

表1-1 日本・ノルウェー・アメリカの呼吸器用剤の使用人数

日本						ノルウェー					アメリカ							
ATC code	Compound	1996	1997	1998	1999	2000	ATC code	Compound	1998	1997	1998	1999	2000	ATC code	Brand name	Compound	処方箋総数 (1996,1997,1998,1999,2000 の平均)	
呼吸器用剤(R)																		
鼻薬用剤(R01)																		
交感神経興奮薬(R01AA+R01BA)																		
		55.77	55.37	55.05	55.22	58.48						138.56	139.58	145.97	148.76	148.95		
R01AA05	Oxymetazoline	6.67	0.19	0.37	0.41	0.41	R01AA05	Oxymetazoline	34.34	33.59	34.45	34.49	35.19					
R01AA07	Xylometazoline						R01AA07	Xylometazoline	23.48	22.3	22.5	22.8	23.2					
R01BA01	Phenylpropanolamine combinations						R01BA01	Phenylpropanolamine combinations	7.8	6.5	6	5.4	5.3					
R01BA51	Phenylpropanolamine combinations						R01BA51	Phenylpropanolamine combinations	1.3	1.5	1.5	1.5	1.5					
ステロイド以外の抗アレルギー薬(R01AC)																		
R01AC01	Cromoglicic acid						R01AC01	Cromoglicic acid	1.39	1.39	1.53	1.27	1.29					
R01AC02	Levocabastine						R01AC02	Levocabastine	0.81	0.81	0.67	0.51	0.42					
R01AD01	Beclomethasone	0.67	0.19	0.27	0.41	0.41	R01AD01	Beclomethasone	9.47	9.9	10.42	10.42	10.74					
R01AD08	Fluticasone	0.37			0.20	0.19	R01AD08	Fluticasone	0.47	0.4	0.35	0.29	0.28					
吸入用吸入薬(R03)																		
α ₂ 拮抗薬(R03AA+R03CA)																		
R03CA	Methylephedrine ※	29.22	28.02	29.03	28.28	31.02						59.10	60.92	63.58	66.21	62.09		
R03CA02	Ephedrine ※	0.7046	0.6951	0.5844	0.64772	0.5485	R03CA02	Ephedrine	0.54	0.52	0.43	0.44	0.36					
β ₂ 刺激薬(R03AC+R03AK+R03AG)																		
R03AC16	Procaterol	12.92	14.55	14.15	13.51	15.19	R03AC16	Procaterol	27.31	29.24	29.84	30.85	31.14	R03AC	Albuterol (nebulized)	Albuterol	35/102/145/192.18/80/107.13/82/185.6/175.8/78	
R03AC04	Fenoterol	15.68	13.07	11.44	10.53	11.35	R03AC04	Fenoterol	26.80	27.71	28.49	29.50	30.20	R03AC	Proventil HFA	Albuterol	---48,186,180	
R03AC03	Terbutalin	10.28	8.49	8.12	7.72	8.14	R03AC03	Terbutalin	11	11.1	11	11.1	10.6	R03AC	Albuterol (Liquid)	Albuterol	---200,---,168	
R03AC04	Fenoterol	5.39	4.58	3.33	2.81	3.21	R03AC04	Fenoterol	9.2	9.1	8.9	8.3	7.2	R03AC	Proventil Aerosol	Albuterol	29,108,---	
R03AC05	Salbutamol						R03AC05	Salbutamol	1.4	1.3	1.2	1.1	0.8	R03AC12	Serevent	Salmeterol	124,113,101,90,97	
R03AC06	Formoterol						R03AC06	Formoterol	5	6.1	6.8	6.8	4.1					
R03AC07	Salbutamol						R03AC07	Salbutamol	0.11	0.11	0.11	0.11	0.1					
R03AC07	Fenoterol						R03AC07	Fenoterol	1.3	1.3	1.3	1.3	1.7					
R03AC07	Fenoterol						R03AC07	Fenoterol	1.1	1.1	1.1	1.1	1.8					
β ₂ 刺激薬(R03CC)																		
R03CC02	Salbutamol	2.28	1.49	2.71	2.98	3.79	R03CC02	Salbutamol	0.71	1.53	1.35	1.15	0.94					
R03CC03	Terbutalin	1.30	1.07	1.05	0.99	1.04	R03CC03	Terbutalin	0.06	0.45	0.39	0.33	0.26					
R03CC13	Clenbuterol	0.95	0.42	0.86	0.88	0.54	R03CC13	Clenbuterol	0.81	0.5	0.44	0.38	0.31					
R03CC11	Tiobutanol			1.00	1.30	2.21	R03CC11	Tiobutanol	0.003	0.5	0.44	0.38	0.31					
R03CC12	Bambuterol						R03CC12	Bambuterol	0.04	0.08	0.08	0.06	0.06					
吸入用吸入薬(R03BA)																		
R03BA01	Beclomethasone	1.06	1.34	1.32	1.15	1.88	R03BA01	Beclomethasone	20.53	19.83	21.02	21.32	18.52					
R03BA02	Budesonid	1.08	1.34	1.16	1.15	1.25	R03BA02	Budesonid	2.8	2.1	1.7	1.4	1					
R03BA03	Fluticasone			0.16		0.42	R03BA03	Fluticasone	12.2	12.2	12.2	11.8	9.7					
R03BA05	Fluticasone						R03BA05	Fluticasone	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02					
R03BA05	Fluticasone						R03BA05	Fluticasone	5.5	5.5	7.1	8.1	5.8					
抗コリン薬(R03BB)																		
R03BB01	Ipratropium						R03BB01	Ipratropium	5.8	6.7	8	9.2	9.8	R03BB01	Atravent	Ipratropium	62,66,57,103	
R03BB01	Ipratropium						R03BB01	Ipratropium	5.6	6.7	8	9.2	9.8	R03BB01	Combivent	Ipratropium / Albuterol	---,150,144	
その他の抗アレルギー薬(R03BC)																		
R03BC01	Cromoglicic acid	2.77	3.10	3.11	2.71	2.61	R03BC01	Cromoglicic acid	0.3	0.21	0.17	0.12	0.09					
R03BC02	Emtrast	2.23	2.98	2.38	2.15	2.08	R03BC02	Emtrast	0.3	0.21	0.17	0.12	0.09					
R03BC03	Formoterol	0.52	0.51	0.44	0.47	0.31	R03BC03	Formoterol	0.44	0.54	0.55	0.34	0.38					
R03BC04	Cromoglicic acid	0.44	0.54	0.55	0.34	0.38	R03BC04	Cromoglicic acid	1.29	1.50	1.38	1.34	1.39					
R03BC05	Cromoglicic acid	1.29	1.50	1.38	1.34	1.39	R03BC05	Cromoglicic acid	0.34	0.45	0.46	0.31	0.28					
R03BC06	Suplatast tosilate	0.34	0.45	0.46	0.31	0.28	R03BC06	Suplatast tosilate	0.34	0.45	0.46	0.31	0.28					
抗アレルギー薬(R03CB)																		
R03CB01	Montelukast	0.18	0.09	0.27	0.25	0.25	R03CB01	Montelukast	0.18	0.09	0.09	0.11	0.10					
R03CB02	Seratroast	0.18	0.09	0.09	0.11	0.14	R03CB02	Seratroast	0.18	0.09	0.09	0.11	0.14					
抗アレルギー薬(R03DA)																		
R03DA04	Theophylline	6.30	7.57	9.04	9.82	9.79	R03DA04	Theophylline	4.82	4.42	4.02	3.82	3.32	R03DA04	Theophylline SR	Theophylline	---,---,186	
R03DA05	Aminophylline ※	6.12	7.39	8.89	9.88	9.84	R03DA05	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA06	Theophylline	0.19	0.18	0.14	0.14	0.14	R03DA06	Theophylline	4.8	4.4	4	3.8	3.3					
R03DA07	Aminophylline						R03DA07	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA08	Aminophylline						R03DA08	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA09	Aminophylline						R03DA09	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA10	Aminophylline						R03DA10	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA11	Aminophylline						R03DA11	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA12	Aminophylline						R03DA12	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA13	Aminophylline						R03DA13	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA14	Aminophylline						R03DA14	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA15	Aminophylline						R03DA15	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA16	Aminophylline						R03DA16	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA17	Aminophylline						R03DA17	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA18	Aminophylline						R03DA18	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA19	Aminophylline						R03DA19	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA20	Aminophylline						R03DA20	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA21	Aminophylline						R03DA21	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA22	Aminophylline						R03DA22	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA23	Aminophylline						R03DA23	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA24	Aminophylline						R03DA24	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA25	Aminophylline						R03DA25	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA26	Aminophylline						R03DA26	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA27	Aminophylline						R03DA27	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA28	Aminophylline						R03DA28	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA29	Aminophylline						R03DA29	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA30	Aminophylline						R03DA30	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA31	Aminophylline						R03DA31	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA32	Aminophylline						R03DA32	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA33	Aminophylline						R03DA33	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA34	Aminophylline						R03DA34	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA35	Aminophylline						R03DA35	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA36	Aminophylline						R03DA36	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA37	Aminophylline						R03DA37	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA38	Aminophylline						R03DA38	Aminophylline	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
R03DA39	Aminophylline																	

的な呼吸器疾患となった。その中でも慢性閉塞性肺疾患(以下 COPD)は、世界の死亡原因の第 4 位にランクされている。今回、感染症を除く呼吸器疾患の中でも、特に喘息と COPD に重点をおき、その医薬品の使用状況に、疾病状況、治療ガイドライン、大規模臨床試験がどのような影響を与えているかを検討した。

1-1 全呼吸器用剤の使用傾向

はじめに、ATC/DDD システムを用いて計算した呼吸器用剤の使用状況の結果を表 1-1 に、日本とノルウェーにおける 2000 年の薬剤の内訳

を図 1-1 に示した。表 1-1 より、3 カ国とも、閉塞性呼吸器疾患に用いる薬剤(R03)が最も多く使用されており、次いで抗ヒスタミン剤(R06)の使用が多く、年次変化はあまりなかった。図 1-1 より、日本とノルウェーを比較すると、咳や風邪に用いる薬剤(R05)においては日本の使用が多かったが、閉塞性呼吸器疾患に用いる薬剤は、日本：ノルウェー = 1 (31.0) : 2 (62.1) (括弧内は 2000 年の薬剤服用患者数)、抗ヒスタミン剤では、日本：ノルウェー = 1 (10.4) : 4 (39.4) と、ノルウェーの方が多く使用されていた。

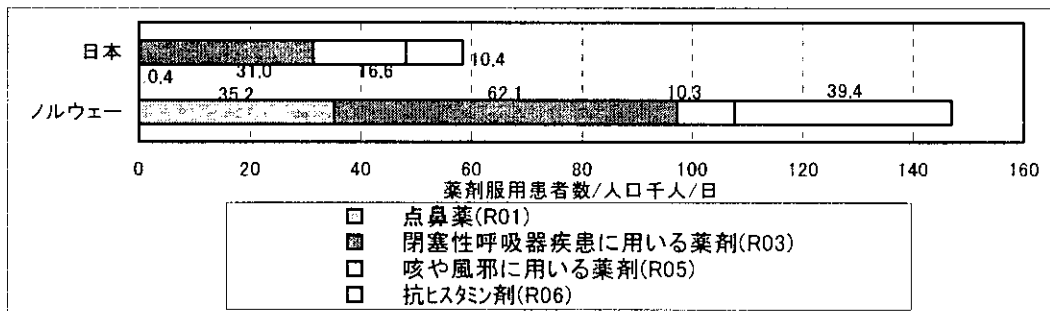


図 1-1 呼吸器用剤における日本とノルウェーの比較(2000年)

1-2 日欧米における閉塞性呼吸器疾患の治療薬と抗アレルギー剤の使用傾向

喘息や COPD などの閉塞性呼吸器疾患では、深夜から早朝にかけて発作や咳がでやすく、諸症状をいかにコントロールするかが治療上の大切なポイントになる。喘息では吸入ステロイドを柱にし、重症度に合わせて β_2 刺激薬を併用する治療法が、欧米のガイドラインでは主に推奨されているが、日本はそれらに加えて抗アレルギー剤の併用も推奨している。一方、COPD では気管支拡張薬を中心とする治療が推奨されている。なお、分類上ここで用いる抗アレルギー剤は、抗ヒスタミン剤(R06)、ロイコトリエン受容体拮抗剤(R03DC)、その他の抗アレルギー剤(R03BC)を含んでいる。

1-2-1 日本の使用状況

日本における閉塞性呼吸器疾患に用いる薬剤(R03)の服用患者数は 2000 年で 31.02(人口千人/日)であり、その内訳を図 1-2-1 に示した。

日本では β_2 刺激薬を最も多く使用しており、次いで抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体の順であった。 β_2 刺激薬が日本で 1999 年まで減少傾向であったのは、経口 β_2 刺激薬が 1996 年 2.26 から 2000 年 3.79 と僅かに増加する一方、吸入 β_2 刺激薬が 1996 年 15.66 から 2000 年 11.35 へ減少したからである。減少した吸入 β_2 刺激薬は、プロカテロールと突然死で問題になったフェノテロールであり、両薬剤とも短時間作用型である。また、増加した経口 β_2 刺激薬はツロブテロールで、長時間作用型であった。 β_2 刺激薬は長時間作用型の経口剤が微増傾向にあり、2002 年 4 月に COPD の適用を受けた長

時間作用型のサルメテロールの発売により、さらに増加すると思われる。

また、抗ヒスタミン剤では、眠気などの副作用の少ない第2世代のH₁受容体拮抗薬が主に使用されており、特に抗ヒスタミン作用と化学物質遊離抑制作用を併せ持つ塩基性の抗アレルギー剤ケトチフェンとオキサトミドの使用が多かった。

キサンチン誘導体は急激に増加しており、特にテオフィリンの使用が1996年6.12から

2000年9.64と増加していた。これは、1位の吸入β₂刺激薬に迫る勢いである。その他抗アレルギー剤では、ロイコトリエン受容体拮抗剤やトロンボキサンA₂(以下TXA₂)阻害・拮抗薬も若干増加傾向であるが、使用が1前後と少ない。同様に喘息治療薬で柱となる吸入ステロイドの使用も、1996年1.06から2000年1.68と微増しているものの非常に少ない使用であった。

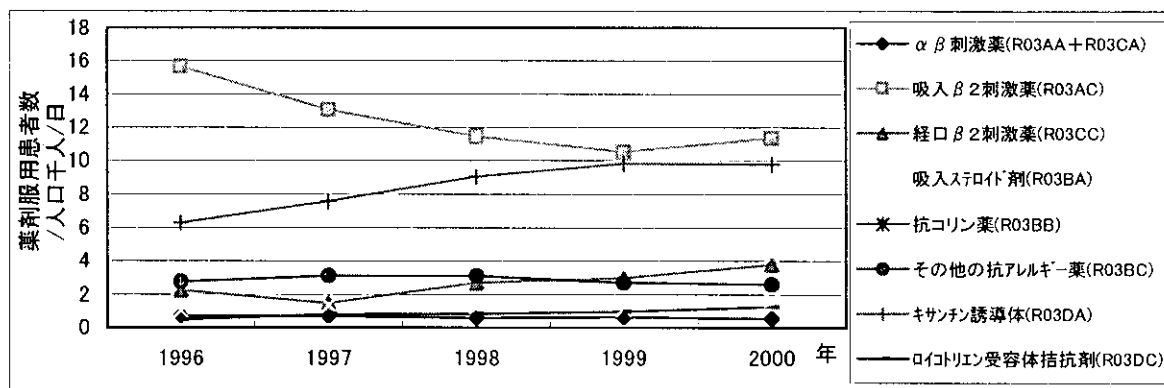


図 1-2-1 日本における閉塞性呼吸器疾患に用いる薬剤の年次推移

1-2-2 ノルウェーの使用状況

ノルウェーでは、喘息やCOPDに多く使用される閉塞性呼吸器疾患に用いる薬剤を2000年では62.09(人口千人/日)の患者が用いている。その内訳を図1-2-2に示した。抗ヒスタミン剤を加えると、ノルウェーでは抗ヒスタミン剤、β₂刺激薬、吸入ステロイド、抗コリン薬、キサンチン誘導体の順に使用し、その使用順位も年度によって変化していなかった。ノルウェーでは、吸入ステロイドを20近く使用しており、また、β₂刺激薬も増加傾向であった。β₂刺激薬はその3分の2以上が短時間作用型の吸入剤であるサルブタモールやテルブタリン(服用患者数20前後)であり、次いで長時間作用型の吸入剤であるサルメテロール(5前後)が多く使用されていた。キサンチン誘導体が多用され

増加傾向にある日本に対し、ノルウェーでは使用が少なく減少しており、日本の1/2以下であった。また、日本で殆ど使用されていない抗コリン剤が1996年の5.6から2000年の9.6と増加傾向にあり、これはCOPDへの治療が進んでいるためではないかと思われる。

最も多く使用されていた抗ヒスタミン剤は第二世代のセチリジン等で、日本も同様であった。

β₂刺激薬は、米国でも呼吸器用剤の中で最も多く使用され、特に短時間作用型のアルブテロール(INN:サルブタモール)、長時間作用型のサルメテロールの順に多く使用されていた。表1-2-1のように、プロカテロールは日本で頻用されている短時間作用型の吸入剤であるが、欧米で頻用されているサルブタモールの方が心

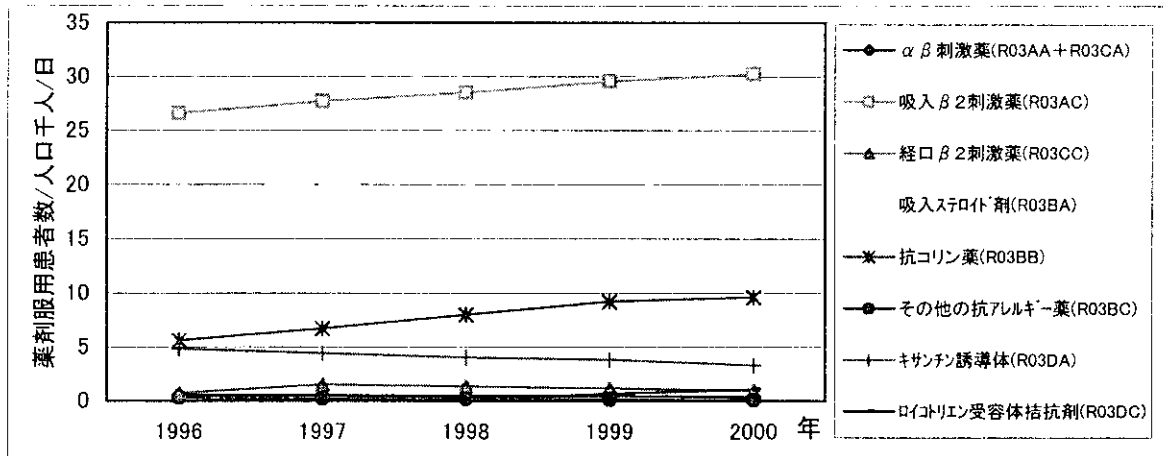


図 1-2-2 ノルウェーにおける閉塞性呼吸器疾患に用いる薬剤の年次推移

毒性が非常に低く、 β_2 選択性も高く、安全性が高いと思われる。

表 1-2-1 β 刺激薬の心毒性と β_2 選択性の強さ

心毒性	β_2 選択性	一般名	サルブタモールの心毒性に対する比
弱	高	サルブタモール	1
		ツロブテロール	3.3
中間	中間	プロカテロール	83
強	低	クレンブテロール	500
最強	最低	フェノテロール	2000

参考 浜六郎：臨床薬理. 29, 283-284 (1998)

1-3 日本・ノルウェーにおける抗アレルギー剤の使用状況

日本における抗アレルギー剤の定義は、I 型アレルギー反応に関与するメディエーターの遊離並びに作用を調整する薬剤であり、①ケミカルメディエーター遊離抑制薬、② H_1 受容体拮抗薬、③ TXA_2 阻害・拮抗薬、④ロイコトリエン受容体拮抗剤、⑤ Th_2 サイトカイン阻害薬に分類される。今回、呼吸器用剤の中で抗アレルギー剤だけを取り出し、日本とノルウェーの使用状況を比較した。抗アレルギー剤の使用状況を日本は図 1-3-1 に、ノルウェーは図 1-3-2 に示した。

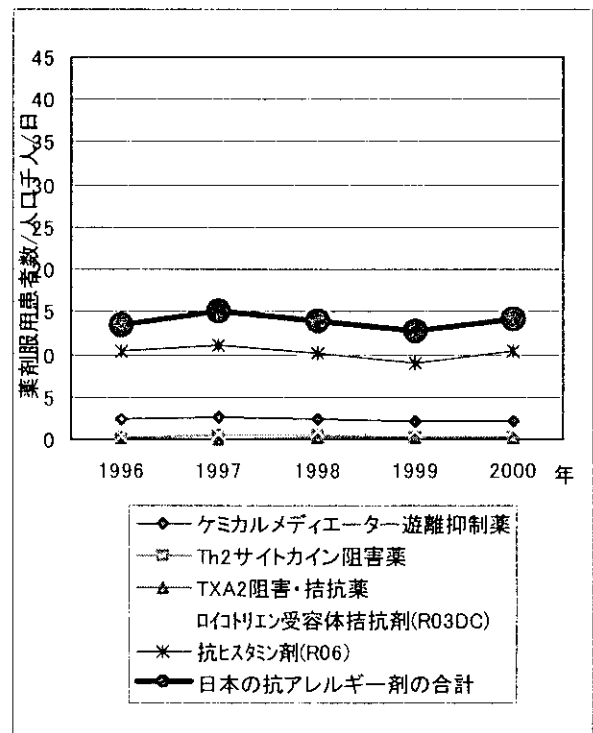


図 1-3-1 日本における抗アレルギー剤の使用状況

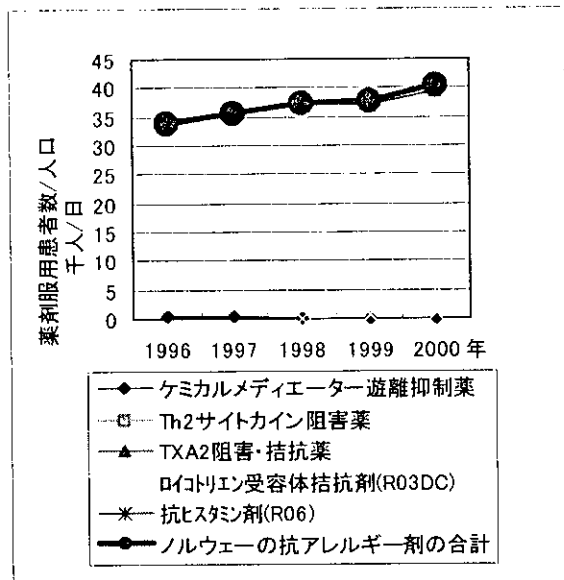


図 1-3-2 ノルウェーにおける抗アレルギー剤の使用状況

1-4 呼吸器用剤の使用に影響を与える要因の検討

日本の抗アレルギー剤の患者数(人口千/日)は約14で、ノルウェーは約40と2分の1以下である。両国ともH₁受容体拮抗薬の使用が最も多いが、特にノルウェーは抗アレルギー剤のほとんどがH₁受容体拮抗薬である。一方、日本ではケミカルメディエーター遊離抑制薬、TXA₂阻害・拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、Th₂サイトカイン阻害薬と多種類の抗アレルギー剤を使用していた。

1-4-1 喘息用剤の大規模臨床試験

日本、ノルウェー、米国で最も使用に違いがみられたβ₂刺激薬と、喘息のコントローラーである吸入ステロイド剤の大規模臨床試験の結果を比較検討した。

抗アレルギー剤については、ケトチフェン⁷⁾やプラナルカスト⁸⁾の有用性が大規模臨床試験で示されているが、それ以外は世界的に臨床試験が行われておらず、二重盲検法での臨床効果を表す全

般改善度という指標⁹⁾で評価されており適切でないという指摘がある。今回は、日本のリウマチ・アレルギー情報センターから出されている、主な臨床試験の結果を基にして検討した。

β₂刺激薬の短時間作用型薬剤は喘息の発作治療薬として、長時間作用型薬剤は喘息の夜間発作予防等の長期管理薬として用いられる。また、吸入ステロイド剤は最も強い抗炎症作用をもち、キサンチン誘導体も同作用がある¹⁰⁻¹²⁾と報告されている。

Kellyら¹³⁾が行ったメタアナリシスの結果では、吸入β₂刺激薬は急性喘息発作時に対してキサンチン誘導体や抗コリン薬より気管支拡張効果に優れており、心血管系の副作用は少ないことが示されている。また、Daviesら¹⁴⁾が行ったメタアナリシスの結果では、長時間作用型β₂刺激薬のサルメテロールは、キサンチン誘導体のテオフィリンより朝夕のピークフロー(最大呼気流量)を有意に上昇させ無症候状態を長くし、副作用も少ないことが報告され、その有効性が評価されている^{15,16)}。これより、吸入β₂刺激薬はキサンチン誘導体より発作時に有用であり、また、長時間作用型薬剤の場合、長期管理として有用であると考えられる。

吸入ステロイド剤は発作入院を防止する効果をもち¹⁷⁾、喘息死の相対危険度を有意に低下させるとの報告^{18,19)}がある。また、中等症から重症喘息患者に吸入ステロイド剤を800から2,000μg/日を1年から2年使用した試験では、骨マーカー等の異常は見られない²⁰⁻²³⁾ことから、副作用が少なく有用性が高い薬剤といえる。

吸入ステロイド剤とβ₂刺激薬の併用の効果は、吸入ステロイド剤単剤ではコントロールが不十分な場合吸入ステロイド剤を増量するよりも症状を改善するとの結果から²⁴⁻²⁵⁾、単独使用より効果が

高い²⁶⁾といえる。

これらのことから、エビデンスの確立している吸入ステロイド剤と β_2 刺激薬は喘息治療において非常に有用であると考えられる。

1-4-2 各国の喘息治療ガイドラインの比較

1995年にNational Heart, Lung, and Blood Institute(以下NHLBI)/WHOワークショップレポートとしてまとめられたGlobal Initiative for Asthma(以下GINA)⁹⁾では、喘息は気道の炎症であり、その主な炎症細胞としてマスト細胞、好酸球、T細胞が示された。したがって、気道の炎症を鎮める最も強力な抗炎症薬の副腎皮質ステロイド薬は、喘息治療の第一選択薬である。

日欧米における喘息予防・管理のガイドラインでは、喘息を軽症から重症まで4つのステップに分類し治療法を確立している。しかし、日本は全てのステップに β_2 刺激薬、吸入ステロイド剤、キの治療法として、キサンチン誘導体や抗アレルギー

一剤が推奨されているものの、望ましい主な治療法は吸入ステロイド剤と β_2 刺激薬としている。

また、COPDについては、各国からガイドラインが出されており、日本も1999年に出されたが、診断基準がまちまちであったり、国によっては喘息をCOPDに含めた時期もあった。そこで、国際的なコンセンサスを得たガイドラインThe Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(以下GOLD)²⁷⁾が作成された。このガイドラインでは、気管支拡張薬を中心とした治療が推奨されている。気管支拡張薬の中でも吸入薬、長時間作用型が望ましく、 β_2 刺激薬、抗コリン薬、テオフィリンを組み合わせる有効性と副作用を見ながら選択し、頓用または定期的使用で症状の防止・軽減をはかるように推奨している。

表1-4 日・欧・米の喘息の治療ガイドライン

重症度	厚生省免疫・アレルギー研究班JGL(1998) ²⁹⁾	欧米GINA(2002) ⁹⁾ コントローラー	米国NIH(2002) ²⁸⁾ コントローラー
STEP1 (間欠型)	吸入/経口 β_2 刺激薬、テオフィリン薬頓用 吸入 β_2 刺激薬またはDSCG(インターール)頓用 (抗アレルギー剤)①②連用考慮 (吸入ステロイド剤)低用量連用考慮	不要	連日投与薬は不要
STEP2 (軽症持続型)	吸入ステロイド剤(低用量)連用 徐放性テオフィリン薬連用 (抗アレルギー剤)①②連用 貼付/経口/吸入 β_2 刺激薬連用	吸入ステロイド剤	低用量吸入ステロイド剤
STEP3 (中等症持続型)	吸入ステロイド剤(中用量)連用 徐放性テオフィリン薬連用 貼付/経口/吸入 β_2 刺激薬連用 (抗アレルギー剤)①②連用 吸入抗コリン薬併用考慮	吸入ステロイド剤および 長時間作用型吸入 β_2 刺激薬	低用量から 中用量吸入ステロイド剤と 長時間作用型吸入 β_2 刺激薬
STEP4 (重症持続型)	吸入ステロイド剤(中用量)連用 経口ステロイド薬(短期中～大量、維持量は最少に) 徐放性テオフィリン薬連用 貼付/経口/吸入 β_2 刺激薬連用 (抗アレルギー剤)①連用	吸入ステロイド剤および 長時間作用型吸入 β_2 刺激薬 および下記薬剤の一つ以上 テオフィリン徐放剤 抗ロイコトリエン薬 長時間作用型吸入 β_2 刺激薬 経口ステロイド薬	高用量吸入ステロイド剤 および 長時間作用型吸入 β_2 刺激薬 および必要に応じて 内服ステロイド薬長期投与

① ロイコトリエン受容体拮抗剤/トロンボキサンA2阻害・拮抗薬

② メディエーター遊離抑制薬/IL受容体拮抗薬/Th2サイトカイン拮抗薬

1-4-3 各国の疾病状況

喘息とCOPDの位置付けは図1-2-1の通りである。両疾患とも気道の炎症や気流の制限が一部みられ、区別することが難しいが、喘息は、可逆的な気道閉塞(一部不可逆的)であり、COPDは大半が慢性気管支炎と肺気腫の両特徴をもつ不可逆的な気道閉塞である。

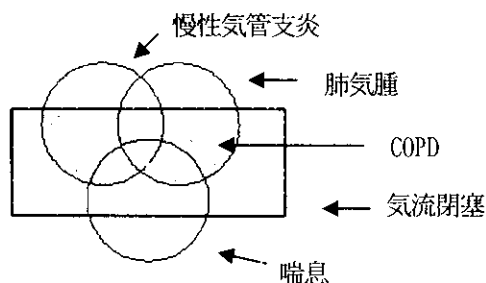


図1-4-3

喘息, COPD, 慢性気管支炎, 肺気腫の間の相互関係

また、両疾患は表1-2-1の通り、組織学的に異なっており、有病率も性や年齢で大きく変わる。

喘息の累積有病率は小児6.4%に対して、成人1.7%(既往を含めると3.0%)³⁰⁾と小児に患者が多いが、COPDの有病率は40歳代で3.1%、70歳代で17.4%(40歳以上では8.5%)と中高年者、特に喫煙男性に多い^{31, 32)}。

表1-4-1 喘息とCOPDの組織学的差異

指標	喘息	COPD
好酸球	増加	正常
好中球	正常	増加
CD4 : CD8 リンパ球の比	4:01	1:04
IL-4およびIL-5の遺伝子発現	増加	増加しない

両疾患を含む死亡率は表1-4-3-2のように、喘息では日本の方がノルウェーの約2分の1と低いが、閉塞性呼吸器疾患(ICD10: J40-46)の死亡率は両国ともほぼ同じである。また米国の閉塞性呼吸器疾患は日本とノルウェーの約2倍と高い死亡率である。

表1-4-3-2 日本とノルウェーと米国における閉塞性呼吸器疾患の死亡率と推計患者数

	閉塞性呼吸器疾患(ICD10: J40-46) (喘息+COPD) の死亡率(10万人対)(1995年) ³³⁾			喘息の死亡率 (10万人対)(2000年)			推定患者数 (万人)	
	総合	男	女	総合	男	女	喘息	COPD
日本	17.6	23.2	11.9	2.2 ¹⁾	2.8 ¹⁾	1.6 ¹⁾	109.6 ¹⁾	530 ³⁶⁾
ノルウェー	15.9	18.9	12.8	4.7 ³⁴⁾	4.5 ³⁴⁾	4.9 ³⁴⁾	—	—
米国	28.1	36.6	19.6	—	—	—	1200 ³⁵⁾	1600 ³⁵⁾

世界初のCOPDにおける大規模調査である『北米とヨーロッパにおけるCOPD患者の実態調査(Confronting COPD in North America and Europe)』によると、COPDは、深刻な疾患であるにも関わらず、非常に重い息切れ症状がある患者(The medical Council Dyspnea スケールの第V度)でさえ、その3分の1以上(36%)が、自分の症状を医師に対し「軽症」または「中等症」と過小評価している。

1-5 結論

気管支喘息治療において、吸入ステロイド剤の国内の使用が、ノルウェーに比べ極端に少なかった。また、日本において、吸入ステロイドの代わりにβ2刺激薬、キサンチン誘導体特にテオフィリン経口剤の使用が多かった。喘息には、エビデンスに基づいたコントローラーである吸入ステロイド剤の使用を柱にすべきと思われるが、日本は過去の経口ステロイド剤によ

る副作用の経験からか使用が欧米に比べて非常に低い。これまでの市販後大規模臨床試験の結果より吸入ステロイド剤の骨代謝等におよぼす副作用は非常に少ないことがわかっており、吸入ステロイド剤をベースにした長時間作用型の吸入 β_2 刺激薬との併用が望まれる。その際の β_2 刺激薬は、フェノテロールの喘息死問題から、心毒性が低く、 β_2 選択性の高い薬剤を用いるべきであるとする。2002年にやっと日本で使用が可能となった長時間作用型のサルメテロールの出現により、日本においても β_2 刺激薬の使用が、今後増加すると思われる。

抗ヒスタミン剤を含めたいわゆる抗アレルギー剤は、欧米における喘息の予防・管理ガイドラインや、COPDのガイドラインであるGOLDで積極的に推奨されていないにもかかわらず、各国とも多く使用されていた。国内では、抗アレルギー剤でもケミカルメディエーター遊離抑制薬、特にロ儿カルニニュードラッグの使用が多かったが、喘息治療薬として未だ市販後臨床試験でエビデンスが確立していないものが多い。

喘息は管理することで、肺機能の改善、気道過敏性の改善、急性悪化発作の回数・外来受診回数・入院回数・入院日数・喘息死の減少、直接・間接医療費の削減が可能な疾患であるので、エビデンスに基づいた適正な治療が望まれる。

また、日本において、喘息以外の閉塞性呼吸器疾患の死亡率がノルウェーより高く、最近の調査でCOPD患者が潜在的に多いことが分かってきた。ノルウェーでは、COPDに推奨されている β_2 刺激薬（吸入）、抗コリン剤の使用が順調に伸びてきている。日本では、COPDを患者自身が疾

患とっていないという認知度の低い状況が、治療を遅らせている原因と考えられる。よって、この疾患に対する正しい理解と治療の普及により、現在、世界第4位の死亡状況が改善されることが望まれる。

2. 消化器用剤

日本において、消化器用剤は消化器疾患のみならずその他の疾患の予防投与として頻用されており、その種類も多い。今回、日本・ノルウェー・米国の使用状況を調査し、各薬剤の有効性や消化器疾患治療ガイドラインと共にその適正使用を考えた。日本・ノルウェー・米国における消化器用剤の使用順位を表2-1に示した。

2-1 日本・ノルウェー・米国の使用状況

日本における全消化器用剤の服用患者数(人口千人/日)は76.85であることが分かった。またその約60%が胃粘膜保護剤、約30%が H_2 ブロッカー、6.3%が消化管機能調整剤、2.4%がプロトンポンプ阻害剤(以下PPI)を使用していた。また1996年の薬剤服用患者数(人口千人/日)68.45と比べ2000年は12%増であった(図2-1-1)。

また、ノルウェーにおける2000年の全消化器用剤の服用患者数(人口千人/日)は26.20であり、1996年の薬剤服用患者数(人口千人/日)15.46と比べ70%増であった。その約64%がPPI、約20%が H_2 ブロッカー、4.3%が消化管機能調整剤、1.7%が胃粘膜保護剤を使用していた。消化器用剤の中で最も使用されているPPIは急激な増加傾向であった。(図2-1-2)

表 2-1 日本・ノルウェー(アメリカ)の消化器用剤の使用人数

日本						ノルウェー					参考 アメリカ							
ATC code	Compound	1996	1997	1998	1999	2000	ATC code	Compound	1996	1997	1998	1999	2000	ATC code	Brand name	Compound	処方箋順位 (1996,1997,1998,1999,2000 の順に記載)	
全消化器用剤(A)		68.45	73.44	67.16	69.13	76.85			16.71	19.22	21.66	24.21	26.20					
腸胃疾患の薬剤(A02)		65.10	68.69	63.37	64.17	71.87			15.02	17.50	19.87	22.33	24.42					
制酸剤(A02A)		2.95	2.88	2.30	1.94	1.39			4.55	4.25	3.91	3.70	3.40					
A02AD	配合剤(塩酸シタロン・ 酸化Mn・水酸化Al等)	1.17	1.15	0.90	0.53		A02AC01	Calcium carbonate	2.0	1.9	1.8	1.7	1.6					
A02AD	配合剤(水酸化7M・ニウム ゲル・水酸化マグネシウム)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	A02AD01	Ordinary salt combinations	2.5	2.3	2.1	2.0	1.8					
A02AD	配合剤(カシスタービン・ クワイネリン・酸化Mg・炭 酸水素Na・沈降炭酸 Ca・T字etc)	1.78	1.72	1.40	1.40	1.38	A02AH	Antacids with sodium bicarbonate	0.05	0.05	0.01							
潰瘍・GORDの薬剤(A02B)		62.15	66.00	61.07	62.23	70.48			10.47	13.25	15.96	18.63	21.02					
H₂受容体拮抗薬(A02BA)		15.60	17.47	16.52	18.64	21.94			4.80	5.20	5.71	5.91	6.01					
A02BA01	Cimetidine			1.82	1.92		A02BA01	Cimetidine	1.5	1.4	1.3	1.2	1.0	A02BA01	Cimetidine	Cimetidine	113,131,182,-152	
A02BA02	Ranitidine	4.03	4.17	4.30	4.40	2.57	A02BA02	Ranitidine	2.3	2.6	3.1	3.4	3.8	A02BA02	Ranitidine	Ranitidine	-,123/154/169,111/119/195,39	
A02BA03	Famotidine	8.90	10.60	9.48	9.74	11.82	A02BA03	Famotidine	1.0	1.3	1.3	1.3	1.2	A02BA03	Pepcid	Famotidine	43,50,57,63,104	
A02BA04	Nizatidine	1.25	1.32	1.46	1.61	4.48	A02BA07	Ranitidine bismuth citrate			0.005	0.007	0.006					
A02BA06	Roxatidine	1.43	1.38	1.27	1.07	1.15												
プロスタグランジン製剤(A02BB)							A02BB01	Misoprostol	0.05	0.04	0.04	0.04	0.03					
プロトンポンプ阻害薬(A02BC)		1.15	1.19	1.37	1.35	1.84			5.58	7.87	10.17	12.63	14.94					
A02BC01	Omeprazole	0.61	0.57	0.44	0.36	0.37	A02BC01	Omeprazole	4.6	6.3	8.0	9.5	10.4	A02BC01	Prilosec	Omeprazole	12,7,6,4,7	
A02BC03	Lansoprazole	0.54	0.62	0.70	0.74	1.19	A02BC02	Pantoprazole	0.04	0.15	0.19	0.23	0.24	A02BC03	Prevacid	Lansoprazole	169,70,36,19,26	
A02BC04	Rabeprazole			0.23	0.25	0.28	A02BC03	Lansoprazole	0.94	1.42	1.98	2.9	3.7	A02BC04	Aciphex	Rabeprazole	-----195	
							A02BC05	Esomeprazole					0.60					
その他の潰瘍・GORDの薬剤(A02BX)		45.40	47.34	43.18	42.24	46.69			0.04	0.04	0.04	0.05	0.04					
A02BX	Benexato hydrochloride betadex	1.08	0.77	0.68	0.64	0.62	A02BX02	Sucralfate	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04					
A02BX	Cetraxate	1.99	1.82	1.69	1.46	1.42	A02BX05	Bismuth subcitrate	0.004	0.003	0.001							
A02BX	Ecabat sodium	1.19	1.82	1.69	1.63	1.71												
A02BX	Irsogladine	1.02	0.71	0.88	0.84	0.92												
A02BX	Plauritol	0.67	0.68	0.59	0.61	0.80												
A02BX	Polaprezinc	3.54	5.51	4.28	4.68	6.29												
A02BX	Rebamisole	5.73	7.12	7.18	7.06	8.05												
A02BX	Sofalcone	1.27	1.21	1.21	1.18	1.24												
A02BX	Suginate	2.60	2.83	2.21	2.21	2.46												
A02BX	Teprone	11.87	11.31	10.59	10.24	10.83												
A02BX	Tiquizium	0.87	0.89	0.77	0.47	0.52												
A02BX	azulene L-glutamin	8.13	7.66	7.02	6.82	6.58												
A02BX02	Sucralfate	2.89	3.00	2.64	2.64	3.41												
A02BX03	Pirenzepine	0.91	0.71	0.58	0.47	0.41												
A02BX11	Troxipide	1.65	1.28	1.17	1.29	1.41												
消化管運動調整剤(A03)		3.25	4.47	3.69	4.84	4.85			1.60	1.64	1.72	1.77	1.65					
A03AA05	Trimebutine			0.58	0.64		A03AB02	Glycopyronium	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	A03FA01	Metoclopramid	Metoclopramid	-----145	
A03FA	Itopride	0.65	0.72	0.65	0.73		A03AD01	Papaverine	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	A03BA03	Hyoscynamine	Hyoscynamine	-----192	
A03FA	Mosapride			0.97	1.75		A03BA01	Atropine	0.08	0.07	0.08	0.07	0.07					
A03FA01	Metoclopramide		0.57	0.38	0.38	0.00	A03BA03	Hyoscynamine	0.12	0.12	0.11	0.10	0.10					
A03FA02	Cisapride	3.25	3.26	2.19	1.88	1.16	A03BB01	Butylscopolamin	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01					
A03FA03	Dompemidone		0.40	0.37	0.56		A03FA01	Metoclopramide	0.81	0.81	0.86	0.90	0.94					
							A03FA02	Cisapride	0.57	0.62	0.65	0.68	0.52					
制吐剤(A04)		0.10	0.09	0.10	0.12	0.13			0.08	0.08	0.09	0.11	0.13					
A04AA	Azasetron	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	A04AA01	Ondansetron	0.05	0.06	0.07	0.08	0.11					
A04AA	Ramosetron	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	A04AA02	Granisetron	0.0001	0.0001	0.0005	0.0003						
A04AA01	Ondansetron	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	A04AA03	Tropisetron	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02					
A04AA02	Granisetron	0.06	0.06	0.06	0.08	0.09												

注1. ※は薬事工業生産動態年報の出荷金額から計算、それ以外は薬事ハンドブックの権定市場から計算(計算結果は1日人口千人中の薬剤服用患者数である)

注2. 太字下線は合計数

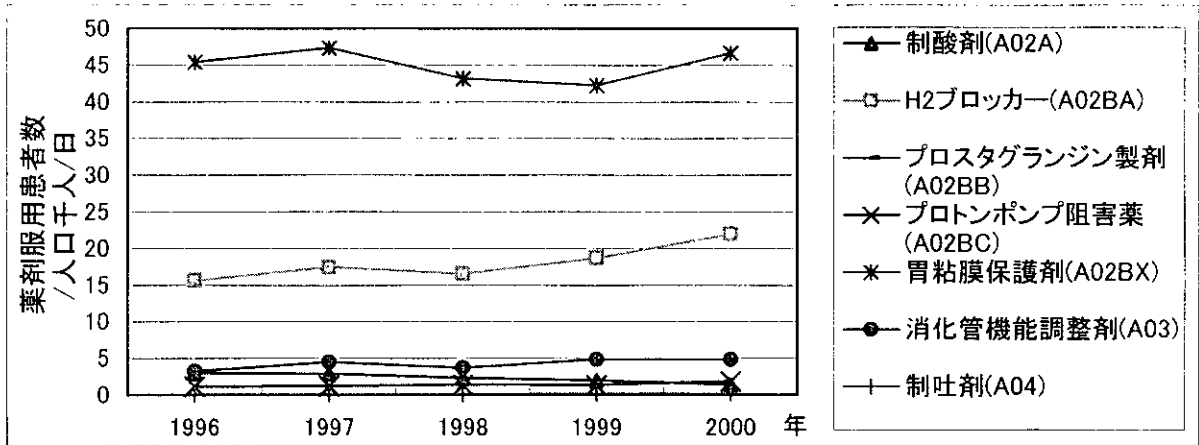


図 2-1-1 日本における消化器用剤服用患者数の年次推移

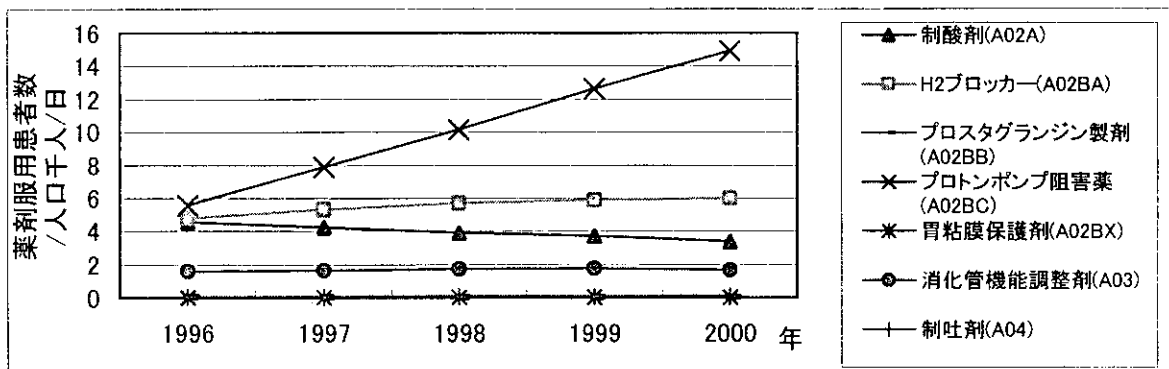


図 2-1-2 ノルウェーにおける消化器用剤服用患者数の年次推移

米国における使用状況は、処方箋枚数順位よりノルウェーと同様、PPI>H₂ブロッカー>消化管機能調整剤の順に多く使用されていると推測した。日本とノルウェーの比較を図 2-1-3 に示した。

これより日本はノルウェーに対して、約 2.7 倍の消化器用剤を使用しており、薬剤別では、胃粘膜保護剤は約 93 倍、H₂ブロッカーは約 3.8 倍であるのに対し、PPI は約 1/10 倍であった。

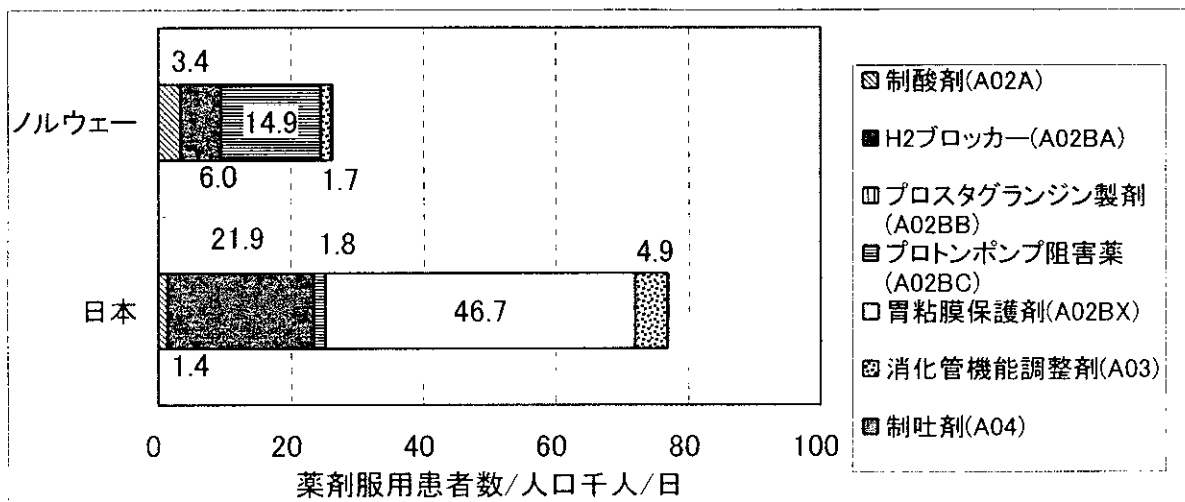


図 2-1-3 消化器用剤使用における日本とノルウェーの比較(2000年)

胃粘膜保護剤の使用数は日本・ノルウェーともに1996年から変化があまりなかった。

PPIの使用数は日本においてここ5年間で変化はみられないが、ノルウェーにおいては1996年から2.7倍に増加していた(図 2-1-4)。

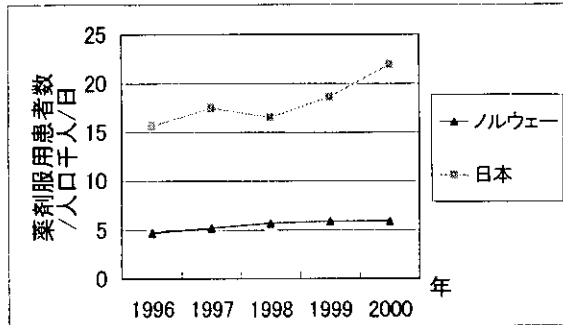


図 2-1-4 PPI における日本とノルウェーの年次推移での比較

2-2 消化性潰瘍・胃・十二指腸炎の実態調査

2-2-1 各薬剤の使用状況

PPI, H₂ブロッカー, 胃粘膜保護剤はどれも消化性潰瘍・胃・十二指腸炎の治療に使用される。胃粘膜保護剤は治療を促進する目的で他の消化器用剤と併用され, 消化性潰瘍等の予防のために非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)と併用される。

2-2-2 疾病状況

日本において1999年の消化性潰瘍の総患者数は96.5万人(人口の0.76%), 胃・十二指腸炎の総患者数は86.4万人(人口の約0.68%)¹⁾であるのに対して, 米国の消化性潰瘍の総患者数は2,500万人(人口の1割)との報告がある³⁷⁾。また, 死亡率(10万人対)は, 日本では3.45, 米国では4.25, ノルウェーでは5.63と日本が最も低かった³⁾。

2-2-3 消化性潰瘍の起因

またH₂ブロッカーの使用数はノルウェーにおいてあまり変化がなかったが, 日本において1996年から1.4倍に増加していた(図 2-1-5)。

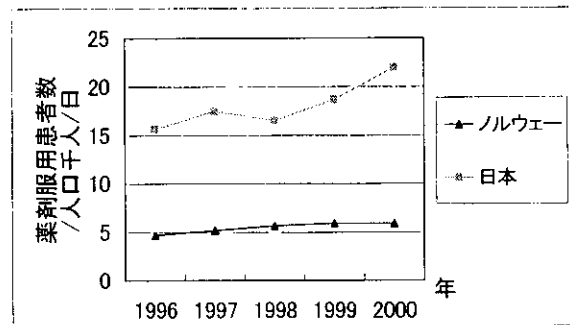


図 2-1-5 H₂ブロッカーにおける日本とノルウェーの年次推移での比較

日本において, *Helicobacter pylori*(以下 *H. pylori*)起因の胃潰瘍患者は全胃潰瘍患者の65~80%, 十二指腸潰瘍患者は約90%, 慢性胃炎は90%以上と報告されている。また, 米国においても9割が *H. pylori* 起因の消化性潰瘍患者であると報告されている³⁷⁾。ノルウェーにおけるデータはないが, PPIの使用からみるとかなりの高率で, *H. pylori*に感染した胃潰瘍, 十二指腸潰瘍患者がいると思われる。また, *H. pylori*以外の要因は治療薬であるNSAIDsの副作用³⁸⁾や他の感染症であった。

2-2-4 *H. pylori* 除菌治療ガイドライン

日本では, 2000年7月に *H. pylori* 除菌治療ガイドラインがようやく制定され, 三剤併用(ランソプラゾール+アモキシシリン+クラリスロマイシン)が同年11月に保険適用になった。ノルウェーでは, 1991年に専門家の半数が除菌治療をはじめ,

1996年には医師の約90%が実施していた。また、米国でも1994年には除菌治療を推奨していた³⁹⁾。1982年に*H. pylori*と潰瘍の関係を確認したオーストラリアでは、1992年には既に除菌治療のガイドラインを制定していた³⁸⁾。

2-2-5 各薬剤の治癒率

日本において、PPIは胃・食道性逆流症やZollinger-Ellison症候群に高い治癒効果のため使用されるが、保険適応が胃潰瘍・吻合部潰瘍・逆流性食道炎で8週間、十二指腸潰瘍で6週間となっているので、保険適用期間後はH₂ブロッカーに変更される。このため変更後の再発率が60%前後と高く問題となっている。

表2-2-5によると、胃潰瘍8週目における内視鏡的治癒率はPPIのランソプラゾールが88.6%、

表2-2-5 PPIとH₂ブロッカーの治癒率等の比較

H ₂ 遮断薬	1日 用量(mg)	1日薬価 (2000年)(円)	胃潰瘍8週間 (内視鏡的治癒率)(%)	十二指腸潰瘍6週間 (内視鏡的治癒率)(%)
シメチジン	800		83	82.2
タガメト		123.6		
カイロニック		49.6		
ラニチジン	300		79	79
ザンタック		142.6		
ファモチジン	40		84.4	68.1
ガスター		155.2		
ロキサチジン	40		69.1	76.8
アルタット		130.6		
ニザチジン	150		74.2	83.6
アシンノン		136		
PPI(腸用剤)				
オメプラゾール(長)			92.5	95.7
オメプラール	20	264.8		
オメプラジン				
ランソプラゾール(長)			88.6	93.9
タケブロン	30	272.7		
ラベプラゾール(短)				
パロエット				

H₂ブロッカーのファモチジンが84.4%、と約4%ランソプラゾールの方が高く、十二指腸潰瘍6週目においてはランソプラゾールが93.9%、ファモチジンが68.1%、と約26%ランソプラゾールの方が高い状態である⁴⁰⁾。また、一日当たりの薬価はランソプラゾールが272.7円に対し、ファモチジンは155.2円と約100円安い⁴¹⁾が、図2-2-5の通り、5年間での治療費はランソプラゾールを用いる除菌療法群の方がファモチジンで維持療法を行う従来療法群よりも約30万円安い⁴²⁾ため、直接経済損失はPPIの方が少ない⁴³⁾。その上、*H. pylori*除菌治療の再発率もPPIでの三剤併用療法では低くなる⁴³⁾ので、PPIは非常に有用性が高いことが分かる。

参考文献 大原秀一: 除菌療法の cost benefit-日本における *H. pylori* 除菌療法と維持療法の医療経済比較.

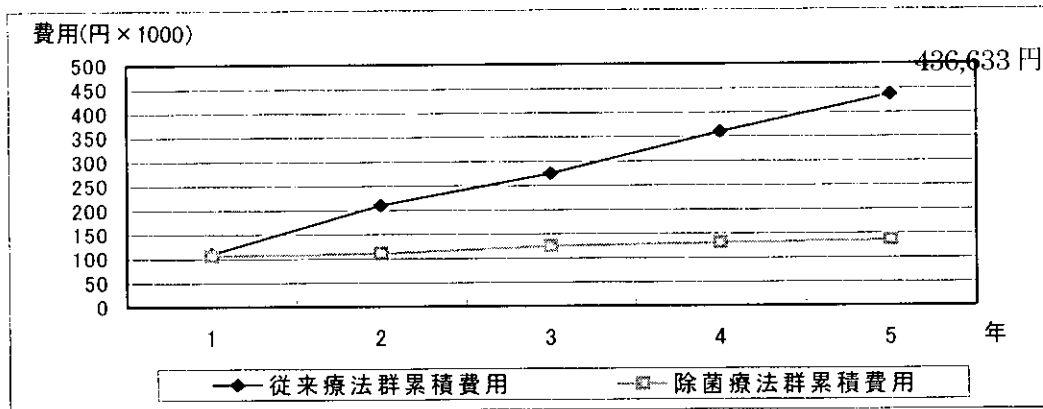


図 2-2-5 累積費用における除菌療法群と従来療法群の比較(Nippon Rinsho, Vol 60, Suppl 514-519 (2002))

2-3 結論

日本はノルウェーと比較して、約 2.7 倍の消化器用剤を使用しており、その内訳は、胃粘膜保護剤は約 93 倍、 H_2 ブロッカーは約 3.8 倍であるのに対し、PPI は約 1/10 倍であった。日本では消化器用剤を人口の約 8% が毎日使用していることが分かった。

消化性潰瘍の治療は以前から制酸薬、抗コリン剤が第一選択薬として使用されてきたが、1961 年の Shay の提唱したバランス説⁴⁰⁾(胃酸、ペプシンなどの攻撃因子と消化管粘膜などの防御因子のバランスが破綻することで消化性潰瘍が発生する)や、1988 年の PPI の開発により、胃粘膜保護剤や H_2 ブロッカーを多く使用する現在の治療へ移ってきたと考えられる。

日欧米を比較すると、ノルウェーと米国は、日本と異なり PPI を主に使用していた。これは、欧米では日本に比べ胃・食道逆流症の頻度が高いことと関係している。日本における PPI の使用頻度が低いのは、また適応期間が制限されていることも関係していると思われる。もう一つの要因としては、除菌療法のガイドライン制定が遅れたことである。1983 年にオーストラリアの医師 Warren

と Marshall によって *H. pylori* が消化性潰瘍・胃腸炎の原因であると確認されてから、欧米では除菌療法を早々と確立し推進してきた。ガイドライン制定が遅れたことで、診療において *H. pylori* の同定なしに薬剤が処方されており、治癒率、対費用効果の面でも損失が大きかったのではないかとと思われる。PPI の適正使用を推進するには、消化性疾患の起因である *H. pylori* の有無を同定して、すみやかに除菌療法を行うことが重要と考えられる。

また、 H_2 ブロッカーは、日本はノルウェーに比べて、3-4 倍の使用状況であった。国内で、 H_2 ブロッカーは消化性潰瘍の治療の他に NSAIDs との併用で消化性潰瘍の予防に用いられている。しかしその有効性については倍量投与で効果ありとの報告があるが⁴⁵⁾、常用量では証明されていない⁴⁶⁾。その他、ストレス、脳血管障害例などの予防投与、注射剤での麻酔前投与などに幅広く使われている。

日本の消化器疾患の患者数が他国と比べて少ないという統計報告⁴⁷⁾があるのに対し、消化器用剤の使用量が逆に多いという皮肉な結果を生んでいる。しかし、漫然と経験的に処方されるケースも多いと思われ、このような医薬品使用の実態は、

日本特有の側面をもっており、エビデンスが十分とはいえないものであった。

3. 循環器用剤

国内において、循環器疾患の中で心疾患と脳血管疾患は1997年死亡統計でそれぞれ第2位と第3位であった¹⁾。この2大疾患は、ノルウェーや米国においても全死亡の半数以上を占めている。特に日本では欧米諸国に比べ脳血管疾患が多く、欧米諸国では心疾患は死因順位の第一位を占める国が多く、特に虚血性心疾患が多いといわれている。

循環器疾患の主な危険因子には、高血圧、高コレステロール、喫煙、高齢などがあり、高血圧は脳血管疾患や虚血性心疾患等を、高コレステロールは高脂血症等を、また、これらの危険因子が重なって合併症を引き起こす。疾患の予防と治療のために血圧とコレステロールを制御するガイドラインが国際的に設けられ、日本においても脳血管疾患死が多いことを考慮したガイドラインが2002年に出された。

今回、循環器用剤の中でも特に高血圧用剤と高脂血症用剤に重点をおき、日本特有といわれる医薬品の使用状況を調査し、ガイドライン・薬剤の開発・大規模臨床試験が医薬品使用に与えた影響を検討した。

3-1 全循環器用剤の使用の傾向

はじめに、循環器用剤の使用の傾向を把握するために、ATC/DDDシステムを用いて計算した結果を示した。日本・ノルウェー・米国における循環器用剤の2000年の使用順位を表3-1に、日本・ノルウェーにおける循環器用剤の使用の年次推移を図3-1-1、図3-1-2にそれぞれ示した。

3-1-1 日本の使用状況

2000年の結果より、日本の循環器用剤使用の患者は128.16(人口千人/日)であった(表3-1)。循環器用剤の中でCa拮抗剤が最も多く使用されており、全体の約41%(51.80:薬剤服用患者数以下同)を占め、次いで、心臓作用薬が約18%(23.64)、高脂血症剤が約18%(22.99)、レニン-アンギオテンシン系薬剤が約11%(14.72)、β遮断薬が4%(4.94)、利尿剤が7%(8.82)、その他の降圧剤が1%(1.26)占めていた。循環器用剤における順位は1996年からの5年間では変化がないものの、使用者数は1996年の104.41から年々増加傾向にあり、その主たるものはカルシウム(以下Ca)拮抗剤であった。

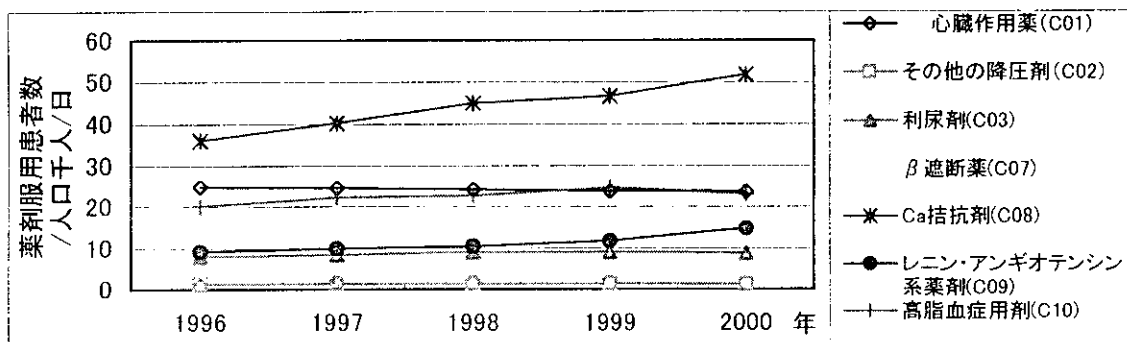


図 3-1-1 日本における循環器用剤の年次推移

表3-1 日本・ノルウェー(アメリカ)の循環器用剤の使用人数

日本						ノルウェー					アメリカ							
ATC code	Compound	1996	1997	1998	1999	2000	ATC code	Compound	1996	1997	1998	1999	2000	ATC code	Brand name	Compound	処方箋単位 (1996,1997,1998,1999, 2000の順に記載)	
全薬理作用剤(C)						103.32	111.30	117.45	122.26	128.16		197.87	213.08	221.51	257.85	275.75		
心臓作用薬(C01)						24.81	24.54	24.23	23.75	23.84		29.37	28.92	28.42	27.72	25.85		
強心配糖体(C01A)						1.28	1.24	1.23	1.25	1.08		7.84	7.19	8.75	8.32	5.79		
C01AA04	Digitoxin※	0.18	0.14	0.09	0.14	0.10	C01AA04	Digitoxin	7.2	6.6	6.2	5.8	5.3	C01AA05	Laetoxin	Digoxin	8,6,11,13,36	
C01AA05	Digoxin※	1.02	1.06	1.12	1.08	0.91	C01AA05	Digoxin	0.64	0.58	0.55	0.52	0.49	C01AA05	Digoxin	Digoxin194	
C01AA06	Lanatoside C※	0.023	0.013	0.023	0.013	0.004												
C01AA07	Deslanoside※	0.04	0.03	0.00	0.02	0.04												
不整脈薬(C01B)						2.20	2.28	2.23	2.20	2.14		0.91	0.92	0.88	0.88	1.08		
C01BA03	Disopyramide	1.01	0.95	0.96	0.94	0.95	C01BA01	Guinidine	0.09	0.07	0.06	0.04						
C01BB02	Mexiletine	0.81	0.78	0.70	0.68	0.59	C01BA03	Disopyramide	0.13	0.12	0.11	0.1	0.13					
C01BB04	Aprindine	0.13	0.13	0.13	0.11	0.09	C01BB01	Lidocaine	0.002	0.001								
C01BC	Pilsicainide	0.11	0.13	0.16	0.16	0.24	C01BB02	Maxilamine	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01					
C01BC03	Propafenone	0.14	0.10	0.10	0.11	0.08	C01BC04	Flecainide	0.39	0.41	0.44	0.48	0.52					
C01BG07	Cibenzoline		0.20	0.16	0.18	0.20	C01BD01	Amiodarone	0.26	0.31	0.34	0.38	0.4					
							C01BD05	Butilide			0.0001	0.0002	0.0004					
強心配糖体以外の心作用薬(C01C)						2.13	2.41	2.18	1.95	1.88		0.22	0.22	0.21	0.22	0.21		
C01CA	Denopamine	0.25	0.22	0.19	0.17	0.16	C01CA	Adrenergic and dopaminergic	0.22	0.22	0.21	0.22	0.21					
C01CA	Docarpamin			0.03	0.03	0.03												
C01CA	Amezinium	0.56	0.57	0.53	0.53	0.47												
C01CA01	Etilefrine※	0.46	0.40	0.36	0.36	0.33												
C01CA04	Dopamine	0.16	0.25	0.23	0.24	0.25												
C01CA07	Dobutamine	0.39	0.41	0.39	0.39	0.39												
C01CA17	Midodrine	0.30	0.53	0.45	0.23	0.23												
C01CE02	Mikrinone		0.009	0.009	0.010	0.011												
石炭酸に用いられる血管収縮薬(C01D)						16.85	16.54	16.62	16.77	17.19		20.40	20.60	20.50	20.20	18.80		
C01DA	Nitroglycerin	1.92	1.94	1.85	1.90	2.00	C01DA02	Glyceryl trinitrate	5.3	5	4.7	4.3	3.8	C01D	Nitroglycerin	Nitroglycerin	75/144,86/190,96,156,185	
C01DA08	Isosorbide dinitrate	9.73	9.59	9.87	10.00	10.21	C01DA08	Isosorbide dinitrate	11.4	12.5	13.2	13.8	13.3	C01DA14	Isosorbide Mononitrate	Isosorbide Mononitrate S.A.167,83	
C01DX07	Etafenone※	0.03	0.03	0.02	0.07	0.02	C01DA14	Isosorbide	3.7	3.1	2.6	2.1	1.7					
C01DX10	Dilezap	1.08	1.15	1.07	1.02	0.89												
C01DX11	Trapidil	1.20	1.06	0.93	0.75	0.70												
C01DX16	Nikorandil	3.0	2.77	2.96	3.03	3.37												
その他の心臓作用薬(C01E)						2.27	2.06	1.89	1.57	1.32								
C01EA	Limprost alfadex	0.32	0.31	0.30	0.23	0.26												
C01EA01	Alprostadi	0.10	0.09	0.10	0.11	0.10												
C01EB05	Ubidecaronone	1.70	1.51	1.36	1.08	0.96												
C01EB15	Trimetazidine※	0.16	0.14	0.13	0.15	0.05												
その他の降圧剤(C02)						1.35	1.37	1.48	1.47	1.28		7.21	8.01	8.54	9.70	9.30		
C02AA01	Rescinnamine※	0.39	0.30	0.24	0.21	0.12	C02AB01	Metyldopa	0.41	0.33	0.27	0.21	0.19	C02AC01	Clonidine	Clonidine	176,157,135,143,92,	
C02AA02	Reserpine※	0.11	0.08	0.06	0.08	0.11	C02AC01	Clonidine	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	C02CA04	Doxazosin	Doxazosin	79,56,54,54,79	
C02AB01	Methyldopa※	0.22	0.22	0.17	0.16	0.16	C02AC05	Moxonidine				0.02	0.24					
C02AC01	Clonidine※	0.010	0.010	0.010	0.009	0.009	C02CA04	Doxazosin	8.8	7.8	8.2	8.4	8.8					
C02CA2	Tarazosin		0.04	0.05			C02DB01	Hydralazine	0.001	0.001	0.001	0.001						
C02CA	Tarazosin		0.07	0.10	0.10		C02DB02	Hydralazine	0.08	0.06	0.05	0.04	0.04					
C02CA01	prazosin※	0.28	0.25	0.24	0.21	0.20												
C02CA04	Doxazosin	0.30	0.25	0.26	0.28	0.23												
C02DB02	Hydralazine※	0.03	0.04	0.03	0.02	0.03												
利尿剤(C03)						8.04	8.35	9.01	9.11	8.82		41.40	41.16	40.49	41.32	41.20		
チオジド系利尿薬(C03A)						0.27	0.23	0.24	0.24	0.25		2.64	2.60	2.46	2.81	3.08		
C03AA06	Trichlormethiazide※	0.67	0.63	0.60	0.65	0.60	C03AA01	Bendroflumetazid	0.36	0.47	0.52	0.75	0.81	C03AA03	Hydrochlorothiazide	Hydrochlorothiazide	66,68/182,103/129,67,92/154,17	
C03AA03	Hydrochlorothiazide※	0.10	0.11	0.03	0.10	0.05	C03AA03	Hydrokloriazid	1.35	1.43	1.21	1.26	1.38					
							C03AA05	Polythiazide	0.01									
							C03AA06	Trichlormethiazide	0.24									
							C03AB01	Bendroflumetazid or ...	0.68	0.7	0.73	0.8	0.86					
スルホンアミド系利尿薬(C03B)						0.37	0.33	0.30	0.27	0.28		0.57	0.51	0.38	0.15			
C03BA05	Mefruside※	0.37	0.33	0.30	0.27	0.28	C03BA04	Klortalidon	0.39	0.35	0.23							
							C03BA05	Mefrusid	0.18	0.16	0.15	0.15						
ループ利尿剤(C03C)						4.03	4.63	4.90	5.05	4.69		29.82	29.84	29.94	30.74	30.74		
C03CA01	Furosemide	4.03	4.15	4.40	4.54	4.69	C03CA01	Furosemid	28.9	28.7	28.3	28.4	27.8	C03CA01	Furosemide (total)	Furosemide	17,16/174,26/113/114,26/95/124/144/173,6	
C03CA	azosemide		0.45	0.48	0.48		C03CA02	Bumetanid	0.68	1.1	1.6	2.3	2.9					
C03CA	carperitide		0.03	0.02	0.02		C03CB02	bumetanid or katumid	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04					
カリウム保持性利尿薬(C03D)						2.71	2.49	2.99	2.86	3.06		1.47	1.41	1.31	1.32	1.40		
C03DA01	Spirolactone※	2.69	2.47	2.97	2.89	3.06	C03DA01	Spirolaktone	1.42	1.36	1.3	1.32	1.4	C03DA01	Spirolactone	Spirolactone150	
C03DA02	Potassium canrenoate	0.015	0.010	0.011	0.011		C03DA02	Kanrenoalkali	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	C03DB02	Triamterenc/HCTZ	Triamterene/HCTZ	19,35/117,45/74,52/64,23	
C03DB02	Triamterene※	0.010	0.007	0.005	0.005	0.003	C03DB01	Amilorid	0.05	0.05	0.004							
炭酸脱水酵素阻害薬(ATC codeなし)						0.166	0.160	0.181	0.171	0.130								
C03	Acetazolamide※	0.17	0.16	0.18	0.17	0.13												
利尿剤の化合物(C03E)												7.1	6.8	6.4	6.3	6		
							C03EA01	Hydrokloriazid or kaliumparand e nadler	7.1	6.8	6.4	6.3	6					
β遮断薬(C07)						3.23	4.48	4.46	4.88	4.24		26.35	27.84	29.60	31.78	33.14		
非選択性β遮断薬(C07AA)						1.67	2.19	1.89	1.75	1.32		5.31	5.38	5.47	5.06	4.84		
C07A	Flunitrazepam	0.14	0.14				C07AA01	Alprenolol	0.12	0.01	0.09			C07AA05	Propranolol	Propranolol162,149,123	
C07AA	Arotaronu	0.48	0.43	0.40	0.47	0.42	C07AA02	Oksorenolol	0.02	0.02	0.01							
C07AA	Betakisoru		0.22	0.27	0.29	0.30	C07AA03	Pandolol	0.33	0.28	0.25	0.07	0					
C07AA05	Propranolol	0.34	0.60	0.28	0.28	0.22	C07AA06	Timolol	1.8	1.8	1.7	1.7	1.6					
C07AA15	Carteolol	0.71	0.67	0.62	0.60	0.28	C07AA07	Sotalol	0.54	0.47	0.42	0.39	0.34					
C07AA17	Bopindolol		0.13	0.12	0.12	0.10			2.5	2.8	3	2.9	2.9					
心臓β遮断薬(C07AB)						2.06	2.11	2.42	2.65	2.84		20.00	20.80	22.30	24.70	26.10		
C07AB03	Atenolol	0.72	0.74	0.95	0.92	1.07	C07AB02	Metoprolol	7.8	8.6	10	12.3	14	C07AB02	Toprol-XL	Metoprolol	111,73,63,50,53	
C07AB06	Bevantolol			0.21	0.10		C07AB03	Atenolol	12.4	12.2	12.3	12.4	12.1	C0				

日本						ノルウェー						参考 デリカ						
ATC code	Compound	1996	1997	1998	1999	2000	ATC code	Compound	1996	1997	1998	1999	2000	ATC code	Brand name	Compound	処方箋単位 (1996,1997,1998,1999, 2000の順に記載)	
Ca拮抗剤(C08)		36.05	40.25	45.00	46.65	51.80			35.22	36.47	37.77	40.19	41.50					
血管選択性Ca拮抗剤(C08C)		32.05	36.19	40.70	42.50	47.29			28.12	29.37	30.87	33.29	34.90					
C08CA	Bendipine	2.41	2.82	3.25	3.41	3.75	C08CA01	Amlodipin	18.1	17.5	18.9	21.4	23.3	C08CA01	Norvasc	Amlodipine	15,10,9,7,9	
C08CA	Perdipine	5.24	4.94	4.73	4.27	3.97	C08CA02	Felodipin	6.3	6.3	6.4	6.4	6.2	C08CA02	Plendil	Felodipine	1,181,163,173	
C08CA01	Amlodipine	6.59	10.64	15.69	18.67	22.37	C08CA03	Isradipin	0.22	0.2	0.21	0.19	0.19	C08CA03	Procordia XL	Nifedipine	9,21,34,57,128	
C08CA04	Nicardipine	0.42					C08CA05	Nifedipin	5.5	5.3	5.2	5.3	5.2	C08CA05	Adalat CC	Nifedipine	85,69,77,75,111	
C08CA05	Nifedipine	8.57	8.79	8.15	7.96	8.76	C08CA06	nifedipin	0.003	0.004	0.003	0.003	0.003					
C08CA07	Nisoldipine	0.07	0.06	0.06	0.05	0.04	C08CA013	Lerkandoin							合剤	Lotrel	Amlodipine/ Benazepril	1,179,153,121
C08CA08	Nitrendipine	1.67	1.56	1.40	1.22	1.21	C08CX01	Mibefradil		0.07	0.16							
C08CA10	Nlvedipine	3.01	3.06	3.01	2.87	3.00												
C08CA11	Manidipine	3.04	3.01	3.07	2.85	2.95												
C08CA12	Barnidipine	1.02	1.06	0.92	0.91	0.91												
C08CA14	Clindipine		0.26	0.43	0.28	0.34												
心選脱性Ca拮抗剤(C08D)		4.00	4.06	4.30	4.16	4.50			7.10	7.10	6.90	6.90	6.60					
C08DA01	Verapamil※	0.63	0.59	0.71	0.75	0.57	C08DA01	Verapamil	4.5	4.5	4.4	4.4	4.3	C08DA01	Verapamil SR	Verapamil	118/180,184,112/137, 83/130,57	
C08DB01	Diltiazem	3.37	3.47	3.59	3.41	3.93	C08DB01	Diltiazem	2.6	2.6	2.5	2.5	2.3	C08DB01	Tiazac	Diltiazem	1,180,179	
														C08DB01	Cardizem CD	Diltiazem	13,23,29,47,161	
														C08DB01	Cartia XT	Diltiazem	1,103	
レニン-アンギオテンシン系薬剤(C09)		9.18	9.95	10.49	11.78	14.72			39.82	43.56	48.91	58.05	65.13					
ACE阻害薬(C09A+C09B)		9.18	9.95	10.26	10.31	11.29			36.22	37.76	39.51	41.34	41.84					
C09AA	Alacepril	0.78	0.60	0.70	0.61	0.46	C09AA01	kaptopril	3.6	3.5	3.4	3.2	2.7	C09AA01	Captopril	Captopril	122,1,136	
C09AA01	Captopril	0.73	0.54	0.42	0.33	0.59	C09AA02	Enalapril	20.2	19.5	19	18.8	17.4	C09AA02	Vasotec	Enalapril	7,8,18,24,64	
C09AA02	Enalapril	2.94	3.01	3.03	2.95	3.08	C09AA03	Lisinopril	10	10.2	10.6	10.9	10.3	C09AA03	Prinivil	Lisinopril	52,53,48,46,59	
C09AA03	Lisinopril	1.23	1.18	1.27	1.30	1.45	C09AA05	Ramipril	0.48	0.86	1.5	2.4	4.8	C09AA03	Zestril	Lisinopril	18,20,17,17,27	
C09AA04	Penindopril	0.00	0.17	0.23	0.32		C09AA09	Fosinopril			0.01	0.01	0.02	C09AA03	Zestoretic	Lisinopril/H CTZ	1,72,146,132,146	
C09AA06	Quinapril	0.30	0.42	0.43	0.49	0.54	C09AA10	Trandolapril			0.001	0.03	0.02	C09AA05	Altace	Ramipril	151,178,171,193,167	
C09AA07	Benazepril	0.41	0.42	0.41	0.49		C09BA02	Enalapril or diuretika	0.74	1.6	2.3	2.9	3.3	C09AA06	Accupril	Quinapril	56,43,41,45,48	
C09AA08	Gilazapril	0.80	0.74	0.71	0.65	0.63	C09BA03	Lisinopril or diuretika	1.2	2.1	2.7	3.1	3.3	C09AA07	Lotensin	Benazepril	52,47,56,74	
C09AA12	Delapril	0.29	0.27	0.23	0.18	0.15								C09AA09	Moapril	Fosinopril	150,119,91,78,98	
C09AA14	Temocapril	0.77	1.17	1.11	1.30	1.48												
C09AA16	Lmidapril	1.34	1.60	1.79	1.88	2.11												
A II受容体拮抗薬(C09C+C09D)				0.23	1.47	3.43			3.6	5.8	9.4	16.713	23.29					
C09CA01	Losartan			0.23	0.91	1.71	C09CA01	Losartan	3.6	4.8	5.9	7	7.2	C09CA01	Cozaar	Losartan	162,100,78,68,90	
C09CA07	Kandesantanshikiseturu			0.00	0.57	1.72	C09CA02	Eprosartan						C09CA01	Hyzaar	Losartan/HCTZ	1,147,126,141	
							C09CA03	Valsartan			0.43	1.3	1.8	C09CA03	Diovan HCT	Valsartan / HCTZ	1,191	
							C09CA04	Irbesartan			0.22	1.5	2.8	C09CA03	Diovan HCT	Valsartan	1,174,123,116	
							C09CA06	Kandesartan			0.15	2	3.8	C09CA04	Avapro	Irbesartan	1,160,164	
							C09CA07	Telmisartan					0.03					
							C09DA01	Losartan or diuretika			1	2.7	4.7	6.1				
							C09DA03	Valsartan or diuretika					0.21	0.84				
							C09DA04	Irbesartan or diuretika					0.003	0.83				
							C09DA06	Kandesartan or diuretika						0.09				
HMG-CoA還元酵素阻害薬(C10AA)		20.15	22.37	22.78	24.72	22.99			18.39	27.11	37.78	49.08	59.62					
C10AA	Pravastatin	7.79	8.89	10.35	10.33	7.43	C10AA01	Simvastatin	14.5	21.1	23.6	27.4	29.8	C10AA01	Zocor	Simvastatin	24,15,21,18,31	
C10AA	Atorvastatin calcium hydrate				0.62		C10AA02	Lovastatin	2.6	2.2	1.8	1.3	1.1	C10AA03	Pravachol	Pravastatin	45,34,30,32,49	
C10AA01	Simvastatin	2.93	3.51	3.49	3.19	3.26	C10AA03	Pravastatin	0.97	2.2	3.3	4.7	5.8	C10AA04	Lescol	Fluvastatin	63,77,80,94,140	
C10AA04	Fruvastatin			0.17	0.94	0.89	C10AA04	Fruvastatin		0.55	0.64	0.53	0.43	C10AA05	Lipitor	Atorvastatin	62,8,3,2	
C10AA06	Cerivastatin				1.13	1.90	C10AA05	Atorvastatin		0.73	8.1	14.5	21	C10AA06	Baycol	Cerivastatin	1,159	
							C10AA06	Cerivastatin			0.04	0.36	1.17					
フィbrate系薬剤(C10AB)		2.47	2.94	2.51	2.46	2.37												
C10AB01	Clofibrate※	0.11	0.09	0.07	0.05	0.02								C10AB04	Gemfibrozil	Gemfibrozil	121,148,167,173,122	
C10AB02	Bezafibrate	2.33	2.35	2.42	2.11	2.04												
C10AB05	Fenofibrate			0.47	0.28	0.30												
C10AB06	Simfibrate※	0.03	0.03	0.02	0.01	0.02												
胆汁酸阻害薬(C10AC)									0.29	0.27	0.22	0.18	0.14					
							C10AC01	Colestyramin	0.17	0.15	0.13	0.11	0.09					
							C10AC02	Colestool	0.12	0.12	0.09	0.07	0.05					
ニコチン酸系薬剤(C10AD)		5.07	5.17	4.75	5.10	4.98												
C10AD	Tocopherol Nicotinate※	5.07	5.17	4.75	5.10	4.98												
その他のコレステロール・トリグリセリド阻害薬		1.89	1.86	1.51	1.58	1.53			0.03	0.06	0.08	0.11	0.18					
C10AX	Icosapentantato	0.70	0.77	0.77	0.78	0.86	C10AX06	Omega-3-triglycerides	0.03	0.06	0.08	0.11	0.18					
C10AX	Colestimide				0.12	0.09												
C10AX	Elastase	0.30	0.24															
C10AX02	Probucool	0.89	0.85	0.74	0.67	0.59												

注1. ※は薬事工業生産動態年報の出荷金額から計算、それ以外は薬事ハンドブックの推定市場から計算(計算結果は1日人口千人中の薬剤服用患者数である)

注2. 太字下線は合計数

注3. クラス1b群に属するリドカイン(商品名: キンロカイン) アストラゼネカの使用は、95%が局所麻酔薬として使用されており、不整脈薬としての使用は5%にすぎず、0.01以下であったためデータから省いた

3-1-2 ノルウェーの使用状況

2000年の結果より、ノルウェーの循環器用剤使用の患者は275.75(人口千人/日)であった(表3-1)。循環器用剤の中でレニン-アンギオテンシン系薬剤が最も多く使用されており、全体の24%(65.13)を占め、次いで高脂血症剤が22%(59.62)、Ca拮抗剤が15%(41.50)、利尿剤が15%(41.20)、β遮断薬が12%(33.14)、心臓作用薬が9%(25.86)、その他の降圧剤が3%(9.30)を占めていた。経年的には、循環器用剤の全使用数は1996年の197.87から5年間で1.4

倍に増加した。その中でもレニン-アンギオテンシン系薬剤と高脂血症剤の使用が急速にのびており、レニン-アンギオテンシン系薬剤は1996年の39.82から2000年の65.13まで、高脂血症剤は1996年の18.39(循環器用剤の6位)から2000年の59.62(循環器用剤の2位)まで増加していた。また、1996年において循環器用剤の3位であったCa拮抗剤の使用が僅かに伸び、1996年において1位であった利尿剤とほぼ同程度の使用であり、さらに、Ca拮抗剤使用の経年的増加率はβ遮断薬とほぼ同じである。

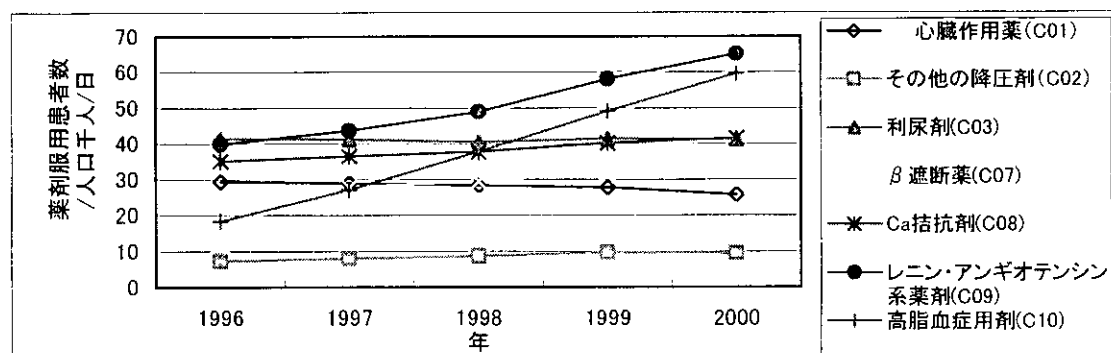


図 3-1-2 ノルウェーにおける循環器用剤の年次推移

3-1-3 日本とノルウェーの比較

図 3-1-3 は、日本とノルウェーの循環器用剤の合計を比較した結果である。これより、ノルウェーは日本の約2倍強、循環器用剤を使用しており、ノルウェーの増加率は日本より大きいことが分かった。

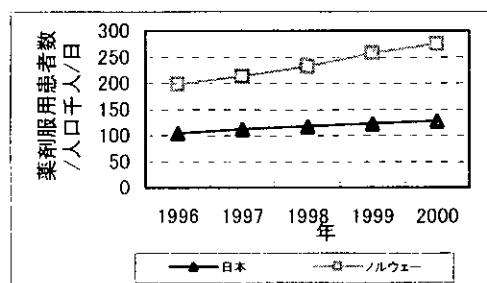


図 3-1-3 循環器用剤における日本とノルウェーの比較

また、両国の主な違いは以下のような点であった。

- ①日本: Ca拮抗剤が多用されさらに増加傾向
- ②日本: 利尿剤やβ遮断薬は使用が非常に少なく低迷状態

- ③ノルウェー: レニン-アンギオテンシン系薬剤の急激な増加
- ④ノルウェー: 高脂血症剤の急激な増加

3-1-4 循環器疾患の疾病状況

循環器疾患の主な危険因子は高血圧、高コレステロール、喫煙、高齢など、危険因子の複合もこれらの疾患を引き起こす。WHOの統計⁴⁷⁾によると、心疾患・脳血管疾患合計(心脳血管疾患)の死亡は、WHOの統計⁴⁷⁾によると、日本において全疾患死亡の33.87%(1995年:全疾患の死亡率375人/10万人)、ノルウェーにおいて43.97%(1995年:全疾患の死亡率467人/10万人)、米国において40.98%(1997年:全疾患の死亡率505人/10万人)を占めており、日本が若干少ないものの各国とも大きな死亡原因となっている。しかし、心脳血管疾患における死亡の内訳は国により異なっており、日本では脳血管疾患40.53%、虚血性心疾患19.51%、高血圧性疾患2.68%、と日本は他国に比べて脳血管疾患による死亡が非常に高いのに対して、ノルウェーでは脳血管疾患25.10%、虚血性心疾患48.56%、高血圧性疾患2.28%、米国では脳血管疾患16.85%、虚血性心疾患49.15%、高血圧性疾患4.49%、と日本に比べ虚血性心疾患による死亡が非常に高い。また、基準人口に世界人口を用いた年齢調整死亡率(10万人対)でも、脳血管疾患は日本で男52.16、女37.63、ノルウェーで男45.41、女35.12、米国で男19.71、女26.01、(虚血性心疾患は日本で男29.43、女15.33、ノルウェーで男139.04、女54.37、米国で男118.86、女62.22)であることから、日本での脳血管疾患の死亡率が他国と比べて高い。

このような循環器疾患の統計はこれまで多く発表され、上記の統計は「疾病および関連保健問題の国際統計分類第9回修正」(ICD9)で採られたものであるが、同じWHOの統計の疾病分類ICD10で採られたもの³⁰⁾では、脳血管障害死亡率(1995年WHO

統計)が日本117.8、ノルウェー114.2、米国93.15、厚生統計要覧³¹⁾では、日本59.6と統計によりデータのばらつきがみられた。

3-2 降圧剤

高血圧治療の薬剤は、レセルピン(末梢交感神経抑制薬)がはじめて降圧剤として使用され、その後ヒドララジン(血管拡張薬)やサイアザイド系利尿剤が使用された。また、1960年代後半から1970年にかけての米国の退役軍人を対象に行われたVeterans Administration Cooperative Study (VA研究)では、実薬群にレセルピン、ヒドララジン、ハイドロクロロサイアザイドが使用され、降圧剤療法の有用性を世界で初めて実証している⁴⁸⁾。降圧剤の開発は、1950年代後期に利尿剤、1960年代後期に β 遮断薬、1970年代中期にCa拮抗剤、1980年代前期に α 遮断薬とレニン-アンギオテンシン系薬剤と多種類に及んでいる。

また、血圧の日内変動が大きいほど臓器障害の発生頻度が高くなることがわかっているため、単に降圧度が高いだけの薬剤ではなく、T/P比の高い安定持続的降圧効果が得られる薬剤が求められている。T/P比とは、降圧剤服用後の降圧度の最大値(peak)と次回服用直前の降圧度の最小値(trough)の比率のことで、50%以上であると、降圧効果出現と降圧効果の消失による血圧の変動性が少なく副作用が低頻度であるといわれている。実際、NIHやWHO/ISHのガイドラインでは、降圧剤として使用する場合、T/P比が50%以上の薬剤を推奨している。

このような状況の中で、全循環器用剤のうち、国内において約64%を占めるCa拮抗剤、利尿剤、 β 遮断薬、レニン-アンギオテンシン系薬剤等の

降圧剤が、薬剤ごとにどれぐらいの頻度で使用されているのかを調査した。

各薬剤の分け方として、利尿剤はチアジド系、スルホンアミド系、ループ、カリウム保持性に分類し、β遮断薬は心選択性、非選択性、αβ遮断に分類し、レニン-アンギオテンシン系薬剤はアンギオテンシン変換酵素(以下 ACE)阻害薬、アンギオテンシン II(以下 AII)受容体拮抗薬に分類した。

Ca拮抗剤は ATC code に従い心選択性と血管選択性に分類した。さらに、薬物動態で分けた、血中半減期が短く即効性のある 1 日 3 回投与を必要とする第一世代、さらに第一世代の徐放製剤化や血中半減期(作用時間)が長いので 1 日 1 回投与が可能で血管選択性の高い第二世代、さらに血中半減期が長く副作用である頻脈や心筋収縮抑制作用のほとんどみとめられない第三世代に分類して比較検討した。

3-2-1 全降圧剤の使用傾向

2000 年における日本とノルウェーの比較を図

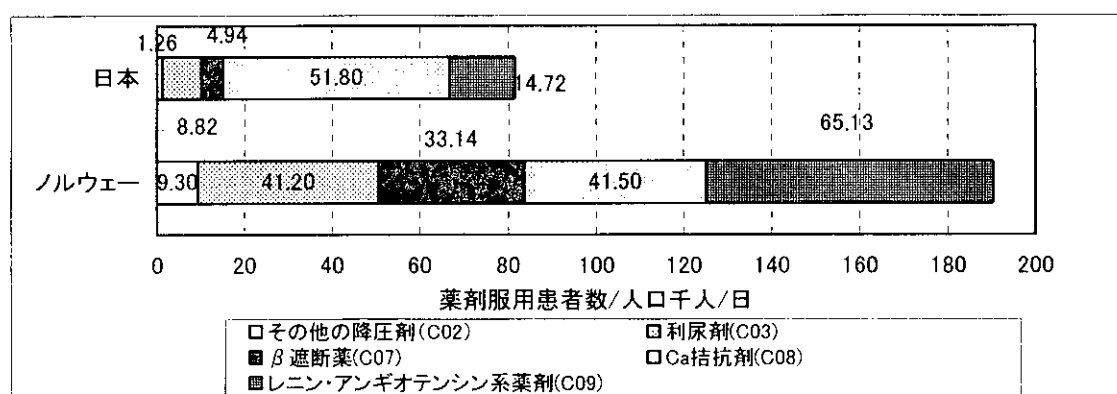


図 3-2-1 降圧剤における日本とノルウェーの比較

3-2-2 Ca拮抗剤の使用傾向

Ca拮抗剤の使用数は日本とノルウェーにおいてほぼ同じであるが、循環器用剤に占める割合は、ノルウェー15%に対し、日本は 41%と使用頻度が

3-2-1 に示した。図 3-2-1 より、日本における降圧剤の服用患者数(人口千人/日)は 81.53 であった。最も使用の多かった Ca拮抗剤は 51.80 と全体の 63%を占めており、次いでレニン-アンギオテンシン系薬剤が 18% (14.72)、利尿剤が 11% (8.82)、β遮断薬が 6% (4.94)、その他の降圧剤が 2% (1.26)であり、年次変化はあまり見られなかった。

ノルウェーにおける降圧剤の服用患者数(人口千人/日)は 190.27 であった。その内訳は最も使用の多かったレニン-アンギオテンシン系薬剤は 65.13 と全体の 34%を占めており、利尿剤、Ca拮抗剤は毎年全体の 22%前後、β遮断薬は 17%前後、その他の降圧剤は 5%であった。

ノルウェーにおいてはレニン-アンギオテンシン系薬剤の使用が高いものの、その他の Ca拮抗剤、利尿剤、β遮断薬についても多く使用されていた一方で、日本においては全降圧剤の約 6 割が Ca拮抗剤で占められ、降圧剤の使用選択に大きな違いがあることが分かった。

非常に高く、降圧剤の中で占める割合は 64%とさらに高くなる。日本において循環器用剤の中で最も使用されている Ca拮抗剤の使用の年次推移を、日本は図 3-2-2-1 に、ノルウェーは図 3-2-2-2

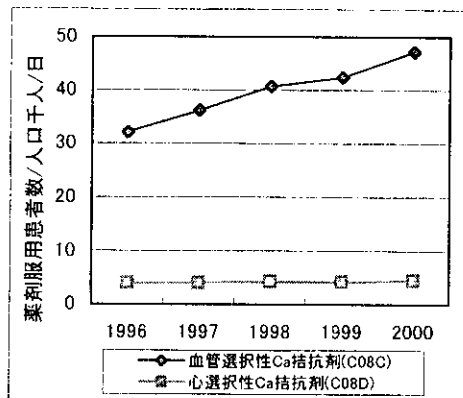


図3-2-2-1 日本におけるCa拮抗剤(C08)の年次推移

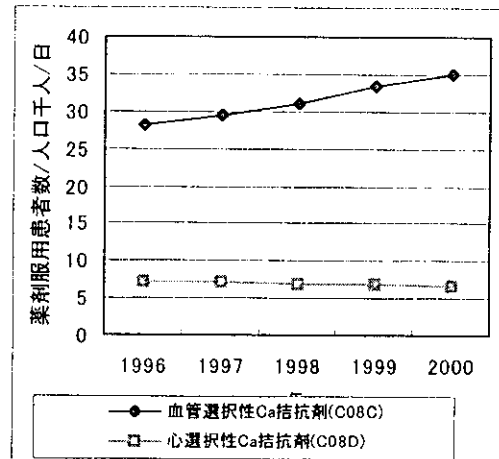


図3-2-2-2 ノルウェーにおけるCa拮抗剤(C08)の年次推移

に示した。また、表3-2-2は、Ca拮抗剤の世代別分類である。

日本での使用が多いCa拮抗剤の90%以上は血管選択性であり、1996年の32.05から2000年の47.29へ増加傾向であった。このほとんどはアムロジピンであり、1996年6.59から2000年22.37へ増加していた。アムロジピンは、第三世代に分類され半減期も30時間を越える長時間作用型である。服用も一日一回と簡便であり、T/P比も63と使い易さも増加の原因と思われる。また、2番目に使用が多かったのも長時間作用型である第二世代の徐放性製剤ニフェジピン(T/P比60)であった。

一方、全Ca拮抗剤使用の約10%は心選択性のジルチアゼム(T/P比51)であり、1996年3.37から2000年3.93へ若干増加していたが、血管選択性薬剤の増加率よりわずかであった。

ノルウェーでCa拮抗剤は、循環器用剤中、3番目(2000年)に多く使用しており、その使用は年々増加傾向であった。その約80%が血管選択性であり、1996年では28.12、2000年では34.90と増加していた。この増加のほとんどは日本と同様、アムロジピンにおける増加であった。また、2番目に多く使用されている薬剤も第二世代のフェロジピンや投与回数の少な

い薬剤が多く使用されていることが分かった。

一方、全Ca拮抗剤使用の約20%を占めているベラパミル(T/P比82)、ジルチアゼムなどの心選択性のCa拮抗剤は1996年では7.10、2000年では6.60と若干減っているものの使用の年次変化があまり見られなかった。また、米国でも(NDC Healthの報告データ、31億枚での処方枚数順位より)、日本やノルウェーと同様に血管選択性である長時間作用型のアムロジピンが多く使用されていたが、次いで心選択性であるベラパミルやジルチアゼムの使用が多く、これは日本やノルウェーと異なる使用状況であった。