病院レセプトデータを用いた降圧薬の処方動向に関する調査

佐藤倫広^{*1,2}, 黒澤桂子³, 小原 拓^{3,4}, 松浦正樹³, 井上隆輔⁵高橋信行⁶, 佐藤 博⁶, 村井ユリ子^{3,7}, 眞野成康³東北医科薬科大学医学部衛生学・公衆衛生学教室¹, 東北大学薬学部², 東北大学病院薬剤部³東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門⁴, 東北大学病院メディカルITセンター⁵東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野⁶, 東北大学大学院薬学研究科医療薬学教育研究センター⁷Trends in Antihypertensive Drug Prescriptions Based on Claims Data
in a Japanese HospitalMichihiro Satoh^{1,2*}, Keiko Kurosawa³, Taku Obara^{3,4}, Masaki Matsuura³, Ryusuke Inoue⁵,Nobuyuki Takahashi⁶, Hiroshi Sato⁶, Yuriko Murai^{3,7} and Nariyasu Mano³*Division of Public Health, Hygiene and Epidemiology, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University¹,**Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University²,**Department of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University Hospital³,**Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University⁴,**Medical Information Technology Center, Tohoku University Hospital⁵,**Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences⁶,**Pharmacy Education and Research Center, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences⁷*〔 Received June 24, 2016
Accepted November 15, 2016 〕

Details regarding trends in the prescription rates of antihypertensive drugs after 2011 are unclear. Therefore, we compared the prescription rates of antihypertensive drugs in 2009 with those in 2014 using claim records. Data were extracted from claims data provided from April–July 2009 and from April–July 2014 in Tohoku University Hospital, Sendai, Japan. Prescription rates were presented as the percentage of patients who were prescribed each drug. We compared the prescription rates in 2009 ($n = 3,954$, mean age 63.8 years, men 53.4%) with those in 2014 ($n = 5,196$, mean age 63.3 years, men 52.9%). The two most prescribed classes of antihypertensive drugs were angiotensin II receptor blockers and calcium channel blockers in both years ($\geq 60\%$). No significant changes in the prescription rates for these two classes were observed between 2009 and 2014. The prescription rate for aldosterone blockers and α -blockers increased from 12.6% and 8.4% in 2009 to 16.9% and 13.5% in 2014 ($P < 0.0001$), respectively. In contrast, the prescription rate for angiotensin converting enzyme inhibitors and α -blockers decreased from 23.5% and 10.4% in 2009 to 15.6% and 7.7% in 2014 ($P < 0.0001$), respectively. The prescription rates for thiazide diuretics, non-thiazide diuretics other than aldosterone blockers, β -blockers, and other classes of antihypertensive did not differ significantly between 2009 and 2014. The prescription rates of antihypertensive drugs have changed based on new evidence regarding the drugs' mechanisms of action on hypertension or their adverse effects.

Key words — prescription rate, antihypertensive drugs, pharmacoepidemiology, hypertension

*〒981-8558 宮城県仙台市青葉区小松島4-4-1

緒 言

高血圧は、日本人の死因第2位である心疾患と第4位である脳血管疾患の最大のリスク要因であり、高血圧により年間約10万人が死亡していると推計されている。¹⁾ 特に脳血管疾患は、要介護となる要因の第一位であり、適切な降圧治療は健康寿命の延長のためにも極めて重要である。¹⁾ National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged (NIPPON DATA) のデータでは、60～69歳の高血圧有病者における降圧治療率は、1980年の36.7%から2010年の51.6%へと上昇している。²⁾ 一方、治療者における降圧目標達成率は、2010年で50%に満たない状況であり、より厳格な高血圧治療が一般医家に対して求められている。¹⁾

日本高血圧学会が定める高血圧治療 (Japanese Society of Hypertension: JSH) ガイドラインには、推奨される降圧治療および降圧目標が詳細に記載されている。JSH ガイドラインは、高齢化やメタボリック症候群の増加などの社会状況の変遷、または蓄積されたエビデンスなどに対応するため、およそ5年毎にその内容が更新されており、近年では2014年4月にJSHガイドライン2009から2014へ改定されている。JSHガイドライン2014での大きな改定点の1つに、降圧治療の第一選択薬であったカルシウム拮抗薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (angiotensinⅡ receptor blocker: ARBs)、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬、β遮断薬、および利尿薬から、β遮断薬が除外されたことが挙げられる。¹⁾ この理由として、β遮断薬単剤あるいはほかの降圧薬との併用療法を用いた臨床試験で、β遮断薬の糖尿病惹起の副作用、^{3,4)} 臓器障害や心血管疾患の予防効果が他薬に劣ることなどが示されたためである。^{5,6)} これらJSHガイドライン2014への改定も踏まえて、降圧薬の処方動向が変化している可能性があるが、本邦における降圧薬の処方動向は2011年までしか捉えられていない。^{7,8)}

近年、各病院において医療記録の電子化の推進やデータの蓄積がなされており、多くの医療機関が長期間にわたる過去の診療情報明細書 (レセプ

ト) データを利用可能な状況にある。過去に我々は、日本医療データセンターが有するレセプトデータを用いて、広汎性発達障害児に対する向精神薬の処方割合が増加している可能性を示している。⁹⁾ このことから、レセプトデータを用いることで、高血圧患者における近年の降圧薬処方動向も検討可能と考えられる。

本研究の目的は、当院を受診した高血圧外来患者のレセプトまたは診療支援システムデータを用いて、JSHガイドライン改定時点である、2009年と2014年の降圧薬の処方割合を比較することである。

方 法

1. 研究デザイン

本研究は、2014年12月末までに当院において、レセプトまたは診療支援システムで収集された情報を基に、後ろ向き調査として実施された。

JSHガイドラインの改訂版が上梓された2009年と2014年の処方動向の比較を行った。血圧の季節変動に伴い、降圧薬の処方の変動するため、対象期間を各年の4月1日～7月31日と同一の4カ月間に限定した。本研究は、『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』に準拠し、東北大学大学院医学系研究科の倫理審査委員会の承認 (承認番号2015-1-742) を得て実施されている。また、連結不可能匿名化情報としてデータを抽出しているため、対象者からの同意は取得されていないが、オプトアウト方式として研究に関する情報公開を行い、本人の研究参加拒否に対応できる体制とした。

2. 対象者

本研究の対象者は、当院の外来で降圧薬を処方された35歳以上の高血圧症患者である。対象者選定のフローチャートをFig 1に示す。それぞれの年にレセプトで“高血圧”の用語を含む傷病名が付与された対象者2009年: 10,848名および2014年: 11,484名を抽出し、調査対象期間より前に、国際疾病分類第10版 (ICD-10; International Statistical Classification of Diseases 10th Revision) コードで『I10: 本態性 (原発性 < 一次性 >) 高血圧 (症)』に分類される傷病名を一度でも有した高血圧症患者

Fig 1 Flow chart of study participants

ICD-10: International Classification of Diseases, version 10 codes.

者 2009 年：6,289 名および 2014 年：8,716 名を対象者とした。そのうち、対象期間内に外来で降圧薬が処方されなかった者（2009 年：2,100 名および 2014 年：3,162 名）および 35 歳未満の者（2009 年：235 名および 2014 年：358 名）を除外した 2009 年：3,954 名および 2014 年：5,196 名を解析対象者とした。

3. データ収集

当院の診療支援システムから抽出した解析対象者の処方薬情報を基に、薬効分類別でカルシウム拮抗薬、ARBs、 $\alpha\beta$ 遮断薬、アルドステロン拮抗薬、ACE 阻害薬、 β 遮断薬、非サイアザイド系利尿薬、サイアザイド系（類似）利尿薬、 α 遮断薬、直接的レニン阻害薬、およびその他の降圧薬（血管拡張薬、 α_2 遮断薬）を降圧薬として定義した。これは、JSH ガイドライン 2014 で示される各種降圧薬の分類に加え、¹⁾ 利尿薬を非サイアザイド系とサイアザイド系（類似）、 $\alpha\beta \cdot \beta$ 遮断薬を $\alpha\beta$ 遮断薬と β 遮断薬に細分類化した定義である。ただし、本邦において高血圧症の適応はないビソプロロール錠 0.625 mg、カルベジローラ錠 2.5 mg、およびベラパミル錠 40 mg は解析から除外した。配合剤は、配合されている成分の薬効分類毎に分けて集計した。当院の院外処方箋発行率は 2006 年度以降 90% を常に超えている（<http://www.pharm.hosp.tohoku.ac.jp/Duties/jisseki.html>, 2016 年 9 月 28 日）。

4. その他疾患のデータ収集方法と定義

調査対象期間より前に付与された傷病名を基に既往歴を定義した。傷病名に“心筋梗塞”、“狭心

症”、または“冠動脈閉塞”が含まれる場合は冠動脈疾患、“心不全”が含まれる場合は心不全、“高脂血症”、“脂質代謝異常”、または“脂質異常”が含まれる場合は脂質代謝異常症、“糖尿病”が含まれる場合は糖尿病、“脳出血”または“脳梗塞”が含まれる場合は脳卒中、“腎障害”または“腎不全”が含まれる場合は腎障害の既往歴ありと定義した。保険傷病名の影響を最小限とするため“疑”が含まれる傷病名を対象から除外した。

5. 統計解析

薬効分類および一般名別の処方割合（＝処方された患者数 / 各年の解析対象者数 $\times 100$ [%]）を算出した。観察期間内に、1 度でも対象の降圧薬が処方された場合は、処方ありと定義した。2009 年と 2014 年の患者特性および降圧薬の処方割合の差異の検定には Student の t 検定および χ^2 二乗検定を用いた。2009 年と 2014 年で重複する患者における検定には、対応のある検定としてマクネマー検定を χ^2 二乗検定の代わりに用いた。患者特性の年間の差異が、処方割合の変化の交絡要因となる可能性があることから、各種降圧薬の処方有無（目的変数）と 2014 年を 1 / 2009 年を 0 とした変数（説明変数）の関連を、年齢、性別、糖尿病既往、脂質代謝異常症既往、心不全既往、冠動脈疾患既往、脳卒中既往、腎障害既往、および降圧薬 3 剤以上服用を調整した多重ロジスティック回帰分析で改めて解析した。統計学的有意水準を $P < 0.05$ とした。連続変数を平均 $\pm$ 標準偏差として示した。統計解析には SAS ver 9.4 を用いた。

結 果

1. 患者特性

2009 年および 2014 年における対象者の平均年齢はそれぞれ、 63.8 ± 12.4 歳および 63.3 ± 12.9 歳 ($P = 0.07$)、男性の割合は 53.4% および 52.9% ($P = 0.6$) であった (Table 1)。2014 年の患者は

2009 年の患者に比べて心不全および腎障害が有意に高率であり、脂質代謝異常症および脳卒中が有意に低率であった ($P \leq 0.03$, Table 1)。

2. 各降圧薬の処方推移

2009 年と 2014 年の降圧薬の処方推移を Fig 2 に示す。高率に処方されていた降圧薬は、カルシ

Table 1 Patients' characteristics

	Year		<i>P</i>
	2009 (n = 3,954)	2014 (n = 5,196)	
Age, years	63.8 ± 12.4	63.3 ± 12.9	0.07
Men, %	53.4	52.9	0.6
Diabetes, %	67.3	65.6	0.09
Dyslipidemia, %	46.9	44.6	0.03
Heart failure, %	42.9	46.3	0.001
Ischemic heart disease, %	32.0	33.2	0.2
Cerebrovascular disease, %	22.0	17.2	< 0.0001
Kidney disease, %	11.7	13.5	0.008
No. of antihypertensive drugs, %			0.2
1	36.3	34.8	
2	33.1	32.9	
≥ 3	30.7	32.3	

Data are mean $\pm$ standard deviation or percentage. We compared means and proportions using Student's *t*-test and the chi-square test for univariate analysis, respectively.

Fig 2 Prescription rates for each year

Thiazides include indapamide, which is a thiazide-related diuretic. Non-thiazides did not include aldosterone blockers. ACE: angiotensin converting enzyme, ARBs: angiotensin II receptor blockers, CCBs: calcium channel blockers. The chi-square test was used for analyses.

Table 2 Prescription rates according to year in unpaired and paired patients

Prescription rates, %	Unpaired patients		<i>Chi-square test</i>	Paired patients		<i>McNemar test</i>
	Year			Year		
	2009 (n = 1,934)	2014 (n = 3,176)		<i>P</i>	2009 (n = 2,020)	
Antihypertensive drugs						
CCBs	62.5	62.7	0.9	66.8	69.1	0.01
ARBs	58.0	56.0	0.2	63.1	66.2	0.0002
Aldosterone blockers	13.1	18.6	< 0.0001	12.1	14.2	< 0.0001
ACE inhibitors	22.1	12.7	< 0.0001	24.9	20.0	< 0.0001
αβ-blockers	6.5	14.0	< 0.0001	10.2	12.8	< 0.0001
Non-thiazides	14.3	11.9	0.02	8.1	9.8	< 0.0001
β-blockers	10.2	10.7	0.6	9.3	10.4	0.02
Thiazides	9.4	9.2	0.8	9.6	12.9	< 0.0001
α-blockers	9.7	7.9	0.03	11.1	7.4	< 0.0001
Direct renin						
inhibitors	0.0	3.5	< 0.0001	0.0	2.4	NA
Others	2.4	2.7	0.6	2.4	2.3	> 0.9
No. of antihypertensive drugs ≥ 3	29.0	30.0	0.4	32.3	35.7	< 0.0001

Prescription rates for each year. Thiazides include indapamide, which is a thiazide-related diuretic. Non-thiazides did not include aldosterone blockers. ACE: angiotensin converting enzyme, ARBs: angiotensin II receptor blockers, CCBs: calcium channel blockers. The chi-square test or the McNemar test was used for analyses. NA: not applicable because of no observation in 2009.

ウム拮抗薬およびARBsであり、2014年でそれぞれ65.2%、59.9%であった。各降圧薬の処方割合は、カルシウム拮抗薬、ARBs、非サイアザイド系利尿薬、 β 遮断薬、サイアザイド系（類似）利尿薬、およびその他の降圧薬では2009年と2014年で処方割合に有意な差はなかった（ $P > 0.07$ ）。一方、アルドステロン拮抗薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、および直接的レニン阻害薬は2009年と比較して2014年で処方割合が有意に高値であった（ $P < 0.0001$ ）。また、ACE阻害薬および α 遮断薬の処方割合は、2009年と比較して2014年で処方割合が有意に低値であった（ $P < 0.0001$ ）。

2009年と2014年で重複して含まれる患者2,020名とそれ以外で層別解析を行った。非重複群と重複群の両群のアルドステロン拮抗薬、ACE阻害薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、 α 遮断薬、および直接的レニン阻害薬の処方割合の変化は、全体の結果と同様であった（Table 2）。一方、非重複群では非サイアザイド系利尿薬の処方割合の有意な低下が認められ、重複群ではカルシウム拮抗薬、ARBs、および非サイアザイド系・サイアザイド系利尿薬の処方割合の有意な増加が認められた（Table 2）。服用降圧薬剤数3剤以上の割合は、重複群でのみ2014年で増加していた（Table 2）。

降圧薬1剤のみ服用している患者の処方割合を対象としたところ、2009年（ $n = 1,434$ ）と2014年

（ $n = 1,810$ ）の処方割合はそれぞれ、カルシウム拮抗薬で35.4% vs 37.6%（ $P = 0.2$ ）、ARBsで40.8% vs 40.4%（ $P = 0.8$ ）、アルドステロン拮抗薬で2.0% vs 1.7%（ $P = 0.6$ ）、ACE阻害薬で9.4% vs 7.3%（ $P = 0.03$ ）、 $\alpha\beta$ 遮断薬で1.7% vs 1.6%（ $P = 0.8$ ）、非サイアザイド系利尿薬で3.2% vs 3.3%（ $P = 0.9$ ）、 β 遮断薬で4.5% vs 4.8%（ $P = 0.6$ ）、サイアザイド系利尿薬で0.6% vs 0.6%（ $P = 0.9$ ）、 α 遮断薬で1.8% vs 1.0%（ $P = 0.045$ ）、およびその他降圧薬で0.9% vs 1.4%（ $P = 0.2$ ）と、有意な処方割合の差異がACE阻害薬と α 遮断薬についてのみ認められた。

各薬効分類において2014年の処方割合が上位3位以内であった一般名の処方動向をTable 3に示す。2009年に比した2014年における有意な処方割合の増加がアムロジピン、スピロノラクトン、エプレレノン、カルベジロール、ラベタロール、ビソプロロール、およびヒドロクロロチアジドに認められ、有意な処方割合の減少がカンデサルタン、ロサルタン、エナラプリル、イミダプリル、アロチノロール、アテノロール、ドキサゾシン、およびブナゾシンに認められた（Table 3）。

3. 患者特性調整後の各種降圧薬処方オッズ比

Figure 3に、各種降圧薬を目的変数、Table 1で示した患者特性および2014年 = 1（2009年 = 0）

Table 3 Drugs with top 3 prescription rates in 2014

		Prescription Rate, %		P
Drug name		2009 (n = 3,954)	2014 (n = 5,196)	
CCBs	Amlodipine	25.0	30.3	< 0.0001
	Nifedipine	16.1	15.6	0.6
	Benidipine	9.3	8.4	0.1
ARBs	Candesartan	16.3	13.3	< 0.0001
	Olmesartan	11.5	11.5	0.9
	Losartan	10.8	8.8	0.001
ACE inhibitors	Enalapril	9.4	6.0	< 0.0001
	Imidapril	5.2	3.6	0.0004
	Perindopril	2.7	2.9	0.7
Aldosterone blockers	Spironolactone	8.6	11.3	< 0.0001
	Eplerenone	4.0	5.6	0.0003
$\alpha\beta$ -blockers	Carvedilol	7.5	13.2	< 0.0001
	Labetalol	0.1	0.3	0.003
	Arotinolol	0.8	0.0	< 0.0001
β -blockers	Bisoprolol	4.1	6.7	< 0.0001
	Atenolol	4.0	2.8	0.0006
	Metoprolol	0.7	0.6	0.8
α -blockers	Doxazosin	5.7	4.5	0.01
	Bunazosin	3.8	2.5	0.0006
	Urapidil	1.0	0.6	0.08
Diuretics *	Furosemide	11.1	11.1	> 0.9
	Trichlormethiazide	4.8	5.5	0.1
	Hydrochlorothiazide	0.8	3.2	< 0.0001

The prescription rate was based on the percentage of total patients (n = 3,954 in 2009, n = 5,196 in 2014). *Diuretics include all type of diuretics other than aldosterone blockers. ACE: angiotensin converting enzyme, ARBs: angiotensin II receptor blockers, CCBs: calcium channel blockers. We compared proportions using the chi-square test.

Fig 3 Adjusted odds ratios of year 2014 for each prescription rate

Covariates were sex, age, diabetes, heart failure, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, chronic kidney disease, and the number of antihypertensive drugs ≥ 3 . Thiazides include indapamide, which is a thiazide-related diuretic. Non-thiazides did not include aldosterone blockers. Direct renin inhibitors were excluded from the analysis because their prescription rate in 2009 was 0.0%. ACE, angiotensin converting enzyme; ARBs, angiotensin II receptor blockers; CCBs, calcium channel blockers. Multivariate logistic regression analysis was used.

を説明変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果を示す。各種因子補正後、2009年を1.0(基準)とした2014年のアルドステロン拮抗薬、ACE阻害薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、および α 遮断薬処方オッズ比は、それぞれ1.41、0.53、1.77、および0.65であった(Fig 3)。

考 察

当院における2009年および2014年の降圧薬の処方割合は、1位がカルシウム拮抗薬、2位がARBsであった。2005年時点の3大学病院または2003年時点の多施設医療機関を対象とした調査では、カルシウム拮抗薬の処方割合が6割であった一方、ARBsの処方割合は4割であった。^{8,10)} 2005年～2011年の健康保険組合のレセプトデータに基づいて降圧薬の処方推移を検討した調査では、⁷⁾カルシウム拮抗薬(約65%)が1位を維持し、ARBsが継続して2位であったが、ARBsの処方

割合は2005年の約40%から2011年の約60%へと増加している。一方、本研究におけるARBsの2009年と2014年の処方割合は継続して60%前後であったことより、ARBsの近年の処方割合は変化していないことが示唆された。

2009年に比べ、2014年でアルドステロン拮抗薬の処方割合が増加、ACE阻害薬の処方割合が減少していた。アルドステロン拮抗薬は、原発性アルドステロン症やアルドステロン過剰分泌が本態性高血圧の一因として明らかにされて以降、^{1, 11, 12)} 有用な降圧薬として注目されている。^{1, 13)} 過去に我々は日本人におけるエプレレノンの降圧効果を立証しており、¹⁴⁾ アルドステロン拮抗薬の処方割合の増加にはこれらのエビデンスの蓄積が影響している可能性がある。ACE阻害薬とARBsは共に、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system: RAAS) 阻害により降圧作用をもたらす薬剤であるが、ACE阻害薬は空咳副作用を有するという弱みがある。¹⁾ また、近年では新規ARBsのアジルサルタン (販売開始: 20/40 mg 錠 2012年5月, 10 mg 錠 2014年6月) とイルベサルタン (販売開始: 50/100 mg 錠 2008年7月, 200 mg 錠 2013年6月) の発売、前述のアルドステロン拮抗薬に関するエビデンスの蓄積、および直接的レニン阻害薬の登場 (販売開始: 2009年10月) が影響し、ACE阻害薬に対する関心が低下した可能性が考えられる。加えて、以前注目されていたARBsとACE阻害薬の併用が腎障害をもたらす可能性が、糖尿病を対象とした Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) などで示されている。^{15, 16)} 2014年6月には、日本の医薬品医療機器総合機構からARBsとACE阻害薬の併用について注意喚起がなされており (<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-of-precautions/0266.html>, 2016年6月23日)、これらがACE阻害薬の処方減少を後押しした可能性がある。

β 遮断薬の処方割合に変化は認められなかった (Fig 2)。この結果は、第一選択薬のみを服用している可能性が高い降圧薬1剤のみ服用の患者を対象とした場合、並びに交絡要因と考えられる患

者特性で補正した場合も同様であった (Fig 3)。JSHガイドライン2014では、 β 遮断薬は高血圧治療の第一選択薬から除外されたが、交感神経系の抑制、心筋梗塞の再発防止、または心不全の予後改善効果に関する β 遮断薬の有用性については継続して言及されており、¹⁾ 合併症を有する患者が比較的多い当院においてはJSHガイドライン改定が及ぼす β 遮断薬処方への影響は少なかった可能性がある。ただし、本研究の調査期間は2014年では4~7月末までとJSHガイドライン2014が発表された直後である。ガイドラインの内容がより一般化する数年後では、異なる知見が得られる可能性が考えられる。

β 遮断薬と同様の交感神経抑制薬である α 遮断薬の処方割合の減少が認められたが、これは起立性低血圧副作用への懸念が影響した可能性が考えられる。他方で、 $\alpha\beta$ 遮断薬、特にカルベジロールの処方割合が増加している (Table 3)。カルベジロールは8:1の比率で β 遮断作用に比べて α 遮断作用が弱いため、起立性低血圧なしに末梢血管抵抗を抑えられると考えられている。¹⁷⁾ さらに、カルベジロールは慢性心不全の進展抑制も期待されており、本研究の結果は $\alpha\beta$ 遮断薬の関心が高まっていることを反映した可能性がある。

2009年と2014年で重複して含まれる患者とそれ以外で層別解析を行った結果でも、アルドステロン拮抗薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬、 α 遮断薬の有意な処方割合の変化に差は認められなかった。一方で、非サイアザイド系利尿薬は、非重複群でのみ処方割合が低下していた (Table 2)。非重複群では降圧薬3剤以上の割合が2009年と2014年で差がないため、非サイアザイド系利尿薬の代わりに処方割合が増加したアルドステロン拮抗薬や直接的レニン阻害薬などが処方されている可能性が考えられる。また、重複群では、 β 遮断薬の有意な増加が認められている (Table 2)。しかし、これは、全体では差が認められなかったほかの降圧薬の処方割合が増加していたことより、服用降圧薬剤数の増加それ自体が影響した可能性が考えられる。

本研究では幾つかの研究限界が存在する。第一に、本研究では、用量、用法、薬価、さらに後発

品に関する情報を考慮していない。これらを検討に加えることで、より詳細な降圧薬処方推移を把握することが可能と考えられる。特に後発医薬品について、後発医薬品を推奨する薬剤師の増加や、2012 年以降の一般名処方の増加が報告されている。¹⁸⁾ 患者希望などを含め、後発医薬品の数や薬価が処方割合に影響している可能性を否定できない。しかし、2009 年以前に後発品が発売されているエナラプリルの処方割合は減少、現在も後発品がないエプレレノンの処方割合は増加、という本研究の結果から、後発医薬品の影響を超えた処方割合の変遷があったと考えられる。第二に、1 剤のみ服用している患者の処方割合から第一選択薬の処方割合の変化を推定した。しかし、調査期間以前で他院から降圧薬を処方されていた可能性や、データ抽出期間以前から降圧薬を服用していた可能性があるため、必ずしも 1 剤のみ服用の患者が第一選択薬の降圧薬を服用していたとは限らない。第一選択薬の処方割合の推移を明らかにするためには、調査期間内に降圧薬治療を新規に開始した患者を対象とする必要がある。第三に、既往歴が傷病名により定義されているため、保険傷病名の影響によりその割合が過大評価されている可能性がある。また、既往歴として定義しているため、調査時点では寛解した疾患が含まれている可能性がある。検査値、治療薬、およびその他医療行為などの客観的な情報を用いることで、傷病名によって定義された各既往歴の妥当性について検証する必要がある。第四に、観察期間内に降圧薬が異なる降圧薬へ切り替えとなった場合は両者が処方ありと計算される点である。しかし、降圧薬は長期に安定した処方内容となる場合が多く、また観察期間を各年 4 カ月間としていることより、この影響は限定的であったと考えられる。最後に、単一の大学病院での結果であり、外的妥当性が限られる。採用薬の影響や、比較的重症の対象者が選ばれている可能性があるため、他機関における再現性の確認が必要である。一方で、単一機関であっても処方割合の動向を捉えられたことの意義は大きいと考えられる。厚生労働省からナショナルレセプトデータの利用なども推進されているが、複数の機関から得られた膨大なデータで

ある。要求されるセキュリティやコンピューター処理能力の制限から、施設によってはその利用自体が難しいことも考えられているため、¹⁹⁾ 本研究のような試みが迅速なエビデンスの構築に貢献すると考えられる。

結論として、当院のレセプトデータを用いた調査で、高血圧患者に対する降圧薬のうち、カルシウム拮抗薬ならびに ARBs が継続して高率に処方されている実態が示された。一方、2009 年と比較して、2014 年でアルドステロン拮抗薬、および $\alpha\beta$ 遮断薬の処方割合が増加、ACE 阻害薬および α 遮断薬の処方割合が減少していたが、 β 遮断薬を含むその他の降圧薬の処方割合に有意な変化は認められなかった。これらの変遷には、高血圧病態や副作用に関する新たなエビデンスが影響していると考えられる。

謝 辞

本研究のデータ収集・解析を行うにあたり、ご尽力賜りました当院のスタッフの方々に感謝申し上げます。本研究は、文部科学省研究費助成事業特別研究員奨励費（25・9328）の一環として実施された。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Itoh H, Iwao H, Kai H, Kario K, Kashihara N, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Kohara K, Komuro I, Kumagai H, Matsuura H, Miura K, Morishita R, Naruse M, Node K, Ohya Y, Rakugi H, Saito I, Saitoh S, Shimada K, Shimosawa T, Suzuki H, Tamura K, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Umemura S, Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension, The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of

- Hypertension (JSH 2014), *Hypertens Res*, 2014, **37**, 253-387.
- 2) Miura K, Nagai M, Ohkubo T, Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? *Circ J*, 2013, **77**, 2226-2231.
 - 3) Elliott WJ, Meyer PM, Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis, *Lancet*, 2007, **369**, 201-207.
 - 4) Mancina G, Grassi G, Zanchetti A, New-onset diabetes and antihypertensive drugs, *J Hypertens*, 2006, **24**, 3-10.
 - 5) Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE, A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension, *Am J Med*, 2003, **115**, 41-46.
 - 6) Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O, Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis, *Lancet*, 2005, **366**, 1545-1553.
 - 7) Kohro T, Yamazaki T, Sato H, Ohe K, Nagai R, The impact of a change in hypertension management guidelines on diuretic use in Japan: trends in antihypertensive drug prescriptions from 2005 to 2011, *Hypertens Res*, 2013, **36**, 559-563.
 - 8) Kamijima Y, Ooba N, Yagame M, Samizo K, Shimodono Y, Kageyama S, Horiguchi S, Nagai R, Kusunoki T, Kubota K, Hypertension management in diabetic patients: prescribing trends from 1999 to 2005 in three Japanese university hospitals, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008, **17**, 904-911.
 - 9) Satoh M, Obara T, Nishigori H, Ooba N, Morikawa Y, Ishikuro M, Metoki H, Kikuya M, Mano N, Prescription trends in children with pervasive developmental disorders (PDD): A claims data-based study in Japan, *World J Pediatr*, 2016, **12**, 443-449.
 - 10) Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Inoue R, Oikawa T, Murai K, Komai R, Horikawa T, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y, Group JHS, The current status of home and office blood pressure control among hypertensive patients with diabetes mellitus: the Japan Home Versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study, *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, **73**, 276-283.
 - 11) Satoh M, Kikuya M, Hara A, Ohkubo T, Mori T, Metoki H, Utsugi MT, Hirose T, Obara T, Inoue R, Asayama K, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y, Aldosterone-to-renin ratio and home blood pressure in subjects with higher and lower sodium intake: the Ohasama study, *Hypertens Res*, 2011, **34**, 361-366.
 - 12) Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Mori T, Metoki H, Hara A, Utsugi MT, Hashimoto T, Hirose T, Obara T, Inoue R, Asayama K, Kanno A, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y, Aldosterone-to-renin ratio as a predictor of stroke under conditions of high sodium intake: the Ohasama study, *Am J Hypertens*, 2012, **25**, 777-783.
 - 13) Colussi G, Catena C, Sechi LA, Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension, *J Hypertens*, 2013, **31**, 3-15.
 - 14) Elnagar N, Satoh M, Hosaka M, Asayama K, Ishikura K, Obara T, Mano N, Ohkubo T, Imai Y, The velocity of home blood pressure reduction in response to low-dose eplerenone combined with other antihypertensive drugs determined by exponential decay function analysis, *Clin Exp Hypertens*, 2014, **36**, 83-91.
 - 15) Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, investigators O, Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial, *Lancet*, 2008, **372**, 547-553.
 - 16) Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH, Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials, *BMJ*, 2013, **346**, f360.
 - 17) Clifton JE, Collins I, Hallett P, Hartley D, Lunts LH, Wicks PD, Arylethanolamines derived from salicylamide with alpha- and beta-adrenoceptor blocking activities. Preparation of labetalol, its enantiomers, and related salicylamides, *J Med Chem*, 1982, **25**, 670-679.
 - 18) 高橋則男, 小原 拓, 猪狩有紀恵, 高橋 武, 東二丁裕子, 遠藤 孝, 眞野成康, 早坂正孝, 高橋將喜, 鎌田 裕, 北村哲司, 後発医薬品に関する薬剤師の認識: 社団法人仙台市薬剤師会, 医薬品相互作用研究, 2013, **36**, 168-172.
 - 19) 三浦克之, 宮川尚子, 村上義孝, 角野文彦, 岡山明, レセプト情報・特定健診等情報データベースの概要と活用の方角性—滋賀県特定健診データ分析事例から—, 保健医療科学, 2013, **62**, 31-35.