patient was taking concomitantly. *: $p < 0.05$ vs pHT post hoc Steel test

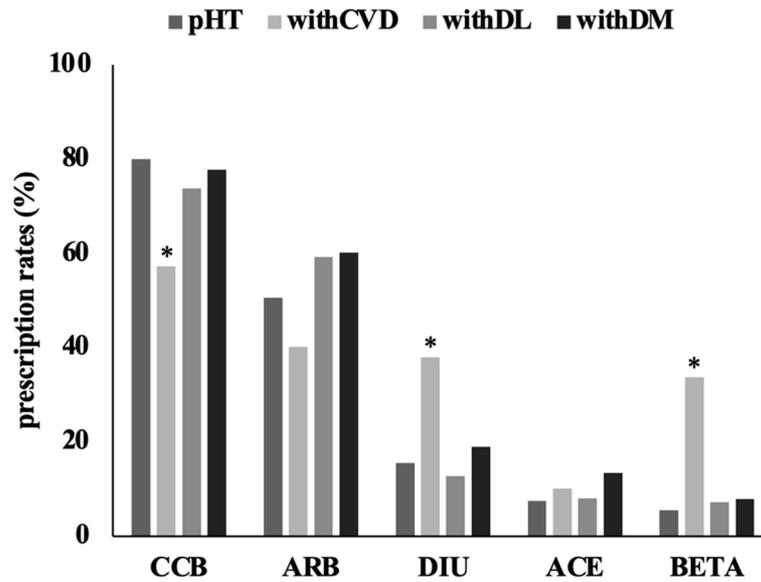


Figure 3 Prescription rates for antihypertensive drug classes. CCB, calcium channel blocker; ARB, angiotensin II receptor blocker; ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitor; BETA, β -blocker; and DIU, diuretic. *: $p < 0.05$ vs pHT Fisher's exact test.

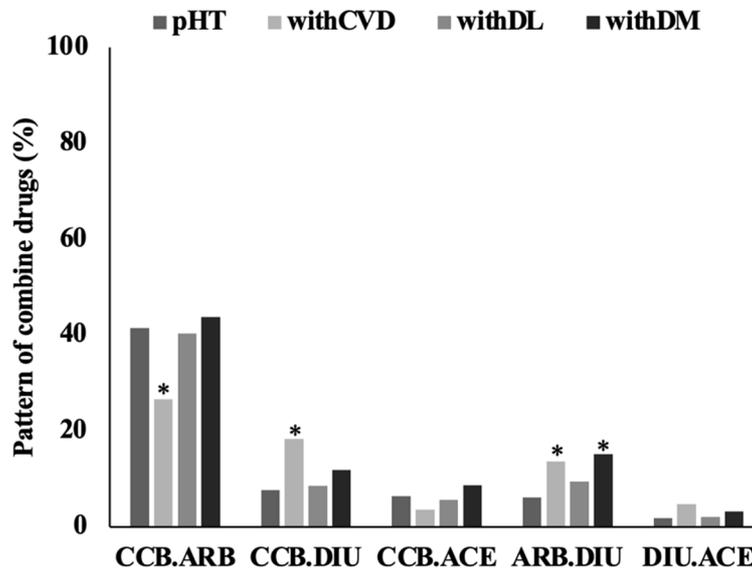
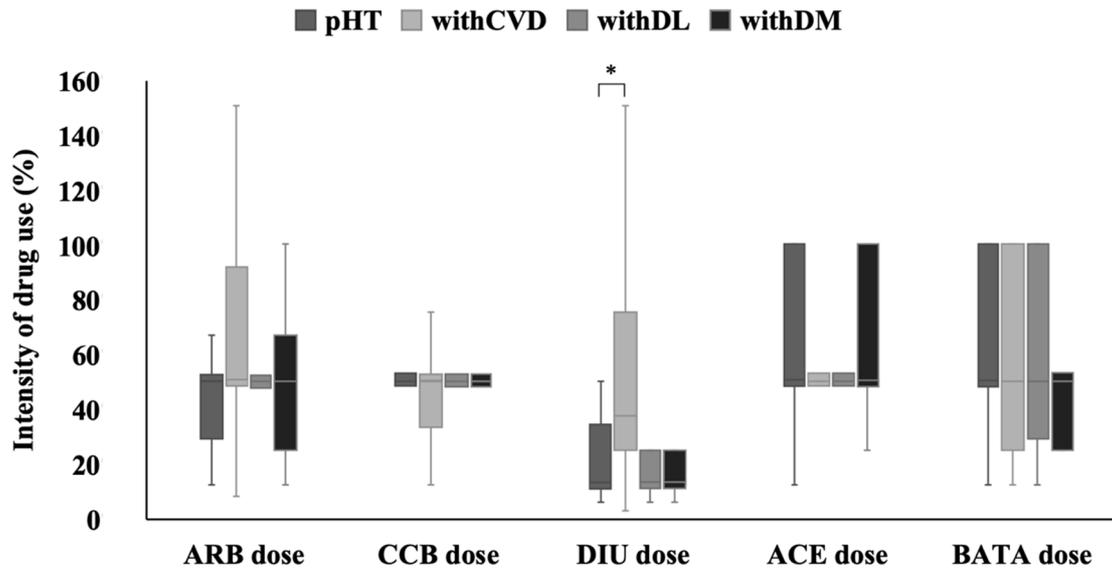


Figure 4 Pattern of combined drugs. Combination patterns mainly recommended by JSH2019. *: $p < 0.05$ vs pHT Fisher's exact test.



⊗ 5 Drug use intensity. Drug use intensity was defined as 100% of the maximum Pharmaceuticals and Medical Devices Agency-approved dose for each individual drug. Then, drug use intensity was calculated and averaged for each drug used by individual patients. *: $p < 0.05$ vs pHT post hoc Steel test

第4節 考察

本研究は後ろ向き観察研究として、JSH2019 公表後の 2020 年 6-7 月における降圧薬の使用実績を評価した。降圧薬としての使用数はどの群においても差は検出されなかったことから、合併症の有無で降圧薬の数による治療に差がないことが示唆された。また、使用されている降圧薬の数は 2 剤程度だったことから、JSH2019 で推奨されているように、1 種類の降圧剤を増量するのではなく、単剤療法後に 2 種類目の薬剤を投与しており、多くの患者において併用療法の段階に達していることが示唆された。一方、総併用薬剤数が pHT 群と比較してその他の全ての群において多くなっていたことについては、その増加幅が合併症の治療薬数とほぼ一致しているため、合併症による薬剤の増加が、総併用薬数に影響していることが考えられた。別の観点で考えると、併用薬数と降圧治療については、併用薬の数が増えるほど難しくなることが報告されており¹⁵⁾、総併用薬数の多い合併症群においては高血圧の治療も難しい状態であったことが示唆される。

withCVD 群以外において、各クラスの降圧薬の処方率は以前に報告されている国内文献と同様と考えられた¹⁶⁾。JSH2019 において、DIU は ABR や CCB にならび第一選択薬であるが、本研究においては CCB 処方率が最も高く、次いで ARB の処方率が高くなっており、一方の利尿薬は使用率が非常に低く、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と示唆された。これは、JSH2019 が公表される前の傾向と変わっていない。興味深いことに、日本における降圧薬を分析し

た研究では、利尿薬の使用率の低さが日本人の血圧コントロール率の低さの要因であることが示唆されている¹⁷⁾。一方で withCVD 群は pHT 群と比較して処方率が異なっており、合併症というリスクが異なる群で臨床医が処方する傾向に違いがあることが示された。

薬物治療強度については、最高用量から考えて全ての群およびクラスにおいて中央値が 50%以下となっており、多くの患者で薬物治療強度を上昇させる余地がある状態であったと考えられる。中でも、ACE については日本において承認時用量が海外と比較して少なく導入されていることを考えると、ACE の薬物治療強度はコントロール率改善のために検討する余地があると考えられた。一方で、withCVD 群では pHT 群と比較して DIU の治療強度が高くなっていることから、薬剤の種類を選択と同様に合併症というリスクが異なる群においてよりリスクが異なる群で臨床医が処方する利尿剤の用量が多くなる傾向があることが示された。

本研究で得られた知見は、新しいガイドラインのもとで実際に外来患者に処方されている薬剤の実態を示し、高血圧症の治療における有用性は高いものとする。一方で本研究の限界は、血圧には変動があるため処方傾向にも血圧変動が生じることが考えられるが夏季のみ実施されたものであり、冬季に同様の結果が得られるかどうかは不明である。また、本研究は単一施設による後ろ向きコホート研究であることから、得られた薬剤使用実績が即ち問題点であるとは述べられない。さらに、観測データに血圧値が含まれていないため、得られた使用実態がガイドライン等で求められている血圧値に対してどの程度であるか等进行评估することができなかった。本研究の有用性

を確認するには今回の結果に対応する血圧値との関係を調査検討する必要があると考えられた。

第5節 小括

本章では、薬剤使用実績の面から検討を行った。傾向として、降圧薬の各クラスの処方傾向に偏りがあることが示唆された。特に、利尿薬の処方率が低く、処方されていたとしても低用量で用いられていることが考えられる。リスクの違いにより、薬剤の選択および用量の強度に違いがあることは、目標としてあるはずの血圧値に対するアプローチが異なっている可能性があり、血圧値次第では薬物療法における臨床的インナーシャに関連している可能性が示唆された。

次章では、薬剤の使用実態が実際の血圧値および目標血圧の達成状況とどのような関係にあるかを検討するために、降圧薬処方時の診察時血圧と目標血圧達成率の検証を行った。

第2章 外来高血圧症患者の使用薬剤と診察時血圧との関連の検討

第1節 目的

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の関連を明らかにする目的で、降圧薬処方時の診察時血圧の検討を行った。

第2節 方法

第1項 診察時血圧の収集

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(systolic blood pressure: SBP)、拡張期血圧(diastolic blood pressure: 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(systolic blood pressure achievement : SBP achievement)、拡張期血圧の目標達成度(diastolic blood pressure achievement: 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。

第2項 統計解析

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。全ての解析は EZR¹⁴⁾を用いて行った。

第3項 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理的指針に従い、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得て実施した。

第3節 結果

pHT 群と比較して withCVD 群で SBP が有意に低かった(表 2)。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 2)。

表 2 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%)

Continuous variables are expressed as median [interquartile Range].

Categorical variables are expressed as frequencies (percentages).

* $p < 0.05$ vs pHT post hoc Steel test.

Patients whose blood pressure values were below the target blood pressure in JSH2019 were defined as having achieved the treatment goal. SBP, systolic blood pressure; and DBP, diastolic blood pressure.

第4節 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¹⁸⁾。血圧の達成度に有意な差が認められなかった要因として、合併症があるため治療目標が厳しく、異なることが挙げられる。一方で、群を問わず血圧の達成度から、日本の調査で報告された血圧の達成率(約 40%)と同等と考えられた¹³⁾。クリニカルイナーシャとは、「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こと」と定義されている¹⁹⁾。また、JSH2019 にも記載があるように、クリニカルイナーシャは「難治性・治療抵抗性高血圧の原因を精査しない」ことを意味する診断イナーシャ (Diagnostic inertia)と「高血圧であるにもかかわらず治療を開始しない、または、ガイドラインで示されている降圧達成目標値よりも高いのにもかかわらず、治療を強化せずそのまま様子を見ること」を意味する治療イナーシャ(Therapeutic inertia)が含まれている。本研究において、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、明らかな治療イナーシャが生じていることが示唆された。治療イナーシャが生じている中で、冠動脈疾患合併群において血圧値が低いことは、そのリスクを重く考えた処方医がクリニカルイナーシャ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²⁰⁾、冠動脈合併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、本研究は全体としてクリニカルイナーシャが発生してい

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、本研究における冠動脈疾患合併群における血圧の有意な低下は、利尿薬の適切な使用を阻むクリニカルイナーシャを超えて、処方医が目標血圧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とができる。クリニカルイナーシャに対する抵抗の一形態が、利尿剤の使用量の増加と関連している可能性が示唆された。確かに、ARB や CCB は生活習慣への影響がある副作用が少ないため、排尿回数の変化を伴う利尿薬に比べ治療に導入しやすい。一方、利尿薬は脱水や、特にチアジド系利尿薬では耐糖能への影響から、アドヒアランスが低く、長期間のフォローアップが必要であることが報告されている²¹⁾。利尿薬が第一選択薬であるにも関わらず低い処方率は、日本では特に「利尿剤の回避性」が高く目標達成の妨げとなっている可能性が考えられた。この考察を裏付けるように、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が報告されている^{22~24)}。

合併症のある高血圧症群では高血圧単独群に比べて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が重要であることが示唆された。さらに、薬剤使用用量についても、増量の余地があり

冠動脈疾患群で認められたように、適切な増量により血圧値が低下する可能性があり、適切に増量することが血圧コントロールにとって重要であることが示唆された。

本研究における限界はいくつか考えられる。まず本研究は単一施設による後ろ向きコホート研究であることから、結果をより一般化するため多施設にて前向きの検討を行う必要がある。また、第1章と同様に季節変動を考慮する必要があり、診察時血圧を使用していることから家庭血圧との違いによる交絡の可能性もある。精密なイナーシャの検討のためには新規使用者と継続使用者による交絡の可能性についても考慮する必要がある。さらに、主に治療者側の視点での研究であり、降圧薬の実際の使用状況を考慮するため患者アドヒアランス等を検討する必要がある。

第5節 小括

本章では、第1章で得られた薬剤使用実態のある患者集団において診察時血圧を収集し、薬剤使用実態と診察時血圧との関係を検討した。得られた結果から、対象とした患者集団において半数以上の患者において目標血圧が達成されていないことから、治療イナーシャが発生していることが示唆された。また、冠動脈疾患合併群の血圧値が有意に低いことから、治療イナーシャに対して抗い血圧値を下げたと考えられる。第1章の薬剤使用実態から、利尿剤の使用が適切に多くなることで血圧値がより低くなることが示唆された。得られた結果から、血圧管理に対して利尿剤の適切な使用を再考する必要性について示すことは、今後の血圧管理に対して有益であると考えられる。

総括

本研究では、世界的に遅れをとっている高血圧症患者の血圧管理を改善するために、薬剤使用実態と診察時血圧から血圧管理の薬物療法に対する臨床的インナーシャの実態の把握を行った。

第 1 章では、合併症で分けた患者群ごとに薬剤の使用実態について検討を行った。合併症によって降圧薬の使用剤数に差はないものの、本来同じ第一選択薬であるはずの薬剤種間で使用頻度に差があり、利尿剤を避けるように使用薬剤の選択に偏りがあることが示唆された。また、この偏りの傾向は冠動脈疾患合併群においては、高血圧治療単独群と比較して小さくなっていると考えられた。第 2 章では、同じ患者群から診察時血圧を得て、血圧値と薬剤使用実態との関連を検討した。得られた血圧値から対象患者の半数以上が目標血圧以上となっており、治療インナーシャが発生していることが示唆された。また、冠動脈疾患合併群は高血圧症治療単独群と比較して収縮期血圧が低くなっていたことから、利尿剤の回避を超えて利尿剤を使用したことで血圧値が下がったと考えられた。

総じて、高血圧治療の薬物療法における臨床的インナーシャは本来ガイドラインで第一選択薬として挙げられている利尿剤が適切に選択されていないという点と、その後の併用薬を患者の降圧度に応じて見直し利尿剤の含まれている併用パターンへと切り替えるという点、あるいは利尿剤の増量という点において生じている可能性が示唆された。

本研究の成果は、高血圧症患者の薬物療法を行う上で有益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。

引用文献

1. Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens* 2009; 22: 273-280.
2. Takashima N, Ohkubo T, Miura K, Okamura T, Murakami Y, Fujiyoshi A, Nagasawa S, Kadota A, Kita Y, Miyagawa N, Hisamatsu T, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research Group. Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: a 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J Hypertens* 2012; 30: 2299-2306.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet* 2019; 24: 639-651.
4. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 632-647.
5. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39: 982-988.
6. 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 2019. *Hypertens Res* 2019; 42: 1235-1481.
7. MR Law, JK Morris, NJ Wald. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665
8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration; F Turnbull, B Neal, M Pfeffer, J Kostis, C Algert, M Woodward, J Chalmers, A Zanchetti, S MacMahon. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-

- angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
 10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
 11. Jennifer O, John P, Manuel Q. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Adv Ther* 2018; 35: 1735-1745.
 12. Tal M, Raed AJ, Naif MA, Gustavo S. Clinical inertia in the pharmacological management of hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018; 97: e11121.
 13. Hisamatsu T, Segawa H, Kadota A, Ohkubo T, Arima H, Miura K. Epidemiology of hypertension in Japan: beyond the new 2019 Japanese guidelines. *Hypertens Res* 2020; 43:1344-1351.
 14. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48:452-458.
 15. Ishida T, Oh A, Hiroi S, Shimasaki Y, Nishigaki N, Tsuchihashi T. Treatment patterns and adherence to antihypertensive combination therapies in Japan using a claims database. *Hypertens Res* 2019; 42:249-256.
 16. Ibaraki A, Goto W, Iura R, Tominaga M, Tsuchihashi T. Current prescription status of antihypertensive drugs with special reference to the use of diuretics in Japan. *Hypertens Res* 2017; 40: 203-206.

17. Ohishi M, Yoshida T, Oh A, Hiroi S, Takeshima T, Otsuka Y, Iwasaki K, Shimasaki Y. Analysis of antihypertensive treatment using real-world Japanese data—the retrospective study of antihypertensives for lowering blood pressure (REAL) study. *Hypertens Res* 2019; 42:1057-1067.
18. Kudo N, Yokokawa H, Fukuda H, Sanada H, Miwa Y, Hisaoka T, Isonuma H. Achievement of target blood pressure levels among Japanese workers with hypertension and healthy lifestyle characteristics associated with therapeutic failure. *PLOS ONE* 2015; 10(7): e0133641.
19. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, Miller CD, Ziemer DC, Barnes CS. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825-834.
20. Ali DH, Kilic B, Hart, Huberta E, Bots ML, Biermans MC, Spiering W, Rutten FH, Hollander M. Therapeutic inertia in the management of hypertension in primary care. *J Hypertens* 2021; 39: 1238-1245.
21. Nishimura S, Kumamaru H, Shoji S, Sawano M, Kohsaka S, Miyata H. Adherence to antihypertensive medication and its predictors among non-elderly adults in Japan. *Hypertens Res* 2019; 43: 705-714.
22. McInnis NH, Fodor G, Moy Lum-Kwong M, Leenen FH. Antihypertensive medication use and blood pressure control: a community-based cross-sectional survey (ON-BP). *Am J Hypertens* 2008; 21:1210-1215.
23. Ernst ME, Chowdhury EK, Nelson MR, Reid CM, Margolis KL, Beilin L, Stocks NP, Murray AM, Wolfe R, Lockery JE, Orchard SG, Woods RL, McNeil JJ, and the ASPREE Investigator Group. Antihypertensive medication use and blood pressure control among treated older adults. *J Clin Hypertens* 2020; 22: 1406-1414.
24. Sarganas G, Knopf H, Grams D, Neuhauser HK. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among adults with hypertension in Germany. *Am J Hypertens* 2016; 29: 104-113.

略語一覧

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors アンジオテンシン変換酵素阻害薬

ARBs: angiotensin II receptor blockers アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

BETA: Beta-blockers β 遮断薬

CCBs: calcium channel blockers カルシウム拮抗薬

DBP: diastolic blood pressure 拡張期血圧

DBP achievement: DBP achievement JSH2019 における DBP 目標達成

DIU: diuretics 利尿薬

IQR: inter-quartile range 四分位範囲

SBP: systolic blood pressure 収縮期血圧

SBP achievement: SBP achievement JSH2019 における SBP 目標達成

Total achievement: JSH2019 における SBP および DBP 両方の目標達成

基礎となる原著論文

Tomohiro Ogawa, Motoki Arakawa, Toshihisa Suzuki, Nobuhiro Yasuno, Masahiko Tanaka, Shinji Hidaka. Relationship between office blood pressure and actual antihypertensive drug use in patients with hypertension following the promulgation of the guidelines for hypertension (JSH2019). *Die Pharmazie* 2023;78(9):212-215.

謝辞

本論文を遂行するにあたり、終始多大なる御指導、御鞭撻を賜りました日本大学薬
医薬品評価科学研究室 日高慎二 教授に心より深謝いたします。

また、研究の細部に亘り様々な御助言を賜りました、荒川基記 准教授に心より御
礼申し上げます。

本論文の審査にあたり、有益な御助言を賜りました日本大学薬学部 大場延浩 教
授、西 圭史 教授に深く感謝いたします。

これまでの研究に際して、多大なる御協力、御指導を賜りました関越病院 内科
田中政彦 先生、薬剤科長 鈴木俊久 先生、帝京大学薬学部臨床薬学講座病院薬
学研究室 安野伸浩 教授に心より感謝致します。また、医薬品評価科学研究室同窓
生の各位へ研究に際して様々な議論を交わして頂いたことここに感謝いたします。

さらに、多大なる御協力、御支援を賜りました、すずらん薬局、オリーブ薬局のスタッ
フの皆様ならびによもぎ薬局のスタッフの皆様に感謝申し上げます。

最後に長期にわたり支えてくれた妻 菜穂、息子 弦大、輔大、敢大、そして両親に
感謝いたします。