

原 著

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，カルシウム拮抗薬と
サイアザイド系利尿薬あるいはミネラルコルチコイド
受容体拮抗薬の併用による治療効果の比較¹⁾ 宇都宮中央病院, ²⁾ 獨協医科大学 内科学 (腎臓・高血圧)石光 俊彦^{1,2)}, 本多 勇晴²⁾, 藤乗 嗣泰²⁾, 頼 建光²⁾

要 旨

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の併用で目標血圧に達しなかった高血圧患者13例を対象に、利尿薬としてサイアザイド系利尿薬 (TZD) あるいはミネラルコルチコイド受容体遮断薬 (MRA) の追加による治療効果を比較検討した。ARBとCCBに加え、トリクロルメチアジド (TCM) 1-2mg またはエサキセノン (ESX) 1.25-2.5mg をそれぞれ12-16週間投与する無作為クロスオーバー試験を実施した。診察室血圧はTCM期 (131/73mmHg) とESX期 (129/72mmHg) で同等であり、朝と夜の家庭血圧もTCM期とESX期で同等であった。血液検査では、TCMにより血清Naが有意に減少 (-1.2mEq/L, $p=0.013$) するとともに尿酸が増加し (+1.1mg/dL, $p<0.001$)、ESXでは血清Kがわずかに増加した (+0.2mEq/L, $p=0.042$)。TCM, ESXともに推算GFRは有意に低下し (66, 67 vs 72mL/min/1.73m², $p=0.023, 0.047$)、ESXでは尿中のアルブミン (81 vs 148mg/gクレアチニン, $p=0.035$) と肝型脂肪酸結合蛋白が有意に低下した。血中脳性ナトリウム利尿ペプチドと高感度CRPは、TCM期とESX期でそれぞれ有意に低下した。酸化LDLや活性酸素代謝物などの酸化ストレスの指標は、TCMとESXのいずれにも影響を受けなかった。降圧薬の併用療法において、MRAであるESXはTZDと同等の血圧降下作用を有し、血清Kの上昇に注意が必要であるが、血清尿酸値への影響は少なく、腎保護の点で有利であると考えられる。

Key Words : 高血圧, ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬, サイアザイド系利尿薬, 腎障害, 炎症

緒 言

高血圧は動脈硬化を促進し、脳卒中、冠動脈疾患などの心血管病や心不全、腎不全などの循環器系臓器障害の主要な危険因子である。これらの合併症が発生すると、生命予後が短縮されるだけでなく、その後の生活の質 (QOL : quality of life) が大きく損なわれる。高血圧は生活習慣病の中で最も頻度が高く、心血管系の合併症を予防し健康寿命を延伸する上で、血圧を適切な範囲にコントロールすることが重要であることは明らかである^{1~4)}。

疫学的な追跡調査によれば、115/75mmHg くらいのレベルまでは、血圧が低いほど脳血管疾患や虚血性心疾患などの心血管病のリスクは小さくなることが示されている⁵⁾。また、無作為比較介入試験のメタ解析では、140/90mmHg未満を目標とする通常の血圧コントロールに比べ、より厳格な血圧コントロールは、心血管イベントおよび死亡の減少に有効であることが示されており^{4,6,7)}、各国の高血圧治療ガイドラインにおいては、原則として130/80mmHg未満の厳格な降圧目標が推奨されている^{8~10)}。

このように厳格な降圧目標を達成するためには、生活習慣の改善に加え、複数の降圧薬の併用が必要とされることが多い。高血圧の主要な成因はナトリウム排泄の不足と末梢血管抵抗の増加であるため、効果的に血圧を下げるには利尿薬を使用することが必要になる。これまで広く用いられてきたサイアザイド系利尿薬 (TZD) は、

令和5年3月6日受付, 令和5年4月13日受理
別刷請求先: 石光 俊彦

〒321-0953 栃木県宇都宮市東宿郷2-1-1

宇都宮中央病院

E-mail : t-ishimitsu@sun.ucatv.ne.jp

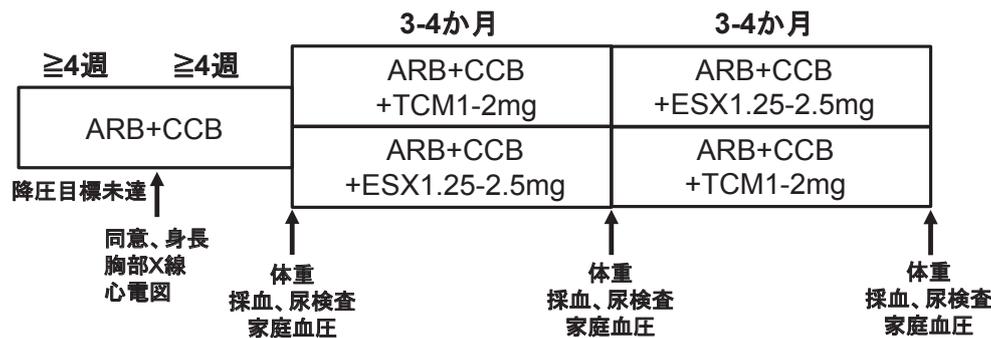


図1 研究プロトコール

ARB アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬, CCB カルシウム拮抗薬, TCM トリクロルメチアジド, ESX エサキセレンオン.

高血圧患者における予後改善のエビデンスが確立¹¹⁾している一方、ミネラルコルチコイド受容体遮断薬 (MRA) の長期予後に及ぼす影響については、十分なエビデンスが蓄積されていない。

本研究では、高血圧患者に対する併用療法において、非ステロイド型 MRA であるエサキセレンオンの追加による治療効果を TZD と比較した。

対象と方法

獨協医科大学病院腎臓・高血圧内科に通院中の高血圧患者で、4週間以上アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) とカルシウム拮抗薬 (CCB) を服用しており、診察室血圧が収縮期血圧 (SBP) 140mmHg 以上あるいは拡張期血圧 (DBP) 90mmHg 以上、糖尿病や尿中アルブミン排泄 $\geq 30\text{mg/g}$ クレアチニンの場合は SBP $\geq 130\text{mmHg}$ あるいは DBP $\geq 80\text{mmHg}$ の症例を対象とした¹²⁾。推算糸球体濾過量 (eGFR) が $30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満、Ⅲ度高血圧 ($\geq 180/110\text{mmHg}$)、ステージ G1-3 の慢性腎臓病 (CKD) 以外の二次性高血圧および既に利尿薬を服用している症例は除外した。

研究のプロトコールを図1に示すが、既存の ARB と CCB の併用を4週間以上継続した後、採血および随時尿の検体を採取し、サイアザイド系利尿薬としてトリクロルメチアジド (TCM) あるいはミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) としてエサキセレンオン (ESX) をそれぞれ3-4か月ずつ追加投与する前向きは無作為交差試験を行った。TCM と ESX の投与量は担当医師の判断に委ねたが、TCM 1mg に ESX 1.25mg, TCM 2mg には ESX 2.5mg を対応させた。研究は、2020年3月から2022年2月の期間に行われた。

外来診察時に血圧と脈拍数を測定し、各治療期の最終日には体重測定、採血、随時尿の検査を行い、家庭血圧の記録を取得した。診察室血圧は、20分以上の座位安

静の後に、上腕カフおよび電子圧力柱血圧計を用いた聴診法により測定した。家庭血圧は1日2回、朝晩に上腕カフでオシロメトリック法による自動血圧計を用い測定し、外来診察日直前5-7日間の測定値を平均して評価した。

Body Mass Index (BMI) は体重 (kg)/[身長 (m)]² として算出した。血算、血液生化学、胸部 X 線写真、12誘導心電図 (ECG) などの一般検査に加え、血漿脳性 Na 利尿ペプチド (BNP) 濃度を酵素免疫法 (MIO2 シオノギ BNP, 塩野義製薬, 大阪) にて測定した。また、炎症マーカーとして血清高感度 C 反応性蛋白 (HSCRP: high-sensitivity C-reactive protein) を酵素免疫法により測定し、酸化ストレスの指標として血清中のマロンジアルデヒド修飾低比重リポ蛋白 (MDA-LDL: malondialdehyde-modified low density lipoprotein) を酵素免疫法により、血清の活性酸素代謝物 (d-ROMs: derivatives of reactive oxygen metabolites) および生物学的抗酸化能 (BAP: biological antioxidant potential) を自動分析装置 (FRAS4, Wismerll, 東京) により測定した^{11,12)}。推算糸球体濾過量 (eGFR) は年齢、性別と血清クレアチニン (sCr) より、 $194 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{sCr}^{-1.094}$ (女性は $\times 0.739$) の計算式で算出した¹⁴⁾。尿中アルブミンを免疫混濁法、尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) を酵素免疫法¹⁵⁾ にて測定し尿蛋白とともにクレアチニン (Cr) 1g 当たりの量に換算して表した。

データは平均 \pm 標準偏差 (SD) で表し、各治療期の測定値の比較には反復測定分散分析 (repeated measures ANOVA) を用い、Tukey 法による post-hoc 検定を行った。P<0.05 を有意差とした。

研究はヘルシンキ宣言を遵守して行われ、研究計画は獨協医科大学病院生命倫理委員会に承認された (R-33-1)。各対象者には研究の目的とプロトコールを説明の上、同意を取得した。

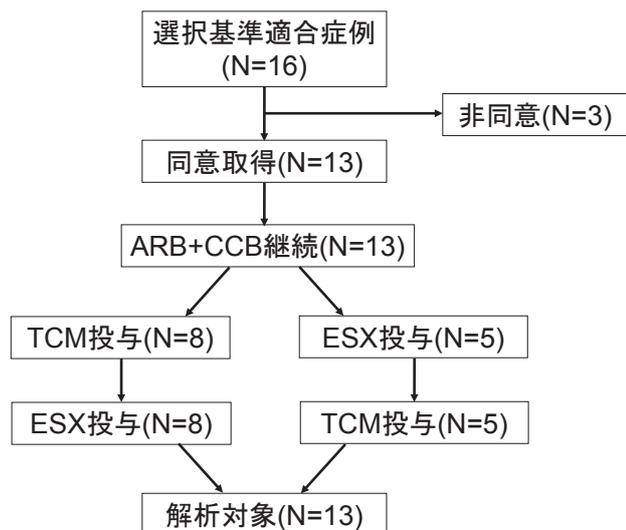


図2 研究対象症例数の経緯

ARB アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬, CCB カルシウム拮抗薬, TCM トリクロルメチアジド, ESX エサキセレン。

結 果

図2は対象症例数のフローチャートであるが、外来通院患者より選択基準に適合する16例が選別され、同意を取得できた13例を対象とした。8例がTCMより開始、5例がESXより開始する群に割り付けられたが、試験開始後に中止・脱落する症例はなく、全例が研究プロトコルを完了し解析対象症例となった。

表1に解析対象症例の背景因子を示す。女性(31%)より男性(69%)が多く、血圧は平均147.0/84.1 mmHg, body mass index (BMI)の平均値は25.4で過体重域であった。糖尿病や脂質異常症などの生活習慣病を合併する症例が含まれるとともに、多くの症例(69%)がCKDに該当し、重症度のステージはG1A2が2例, G2A2が1例, G3aA1が2例, G3aA2が2例, G3bA2が1例, G3bA3が1例であった¹³⁾。心血管病を合併する症例としては脳梗塞1例, 冠動脈疾患2例, 閉塞性動脈硬化症1例が含まれていた。

表2に対象症例に投与されていた治療薬を一覧する。研究のプロトコルから全例にARBとCCBが投与されており、ARBはオルメサルタン4例, イルベサルタン3例, テルミサルタン3例, アジルサルタン3例, CCBはアムロジピン8例, ニフェジピン3例, シルニジピン1例, アゼルニジピン1例であった。他の降圧薬としては3例が α 遮断薬を服用しており、うち1例は加えて β 遮断薬を服用していた。また、一部の症例では、糖尿病、脂質異常症など高血圧以外の生活習慣病に対する治療薬や抗血小板薬、冠拡張薬など心血管病に対

表1 対象症例の背景因子

年齢(歳)	66.7±11.6
性別(男/女)	9/4
BMI(kg/m ²)	25.4±2.8
収縮期血圧(mmHg)	147.0±6.1
拡張期血圧(mmHg)	84.1±10.3
心拍数(bpm)	73.5±13.3
高血圧罹患歴(年)	15.7±11.6
合併症	
糖尿病	4(31%)
脂質異常症	6(46%)
高尿酸血症	1(8%)
慢性腎臓病	9(69%)
心血管病	4(31%)

平均±SD, 症例数(%)

表2 対象症例の服用薬剤

薬剤	症例数(%)
降圧薬	
α 遮断薬	3(23%)
β 遮断薬	1(8%)
カルシウム拮抗薬	13(100%)
ARB	13(100%)
糖尿病治療薬	1(8%)
脂質異常症治療薬	4(31%)
抗血小板薬	3(23%)
血管拡張薬	2(15%)

ARB アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬。

する治療薬が投与されていた。試験期間中、これらの併用薬の投与は用量を変えることなく継続された。

表3に各治療期における診察室血圧と脈拍数の推移を示す。ARBとCCBを併用し利尿薬を追加する前の診察室血圧の平均は144/79 mmHgでI度高血圧であったが、TCMあるいはESXの追加投与により収縮期、拡張期とも有意に低下し(TCM -13/-6 mmHg, ESX -15/-7 mmHg)、非高血圧となった。これに伴い脈拍数や体重に有意な変動は認められなかった。図3は各治療期において最終の5-7日に朝および夜に測定した家庭血圧の平均値の比較である。利尿薬追加前のARB, CCB併用時における朝の家庭血圧は144/77 mmHgであったが、TCM追加時には134/75 mmHg(-10/-2 mmHg vs 利尿薬追加前), ESX追加時には134/73 mmHg(-10/-4 mmHg vs 利尿薬追加前)、夜の家庭血圧は利尿薬追加前140/70 mmHg, TCM追加時128/66 mmHg(-12/-4 mmHg vs 利尿薬追加前), ESX追加時131/68 mmHg(-9/-2 mmHg vs 利尿薬追加前)

表3 各治療期における診察室血圧と脈拍数

	ARB+CCB	TCM 併用	ESX 併用
収縮期血圧 (mmHg)	144.2±4.4	130.8±9.5 ^{††}	128.9±12.6 ^{††}
拡張期血圧 (mmHg)	79.1±11.3	72.9±9.5 ^{††}	71.6±11.3 ^{††}
脈拍数 (bpm)	69.7±12.0	70.9±12.5	74.0±12.6
体重 (kg)	65.5±6.0	65.7±6.6	66.1±6.6

ARB アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬, CCB カルシウム拮抗薬, TCM トリクロロメチアジド, ESX エサキセレノン. 平均±SD, ^{††}p<0.001 vs ARB+CCB.

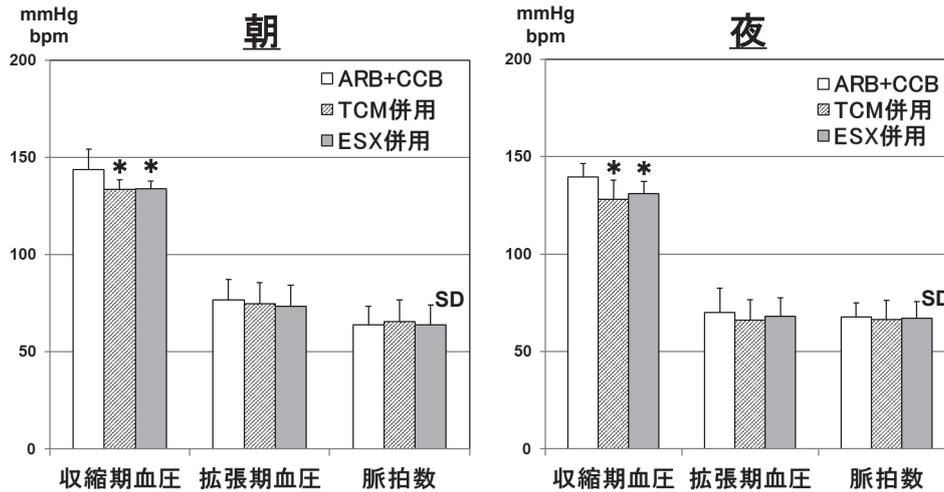


図3 各治療期の最終週における家庭血圧

ARB アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬, CCB カルシウム拮抗薬, TCM トリクロロメチアジド, ESX エサキセレノン. *p<0.05 vs ARB+CCB.

と, TCMあるいはESXの追加投与により朝および夜の家庭血圧のSBPは有意に低下した(TCM:朝p=0.030,夜p=0.021,ESX:朝p=0.034,夜p=0.039).これに対し,TCMあるいはESXの追加投与による家庭血圧のDBPの低下および脈拍数の変化は有意ではなかった.

試験期間中の一般血液検査所見を表4に示すが,血算のデータおよび血清の肝酵素や蛋白のデータに有意な変動は認められなかった.血清電解質については,TCMの追加併用により血清Naが有意に低下し(p=0.013),ESXの追加併用により血清Kが0.2mEq/L上昇した(p=0.042)が,TCMの追加併用により血清Kに有意な変化はなかった.TCMおよびESXの併用により血清クレアチニンが有意に上昇し(TCM p=0.016,ESX p=0.017),TCMは血清尿酸値を上昇させた(p<0.001)が,ESXは血清尿酸値に有意な影響を与えなかった.また,糖代謝や脂質代謝の指標については,TCM,ESXの追加併用により有意な変化は認められなかった.

図4は各治療期における腎障害の指標の比較であるが,TCMあるいはESXの追加投与によりeGFRは有

意に減少した(TCM p=0.023,ESX p=0.07).尿中アルブミン排泄および尿細管の障害を反映する尿中L-FABPはESXにより有意に減少したが(それぞれp=0.035,p=0.032),TCMの追加投与はこれらの指標に有意な影響を与えなかった.

各治療期における酸化ストレスの指標の推移を図5に示す.TCMあるいはESXの追加併用により,活性酸素の代謝物であるd-ROMs,酸化脂質であるMDA-LDLおよび抗酸化能を示すBAPなどの測定値に有意な変化は認められなかった.また,炎症マーカーであるHSCRPは,ESX投与時には有意に低下したが(p=0.036),TCM追加投与時に有意な変化はなかった(図6左).一方,血漿BNPはTCM投与時に有意に低下したが(p=0.042),ESX投与時における変化は有意ではなかった(図6右).

考 察

高血圧治療において心血管イベントの発生を十分に防ぐためには厳格な血圧コントロールが必要であるが,大部分の症例では高血圧の診断や適切な血圧のコントロー

表4 各治療期における一般血液検査所見

	ARB+CCB	TCM 併用	ESX 併用
ヘモグロビン (g/dL)	13.4±2.3	13.6±2.1	13.2±2.2
ヘマトクリット (%)	40.1±5.9	40.4±6.0	39.4±5.7
AST (U/L)	24.9±20.5	25.8±21.4	25.1±14.3
ALT (U/L)	22.4±21.6	22.8±22.3	24.1±18.2
総蛋白 (g/dL)	7.1±0.4	7.2±0.3	7.2±0.4
アルブミン (g/dL)	4.1±0.4	4.3±0.3	4.1±0.4
Na (mEq/L)	140.5±2.1	139.2±2.0*	139.6±2.7
K (mEq/L)	4.3±0.3	4.3±0.5	4.5±0.4*
クレアチニン (mg/dL)	0.85±0.26	0.93±0.32*	0.91±0.28*
尿酸 (mg/dL)	5.5±1.1	6.6±1.3 ^{††}	5.8±1.1
血糖 (mg/dL)	113±25	107±16	112±19
ヘモグロビン A1c (%)	6.0±0.4	6.0±0.4	6.0±0.4
HDL-コレステロール (mg/dL)	53.0±11.7	54.2±13.7	54.9±12.7
LDL-コレステロール (mg/dL)	99.2±30.0	104.9±34.2	107.2±32.3
中性脂肪 (mg/dL)	224±248	259±376	210±176

平均±SD. *p<0.05, ^{††}p<0.001 vs ARB+CCB.

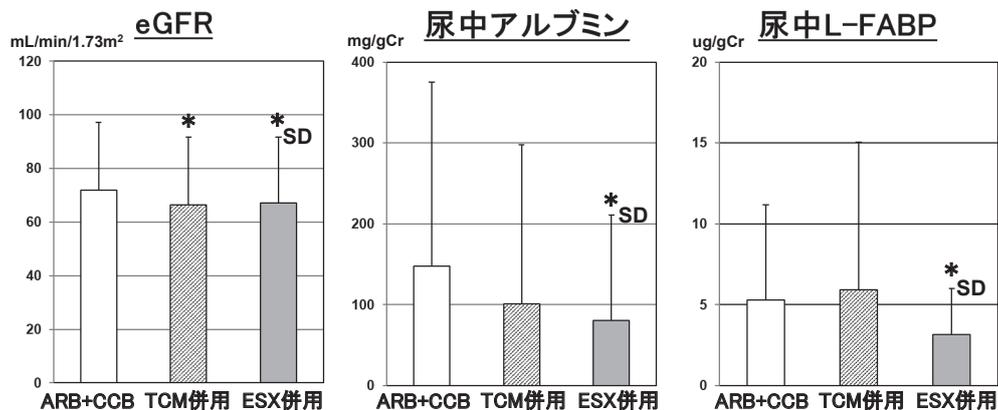


図4 各治療期における腎機能、腎障害の指標

TCM トリクロルメチアジド, ESX エサキセレノン. ARB アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬, CCB カルシウム拮抗薬, TCM トリクロルメチアジド, ESX エサキセレノン. *p<0.05 vs ARB+CCB.

ルが行われていない^{16,17)}. 高血圧治療ガイドライン¹²⁾が推奨する厳格な降圧目標を達成するためには、多くの場合、複数の降圧薬を用いることが必要とされる。降圧薬の併用療法において、TZDやMRAなどの利尿薬の追加はナトリウム排泄を促進し、血管拡張作用を有し末梢血管抵抗を低下させる他のクラスの降圧薬の血圧降下作用を増強するのに効果的である。本研究の結果でも、ARBとCCBで降圧目標に達しない高血圧患者に対し、TCMあるいはESXの追加により診察室血圧とともに

朝と昼の家庭血圧が低下しており、降圧薬の併用療法において利尿薬が診察室および診察室外の血圧のコントロールに有用であると考えられる。

検査データでは、TCMにおいて心室の圧・容量負荷を反映する血漿BNPとともに血清Naが低下しており、ESXではこれらの影響は有意ではなかったことから、Na利尿効果はTCMの方が大きかったと思われる。しかし、血圧の低下は両者で同等であり、ESXによる降圧効果には、ミネラルコルチコイド受容体を遮断するこ

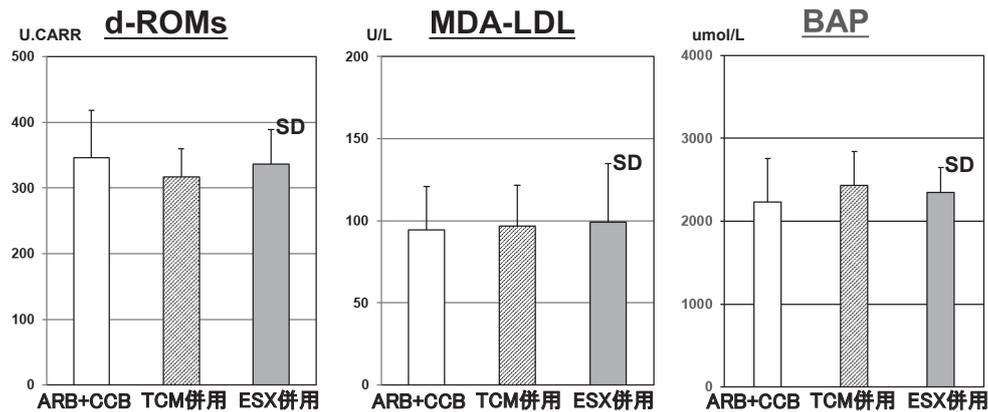


図5 各治療期における酸化ストレスの指標

ARB アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, CCB カルシウム拮抗薬, TCM トリクロルメチアジド, ESX エサキセレン。

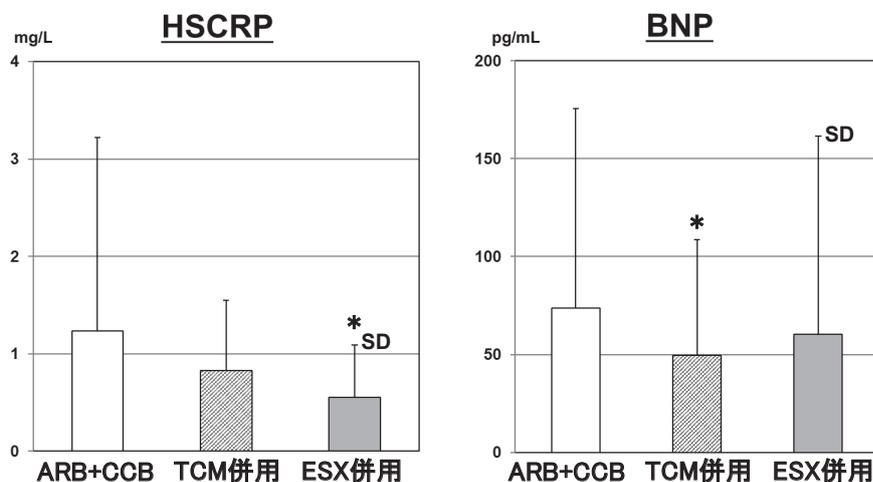


図6 各治療期における血清高感度C反応性タンパク(HSCRP)と血漿脳型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)濃度

ARB アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, CCB カルシウム拮抗薬, TCM トリクロルメチアジド, ESX エサキセレン. * $p < 0.05$ vs ARB+CCB.

とによる血管収縮の抑制など, Na利尿によらない機序が関係する可能性が推測される^{18,19)}.

TZDは, 低カリウム血症, 高尿酸血症, 糖・脂質代謝異常などの副作用をきたすことがあり, これにより心血管疾患の予防効果が減じられることが懸念される。実際, 高齢高血圧患者にクロルタリドンを投与した Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) において, 3.5 mEq/L 以下の低カリウム血症や血清尿酸が 1 mg/dL 以上増加した症例では脳卒中や冠動脈疾患の減少が有意ではなかった^{20,21)}。

一方, TZDとは逆に MRAは血清Kを増加させる。また, 従来MRAとして多く用いられてきたピロノラクトンはステロイド骨格を有し, 女性化乳房や月経障害などの副作用が服薬継続の妨げとなることがある。これに

対し, 本研究で用いたESXは, 非ステロイド型のMRAで, ミネラルコルチコイド受容体に対する選択性が高く, これらの性ホルモン受容体を介する副作用が少ない。高K血症に関しても投与量を漸増すればリスクは少ないことが示されているが, 本研究においても血清Kの上昇は僅かながら有意であり, 特にACE阻害薬やARBなどの降圧薬と併用されるなどの場合においては, 高K血症の発現に注意が必要であると思われる。

また, TZDは, 細胞外液量の減少による腎血流の減少や近位尿細管における尿酸トランスポーターであるNPT4 (sodium-phosphate transporter 4)の阻害による尿酸排泄の抑制など, 副作用として血清尿酸値を増加させる²²⁾。本研究においてもTCMの追加により血清尿酸値が有意に上昇している。MRAも, 利尿薬として用

いられた場合、血清尿酸値を増加させることが示されているが²³⁾、本研究においてはESXによる血清尿酸値の上昇は有意ではなかった。MRAもNa利尿作用により細胞外液量、腎血流を減少させるが、尿細管の尿酸トランスポーターに対する影響は知られておらず、血清尿酸値に及ぼす影響はTZDよりも小さい可能性が推測される。

本研究において腎機能の指標であるeGFRはTCMおよびESXのいずれにおいても低下しており、利尿作用により血液量が減少して腎血流が減少した結果であると考えられる²³⁻²⁵⁾。高血圧患者にACE阻害薬やARBを用いた大規模臨床試験においても糸球体毛細管圧の低下により一時的にGFRが低下しているが、長期的には腎機能が維持されている^{26,27)}。また、糖尿病治療薬であるsodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、尿細管におけるブドウ糖再吸収を抑制してブドウ糖の尿中排泄を促進し、血糖低下作用とともに利尿作用を有するが、糖尿病あるいは非糖尿病患者に対しSGLT2阻害薬を長期投与した臨床研究において、短期的にはeGFRが減少するものの、長期的には血清クレアチニンの倍加や腎代替療法の必要性などの腎アウトカムの発生を抑制することが示されている²⁸⁻³⁰⁾。これらの降圧薬やSGLT2阻害薬を用いた臨床研究においては血圧の低下とともにアルブミン尿が減少しており、糸球体毛細管圧の低下により糸球体硬化の進行が抑制されたことが推定され、腎保護効果を反映していると考えられる。本研究ではESXにおいてアルブミン尿や尿中L-FABPが減少しており、これらの変化が有意でなかったTCMに比べ、糸球体毛細管圧の低下や尿細管障害の抑制など、腎保護の観点からは有利である可能性が推測される。

アルドステロンの主な生理作用は腎臓の尿細管におけるNa再吸収の促進であるが、ミネラルコルチコイド受容体は心臓や血管など腎外の臓器にも存在する^{31,32)}。これらの心血管系のミネラルコルチコイド受容体が持続的に活性化されると、酸化ストレスが生じるとともに炎症が惹起され、組織の線維化やリモデリングなどが起こり、心血管病の基盤となる動脈硬化や心肥大が進展することが想定されている³³⁻³⁶⁾。これに対しMRAは、ミネラルコルチコイド受容体の活性化を遮断することにより、降圧とともに心血管系の臓器に対し保護的な影響を与えることが期待される^{37,38)}。実際に、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が亢進する心不全や心筋梗塞後の症例を対象とした大規模臨床試験において、MRAが心血管イベントや死亡のリスクを減じることが示されており³⁹⁻⁴²⁾、ミネラルコルチコイド受容体の遮断による臓器保護効果が関係した可能性が考えられる。

本研究では治療期間が短いため臓器障害に対する影響を評価することは難しいが、血清HSCRPはTCMよりもESXにおいて低値になり、MRAがアルドステロンに拮抗してミネラルコルチコイド受容体の活性化を抑制することにより心血管系の炎症を抑制し、長期的には動脈硬化や心血管組織のリモデリングなどの臓器障害の進展抑制に有利である可能性が推測される。TCMとESXで酸化ストレスの指標に有意差はなかったが、血中におけるフリーラジカルの半減期は数秒以下であるため、本研究では間接的にその代謝産物を測定しており、どの程度正確に実際の酸化ストレスのレベルを反映しているかは問題がある可能性があると思われる。

また、本研究の限界として、少ない症例数に対し短期間の介入を行っているため、統計学的検出力が十分でなく、試験薬の変更時にウォッシュアウト期間が設けられていないため、前投与薬の残余効果や試験薬同士の相互作用などが試験結果に影響を与えた可能性が考えられる。

結 論

降圧治療において目標血圧を達成するためには複数の降圧薬の併用が必要とされることが多いが、3剤以上を併用する場合には、降圧効果を高める上で、利尿薬を含めるのが効果的である。本研究の成績から、ARBとCCBで降圧が不十分な症例に利尿薬としてTZDあるいはMRAを追加することにより同等の降圧効果が得られるが、MRAの方がTZDよりも血清尿酸値の上昇が少なく、アルブミン尿の減少や炎症の抑制など、長期的な臓器保護効果に優れる可能性が示唆される。

文 献

- 1) Ikeda N, Inoue M, Iso H, et al : Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan : a comparative risk assessment. *PLoS Med* **9** : e1001160, 2012.
- 2) Law MR, Morris JK, Wald NJ : Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease : meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* **338** : b1665, 2009.
- 3) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A : Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* **32** : 2285-2295, 2014.
- 4) Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al : Blood pres-

- sure lowering for prevention of cardiovascular disease and death : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **387** : 957-967, 2016.
- 5) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al : Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* **360** : 1903-1913, 2002.
 - 6) SPRINT Research Group : A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* **373** : 2103-2116, 2015.
 - 7) Sakima A, Satonaka H, Nishida N, et al : Optimal blood pressure targets for patients with hypertension : a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* **42** : 483-495, 2019.
 - 8) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al : 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* **71** : e13-e115, 2018.
 - 9) Williams B, Mancia G, Spiering W, et al : 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension : The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension : The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* **36** : 1953-2041, 2018.
 - 10) Umemura S, Arima H, Arima S, et al : The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* **42** : 1235-1481, 2019.
 - 11) 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.
 - 12) 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 2019 (JSH2019). pp52-53. ライフサイエンス社, 東京, 2019.
 - 13) 日本腎臓学会 : CKD 診療ガイド 2012. pp2-4. 東京医学社, 東京, 2012.
 - 14) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53** : 982-992, 2009.
 - 15) Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, et al : Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med* **143** : 23-30, 2004.
 - 16) Satoh A, Arima H, Ohkubo T, et al : Associations of socioeconomic status with prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a general Japanese population : NIPPON DATA2010. *J Hypertens* **35** : 401-408, 2017.
 - 17) Mori H, Ukai H, Yamamoto H, et al : Current status of antihypertensive prescription and associated blood pressure control in Japan. *Hypertens Res* **29** : 143-151, 2006.
 - 18) Wehling M, Spes CH, Win N, et al : Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* **83** : 3517-3522, 1998.
 - 19) Leopold JA, Dam A, Maron BA, et al : Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med* **13** : 189-197, 2007.
 - 20) 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* **35** : 1025-1130, 2000.
 - 21) 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* **18** : 1149-1154, 2000.
 - 22) Jutabha P, Anzai N, Wempe MF, et al : Apical voltage-driven urate efflux transporter NPT4 in renal proximal tubule. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **30** : 1302-1311, 2011.
 - 23) Takeaki Honda T, Toshihiko Ishimitsu T, Hiroshi Satonaka H, et al : Therapeutic effects of a selective mineralocorticoid receptor blocker as an additional combination antihypertensive drug in hypertensive patients. *Dokkyo Med J* **1** : 226-234, 2022.
 - 24) Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al : Renal outcomes with different fixed-dose combination thera-

- pies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH) : a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* **375** : 1173–1181, 2010.
- 25) Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al : Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria : results of the GUARD study. *Kidney Int* **73** : 1303–1309, 2008.
- 26) Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al : An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* **80** : 282–287, 2011.
- 27) Bakris GL, Weir MR : Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine : is this a cause for concern? *Arch Intern Med* **160** : 685–693, 2000.
- 28) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al : Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **375** : 323–334, 2016.
- 29) Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al : Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes : results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* **6** : 691–704, 2018.
- 30) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al : Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* **383** : 1436–1446, 2020.
- 31) Lombès M, Farman N, Bonvalet JP, et al : Identification and role of aldosterone receptors in the cardiovascular system. *Ann Endocrinol (Paris)* **61** : 41–46, 2000.
- 32) Ohtani T, Ohta M, Yamamoto K, et al : Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure : Beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **292** : R946–R954, 2007.
- 33) Fiebeler A, Luft FC : The mineralocorticoid receptor and oxidative stress. *Heart Fail Rev* **10** : 47–52, 2005.
- 34) Gilbert KC, Brown NJ : Aldosterone and inflammation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **17** : 199–204, 2010.
- 35) Young MJ : Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **17** : 174–180, 2008.
- 36) Brown NJ : Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol* **9** : 459–469, 2013.
- 37) Cleland JGF, Ferreira JP, Mariotoni B, et al : The effect of spironolactone on cardiovascular function and markers of fibrosis in people at increased risk of developing heart failure : the heart 'OMics' in AGEing (HOMAGE) randomized clinical trial. *Eur Heart J* **42** : 684–696, 2021.
- 38) Sun LJ, Sun YN, Shan JP, et al : Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig* **8** : 609–618, 2017.
- 39) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **341** : 709–717, 1999.
- 40) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al : Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* **348** : 1309–1321, 2003.
- 41) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al : Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* **364** : 11–21, 2011.
- 42) Ezekowitz JA, McAlister FA : Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction : a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* **30** : 469–477, 2009.

Therapeutic Effects of Adding Thiazide Diuretic or Mineral Corticoid Receptor Antagonist in Hypertensive Patients Given ARB and Calcium Channel Blocker

Toshihiko Ishimitsu, Takeaki Honda, Akihiro Tojo, Tatemitsu Rai

Department of Nephrology and Hypertension, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan

We compared the addition of a thiazide diuretic (TZD) and a mineral corticoid receptor antagonist (MRA) in 13 hypertensive patients who did not achieve the target blood pressure level with the combination of an angiotensin II receptor blocker (ARB) and a calcium channel blocker (CCB). A randomized crossover study was performed giving 1–2 mg trichlormethiazide (TCM) or 1.25–2.5 mg esaxerenone (ESX) in addition to ARB and CCB combination for 12–16 weeks each. The office blood pressure was comparable between the TCM period (131/73 mmHg) and the ESX period (129/72 mmHg). The morning and the evening home blood pressures were also comparable in the TCM and the ESX periods. As for the laboratory data, serum Na was significantly decreased (-1.2 mEq/L, $p=0.013$) and uric acid was increased ($+1.1$ mg/dL, $p<0.001$) by TCM, while serum K was slightly increased by ESX ($+0.2$ mEq/L, $p=0.042$). The estimated GFR was significantly reduced both by TCM and ESX (66

and 67 vs 72 mL/min/1.73 m², $p=0.023$ and 0.047), however, ESX but not TCM significantly reduced the urinary excretions of albumin (81 vs 148 mg/gCreatinine, $p=0.035$) and liver-type fatty acid binding protein. Reductions in plasma brain natriuretic peptide (BNP) and high-sensitivity C-reactive protein (CRP) were significant in the TCM and the ESX periods, respectively. Circulating markers of oxidative stress such as oxidized LDL and reactive oxygen metabolites were not affected by either TCM or ESX. In the combination drug therapy of hypertension, ESX, as a MRA, has a hypotensive effects comparable to TZD and may have advantage in protecting kidney without raising serum uric acid although care should be taken for the increase in serum K.

Key Words : hypertension, mineral corticoid receptor blocker, thiazide diuretic, renal injury, inflammation