

特集：高血圧

〔Ⅱ. CKD における高血圧治療〕

CKD における利尿薬の有用性

浦 信行*¹ 山地 泉*²

はじめに

降圧利尿薬はサイアザイド系利尿薬が市場に登場してから 40 年以上が経過しているが、その確実な降圧作用のため、1980 年代までは頻用された。また、利尿薬による降圧作用の有用性については、プラセボを対照とした多くの臨床試験により証明されている。したがって、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2009 年版(以下、JSH2009)においても主要降圧薬の一つとされているが、実際の臨床では、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、Ca 拮抗薬(CCB)の 3 剤に比較して使用頻度は明らかに低い。各種の代謝系への副作用が問題視されていることが理由の一つであるが、その頻度はさほど高いものではなく、少量投与であれば臨床上の大きな問題とはならないともいわれ、むしろ十分な降圧の観点からはより積極的な使用も推奨されている。慢性腎臓病(CKD)は体液量依存性の高血圧になりやすく、高血圧は CKD の進行を助長する。腎機能は 30 歳代から加齢とともに低下し、欧米では年間約 1 mL/分、わが国の健診受診者のデータからは 0.3 mL/分の割合で低下すると報告されている。一方、高血圧を合併した場合は、4~8 mL/分の低下にもなりうる。そして、CKD の病態がある程度進行してしまうと、多くの場合体液量貯留をきたすので、利尿薬は CKD 合併高血圧の治療には必須の薬剤となる。本稿では CKD 合併高血圧の薬物療法における降圧利尿薬について述べたい。

利尿薬の種類

主としてサイアザイド系利尿薬が降圧薬として用いられる。遠位尿細管での Na 再吸収を抑制することにより、短期的には循環血液量を減少させるが、長期的には末梢血管抵抗を低下させることにより降圧する。利尿薬は低 K 血症や耐糖能低下、高尿酸血症など代謝系への悪影響があるが、少量(1/4~半錠)を使用することにより、降圧効果の大きな減弱を伴わずにこれらの欠点を最小化することができる。特に高齢者、低レニン性高血圧、腎疾患、インスリン抵抗性などの食塩感受性が亢進した病態においては、一層の利尿薬の降圧効果が期待できる。

ループ利尿薬はヘンレ上行脚での Cl⁻の再吸収を抑制して利尿効果を発揮する。サイアザイド系利尿薬に比し、利尿作用は強いが降圧効果は弱く、持続も短い。腎機能を悪化させずに腎機能障害、特に推算糸球体濾過率(eGFR)が 30 mL/分未満である高血圧に用いる。

薬物療法開始基準、降圧目標値

血圧は高ければ高いほど腎機能の低下速度は速く、腎機能低下を抑制するためには血圧の管理はきわめて重要である。無作為化比較試験のメタ解析によると、収縮期血圧 130 mmHg 未満で末期腎不全の発症や血清クレアチニン値の倍増が抑制されたと報告されている¹⁾。したがって、JSH2009 では CKD 合併例は血圧値のいかにかわらず高リスク群として扱い、薬物療法開始時期を生活習慣の修正と同時に 130/80 mmHg 以上とし、至適降圧目標値を 130/80 mmHg 未満とした。さらに、MDRD 研究²⁾の結果に準拠し、尿蛋白 1 g/日以上の場合には 125/75 mmHg 未満を目標にすべきである。

Contribution of diuretics to the treatment of hypertension in patients with CKD

*¹ 手稲溪仁会病院総合内科 *² 同 腎臓内科

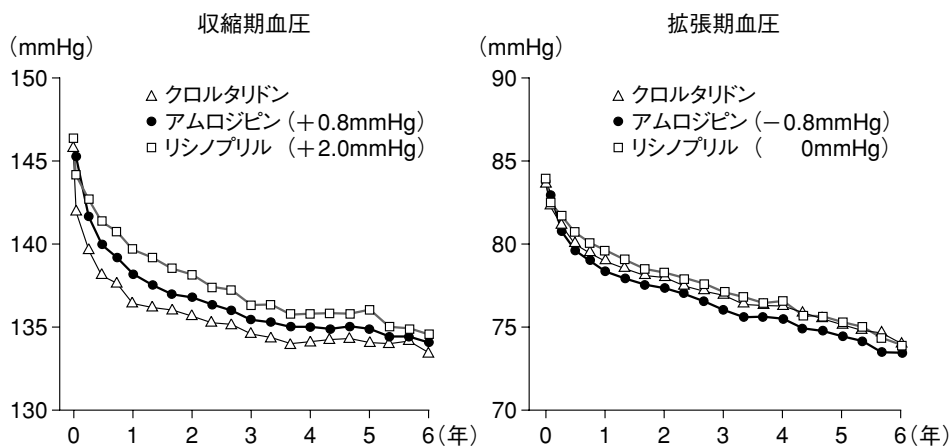


図 1 ALLHAT 試験における治療各群の血圧の推移

クロルタリドン：利尿薬群，アムロジピン：CCB 群，リシノプリル：ACE 阻害薬群

CKD 合併高血圧の降圧薬治療における利尿薬

利尿薬，例えばヒドロクロロチアジドは以前は 100～200 mg までの大量が使用されていたが，25 mg 以上になると降圧効果は頭打ちとなるのに対し，低 K 血症などの代謝系の副作用が直線的に増加することが明らかとなってきたため，最近の治療介入試験の利尿薬の使用量は少量となった。代表的なものとして SHEP の結果³⁾が 1991 年に発表された。この試験はクロルタリドンで 12.5～25 mg の少量使用であるが，脳血管疾患を 36%抑制した。加えて非致死性の心筋梗塞は 33%，冠動脈バイパス術は 37%，心不全は 54%減少し，少量の利尿薬が脳血管疾患のみならず，冠動脈疾患も有意に抑制することを明らかにした。しかし，このような少量の利尿薬でも代謝系に対する各種の悪影響は防ぎきれず，低 K 血症，高尿酸血症，高コレステロール血症などの発症は有意に高値であった。そして，2000 年に報告された SHEP のサブ解析では，低 K 血症の有無による心血管疾患の予防効果が対比された⁴⁾。すなわち，試験開始の 1 年後に血清 K 値で 3.5 mEq/L 未満を示した症例は少量利尿薬使用群で 7.2%であったが，これらの症例では心血管イベントの抑制効果は認めなかった。したがって，少量の利尿薬ではあっても低 K 血症を発症し，イベント発症抑制を減弱することが明らかとなった。さらに，血清尿酸値上昇についても，投与 1 年後で 1 mg/dL 未満の上昇にとどまった群では冠動脈イベントを 42%抑制したが，1 mg/dL 以上の上昇を認めた群の冠動脈イベント発症は偽薬群と同程度リスクであったと報告している⁵⁾。したがって，少量の利尿薬使用が従来の大量投与群に比較して有用であるが，少量投与でも代謝系の副作用を認め，降圧

の心血管事故予防効果を減弱する可能性は否定できない。ただし，CKD のステージが進んだ例では排泄障害のためむしろ血清 K 値は高値となりやすい。また，第一選択薬であるレニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬は糸球体過剰濾過の解除やアルドステロンの生成抑制の結果 K 上昇をきたしやすい。高 K 血症は致死的不整脈の危険性があるため，利尿薬の K 低下作用はこのような場合にはむしろ非常に良い適応である。

利尿薬と CCB もしくは ACE 阻害薬と対比した治療介入試験である ALLHAT⁶⁾の結果が 2002 年に発表され注目された。ALLHAT は CKD が対象ではないが，高血圧に加えてさらに 1 つ以上のリスクを持つ 55 歳以上のハイリスク患者を対象とした利尿薬，CCB，ACE 阻害薬 3 剤の比較であり，図 1 のようにいずれの群も著明な降圧効果を示したが，終了時の収縮期血圧は利尿薬群が CCB 群に比較して 0.8 mmHg，ACE 阻害薬群に比較して 2 mmHg の有意な低値であった。また，拡張期血圧は利尿薬群より CCB 群が 0.8 mmHg の有意な低値であった。このように利尿薬は常用量の 1/4～1/2 の用量であっても優れた降圧効果を示すことが明らかである。致死性冠動脈疾患と非致死性心筋梗塞を併せた一次評価項目には利尿薬群と CCB 群，利尿薬群と ACE 阻害薬群のあいだに差はなく同等との効果判定であった。腎機能に関しては，eGFR は利尿薬群が試験開始前で 77.6 mL/分であり，他の 2 群と差はなかった。4 年後は 70.0 mL/分であったが，この値は他の 2 群に比較して軽度ながらも有意に低値であった。ただし，二次エンドポイントの一つである末期腎不全 (ESRD) は表に示すように，利尿薬群が 1.8%，CCB 群が 2.1%，ACE 阻害薬群が 2.0%であり 3 群間に差はないが，利尿薬群でむしろ少な

表 ALLHAT 試験における治療各群の成績の比較

	アムロジピン		リシノプリル	
	vs クロルタリドン RR(95 %CI)	p 値	vs クロルタリドン RR(95 %CI)	p 値
一次エンドポイント				
冠動脈疾患	0.98(0.90-1.07)	0.65	0.99(0.91-1.08)	0.81
二次エンドポイント				
総死亡	0.96(0.89-1.02)	0.20	1.00(0.94-1.08)	0.90
複合冠動脈疾患	1.00(0.94-1.07)	0.97	1.05(0.98-1.11)	0.18
脳卒中	0.93(0.82-1.06)	0.28	1.15(1.02-1.30)	0.02
複合心血管系疾患	1.04(0.99-1.09)	0.12	1.10(1.05-1.16)	<0.001
末期腎不全	1.12(0.89-1.40)	0.33	1.11(0.88-1.38)	0.36
癌	1.01(0.92-1.11)	0.15	1.02(0.93-1.12)	0.67
消化管出血による入院	0.92(0.82-1.03)	0.15	1.11(0.99-1.24)	0.07
二次エンドポイントの構成要素				
心不全	1.38(1.25-1.52)	<0.001	1.19(1.07-1.31)	<0.001
心不全による入院/死亡	1.35(1.21-1.50)	<0.001	1.10(0.98-1.23)	0.11
狭心症	1.02(0.94-1.10)	0.67	1.11(1.03-1.20)	0.01
狭心症による入院	0.98(0.89-1.08)	0.68	1.09(0.99-1.21)	0.06
冠血管再建術	1.09(1.00-1.20)	0.06	1.10(1.00-1.21)	0.05
末梢血管疾患	0.87(0.75-1.01)	0.06	1.04(0.90-1.19)	0.63

(文献 6 より引用)

かった。したがって、eGFR の低下は糸球体内圧の低下による濾過量の減少であって腎機能の本質的な低下ではない可能性がある。実臨床においては腎機能の程度や脱水に注意して使用するのであれば、腎機能に対する悪影響は考慮しなくてもよいと考えられる。RA 系抑制薬とは機序は異なるが、やはり糸球体内圧を減少させることから、むしろ腎保護効果の可能性も期待され、RA 系抑制薬と同等の尿蛋白減少効果も報告^{7,8)}されている。

RA 系抑制薬との併用

日本腎臓学会による「CKD 診療ガイド」および JSH2009 の降圧目標を考慮すると、単剤治療での目標到達には大きな限界がある。少なくとも 2 剤、各種の報告からは 3 剤前後の使用の実態であるが、RA 系抑制薬との併用薬として利尿薬は降圧効果を相乗的に増大することから、好ましい組み合わせと考えられている。したがって、CKD 合併高血圧の薬物療法でも 2 剤目からは使用可能であり、体液量増大がうかがわれる例では使用を推奨されている。その際には、利尿薬のなかでも代謝系の副作用の比較的少ない薬剤の使用を考慮する。インダパミドは利尿薬のなかでも代謝系の副作用が比較的少ないと報告されている⁹⁾。

これまでの RA 系抑制薬の腎保護作用を評価した臨床試験は多く、ACE 阻害薬では AASK 試験でラミプリル投与

群の 63% に少量の利尿薬が、ARB では RENAAL 試験でロサルタン投与群の 84% もの症例が少量利尿薬を併用していた。十分な降圧が大前提であるので、併用率は顕著に高率なものとなる。小数例ではあるが、Vogt ら¹⁰⁾は無作為化二重盲検比較試験でロサルタンの尿蛋白減少効果に対する利尿薬と減塩療法の効果を報告している。まず血圧は図 2 に示すように、減塩や利尿薬の併用はロサルタンの降圧効果を有意に増加させ、減塩と利尿薬の併用効果も認められた。尿蛋白排泄量に関しても同様で、減塩や利尿薬との併用はロサルタンの尿蛋白減少効果を助長し、減塩と利尿薬の併用効果も認めた。その機序の大部分は降圧効果によるものと考えられるが、前述のように、利尿薬自体の腎保護効果の可能性も否定できない。

2008 年に報告された GUARD 試験¹¹⁾では、腎機能に対する効果を RA 系抑制薬である ACE 阻害薬との少量の利尿薬もしくは CCB の併用群で比較した。この試験は 332 例と症例数は多くはないが無作為化二重盲検比較試験で行われ、ベナゼプリル+アムロジピン群とベナゼプリル+ヒドロクロロチアジド群で 52 週間治療の腎機能に及ぼす効果を対比した。結果は図 3 のように微量アルブミン尿の減少効果はベナゼプリル+アムロジピン群に比較してベナゼプリル+ヒドロクロロチアジド群が有意に大であり、微量アルブミン尿正常化率もベナゼプリル+ヒドロクロロチアジド群で有意に大であった。ただし、eGFR は図 4 のように

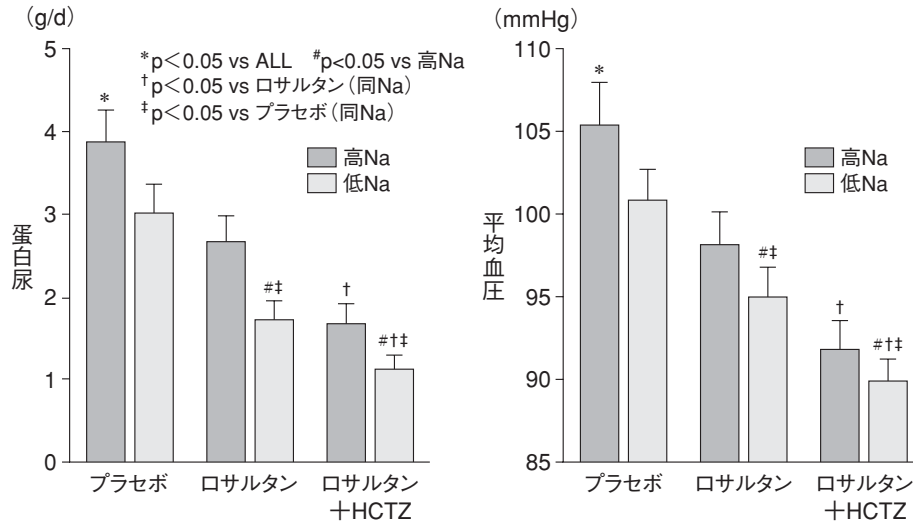


図 2 減塩、ロサルタン・HCTZ の蛋白尿抑制効果および降圧効果
HCTZ：ヒドロクロロチアジド

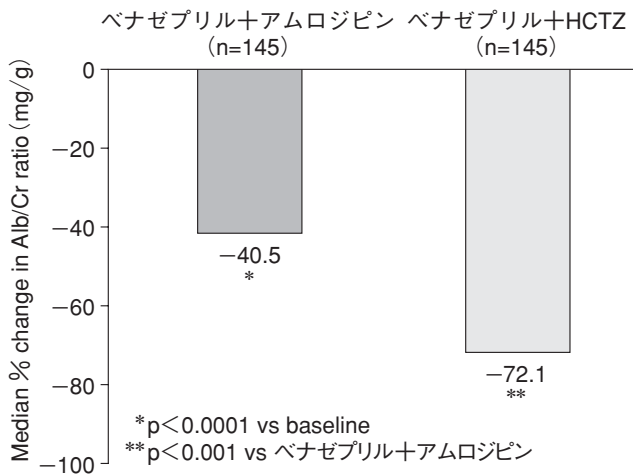


図 3 GUARD 試験における微量アルブミン尿の変化

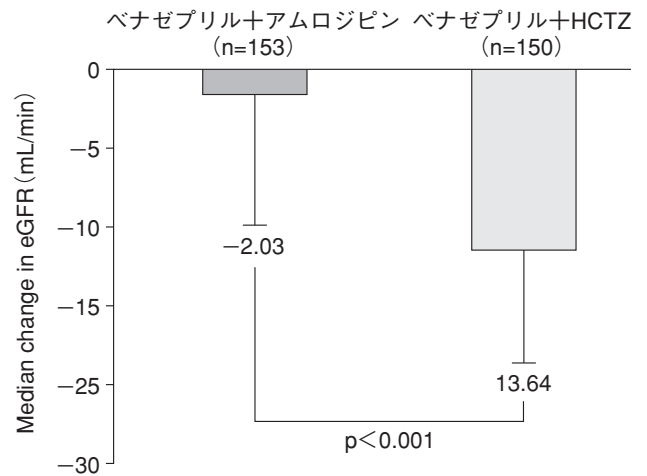


図 4 GUARD 試験における eGFR 変化率

むしろベナゼプリル+ヒドロクロロチアジド群で有意に低下していた。この成績は、先にも述べた糸球体内圧減少による一時的な GFR の低下であって、必ずしも腎機能低下を意味しないのかもしれない、より長期にわたり腎機能の推移を評価する必要があると考えられる。

おわりに

高血圧の降圧目標値はより低値となっており、CKD を合併する例はさらに低値となる。降圧目標に到達するためには 2~3 薬剤が必要となるが、その際には少量の利尿薬の併用は非常に好ましい選択と思われる。第一選択薬である RA 系抑制薬を上回る適応があるとは言えないが、食塩摂

取の多いわが国の CKD 合併高血圧治療においては必要欠くべからざる薬剤である。

文 献

1. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease : the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition : a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-252.
2. Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al, Modification of Diet in Renal Disease Study group. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease : what have all of the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2426-2439.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by

- antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991 ; 265 : 3255-3264.
4. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000 ; 35 : 1025-1030.
 5. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000 ; 18 : 1149-1154.
 6. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-2997.
 7. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes : the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004 ; 22 : 1613-1622.
 8. Uzu T, Harada T, Namba T, et al. Thiazide diuretics enhance nocturnal blood pressure fall and reduce proteinuria in immunoglobulin A nephropathy treated with angiotensin II modulators. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 861-865.
 9. Inaba M, Noguchi Y, Yamamoto T, et al. Effects of a low dose of indapamide, a diuretic, given daily or every-other-day on blood pressure and metabolic parameters. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 141-145.
 10. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 999-1007.
 11. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al, GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria : results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1303-1309.