

CITATION: Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD003824. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.pub2  
CRG名: Cochrane Hypertension Group

## [最新版\(英語版\)はこちら](#)

英語版最終改訂年月: 15 APR 2014  
Clib issue No.; N/U: 2014 Issue 5; New

## アブストラクト

**背景:** 高血圧は、修正可能な心血管系リスク因子である。低用量サイアザイド系薬剤は死亡および心血管系疾患を抑制することが示されているが、同薬剤の降圧に対する用量関連効果は、厳密なシステマティック・レビューの対象となることがなかった。サイアザイド系薬剤クラス内の個々の薬剤の降圧効果および有害作用に差があるかどうかは明らかにされていない。

**目的:** 本態性高血圧患者の治療においてサイアザイド系利尿薬による収縮期および/または拡張期血圧の低下は、用量に関連しているかをプラセボのコントロールと比べて評価すること。副次アウトカムには、患者が脱落したり、血中カリウム、尿酸、クレアチニン、グルコース、脂質に対する生化学的有害作用が引き起こされたりすることが用量に関連しているかが含まれた。

**検索戦略:** Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2014、第1号)、Ovid MEDLINE (1946年～2014年2月)、Ovid EMBASE (1974年～2014年2月)、ClinicalTrials.gov.を検索した。

**選択基準:** 本態性高血圧成人患者の治療において固定用量サイアザイド系利尿薬単剤療法とプラセボを3～12週間比較した二重盲検、ランダム化比較試験(RCT)を選択した。

**データ収集と分析:** 2名のレビューアが、個別に論文をスクリーニングし、試験の適格性を評価し、データを抽出してバイアスリスクを判定した。連続変数については平均差(MD)を用いてデータを統合し、二値アウトカムについては相対リスク比(RR)とその95%信頼区間(CI)を算出した。

**主な結果:** 平均8週間にわたり治療を受けた参加者11,282例において、6種類のサイアザイド系利尿薬の用量関連トラフ血圧低下効果を評価した、60件のランダム化二重盲検試験を選択した。参加者の平均年齢は55歳であり、ベースライン時の血圧は158/99 mmHgであった。ヒドロクロロサイアザイド、クロルサリドン、インダパミドについては十分な降圧効果データが得られた。選択した試験の54件(90%)はバイアスリスクが不明確または高く、結果の一部に対する信頼性に影響を及ぼすと判断された。

ベースライン時血圧が155/100 mmHgであった33件の試験では、ヒドロクロロサイアザイドにより、用量増加に伴って血圧が低下し、6.25、12.5、25、50 mg/日の用量で、プラセボと比べてそれぞれ、4 mmHg(95%CI 2～6、中等度の質のエビデンス)/2 mmHg(95%CI 1～4、中等度の質のエビデンス)、6 mmHg(95%CI 5～7、質の高いエビデンス)/3 mmHg(95%CI 3～4、質の高いエビデンス)、8 mmHg(95%CI 7～9、質の高いエビデンス)/3 mmHg(95%CI 3～4、質の高いエビデンス)、11 mmHg(95%CI 6～15、質の低いエビデンス)/5 mmHg(95%CI 3～7、質の低いエビデンス)血圧が低下した。

用量の直接比較では、ベンドロフルアジド、クロルサリドン、シクロペンチアジド、メトラゾン、インダパミドなど、RCTデータが得られている他のサイアザイド系薬剤のいずれからでも、降圧効果の用量依存性を示すエビデンスは

ベースライン時血圧が163/88 mmHgであった7件の試験では、用量12.5～75 mg/日のクロルサリドンにより、平均血圧がプラセボよりも12.0 mmHg(95%CI 10～14、質の低いエビデンス)/4 mmHg (95%CI 3～5、質の低いエビデンス)低下した。

ベースライン時血圧が161/98 mmHgであった10件の試験では、用量1.0～5.0 mg/日のインダパミドにより、平均血圧がプラセボよりも9 mmHg(95%CI 7～10、質の低いエビデンス)/4 mmHg (95%CI 3～5、質の低いエビデンス)低下した。

さまざまなサイアザイド系薬剤の最大の降圧効果は同等と判断された。全体として、サイアザイド系薬剤により、平均血圧がプラセボよりも9 mmHg(95%CI 9～ 10、質の高いエビデンス)/4 mmHg(95%CI 3～4、質の高いエビデンス)低下した。

サイアザイド系薬剤クラスは、拡張期血圧よりも収縮期血圧のほうに大きな効果を及ぼすため、脈圧を4～6 mmHg低下させるが、これはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)、レニン阻害薬にみられる3 mmHg、および非選択的β遮断薬にみられる2 mmHgよりも大きい。本稿は、今回のレビューと同様の選択/除外基準を用いてACE阻害薬、ARB、レニン阻害薬とプラセボを比較した、他のコクラン・レビューにみられる結果の非公式な間接比較に基づいている。

サイアザイド系薬剤は、カリウム濃度を低下させ、尿酸ならびに総コレステロールおよびトリグリセリドを増加させた。これらの効果は用量に関連しており、ヒドロクロロサイアザイドで最も小さかった。クロルタリドンは血清グルコースを増加させたが、このエビデンスは他のサイアザイド系薬剤については不明確であった。代謝データはバイアスリスクが高かった。本レビューでは、有害作用による脱落の報告でバイアスリスクが高かったため、これらの薬剤の有害作用の良好な評価は得られなかった。

**レビューアの結論:**本システマティック・レビューでは、ヒドロクロロサイアザイドが、用量に関連して降圧効果を有することが示されている。用量範囲6.25、12.5、25、50 mg/日の平均降圧効果はそれぞれ、4/2 mmHg、6/3 mmHg、8/3 mmHg、11/5 mmHgであった。他のサイアザイド系薬剤については、検討した最低用量で血圧が最大限に低下し、それ以上用量を増加させてもさらなる降圧効果は認められなかった。サイアザイド系薬剤は、拡張期血圧よりも収縮期血圧に対する効果が大きいため、脈圧を4～6 mmHg低下させる。この効果は、同様の選択/除外基準を用いてACE阻害薬、ARBおよびレニン阻害薬、非選択的β遮断薬の降圧薬クラスとプラセボを比較した、他のコクラン・レビューに示されているこれらの降圧薬で得られる脈圧低下量である平均3 mmHg、および非選択的β遮断薬による2 mmHgよりも大きい。

サイアザイド系薬剤は、これらの短期臨床試験において有害作用による脱落を増加させないが、そのアウトカムのバイアスリスクは高いことが認められる。サイアザイド系薬剤は、カリウム濃度を低下させ、尿酸ならびに総コレステロールおよびトリグリセリドを増加させた。

## 平易な要約(Plain language summary)

### 高血圧治療におけるサイアザイド系利尿薬

サイアザイド系利尿薬は、死亡、脳卒中、心臓発作を有意に抑制するため、高血圧のファーストライン治療として推奨されることの多い薬剤クラスです。このクラスには、ベンドロフルアザイド、クロルタリドン、シクロペンチアジド、ヒドロクロロサイアザイド、インダパミド、メトラゾンが含まれます。この薬剤クラスがどれくらい血圧を低下させるか、およびクラス内の個々の薬剤に差があるかどうかを検討しました。この疑問を評価した試験をすべて明らかにするため、入手可能な科学論文を検索しました。2014年2月までのデータを本レビューに選択しました。

平均年齢55歳で血圧140/90 mmHg(平均血圧158/99 mmHg)を超える成人参加者11,282例(男性53%、女性47%)を、6種類のサイアザイド系利尿薬またはプラセボを平均8週間にわたり投与する群にランダム

に割り付けた、60件の試験が明らかにされまcopy。試験の大部分(82%)は2000年以前に発表され、有害作用 Care  
用データのバイアスリスクが高いことが明らかにされています。大部分の試験で併存疾患は報告されていません  
でした。降圧効果は軽微でした。サイアザイド系利尿薬は、最高血圧(収縮期血圧と呼ばれます)が9ポイント、最  
低血圧(拡張期血圧と呼ばれます)が4ポイント低下しました。さまざまなサイアザイド系利尿薬は、降圧効果が同  
等ですが、他の降圧薬に比べ収縮期血圧をより低下させました。

本レビューでは、すべてのサイアザイド系利尿薬の短期的有害作用に関する根拠のある推定値を示すことはでき  
ませんでした。これは、サイアザイド系利尿薬の代謝に対する効果(血中カリウム、尿酸、クレアチニン、グルコー  
ス、総コレステロール、低比重コレステロール、トリグリセリド)および薬剤の有害作用のため試験を脱落した参加  
者数について不完全な情報しか得られなかったためです。

(監訳 澤村 匡史)

翻訳公開日: 2015年 8月11日

ご注意: この日本語訳は、臨床医、疫学研究者などによる翻訳のチェックを受けて公開していますが、訳語の間違いなどお気づきの点がございましたら、Minds事務局まで  
ご連絡ください。なお、コクラン・ライブラリは年12回改訂版が発行されます。Mindsでは最新版の日本語訳を掲載するよう努めておりますが、編集作業に伴うタイム・ラグが  
生じている場合もあります。ご利用に際しては、最新版(英語版)の内容をご確認ください。