

ARB／利尿薬合剤と服薬コンプライアンス

慶應義塾大学保健管理センター

教授 齊藤 郁夫

●はじめに●

近年、降圧効果、安全性ともに優れた降圧薬が利用可能になっているが、依然として高血圧患者の血圧コントロールは十分とはいえない。その要因の一つとして考えられるのが服薬コンプライアンスの不良である。服薬コンプライアンスは、服薬に関して医師の指示を患者が遵守することを指すが、高血圧は自覚症状に乏しいことから、しばしばコンプライアンス不良の状態を招きがちである¹⁾。

服薬コンプライアンスを改善する方法の一つとして、服薬錠数を少なくする、処方薬を単純化するなどがあげられる。しかし、血圧のコントロールには併用療法を欠かすことはできず、服薬錠数が2剤、3剤以上となることも避けられないことも多いが、本日はこれらを解決する方法として合剤の意義について考察したい。

●血圧コントロールと服薬コンプライアンス●

日本の高血圧治療ガイドライン2004 (JSH2004) において、降圧目標は、高齢者では140/90mmHg未満、若年・中年者では130/85mmHg未満、糖尿病患者・腎障害患者では130/80mmHg未満を目標値としている²⁾。しかし、その達成は容易ではなく、日本の高血圧患者3,400例を調査したJ-HOME (Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation) 研究においては、外来随時血圧が140/90mmHg未満にコントロールされていた患者は42%であった³⁾。

服薬コンプライアンスは血圧コントロールに直接影響を与えるため、その維持は重要である。実際に、筆者らが実施した高血圧患者を対象としたアンケート調査⁴⁾において、140/90の降圧目標達成率は、服薬コンプライアンス良好群では収縮期血圧で57.9%、拡張期血圧で72.7%であり、服薬コンプライアンス不良群の収縮期血圧で43.4%、拡張期血圧で58.5%に比べ、140/90の降圧目標達成率が有意に高かった。また最近、LeeらがJAMAの2006年12月6日号において服薬コンプライアンス良好時には血圧はコントロールされているが、服薬コンプライアンスが悪化すると血圧が上昇することを報告している⁵⁾。

●服薬錠数と服薬コンプライアンス●

実際の降圧薬療法においては、単剤で降圧目標を達成することは困難なことも多く、しばしば2剤以上の併用が必要となる。拡張期血圧を90mmHg、85mmHg、80mmHgの3つの降圧目標群とし心血管疾患の発症率を検討したHOT（Hypertension Optimal Treatment）試験においては、拡張期血圧90mmHgを目標とした群では63%の患者で併用療法を必要とした。同様に85mmHg、80mmHgを目標とした群ではそれぞれ68%、74%の患者で併用療法を必要とした⁶⁾⁷⁾。

複数剤処方、服薬コンプライアンスの悪化につながる大きな要因とされている⁸⁾。先のアンケート調査において、服薬錠数と服薬コンプライアンスの関係を調べたところ、3剤以上の降圧薬を処方されている患者群では服薬コンプライアンス不良が約20%で、1～2剤の降圧薬を処方されている患者群の約10%に比べ服薬コンプライアンスの低下が認められた。

さらに患者の降圧薬を追加し増えることに対する感想を聞いたところ、およそ68%の患者が「抵抗がある」あるいは「少し抵抗がある」と回答し、その理由として、「病気が悪化したかと心配になるから」「血圧は安定していると思っているから」「薬の数を増やしたくない」「副作用が心配」といった回答が多かった。

●高血圧ガイドラインにおける合剤と服薬コンプライアンスについての見解●

米国合同委員会第7次報告（JNC-7）においては、「合剤の使用は利便性に優れ、治療内容の単純化に役立つ」との記載があり⁹⁾、2003年欧州高血圧学会／欧州心臓病学会ガイドライン（ESH/ESC2003）においては、「合剤は1錠で2種類の薬剤の投与を可能にし、コンプライアンスの向上に効果的である」と記載されている¹⁰⁾。実際に、Deziiらがエナラプリルと利尿薬の合剤と2剤を別々に併用した場合の12か月後の服薬継続率を比較したところ、合剤群では、70%が服薬継続、2剤別々の併用群では57.5%が服薬継続ということで、合剤群の方が有意に服薬継続率が優れていた¹¹⁾。

合剤の使用により薬剤数が増えることによる服薬コンプライアンスの悪化、患者の服薬錠数が増えることに対する抵抗感、利尿薬を低用量で使用する場合には多くの場合分割を必要、といった点は解決可能である。

●ロサルタンと少量の利尿薬の併用あるいはCa拮抗薬の併用の比較●

厳格な降圧のためには積極的な併用療法を行い、さらにそれらの薬剤を確実に服薬させることが必要である。ロサルタンと少量の利尿薬の併用はロサルタンとCa拮抗薬の併用と同等の効果があることをみとめている¹²⁾。すなわち、ロサルタン（ニューロタン錠R）を基礎降圧治療薬とした治療中に血圧が140/90mmHg以上の患者を31名対象に、少量の利尿薬、すなわちハイドロクロロサイアザイド（ダイクロトライド錠R、HCTZ）12.5mg追加投与（HCTZ群）、トルクロルメサイアザイド（フルイトラン錠R、TCTZ）1mg追加投与（TCTZ群）、あるいはアムロジピン（ノルバスク錠R、AML）5mg追加投与（AML群）を投与し、3か月間投与

後の外来血圧の変化を検討した。併用治療前の血圧には3群間に有意差はなく、HCTZ群では156/94±15/6 mmHgから134/83±13/9 mmHg、TCTZ群では148/94±9/4mmHgから130/88±6/8mmHgおよびAML群では149/93±6/10mmHgから135/84±9/10mmHgといずれも有意に下降した(いずれも $p < 0.001$)。

より厳重な降圧のための薬剤数の増加は服薬コンプライアンスの低下を招くが、韓国に遅れること約9年、中国に遅れること約6年で、今回わが国で新たに利用可能となったARBロサルタン/利尿薬合剤プレミネントは薬剤数、コストを増やすことなく併用療法を可能にした。したがって、ARB/利尿薬合剤は高血圧治療の新たな選択肢として、わが国の降圧目標達成率の向上に貢献すると考えられる。

引用文献

- 1) Ashida T et al : Hypertens Res 23: 21, 2000
- 2) 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, 日本高血圧学会, 東京, 2004
- 3) Ohkubo T et al : Hypertens Res 27: 755, 2004
- 4) 齊藤郁夫 血圧 13:1019, 2006
- 5) Lee JK et al: JAMA 296: 2563, 2006
- 6) Opie LH et al :Cardiovasc Drugs Ther 12:425, 1998
- 7) Hansson L et al :Lancet 351: 1755, 1998
- 8) Chapman RH et al;Arch Intern Med 165:1147, 2005
- 9) Chobanian AV et al : JAMA 289 : 2560, 2003
- 10) ESH-ESC Guidelines Committee : J Hypertens 21 : 1011, 2003
- 11) Dezii CM : Manag Care 9 (Suppl 9) : 2, 2000
- 12) 齊藤郁夫他 医学と薬学 55: 417, 2006