

# 透析患者の高血圧の薬物治療について

鈴木洋通

埼玉医科大学 腎臓内科

key words : ドライ・ウエイト, Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬, AII 受容体拮抗薬

## 要 旨

透析患者の高血圧の問題は多くの論文で述べられているが、まず高血圧の定義が不十分であること、降圧薬に関しても十分な EBM がないことなどより明確な結論が出されていない。しかしまずドライ・ウエイトもしくは、体重の管理を充分に行うことによって血圧を下降させることが可能であるという意見もある。ここでは、主として、降圧薬の使用について、いくつかの論文を参考として述べた。Ca 拮抗薬の有用性と、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の臓器保護作用について、とくに強調した。

## はじめに

透析患者の降圧治療に関しては一般の高血圧と異なりガイドラインはつくられていないのが現状である。それは透析患者が若年から高齢者まで比較的幅広い年齢層にわたっていることと、また透析年数や原病が様々であり、一定の基準を決めにくい面もある<sup>1-5)</sup>。そこで、ここでは EBM (evidence-based medicine) とややかけ離れた小生の経験を中心とした治療法について述べていきたい。

## 1 どのような降圧薬を用いるか

現在市販されている降圧薬は、利尿薬、 $\beta$  遮断薬、 $\alpha_1$  遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、AII 受容体拮抗薬、中枢作動薬がある。透析を受けていることより

利尿薬は通常使われない。これらの中で Ca 拮抗薬が本邦では多く用いられており、透析患者でも同様な傾向が認められている。

### 1) Ca 拮抗薬は透析患者の心血管系病変を防ぐことができるか

Ca 拮抗薬は、一時降圧効果はあるが交感神経系を亢進させ反射性頻脈を起こすことより、心血管系障害をむしろ起こしやすくすることから降圧薬としては適さない可能性が指摘された<sup>6)</sup>。しかしその後の大規模臨床試験の成績をまとめたメタアナリシスでは脳卒中の予防に効果が認められることが示された<sup>7)</sup>が、心血管系疾患に関しては必ずしもその有用性は証明されていない。Ca 拮抗薬はさらに腎疾患ではその進展阻止効果は少なくとも大規模臨床試験では証明されていない。しかし透析患者においては、腎障害の進展阻止効果について議論する必要はないので、いかに心血管系疾患を予防する“力”があるかないかを問題にすべきである。

Ca 拮抗薬の有用性について、明確に大規模臨床試験が行われてはいないので、評価は難しいが、Kestenbaum ら<sup>8)</sup>は Ca 拮抗薬の有用性について、United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II を用いて、4,065 名の透析患者について検討した。そのうちデータとして用いられたのは 3,716 名 (91.4%) である。

まず降圧薬についてみると、Ca 拮抗薬を使用

しているのは全体の 51.2% (1,902 名) で、非使用群 1,814 名とほぼ対比できる数になっていた。両群間で様々なデータをみるとほとんど差がなく、さらに ACE 阻害薬や  $\beta$  遮断薬の使用頻度も Ca 拮抗薬使用群で 23.4% (446 名) と 19.6% (372 名) に対し、Ca 拮抗薬非使用群で 22.8% (413 名) と 15.9% (289 名) とほとんど差異を認めなかった。

Ca 拮抗薬を四つのクラスとさらにその組み合わせでみると、ニフェジピン (Class I) が 9.5%、Class II (本邦でのいわゆる長時間作用型 Ca 拮抗薬) が 31.3%、ジルチアゼム (ヘルベッサ) (Class III) が 9.8%、ベラパミル (ワソラン) (Class III) 2.0% であり、主流は Class II に属する長時間作用型 Ca 拮抗薬で全体では 60% 近くになっている。しかし ACE 阻害薬、 $\beta$  遮断薬、アスピリンの使用は全体の死亡率には有意な影響を与えなかった。しかし Ca 拮抗薬使用群は総死亡において相対危険率で 0.771 (信頼区間: 0.69~0.90) と有意に減少させることが示された。

もちろんこの研究において、年齢、アルブミン、糖尿病、心血管系疾患の既往の有無、人種は総死亡率に有意な影響を与えていることは言うまでもない。さらにこの研究では、透析前の収縮期血圧が 130 mmHg 以下あるいは 160 mmHg 以上、拡張期血圧が 60 mmHg 以下あるいは 90 mmHg 以上では死亡率が増加することが示されている。

Ca 拮抗薬は心血管系疾患の危険率を 26% 減少 (信頼区間: 0.60~0.91) ( $P < 0.001$ ) させ、さらにジヒドロピリジン系では 38% 減少 (信頼区間: 0.42~0.90) ( $P < 0.001$ ) させている。このような血圧のいわゆる U カーブ減少は以前にも報告されている<sup>9)</sup>。さらに興味のあることには、Ca 拮抗薬は、心血管系の既往のあるものに対しては、32% 危険率を減少 (信頼区間: 0.53~0.087) ( $P < 0.001$ ) させている。これらのことは、従来の一一般の高血圧患者を中心に行われた大規模臨床試験では Ca 拮抗薬は心血管系疾患を減少させないとする結果<sup>7)</sup>とやや異なっている印象がある。何故透析患者で Ca 拮抗薬が有効なのかを少し検討しておく必要がある。

はじめにも述べたように、Ca 拮抗薬が心血管系病変に余りよい影響を与えない理由として、強い血管拡張の結果、交感神経系を賦活化し、頻脈などをひき起こすことが最大の理由とされてきた。透析患者ではほ

とんどが無尿のため利尿による降圧をもたらすことは難しい。したがって血圧を下降させるには、少なくとも容量を透析によりとり去る<sup>10)</sup>か血管拡張を起こして血圧を下降させるかであることより、Ca 拮抗薬の透析患者での有用性が生じてくるものと考えられる。さらに透析患者では常に容量が過剰な状態が続いていることより、この血管拡張による降圧がより有効であると考えられる。

## 2) レニン・アンジオテンシン (R-A) 系抑制薬は有効か

透析患者で R-A 系がどのような役割を果たしているかについてはいくつかの議論があるが<sup>11~13)</sup>、容量過剰に対して、R-A 系は十分には抑制されていないと考えるのが重要である。すなわち、レニンの合成分泌の主たる調節は、灌流圧=血圧の変動によって行われている可能性が高いからである。したがって透析患者での R-A 系抑制薬の一つの目標は血圧の変動を抑制すること、もう一つは臓器障害を抑制すること、この二つに集約して考えるとよいのではと思われる。

まず血圧の変動の抑制<sup>14)</sup>であるが、R-A 系抑制薬が血圧の変動性に影響を与えている可能性について透析患者で検討した成績は少ない。しかし透析患者でも R-A 系抑制薬は透析患者での血圧変動性を抑制する可能性はある。R-A 系抑制薬が臓器保護に働いている可能性は多くの研究で示されている<sup>15~20)</sup>。これについては、ここでは最近私共の行った研究成果について発表したい。

私共は糖尿病性腎症患者で左心室肥大のある患者に ACE 阻害薬、AII 受容体拮抗薬、あるいはその併用効果について検討した。その結果は ACE 阻害薬、AII 受容体拮抗薬はともに左心室肥大を退縮することが認められた。そこでさらに ACE 阻害薬あるいは AII 受容体拮抗薬で左心室肥大の退縮しえなかった患者に対して、相手方を加えることで、その左心室肥大におよぼす影響を検討した。その結果は一方では肥大が退縮しなかった患者の約半数が併用することにより左心室肥大の退縮することを認めた。

以上より慢性腎不全や糖尿病性腎症で報告されている ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬の併用療法の有用性が透析患者の左心室肥大を退縮させるということが示されたことになる。

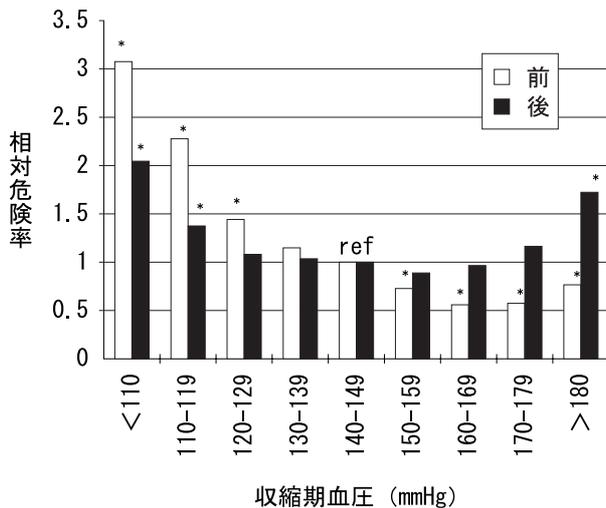


図1 血液透析患者の透析前後での収縮期血圧による心血管系疾患を含む死亡の相対危険率  
(文献9より)

### 3) $\alpha_1\beta$ 遮断薬の有用性

$\alpha_1\beta$  遮断薬が心筋梗塞の再発予防や心不全において効果のあることが示されており、腎障害を有する患者でも使用できる可能性が示されている。透析患者での報告は比較的少ないが、左心室肥大を有している患者では交感神経系の亢進が潜在的にあること<sup>21, 22</sup>より有用であると考えられる。

## 2 今後の方向性

透析患者の降圧治療において重要なことはまず至適体重の維持に努めることであるが、透析患者の高齢化、医療技術や薬物治療の進歩により心血管系の合併症を有する患者が急速に増加している。そのような時代においては当然のことではあるが、薬物によるコントロール、臓器障害の予防が重要な課題となってくる。

そこで私の提案としては、長時間作用型のCa拮抗薬にAII受容体拮抗薬を併用し、さらに必要であれば、 $\alpha_1\beta$ 遮断薬や $\alpha_1$ 遮断薬、時に中枢作動薬を使用して血圧を適正に保つことが大切であると考えている。もう一つ着目しているのが抗アルドステロン薬である。透析患者においては、しばしば高K血症があることより、高アルドステロン血症患者が多くみられる。そのような患者が必ずしも臓器障害を有しているとはかぎらないが、アルドステロンによる線維化が生じている可能性もある。そのような症例に対して抗アルドステロン系の有用性が検討される日は近いと考えられる。

## 3 降圧目標について

透析患者のどの血圧をもってどこまでを高血圧とするかについては十分な検討は行われていない。一つの参考になるものとして、Zagerら<sup>9)</sup>の成績(図1)がある。この図をみるとわかるように透析患者においては血圧は高過ぎてもまた低過ぎてもよくないことがわかる。透析前の収縮期血圧を140~160 mmHg前後にするのが適切であると考えられる。また脈圧についても最近論じられているが<sup>17, 23)</sup>、十分な介入試験が行われていないので、不明である。

## 文 献

- 1) Mailloux LU: Hypertension in the dialysis patient. *Am J Kidney Dis*, 34(2); 359, 1999.
- 2) Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J: Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int*, 58(5); 2147, 2000.
- 3) Salem MM: Treatment of hypertension in the hemodialysis patient: beneficial or not? *Curr Hypertens Rep*, 2(5); 441, 2000.
- 4) Rahman M, Smith MC: Hypertension in hemodialysis patients. *Curr Hypertens Rep*, 3(6); 496, 2001.
- 5) Agarwal R, Lewis RR: Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 60(5); 1982, 2001.
- 6) Pahor M, Psaty B, Alderman M, et al.: Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 356; 1949, 2000.
- 7) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration et al.: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 356; 1955, 2000.
- 8) Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, et al.: Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 61(6); 2157, 2002.
- 9) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al.: "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc*. *Kidney Int*, 54(2); 561, 1998.
- 10) Stiller S, Bonnie-Schorn E, Grassmann A, et al.: A critical review of sodium profiling for hemodialysis. *Semin Dial*, 14(5); 337, 2001.

- 11) Tepel M, van der Giet M, Zidek W: Efficacy and tolerability of angiotensin II type 1 receptor antagonists in dialysis patients using AN 69 dialysis membranes. *Kidney Blood Press Res*, 24(1); 71, 2001.
- 12) Bommer J: Attaining long-term survival when treating diabetic patients with ESRD by hemodialysis. *Adv Ren Replace Ther*, 8(1); 13, 2001.
- 13) Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al.: ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 40(5); 1023, 2002.
- 14) Peixoto AJ, White WB: Ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal disease: technical aspects and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 11(5); 507, 2002.
- 15) Cannella G, Paoletti E, Ravera G, et al.: Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int*, 58(1); 260, 2000.
- 16) Paoletti E, Cassottana P, Bellino D, et al.: Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis*, 40(4); 728, 2002.
- 17) Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al.: Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*, 287(12); 1548, 2002.
- 18) Higashiuesato Y, Tana T, Tozawa M, et al.: Angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism and survival in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 58(5); 370, 2002.
- 19) Hampl H, Sternberg C, Berweck S, et al.: Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients is possible. *Clin Nephrol*, 58(Suppl 1); S73, 2002.
- 20) Fagugli RM, Quintaliani G, Pasini P, et al.: Blunted nocturnal blood pressure decrease and left-ventricular mass in hypertensive hemodialysis patients. *Nephron*, 91(1); 79, 2002.
- 21) Boero R, Pignataro A, Ferro M, et al.: Sympathetic nervous system and chronic renal failure. *Clin Exp Hypertens*, 23(1-2); 69, 2001.
- 22) Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al.: Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*, 106(15); 1974, 2002.
- 23) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al.: Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 61; 717, 2002.