

分担研究報告書

高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための無作為化臨床試験

分担研究者 森本 剛 京都大学医学部附属病院内科 助手

分担研究者 福井次矢 聖路加国際病院 副院長

研究要旨 本年度、当分担研究者は、引き続き本研究の患者登録センターを京都大学医学部附属病院総合診療科クリニカルリサーチサポートユニット (CRSU) 内に設置し、患者登録を行っている。既にフォローアップ時期に達している患者もあり、フォローアップデータ収集と同時に、フォローアップ管理ソフトウェアの検討を行った。昨年度より訓練を受けた専任クリニカルリサーチコーディネーター (CRC) が登録・集計業務を行っているが、さらなる患者登録に向けて、院外における患者スクリーニング業務も開始した。

A. 研究目的

本研究は糖尿病を合併していない日本人の本態性高血圧患者において、ランダム化比較対照試験を行い、少量降圧利尿薬を使用した降圧療法と使用しない降圧療法で新たな糖尿病の発生が同等であるとの仮説を検証する試験である。当分担研究者は昨年度設置した患者登録センターで患者登録、集計業務を行う。

B. 研究方法

患者登録センター

平成 15 年度より京都大学医学部附属病院総合診療科クリニカルリサーチサポートユニット (CRSU) 内に患者登録センターを設置し、専任クリニカルリサーチコーディネーター (CRC) と共に登録業務を行った。

各研究参加施設から送られた FAX をもとに、患者の適格性を判定し、適格患者に対しては治療薬もしくは対照薬の割り付けを行っている。また、登録後 3 ヶ月を経過した患者に対してはフォローアップデータの依頼、データの回収を行っている。

既にフォローアップ時期に達している患者

もあり、フォローアップデータ収集と同時に、フォローアップ管理ソフトウェアの検討を行った。

昨年度より訓練を受けた専任クリニカルリサーチコーディネーター (CRC) が登録・集計業務を行っているが、さらなる患者登録に向けて、院外における患者スクリーニング業務も開始した。

(倫理面への配慮)

患者登録センターは研究に参加した患者の個人情報を扱うため、個人情報の保護には十分な準備をしている。元より、患者登録フォームには患者個人を特定する情報は含まれていないが、すべての個人情報を含む資料は鍵のかかるロッカーに保存し、管理者を定めた。患者登録用データベースは一般のネットワークから分離し、患者登録作業時間以外はシャットダウンの上、ハードディスクごと鍵のかかるロッカーに保存する体制を整えている。

C. 研究結果

平成 17 年 2 月 28 日現在、57 例の患者につ

いて、当患者登録センターに登録の紹介があり、そのうち、54例は適格症例として、利尿薬使用群 39例、非使用群 15例の割付を行った。割り付けを行った 54例のうち、試験開始報告書が返送され、治療薬剤が確定した患者は 46例、試験開始報告書を待っている患者は 8例である。登録患者についての背景を表 1 から 4 に示す。

平成 17 年 2 月 28 日現在、フォローアップデータの収集が始まっている患者は 24 例であり

～3ヶ月	11例
～6ヶ月	9例
～9ヶ月	4例

となっている。

#### D. 考察

患者登録センターは予定通り順調に登録作業を行っている。今後は、フォローアップ対象症例の増加に伴い、症例の経時的管理のために検討したフォローアップ管理ソフトウェアの導入が必要である。

#### E. 結論

当分担研究者が本年度担当した、糖尿病を合併していない日本人の本態性高血圧患者にお

けるランダム化比較対照試験の患者登録センターの設置、患者登録業務、CRC の派遣は順調に遂行されている。

本研究を完遂することによって、少量降圧利尿薬を使用した降圧療法と使用しない降圧療法で新たな糖尿病の発生が同等であるかどうか検証することができ、より安全かつ安価な高血圧治療に結びつくものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表1 地区別登録数

	適格例	不適格例	地区別総数
北海道・東北地区	0	0	0
関東・甲信越地区	11	2	13
近畿・中部地区	24	1	25
中国・四国地区	1	0	1
九州・沖縄地区	18	0	18
総数	54	3	57

表2 患者背景

性別	男	23例
	女	31例
年齢(歳)	平均	64.9
	男平均	63.5
	女平均	66.0
	最大値	78
	最小値	42
高血圧歴	未治療	6例
	治療中断	1例
	降圧薬による治療中	47例
治療期間	最大値	30年
	最小値	1ヶ月
	不明	4
身長(cm)	平均	157.1
	最大値	176
	最小値	139
体重(kg)	平均	61.7
	最大値	95
	最小値	28.5
BMI(kg/m/m)	平均	25.0
	最大値	34.1
	最小値	14.5
飲酒	飲む	23例
	飲まない	29例
	不明	2例
喫煙	吸わない	41例
	吸う	11例
	不明	2例

表2 患者背景(続き)

糖尿病家族歴	なし	38例
	あり	3例
	不明	13例
既往歴	なし	38例
	あり	16例
	左室肥大	10例
	脳卒中	5例
	動脈硬化性末梢動脈閉塞	1例
	その他	2例
血圧(1)収縮期(mmHg)	平均	154.1
	最大値	188
	最小値	120
血圧(1)拡張期(mmHg)	平均	88.7
	最大値	110
	最小値	60
血圧(2)収縮期(mmHg)	平均	153.8
	最大値	190
	最小値	108
血圧(2)拡張期(mmHg)	平均	90.0
	最大値	110
	最小値	52
脈拍(1)(prm)	平均	70.8
	最大値	114
	最小値	52
脈拍(2)(prm)	平均	68.8
	最大値	104
	最小値	48

表2 患者背景(続き)

心電図	なし	2例
	あり	52例
胸部X線	なし	22例
	あり	32例
脈波伝導速度	なし	43例
	あり	11例
PWV(m/sec) (11例)	平均	17.4
	最大値	13.91
	最小値	22.4
AI(%) (1例)		104
クレアチニン(mg/dL) (54例)	平均	0.8
	最大値	1.4
	最小値	0.45
AST(IU/L) (52例)	平均	23.7
	最大値	60
	最小値	14
ALT(IU/L) (54例)	平均	24.3
	最大値	74
	最小値	10
総コレステロール(mg/dL) (26例)	平均	199.3
	最大値	247
	最小値	114
トリグリセライド(mg/dL) (36例)	平均	117.5
	最大値	459
	最小値	38
HDLコレステロール(mg/dL) (37例)	平均	61.5
	最大値	129
	最小値	31

表2 患者背景(続き)

尿酸(mg/dL) (54例)	平均	5.5
	最大値	7.93
	最小値	1.2
ナトリウム(mEq/L) (33例)	平均	141.5
	最大値	145
	最小値	136
カリウム(mEq/L) (54例)	平均	4.3
	最大値	5.7
	最小値	3.5
尿検査	0なし	1例
	1あり	53例
空腹時インスリン( $\mu$ U/mL) (18例)	平均	5.2
	最大値	12
	最小値	1
空腹時血糖(mg/dL) (54例)	平均	99.2
	最大値	125
	最小値	71
HbA1c(%) (53例)	平均	5.3
	最大値	6.2
	最小値	4.4
75gOGTT2時間値(mg/dL) (1例)		138
随時血糖(mg/dL) (10例)	平均	104
	最大値	124
	最小値	83
食後時間(時間) (10例)	平均	2.8
	最大値	4
	最小値	1.5

表3 試験開始プロトコール降圧薬の内容

薬剤名	利尿薬使用群	利尿薬非使用群	合計
アーチスト	3	0	3
アダラート	2	1	3
アテレック	1	0	1
アムロジン	8	1	9
アルダクトン	1	1	2
オルメテック錠	1	0	1
カルスロット	0	1	1
コナン	2	0	2
コニール	1	0	1
コバシル	2	0	2
セタプリル	1	0	1
セレクトール	0	1	1
タナトリル	2	0	2
ディオバン	1	1	2
テノーミン	1	2	3
ナトリックス*	11	0	11
ニバジール	1	0	1
ニューロタン	2	2	4
ノルバスク	7	3	10
フルイトラン*	22	0	22
プロプレス	4	3	7
ミカルデイス	5	4	9
ミケランLA	1	0	1
メインテート	3	0	3
レニベース	2	0	2

\*利尿薬



表4 開始時併用薬剤の薬剤別症例数

薬剤名	利尿薬使用群	利尿薬非使用群	合計
HMG	6	0	6
HMG以外の高脂血症治療薬	2	1	3
高尿酸血症	3	0	3
アスピリン	6	4	10
アスピリン以外の抗血栓薬	1	2	3
抗凝固薬	0	0	0
カリウム製剤	0	0	0
その他	4	1	5
併用薬剤あり	20	6	26

研究要旨 高血圧患者には酸化ストレスの増加が認められ、それ  
をある種の降圧剤が修飾することが示唆された。

#### A. 研究目的

ヒト白血球の酸化ストレスを高血圧患者で測定し、種々の降圧剤がそれを変化させるかどうか検討する。

#### B. 研究方法

ヒト白血球を蛍光色素カルボキシ ジクロロフロレッセンジアセテイト  
ビスアセトメチルエステルで構成し、産生された活性酸素をフローサイトメトリーを用いて検討する。

（倫理面への配慮）

すべての患者より文書による同意を取り、測定データの保全に注意する。

#### C. 研究結果

カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンII受容体阻害薬、 $\beta$ 遮断薬は白血球の酸化ストレスを減少させた。

#### D. 考察

白血球は酸化ストレスが上昇すると活性酸素を放出し内皮を傷害したり、あるいは内皮に培養して動脈硬化を促進し、心血管事故を引き起こすと考えられている。したがって、白血球の酸化ストレスは心血管事故の危険因子になりうる可能性がある。

#### E. 結論

ヒト高血圧患者では白血球酸化ストレスが正常血圧患者に比べて上昇していた。白血球酸化ストレスがヒト全身の酸化ストレスマーカーの1つとなり、心血管事故の予測因子となりうるかどうかさらに検討していきたい。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

別紙の通り

##### 2. 学会発表

第68回日本循環器学会

3月27-29日 東京

『Enhanced oxidative stress in hyperlipidemia by guinea pig neutrophils 』

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

降圧薬の薬効には個人差があり、その要因として遺伝因子の関与が考えられる。サイアザイド系利尿薬を投与された高血圧患者を対象として、薬剤の降圧感受性に関連する遺伝子とその多型を調べた。17の候補遺伝子の48SNPについて検討した結果、サイアザイド感受性Na<sup>+</sup>-Cl共輸送体遺伝子のC1784T多型、およびβ<sub>2</sub>受容体遺伝子のT727C多型が、降圧効果に有意に関連していた。また、サイアザイド系利尿薬を含む、降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型同定のための多施設前向き臨床研究を計画し、自施設において開始した。降圧利尿薬の薬効には、サイアザイド感受性Na<sup>+</sup>-Cl共輸送体遺伝子を含む遺伝子多型が関与することが示唆される。また、進行中の臨床試験により、高血圧治療における降圧薬の薬効や副作用に関連する遺伝子についての新知見が期待される。

#### A. 研究目的

降圧薬の薬効や副作用に関しては個人差があり、その要因の一つとして遺伝因子の関与が考えられる。本研究は、高血圧の治療薬、とくにサイアザイド系利尿薬の降圧効果に関連する遺伝子とその多型を調べ、個別的な高血圧治療の資料となる成績を得ることを目的とする。

本年度は、①サイアザイド系利尿薬を投与された高血圧患者を対象として、降圧感受性に関連する遺伝子とその多型を調べた。②サイアザイド系利尿薬を含む降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型同定のための多施設前向き臨床研究を開始した。

#### B. 研究方法

##### 1) サイアザイド系利尿薬の降圧効果に関連する遺伝子多型に関する研究

国立循環器病センター高血圧腎臓内科に通院中の高血圧患者のうち、サイアザイド系利尿薬を投与された76名を対象とした。平均血圧で5mmHg以上の降圧を認めた群を反応群と定義

した。遺伝子多型は、これまで利尿薬や食塩感受性との関係が示唆されている*GNB3* C825T、*ADD1* Gly460Trpに加え、サイアザイド感受性Na<sup>+</sup>-Cl共輸送体遺伝子(*TSC*)、サイアザイド利尿薬感受性のゴードン症候群の原因遺伝子である*WNK1*、*WNK4*、ミネラルコルチコイド受容体遺伝子(*MLR*)、レニン・アンジオテンシン系や交感神経系の遺伝子などを、ダイレクト・シーケンスにより1塩基多型(SNP)を同定し、17の候補遺伝子について合計48多型をタイプングした。

##### 2) 降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型同定のための多施設前向き臨床研究 (GEANE研究)

本態性高血圧患者を対象として、遺伝子解析を行い、またサイアザイド系利尿薬 (インダパミド)、カルシウム拮抗薬 (アムロジピン)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (バルサルタン) といった3種の降圧薬を無作為交叉法により投与し、降圧効果や副作用を検討するものである。目標症例数は全体で200例、当施設では

30例である。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ている。また、インフォームド・コンセントを得た上で実施されており、個人情報 は守秘されている。

### C. 研究結果

#### 1) サイアザイド系利尿薬の降圧効果に関連する遺伝子多型に関する研究

サイアザイド系利尿薬に対する降圧効果について、反応群と非反応群における遺伝子多型頻度の比較では、サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体遺伝子の *TSC* C1784T が有意な関連性を示した (C アレル対 T アレルのオッズ比 3.81)。また、 $\beta_3$  受容体遺伝子の *ADRB3* T727C (Trp64Arg) も有意な差を示した (T アレル対 C アレルのオッズ比 4.59)。しかしながら、*GNB3* C825T、*ADD1* Gly460Trp や他の遺伝子多型では、有意な相関を認めなかった。

#### 2) 降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型同定のための多施設前向き臨床研究 (GEANE研究)

主任研究者として研究を総括している。今年度は研究計画を確立し、事務局を整備し、8施設による共同研究の体制を整えた。また、当施設において症例登録を開始し、推進した。これまで約 20 例の登録がなされ、数例はすでに終了した。

### D. 考察

サイアザイド系利尿薬は、高血圧治療における主要降圧薬の一つであり、安価で、長時間にわたり安定した降圧効果を有している。その予後改善効果は高価な新しい降圧薬に劣らないことが、大規模臨床試験により示されている。しかし、サイアザイド系利尿薬の降圧効果や副作用には個人差があり、その原因の一つとして

遺伝子の関与が考えられる。

サイアザイド利尿薬の効果に関連する遺伝子変異は、G 蛋白 $\alpha_3$  サブユニット遺伝子 (*GNB3*) の C825T 多型と  $\alpha$ -Adducin 遺伝子 (*ADD1*) の Gly460Trp 多型が、また最近、アフリカ系アメリカ人の女性ではアンジオテンシン II 1 型受容体遺伝子 (*AT1R*) の A1166C やアンジオテンシノーゲン遺伝子 G-6A 多型も関与することが報告されている。これらの成績はすべて欧米からのもので、日本人におけるサイアザイド利尿薬の効果に関連する遺伝子変異・多型の報告はほとんどなかった。

本研究において、我々はレトロスペクティブな手法ではあるが、サイアザイド利尿薬服用患者の降圧効果から感受性遺伝子多型の同定を試み、*TSC* C1784T および *ADRB3* T727C が有意な関連性を示すことを見いだした。しかしながら、前述した *GNB3* C825T、*ADD1* Gly460Trp などでは、有意な相関を認めなかった。これらの結果は、利尿薬の降圧反応性に関連する遺伝子には人種による差があることを示唆しており、日本人を対象とした研究の重要性を示している。

本研究で利尿薬の降圧効果に関係していた *TSC* C1784T および *ADRB3* T727C の機能的な意義は明らかではないが、前者はサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体遺伝子であり、薬効との関連が推測される。また、後者は肥満などに関係する交感神経系  $\beta_3$  受容体遺伝子であり、肥満の昇圧機序の一つである腎における Na 再吸収に関係しているのかもしれない。

現在進行中の GEANE 研究は、サイアザイド系利尿薬の降圧効果に関連する遺伝子を確認するとともに、副作用の感受性に関連する遺伝子を同定することができると考えられる。さらに、遺伝子解析により各個人に適する降圧薬が選択できるようになる可能性を示すことが期待される。

## E. 結論

高血圧患者におけるサイアザイド系利尿薬の降圧感受性には、サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体遺伝子の C1784T 多型、および交感神経系  $\beta_3$  受容体遺伝子の T727C 多型が有意に関連していた。また、サイアザイド系利尿薬を含む降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型同定のための多施設前向き臨床研究を計画し、自施設において開始した。本研究は、高血圧患者への個別の治療への資料となるとともに、わが国における循環器疾患の予防に貢献し得ると考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 河野雄平：降圧薬の多剤併用療法。治療学 38: 167-170, 2004.
- 2) Miwa Y, Tsushima M, Arima H, Kawano Y, Sasaguri T: Pulse pressure is an independent predictor of the progression of atherosclerotic calcification in patients with controlled hyperlipidemia. Hypertension 43: 536-540, 2004.
- 3) 吉原史樹, 河野雄平：高血圧治療における利尿薬の再評価。循環器科 55: 251-257, 2004.
- 4) Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Matsuoka H: Effects of repeated alcohol intake on blood pressure and sodium balance in Japanese males with hypertension. Hypertension Research 27: 167-172, 2004.
- 5) Kamide K, Takiuchi S, Tanaka C, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Mannami T, Kokubo Y, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Three

novel missense mutations of WNK4, a kinase mutated in inherited hypertension, in Japanese hypertensives: implication of clinical phenotypes. American Journal of Hypertension 17: 446-449, 2004.

6) Kamide K, Tanaka C, Takiuchi S, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Kawano Y, Miyata T: Six missense mutations of the epithelial sodium channel  $\beta$ - and  $\gamma$ -subunits in Japanese hypertensives. Hypertension Research 27: 333-338, 2004.

7) 河野雄平：第 2 JATE：高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する調査研究 II。循環器科 55: 460-462, 2004.

8) 神出計, 河野雄平, 宮田敏行：高血圧の薬剤ゲノム学研究。Bio Clinica 19: 810-815, 2004.

9) Matayoshi T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii Y, Miwa Y, Takami Y, Tanaka C, Banno M, Horio T, Nakamura S, Nakahama H, Yoshihara F, Inenaga T, Miyata T, Kawano Y: Thiazide-sensitive Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter gene, C1784T, and adrenergic receptor  $\beta_3$  gene, T727C, may be gene polymorphisms susceptible to the antihypertensive effect of thiazide diuretics. Hypertension Research 27: 821-833, 2004.

10) Kamide K, Takiuchi S, Miyata T, Hanai S, Kawano Y, Tomoike H: Single nucleotide polymorphisms analysis of hypertension relating to the effect of antihypertensive drugs. Japanese Heart Journal 45 (Suppl.): S69-S93, 2004.

### 2. 学会発表

- 1) Kawano Y: Drug and non-drug treatment of hypertension. Second

Nephrology Seminar for Renal Disease  
and Hypertension. Ulaanbaatar,  
Mongolia, 2004 (Invited lecture).

2) 河野雄平, 他 : 家庭血圧に基づいた高血圧  
治療の臨床試験 (HOSP 研究) : Pilot study の  
中間結果と Main study の概要. 第 27 回日本  
高血圧学会総会, 宇都宮, 2004.

3) 河野雄平 : 高血圧患者の生活指導 : 嗜好品,  
運動など. 第 27 回日本高血圧学会総会, 宇都

宮, 2004 (教育講演).

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

研究協力者

神出 計, 又吉哲太郎

1999年から2002年にかけての高血圧に対する医療費と薬剤費の変化

分担研究者	津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学	客員教授
研究協力者	五十嵐 中	東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学	大学院生
研究協力者	福田 敬	東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学	客員助教授
研究協力者	新保 卓郎	京都大学大学院医学研究科・臨床疫学	助教授
研究協力者	菊田健太郎	東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学	大学院生

研究要旨 高血圧の患者数、保険医療費、薬剤費について、1999年から2002年にかけての変化を、「患者調査」と「社会医療診療行為別調査報告」により計量的に分析し、変化要因を解析した。患者数は720万人から698万人へ22万人(3%)減少し、保険医療費もそれに伴い1兆4,147億円から1兆3,478億円に669億円(5%)減少(5%)した。しかし薬剤費は6,584億円から6,766億円と172億円(3%)増大(3%)した。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(angiotensin receptor blocker: ARB)の登場などが原因と考えられる。

A. 研究目的

高血圧の患者数、保険医療費、薬剤費について、1999年から2002年にかけての変化を計量的に分析し、変化要因を解析する。

日あたり医療費を算出した。

「報告」は毎年刊行され、各年度6月分データ(主に5月のレセプト)からの推計値を掲載している。

B. 研究方法

厚生労働省から公表されている「患者調査」と「社会医療診療行為別調査報告」(以下「報告」)。ただし、2002(平成14)年度は「社会医療診療行為別調査」と名称が変わった)の2つのデータベースを利用した。

(2) 年間延べ利用日数に1日あたり医療費を乗ずることで、1999年と2002年の高血圧に関する保険医療費(Table 1-2)と薬剤費(Table 1-3)を算出した。ここで保険医療費は「診療費」や「一般診療医療費」とも称されるものである。また薬剤費は、「報告」の下巻(薬剤使用状況)を用いた。

(1) 1999(平成11)年度と2002(平成14)年度の「患者調査」から、高血圧治療の年間延べ利用日数をそれぞれ算出した(Table 1-1)。「患者調査」は3年毎に実施され、各年度10月分のデータからの推計値を掲載している。

(3) 老人医療(70歳以上)と一般医療(70歳未満)の各区分の医療コストを算出した。

1) 保険医療費

上記の方法によった。

2) 薬剤費

薬剤費は、上記「報告」下巻の統計表は、構造上、老人医療と一般医療とを区別することができない。そのため区別可能な

(2) 1999(平成11)年度と2002(平成14)年度の「報告」から、傷病中分類の高血圧の1

データとして、「報告」の上巻（診療行為大分類・調剤行為）から、「投薬注射費」を算出した（Table 1-4, 1-5）。

この「投薬注射費」は、「薬剤費」から手術や麻酔などの診療行為の際に使った薬剤の費用を差し引き、また投薬注射に要する薬剤以外のコストを足したものである。

なお全疾患での総額は2002年のデータで「投薬注射費」4兆1,300億円、薬剤費では5兆4,700億円となる。差額は1兆3,400億円（24%）である。

（倫理面への配慮）

必要なし。

Table 1 高血圧の患者数・医療コスト

	1999	2002	差分 (%)
1. 患者数	720	698	△22 (3%)
老人患者数	311	333	22 (7%)
一般患者数	409	365	△43 (11%)
2. 保険医療費	14,147	13,478	△669 (5%)
老人医療費	7,597	7,531	△66 (1%)
(1人あたり)	(24.4)	(22.6)	△1.8 (8%)
一般医療費	6,550	5,948	△602 (9%)
(1人あたり)	(16.0)	(16.3)	0.3 (2%)
3. 薬剤費	6,584	6,766	172 (3%)
4. 投薬注射費	5,151	4,629	△522 (10%)
老人	2,143	2,303	160 (7%)
(1人あたり)	(6.89)	(6.92)	0.03 (0%)
一般	3,008	2,325	△683 (23%)
(1人あたり)	(7.35)	(6.36)	△0.99 (14%)
5. 非投薬注射費	8,996	8,849	△147 (2%)
老人	5,454	5,228	△226 (4%)
(1人あたり)	(17.5)	(15.7)	△1.8 (10%)
一般	3,542	3,622	80 (2%)
(1人あたり)	(8.7)	(9.9)	1.2 (14%)

## C. 研究結果

高血圧の患者数と種々の医療コストについて、1999年と2002年の結果をTable 1に示す。患者数は万人、総コストは億円、一人あたりコストは万円単位で示した。

### (1) 高血圧の医療費規模

傷病中分類全119疾患での保険医療費総額は1999年で21兆7,975億円、2002年で22兆2,339億円に達した。そのうち高血圧の保険医療費は1999年で1兆3,478億円（6%）、2002年で1兆4,147億円（6%）を占め、全119疾患中で最多であった。高血圧関連医療費の増減は、日本の医療費全体にも大きな影響を与えることが示唆される。

### (2) 患者数、保険医療費、薬剤費の変化

全体として、1999年から2002年の3年間で高血圧の患者数は約22万人（3%）減少し、これに伴って保険医療費も約670億円（5%）の減少を見た。しかし薬剤費は逆に約170億円（3%）増大した。

### (3) 老人患者

老人患者数は、2時点で311万人から333万人に22万人（7%）増加した。患者数ベースでの受診抑制はなかったと考えられる。一方で老人医療費は7,597億円→7,531億円と66億円（1%）減少している。一人あたりの医療費では24.4万円から22.6万円へ1.8万円（8%）減少している。投薬注射費については2,143億円から2,303億円へ160億円（7%）増大しているが、一人あたりに直すと6.89万円から6.92万円へ300円増加（0.4%）とほぼ不変である。

### (4) 老人以外の一般患者

老人以外の一般患者数は、409万人から365万人と44万人（11%）減少し、一般医療費も6,550億円→5,948億円と602億円（9%）減少している。ただし一人あたり医療費では、16.0万円から16.3万円と0.3万円（2%）増大している。投薬注射費は3,008億円から2,325億円へ683億円（22%）減少した。一人あたりでも7.35万円から6.36万円と、約1



Table2 保険医療費変化の区分

	投薬注射費	非投薬注射費	total
老人	160	△226	△66
一般	△683	80	△602
	△522	△147	△669

万円 (14%)減少している。

老人医療・一般医療それぞれについて、保険医療費変化の区分を Table 2 に示す。

保険医療費は全体で 669 億円の減少を見たが、老人医療については非投薬注射費が、一般医療については投薬注射費が、主な減少要因となったことがうかがえる。

#### D. 考察

今回医療費のデータソースとして用いた社会医療診療行為別調査報告はレセプトに記載された主病名をもとに集計しているため、複数の疾患を併発している患者の場合は実態からずれが生ずている可能性がある。

たとえば、高血圧と糖尿病とを併発している患者でもレセプト上の主病名が糖尿病であれば、その患者の医療費は「高血圧の医療費」には含まれない。

逆に同じ患者のレセプト上での主病名が高血圧であれば、一緒に処方された糖尿病薬も「高血圧の医療費」に算定されてしまう。

このようなデータの質の問題があり、解決策が望まれるが、ここでは得られたデータをもとに解析を進める。

高血圧について患者数・保険医療費が減少したにもかかわらず、薬剤費のみが増大をみた。この結果については、種々の要因が考えられる。

##### (1) 薬剤費について

薬剤費については、以下の2つの要因が考えられる。

##### 1) 新薬の登場による薬剤費増大

高血圧に対しての新薬としては、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker: ARB) がある。薬品名と販売開始年月、2002年4月時点での一日薬価を示す。

1999年6月販売開始のカンデサルタン

(プロプレス®、一日薬価110- 330円)

1999年8月販売開始のロスサルタン

(ニューロタン®、一日薬価110- 220円)

2000年11月販売開始のバルサルタン

(ディオバン®、一日薬価100- 190円)

カルシウム拮抗薬やACE阻害薬などを使っていた患者が、より薬価が高いARBにシフトしたことで、薬剤費は押し上げられたと考えられる。

##### 2) 既存薬の特許切れによる薬剤費低下

ARBの登場による薬剤費押し上げ圧力を緩和するものとして、既存薬の特許切れによる薬剤費減少がある。

代表的なものとしてはマレイン酸エナラプリルがある。先発品レニベース®の一日薬価の推移は以下の通りである。

1998年4月 120- 240円

2000年4月 110- 230円

2002年4月 100- 210円

2004年4月 100- 200円

レニベース®は1999年12月に物質特許が切れ、2000年7月に後発品の販売が開始された。後発品の一日薬価は30- 100円で、後発品へのシフトにより若干薬剤費の伸びが抑えられたと考えられる。

##### (2) 医療費について

医療費については、以下に示す2つの保険システム改革の寄与が考えられる。

##### 1) 老人医療一部負担金の引き上げ

2001年1月から施行された改正老人保健法により、それまで定額負担が原則だった老人医療一部負担金が「原則一割負担」に引き上げられることになった。この改正が診療抑制を引き起こしたとも考えられる。

実際、老人医療については、患者数が7%増加

したものの、一人あたりの医療費は8%減少し老人医療費全体としては1%低下している。一人当たりの医療費の内訳を見てみると、投薬注射費は0.4%の増加のみとほぼ横ばいであるが、投薬注射以外の医療費が10%減少している。受診回数や検査回数の減少などが原因と考えられる。

## 2) 薬剤長期投与日数制限の撤廃

それまで1回の診療での処方可能量は14日分までに制限されていたが、この制限が2002年4月に撤廃され、30日-60日分の処方が可能になった。慢性患者の来院間隔が開けば、長期的には医療費は減少する方向に働くと考えられる。

しかしTable 2に示した、一般医療費の減少(9%)は、一般患者数の減少(11%)によるところが大きく、一般の一人当たりの医療費はむしろ軽度上昇(2%)している。この軽度上昇の内訳をみると、一般の一人当たりの投薬注射費が大幅減少(14%)した一方、投薬注射以外の費用が大幅増加(14%)したことによる。

すなわちこの間の変化は、一般の患者数が減り、受診する患者では、薬の使用が減り、受診回数や検査が増えたことになるが、これを、薬剤長期投与日数制限の撤廃のみで説明することは困難であり、他の要因もあると考えるべきで、今後さらなる分析が必要である。

## 3) 将来の分析方法への応用

本研究での分析によって、薬剤使用パターンの変化が疾患全体の医療費に及ぼす影響の推計法が明らかになった。

例えば、高血圧治療について安価な降圧利尿薬をより多く使用した場合に、高血圧の医療費にどれだけの影響があるかを推計する方法論が明らかになった。

## E. 結論

高血圧の患者数は720万人から698万人へ約20万人(3%)減少し、保険医療費もそれに伴い1兆4,147億円から1兆3,478億円に669億円減少(5%)した。しかし薬剤費は6,584億円から6,766億円と172億円上昇(3%)した。ARBの登場などが原因と考えられる。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

なし。

## H. 知的財産権の出願・登録

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
植田真一郎	血管不全の診断	野出孝一	血管不全フロンティア	メディカルレビュー社	東京	2004	171-178
植田真一郎	心・血管系作用薬	植松俊彦、野村隆英、石川直久	シンプル薬理学	南江堂	東京	2004	131-143
植田真一郎	血管内皮機能診断法	代田浩之、野出孝一	循環器医が治療する糖尿病と大血管障害	メディカルビュー社	東京	2004	134-139

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Simabukuro M, Higa N, Takasu N, Tagawa T, Ueda S.	A single dose of nateglinide improves post-challenge glucose metabolism and endothelial dysfunction in Type 2 diabetic patients	Diabet Med	21	983-986	2004
植田 真一郎	一般診療における降圧利尿薬の有用性：エビデンスの検証	日内会誌	93	780-786	2004
植田 真一郎	日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の安全性、降圧効果、費用対効果に関するランダム化臨床試験—新規糖尿病発症に焦点をあてて—	循環器科	55	483-488	2004
Ueda S. et.al.	Methodological feasibility of NO clamp technique for NO research in human resistant vessels.	Hypertens Res	27	351-357	2004
植田 真一郎	血管内皮機能とRAS	Angiotensin Research	1 (3)	227-234	2004
植田 真一郎	糖尿病新規発症に及ぼす降圧薬の影響	Complication	9(2)	145-151	2004

