

高血圧の合剤使用時の注意点

東京大学病院検査部講師

下澤 達雄

(聞き手 池脇克則)

ARBの合剤が多く使用されるようになりましたが、利尿薬との合剤は男性では尿酸値が高くなる傾向が見られます。継続投与、他剤に変更もしくは高尿酸血症治療剤との併用など、その際の対応をご教示ください。

<北海道開業医>

池脇 最近は合剤をよく使うようになりました。これは日本でも繁用されているという状況なのでしょうか。

下澤 だいぶ増えてきたと思います。特に、レニン・アンジオテンシン系阻害薬、ARBと利尿薬の合剤、それからCa拮抗薬（CCB）との合剤、この2つがだいぶ使われるようになってきて、血圧のコントロールもよくなってきたのではないかと考えております。

池脇 確かにARBに少量の利尿薬と、ARBにCCBという大きく2つがあって、このあたり、すべてを先生に網羅していただくにはとても時間が足りませんので、基本的にはARBと利尿薬合剤のメリット、あるいは質問にあるようなデメリットに関して先生に解説をいただきたいのですが、そもそも

ARBと利尿薬というのは補完的な作用があるといわれていますけれども、具体的にはどうなのでしょう。

下澤 特に利尿薬から使った場合には、反射的にレニン・アンジオテンシン系が亢進しますから、そこにレニン・アンジオテンシン系の抑制薬を加えるというのはpathophysiological、病態生理学的にも理にかなっていません。また、ARBから使ってアンジオテンシンⅡをブロックしている場合には、体液量をコントロールするうえで利尿薬を一緒に使うというのは、理にかなっている組み合わせだと思います。特に、日本人ですと塩分摂取量が多く、食塩感受性、塩に弱い体という方が多いので、利尿薬は非常に有効な手段だと思っています。

池脇 エビデンスの話をしたいのですけれども、欧米のARB等々の介入試験を見ると、そこには比較的多くの試験ですでに利尿薬が併用されていますね。

下澤 ご指摘のとおりです。食塩摂取量が必ずしも多くない欧米、そして塩に比較的強い体質の白人を対象にした臨床試験でも、多い試験では8～9割の患者さんたちが利尿薬を併用して、そして初めてあの効果が出ているという研究結果もよく見受けられます。

池脇 私の知るかぎりでも、たしかLIFEという試験は、いわゆるARBの介入試験のように見えますけれども、ARB+利尿薬のエビデンスといってもいいような。

下澤 先生のおっしゃるとおりで、ARB+利尿薬と、ARBを使わないで、利尿薬とCa拮抗薬でいったときにどうだったかという試験と言っても過言ではないかと思います。一方、日本で行われた臨床試験ではまだまだ利尿薬の使用頻度が非常に少なく、約1割の患者さんぐらいしか利尿薬が併用されていないというのが現状で、もうちょっと利尿薬を使うと、より血圧のコントロールがしやすいのではないかなということ、私はふだん感じております。

池脇 以前から利尿薬というのは糖代謝、脂質代謝、尿酸に関しても、副作用を懸念する向きが強かったと思う

のですけれども、このあたりは。

下澤 1959年に利尿薬が使われるようになった当初は、サイアザイドを50mgという大用量で治療していましたから、どうしてもカリウムが下がってしまふ、耐糖能低下、コレステロールが上がってくるといったような副作用や、尿酸が上がってくるといった副作用が指摘されていたと思います。ただ、現在ではARBとの合剤を使うことが多くなり、利尿薬の投与量は単剤で治療していたころの1/4量という量まで減っていますので、かなり副作用は減っていると考えられます。

特にARBと一緒に使いますと、カリウムの低下作用はマスクされます。しかし、質問でいただいたように、尿酸の問題はまだ残っているのです。一部ARBで尿酸排泄作用があるものがあるのですが、それほど上げないという薬はありますけれども、決して強力に下げるといえる薬ではありませんので、そこは気をつけていかなければいけないだろうと思います。それが利尿薬とARBの合剤を使ったときのデメリットだと思います。

池脇 少し話を戻して、当初は比較的大量の利尿薬に関しての代謝上のデメリットがあった。最近は合剤も含めて非常に少量の利尿薬で、個人によっては副作用が出る方もいらっしゃるかもしれませんが、全体として見た場合に、少量の利尿薬を、5年、10

年、あるいはそれ以上長期にわたって内服していく。そういう長期での利尿薬の副作用が臨床的にデメリットになりうるかどうか。このあたりは。

下澤 大規模試験も5年程度の観察なので、十分なデータがあるわけではありません。疫学調査では耐糖能低下や尿酸が高い患者さんたちは確かに心血管イベントが多いということがいわれているのですけれども、特に利尿薬を使ってしまっ上がってきた尿酸は心血管イベントのリスクになるか不明です。もちろん痛風発作を起こしてしまえばこれは問題だと思いますが、痛風を起こさない程度であれば、それほど大きな問題にならないのではないかと思います。

池脇 確かに尿酸の場合は、現時点では痛風に対しての危険因子としては確立していますけれども、心血管疾患に対してのエビデンスに関しては、まだちょっと欠けているところがありますね。

下澤 そうですね。

池脇 ARBと利尿薬の合剤を使って、特に男性で尿酸値が高くなる傾向がある。その際に、このまま続けるのか、あるいは薬剤を変更するのか、あるいは尿酸を下げる薬を併用するか、そのあたりはどういうふうにお考えでしょうか。

下澤 もともとベースラインがどれぐらいにあったかということも重要で

すけれども、尿酸あるいは痛風のガイドラインなどを見ても、7を超えてきたら危険で、8を超えた場合にはすでに臓器障害の合併症ありと分類されます。つまり、8を超えた高血圧の患者さんは合併症ありになりますので、やはり薬物介入、あるいは利尿薬をさらに減らすとか、何か別な方法を考える必要があるのではないかと思います。

池脇 他剤に変更する、この他剤というのはほかの合剤のことを言われているのか、ちょっとはっきりしないのですけれども、患者さんの血圧コントロールが比較的ついていて、尿酸だけのために薬を変えることによって血圧が不安定になるというリスクもありますね。

下澤 そうですね。そこはトレードオフがあります。血圧は非常に重要な因子ですので、薬をやめて血圧が上がってしまうようであれば、特に利尿薬が効く食塩感受性の患者さんにおいては、血圧の不十分なコントロールは非常に危険なので、注意して診ていかなければいけないと思います。利尿薬は徐々に減らしていくとか、例えば利尿薬を2日に一度の投与にしてみるとか、同時に栄養士さんの減塩指導と一緒にやってもらうとか、そういう多方面からのアプローチが必要になってくるのではないかと思います。

あるいは、利尿薬の中でも、サイア

ザイドはどうしても尿酸が上がってしまいますけれども、カリウム保持性の利尿薬になれば尿酸は上がらないので、そういったものを少量加えてみる。2つ組み合わせるといことも、サイアザイドを少量、抗アルドステロン薬あるいはカリウム保持性利尿薬を少量という組み合わせで、なるべくナトリウムを体の中にためないようにするといったような工夫も必要なのではないかと思えます。

池脇 確認ですが、薬剤を変える、あるいは利尿薬の量を減らす、隔日にするとおっしゃったのは、いったん合剤をストップしてから、ARBと利尿薬を別々に処方して、利尿薬の頻度を減らすというような意味ですか。

下澤 そういう場合もありますし、合剤と、ももとのARBと、1日おきにのんでもらう、そうすると利尿薬は1日おきになります。そういう方法もあると思えます。

池脇 尿酸低下薬を併用するという場合には、どういうタイプの尿酸低下薬を使うのでしょうか。

下澤 高血圧の患者さんにおいては、圧倒的に尿酸排泄低下型の方が多いのです。ですので、僕は比較的排泄促進薬を使うことが多いです。尿中の尿酸を測って、尿酸のクリアランス、あるいはクレアチンクリアランスで割った比を計算して、そこを目安にして、8未満の場合には尿酸排泄薬、8を超

えるようであれば、これは産生過剰型なので産生抑制薬といったものも考えます。

池脇 尿酸に関して詳細に説明していただきました。ARBと利尿薬の合剤といったときに、ほかにも留意しなければいけないような副作用はありますか。

下澤 2013年の夏は全国的に暑かったのですけれども、こういう場合に、特に高齢の患者さんでは、汗をかいて脱水になってしまいやすいです。さらにARBと利尿薬を使っていると、どうしても低ナトリウム血症、あるいは急激な腎機能障害を起こしやすくなります。ですので、夏の暑いとき、ARBと利尿薬の合剤を不注意に継続投与してしまいますと、非常に危険なことがあるので、注意深い診療が必要になってきます。

池脇 家庭血圧の値、あるいは採血時のナトリウムの値、具体的にはどういうふうにして対応されますか。

下澤 私は家庭血圧に加え、起立時の血圧を測ったりして、起立性低血圧があった場合、あるいは血液検査ができればナトリウムを測って、尿中のナトリウムと一緒に測ってみて、尿中のナトリウムが極端に減っていて、かつ血中のナトリウム濃度が下がっているような場合ですと、脱水と診断し、利尿薬を中止し、時にはナトリウムの補給を行います。

池脇 特に日本の場合には高齢者が多いですので、夏場の低血圧は留意する必要があるということですね。

下澤 はい。

池脇 最後に、治療抵抗性の高血圧というものもありまして、ARB、利尿薬、CCBの3つを使いなさいということなのですが、そこで合剤を入れるという場合には、どの合剤を入れるのでしょうか。

下澤 個人的にはARBとCa拮抗薬との合剤を入れておいて、利尿薬は追加・中止がしやすいように別に処方していることが多いです。やはり夏、やめなければいけなかったり、2日に一度にしなければいけなかったりというときに、なるべく服薬が簡単になるように、利尿薬は単独で出すという工夫をしています。

池脇 ありがとうございます。