名寄市病誌　17：5～8，2009

原著

降圧不十分例に対するクロルタリドンの効果

Effectiveness of chlorthalidone in patients with hypertension

山岸　真理　　長尾　　恒
Makoto Yamagishi　　*Hisashi Nagao*

Key Words：クロルタリドン、トリクロルメチアジド、降圧利尿薬、高血圧治療ガイドライン2004、降圧目標

はじめに

高血圧は日常の診療でよく遭遇する疾患であり、当院を訪れる外来患者の主な疾患の一つである。日本高血圧学会では、多くの大規模臨床試験から得られた結果をもとに「高血圧治療ガイドライン2004」(JSH2004)[1]を発行し、高血圧治療の専門医はもとより一般臨床医にもスタンダードとなる治療指針を示している。しかしながら、ガイドラインに示された降圧目標に到達するのは容易ではなく、作用機序の異なる複数の降圧薬を組み合わせて使用しているのが現状である。降圧利尿薬は、第一次薬としてではなく、第一あるいは第二次薬に併用されることが多い。著者らは、当院外来患者に降圧利尿薬であるクロルタリドンを併用薬として使用する機会があった。今回、クロルタリドンの降圧効果とその問題点につき考察を加え報告する。

対象および方法

2008年1月1日から2008年12月31日まで、当院外来でクロルタリドンを使用した症例を対象とした。男31例、女56例の合計87例で、年齢は34歳から90歳、平均69.1±11.1(平均値±標準偏差)歳である。全例すでに他の降圧薬を使用していたが、降圧効果が不十分な症例である。これらの症例にクロルタリドンを追加あるいは、すでに使用している1剤をクロルタリドンに交換した。クロルタリドンの用量は25mgの連日投与を基本とし、数例に50ｍｇの連日あるいは25ｍｇの隔日投与を行った。

クロルタリドンの降圧効果は、外来診察室で、通常の方法で測定された血圧値を用いた。クロルタリドン使用直前の値を前値、使用後、連続する第1回目受診時の血圧値を後1値、第2回目受診時の血圧値を後2値、そして第3回目受診時血圧値を後3値とした。その間隔は約4週である。

糖尿病合併群と非合併群とでクロルタリドンの効果に差があるかを検討した。また、腎機能障害の有無によるクロルタリドンの効果につき検討した。腎機能の評価は、慢性腎臓病（CKD）の診断に用いられる糸球体濾過量（GFR）で行った[2]。GFRは、日本腎臓病学会で提唱された「日本人の糸球体濾過量推算式」により算出したeGFRを用いた。また、クロルタリドン追加群と、同じ降圧利尿薬であるトリクロルメチアジドからクロルタリドンへの交換群とで降圧に差があるかを検討した。さらに、降圧利尿薬の副作用として知られる血清カリウム値の低下、尿酸値の上昇についても検討した。

比較する二群間の有意差の有無の判定は、対応のあるもの対応のないものそれぞれ、ｔ検定を用いた平均値の差の検定を行い、$p < 0.05$をもって有意差ありとした。

結　果

対象とした87例中9例がクロリタリドン服用後にめまい、立ち眩みなどを訴え、自己判断で中止した。3例が、途中で外来を受診せずフォローアップ不能となり脱落した。また5例が、途中で降圧不十分などの理由により、クロルタリドンを他の降圧薬に変更した。

クロルタリドンの使用が継続され、追跡可能であった70例について、血圧値の変動からクロルタリドンの降圧効果を検討した。

70例の前値は157.7±15.8 / 86.9±10.4 mm H

名寄三愛病院
Department of Internal Medicine, Nayoro San-Ai Hospital

gであり、クロルタリドンの使用により後1値139.5±16.6 / 81.7±9.79 mm Hg、後2値135.9±15.7 / 79.6±8.54 mm Hg、後3値135.6±16.1 / 80.5±8.42 mm Hgとなった。収縮期血圧、拡張期血圧とも前値と後1値のあいだに有意差を認めた。後1値以降は、後2値、後3値の収縮期、拡張期圧に差を認めず安定した血圧値を示した（図1）。

70例中糖尿病を合併する症例が9例あった。少数ながらこれら糖尿病群を非糖尿病群61例と比較検討してみた。非糖尿病群は、前値と後1値のあいだで157.3±15.5 / 87.3±10.9 mm Hgから138.2±14.6 / 82.3±8.84 mm H gと有意に低下し、後1値、後2値、後3値で血圧値に変動はなく安定していた。一方、糖尿病群では、非糖尿病群に比し前値、後1値とも血圧が高い傾向にあり、収縮期、拡張期血圧ともに前値と後1値のあいだに有意差は認められなかった。また収縮期血圧では、前値160.4±18.8mmHgと後2値136.3±13.6mm Hgのあいだに有意差を認め、後2値から血圧の安定が見られた（図2）。

慢性腎臓病（CKD）の診断に用いられるeGFRの60ml/min/1.73㎡を基準としてクロルタリドンの降圧効果を検討した。70例中eGFR〈60 ml/min/1.73㎡は17例、eGFR ≧ 60 ml/min/1.73㎡は53例であった。前値において、eGFR〈60 ml/min/1.73㎡ 群の収縮期血圧は167.4±18.4 mm Hgであり、eGFR ≧ 60 ml/min/1.73㎡群の154.5±13.7 mm Hgに比し有意に高値を示した。後1値においても収縮期血圧は、eGFR〈60 ml/min/1.73㎡ 群は147.0±17.3 mm Hgであり、eGFR ≧ 60 群 ml/min/1.73㎡の137.1±15.8 mm Hgに比し有意に高値を示した。eGFR ≧ 60 ml/min/1.73㎡群の血圧は、前値154.5±13.7 / 87.4±10.1 mm H gから後1値137.1±15.8 / 82.4±10.6 mm Hgへと収縮期、拡張期血圧とも有意に低下した。eGFR〈60 ml/min/1.73㎡ 群の収縮期血圧は、前値167.4±18.4 mm Hgから後1値147.0±17.3 mm Hgへと有意に低下し、さらに後2値139.5±14.0 mm Hgへと有意に低下した。eGFR ≧ 60 ml/min/1.73㎡ 群の血圧は後1値より、eGFR〈60 ml/min/1.73㎡群の血圧は後2値になって安定し、後2値、後3値で両群間に差は認められなくなった（図3）。

クロルタリドンと同じ降圧利尿薬であるトリクロルメチアジドの降圧効果についても検討した。クロルタリドンを新たに追加した46例と、同じ降圧利尿薬であるトリクロルメチアジドをクロルタリドンに交換した17例について検討した。クロルタリドン追加群では、前値158.8±15.7 / 86.8±11.3 mm Hgから後1値138. 1±17.0 / 82.0±9.82 mm Hgと有意に低下した。一方、トリクロルメチアジドからの交換群においても前値153.6±18.0 / 86.2±8.52 mm Hgから後1値140.8±15.9 / 80.8±6.32 mmm Hgへと有意に低下した（図4）。

また降圧利尿薬の副作用として知られている血清カリウム値、尿酸値の変動についても検討した。70例中クロルタリドン使用の前後で血清カリウムと尿酸値を測定し得えたのは43例である。これら43例で、血清カリウム値は、前値4.15±0.4 mEq/lから有意差をもって後値3.95±0.5 mEq/lと低下した（図5）。一方、尿酸値は、前値5.28±1.2 mg/ dlから後値6.71±1.8 mg/ dlへと有意に上昇した（図6）。

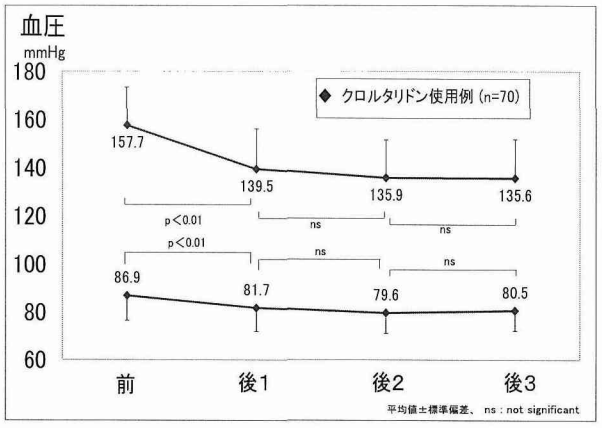

図1　クロルタリドン使用による血圧の推移

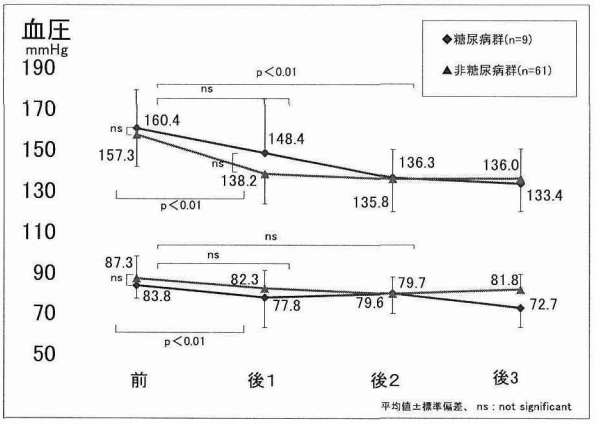

図2　糖尿病群と非糖尿病群の比較

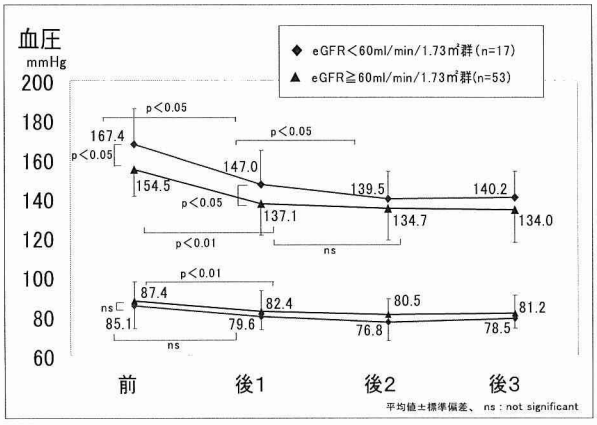

図３　eGFRでみた腎機能異常の有無による比較

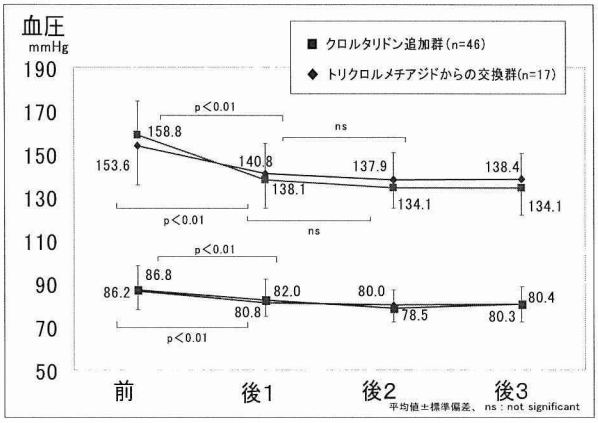

図４　クロルタリドン追加群とトリクロルメチアドからの交換群の比較

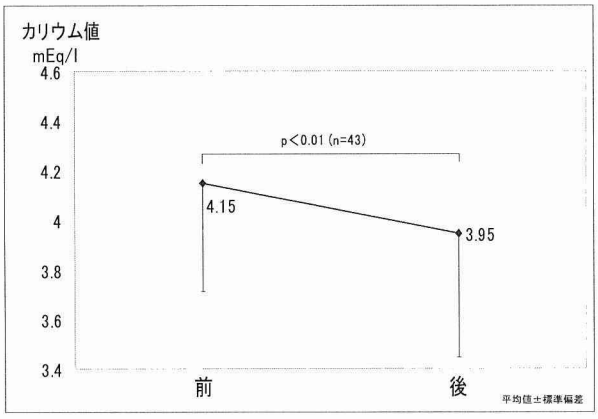

図５　クロルタリドン使用前後での血清カリウム値の変動

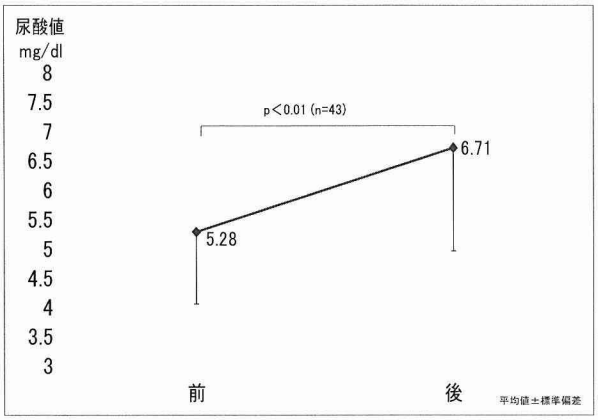

図６　クロルタリドン使用前後での尿酸値の変動

考　察

今回、当院外来でクロルタリドンを用いた症例の平均年齢は69.1±11.1歳であった。JSH2004による高齢者の降圧目標は140 / 90 mmＨｇ未満とされている。今回著者らが対象とした症例では、作用機序の異なる複数の降圧薬を使用しても、前値157.7±15.8 / 86.9±10.4 mmＨｇで示されるように降圧は不十分であった。これら降圧が不十分で、降圧目標に達しなかった症例が、クロルタリドンを用いることにより、後１値の139.5±16.6 / 81.7±9.79 mmHgにみられるように比較的早期に降圧目標に達した。その効果は、その後の受診時の後２値、後３値でも維持されており、クロルタリドンの併用は降圧不十分例において有効であったと考える。

糖尿病は９例と少なかったが、後３値の血圧値においても133.4±16.9 / 72.7±9.54 mm Hgであり、JHS2004で糖尿病の降圧目標とされる130 / 80 mm Hg未満には達しなかった。

糖尿病性腎症合併高血圧の治療には、最近のINNOVATIONやSMART試験で、テルミサルタンやバルサルタンが糖尿病性腎症の進行を抑制できることが示されている[3]。降圧利尿薬が糖尿病を合併する高血圧に有効とのエビデンスは無く、インスリン感受性を低下させるため不利との指摘もある。JSH2004では、糖尿病合併高血圧にはACE阻害薬、ARB、長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシュウム拮抗薬が第一次薬として推奨されている。今回著者らが示したように、糖尿病群の収縮期血圧は、クロルタリドンの使用で、前値に比べ後１値に差を認めず、後２値で有意に低下した。糖尿病群では、クロルタリドンの降圧効果は緩やかに発現していくものと思われた。このようにクロルタリドンを併用することにより降圧不十分例でも降圧効果が認められるため、第一次薬で降圧不十分な症例に対して第二、第三次薬として併用してもよいと考える。

CKDの診断で基準となるeGFR〈60 ml/min/1.73 ㎡の症例は17例と少数であったが、eGFR ≧ 60

ml/min/1.73㎡ 群と比較して前値から収縮期血圧値は有意に高く、もとより降圧し難いと考えられる。しかし、eGFR<60 ml/min/1.73㎡ 群においても、クロルタリドンにより収縮期血圧が、前値より後1値、後1値より後2値へ有意に低下しており、クロルタリドンが有効であったと考える。しかしクロルタリドンを用いても後3値が140.2±13.5 / 78.5±5.02 mm Hg であったように、JSH2004 にある腎障害合併者の降圧目標 130 / 80 mmHg未満には達しなかった。一般に尿蛋白量の多い糸球体腎炎や糖尿病性腎症では125 / 75 mm Hg を目標に降圧すべきといわれ、輸出細動脈を拡張させ糸球体血圧を下げるレニン－アンジオテンシン系抑制薬の使用が勧められる。腎不全進行抑制のためには、集学的治療として、減塩、低蛋白食、禁煙のほかに、レニン－アンジオテンシン系抑制薬に利尿薬、カルシュウム拮抗薬の追加が必要とされる[4]。今回著者らが示したように、eGFR<60 ml / min / 1.73㎡ 群でもクロルタリドンの併用で降圧効果が得られており、クロルタリドンの併用は集学的治療の一手段として有効と考える。

すでにクロルタリドンが SHEP、ALLHAT の大規模臨床試験で用いられ、その効果があきらかにされている。同じ降圧利尿薬であるトリクロルメチアジドからクロルタリドンへの交換群においても、クロルタリドンによる降圧効果がみられた。すなわちクロルタリドンがトリクロルメチアジドより降圧効果に優れている結果となった。同じ降圧利尿薬であっても薬剤により降圧効果に差があると思われた。

降圧利尿薬の効果は低用量で十分発揮され、副作用は用量依存性に増加するといわれている。食塩摂取量が多いわが国では降圧利尿薬が様々な病態で必須であり、降圧利尿薬の少量かつ併用が基本であるとの報告がある[5]。今回対象とした症例のほとんどにクロルタリドン 50 mg錠を半錠にした 25 mgを使用したが、めまいや立ち眩みなどの副作用のためクロルタリドンの服薬中止症例が 87 例中 9 例の 10.3%にみられた。クロルタリドンにおいては、25 mgよりさらに低用量でも良いとも考えられる。また、クロルタリドン使用前後で検査しえた 43 例で、使用後にカリウム値の有意の低下と尿酸値の有意の上昇を認めている。いずれも基準値の範囲内であるが、長期予後に悪影響を与える可能性があり、降圧利尿薬の低用量の使用においても副作用発現に注意が必要と思われた。

まとめ

降圧利尿薬は古くから使用されてきたが、近年カルシュウム拮抗薬、ACE阻害薬やARBが次々開発され、その効果と認容性が優れているため、降圧利尿薬に変わって広く使用されている。降圧利尿薬はもともと廉価であり、改定のたびにますます薬価が下がり、製薬会社にとっては採算がとれない結果となっている。1961年4月に発売されたクロルタリドンも2008年12月31日をもって販売中止となった。現時点では、他の製薬会社でも販売の予定はなく、今後クロルタリドンに変わる有効な降圧利尿薬を探索する必要がある。ARBのロサルタンと降圧利尿薬であるヒドロクロロチアジドとの併用の効果と有用性が報告され、その合剤がすでに市場に出回っている。今後クロルタリドンの合剤の開発もまた期待される。

文　献

1）日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2004. 日本高血圧学会、ライフサイエンス出版株式会社、東京、2004
2）日本腎臓学会編：CKD診療ガイド. 東京医学社、東京、2007
3）梶谷展生、四方賢一、槇野博史：糖尿病性腎症合併高血圧の治療. 日本医師会雑誌137：1663-1666、2008
4）木村玄次郎：慢性腎臓病（CKD）合併高血圧－降圧薬選択と降圧目標. 日本医師会雑誌137：1679－1684、2008
5）木村玄次郎：高血圧治療と利尿薬. 呼と循54：71－80、2006
6）Shimosawa T, Gohchi K, Yatomi Y et al : Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension : losartan / hydrochlorothiazide vs. candesartan / amodipine . Hyptens Res 2007：831-837, 2007