

脂肪面積と重心動揺総軌跡長の関連の検討では内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積で3分位し、第1分位、第2分位、第3分位の順で重心動揺総軌跡長が大きくなり、男女いずれにおいても内臓脂肪面積が最大の群では、最小の群と比較して有意に総軌跡長が延長していた。さらに男性でのみ、腹部皮下脂肪面積の最大の群で、最小の群と比較して有意に総軌跡長が延長していた。BMIでは男女いずれにおいても、3分位間での総軌跡長に有意な差はみられなかった。次に脂肪面積と片足立ち保持時間との関連について検討した。60秒間片足立ちが保持できた群、30秒以上の群、30秒未満の群で内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積を比較した結果、内臓脂肪面積との検討では、男女合わせての検討で、30秒以上の群と30秒未満の群で、60秒間片足立ちが保持できた群に対して、有意に内臓脂肪面積の増加がみられた。男女別で検討したところ、女性においては、30秒以上の群で、60秒間片足立ちが保持できた群に対して、有意に内臓脂肪面積の増加がみられた。また、皮下脂肪面積との検討では、男性において30秒未満の群で、60秒間片足立ちが保持できた群に対して、有意に皮下脂肪面積の増加がみられた。BMIでは総軌跡長と同様に男女いずれにおいても、片足立ち時間の3分位での脂肪面積量に有意な差はみられなかった。大腿筋断面積と脂肪面積が、独立して姿勢不安定性に関連しているかどうかを、重心動揺総軌跡長に対する多変量解析を行って検討した。年齢、性別、BMI、四頭筋面積、非四頭筋面積、内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積、服薬歴を説

明変数とした解析において、四頭筋面積と内臓脂肪面積は、独立して総軌跡長と関連がみられたことから四頭筋面積の低下と内臓脂肪面積の増加は、ともに総軌跡長を延長することが示された。また、片足立ち30秒未満であることに対するロジスティック解析を行った結果、同じ要因を説明変数としたロジスティック解析において、四頭筋面積が年齢、性別とともに、片足立ちの短縮に有意に関連していることが示された。これらのことより四頭筋面積の増加は、片足立ち30秒未満のリスクを有意に低下させていることが示された。

3. Sarcopenic obesityと姿勢の不安定性との関連

Sarcopenia群は全体で10.5% (男性12%、女性10%)、obesity群は全体で32% (男性38%、女性28%)。sarcopenic obesity群は全体で18% (男性28%、女性11%)とこれまでの報告と比較してsarcopenic obesityが高い頻度でみられた。正常群、sarcopenia群、obesity群、sarcopenic obesity群の4群において、脂質・糖などの血液生化学所見を比較した結果、中性脂肪、空腹時血糖は、正常群に比べobesity群・sarcopenic obesity群で有意に高く、HDL-Cは有意に低かった。正常群とsarcopenia群、obesity群とsarcopenic obesity群間には、これらの項目に有意差はなかった。4群間での重心動揺総軌跡長の比較を行った結果、ANOVAでは4群間に有意な差を認め、sarcopenic obesity群が正常群と比較して、有意な総軌跡長の延長を示した。sarcopeniaとobesityが併存することでリスクが増加

していることが示された。さらに sarcopenia 群および sarcopenic obesity 群では、正常群と比較して、有意に片足立ち保持時間が 30 秒未満である人の頻度が高いことが明らかとなった。obesity 群では、有意差はみられなかったことから、片足立ちをすることには sarcopenia の影響が強く、obesity の影響は強くないことが示された。

D. 考察

われわれの検討から四頭筋面積の減少で診断される sarcopenia と内臓脂肪面積の増加で示される obesity は、それぞれ年齢・性別と独立して、姿勢不安定性と関連がみられることが明らかになった。さらに両者が合併する sarcopenic obesity 群では、有意に総軌跡長が延長すること、片足立ち保持時間 30 秒未満の頻度が高いことが示され、姿勢不安定性がさらに悪化することが明らかになった。

一般に sarcopenia からは、転倒リスクの増加、インスリン抵抗性などへの影響が、obesity からは、身体機能障害やインスリン抵抗性への影響があると考えられるため、両者の合併である sarcopenic obesity は転倒・骨折やメタボリック症候群につながり要介護状態をもたらせるとともに健康寿命の短縮につながる可能性が示唆される。Sarcopenic obesity の姿勢不安定性への影響に関しては、下肢、とくに四頭筋の sarcopenia と、内臓脂肪による obesity の両者が互いに影響を及ぼしあうため、相乗効果的に姿勢の不安定をきたすことになると考えられる。つまり加齢に伴う部位特異的な脂肪・筋肉

量の変化は、機能的障害と関連していることが示唆された。Sarcopenic obesity はメタボリック症候群を介して脳・心血管障害への影響も及ぼす可能性が考えられる。最近われわれは男性において sarcopenia あるいは sarcopenic obesity 評価のための一つのツールと考えられる大腿筋肉量・体重比が、すでに知られた動脈硬化性疾患のサロゲートマーカーである baPWV の独立した決定因子であることを報告し、sarcopenia と動脈硬化の間のクロストークの可能性を報告した。両者を結び付ける共通のメカニズムとしては身体不活発、慢性炎症、酸化ストレス、インスリン抵抗性、成長ホルモンの低下、低蛋白食などの存在が示唆される。

E. 結論

アンチエイジングドック（抗加齢ドック）のデータから加齢バイオマーカーを探索するわれわれのプロジェクトは、寝たきり防止を主とした高齢化社会の医療費抑制、さらにはテーラーメイド医療実現の観点から有意義な研究である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Ochi M, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, Igase M, Miki T, Kohara K. Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population.

Geriatr Gerontol Int.

2010;10:233-43. 厚労科研の謝辞有

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(別添5)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（書籍）

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
堀尾武史, 河野雄平	服薬指導・服薬アド ヒアランスを改善 するには	今泉 勉	最新 高血圧診 療学	永井書店	東京	2010	192-197
坂野麻里子, 宮田敏行, 長束一行	4.6.3 循環器疾患	日本ビタミン 学会編集	ビタミン総合辞 典	朝倉書店		2010	139-141
長谷川泰弘	脳卒中の社会医学 「医療経済・医療保 険・包括医療制度」	田中耕太郎	最新医学・別冊 新しい診断と治 療ABC 脳卒中診断 Update	最新医学社	大阪市	2010	276-282
神出 計, 桑木宏実, 荻原俊男	遺伝子、遺伝子多 型	今泉 勉	高血圧診療学	永井書店		2010	67-73

研究成果の刊行に関する一覧表（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
Kawano Y	Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease.	Hypertens Res	33	181-191	2010
Kawano Y, Horio T, Kamide K, Iwashima Y, Yoshihara F, Nakamura S.	Blood pressure and medication during long-term antihypertensive therapy based on morning home SBP in hypertensive patients: Hypertension Control Based on Home Systolic Pressure (HO SP) substudy.	Clin Exp Hypertens	32	239-243	2010
Oguro R, Kamide K,	Association of carotid	Geriat Gerontol Int	10	311-318	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kokubo Y, Shimaoka I, Congrains A, Horio T, Hanada H, Ohishi M, Katsuya T, Okamura T, Miyata T, Kawano Y, Rakugi H.	atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension.				
Horio T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Matayoshi T, Yoshihara F, Nakamura S, Tokudome T, Miyata T, Kawano Y.	Association of insulin-like growth factor-1 receptor gene polymorphisms with left ventricular mass and geometry in essential hypertension.	J Hum Hypertens	24	320-326	2010
宮田敏行, 嘉田晃子, 宮田茂樹, 岡田浩美, 長束一行	ProGEAR 研究	血栓と循環	18 (1)	15-18	2010
長束一行	抗血栓薬の不応症 (レジスタンス)	脳と循環	15	150-152	2010
M. Mitsuguro, T. Sakata, A. Okamoto, S. Kameda, Y. Kokubo, Y. Tsutsumi, M. Sano, T. Miyata.	Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism.	Int J Hematol	92 (3)	468-473	2010
Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Takiuchi S, Horio T, Matsumoto S, Banno M, Matayoshi T, Yasuda H, Miwa Y, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Iwashima Y, Oguro R, Ohishi M, Rakugi H, Okamura T, Miyata T, Kawano Y.	Association of intima-media thickening of carotid artery with genetic polymorphisms of the regulator of G-protein signaling 2 gene in patients with hypertension and in the general population.	Hypertens Res		(in press)	2011
Iwamoto Y, Ohishi M, Yuan M, Tatara Y, Kato N, Takeya Y,	β -Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease:	Hypertens Res		(in press)	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Onishi M, Maekawa Y, Kamide K, Rakugi H.	a cohort study with hypertensive patients.				
Sugimoto K, Katsuya T, Kamide K, Fujisawa T, Shimaoka I, Ohishi M, Morishita R, Ogihara T, Rakugi H.	Promoter polymorphism of RGS2 gene is associated with change of blood pressure in subjects with antihypertensive treatment: the Azelnidipine and Temocapril in hypertensive patients with type 2 diabetes study.	Int J Hypertens			2010
Matsumoto S, Kamide K, Banno F, Inoue N, Mochizuki N, Kawano Y, Miyata T.	Impact of <i>RGS2</i> deficiency on therapeutic effect of telmisartan in angiotensin II-induced aortic aneurysm.	Hypertens Res	33	1244-1249	2010
Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, Kamakura S, Shimizu W.	Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome.	J Am Coll Cardiol	56 (19)	1576-1584	2010
Nagaoka I, Shimizu W, Mizusawa Y, Sakaguchi T, Itoh H, Ohno S, Makiyama T, Yamagata K, Makimoto H, Miyamoto Y, Kamakura S, Horie M.	Heart rate-dependent variability of cardiac events in type 2 congenital long-QT syndrome.	Europace	12	1623-1629	2010
Takigawa M, Noda T, Kurita T, Aihara N, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Kamakura S.	Predictors of electrical storm in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy--how to stratify the risk of electrical storm.	Circ J	74	1822-1829	2010
Hirose T, Hashimoto M, Totsune K, Metoki	Association of (pro) renin receptor gene polymorphisms with lacunar	Hypertens Res		(in press)	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
H, Hara A, Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Kondo T, Kamide K, Katsuya T, Ogihara T, Izumi SI, <u>Rakugi H</u> , Takahashi K, Imai Y.	infarction and left ventricular hypertrophy in Japanese women: the Ohasama study.				
Kuwashiro T, <u>Yasaka M</u> , Itabashi R, Nakagaki H, Miyashita F, Naritomi H, Minematsu K.	Enlargement of acute intracerebral hematomas in patients on long-term warfarin treatment.	Cerebrovasc Dis	29	446-453	2010
Kuwashiro T, <u>Yasaka M</u> , Itabashi R, Nakagaki H, Miyashita F, Naritomi H, Minematsu K.	Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant.	Cerebrovasc Dis	31	170-176	2011
Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, <u>Koretsune Y</u> , Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi J, Minematsu K. and on behalf of The Bleeding With Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group	Blood Pressure Levels and Bleeding Events During Anti-thrombotic Therapy. The BAT Study.	Stroke	41	1440-1444	2010
Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Goto S, Origasa H, Shimada K, Uchiyama S, Hirabayashi T, <u>Koretsune Y</u> , Ono S,	Sex-Related Differences in the Risk Factor Profile and Medications of Patients With Atrial Fibrillation Recruited in J-TRACE.	Circ J	74 (4)	650-654	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hasegawa T, Sasagawa Y, Kaneko Y, Ikeda Y.					
Isahaya K, Yamada K, Yamatoku M, Sakurai K, Takaishi S, Kato B, Hirayama T, Hasegawa Y.	Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Serum Levels of Inflammatory Biomarkers in Acute Brain Infarction.	J Stroke Cerebrovasc Dis	(in press)		2011
Hasegawa Y, Shimada K, Yamaguchi T.	Efficacy and safety of diuretics in combination with perindopril in hypertensive stroke patients: Results of the Japan Perindopril and Diuretics on Cerebrovascular Disease Study. (J-PADOC)	Blood Press	Suppl 19	10-16	2010
長谷川 泰弘	脳静脈・静脈洞血栓症における抗凝固 療法の有効性と安全性	分子脳血管病	9(4)	38-43	2010
豊田一則, 古賀政利, 塩川芳明, 中川原譲 二, 古井英介, 木村和 美, 山上 宏, 岡田 靖, 長谷川泰弘, 苅尾 七臣, 奥田 聡, 永沼 雅基, 西山和利, 峰松 一夫	国内他施設共同登録研究 Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry: 全体成績とサブ研究の紹介	脳卒中	32 (6)	756-761	2010
Yamaguchi M, Nakayama T, Fu Z, Sato N, <u>Soma M</u> , Morita A, Hinohara S, Doba N, Mizutani T.	The haplotype of the CACNA1B gene associated with cerebral infarction in a Japanese population.	Hereditas	147 (6)	313-319	2010
Tabara Y, Kohara K, Kita Y, Hirawa N, Katsuya T, Ohkubo T, Hiura Y, Tajima A, Morisaki T, Miyata T, Nakayama T,	Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Japanese Millennium Genome Project.	Hypertension	56 (5)	973-980	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takashima N, Nakura J, Kawamoto R, Takahashi N, Hata A, <u>Soma M</u> , Imai Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Ogihara T, Inoue I, Tokunaga K, Johnson T, Caulfield M, Munroe P; Global Blood Pressure Genetics Consortium, Umemura S, Ueshima H, Miki T.					
Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, Aoi N, Sato M, Izumi Y, <u>Soma M</u> , Matsumoto K.	Association of HSD3B1 and HSD3B2 gene polymorphisms with essential hypertension, aldosterone level, and left ventricular structure.	Eur J Endocrinol	163 (4)	671-680	2010
Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, Naganuma T, Yamaguchi M, Aoi N, Sato M, Izumi Y, <u>Soma M</u> , Matsumoto K.	Association study of the elastin microfibril interfacier 1 (EMILIN1) gene in essential hypertension.	Am J Hypertens	23 (5)	547-555	2010
Ohta Y, <u>Tsuchihashi T</u> , Onaka U, Miyata E.	Long-term compliance of salt restriction and blood pressure control status in hypertensive outpatients.	Clin Exp Hypertens	32	234-238	2010
Ohta Y, <u>Tsuchihashi T</u> , Onaka U, Hasegawa E.	Clustering of cardiovascular risk factors and blood pressure control status in hypertensive patients.	Intern Med	49	1483-1487	2010
R Chen, F Liang, Ishikami K, Kanda T, L Zeng, Saito A, Hasegawa M, Yamashita N, Ito T,	Clinical risk factors in regional brain ischemia using single photon emission computed tomography.	JAGS	58 (7)	1411-1412	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kigoshi T, Izumi Y, Takekoshi N, <u>Morimoto S.</u>					
Akishita M, Arai H, Inamatsu T, Kuzuya M, Suzuki Y, Teramoto S, Mizukami K, <u>Morimoto S</u> , Toba K. Working group on guidelines for medical treatment and its safety in the elderly	Survey on geriatricians' experiences of adverse drug reactions caused by potentially inappropriate medications: commission report of the Japan Geriatrics Society.	GGI	11	3-7	2011
岩井邦充、 <u>森本茂人</u>	糖尿病における血管石灰化と心血管 イベント発症リスク	Clinical Calcium	20 (11)	1620-1625	2010
Ochi M, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, Igase M, <u>Miki T</u> , Kohara K.	Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population.	Geriatr Gerontol Int	10	233-243	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

2.

薬物療法

4) 服薬指導、服薬アドヒアランスを改善するには

●はじめに

高血圧はサイレントキラーといわれるように、多くの患者において特別な自覚症状がない一方、治療の中断や不十分な治療が心血管疾患発症リスクの増大につながる。したがって、高血圧患者を薬物治療するにあたっては、服薬アドヒアランス（治療の継続）を良好に保つこと、またそのための服薬指導が重要となる。本稿では、わが国での高血圧治療における服薬アドヒアランスの現状や血圧コントロールとの関係、アドヒアランス不良に関与する要因とその改善法などについて概説したい。

1. コンプライアンスとアドヒアランス

コンプライアンス (compliance) は応諾、承諾、従順、服従を意味し、企業や官庁などでは「法令遵守」の意味で使われている。医療においては、患者が医師や薬剤師から指示されたとおりにきちんと服薬する「服薬遵守」を意味している。これに対し、アドヒアランス (adherence) は密着、執着、粘着、支持などの意味で、医療実地において本用語を使う場合には、患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って治療を受けることを意味する¹⁾。

近年、医療においてコンプライアンスではなく、患者自身が主体となって自分自身の医療に自分で責任をもって治療法を守るというアドヒアランスの考え方が欧米では主流になりつつある。WHO (世界保健機関) でも、2001年にアドヒアランスに関する会議を開き「コンプライアンスではなくアドヒアランスという考え方を推進する」という方向性を示した。特に生活習慣病など長期にわたって治療を継続する必要があり、かつ患者側の主体的意識が重要な分野でこの考え方が強調されるようになってきている。

薬物療法におけるコンプライアンスは、決められたとおりに患者が正しく服用することを意味し、医師・薬剤師の指示どおりに服薬する場合に、服薬コンプライアンスがよいと評価される。このように、服薬コンプライアンスは医師などが患者に服薬を遵守させるというあくまでも医療者が主体であるのに対して、服薬アドヒアランスは、薬の作用・副作用について十分な説明を受け納得したうえで、患者自身が主体的・能動的・積極的に服薬を行うことを意味している。

2. 服薬アドヒアランスと血圧コントロール

降圧薬にて長期治療中の高血圧患者に対して降圧薬の飲み忘れを面接調査し、これと血圧コントロール状況の関係をみたわが国の成績がある²⁾。これによれば、処方された薬の95%以上を服用している患者の血圧平均値が144/89 mmHgであったのに対し、75~94%、50~74%しか服用していない患者の血圧はそれぞれ146/91、153/95 mmHgと高く、アドヒアランスの低下が不十分な降圧と関連して

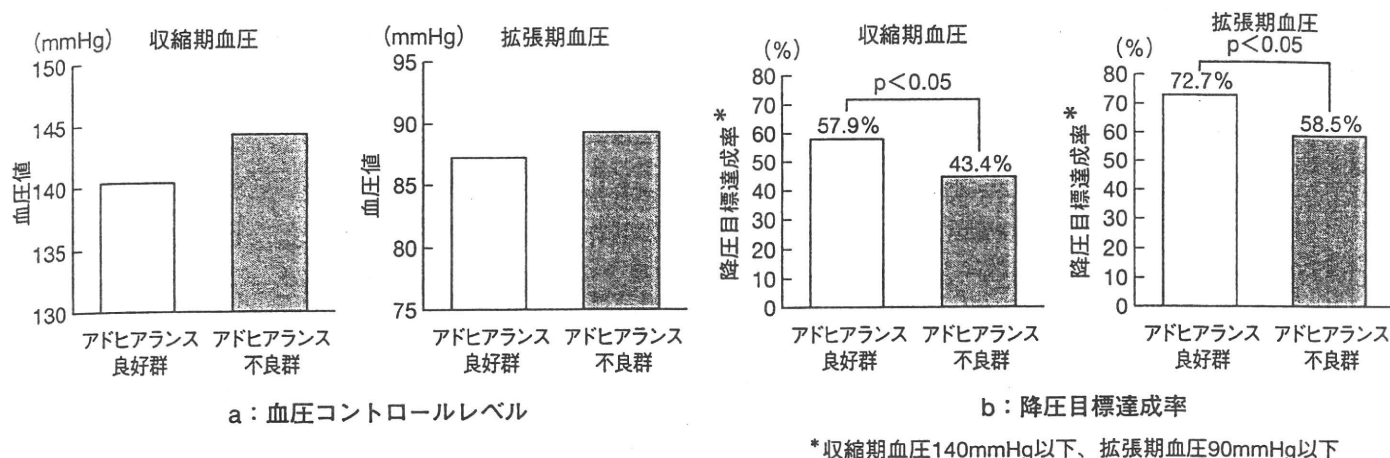


図1 ● 高血圧患者における服薬アドヒアランスと血圧コントロール状況の関連
(斉藤郁夫：服薬コンプライアンスと血圧コントロール. 血圧13：1019-1025, 2006より改変)

いた。

降圧薬の服薬状況と血圧コントロールレベルをアンケート（郵便回答）にて調査した別のわが国の成績でも同様の結果が得られている³⁾。「およそ指示どおりに服用している」あるいは「多少時間がずれることがある」と回答した84%をアドヒアランス良好群、「飲み忘れることがある」や「自らの判断で薬を減量あるいは飲まないことがある」と回答した16%をアドヒアランス不良群としたとき、外来血圧平均値はアドヒアランス良好群の140/87mmHgに対し、アドヒアランス不良群で145/90mmHgと高値を示していた（図1）。また、収縮期血圧140mmHg以下、拡張期血圧90mmHg以下にコントロールされている患者の割合もアドヒアランス良好群に比べアドヒアランス不良群でそれぞれ有意に低かった。

以上の報告のように、服薬アドヒアランスの低下が血圧コントロールの不良を招くことは明白であり、高血圧治療ガイドライン（JSH 2009）⁴⁾においても、コントロール不良高血圧あるいは治療抵抗性高血圧の原因の1つとして服薬アドヒアランス不良を挙げている。

一方、服薬アドヒアランスを改善するだけで治療抵抗性高血圧患者の血圧が低下することも報告されている。Burnierら⁵⁾は3種類以上の降圧薬投与にても血圧コントロールができない治療抵抗性患者41名に対し、降圧薬は変更せずにMEMS（medication event monitoring system）という方法を用いて、服薬アドヒアランスのモニタリングを行ったところ、血圧は156/106mmHgから2ヵ月後に145/97mmHgまで低下し、約1/3の例で140/90mmHg未満にコントロール可能となった。

このように、服薬アドヒアランスは降圧治療中の患者の血圧管理に大きくかわる因子であり、これを良好に保つことが高血圧患者の血圧コントロール維持に欠かせない条件となる。

3. 服薬アドヒアランス不良とその要因

服薬アドヒアランス不良とは、処方どおりに薬を飲んでいないことを示すが、単なる飲み忘れの場合もあれば、意図的に飲まない場合もある。決められた量より少なく飲むと、本来期待される治療効果が発揮されず、有害なイベントの増加につながる可能性がある。逆に、調子が悪いので多く服用するか、1回飲み忘れの次にまとめて飲むというような過剰な服用によってもなんらかの有害事象が起こる

表1●服薬アドヒアランス不良を招く諸要因

-
1. 治療内容(薬剤や処方など)による要因
 - ・薬剤の形状、味、においなどが不快
 - ・服薬量、服薬回数が多い
 - ・多剤併用
 - ・薬物の効果不十分
 - ・効果発現が遅い
 - ・副作用が強い
 2. 患者側の要因
 - ①心理的要因：疾病の否認、不快な服薬体験、医療不信、服薬放棄(依存への不安など)、独自の健康法や人生観、宗教上の教え
 - ②非心理的要因：多忙、不規則な生活状況、自動車の運転が必須、経済的な負担
 - ③疾病や薬物療法への理解不十分：病識や病感の欠如、情報収集の不足、偏り、理解力や知的機能の問題
 - ④精神症状による要因：薬に対する妄想(統合失調症など)、治療に対する意欲や感心の低下(うつ病、統合失調症など)
 - 3-1. 医療者側の要因
 - ・服薬の必要性、薬物の効果や副作用、治療の見通し予測などを明快に説明しない(インフォームド・コンセント不足)
 - ・薬物治療に対する知識や自信がない
 - ・アドヒアランスの把握不足
 - ・患者の感情面、生活の質に無関心
 - 3-2. 患者-治療者の治療関係の要因
 - ・ほかの要因が総合的に治療関係に反映されることが多いが、時として“相性”の問題もある
 4. 周囲の要因(環境)
 - ・患者の周囲に家族などのサポートがない(薬物療法に否定的、懐疑的)
 - ・ソーシャルサポートの不足
 - ・医療機関が不便なところにある
-

(文献6)より改変)

可能性があり、これもアドヒアランス不良の1つである。

では、服薬アドヒアランス不良を招く要因にはどのようなものがあるだろうか。一般に、アドヒアランスに影響を与える因子は以下の4つに大別される。①薬物治療内容に関する因子、②患者自身に関する因子、③医療者側、および患者-治療者間の治療関係に関する因子、④家族やその他周囲の環境に関する因子、である(表1)⁶⁾。

日本における服薬アドヒアランスの現状について日本薬剤師会が2000～2001年に行った服薬状況の実態調査の報告がある。全国の36薬局に来た617名の患者に対して、薬の飲み残しに関して調査した結果、飲み残しがあると答えた患者の割合は63%であった。飲み残しの理由(複数回答可)として、飲み忘れによるものが約60%、自己調節(調子がよいと飲まないなど)によるものが約40%あり、ほかに薬が飲みづらい、飲んで治らないなどの回答もみられた。このように、一般には患者側の要因および薬物治療内容に関する要因によってアドヒアランス不良が生じることが多いと考えられる。

降圧治療に関するものでは、どうであろうか。本邦の高血压患者を対象としたアンケート調査では、具体的に治療方針や薬剤選択にまで関与する希望をもつものは多くはないが、副作用に関心があるものは多く、しかも副作用を懸念して薬剤の変更や増量を好まないものが多かった。実際に降圧薬の副作用はアドヒアランスを大きく低下させるので、副作用に対しては十分に注意を払うべきである。また、服薬錠数が多くなるとアドヒアランス不良者が増加する傾向がみられている。降圧薬の服薬数とアドヒア

表2 ● 医療者と患者がパートナーとして降圧治療を行う方法

- ・患者と高血圧のリスクおよび治療の効果について話し合う。
- ・治療計画について、書面および口頭で明確に説明する。
- ・治療計画を患者の生活習慣に合わせる。
- ・患者の配偶者および家族に、高血圧および治療計画に関して情報を提供する。
- ・家庭血圧測定や、飲み忘れ防止法などの行動論的方法を活用する。
- ・副作用によく注意し、必要に応じて用量変更、薬剤の切り替えを行う。
- ・1日の服薬錠数、服薬回数を減らし、合剤の使用を含め、処方をも簡素化する。
- ・服薬忘れとその要因について話し合う。
- ・服薬継続、受診継続、生活習慣修正を支援するシステムを提供する。
- ・生涯にわたる治療の費用と効果を説明する。

(文献7)より改変)

ランスの関係やその改善法については後述する。

高血圧の治療に関しては、患者側の理解、認識不足によってもアドヒアランス不良が生じる。本邦の高血圧患者を対象にしたアンケート調査では、高血圧治療の目的が心血管病の予防であると答えたものは、治療中の高血圧患者の約50%であり、高血圧治療の目的が十分に理解されていないことが示唆された。さらに、降圧薬治療を中断した患者に対するアンケート調査では、血圧が低下したことにより高血圧が治癒したと思ったとの答えが多く、高血圧治療におけるアドヒアランスの重要性が十分に理解されていないことがわかる。しかし、これらは主治医などの説明不足によるところも大きく、むしろ医療者側の要因とも捉えられる。実際、十分な情報提供などによりアドヒアランスがよくなり、血圧コントロールも改善することが報告されている。

高血圧患者の多くが無症状であるが故に、降圧治療の重要性やその継続の必要性について医療者側がしっかり説明し、患者の認識を高めるように努める義務がある。疾病について十分な知識をもった患者が自己の疾病管理にパートナーとして参加し、医師と患者が合意に達した診療を行うことをコンコーダンス (concordance: 一致、和合、調和がもとの意味) というが、高血圧患者の服薬アドヒアランスを良好に保つためには、このコンコーダンスを重視した治療が欠かせない。コンコーダンスとアドヒアランスについては、最近の高血圧治療ガイドラインにおいても取りあげられ⁴⁾⁷⁾、医療者と患者が共通の理解に到達し、パートナーとして降圧治療を行う方法が示されている(表2)。

4. 降圧薬剤数と服薬アドヒアランス

降圧薬の服薬と血圧コントロール状況をアンケート調査した前述の研究³⁾では、服薬している薬剤数と服薬アドヒアランスの関係も同時に報告されている。これによると、降圧薬に限らずなんらかの経口薬の1種類を服用している患者におけるアドヒアランス不良の割合は13.6%、2種類の場合も12.1%と全体の16.2%に比べ低かったが、3種類以上の服用者ではアドヒアランス不良の割合は21.1%へ増加した。降圧薬に限った場合でも同様の傾向が認められ、降圧薬が1種類、2種類のアドヒアランス不良の割合はそれぞれ14.0%、11.9%であったが、3種類以上の降圧薬服用者では22.7%にアドヒアランス不良が認められた。

心血管イベント抑制に求められるのは厳格な降圧であり、これを求めるためには投与薬剤の増量か

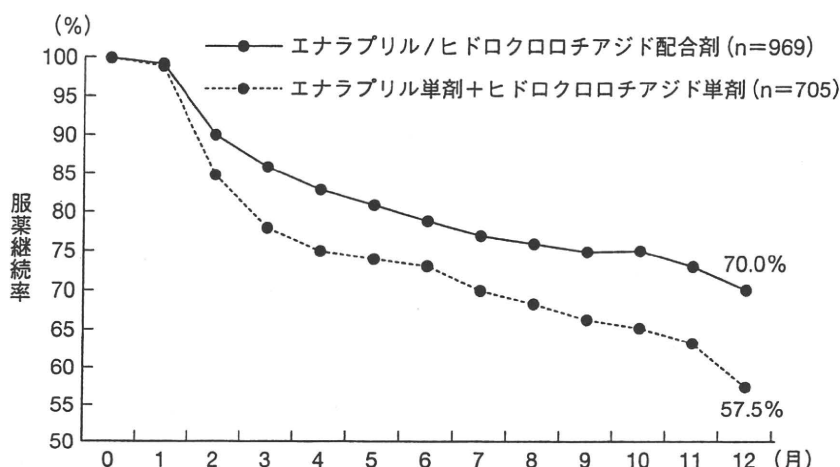


図2 ● ACE阻害薬/利尿薬の配合剤とそれぞれの単剤併用の服薬継続率
 (Dezii CM : A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. Manag Care 9 (Suppl 9) : 2-6, 2000より改変)

多剤併用が必要となる。ところが、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 以外の降圧薬では、その増量に従って副作用の出現頻度が高まり、服薬アドヒアランスの低下に直接つながる。副作用を抑え、より大きな降圧効果を得るためには、異なる作用機序をもつ薬剤の併用が望ましいと考えられるが、多剤併用も投与薬剤数を増やすという点では、アドヒアランスを下げる方向であることに変わりはない。

以上のような点を考慮すると、降圧治療において配合剤の使用は、服薬アドヒアランスを良好に保つために非常に有益であろうと考えられる。米国では既に数多くの降圧薬の配合剤が用いられており、日本でも ARB とサイアザイド利尿薬の配合剤の使用が可能になっている。配合剤の使用が実際に服薬アドヒアランスを改善するかについては、ACE 阻害薬のエナラプリルと利尿薬のヒドロクロロチアジドのそれぞれ単剤を併用で処方された患者とこれらの配合剤の処方を受けた患者とで、その後の服薬継続率を後ろ向きに調査した Dezii⁸⁾ の成績がある。これによると、配合剤の投与を受けた群で服薬継続率は常に高く、投与期間とともにその差は増大した (図2)。12ヵ月後の服薬継続率は各単剤を併用した群で57.5%、配合剤の投与を受けた群で70.0%と、約13%配合剤投与群で継続率が高かった。

5. 家庭血圧測定と服薬アドヒアランス

家庭血圧測定は、降圧薬治療による過剰な降圧あるいは不十分な降圧を評価するのに役立ち、薬効の持続時間の評価にも優れ、白衣高血圧、早朝高血圧、仮面高血圧の診断にも有用である。これらの利点もさることながら、家庭血圧の継続的な測定は患者の服薬アドヒアランスを良好に保つことにも寄与する。

Ashida ら⁹⁾ は、外来通院中の高血圧患者のうち家庭血圧計をもっている 777 例を対象に家庭血圧測定と服薬状況について実態調査を行った。その結果、家庭血圧を毎日測定する群での降圧薬の飲み忘れの頻度は6.6%であったが、週に数回測定する群で10.2%、月に数回測定する群で11.0%と飲み忘れの頻度は増加し、まったく測定しない群での薬の飲み忘れの頻度は14.5%と毎日測定する群に比べ2倍以

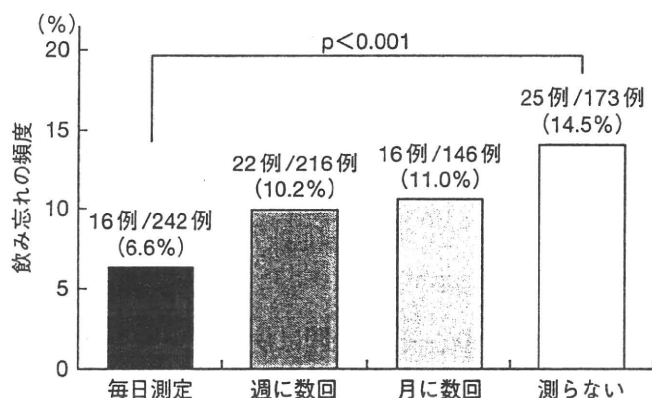


図3 ● 高血圧患者における家庭血圧測定頻度と降圧薬飲み忘れの関係

(Ashida T, Sugiyama T, Okuno S, et al : Relationship between home blood pressure measurement and medication compliance and name recognition of antihypertensive drugs. Hypertens Res 23 : 21-24, 2000より改変)

上 ($P < 0.001$) に増加していた (図3)。すなわち、家庭血圧を毎日測定することが、服薬アドヒアランスの改善、維持に有効な手段であるといえよう。

●おわりに

降圧薬の服薬アドヒアランス不良に関する因子として、降圧治療の目的と重要性に対する患者の理解不足、副作用に対する懸念、投与薬剤数の増加などが主なものとして挙げられる。アドヒアランス改善のためには、決して一方的でない共通の理解のもとに医療者が患者のパートナーとして治療を行う姿勢をもち、そのために十分な服薬指導を行うことが重要で、また主治医は薬剤の投与方法にも適宜工夫、改善を加えることが必要である。さらに、血圧に関する多くの情報が得られる家庭血圧測定は、服薬アドヒアランスを良好に保つための大きな手助けともなり、現在の高血圧診療には欠かせないものであることを強調しておきたい。

(堀尾武史、河野雄平)

文献

- 1) 尾鷲登志美, 上島国利: コンプライアンスからアドヒアランスへ. 月刊薬事 50 : 373-376, 2008.
- 2) 芦田映直: 薬物療法 服薬指導. 日本臨床 64 (増刊号 6) : 276-280, 2006.
- 3) 斉藤郁夫: 服薬コンプライアンスと血圧コントロール. 血圧 13 : 1019-1025, 2006.
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編): 高血圧治療ガイドライン 2009. ライフサイエンス出版, 東京, 2009.
- 5) Burnier M, Schneider MP, Chioléro A, et al : Electronic compliance monitoring in resistant hypertension ; the basis for rational therapeutic decisions. J Hypertens 19 : 335-341, 2001.
- 6) 上島国利, 尾鷲登志美, 高橋太郎, ほか: 薬物アドヒアランス. 精神神経学雑誌 107 : 696-703, 2005.
- 7) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al : The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 25 : 1105-1187, 2007.
- 8) Dezii CM : A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. Manag Care 9 (Suppl 9) : 2-6, 2000.
- 9) Ashida T, Sugiyama T, Okuno S, et al : Relationship between home blood pressure measurement and medication compliance and name recognition of antihypertensive drugs. Hypertens Res 23 : 21-24, 2000.

ビタミン

総合事典

日本ビタミン学会

[編集]

朝倉書店

因の関与も示唆されている。

d. おわりに

ビタミンK₂はその標的臓器の多様性に加えて、作用機序についても多様性が明らかになってきた。骨粗鬆症の診療においても、新しい生化学的指標が実用化されたところであり、今後ともさらに興味深い知見が得られていく栄養素であろう。

〔細井孝之〕

文 献

- 1) Buuckaert, J. H. and Said, A. H.: *Nature*, **19**, 849, 1960.
- 2) Szulc, P., et al.: *J. Clin. Invest.*, **91**, 1769-1774, 1993.
- 3) Vergnaud, P., et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 719-724, 1997.
- 4) 星和子ほか：ビタミン, **67**, 225-232, 1993.
- 5) Hara, K., et al.: *Bone*, **16**, 179-189, 1995.
- 6) Ducy, P., et al.: *Nature*, **382**, 448-452, 1996.
- 7) Szulc, P., et al.: *J. Clin. Invest.*, **91**, 1769-1774, 1993.
- 8) Vergnaud, P., et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 719-724, 1997.
- 9) 金本正夫ほか：日本老年医学会雑誌, **32**, 195-199, 1995.
- 10) Kaneki, M., et al.: *Nutrition*, **17**, 315-321, 2001.
- 11) 折茂 肇ほか：臨床評価, **20**, 45-100, 1992.
- 12) Orimo, H., et al.: *J. Bone Miner Metab.*, **16**, 106-112, 1998.
- 13) Sato, Y., et al.: *Bone*, **29**, 291-296, 1998.
- 14) Shiraki, M., et al.: *J. Bone Miner. Res.*, **15**, 515-521, 2000.
- 15) Inoue, T., et al.: *J. Bone Miner. Metab.*, **27**, 66-75, 2009.
- 16) Cockayne, S., et al.: *Arch. Intern. Med.*, **166**, 1256-1261, 2006.
- 17) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版、ライフサイエンス出版、2006。
- 18) 白本正孝：医学と薬学, **57** (4), 537-546, 2007.
- 19) Kinoshita, H., et al.: *Bone*, **40**, 451-456, 2007.
- 20) Sogabe, N., et al.: *J. Nutritional Science and Vitaminology*, **53**, 419-425, 2007.

4.6.3 循環器疾患

a. はじめに

循環器領域でのビタミンKの重要性は、ビタミンK拮抗薬として抗凝固能を示すワルファリンとの関連で説明されよう。ワルファリンは、1920年代の冬季にカナダで多数の牧畜牛の出血死を引

き起こした「スウィート・クローバー病」の原因物質、ジクロマールの誘導体であり、開発に資金を提供した Wisconsin Alumni Research Foundation の頭文字とジクロマールの構造母体 (Coumarin) の末尾4文字を使ってワルファリンと命名された。ジクロマールを混ぜた餌を食したネズミは出血死することから、まず殺鼠剤として用いられた。次いで、本剤の凝固能低下活性に着目し、血栓症の予防と治療に用いられるようになった。1955年、米国のアイゼンハワー大統領が心臓発作のあとに、ワルファリン治療を受けたことは有名である。

わが国をはじめ欧米先進国では、循環器疾患、とりわけ脳卒中や心筋梗塞、静脈血栓塞栓症などの血栓性疾患が増加の一途をたどっている。血栓性疾患の予防、治療法は、抗血小板療法、抗凝固療法、線溶療法に大別されるが、静脈や心腔内など、比較的血流が遅い環境下に形成される血栓に対しては、抗凝固療法が有効とされている。ワルファリンは、国際的にもっとも広く使用されている経口抗凝固薬であり、心房細動、人工弁置換術後、静脈血栓塞栓症、肺塞栓症後の再発予防に広く使用され、予防効果が確立されている。反面、本剤は治療域を得るのに必要な用量が狭く、かつ個人差が大きい。また、食品中のビタミンKやほかの併用薬剤との相互作用が効果に強く影響するという欠点があり、至適用量の設定が難しいことが使用上の課題として指摘されている。近年、ワルファリン投与量の個人差に関わる遺伝要因の同定を目指す研究が精力的に行われ、遺伝情報を個別のワルファリン用量調節に役立てる試みがなされている¹⁾。

b. 血液凝固反応におけるビタミンKの役割とワルファリンの作用機序

凝固因子 VII, IX, X, プロトロンビン、および凝固制御因子プロテイン C、プロテイン S は、分子の N 末端側約 40 残基内に 10~12 残基の γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) 残基を含み、この領域は Gla ドメインと呼ばれる。この Gla ドメインに Ca^{2+} が結合すると、疎水性側鎖が分子表面に露出し、その結果、これらの凝固因子はリン脂質膜