

Selected Papers

腎臓領域

阿部 雅紀 日本大学医学部腎臓高血圧内分泌内科准教授

治療抵抗性高血圧に対する スピロラクトン追加の有効性

Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2) ; a randomised, double-blind, crossover trial.
Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.
Lancet **386** : 2059-2068, 2015

要約

スピロラクトンは通常の降圧治療を受けている治療抵抗性高血圧患者への追加薬剤として効果を発揮するかどうか、PATHWAY-2試験で検証された。国際的なガイドラインでは、3つの推奨薬剤(ACE阻害薬/ARB, Ca拮抗薬, サイアザイド系利尿薬)の最大耐用量による治療でも目標血圧に到達できない場合を治療抵抗性高血圧と定義している。これまで、スピロラクトンが治療抵抗性高血圧に有効であることがメタ解析で示唆されているが、既存のエビデンスの質は低いとされ、他の降圧薬と比較した試験はこれまでになかった。PATHWAY-2試験は、治療抵抗性高血圧の多くは過度のNa貯留によって引き起こされ、スピロラクトンは利尿薬以外の薬剤を追加するよりも降圧に有効である、との仮説を検証する目的で行われた。

対象は年齢18~79歳、最大耐用量の3剤併用療法(ACE阻害薬/ARB+Ca拮抗薬+サイアザイド系利尿薬)を3ヵ月以上内服しても座位収縮期血圧 ≥ 140 mmHg(糖尿病患者の場合 ≥ 135 mmHg)、家庭収縮期血圧(4日で18回測定) ≥ 130 mmHgの患者314例である。

これらの患者は、ベースライン時に投与されていた3種類の降圧薬に加え①スピロラクトン(25~50mg)、②ビソプロロール(5~10mg)、③ドキサゾシン徐放製剤(4~8mg)、④プラセボの1日1回投与をクロス

オーバーであらかじめ決められた順にローテートされるように無作為に割り付けられた。各薬剤は12週間の投与で、最初の6週間は低用量で開始し、その後の6週間は倍量に増量し、wash out期間は設けず試験期間はプラセボ期間を含め1年であった。

ベースラインの平均年齢は 61.4 ± 9.6 歳、男性が69%で、家庭血圧は収縮期が 147.6 ± 13.2 mmHg、拡張期が 84.2 ± 10.9 mmHg、心拍数は 73.3 ± 9.9 /分、診察室血圧は 157.0 ± 14.3 mmHg、 90 ± 1.5 mmHg、心拍数は 77.2 ± 12.2 /分であった。314例をintention-to-treat集団とし、285例がスピロラクトン、282例がドキサゾシン、285例がビソプロロール、274例がプラセボの投与を受け、全治療を完遂したのは230例であった。

その結果、スピロラクトン投与により12週間平均で家庭収縮期血圧をベースラインから12.8mmHg低下させ、高用量期の最終来院時には14.4mmHgの低下が認められていた。また、スピロラクトンは平均家庭収縮期血圧をプラセボよりも8.70mmHg低下させ、有意差が認められた($p < 0.0001$)。さらに、ドキサゾシン投与に比して4.03mmHg、ビソプロロール投与に比して4.48mmHg有意な低下が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。スピロラクトンの降圧効果は前投薬の種類に関わらず25mg投与群よりも50mg投与群でさらに3.86mmHg大きく、68.9%の患者が目標血圧(家庭収縮期血圧 < 135 mmHg)を達成した。