

[公募助成論文]

わが国の慢性血液透析患者の高血圧 コントロール状況と生命予後に及ぼす影響

井関邦敏

琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部

key words : 血液透析, 高血圧, レニン・アンジオテンシン系抑制薬, 予後

要 旨

日本透析医学会統計調査委員会では、従来の調査に加えて2005年末に降圧薬使用の有無、種類を調査した。週3回の血液透析患者(N=203,178)で、血圧値および降圧薬使用の有無が判明した患者(N=165,024)を対象(男性50.5%, 平均年齢64.7歳, 糖尿病33.4%)に、2006年度末までの1年死亡率におよぼす血圧、降圧薬処方の影響を検討した。解析にはSASを用い、Logistic解析を行った。

降圧薬使用率は患者全体の65.7%を占め、一剤26.8%, 二剤24.4%, 三剤以上14.5%であった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI), アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)または両者を使用しているRAS抑制薬(+)が患者全体の40.2%, RAS抑制薬(-)が25.5%であった(ACEIとARBの併用5.0%)。患者全体の平均値は収縮期血圧153.5(SD 24.1)mmHg, 拡張期血圧78.7(13.7)mmHgであった。降圧薬(-)群は144.9(24.5)/76.6(13.8)mmHgで、降圧薬(+)群は157.8(22.6)/79.7(13.5)mmHgと降圧薬(+)群が高値であった。JSH 2004の血圧値の分類では至適6.4%, 正常13.6%, 正常高値10.5%, 軽度高血圧30.4%, 中等度高血圧25.2%, 重症高血圧13.9%で、収縮期高血圧が52.4%であった。2006年度末までの1年死亡率は降圧薬(-)群8.8%, 降圧薬(+)群5.7%で後者が有意に良好であった。

年齢, 性, 収縮期血圧で補正したオッズ比(95%信頼限界)は0.696(0.668~0.725, $P < 0.0001$)であった。降圧薬処方の有無にかかわらず透析前血圧が140~159mmHg群が最も死亡率が低く, 収縮期血圧が低値ほどRAS抑制薬の処方率は低下した。

死因別では, 降圧薬使用群で心不全死の比率が低く, 逆に脳血管障害, 突然死, 心筋梗塞が降圧薬非使用群に比し高率であった。透析患者における降圧目標値, 推奨される降圧薬に関しては, 前向き介入研究が必要である。特に, 高血圧(透析前140/90mmHg以上)の規定因子に最も関与が大きい血清アルブミン値を考慮する必要がある。

1 緒 言

慢性透析患者における死因の第1位は心血管合併症で, 約40%を占める¹⁾。その理由の一つとして, 高血圧の頻度が高くコントロールが適切に行われていないことが考えられる。しかし, 透析患者においては血圧コントロールの状況およびその生命予後に及ぼす影響が明らかでなく, 降圧目標値もいまだ確立されていない。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインにもエビデンスに基づいた指針はなく, 治療は非透析患者に準じて行っているのが現状である。

一般住民では減塩, 適度の運動, および禁煙(生活習慣の改善)などの非薬物治療の重要性が強調されており, 透析患者でもこれらは同様である。透析患者で

はさらに透析間の体重増加の抑制，ドライウエイトの適正な設定・維持，透析量の確保，シャント流量の確保などが必要条件である。除水に伴い血圧は変動するので，透析患者ではどの時点での血圧値を採用するのも問題であり，家庭血圧の重要性も指摘されている。最近，透析患者でも血圧レベルに関係なく，RAS抑制薬が心不全を予防し生命予後を改善する可能性が示唆されている²⁾。

2 対象・解析方法

日本透析医学会統計調査委員会では，従来の調査に加えて2005年末に降圧薬使用の有無，種類を調査した。週3回の血液透析患者(N=203,178)で，血圧値および降圧薬使用の有無が判明した患者(N=165,024)を対象(男性50.5%，平均年齢64.7歳，糖尿病33.4%)に，2006年度末までの1年死亡率におよぼす血圧，降圧薬処方の影響を検討した。アウトカムは患者ID，性，生年月日，そのほかの登録データを使用した。解析にはSASを用い，Logistic解析を行った。

3 結果

降圧薬利用率は患者全体の65.7%を占め，一剤26.8%，二剤24.4%，三剤以上14.5%であった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)，(ARB)，または両者を使用しているRAS抑制薬(+)が患者全体の40.2%，RAS抑制薬(-)が25.5%であった(ACEIとARBの併用5.0%)。しかしながら，患者全体の平均値は収縮期血圧153.4(SD 24.1)mmHg，拡張期血圧78.6(13.7)mmHgで，降圧薬(-)群は144.9(24.5)/76.5(13.8)mmHgであった。降圧薬(+)群は157.8(22.6)/79.7(13.5)mmHgと降圧薬(+)群が高値であった(表1)。RAS抑制薬使用群が血圧が高めであった(表2)。

加齢に伴う収縮期血圧の低下は少なく(図1)，拡張期血圧は60歳まで低下が認められなかった(図2)。透析歴との関連では，収縮期血圧(図3)，拡張期血圧(図4)ともに5年前後が最も高く，長期化につれて若干低下した。JSH 2004の高血圧分類では至適6.4%，正常13.6%，正常高値10.5%，軽度高血圧30.4%，中等度高血圧25.2%，重症高血圧13.9%で，収縮期高血圧が52.4%であった。

2006年度末までの1年死亡率は降圧薬(-)群8.8

表1 降圧薬の使用数と透析前血圧(mmHg)

降圧薬数	収縮期血圧	拡張期血圧
なし	144.9 (24.5)	76.5 (13.8)
1種類	156.0 (22.7)	79.7 (13.5)
2種類	158.8 (22.3)	79.8 (13.4)
3種類以上	159.6 (22.9)	79.4 (13.6)

降圧薬の種類：カルシウム拮抗薬，ACEI，ARB，それ以外
平均値，()内はSD。

表2 降圧薬の種類(RAS抑制薬の有無)と透析前血圧(mmHg)

降圧薬の種類	収縮期血圧	拡張期血圧
なし	144.9 (24.5)	76.5 (13.8)
RAS抑制薬(-)	156.5 (22.5)	79.4 (13.4)
RAS抑制薬(+)	158.7 (22.7)	79.9 (13.5)

降圧薬の種類：カルシウム拮抗薬，ACEI，ARB，それ以外
RAS抑制薬：ACEI，ARB，または併用
平均値，()内はSD。

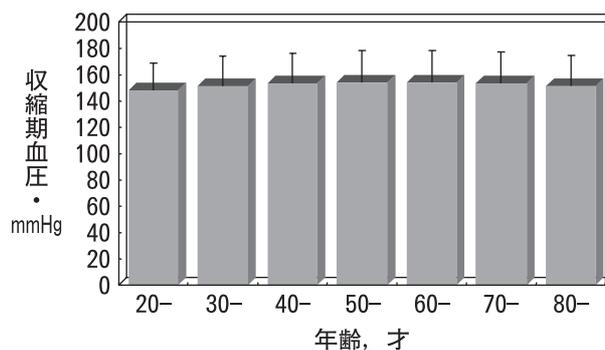


図1 年齢別の透析前収縮期血圧

収縮期血圧：153.4 (SD 24.1)，男：154.2，女：152.6。透析前の血圧，どちらかの血圧値が不足している例は除外。平均値。

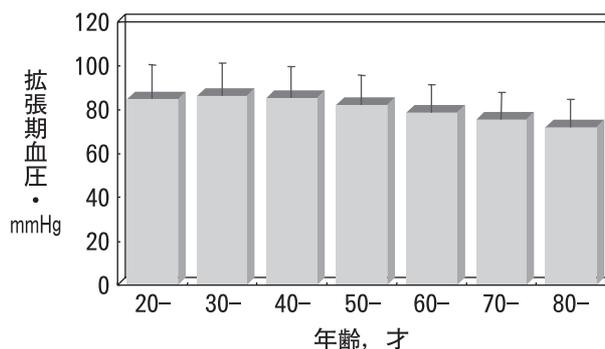


図2 年齢別の透析前拡張期血圧

拡張期血圧：78.6 (SD 13.7)，男：79.5，女：77.7。透析前の血圧，どちらかの血圧値が不足している例は除外。平均値。

%，降圧薬(+)群5.7%で，後者が有意に良好であった。収縮期血圧(図5)は140~159mmHg，拡張期血圧(図6)では110mmHg以上で，ともに降圧

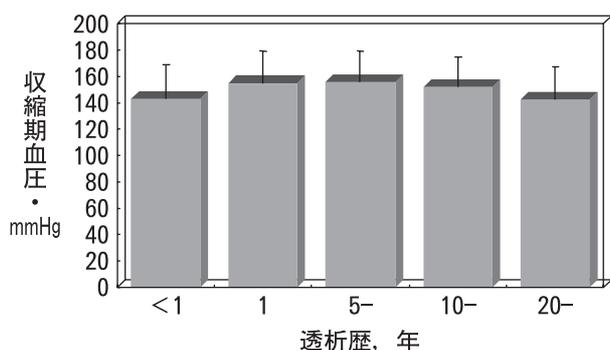


図3 透析歴別の透析前収縮期血圧

収縮期血圧：153.4 (SD 24.1), 男：154.2, 女：152.6. 透析前の血圧, どちらかの血圧値が不足している例は除外. 平均値.

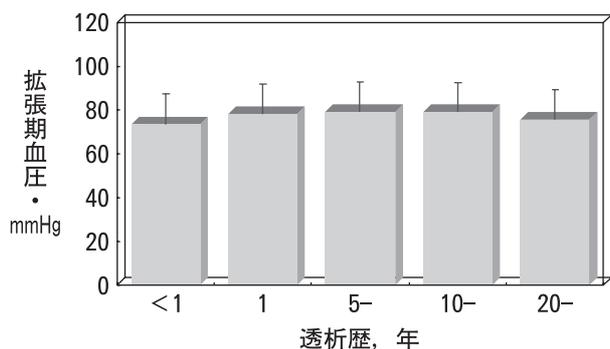


図4 透析歴別の透析前拡張期血圧

拡張期血圧：78.6 (SD 13.7), 男：79.5, 女：77.7. 透析前の血圧, どちらかの血圧値が不足している例は除外. 平均値.

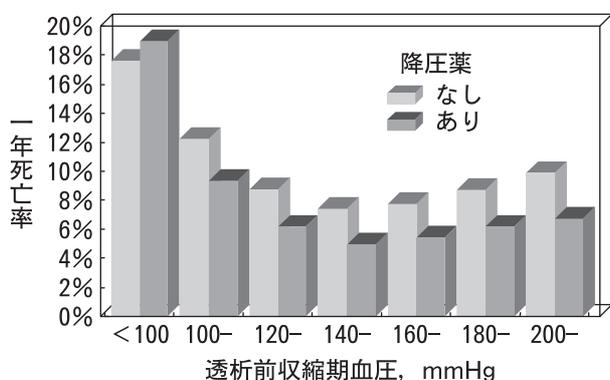


図5 降圧薬使用の有無別にみた透析前収縮期血圧と1年予後

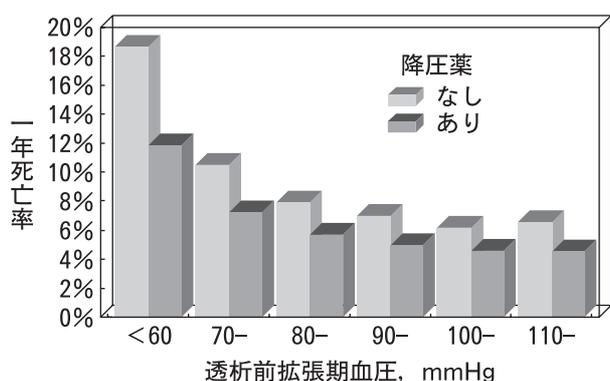


図6 降圧薬使用の有無別にみた透析前拡張期血圧と1年予後

薬使用群が最も死亡率が低値であった. 降圧薬使用群は年齢, 性, 収縮期血圧で補正したオッズ比 (95%信頼限界) は 0.696 (0.668~0.725, $P < 0.0001$) と非使用群に比し予後良好であった. 収縮期血圧が低値ほどRAS抑制薬の処方率は低下した. 死因別では降圧薬使用群で心不全死の比率が低く, 逆に脳血管障害, 突然死, 心筋梗塞が降圧薬非使用群に比し高率であった.

4 考 察

種々の調査より, 慢性透析患者では高血圧の頻度が高いことが示されている. われわれは沖縄県下で, 慢性透析療法を施行され, 少なくとも1カ月以上生存した症例をすべて登録し, 疫学的研究を実施している (沖縄透析研究, Okinawa Dialysis Study; OKIDS)³⁻⁵. 一般住民の同性, 同年齢と比較して透析患者では収縮期および拡張期ともに血圧は高値で, 特に若年者で血圧が著しく高いことが特徴である. また, 日本透析医学会の2000年度の資料より, 週3回血液透析患者の血圧値をもとに高血圧の頻度, 降圧薬服用頻度および規定因子を検討している^{6,7}. 140/90 mmHg以上を高血圧と定義すると, 性, 年齢に関係なく約80%が高血圧で, 透析歴別にみると透析歴5年前後が最も高血圧の頻度が高く, その前後で頻度は低下していた. 透析歴の長期化に伴い高血圧の頻度が低下し, 多くは死亡しているためと考えられる.

透析患者では短時間に除水を必要とするため, 透析前の血圧を高めに設定している施設がある. 日本透析医学会のデータでは, 透析前の収縮期血圧160~169 mmHgを基準にとると, 血圧が低下するほど生命予後が不良であった. 種々の背景因子, 透析関連因子で補正してもこの関係に変化は認められない. しかし, この結果は前向き介入研究によるものではないので, 高血圧治療の必要性を否定するものではない. また, 160 mmHg以上の高血圧患者の生命予後は, 一般住民に比し著しく不良であることにも注目する必要がある.

Shoji等⁸)は, 1,244名の慢性透析患者の透析前 (立位, 仰臥位), 透析中, 透析後 (仰臥位, 立位) 別に血圧値と生命予後の関連を検討した. 収縮期血圧は, 生存者のほうが透析中の最低血圧および透析後の立位血圧が死亡者より有意に高値であった. 拡張期血圧はいずれのポイントでも生存者のほうが有意に高値であった. 透析中に血圧低下をきたさずに, いかに効率よ

く除水するのか技術的な課題でもある。症例によってはCAPDの適応が考えられる。

高血圧の持続は左室肥大、虚血性心疾患、心不全および死亡の有力な原因である。最近のJNC7では、収縮期血圧の上昇が拡張期血圧の上昇より有意に心血管障害に関連していると記されている⁹⁾。透析患者でも高血圧のコントロールが男女共に重要であることが示唆される。しかし、透析患者では透析前に高血圧のほうが生命予後良好とする報告もある (reverse epidemiology)^{10, 11)}。一方、低血圧の症例には栄養障害、心不全の症例が多く含まれている可能性も考えられる。CKDでは130/80 mmHg未満を目標に降圧することが勧められている (日本腎臓学会編, CKD診療ガイド)。透析患者の高血圧 (透析前140/90 mmHg以上) の規定因子を検討したわれわれの成績では、高血圧に最も関与が大きいのは血清アルブミン (栄養状態) であった (補正オッズ比1.369, 95%信頼限界1.286~1.458)¹²⁾。透析患者における降圧目標値, 推奨される降圧薬に関しては前向き介入研究が必要である。

DOPPS研究では、日、米、欧の3地域の透析条件および生存率を比較すると、わが国の治療成績は種々の背景因子、透析関連因子で補正しても良好であることが示されている¹³⁾。わが国の対象患者は、高血圧の頻度が56%と欧米の73%, 83%に比し少ないが、高血圧患者のほうが生存率は良好であった。

われわれは透析前の血圧をもとに10年間生命予後との関連を調査した。糖尿病では非糖尿病に比し、血圧値に関係なく生命予後が不良であった。非糖尿病患者では収縮期血圧が高いほど、また同じ収縮期血圧でも拡張期血圧が低いほど生命予後が不良であった¹⁴⁾。脳卒中の発症率は血圧が高値ほど高くなるが、正常域においても一般住民より発症率が高く、尿毒症の関与が考えられる¹⁵⁾。透析患者は一般住民に比し動脈硬化の頻度が高く、脈圧が高くなっている。これらの患者では、急激な除水によって、血行動態が変動し脳血管障害 (特に脳梗塞) が起こりやすい。発症時刻を検討すると、透析中および直後に比較的発症率が高いことを豊田等¹⁶⁾が報告している。

降圧薬使用によって透析中の血圧低下, 気分不良を訴える患者をしばしば経験する。このため、透析施行直前は降圧薬の中止ないし服薬時刻を変更することがある。このような患者は体液量過剰であることが多い

ので、一旦降圧薬を中止し血圧の変動を観察する。体液量正常化による降圧には時間がかかる (タイムラグ) ので、いそいで降圧薬を投与しないことが必要である¹⁷⁾。降圧薬を増量, 追加処方する場合、透析前の血圧を140/90 mmHgを目標に徐々に降圧を図れば、透析中のトラブルは避けられる。降圧のスピードは4週ごとに10 mmHg程度を目安にする。180 mmHgの高血圧であれば少なくとも16週間かける。

透析療法の長期化に伴いさらに動脈硬化が促進されると考えられる。RAS抑制薬は、動脈硬化に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。ARBには降圧作用以外に、抗酸化ストレス, 抗炎症効果および心不全抑制効果が認められる¹⁸⁾。

5 結 論

American Journal of Kidney Diseaseの論説では、RAS抑制薬は腎機能のすべての段階で (移植腎も含む) 使用が勧められている。遅くてもやらないより良い (Better late than never) という意見が述べられている¹⁹⁾。しかし、RAS抑制薬服用により血清カリウム値の多少の上昇は避けられないので、生活習慣に問題のある患者や、薬物服用のコンプライアンスの悪い患者には処方を避けたほうが安全である。わが国の慢性透析患者の生存率は患者の高齢化, 合併症にかかわらず改善している¹⁾。RAS抑制薬の使用も一役を果たしている可能性も考えられる²⁰⁾。

謝 辞

日本透析医学会統計調査委員会の委員として、調査結果の報告 (「わが国の慢性透析療法の現況」) および資料を解析させていただいている。本調査は、わが国の透析医療の水準を示す貴重な世界に冠たるデータベースである。4,000を超える透析施設のスタッフの献身的努力によって支えられている。特に透析施設の約75%は民間医療機関 (クリニック) であり、透析医会の果たす役割は大きい。

本論文の要旨は第53回日本透析医学会総会にて発表した。

この研究は、日本透析医会平成19年度公募助成事業によるものである。

文 献

- 1) 中井 滋, 政金生人, 秋葉 隆, 他: わが国の慢性透析療法の現況 (2005年12月31日現在). 透析会誌, 40; 1-30, 2007.
- 2) Takahashi A, Takase H, Toriyama T, et al.: Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis—a randomized study. *Nephrol Dial Transplant*, 21; 2507-2512, 2006.
- 3) Iseki K, Kawazoe N, Osawa A, et al.: Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990). *Kidney Int*, 43; 404-409, 1993.
- 4) Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K: Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int*, 44; 115-119, 1993.
- 5) Iseki K, Tozawa M, Iseki C, et al.: Demographic trends in the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) registry (1971-2000). *Kidney Int*, 61; 668-675, 2002.
- 6) 井関邦敏, 中井 滋, 新里高弘, 他: わが国の慢性透析患者における高血圧の頻度およびその関連因子 (JSDT 2000). 透析会誌, 38(suppl 1); 867, 2005.
- 7) 井関邦敏, 中井 滋, 新里高弘, 他: 日本透析医学会統計調査委員会資料 (JSDT 2000) よりみた慢性透析患者の高血圧の頻度, 規定因子, および予後との関連. 第28回日本高血圧学会学術総会プログラム・抄録集; p. 141, 2005.
- 8) Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, et al.: Hemodialysis-hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 66; 1212-1220, 2004.
- 9) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.: Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*, 42; 1206-1252, 2003.
- 10) Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al.: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*, 63; 793-808, 2003.
- 11) Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al.: Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population. *Hypertension*, 45; 811-817, 2005.
- 12) Iseki K, Nakai S, Shinzato T, et al.: Prevalence and Determinants of Hypertension in Chronic Hemodialysis Patients in Japan. *Ther Apher Dialysis*, 11; 183-188, 2007.
- 13) Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, et al.: Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: Case-mix effects. *Am J Kidney Dis*, 44(suppl 2); S16-S21, 2004.
- 14) 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; 717-726, 2002.
- 15) Iseki K, Fukiyama K: Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 50; 1672-1675, 1996.
- 16) Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, et al.: Stroke in patients on maintenance hemodialysis: A 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis*, 45; 1058-1066, 2005.
- 17) Khosla UM, Johnson RJ: Editorial: Hypertension in the hemodialysis patient and the "Lag Phenomenon": Insights into pathophysiology and clinical management. *Am J Kidney Dis*, 43; 739-751, 2004.
- 18) 井関邦敏: 透析例におけるARBの心血管系保護効果. *Angiotensin Research*, 2; 59-63, 2005.
- 19) Agarwal R: Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients—Past lessons and future opportunities. *Kidney Int*, 67; 1-13, 2005.
- 20) Toto RD: Improving outcomes in hemodialysis patients: The need for well-designed clinical trial. *Am J Kidney Dis*, 52; 400-402, 2008.