

Fig. 5 L-dopa concentrations in patients with Parkinson' disease
 Every patients take 100mg of levodopa with DCI 3 times a day after every meal.
 Type A 51% :L-dopa is absorbed regularly on every administration. Type B 20% :L-dopa absorption is delayed in the morning. Type C 12% :L-dopa concentration increased gradually in the day. Type D 8% :Blood concentrations are low and do not reach to 5 μ M all the day.
 Type E 9% :Others
 (Nagai, Nomoto et al 2007)

る疾患である。治療によりQOLが上昇し生命予後も改善される。QOLを最も改善する治療薬はlevodopaである。Levodopaはアミノ酸と同様に代謝される。服用して約1時間で最高血中濃度となり、2時間程度で低下し、血中動態は経口ブドウ糖負荷試験に似ている。このために線条体ドパミン神経が減少するとウェアリングオフが起こるようになる(Fig. 4)。ウェアリングオフでは運動機能の低下のみでなく、感覚や自律神経症状、気分不良などの非運動症状が起こるためにQOLが低下する。ウェアリングオフには個体間差とともに個体内差がみられ、levodopaの動態を把握しながら治療することでQOLの改善が得られる。これまでのlevodopaについての検討では期待される血中動態を示すのは半数程度である(Fig. 5)。

2. てんかん

てんかんの治療薬はこの数年で、gabapentin, lamotrigine, topiramate, levetiracetamと、4つの新薬が承認された。従来のphenytoin, carbamazepine, バルプロ酸に比べて治療域が広く血中濃度の測定は必須ではないが、lamotrigineは代謝におけるグルクロン酸抱合でバルプロ酸と競

合することから、バルプロ酸併用時には用量を減じて用いる。いずれもコントロール不良のてんかんにおける併用としての適応であるが、現在、単独療法のための臨床試験が進みつつある。

3. 重症筋無力症

筋無力症の治療には副腎皮質ホルモンと抗コリンエステラーゼ阻害薬、免疫抑制薬、血漿交換、さらに免疫グロブリン(IVIg)を用いることができるようになった。IVIgは血漿交換療法と同等の効果が認められている。prednisoloneをはじめとして副腎皮質ホルモン薬はCYP3A4で代謝されるものが多く、阻害薬のマクロライド系抗生物質や抗真菌薬で酵素阻害を受け血中濃度は上昇する。また、抗てんかん薬、抗結核薬、一部の副腎皮質ホルモン薬で酵素誘導を受け、血中濃度は低下する。一般に治療薬は空腹時の服用で最高血中濃度は上昇しやすいが、抗コリンエステラーゼ阻害薬では空腹時の服用で効果が高まり、クリーゼを起こすことがある。免疫抑制薬はCYP3A4における相互作用、腎機能の変化による血中動態が変化しやすく、血中濃度のモニタリングが必須である。消炎鎮痛薬は腎血流量を低下させるために腎排泄さ

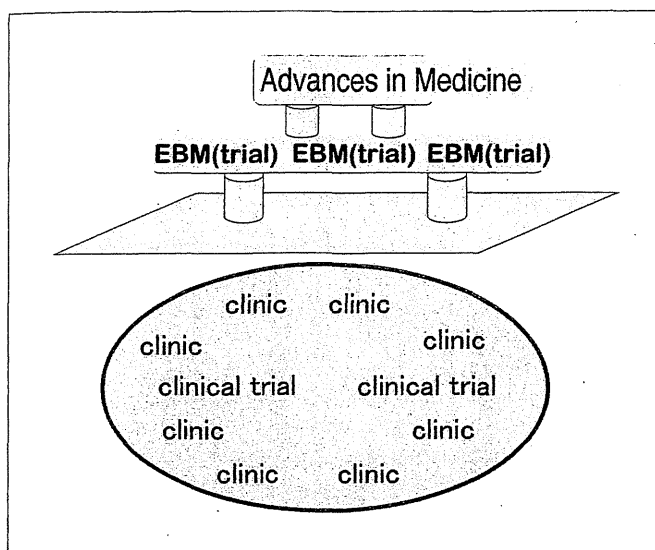


Fig. 6 Advances in medicine
Clinical trials in the daily clinic are essential for the advances in medicine.

れる薬物の血中濃度は上昇する。

4. 認知症

認知症の治療はこれまでのdonepezilに加えて、2つの抗コリンエステラーゼ阻害薬と1つのNMDA受容体拮抗薬が承認された。NMDA受容体拮抗薬のmemantineは、amantadineと同様に腎排泄であり腎機能低下時には血中濃度が上昇するため、用量を半量に減じて用いる。

5. 脳血管障害

脳血管障害の予防にはaspirinとともに、ticlopidine, clopidogrel, cilostazol等の抗血小板薬やトロンビン阻害薬のdabigatranが用いられている。抗血小板薬の服用により再発を約30%低下させることができる。一方無症候性脳梗塞では3割が脳出血を起こすと報告されている。副作用では消化管出血が約2倍に上昇する。warfarinと異なりPT時間

Table 3 Development of industries and their transitions

light industry	
textile industry	clothes, towel
↓	
machine industry	
electronics, radio, TV	automobile, metal
↓	
technology-intensive industry, patent	
aviation, insurance/financial, pharmaceuticals/medical devices industry	

のモニターが不要なdabigatranは腎排泄でありcreatinine clearanceが30ml/min以下の腎機能低下時には使用すべきでない。一般に70歳代では腎機能は半分となるが、感冒や消炎鎮痛薬の併用によりさらに低下し重度腎障害となる可能性が高い。このため高齢者では常に腎機能を意識して治療薬を用いる必要がある。

おわりに

神経疾患における薬物治療の話題を概説した。筆者が研修医であった時には、『神経疾患は、病気の原因がわからない、治療しても治らない、しかし、医師はあきらめない』と指導を受けた。30数年が経過して多くの治療薬が開発され、診断技術も格段に進んでおり、雲泥の差を実感している。また、社会的にも今後は創薬や医療機器の開発が日本の産業として一層重要となっている (Fig. 6, Table 3)。一方、治療薬が開発されたため薬の使い方による治療成績と予後の差が大きくなっており、医師の診断と治療技術が重要になっている。今後とも新しい治療薬の開発と発展を期待し、また貢献したい。

Essential Pharmacokinetics of Drugs for Neurologists

Masahiro NOMOTO

Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University School of Medicine and Hospital

In the last 30 years, a lot of drugs to treat neurological disorders have been developed. Now neurology is one of the fields where the medication is the most important factor to decide the prognosis of the patients. Neurologists are now required to have precise knowledge of metabolism, absorption, excretion and drug interaction on the medication to treat neurological disorders.

Insert Packages contain most useful and important information for medications, however, information for the drugs are not enough described in some drugs, and even though in the same drugs, information offered is not same especially on the drug interaction. Pharmacists and physicians should chose the drugs which offer proper and useful drug information to treat patients.

Some drug interactions are essential knowledge for neurologists such as immunosuppressive drugs such as tacrolims or cyclospoline, benzodiazepines and antifungal drugs such as itraconazole. The dose of drugs should be decreased according to the renal function on the prescription

of amantadine, dabigatoran or memantine which are excreted mainly through the kidney.

Intravenous immunoglobline therapy has shown a big improvement on the treatment of Guillan-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinated polyneuropathy, myasthenia gravis or polymyositis. Antibody drugs are newly developed and show a big advances in the treatment of rheumatoid arthritis or cancer. New antibody drugs are also under development for neurological disorders.

Developments of drugs to cure disorders are important and contribute to your patients as a physician. It can also contribute to treat patients all of the world. It will be getting to be the next main industry in Japan. The medical field which has clinical trials for the new drugs will show progression on the treatments, and the field without clinical trials cannot be expected to show progression. Clinical trials to develop new drugs are essential for medicine and they are like the new members of the hospital who bear the future medicine.

医学と医療の最前線

日常診療に役立つParkinson病の診断とこれからの治療

野元 正弘

日本内科学会雑誌 第101巻 第7号別刷

2012年7月10日

日常診療に役立つParkinson病の診断とこれからの治療

野元 正弘

要 旨

Parkinson病の診断は運動症状の組み合わせが基本であるが、痛み、うつなどの非運動症状への対応が注目されている。補助診断として心筋シンチグラムによる取り込み低下が採用された。多くの治療薬が開発されQOLや生命予後も改善しており、現在levodopaの効果が短いために生じるウェアリングオフに対する治療薬が開発されている。今後の治療として神経細胞の変性を抑制する治療が研究開発の目標となっている。

(日内会誌 101:2065~2071, 2012)

Key words Parkinson病, 画像診断, ウェアリングオフ, 神経変性抑制薬

はじめに

新しい治療薬の登場とともにParkinson病治療ガイドラインも変更された¹⁾。本稿ではParkinson病の診断と新しい治療薬を中心に概説する。Parkinson病は1817年のロンドンの医師James Parkinsonがparalysis agitans (shaking palsy)として小冊子に記載している。当時はけいれん的一种とみなされていたらしいが、独立した疾患として記載し、病因を明らかにすべきと呼びかけている。1960年に患者脳で線条体のドパミンが少ないことが明らかにされ、ドパミンの前駆物質levodopa (L-dopa)による治療が試みられた。1967年にlevodopaが承認され、1970年代からは治療の中心となっている。しかし数年の経過で

持続効果が短くなるウェアリングオフとジスキネジアが起こり、運動合併症 (motor complication)が記載されている。運動合併症はQOL (quality of life)を悪化させるためlevodopaの持続効果を伸ばすCOMT (catechol o-methyltransferase) 阻害薬やMAO (monoamine oxidase) 阻害薬、levodopaに比べて作用時間の長いドパミン受容体アゴニストが開発された²⁾。さらにlevodopaの徐放薬が研究開発中である。

1. Parkinson病の病態生理

黒質から線条体へ投射するドパミン細胞が変性する。黒質のドパミン神経細胞が50%に減少するとParkinson病を発症する。一方線条体のドパミン量は20%まで減少している。この差は機

愛媛大学病態治療内科

The Cutting-edge of Medicine ; Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease in Clinical Practice.

Masahiro Nomoto : Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University School of Medicine, Japan.

表 1. 英国 Parkinson's Disease Society Brain BankのParkinson病臨床診断基準 (抜粋)

<p>Parkinson症候群の診断</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bradykinesia (随意運動開始の緩除さと、反復動作の速度と振幅の進行性低下) • 以下の症候のうち、少なくとも1つ以上あるもの <ul style="list-style-type: none"> 筋固縮 4～6 Hzの安静時振戦 視覚性、前庭性、小脳性、深部感覚障害によらない姿勢反射障害
<p>Parkinson病の診断を支持するもの (以下の3つ以上があればParkinson病の診断はdefiniteとなる)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 片側からの発症 • 安静時振戦 • 進行性の経過 • 発症側に強い症状の左右差が残る • レボドパが有効 (70～100%) • 高度なレボドパ誘発性ジスキネジア、舞踏運動 • 5年以上にわたるレボドパの有効性 • 10年以上にわたる臨床経過

能低下したドパミン神経細胞が黒質で存在していることを示している³⁾。この時点で機能低下したドパミン神経細胞を維持あるいは回復させれば、神経変性を予防できる可能性があり、今後の治療薬開発の目標となっている。黒質のドパミン細胞にはLewy小体が見られ、 α シヌクレインが染色される。このタンパク質は不溶性タンパク質が凝集して細胞内に沈着し、神経細胞のアポトーシスにより神経変性が起こる⁴⁾。Alzheimer病では β アミロイドが沈着し、小脳変性症ではアタキシンが沈着する。このことから異常に沈着するタンパク質の除去、あるいは沈着・合成の抑制が変性予防のターゲットとして臨床試験が開始されている。

霊長類では内包により線条体が尾状核と被殻に分かれる。いずれも運動の調節を担当するが、被殻はスキルの学習にかかわり、尾状核はとっさの運動の判断に関わっている。Parkinson病では被殻に分布するドパミン神経が先に変性し、進行して尾状核のドパミン細胞が減少する。このことは病初期には運動障害が起こり、数年し

て思考や決断などの高次精神機能が障害されることとよく一致する。またドパミン神経は意欲や報酬行動に関与することが明らかにされている。Parkinson病患者が意欲の低下を訴えることや、頻度は高くないが治療薬により病的賭博の起こることは理解できる^{3,5)}。

2. 診 断

Parkinson病の診断には英国ブレインバンク臨床診断基準(表1)が用いられる。安静時振戦、筋固縮、動作緩慢、姿勢保持障害を特徴とするが、約2割の症例では安静時振戦がみられない。発症初期の診断は時に困難で、Parkinson病をテーマとする神経内科専門医が診断しても、本態性振戦、進行性核上性麻痺(PSP)、黒質線条体変性症(多系統萎縮症(MSA))、大脳皮質基底核変性症(CBD)、動脈硬化性パーキンソンニズムなどが約1割含まれる⁶⁾。Parkinson病以外の疾患でも初期ではlevodopaである程度の効果がみられる。また振戦のみられないParkinson病は動作緩慢・固縮型と呼ばれる。振戦型は症状が重度に見えるが、予後はよい⁷⁾。

3. 新しい検査方法

CT(computed tomography)やMRI(magnetic resonance imaging)による画像診断は鑑別疾患のために施行される。Parkinson病では異常はみられない。最近、心筋シンチグラムで交感神経の取り込み低下が明らかにされた⁸⁾。Parkinson病では比較的初期から見られることが多く、PSP、MSA、CBD、との鑑別補助に用いることができる。また脳幹部のエコー検査で黒質が描出されることがあり、Parkinson病の初期診断の参考となり得る⁹⁾。PET(positron emission tomography)による線条体のドパミン保持量や β CIT (2 β -carbomethoxy-3 β (4-iodophenyl) tropane) によ

表 2. Parkinson病の非運動症状

- 痛み・しびれ・腹部不快感・息苦しさ
- うつ・不安
- 易疲労性
- 認知症・幻覚・妄想
- 便秘・頻尿
- 起立性低血圧

るドパミン神経シナプスの定量化は研究として行われている。Parkinson病におけるドパミン神経の変性を定量化できる可能性があり、治療薬の開発への応用が期待される。

4. 認知症について

Parkinson病では思考の緩徐化、集中力の低下などが起こり、経過とともに幻覚、妄想がみられる。記銘力は保たれAlzheimer病とは異なる。幻覚は視覚性のものが特徴で、虫や人が見えることが多い。Parkinson病治療薬の中止により消失するが、無動が強くなり長期間の休薬により寝たきりとなりやすい。幻覚、妄想で発症し、その後Parkinson病症状を起こすものはLewy小体型認知症と呼ばれる。Parkinson病で数年経過して妄想幻覚の起こってくるものはPDD(Parkinson's disease with dementia)とよばれる。幻覚妄想は対応に苦慮するが、治療薬の中止により運動症状が悪化するため、介護者に理解し対応してもらえようように指導を行い、Parkinson病治療薬を継続できるようにする。進行期では低い血中濃度でもlevodopaによる妄想幻覚が起こりやすくなるため、比較的少ない用量で加療を継続する。症状の強いときにはドパミン・セロトニン拮抗薬のクエチアピン、ドパミン拮抗薬のチアプリドなどを併用する。また、幻覚・妄想などの精神症状の強いときにはlevodopaによる単独治療を原則とする¹⁾。

5. 治療の基本

Parkinson病の治療はlevodopaとドパミン受容体アゴニストを中心とし、発症年齢、日常の業務、患者の希望により用いる治療薬を決めている。いずれの治療薬でも血中濃度には10倍の個人差がみられるため、用量は症例毎に決める必要がある¹⁰⁾。治療効果はlevodopaが高く、運動合併症はアゴニストで少ない。このため運動合併症の起こりやすい若年ではドパミンアゴニストでの治療開始を、高齢者ではlevodopaでの治療開始を基本とする。Parkinson病の発症年齢は60歳代後半が最も多く、Parkinson病治療ガイドラインでは原則として70歳以上ではlevodopaを中心に、以下ではアゴニストを中心に治療を開始することを推奨している。仕事を続ける必要があり、要求される運動機能が高いときにはlevodopaによる治療を優先する。アゴニストでは麦角アルカロイドは心臓弁膜症を起こすことがあるため、非麦角アルカロイドを優先する。非麦角アルカロイドでは突発性睡眠が起こりやすい。一般にParkinson病治療薬は睡眠を増加させる作用がある。ウェアリングオフでは痛みしびれなどの感覚症状、不安感、腹部症状などの非運動症状が起こるため、運動症状のみでなく、非運動症状への対応がQOLの向上に重要である¹¹⁾(表2)。また無動や固縮に比べ振戦に対して効果が表れるまで時間がかかりやすい。

一般に同じ薬の量でも効果がピークとなるまでは3カ月程度を要する。なお、歴史的にはヨーロッパでは18世紀には抗コリン作用を持つペラドンナが用いられ、インドでは伝統医学のアーユルベダでL-dopaを含むムクナが用いられている。なお、振戦の持続する例やウェアリングオフの強い例では深部脳刺激療法(deep brain stimulation: DBS)を考慮してもよい。

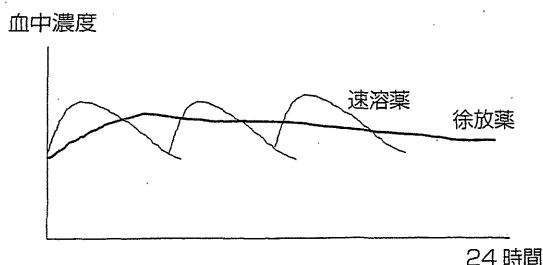


図 1. 徐放薬の薬物動態

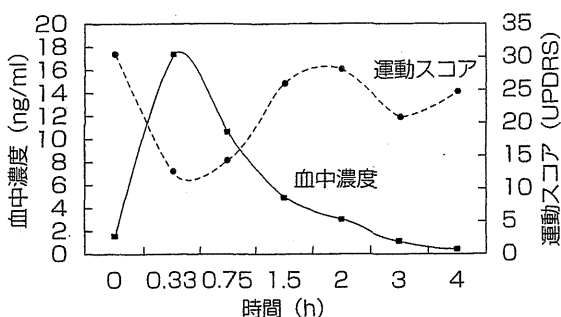


図 2. 皮下注射薬 (アポモルヒネ)



図 3. Parkinson病の貼付薬 (ロチゴチン)

スが高まることが期待され、治療効果も上昇することが予想される。

アポモルヒネ皮下注射薬 (図 2)：最も古く合成された非麦角アルカロイドのドパミンアゴニストである。経口では吸収されず、皮下投与で用いられる。ウェアリングオフでlevodopaの効果が低下し、次の服薬が無効な時、あるいは服薬しても効果が不十分な時にレスキュー薬として導入された。特に服薬効果が表れるまで時間がかかるdelayed ONや服薬の効果が現れないno ON時に用いる。10分程度で効果が現れ、20分でピークとなり、1時間程度持続する。欧米では持続皮下投与が行われている。日本では電動皮下注射器が用いられ、自己注射が容易となっている。

2) 貼付薬 (図 3)

ドパミンアゴニストのロチゴチンの張り薬である。1日1回の貼付で、持続した効果が得られる。特に夜間や朝方に症状の軽減が期待される。また手術や肺炎などで服薬のできない時にも非経口投与で用いることができる。

3) アデノシン受容体拮抗薬 (図 4)

イストラデフィリンが承認申請中である。アデノシン受容体拮抗薬では喘息治療薬のアミノフィリンやカフェインがよく知られている。イ

6. 新しい治療薬について

1) ゾニサミド

日本で開発された。抗てんかん薬として約20年前から用いられている。比較的少量でウェアリングオフ、振戦に対して効果がみられ、現在の承認用量は25mgである。プラセボ群との間に有害事象の頻度に差はなく、ウェアリングオフが改善する。臨床試験で有効性が確認され、有害事象の見られない唯一の治療薬である。

ドパミンアゴニストの徐放薬 (図 1)：非麦角アルカロイドのプラミベキソールとロピニロールは、半減期は数時間で1日3回服用を原則としている。このことから1日1回服用の徐放薬が開発された。いずれも臨床試験で3回投与の既存薬との同等性が確認されている。長期間服用を続ける薬であり徐放化によりアドヒアラン

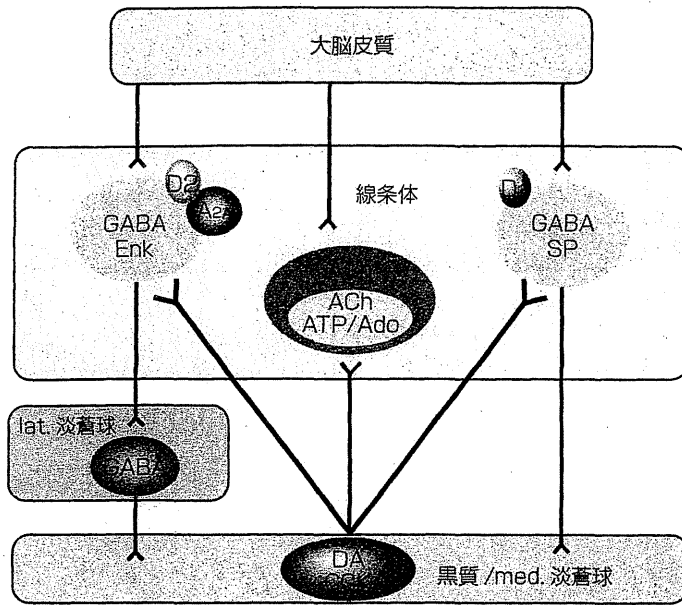


図4. イストラデフィリンと作用部位

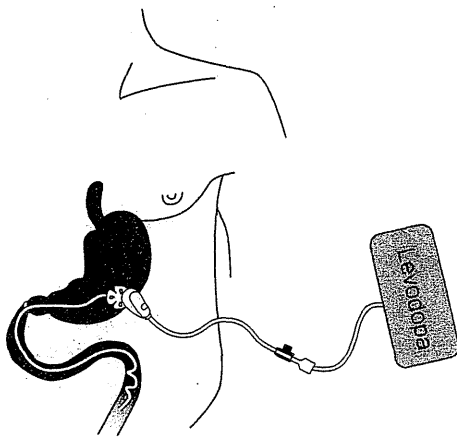


図5. 経腸ゲル状levodopa製剤 (levodopa/carbidopa intestinal gel)

ストラデフィリンは選択的な拮抗薬で線条体のGABA (gamma-aminobutyric acid)-エンケファリン細胞上のアデノシンA_{2A}受容体を選択的に拮抗すると考えられている。levodopa治療時のオフ症状、特に非運動症状を軽減する。

4) levodopaのゲル化薬 (図5)

胃ろうを作成し、電動ポンプで持続的に空腸

へ投与する。安定した血中濃度が得られ、ウェアリングオフがほぼ消失する。ただ血中濃度を一定としても軽度のオフは起こる。levodopaの血中濃度の変化に伴うオフとともに、中枢の反応性変化によるオフの存在を示唆する。

今後開発が期待される治療薬：levodopaはチロシンが脱炭酸されたもので、アミノ酸と同様の代謝を受け、半減期も効果の持続も短い。このためにlevodopaの徐放薬や前駆体薬が研究中である。既存薬のlevodopaと持続性のlevodopaを同時に服用することにより、立ち上がりが早く、持続するlevodopa治療を行うことができる。levodopaの合成酵素や代謝酵素の遺伝子導入により治療効果を高める臨床試験が行われている。またGABAの合成酵素の遺伝子導入も検討されている。一方、ドパミン細胞の神経栄養因子であるGDNF (glial cell-line derived neurotrophic factor) の遺伝子導入治療も試みられた。日常診療への応用には時間がかかると考えられるが、発展を期待したい。Parkinson病ではαシヌクレインがリン酸化され凝集することが神経細胞の変

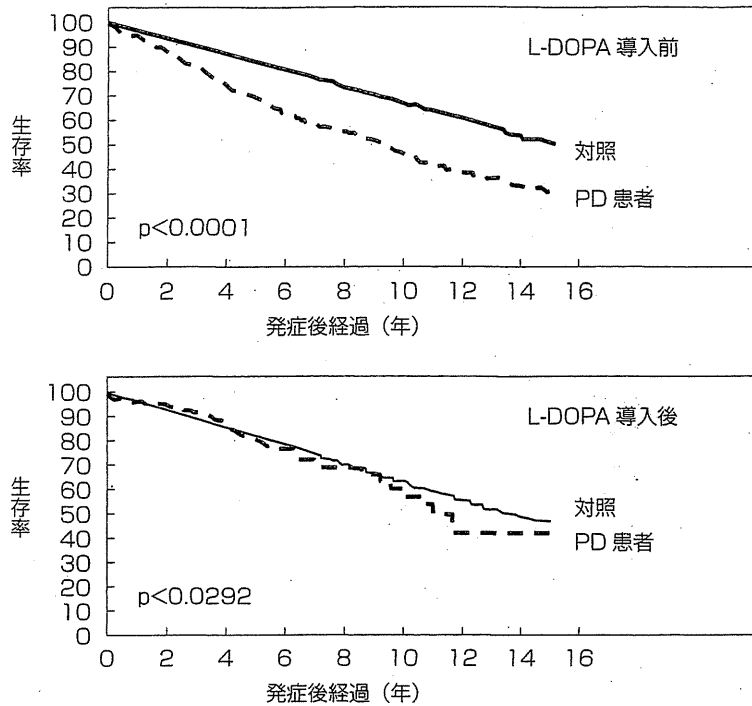


図 6. levodopa治療と生命予後 (文献11より)

性を引き起こす。このことから α シヌクレインの除去、凝集や合成の抑制が治療の目標として検討中である。神経の変死の予防薬とし今後の発展を期待したい。

7. 診断時の対応：病名の告知とケア

Parkinson病治療の開始により症状が軽快しても、治らないという考えにこだわり、QOLが上昇しない例もみられる。Parkinson病の適切な理解を支援することが重要である。Parkinson病の寿命の検討では生命予後が大きく改善し¹²⁾、平均寿命は70歳代後半であり¹³⁾、治療の継続により長期間独立して日常生活を送ることができる(図6)。また満足感や意欲を持つとParkinson病症状は軽快する。ドパミンは快や意欲の神経伝達物質であり、自身のドパミン放出が高まることが推測されることから、薬物とともに気分を保つ

工夫は重要な治療になる。

8. 鑑別疾患：血管障害性パーキンソニズムなど

血管障害性パーキンソニズムでは歩幅が狭くなり、方向転換に時間がかかり、一見Parkinson病に見える。しかし、固縮や振戦、前傾姿勢はなく、上肢の動作緩慢はみられない。歩行時のみParkinson病症状がみられるため、下半身パーキンソニズム (lower-half parkinsonism)、あるいはsenile gaitとも呼ばれる。脳室は拡大しており、線条体と前頭葉との線維連絡の障害が疑われている。Parkinson病治療薬は軽度効果がみられる。リハビリテーションや手すり、L字杖など、日常生活の工夫が重要である。進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) では、Parkinson病に比べて初期から転倒しやすい。純

粹無動症 (pure akinesia) は緩徐進行型のPSPと考えられ、すくみ足を特徴とする。書字のすくみを特徴とする例もある。最近PSPのParkinson病タイプ(PSP-P)と記載されることが多い。転倒しやすいにもかかわらず、気分の落ち込みは少なく楽観的な例が多い。多系統萎縮症(multisystem atrophy : MSA) は早期から起立性低血圧等の自律神経症状を呈することが多く、動作時振戦のみられることがある。大脳皮質基底核変性症は左右差の強い固縮や認知症、エイリアンハンド (alien hand) を特徴とするが、病理解剖例での検討から臨床的に診断される例は約半数とされる。Parkinson病治療薬がある程度有効な例が多い。

おわりに

Parkinson病の診断とこれからの治療について概説した。Parkinson病は最も治療薬の豊富な神経疾患となっており、十分な治療を適切に行うことにより、予後は大きく改善している。今後はさらに神経変性予防に直接働く治療が開発されることを期待し、また努力したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：野元正弘；講演料 (協和発酵キリン, 大日本住友製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ)

文 献

- 1) 日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会：パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 医学書院, 東京, 2011.
- 2) 野元正弘, 他：パーキンソン病治療薬. 日薬理誌 117: 111-122, 2001.
- 3) 野元正弘：ドパミン神経の作用薬と脳機能(1). 脳 21 (1) : 303-307, 1998.
- 4) Saha AR, et al: Induction of neuronal death by alpha-synuclein. Eur J Neurosci 12: 3073-3077, 2000.
- 5) 山本経之：ドパミン 報酬・意欲・衝動性. Clinical Neuroscience 29: 376-377, 2011.
- 6) Marshall VL, et al: Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [¹²³I]FP-CIT SPECT. Mov Disord 24: 500-508, 2009.
- 7) Hoehn MM: Parkinson's disease: progression and mortality. Adv Neurol 45: 457-461, 1987.
- 8) Orimo S, et al: Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. Brain Pathol 17: 24-30, 2007.
- 9) Okawa M, et al: Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. Intern Med 46: 1527-1531, 2007.
- 10) Nomoto M, et al: Inter- and Intra-individual variation in L-dopa pharmacokinetics in the treatment of Parkinson's disease. Parkinsonism and Relat Disord 15: S21-S24, 2009.
- 11) Rajput AH, et al: Timely levodopa (LD) administration prolongs survival in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 3: 159-165, 1997.
- 12) Hoehn MM: Parkinson's disease: progression and mortality. Adv Neurol 45: 457-461, 1986.
- 13) Yamawaki M, et al: Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. Neuroepidemiology 32: 263-269, 2009.

臨床研究と日本の将来

野元正弘

愛媛医学

第31巻 第3号 別刷
平成24年9月1日発行

臨床研究と日本の将来

野元 正弘

愛媛大学医学部附属病院薬物療法・神経内科

Clinical Trials for the future of Japan

Masahiro Nomoto

Department of Clinical Pharmacology and Neurology, Ehime University Hospital

参照：P134~136 岩城 寛尚 氏 原著

薬事委員会を担当しているときに、リスクマネジメントのため病院での採用薬数を減らすことが求められた。薬剤部で使用頻度の少ない候補リストを作成したところ、筆者自身が処方する薬がいくつか選ばれていた。使いやすく良い薬なのにと残念であったが、削減を担当していることから、そのまま教授会に諮ったところ「自分はよく使っている薬で副作用で困ることもないのに、どうして削減対象となるのか」という意見が多数出された。同効薬のある薬を検討したところ、使用頻度の少ない薬は年齢の高い医師が使用しており教授や診療科長も多かった。

処方学の教育システムに、P-Drug (Personal-Drug) がある。オランダで開発されWHOが医学教育の方法として広めたもので、疾患あるいは症状に対して治療薬を選択する基本的処方理論である。P-Drugは医師自身の薬箱を指しており、作用、副作用、相互作用、個人差などが把握されており、最適の薬を選択するプログラムである。同効薬を比較しながら、価格も含めて調べて最適の薬を選択できると正解になる。選択された薬が自分の使いたかった薬でないときには、自身の薬箱 (P-Drug) の中身を入れ替えることになる。

新しい治療薬の臨床研究では同効薬と比較対照試験 (RCT random controlled trial) により検討し、効果がより大きいか、効果は同等でも副作用の少ないときに承認される。当然の結果としてこれまでの同効薬よりもすぐれた治療薬となる。大学病院で勤務する医師の平均は30歳代であり、最も新しい治療薬を選択してい

る。年齢が上がるにつれて以前の治療薬を使う頻度が高くなり、自身の薬箱が古くなっていく。このことから医学の進歩についていくためには、新しい薬の特徴を把握し使い慣れた薬と比較して入れ替えることが必要となる。

十分に治療できない疾患に対して、新しい治療を見出すことによって医学医療は進歩する。筆者が研修医時代に覚えた治療薬は、ほぼ半分が使用されなくなり、この間に治療薬は大きく発展した。アルキル化剤のみであった抗腫瘍薬は白血病をはじめとして大きく発展しており、免疫疾患でもパルス療法や免疫抑制薬の開発で治療効果が向上している。さらに最近の抗体薬によりさらに治療が向上している。車やコンピューターと同様に薬や医療機器も会社で作って販売している。薬の最終ユーザーは患者さんだが、処方師は医師が決める必要がある。車やコンピューターは販売店で情報を集め試用・試乗して購入すればよい。しかし、薬や医療機器は現場にいる医師が必要な治療の情報を発信し、試験薬がどの症状や病気に使えるかを研究し、効果や副作用を検討して初めて治療薬が出来上がる。

日本の医学研究は、基礎研究論文は米国、ドイツに次いで3位を保っているが、臨床研究論文は少なく、18位と減少しており15位の中国にも追い抜かれている (政策研ニュースNo.25)。ソニー、パナソニック、トヨタ自動車など、工学分野の活躍で日本は世界をリードするようになったが、医学分野では必ずしも同様ではない。現在、臨床研究のほとんどは観察研究であ

り、新しい治療薬や医療機器を生み出す臨床研究は極めて少ない。筆者自身も臨床研究を担当し、医師を教育して研究を推進する立場にあり責任を感じるが、新しい治療薬や機器を生み出すには、臨床研究を実施する医師の意識、学内の体制、社会的支援は決して十分ではない。医学分野でも世界をリードする医師の気概と一般社会の理解および支援が必須である。

これからの日本の医学研究のモデルとしてはイギリス、スイス、ドイツなどが上げられるであろう。これらの国は“成熟国”として創薬でも世界をリードしてきた。電気や車など工学分野の活躍で先進国となった日本は、今“成熟国”となりつつある。これからの日本を支える医療・医学は地域医療とともに、産業の発展に貢献する分野として一層の貢献が求められている。

本誌に掲載されている岩城寛尚氏の論文は、活性化酸素を除去する体内最大のスカベンジャーである尿酸に注目した観察研究で、脳神経系疾患では尿酸が低下していることが示された。この研究が発展し、世界に貢献する薬を創り出すことを期待し努力したい。



Does a Combination Pill of Antihypertensive Drugs Improve Medication Adherence in Japanese?

– A Randomized Controlled Trial –

Kiyoshi Matsumura, MD, PhD; Hisatomi Arima, MD, PhD; Mitsuhiro Tominaga, MD, PhD;
Toshio Ohtsubo, MD, PhD; Toshiyuki Sasaguri, MD, PhD; Koji Fujii, MD, PhD;
Masayo Fukuhara, MD, PhD; Keiko Uezono, MD, PhD; Yuki Morinaga, MD; Yuko Ohta, MD, PhD;
Takatoshi Otonari, MD, PhD; Junya Kawasaki, MD, PhD; Isao Kato, MD, PhD;
Takuya Tsuchihashi, MD, PhD for the COMFORT Investigators

Background: In order to achieve target blood pressure levels to prevent cardiovascular disease, combination therapy of antihypertensive drugs is often required, although it is thought that requiring a patient to take many different pills would reduce adherence to the medication regimen. Whether antihypertensive treatment with a single pill combining antihypertensive drugs would improve medication adherence and blood pressure control was investigated.

Methods and Results: A total of 207 hypertensive subjects were randomly assigned to a combination pill group (losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg; n=103) or a control group (an angiotensin receptor blocker and a thiazide diuretic; n=104). Medication adherence was evaluated by pill counts at 1, 3, and 6 months after randomization. The mean adherence rates over 6 months were not different between the 2 groups: 98% in the combination pill group and 98% in the control group. Moreover, the 2 groups included similar numbers of subjects with relatively poor adherence rates (<90%) in each treatment period. The mean blood pressures over the 6-month treatment period were not different between the groups: 131/75 mmHg in the combination pill group and 130/75 mmHg in the control group (P=0.84/0.96).

Conclusions: There were no appreciable effects of the combination pill of antihypertensive drugs on medication adherence or blood pressure control in Japanese patients over a 6-month period. (*Circ J* 2012; **76**: 1415–1422)

Key Words: Adherence; Combination pill; Hypertension; Randomized controlled trial

Hypertension is still one of the most important risk factors for cardiovascular disease.¹ Thus, the guidelines for managing hypertension include strict control of blood pressure to prevent cardiovascular disease.^{2–4} However, it has been shown that a large portion of hypertensive subjects failed to achieve adequate blood pressure levels.^{5–7} Indeed, the J-HOME study conducted in Japan demonstrated that office and home blood pressure values were not adequately controlled in approximately 50% of middle-aged individuals treated for

hypertension.⁵ In order to improve blood pressure control in hypertensive subjects, combination therapy of several antihypertensive drugs would often be required.^{2–4} One of the disadvantages of such a treatment with multiple pills to take each day is thought to be the worsening of patients' medication adherence and persistence, although this supposition has not been precisely investigated.⁸

Combination pills of antihypertensive drugs have been available in clinical use,⁹ and they have been expected to improve

Received December 20, 2011; revised manuscript received February 1, 2012; accepted February 7, 2012; released online March 15, 2012
Time for primary review: 21 days

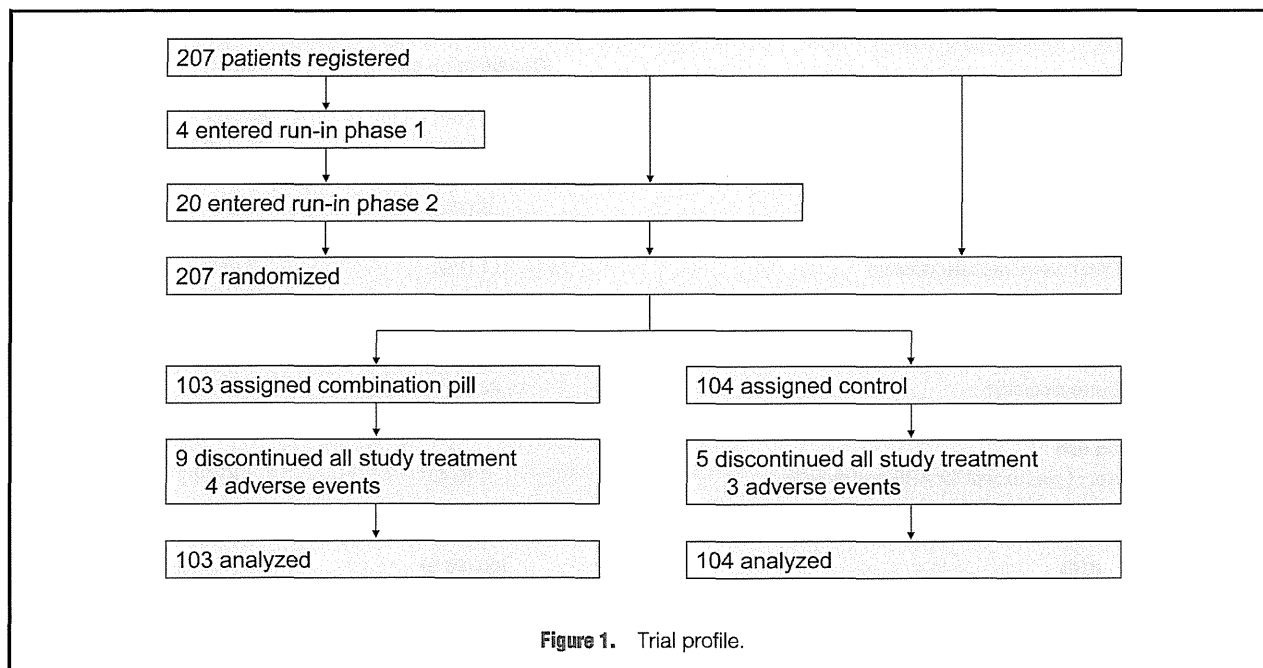
Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan (K.M., T. Ohtsubo, Y.M.); The George Institute for Global Health, University of Sydney, Sydney (H.A.), Australia; Division of Cardiology, Kyushu Central Hospital, Fukuoka (M.T.); Department of Clinical Pharmacology, Kyushu University, Fukuoka (T.S.); Division of Internal Medicine, Imazu Red Cross Hospital, Fukuoka (K.F.); Department of Environmental Medicine, Kyushu University, Fukuoka (M.F.); Institute of Health Science, Kyushu University, Fukuoka (K.U.); Division of Hypertension, National Kyushu Medical Center, Fukuoka (Y.O., T.T.); Otonari Clinic, Fukuoka (T. Otonari); Kawasaki Cardiovascular Clinic, Fukuoka (J.K.); and Kato Clinic, Fukuoka (I.K.), Japan

This trial has been registered at www.clinicaltrials.gov (identifier NCT00670787).

Mailing address: Kiyoshi Matsumura, MD, PhD, Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan. E-mail: matsumk@intmed2.med.kyushu-u.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-11-1481

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp



medication adherence and persistence. In a retrospective study, the persistence rate of antihypertensive treatment with a single combination pill (lisinopril/hydrochlorothiazide) was superior to that of the combination therapy of lisinopril and hydrochlorothiazide.¹⁰ In addition, a meta-analysis has shown that a fixed dose of a combination therapy improved medication adherence in hypertensive patients.^{11,12} Moreover, it has been reported that high adherence to antihypertensive medications was associated with a decreased risk of acute cardiovascular events,¹³ suggesting that a combination pill of antihypertensive drugs might be useful for reducing cardiovascular events, although this has not been fully determined. Similarly in patients with hypercholesterolemia, high medication adherence to eicosapentaenoic acid was associated with a reduction of cardiovascular risk.¹⁴ These previous findings indicate that keeping high medication adherence might play an important role in preventing cardiovascular disease.

Previous studies have proposed that a combination pill of antihypertensive drugs might be useful for improving medication adherence,^{11,12} but this has not been established because most previous studies for medication adherence or persistence have been retrospectively investigated. To the best of our knowledge, well-designed randomized controlled clinical studies focusing on medication adherence for hypertension treatment have not been carried out yet.¹⁵ Accordingly, in the present study, we have attempted to investigate whether a combination pill of antihypertensive drugs improves medication adherence in hypertensive subjects, resulting in adequate blood pressure control. In order to avoid allocation bias and to produce comparable groups, the present study was designed to evaluate patients' medication adherence by using the method of a randomized controlled trial.

Methods

Participants

The Combination Pill of Losartan Potassium and Hydrochlorothiazide for Improvement of Medication Adherence Trial

(COMFORT) study was an investigator oriented, multicenter, open, randomized controlled trial carried out in 29 hospitals or clinics in Japan. The COMFORT Investigators consisted of 34 physicians; 38% of whom were Board Certified Members of The Japanese Circulation Society and 44% of whom were Board Certified Members of The Japanese Society of Hypertension. Patients with hypertension (≥ 20 years old) who could be treated with angiotensin II receptor blockers (ARBs) and diuretics (thiazides or related sulphonamide compounds) were eligible to participate in the study. Patients were excluded from the study if they had extremely high blood pressure (≥ 200 mmHg in systolic or ≥ 120 mmHg in diastolic blood pressure), or a serious renal or liver dysfunction. In addition, patients who were taking more than 4 tablets, excluding the study drugs (ARBs and thiazide diuretics), were also excluded from the study.

Procedures

Potentially eligible participants entered a 2-week pre-randomization run-in period (phase 1) during which they received a standard dose of an ARB (losartan 50 mg, candesartan 8 mg, valsartan 80 mg, telmisartan 40 mg, or olmesartan 20 mg). Angiotensin-converting enzyme inhibitors were stopped before the initiation of ARB. Patients who had taken these doses of ARBs were allowed to skip the run-in phase 1. Those who tolerated phase 1 entered another 2-week pre-randomization run-in period (phase 2) during which they received a small dose of a diuretic (thiazides or related sulphonamide compounds; hydrochlorothiazide 6.25–12.5 mg, trichlormethiazide 0.5–1 mg, or indapamide 0.5–1 mg). Patients who had taken these doses of diuretics were allowed to skip the run-in phase 2.

Patients who tolerated the run-in phase 2 were randomly assigned to the combination pill group or the control group. Patients assigned to the former received a combination pill (losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg). Those assigned to the latter received an ARB and a diuretic. Study treatments were allocated using a central, computer-based, randomization service accessible by the internet and telephone. Randomiza-

Table 1. Baseline Characteristics		
	Combination pill (n=103)	Control (n=104)
Age (years)	63 (12)	64 (12)
Female	47 (46%)	45 (44%)
Medical history		
Stroke	3 (3%)	4 (4%)
Coronary heart disease*	1 (1%)	1 (1%)
Other cardiovascular disease	1 (1%)	6 (6%)
Diabetes	9 (9%)	13 (13%)
Dyslipidemia	52 (50%)	55 (53%)
Hyperuricemia	27 (26%)	26 (25%)
Current smoker	20 (20%)	9 (9%)
Current drinker	51 (50%)	60 (58%)
Drug use		
No. of pills except for ARB and diuretic	1 (0–2)	1 (0–2)
Antihypertensive therapy		
ACEI	0 (0%)	0 (0%)
ARB	100 (98%)	104 (100%)
Thiazides or related sulphonamide compounds	92 (91%)	87 (85%)
Other diuretic	3 (3%)	9 (9%)
Calcium channel blocker	49 (48%)	39 (38%)
α -blocker	8 (8%)	7 (7%)
β -blocker	5 (5%)	12 (12%)
Other	2 (2%)	1 (1%)
Antidiabetic therapy	3 (3%)	11 (11%)
Lipid-lowering therapy	24 (24%)	32 (31%)
Urate-lowering therapy	8 (8%)	4 (4%)
Antiplatelet therapy	12 (12%)	6 (6%)
Oral anticoagulant	2 (2%)	5 (5%)
Clinical features		
Systolic BP (mmHg)	134 (13)	135 (14)
Diastolic BP (mmHg)	76 (10)	78 (11)
Pulse rate (/min)	70 (10)	70 (9)
Hematocrit (%)	41.2 (5.6)	40.9 (4.9)
Serum creatinine (mg/dl)	0.84 (0.49)	0.79 (0.20)
Serum sodium (mmol/L)	141 (2)	141 (2)
Serum potassium (mmol/L)	4.19 (0.44)	4.21 (0.46)
Serum uric acid (mg/dl)	5.97 (1.43)	5.92 (1.44)

Data are mean (SD), median (IQR) or n (%). *Myocardial infarction or coronary revascularization.

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BP, blood pressure.

No were no significant differences between randomized groups except for smoking ($P=0.03$) and antidiabetic therapy ($P=0.03$) according to the Wilcoxon test for continuous variables or the chi-square test for categorical variables.

tion was stratified by age and the number of tablets, except for the study drugs.

Participants were seen at 1, 3, and 6 months after randomization. At each visit, medication adherence was evaluated by counting the number of residual pills that the patients had failed to take. After resting for at least 5 min, blood pressures were measured twice in a sitting position using a standard sphygmomanometer. The mean of 2 measurements was used in the present analysis. Blood variables including hematocrit, serum creatinine, serum sodium, serum potassium and serum uric acid were measured before and 6 months after randomization.

The primary outcomes of the present study were adherence rates and non-adherence during the study period. Adherence rates were calculated for each visit using the following formula: adherence rate (%)=[(number of prescribed pills–

number of residual pills)/number of prescribed pills]×100. Non-adherence was defined as an adherence rate of less than 90%. Secondary outcomes were achieved follow-up blood pressure, adverse events, and blood variables.

The study protocol was approved by the Ethics Committee for Human Studies at Kyushu University and/or by the appropriate ethics committee at each participating site, and the procedures followed were in accordance with the International Conference on Harmonization of Good Clinical Practice guidelines. Written informed consent was obtained from all patients prior to registration.

Statistical Analysis

A target sample size of 400 patients was chosen to provide 90% power to detect a minimum absolute difference of 7% in mean adherence rates between the randomized groups, on the

Table 2. BP Lowering Treatment After Randomization		
	Combination pill (n=103)	Control (n=104)
Study drugs		
Combination pill of losartan 50 mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg	103 (100)	–
ARB		
Losartan 50 mg	–	40 (39)
Candesartan 8 mg	–	23 (22)
Valsartan 80 mg	–	9 (9)
Telmisartan 40 mg	–	12 (12)
Olmesartan 20 mg	–	19 (18)
Thiazides or related sulphonamide compounds		
Hydrochlorothiazide 12.5 mg	–	9 (9)
Trichlormethiazide 0.5 mg	–	4 (4)
Trichlormethiazide 1 mg	–	41 (40)
Indapamide 0.5 mg	–	42 (41)
Indapamide 1 mg	–	7 (7)
Non-study drugs		
Other diuretic	0 (0)	1 (1)
Calcium channel blocker	49 (48)	37 (37)
α -blocker	8 (8)	6 (6)
β -blocker	5 (5)	12 (12)
Other	2 (2)	2 (2)

Data are n (%).

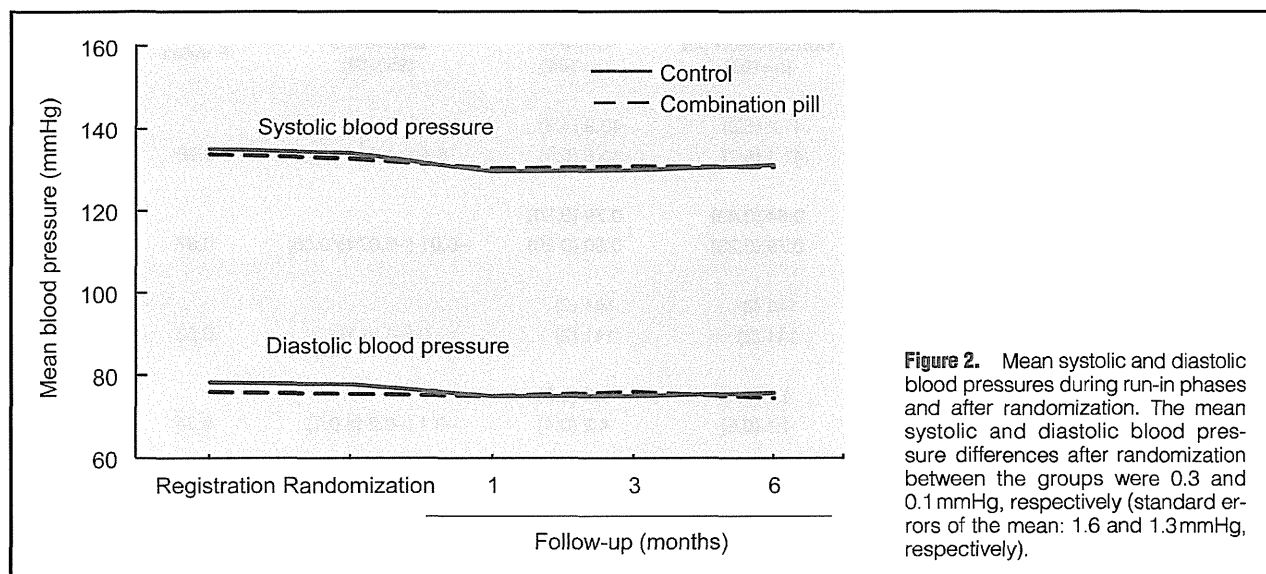
Abbreviations see in Table 1.

Table 3. Effects of Combination Pills on Adherence Rate			
	Combination pill (n=103)	Control (n=104)	P value
	Mean (95%CI)	Mean (95%CI)	
0–1 month	98% (97 to 99%)	98% (97 to 99%)	0.83
1–3 months	97% (96 to 99%)	97% (96 to 98%)	0.91
3–6 months	99% (98 to 99%)	98% (97 to 99%)	0.49
Overall	98% (97 to 99%)	98% (97 to 99%)	0.89

Mean adherence rates were calculated by analysis of variance (0–1, 1–3 and 3–6 months) or linear mixed models using adherence rates as repeat measures (overall 0–6 months).

Adherence rates were log-transformed to remove skewness and means were reported with 95%CI obtained by back transformation.

CI, confidence interval.



assumption that the mean adherence rates in the control group would be 74% (standard error 20%).¹⁶

Baseline characteristics between the 2 treatment groups were analyzed with the Wilcoxon test for continuous variables or with the chi-square test for categorical variables. The effects of randomized treatment on mean adherence rates at 1, 3, or 6 months were assessed by an analysis of variance (ANOVA). Differences between treatment groups in terms of mean adherence rates over 6 months were ascertained by a linear mixed model using adherence rates as repeated measures. Adherence rates were log-transformed to remove skewness and means were reported with a 95% confidence interval obtained by back transformation. Differences between randomized groups in non-adherence and adverse events were analyzed with the chi-square test. The effects of randomized treatment on blood pressure and blood variables were estimated by an ANOVA or a linear mixed model. Analyses were conducted according to the intention-to-treat principle. Missing values on adherence rate and blood pressure were imputed by using the adherence rate and the blood pressure level from the previous visit. For 4 patients (1 in the combination pill group and 3 in the control group) with no information on adherence rate, the mean imputation was conducted for missing values on adherence.¹⁷ Sensitivity analyses without any imputation of missing values were also conducted after exclusion of 4 patients (1 in the combination pill group and 3 in the control group) who had no information on the adherence rate and of 3 patients (1 in the combination pill group and 2 in the control group) who had no information on follow-up blood pressure. P<0.05 was considered statistically significant. These analyses were performed using the SAS system for Windows (release 9.2, SAS Institute).

Results

A total of 207 patients, from 29 institutions across Japan, were screened and randomized between 2008 and 2010 (Figure 1). Patient recruitment was stopped in 2010 before reaching the initial intended sample size because recruitment had been slower than expected and the recruitment period approved by the ethics committees had expired.

	Combination pill (n=103)	Control (n=104)	P value
Serious adverse event*	1 (1)	1 (1)	0.99
Mild adverse event	6 (6)	10 (10)	0.31
Hypotension	0 (0)	1 (1)	
Gastrointestinal symptom	1 (1)	4 (4)	
Skin rash	2 (2)	1 (1)	
Blood test abnormality	1 (1)	2 (2)	
Other	2 (2)	2 (2)	

Data are n (%).
P values were calculated using the chi-square test.
*Adverse event resulted in hospitalization.

One-hundred three and 104 patients were assigned to the combination pill group and the control group, respectively (Figure 1). Although 9 and 5 patients did not complete the study protocol due to withdrawal of consent or adverse events, all 207 patients (103 in the combination pill group and 104 in the control group) were included in the intention-to-treat analysis.

Table 1 summarizes the baseline characteristics of the 2 groups of patients. No significant difference was found between the randomized groups except for smoking (P=0.03) and antidiabetic therapy (P=0.03). Table 2 shows blood pressure lowering treatment after randomization.

Table 3 compares adherence rates between the randomized groups. The rates were quite excellent and similar in the 2 groups. No significant difference in adherence rates was found between the 2 randomized groups for any treatment period or for the overall 6 months. The 2 groups also included similar numbers of subjects with non-adherence (adherence rate <90%) in any treatment period; 3% of the subjects in the combination pill group and 6% in the control group at 1 month after randomization, 9% and 7% during 1–3 months, and 3% and 3% during 3–6 months, respectively. Similar results were obtained for adherence rates between randomized groups even without any imputation of missing values (Table S1).

Figure 2 shows the serial changes in systolic and diastolic

	Combination pill (n=103)	Control (n=104)	Difference (95%CI)	P value
Hematocrit (%)				
Baseline	41.2 (5.6)	40.9 (4.9)		
6 months	41.1 (5.2)	40.6 (5.1)	0.4 (–1.0 to 1.8)	0.56
Creatinine (mg/dl)				
Baseline	0.84 (0.49)	0.79 (0.20)		
6 months	0.79 (0.23)	0.80 (0.20)	–0.01 (–0.07 to 0.06)	0.87
Sodium (mmol/L)				
Baseline	141 (2)	141 (2)		
6 months	141 (2)	141 (2)	0 (–1 to 1)	0.83
Potassium (mmol/L)				
Baseline	4.2 (0.4)	4.2 (0.5)		
6 months	4.1 (0.5)	4.2 (0.4)	–0.1 (–0.2 to 0.1)	0.34
Uric acid (mg/dl)				
Baseline	6.0 (1.4)	5.9 (1.4)		
6 months	5.8 (1.4)	6.0 (1.5)	–0.1 (–0.6 to 0.3)	0.56

Data are means (SD) except where indicated. Mean values and differences were calculated by analysis of variance. Difference, combination pill–control; CI, confidence interval.

blood pressures in the 2 randomized groups during the study period. The systolic and diastolic blood pressure did not show any significant differences between the 2 groups. The mean systolic and diastolic blood pressure differences after randomization between the groups were 0.3 and 0.1 mmHg, respectively (standard errors of the mean: 1.6 and 1.3 mmHg, respectively). Similar results were obtained for blood pressure levels between randomized groups even without any imputation of missing values (Figure S1).

Table 4 shows the adverse events observed in the 2 groups. Serious adverse events, defined as those resulting in hospitalization, occurred in both groups, although neither of these events (gastrointestinal bleeding and pneumonia) was thought to be associated with the study drugs. Mild adverse events were not obviously different between the 2 groups. Moreover, blood variables (hematocrit, serum creatinine, serum sodium, serum potassium and serum uric acid) were not significantly different between the combination pill and the control groups (Table 5).

Discussion

The present study used a randomized controlled trial to investigate the impact of a combination pill of antihypertensive drugs on patients' medication adherence. The principal findings of the present study were that medication adherence for antihypertensive drugs was quite excellent in this group of Japanese hypertensive subjects, and that medication adherence for a combination pill of antihypertensive drugs was similar to that for combination therapy of 2 pills over 6 months. Furthermore, changes in blood pressures and blood variables during the study period were not different between the groups. Because the frequency of adverse events was similar between the groups, treatment with a combination pill would have a degree of safety similar to that of combination therapy using 2 antihypertensive drugs.

Guidelines for the treatment of hypertension require adequate blood pressure control in order to prevent cardiovascular disease.²⁻⁴ However, the control of blood pressure in hypertensive subjects remains insufficient, even in the USA and Japan.^{5-7,18} The third National Health and Nutrition Examination Survey has demonstrated that approximately 40% of hypertensive patients were not treated, and only 35% of the patients were controlled to a blood pressure level of <140/90 mmHg.⁶ Similarly in Japan, adequate control of office blood pressure (<140/90 mmHg) was achieved in only 42% of patients less than 50 years old.⁵ In order to achieve an adequate reduction of blood pressure, the number of prescribed antihypertensive drugs has been increasing in patients with hypertension. Accordingly, blood pressure control rates have been improving in recent decades;¹⁹ however, many hypertensive patients remain uncontrolled.¹⁹ It has also been reported that high adherence to antihypertensive medications was associated with a decreased risk of acute cardiovascular events.¹³ Therefore, non-adherence to antihypertensive treatment is still considered an important issue in blood pressure control and cardiovascular prevention in hypertension.²⁰

In the present study, the study protocol was designed to use a small dose of a diuretic (thiazides or related sulphonamide compounds; hydrochlorothiazide 6.25–12.5 mg, trichlormethiazide 0.5–1 mg, or indapamide 0.5–1 mg). In contrast, in a previous study reported from Japan, many physicians used much dose of diuretics in clinical use.²¹ In order to avoid metabolic side effects of diuretics, the steering committee of the COMFORT study, all members of which are Board Certi-

fied Member of The Japanese Society of Hypertension, considered that a small dose of a diuretic was appropriate to use for the combination therapy with an ARB.

In order to increase the adherence to blood pressure lowering medication, Schroeder et al suggested that reducing the number of daily doses appears to be effective, although they did not provide definite evidence.⁸ Recently, Gupta et al reported that, compared with free-drug combinations, fixed-dose combinations of antihypertensive agents were associated with a significant improvement in adherence and with non-significant beneficial trends in blood pressure and adverse events.¹¹ However, their meta-analysis included cohort studies or non-randomized controlled trials that did not focus on medication adherence.¹¹ Furthermore, if cohort studies were excluded from the analysis, fixed-dose combinations of antihypertensive agents failed to improve medication adherence,¹¹ suggesting that the role of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs on medication adherence has not been established. Because the present study appears to be the first randomized controlled trial that used medication adherence as the primary outcome, the results of the present study could provide important information regarding the impact of a combination pill on medication adherence.

The present study was limited by the facts that there were not enough subjects and that the study period might not be sufficiently long enough to detect the small difference in adherence rates between the combination pill and control groups. In the present study, the patients were treated over 6 months. If the treatment period is to be longer, medication adherence might be improved in the combination pill group compared with the control group. Moreover, the present study provides little information regarding medication persistence. In order to achieve optimal outcomes in the treatment of hypertension, patients were required to take their medications not only properly (medication adherence) but also to continue to do so throughout long-term treatment (persistence).²²

Combination pills of antihypertensive drugs have been available in clinical use and have been expected to improve medication adherence and blood pressure control.^{23,24} Mazzaglia et al have demonstrated that a high adherence rate to antihypertensive treatment was associated with a reduction in cardiovascular events among newly diagnosed hypertensive patients.¹³ Therefore, if a combination pill of antihypertensive drugs improves medication adherence, their use would be expected to decrease cardiovascular events. In the study by Mazzaglia et al, however, a high adherence rate was defined as $\geq 80\%$ of the proportion of days covered (a patient had pills available during the follow up), and a low adherence rate was defined as $< 40\%$.¹³ Before conducting the present study, we estimated that the average adherence rate was approximately 80% in a combination pill group. In the present study, however, the adherence rate was extremely high in both the combination pill group and the control group. Accordingly, only a low numbers of subject were allocated to the non-adherence groups, even if non-adherence was defined as $< 90\%$ of medication adherence. The precise reason for this unexpectedly high adherence rate is not obvious. However, the medical insurance system in Japan might have been a factor. Because all Japanese people are covered by public medical insurance systems, the medical expense for drugs seems relatively inexpensive in Japan compared with other countries. Indeed, Mazzaglia et al suggested that potential cost savings should be possible by reducing the high frequency of discontinuation of antihypertensive treatment.¹³ Another possible reason for the high adherence rate is the selection bias of the patients participating in the present