

post-marketing surveillanceであり、2つの薬剤を厳密に比較した試験ではない¹⁷⁾。しかし、TORIC試験においても、長時間作用型のトラセミド群において死亡率が約半分になっている。

J-MELODIC試験

われわれは長時間作用型ループ利尿薬と短時間作用型ループ利尿薬の優劣を明らかにするため、「利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究 [Japanese Multicenter Evaluation of Long- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure (J-MELODIC)] (研究責任者: 兵庫医科大学内科学循環器内科・増山 理, <https://j-melodic.com>)」を立ち上げた¹⁸⁾(図7)。対象はNYHA II~III, 1か月以上安定している慢性心不全(左室駆出率は問わない)の症例で、現在ループ利尿薬(フロセミド, アゾセミド, もしくはトラセミド)が投与されている患者である。文書による同意の得られた患者をアゾセミド群(ループ利尿薬をアゾセミド錠® 1日1回朝食後30~60mg経口投与のみとする。120mgまで増量可)とフロセミド群(ループ利尿薬をフロセミド錠® 1日1回朝食後20~40mg経口投与のみとする。80mgまで増量可)に無作為に割付け、PROBE(Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint design)法で最低2年間観察追跡を行う。一次エンドポイントは心不全症状の悪化による入院または心血管死であり、二次エンドポイントは、①全死亡、②QOLの悪化、③BNPの上昇、④心不全症状の悪化による薬剤の変更や新規追加である。この試験により、長時間作用型ループ利尿薬が短時間作用型ループ利尿薬よりも有用であることが明らかになれば、慢性心不全治療がさらに一步前進することが期待される。

おわりに

以上、ループ利尿薬の心不全治療における現状を概観した。利尿薬は心不全治療においても基本的な薬であるにもかかわらず、これほどまでにエビデンスが乏しいことに驚かれた方も多いのではないだろうか。われわれが現在実施中のJ-MELODIC試験により、心不全治療にお

けるエビデンスの空白地帯であったループ利尿薬の分野に新たな知見が得られることが期待される。

文 献

- 1) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115.
- 2) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2005; 112: e154.
- 3) 松崎益徳, 相沢義房, 麻野井英次, ほか. 慢性心不全治療ガイドライン(2005年改訂版). Available from: URL: <http://www.j-circ.or.jp/guideline>
- 4) Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1759.
- 5) Domanski M, Tian X, Haigney M, et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *J Card Fail* 2006; 12: 327.
- 6) Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311.
- 7) Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852.
- 8) Suter PM, Vetter W. Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition? *Nutritional Rev* 2000; 58: 319.
- 9) Wakabayashi A, Yui Y, Kawai C. A clinical study on thiamine deficiency. *Jpn Circ J* 1979; 43: 995.
- 10) 赤堀宏州, 辻野 健, 榎谷充男, ほか. 利尿薬による増悪が疑われた胃下垂全摘術後の脚気の1例. *J Cardiol* 2007; 49: 49.
- 11) Tsujino T, Nakao S, Wakabayashi K, et al. Loop diuretic precipitated beriberi in a patient after pancreaticoduodenectomy: a case report. *Am J Med Sci*. In press 2007.
- 12) Shimon I, Almog S, Vered Z, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation

- in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med* 1995 ; 98 : 485.
- 13) McCurley JM, Hanlon SU, Wei SK, et al. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 1301.
- 14) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 1326.
- 15) Alderman MH, Cohen H, Roque R, et al. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997 ; 349 : 594.
- 16) Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, et al. Different effects of long- and short-acting loop diuretics on survival rate in Dahl high-salt heart failure model rats. *Cardiovasc Res* 2005 ; 68 : 118.
- 17) Cosin J, Diez J ; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure : results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002 ; 4 : 507.
- 18) J-MELODIC Program Committee. Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of diuretics in heart failure : Japanese Multicenter Evaluation of Long- vs Short-Acting Diuretics in Congestive Heart Failure (J-MELODIC). *Circ J* 2007 ; 71 : 1137.

* * *

日本臨牀 66 卷 増刊号 8 (2008 年 10 月 28 日発行) 別刷

大規模臨床試験

—循環・代謝系を中心に—

IV. 虚血性心疾患

大規模臨床試験

主要薬剤の大規模臨床試験

利尿薬

辻野 健 増山 理

IV. 虚血性心疾患

大規模臨床試験 主要薬剤の大規模臨床試験

利尿薬

Clinical evidence of diuretics for prevention of ischemic heart disease

辻野 健 増山 理

Key words : 利尿薬, 虚血性心疾患, サイアザイド系利尿薬, アルドステロン受容体拮抗薬, ループ利尿薬

はじめに

現在, 循環器疾患の治療に幅広く使用されている利尿薬はサイアザイド系利尿薬(サイアザイド類似薬も含む, サ剤と略す), ループ利尿薬, アルドステロン受容体拮抗薬の3つである。虚血性心疾患の強力な危険因子の一つである高血圧の成因には人類全体の食塩の過剰摂取が深く関与しているため, サ剤は降圧治療の第一選択薬の一つとして広く使用され, 虚血性心疾患の予防に有用であるかどうかはこれまでに繰り返し検討されてきた。一方, 心筋梗塞はうっ血性心不全の主要な原因の一つであるが, うっ血症状をコントロールするためにループ利尿薬は必須の薬剤とみなされている。しかしループ利尿薬なしで心不全を治療することは極めて難しいことから, ループ利尿薬そのものを対象とした大規模臨床試験はない。アルドステロン受容体拮抗薬は, 従来はカリウム保持性利尿薬としてサ剤やループ利尿薬による低カリウム血症を是正するために併用されることが多かったが, アルドステロンが心血管系合併症のリスクホルモンとして注目されてきており, 今後単独使用されるケースが増えるものと予想される。

本稿では, 虚血性心疾患の立場から, 内服薬として長期間投与される利尿薬に関するエビデンスを論じる。

1. 虚血性心疾患の一次予防について

虚血性心疾患の一次予防に関するエビデンスは高血圧患者をサ剤で治療した場合のものしかないので, ここではそれを紹介する。

a. プラセボを対照としたサ剤の大規模臨床試験

1) 最初の大規模臨床試験: VA 研究

VA 研究は高血圧治療において, 実薬群とプラセボ群に無作為に割り付け二重盲検法で前向きに心血管系合併症を検討した歴史的な大規模臨床試験である^{1,2)}。拡張期血圧 90-129 mmHg の男性高血圧患者に, 実薬群においてはヒドロクロチアジド 50 mg (日本でよく使用されるトリクロルメチアジド(フルイトラン®) 4 mg に相当) を基礎薬として治療され, 総死亡, 脳卒中, 心不全の劇的な減少が認められた。これにより降圧薬が高血圧の合併症の一次予防に有用であることが初めて証明されたのであるが, 心筋梗塞は有意な減少がみられなかった。それ以降幾つかの前向き研究が行われたが, 高用量の

Takeshi Tsujino, Tohru Masuyama: Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine 兵庫医科大学 内科学 循環器内科

表 1 サイアザイド系利尿薬の主要な大規模臨床試験

試験名	n	エントリー時の平均年齢 (歳)	エントリー時の血圧平均値 (mmHg)	使用された利尿薬	サイアザイド系利尿薬の用量*	比較対照となった治療薬
<vs プラセボ>						
VA II	380	51	156/104	ヒドロクロロチアジド	高	—
VA-NHLBI	1,012	38	93 (DBP)	クロルタリドン	高	—
ANBP	3,427	50	157/100	クロロチアジド	高	—
EWPHE	840	72	183/101	ヒドロクロロチアジド	中	—
MRC	17,354	男性 51 女性 53	男性 158/98 女性 165/99	ベンドロフルアジド	高	—
SHEP 高齢者	4,736	72	170/77	クロルタリドン	低	—
	4,396	70	183/92	ヒドロクロロチアジド + アミロライド合剤	低	—
<vs β 遮断薬>						
MRC	17,354	男性 51 女性 53	男性 158/98 女性 165/99	ベンドロフルアジド	高	プロプラノロール
MRC 高齢者	4,396	70	183/92	ヒドロクロロチアジド + アミロライド合剤	低	アテノロール
MAPHY	3,234	53	167/108	ヒドロクロロチアジド or ベンドロフルメチアジド	中	メトプロロール
HAPPY	6,569	52	166/107	ヒドロクロロチアジド or ベンドロフルメチアジド	中	アテノロール/ メトプロロール
<vs Ca 拮抗薬>						
ALLHAT	33,357	67	146/84	クロルタリドン	低	アムロジピン
NICS-EH	429	70	172/94	トリクロルメチアジド	中	ニカルジピン徐放錠
MIDAS	883	59	150/97	ヒドロクロロチアジド	中	イスラジピン
VHAS	1,414	53	160/102	クロルタリドン	低	ベラパミル徐放錠
INSIGHT	6,321	65	173/99	ヒドロクロロチアジド + アミロライド合剤	中	ニフェジピン GITS
<vs ACE 阻害薬>						
ALLHAT	33,357	67	146/84	クロルタリドン	低	リシノプリル
ANBP2	6,083	72	168/91	ヒドロクロロチアジド他	不明	エナラプリル他

*ヒドロクロロチアジドに換算して 25 mg 以下を低, 25 mg から 50 mg を中, 50 mg 以上を高とした。

¹論文によって記載法が異なるが, なるべく致死的および非致死的心筋梗塞の発症と思われる数値を, 時には著

²グラフや本文中からの推定値, NC: not calculated

サ剤(ヒドロクロロチアジドに換算して 50 mg 以上)を基礎とした治療により血圧が下がり脳卒中は減少しても心筋梗塞は減少しない現象が繰り返し観察された(表 1)。 β 遮断薬を使用した降圧治療によっても虚血性心疾患の予防効果は明らかでなく, CAD paradox(血圧が高いと coronary artery disease(CAD)が増えるのに血圧を下げて CAD が減らないということ)という言葉も誕生した。

2) 高用量から低用量への転換

その状況を打破したのが SHEP 研究である³⁾。初期の研究では高用量のサ剤が使用されたため, 糖尿病発症, 脂質代謝異常などの副作用が多く, それが心筋梗塞発症を減らすことのできない原因ではないかと考えられた。利尿薬の使用量を減らしても降圧効果はさほど変わらず, 副作用を減らすことができることから, SHEP 研究では実薬群の治療はクロルタリドン 12.5 mg(ヒ

平均 追跡期間 (年)	達成された血圧 (mmHg)		心筋梗塞の発症 ¹			論文
	サ剤群	対照群	サ剤群	対照群	p値	
3.3	135/86	169/106	11/186	13/194	NS	文献2)
1.5	81(DBP)*	88(DBP)*	8/508	5/504	NS	Ann N Y Acad Sci 304: 267, 1978.
4.0	88(DBP)	94(DBP)	33/1,721	33/1,706	NS	Lancet 1(8181): 1261, 1980.
4.7	148/85	167/90	36/424	41/416	NC	Lancet 1(8442): 1349, 1985.
5.5	男性 134/86* 女性 137/85*	男性 148/92* 女性 151/92*	119/4,297	234/8,654	NS	Br Med J 291: 97, 1985.
4.5	143/68	155/68	104/2,365	141/2,371	<0.05	文献3)
5.8	151/78*	167/85*	48/454	128/926	<0.05	文献5)
5.5	男性 134/86* 女性 137/85*	男性 137/87* 女性 141/88*	119/4,297	103/4,403	NS	Br Med J 291: 97, 1985.
5.8	151/78	154/78	48/454	80/456	0.006	文献5)
5.0	143/90	143/89	43/1,625 [§]	36/1,609 [§]	0.043	JAMA 259: 1976, 1988.
3.1	140/89	140/88	116/3,272	132/3,297	NS	J Hypertens 5: 561, 1987.
4.9	134/76	135/75	1,362/15,255	798/9,048	NS	文献7)
4.3	147/79	147/81	2/210	2/204	NS	Hypertension 34: 1129, 1999.
3.0	129/83	135/84	7/441	8/442	NS	JAMA 276: 785, 1996.
2.0	140/86	142/85	5/707	7/707	NS	J Hypertens 15: 1337, 1997.
3.5	138/82	138/82	61/3,164	77/3,157	NS	文献6)
4.9	134/76	136/76	1,362/15,255	796/9,054	NS	文献7)
4.1	144/81	144/81	82/3,039	58/3,044	0.04	文献8)

者が推定して記載した。*は致死的心筋梗塞のみの数値。

ドロクロロチアジド 12.5 mg に相当) ~ 25 mg を基礎薬として行われた。その結果心筋梗塞の発症は 27% 減少した。Psaty らのメタアナリシスにおいても、高用量の利尿薬では虚血性心疾患を予防できないが、低用量の利尿薬では予防可能であることが明らかになり⁴⁾、利尿薬に虚血性心疾患の一次予防効果が(たとえ疫学調査から期待されるほどではなくても)存在することが確立した。

b. 他の降圧薬を対照としたサ剤の大規模臨床試験

1) β 遮断薬との比較研究

初期には比較的若年層を対象に高用量サ剤と β 遮断薬の比較研究が行われた(表 1)。しかし高用量サ剤ではプラセボと同等なのであるから、 β 遮断薬との比較もほとんど意味がない。低用量のサ剤と β 遮断薬の効果を比較した MRC 高齢者研究では、低用量の利尿薬が虚血性心疾患

の予防に β 遮断薬より明らかに有効であった⁵⁾。しかし、この結果を若年者～中年者にも適応しうるのかどうかは不明である。

2) Ca拮抗薬との比較研究

Ca拮抗薬との比較試験のうち、主要なものはINSIGHT試験、ALLHAT試験の2つがある^{6,7)}。INSIGHT試験は中等度リスクの患者を、ALLHAT試験は超高リスクの患者を対象としている。ともに虚血性心疾患の予防効果においてサ剤とCa拮抗薬の効果に有意差はなかった。

3) ACE阻害薬との比較研究

ACE阻害薬との比較試験で重要なものはALLHAT試験とANBP2試験であるが、この2つの試験で相反する結果が得られている^{7,8)}。ALLHAT試験ではサ剤とACE阻害薬との間に一次エンドポイント(冠動脈疾患死+心筋梗塞)の発症率に差がなかったのに対し、ANBP2試験では心筋梗塞の発症がACE阻害薬の方がサ剤よりも少なかった。この相違の原因は対象患者の人種差かもしれない。ALLHAT試験はアメリカ合衆国で行われ食塩感受性の高い黒人患者が全体の32%を占めていたが、ANBP2試験はオーストラリアで行われ食塩感受性の低い白人患者が大半を占めたと推測される。実際にALLHAT試験でも有意差はないものの黒人ではクロルタリドン優位、非黒人ではリシノプリル優位の傾向が見てとれる。

c. 虚血性心疾患一次予防におけるサ剤の評価

これらの試験を総括すると、低用量サ剤は高血圧患者において虚血性心疾患の一次予防効果を有し、その効果は β 遮断薬より優れ、Ca拮抗薬と同等であり、ACE阻害薬とはほぼ同等だが人種によって異なるかもしれない、という評価になる。ARBとは直接の比較試験はない。虚血性心疾患予防効果が降圧効果に比べ疫学調査から期待されるほど大きくない、という現象は、利尿薬や β 遮断薬などの代謝性副作用のある降圧薬に限らず、すべての降圧薬に共通してみられることがわかる。

2. 虚血性心疾患の二次予防について

利尿薬の虚血性心疾患二次予防についての唯一の大規模臨床試験はアルドステロン受容体拮抗薬エプレレノンを使用したEPHESUS試験である⁹⁾。EPHESUS試験では急性心筋梗塞患者のうち左室駆出率が40%以下の人を対象に、標準治療にエプレレノン(25-50mg)もしくはプラセボを投与して平均16カ月フォローアップしたところ、心臓突然死や心不全による入院は有意に減少したが、急性心筋梗塞による死亡や入院の減少は有意でなかった。これにより左室収縮機能低下を伴う心筋梗塞患者にエプレレノンが有用であることが示されたが、心筋梗塞の二次予防効果があるかどうかは明らかでなかった。

おわりに—今後の展望—

これらの大規模臨床試験の結果を踏まえて、我々は利尿薬を虚血性心疾患の予防のためにどのように活用するべきであろうか。それを考えるうえで参考になると思われるのはCAMELOT試験のIVUSサブスタディである¹⁰⁾。対象は胸痛で冠動脈造影を受け、20%以上の狭窄が1カ所以上あり、冠動脈血管内超音波検査(IVUS)を受けた患者431人。アムロジピン投与群とエナラプリル投与群とプラセボ群にランダム化され、24カ月後IVUSにて粥腫体積の変化が比較検討された。その結果、薬剤の種類とは無関係に、血圧が高いほど粥腫体積の増加度が大きいことがわかった(図1)。このスタディは利尿薬を使用したものではないが、冠動脈硬化を防ぐためには厳密な降圧が重要であることを強く示唆している。この結果を受けて、AHAはそのガイドラインにおいて高リスク患者の虚血性心疾患予防のためには血圧を130/80mmHg以下に下げることが推奨するようになった¹¹⁾。このような厳密な降圧を達成するためには多くの場合複数の降圧薬の併用が必要であるが、低用量サ剤は大規模臨床試験から第一選択薬としても虚血性心疾患予防に有用であることが明らかであり、他の降圧薬と併用したときの降圧効果にも

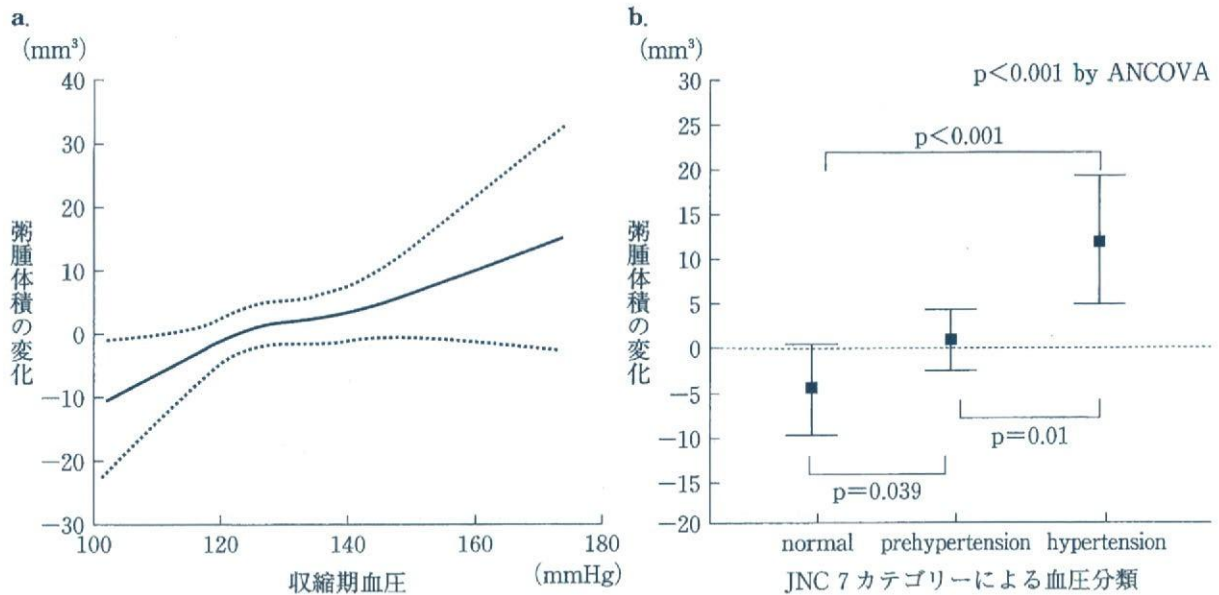


図1 CAMELOT IVUS サブスタディにおける血圧と冠動脈硬化の進行度(文献¹⁰⁾より引用)
 フォローアップ中の血圧はIVUSによって評価された粥腫体積の増加と正の相関を示した(a)、
 血圧をJNC 7のカテゴリーに従ってnormal(120 mmHg未満), prehypertension(120-139 mmHg),
 hypertension(140 mmHg以上)に分類したところ, normalの方がprehypertensionよりも有意に粥
 腫体積の増加度が低く, 減少傾向すら示した(b)。

優れている。食塩の過剰摂取と利尿薬の不使用は血圧コントロール不良の主要な原因の一つである。ところがいまだに‘サ剤は耐糖能異常, 脂質代謝異常, 電解質異常を引き起こし血圧は下げても心筋梗塞を予防できないダメな降圧薬である’と信じて使おうとしないドクターは多

く, 降圧目標を達せぬまま放置されている患者は多数いる。いつまでも‘CAD paradox’の幻影にとらわれることなく, 積極的に低用量サ剤を併用療法に組み入れることが厳密な降圧, ひいては虚血性心疾患の予防に大切であると考える。

■ 文 献

- 1) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 202: 1028-1034, 1967.
- 2) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 213: 1143-1152, 1970.
- 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* 265: 3255-3264, 1991.
- 4) Psaty BM, et al: Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 277: 739-745, 1997.
- 5) MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 304: 405-412, 1992.
- 6) Brown MJ, et al: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment(INSIGHT). *Lancet* 356: 366-372, 2000.
- 7) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The Antihyper-

- tensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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* 288: 2981-2997, 2002.
- 8) Wing LM, et al, Second Australian National Blood Pressure Study Group: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 348: 583-592, 2003.
 - 9) Pitt B, et al, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348: 1309-1321, 2003.
 - 10) Sipahi I, et al: Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 48: 833-838, 2006.
 - 11) Rosendorff C, et al: Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 115: 2761-2788, 2007.

今月の主題 循環器薬の使い方2009

頻用される循環器薬の使い方

利尿薬

辻野 健 増山 理

medicina

第46巻 第1号 別刷

2009年1月10日 発行

医学書院

利尿薬

辻野 健・増山 理

ポイント

- サイアザイド系利尿薬は高血圧に使用される。少量使用により代謝性副作用を最小限にしつつ、良好な降圧効果と心血管病予防効果が得られる。
- 日本人は塩分の摂取量が多いので、サイアザイド系利尿薬は厳密な降圧目標を達成するために強力な武器となる。
- ループ利尿薬は心不全治療に不可欠であるが、必要最小限の使用量にとどめるよう、工夫が必要である。
- サイアザイド系利尿薬もループ利尿薬も、低カリウム血症を回避することが重要である。

高血圧の場合

種類

降圧治療には表1のような利尿薬が使用されるが、中心的な役割を果たす利尿薬はサイアザイド系利尿薬である。高血圧の分野で「利尿薬」といえば普通サイアザイド系利尿薬を意味しているので、この項ではサイアザイド系利尿薬について記す。ループ利尿薬に関しては、腎障害(クレアチニン 2 mg/dl 以上またはクレアチニンクリアランス 30 ml/min 以下)を有する場合には、サイアザイド系利尿薬は効きにくいので代わりに使用する、と覚えておけば十分である。アルドステロン受容体拮抗薬は第一選択薬で十分な降圧が得られない場合、サイアザイド系利尿薬やループ利尿薬で低カリウム血症をきたす場合などに併用で使用されることが多い(名越論文「抗アルドステロン薬」を参照)。

作用機序

それぞれの標的分子は表1に示す通りであるが、いずれもナトリウムの排泄を促進することにより降圧させる。しかし、サイアザイド系利尿薬を投与しても、体液量の低下は一時的であり、長期的には元に戻る。「ナトリウムの排泄を促進すると血圧が低下する機序」は「ナトリウムを多量に摂取すると血圧が上昇する機序」と同じくいまだに十分解明されていない。

適応と使用方法

利尿薬は古くからある降圧薬であるが、昔は高用量で使用されたため、低カリウム血症、高尿酸血症、インスリン抵抗性悪化、脂質プロファイル悪化などの代謝性副作用により降圧効果のベネフィットが相殺され、脳卒中や心不全は予防できても虚血性心疾患は予防できないと考えられた。しかし、少量使用〔ヒドロクロロチ

表1 主要な利尿薬の特徴

	サイアザイド系	ループ	抗アルドステロン薬
代表的薬剤	ヒドロクロロチアジド クロルタリドン トリクロルメチアジド インダパミド	フロセミド アゾセミド トラセミド	スピロラクトン エプレレノン
作用部位	遠位尿細管	ヘンレ係蹄上行脚	腎接合尿細管/ 皮質部集合尿細管細胞
標的分子	Na ⁺ /Cl ⁻ 共輸送体	Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ 共輸送体	ミネラルコルチコイド受容体
利尿効果	弱い	強い	弱い
降圧効果	強い	弱い	中くらい
血清カリウム	減少	減少	増加
カルシウム	再吸収亢進	排泄増加	?
臓器保護効果	あり	?	あり
使い分け	本態性高血圧 軽症心不全 重症心不全ではループと併用	心不全 腎性高血圧	本態性高血圧 原発性アルドステロン症 心不全

アジドに換算して12.5 mg (半錠)以下相当]により、降圧効果を維持しつつ代謝性副作用を最小限にすれば虚血性心疾患も含む心血管系合併症を予防できることが高齢者高血圧で示され¹⁾、続いてその効果はCa拮抗薬やACE阻害薬とはほぼ同等であること、糖尿病合併高血圧においても有用であることなどが明らかとなった²⁾。しかし、日本ではいまだに代謝性副作用に対する根強い不安感があること、単剤で用いられた場合の有効率が必ずしも高くないこと、1錠あたりの用量が多く少量使用するためには分割する必要があること、薬剤費用を節約する社会的圧力が少なかったことなどから、最初の降圧薬として処方されることはきわめて少ない。

一方、ハイリスクな患者には厳格な降圧が必要であることが明らかになり、降圧目標が下がったことから、併用薬として利尿薬が使用される機会は確実に増えてきている。糖尿病や腎障害を合併した高血圧の降圧目標は130/80 mmHg以下となったが、これらの患者はいわゆる「食塩感受性高血圧」が多く、厳格な降圧

を達成するために利尿薬を必要とする場合が少なくない。アンジオテンシン受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker: ARB)やACE阻害薬とは特に併用効果が高いが、どのような降圧薬とも相加効果があるので、第2・第3の薬として用いるのが望ましい。治療抵抗性高血圧の定義のなかには「利尿薬を含む適切な用量の3薬以上の降圧薬を継続投与しても、なお目標血圧値まで下がらないこと」とある。利尿薬を使用せずして「この患者さんの血圧は下がりにくいなあ」といってはいけないのである。

利尿薬の使用法は少量使用が基本となる。1日1回、トリクロルメチアジド1 mg(フルイトラン®半錠)、インダパミド1 mg(ナトリックス®1 mg錠)、ヒドロクロロチアジド12.5 mg(ダイクロトライド®半錠)などを用いる。最大でもこの倍までにとどめるのが望ましい。ARBとの合剤(プレミネント®錠:ロサルタン50 mg + ヒドロクロロチアジド12.5 mg)を使用するのもよい。少量のサイアザイド系利尿薬の降圧効果は非常に長く、隔日投与でも投与日

と非投与日の血圧に差がないことが知られている。錠剤を分割するのが大変であれば、上記の薬剤1錠を隔日で投与する方法もある。

■ 禁忌と副作用

サイアザイド系利尿薬の代謝性副作用として最も重要なのは低カリウム血症である。サイアザイド系利尿薬で治療しても低カリウム血症をきたした患者には心血管病の予防効果はみられないので、血清カリウムを4.0 mEq/l以上に保つよう配慮する。ACE阻害薬、ARB、抗アルドステロン薬と併用すると低カリウム血症を起こしにくい。高尿酸血症もよくある副作用だが、生活習慣の改善や尿酸降下薬の併用でコントロール可能であることが多く、禁忌になることは少ない。その他、日光過敏症は稀だが、注意が必要な副作用である。ACE阻害薬やARBと併用すると過剰降圧により立ちくらみやふらつきをきたす場合があるので(特に高齢者、夏場に多い)、血圧値によってはこれらの薬剤をあらかじめ減量しておくなどの配慮が必要である。

■ 心不全の場合

■ 種類

急性および慢性心不全に対して最も多く処方されるのはループ利尿薬であるので、それについて述べる。サイアザイド系利尿薬は降圧効果が強いわりに利尿効果が弱いので、単独では慢性心不全の軽症例や高血圧合併例に使用される。また、ループ利尿薬と相加効果があるので、ループ利尿薬で十分な利尿が得られない重症例に併用される。抗アルドステロン薬は、利尿効果だけでなく直接の心保護作用を期待してよく処方される(名越論文「抗アルドステロン薬」を参照)。急性心不全に対してヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(human atrial natriuretic

peptide:hANP)製剤が最近よく使用されるが、それも別項(加藤論文「hANP(カルペリチド;ハンブ®)」)を参照してほしい。

■ 作用機序

心不全ではレニン・アンジオテンシン系など神経体液性因子の活性化により、ナトリウムと水が貯留し、体液量が増加する。それにより肺うっ血や浮腫などの症状が起こるが、利尿薬は体液量を減少させてこれらの症状を改善する。

■ 適応と使用方法

急性心不全の場合

利尿薬が急性心不全や慢性心不全急性増悪の治療に必須の薬剤であることは論をまたない。うっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫などを速やかに軽減するためにループ利尿薬が静注で使用される。フロセミド(ラシックス®)10~20 mgをまず投与し、反応をみて追加する。効果が弱い場合は大量に使用できるが(1日1,000 mgまで)、ボーラスよりも持続静注のほうがよい。抗アルドステロン薬やサイアザイド系利尿薬と併用するとよく効く場合もある。最近では血管拡張による後負荷軽減効果やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制する効果を期待して、hANP製剤(カルペリチド)を優先して使用し、ループ利尿薬を補助的に使用する施設も多い。

慢性心不全の場合

利尿薬の長期連用が慢性心不全患者の予後を改善するか否かについて検討したランダム化された臨床試験は1つもないが、それは慢性心不全患者を利尿薬なしで管理するのが多くの場合不可能だからである。ところが一方で、心不全においてループ利尿薬の使用量が多いほど予後が悪いというデータがある。これは心不全の重症度で補正しても統計学的に有意であり、重症な患者ほどうっ血のコントロールに多量の利尿

薬が必要なためであるという理由だけでは説明しきれない。ループ利尿薬は低カリウム血症や急速な体液量の低下による神経体液性因子の活性化などの機序を介して、慢性心不全患者の予後を悪化させる可能性があるため、以下のような注意が必要である。

- 1) 適量を意識すること。多すぎても少なすぎてもいけない。心機能が改善してきたら減量を考慮すべきで、漫然と同じ量を投与すべきでない。毎日決まった時間に体重を計って、よい状態の時よりも体重が増えたら(目安は1 kg以上)追加で頓服し(フロセミド20 mgなど)、頓服の回数が多いようなら常用量を増やす、という方法をとれば、適量を把握しやすい。
- 2) 低カリウム血症を避けるため、なるべくアルドステロン受容体拮抗薬と併用すること。
- 3) ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬などの神経

体液性因子阻害薬をできるだけ多く使用すること。

同じループ利尿薬でも、長時間作用型(アゾセミドなど)のほうが短時間作用型(フロセミドなど)よりも神経体液性因子の活性化が少なく、予後を改善することが動物実験で示されているが³⁾、人間では現在、臨床試験が進行中の段階である⁴⁾。

■ 副作用と禁忌

急性心不全における禁忌は、重篤な低血圧または心原性ショック、右室梗塞、脱水症状の患者など、体液量を減らすことが血行動態を悪化させないかどうかを見きわめることが重要である。慢性心不全においては、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高尿酸血症、腎機能悪化など。

以上、高血圧と心不全における利尿薬の使用法について概観した。

文 献

- 1) 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 265 : 3255-3264, 1991
- 2) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial ; 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 288 : 2981-2997, 2002
- 3) Yoshida J, et al : Different effects of long- and short-acting loop diuretics on survival rate in Dahl high-salt heart failure model rats. Cardiovasc Res 68 : 118-127, 2005
- 4) J-MELODIC Program Committee : Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of diuretics in heart failure ; Japanese Multicenter Evaluation of Long- vs Short-Acting Diuretics in Congestive Heart Failure (J-MELODIC). Circ J 71 : 1137-1140, 2007

特集／心不全 2009

新たな治療法の今後の展開

薬物療法

利尿薬

Diuretic Therapy--Frontier in Treatment for Chronic Heart Failure

辻野 健、増山 理

兵庫医科大学 内科学 循環器内科、准教授（辻野）、教授（増山）

Takeshi Tsujino, MD, PhD, Tohru Masuyama, MD, PhD, FACC

Department of Internal Medicine, Cardiovascular Division, Hyogo College of Medicine,
Nishinomiya, Japan

キーワード: ループ利尿薬、慢性心不全、アゾセミド、フロセミド、 J-MELODIC

文字数：4,092 字（図の説明は除く）

図表：図 4 個、表 1 個

原稿枚数 15 枚（6000 字）

図表は 1 個 1 枚

文献 15 個くらいまで

Summary

ループ利尿薬の使用量が多いと慢性心不全患者の予後が悪化する可能性が指摘されている。我々はそれが短時間作用型のループ利尿薬の使用によるものであるとの仮説をたて、短時間作用型と長時間作用型の比較試験 J-MELODIC を遂行中である。

心不全治療にはループ利尿薬、サイアザイド系（及びサイアザイド類似）利尿薬、アルドステロン受容体拮抗薬の3種が使用される。本稿では、その中でも最も多く処方されるループ利尿薬の問題点について考察し、その最適な使用法を確立すべく我々の施設を中心に現在進行中の多施設共同研究 J-MELODIC 試験について述べる。

1. ループ利尿薬：エビデンスなき Class I drug

ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬の長期連用が慢性心不全患者の症状や予後を改善するか否かについては、ランダム化された臨床試験が一つもない。それは慢性心不全患者を「利尿薬投与群」と「利尿薬非投与群」にランダム化して予後を調べるという臨床試験をした場合、「利尿薬非投与群」に心不全悪化が多く発生することが火を見るより明らかだからである。ループ利尿薬は心不全患者におけるうっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫などをコントロールするために必要不可欠な薬剤である。ゆえに日本の慢性心不全治療ガイドライン(2005)ではうっ血に基づく症状を有する左室収縮能の低下した（収縮不全）患者に対するループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬の使用は Class I に位置づけられている(1)。

左室収縮能の保たれた心不全（いわゆる拡張不全）においてもほぼ同じ位置づけにある。日本のガイドラインでは NYHA I～II では class II で ACE 阻害薬/ARB/ β 遮断薬と対等、NYHA III～IV では硝酸薬と並んで class I にランクされ、ACE 阻害薬/ARB/ β 遮断薬(class II) より高い有用性が認められている(1)。ACE 阻害薬/ARB/ β 遮断薬は収縮不全患者では有効性を裏付ける豊富なエビデンスがあるが、拡張不全患者ではいまひとつ有効性を示せていない。最近発表された I-PRESERVE 試験においても ARB であるイルベサルタンは拡張不全患者の予後を改善することはできなかった(2)。そのため利尿薬は拡張不全患者の治療についても全くエビデンスがないにもかかわらず相対的に重要な位置を占めている。

2. ループ利尿薬は予後を改善するのか？

ループ利尿薬は慢性心不全の治療に欠かせない薬剤ではあるが、一方ではループ利尿薬の使用が予後を悪化させていることを示唆する知見が蓄積されつつある。たとえば収縮不全患者において、ループ利尿薬（93%はフロセミド）の使用量が多いほど死亡率が高かった（図1）(3)。それは予後に影響しうる他の因子の影響を多変量解析で補正しても有意な規定因子であった。また Digitalis Investigation Group Study (DIG 試験) のサブスタディでも、カリウム非保持性利尿薬を服用している患者の予後は利尿薬を服用していない患者やカリウム保持性利尿薬を服用している患者よりも予後が悪かった(4)。

これらは総てレトロスペクティブな検討であるが、「利尿薬をたくさん服用している患者ほど予後が悪いのは、重症な患者ほどうっ血のコントロールに多量の利尿薬が必要なためである」というだけではないのかもしれない。それではループ利尿薬にはどのような悪影響がありうるのだろうか。

3. ループ利尿薬の悪影響

(1) 電解質異常

カリウム非保持性利尿薬の使用が突然死と関連することが示唆する報告がいくつかある。例えばカリウム非保持性利尿薬を服用している患者は利尿薬を服用していない患者やカリウム保持性利尿薬を服用している患者よりも不整脈死の頻度が高いことが SOLVD 試験のサブスタディで示されている(図2)(5)。低カリウム血症が致死的不整脈を誘発しうることは病態生理学的に明らかなので、ループ系・サイアザイド系を問わず、利尿薬を使用する際には常に低カリウム血症を避けるよう配慮すべきである。ただしACE阻害薬・ARBに加えてルーチンにアルドステロン受容体拮抗薬を使用すると高カリウム血症による入院の増加に結びつく可能性が報告されており(6)、丁寧なモニタリングと用量調節が必要である。

(2) 水溶性ビタミン欠乏

利尿薬はどの種類であれ尿量の増加により水溶性ビタミンの排泄を促進することが知られている(7)。特にビタミンB1(チアミン)の欠乏が心不全患者では問題になる。ビタミンB1の欠乏は高拍出性心不全(いわゆる脚気)をきたす。通常の食生活を送っている限り利尿薬の使用のみで脚気を発症することはないが、上部消化管手術後で吸収の低下がある患者で利尿薬を使用したため脚気を発症した症例を我々は2例経験した(8,9)。入院した心不全患者の3分の1に潜在的なビタミンB1欠乏を認めたとする報告もある(10)。現在のところ、利尿薬を内服中の心不全患者にビタミンB1補充を行うと心機能がよくなるという決定的なエビデンスはなく、一律のビタミンB1補充は勧められないが、利尿薬を処方する際は水溶性ビタミン欠乏の症状に注意を払う必要があるだろう。

(3) 脱水によるレニン・アンジオテンシン系や交感神経系の興奮

利尿薬は体液量を減少させるので、過剰に使用すれば神経体液性因子を興奮させ、心不全の病態を悪化させる可能性がある。臨床でのデータはないが、McCurleyらは高頻度ペーシングにより誘発したブタの心不全モデルにおいて、フロセミドの投与は左室収縮能の低

下を促進させること、それには血漿アルドステロン値の上昇を伴うことを示した(11)。このことはフロセミドの投与による神経体液性因子の活性化が心機能の悪化につながることを示唆しており、ループ利尿薬を使用する際、いかにして神経体液性因子の活性化を最小限に留めるかを考慮する必要があることを教えてくれる。故に、AHA/ACCのガイドラインでは利尿薬を使用する際には、体重を測定するなどして使用量が過少にも過多にもならないように注意すること、ACE阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)や β 遮断薬と併用することの重要性が強調されている(12)。しかしそれだけで十分だろうか。

4. 短時間作用型 vs. 長時間作用型

Furbergらは1995年、Ca拮抗薬を虚血性心疾患患者や高血圧患者に使用した論文のメタアナリシスを行い、Ca拮抗薬が心筋梗塞の発症を増やすと報告した(13)。その後の研究でこれらの危険性は短時間作用型のCa拮抗剤に限られることが明らかになった。短時間作用型Ca拮抗剤は急激な降圧に伴って交感神経活性やRA系の活性亢進をきたし、心拍数や心仕事量を増加させ虚血性心疾患の悪化を招くのであろうと結論され、長時間作用型Ca拮抗薬への転換が促進された。果たしてこの「短時間作用型の薬よりも長時間作用型の薬のほうが好ましい」というのはCa拮抗薬にだけ限られた現象なのだろうか。

YoshidaらはDahl食塩感受性高血圧ラットに高食塩食を負荷することにより誘発された収縮不全型の心不全モデルにおいて、短時間作用型のフロセミドは予後を改善しないが、長時間作用型のアゾセミドは心臓交感神経活性を低下させるとともに予後も改善することを示した(図3)(14)。このことはループ利尿薬も長時間作用型のほうが好ましいことを示唆している。もしこの結果が慢性心不全患者にも適応されるとすれば、現在70-80%の患者に使用されている短時間作用型のフロセミドは長時間作用型のものに転換されるべき、ということになる。

5. J-MELODIC 試験

我々は長時間作用型ループ利尿薬と短時間作用型ループ利尿薬の優劣を慢性心不全患者において明らかにするため「利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究[Japanese Multicenter Evaluation of Long- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure (J-MELODIC)]

(<https://j-melodic.com>)を立ち上げた(図4)(15)。対象はNYHA II-IIIの症例で1ヶ月以上安定している慢性心不全(左室駆出率は問わない)で現在ループ利尿薬(フロセミド、アゾセミド、もしくはトラセミド)が投与されている患者である。文書にて同意の得られ

た患者をアゾセミド群（ループ利尿薬をアゾセミド錠一日一回朝食後 30mg～60mg 経口投与のみとする。120mg まで増量可）とフロセミド群（ループ利尿薬をフロセミド錠を一日一回朝食後 20mg～40mg 経口投与のみとする。80mg まで増量可）に無作為に割付け、PROBE（Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint design）法にて最低 2 年間観察追跡を行う。一次エンドポイントは心不全症状の悪化による入院または心血管死であり、二次エンドポイントは①全死亡 ②QOLの悪化 ③BNPの上昇 ④心不全症状の悪化による薬剤の変更や新規追加である。2006 年 6 月から患者登録を開始し、2008 年 8 月をもち 320 人の登録を完了した。登録された患者の背景をこれまで日本で行われた慢性心不全患者対象の臨床試験と比較してみたところ、女性・高齢者が多く、左室駆出率が高かった（表 1）。これはエントリー基準に左室駆出率の低下を入れなかったため、現在急増しつつある高齢女性に多いいわゆる拡張不全の患者が多数エントリーされたためと考えられる。拡張不全患者はこれまでの慢性心不全の臨床試験から排除されてきたため、非常にエビデンスが乏しい状態にある。J-MELODIC 試験により、長時間作用型ループ利尿薬と短時間作用型ループ利尿薬の優劣が明らかになるとともに、拡張不全患者に関する新しいエビデンスが加わることが期待される。

おわりに

以上、ループ利尿薬の問題点と今後の新たな展開について概観した。我々が現在実施中の J-MELODIC 試験により、心不全治療におけるエビデンスの空白地帯であったループ利尿薬の分野に新たな知見が得られることが期待される。