

腎性高血圧の降圧治療

——特に透析患者の薬物療法——

鶴屋和彦

九州大学大学院包括的腎不全治療学

key words : 体液過剰, ドライウェイト, エリスロポエチン, レニン・アンジオテンシン系, AcSDKP

要 旨

腎性高血圧は、体液過剰やレニン・アンジオテンシン系の亢進など様々な要因が絡み合っているため、血圧管理は容易でなく、多くの患者が降圧薬を併用している。高血圧管理の基本は体液管理で、塩分制限やドライウェイトの調節が最も重要であるが、近年、降圧薬服用により心血管イベントが抑制されることが報告され、積極的な降圧薬投与が推奨されている。薬剤の代謝経路や副作用などを十分考慮して、適切に投与することが重要である。

はじめに

高血圧は心血管系疾患 (cardiovascular disease; CVD) の強力な危険因子であることから、透析患者の管理において血圧管理は最も重要な事項である。血圧管理で最初に行うべきことは体液量の調節であるが、自己管理不良で体液量調節が困難な場合や、体液量が適正化しても血圧コントロールが不良である場合も少なくない。実際に、わが国の透析患者における高血圧の合併率は非常に高く、その多くが降圧薬を服用しているのが現状である。

本稿では、わが国の透析患者における降圧薬服用の現況、降圧薬服用が予後に及ぼす影響、副作用など処方に関する注意点について概説する。

1 腎性高血圧の機序

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) における高血圧の病態は、塩分の体内貯留に基づく体液依存性と、腎虚血などによるレニン過剰分泌に基づくレニン依存性に大別できるが、実際にはこれらが混合して関与している (図 1)¹⁾。その他、交感神経系 (カテコラミン)、バゾプレッシン、エンドセリンなどの亢進や、一酸化窒素や血管拡張性プロスタグランジンなどの血管拡張性物質の減弱、自律神経機能異常、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent; ESA) の影響の直接的ないしは貧血改善に伴う間接的な影響などが関与していると考えられている²⁾。さらに、最近では、一酸化窒素産生を阻害する *asymmetrical dimethylarginine* (ADMA) の蓄積が、血管内皮障害を介して高血圧を惹起する機序が報告されている³⁾。

多くの CKD 患者において、健常人でみられる夜間の降圧がみられない *non-dipper* パターンや、夜間の血圧が高くなる *inverted-dipper* パターンを呈し、腎機能が低下するほど夜間の降圧は減少する (血圧の夜間/日中比が上昇する) ことが知られている^{4,5)}。また、血圧が起床前後にかけて急峻な上昇 (*morning surge*) を呈する早朝高血圧を呈することも多く、CVD 発症と密接に関係していることが報告されている⁶⁾。

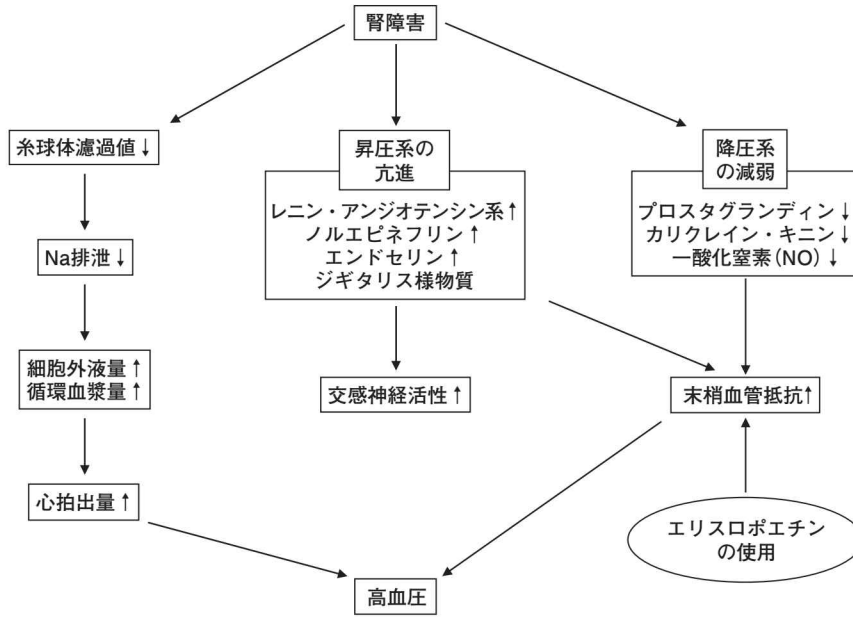


図1 腎性高血圧の機序 (文献1より引用)

2 透析患者の高血圧の治療

2005年、K/DOQIが発表した「透析患者における心血管病ガイドライン」による透析患者の高血圧治療アルゴリズムを図2⁷⁾に示す。K/DOQIのガイドラインでは、仰臥位での血圧測定を推奨していることに留意しなければならない。

2-1 細胞外液量の管理

慢性透析患者の降圧療法の基本は、塩分・水分制限による細胞外液過剰の抑制と、透析による適切なドライウエイト (DW) の維持である。体液量過剰の是正によって60%以上の患者で血圧を正常化できることが報告されている^{8,9)}。すなわち、透析患者における降圧治療の原則はDWの適正化が最も重要で、その達成と維持によっても降圧が不十分な場合に降圧薬投

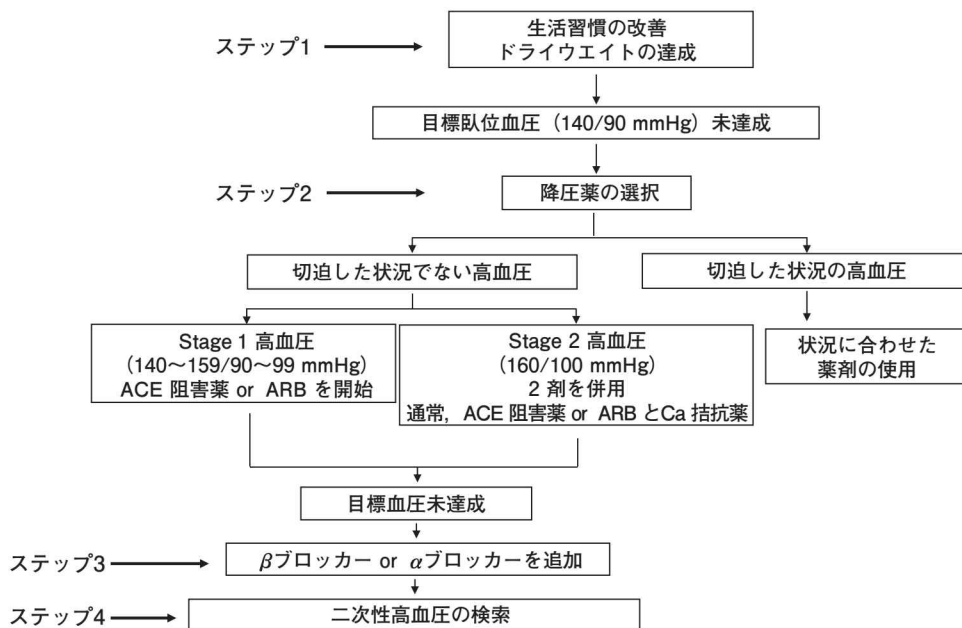


図2 透析患者の高血圧治療アルゴリズム (文献7より引用, 一部改変)

与が有効となる。

適切なDWを評価する上で必要な検査は、血圧、心胸比、Na利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide; ANP, brain natriuretic peptide; BNP)、心エコー (心嚢液貯留の有無、左室容量、左房径、下大静脈径) などがあり、総合的に判断する。HD導入直後の患者や手術後に日常生活動作 (activities of daily living; ADL) の低下した患者では、lean body mass の変化も考慮しながら、除水量を決定する必要がある。

2-2 降圧薬の適応と選択

DWの適正化を行っているにもかかわらず、透析前臥位血圧が140/90 mmHg以上であれば降圧薬使用の適応となる。目標血圧は透析前140/90 mmHg未満、透析後130/80 mmHg未満が推奨されている⁷⁾。

第1選択薬としては、レニン・アンジオテンシン系 (renin angiotensin system; RAS) 抑制薬であるアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme; ACE) 阻害薬、アンジオテンシンII受容体阻害薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) が推奨されている⁷⁾。また、半減期が長く、1日1回の投与で降圧維持が可能なジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は使用しやすい。いずれのカルシウム拮抗薬も肝代謝で、透析例での投与量の調節の必要はない。 β 遮断薬は、特に心筋梗塞の既往や有意な冠動脈疾患が存在する場合には積極的な適応となるが、心不全には注意すべきである^{10, 11)}。J-DOPPS研究では¹²⁾、 β 遮断薬使用群の生存率が良好であることが報告されており、注目されている。

透析患者では交感神経活性の亢進も存在し、以上の降圧薬で管理できない場合に中枢性交感神経作動薬や α 遮断薬も考慮される。しかし、起立性低血圧など副作用も多いことから二次的選択薬となる。

3 わが国の透析患者における降圧薬服用の現況

日本透析医学会の集計¹³⁾によると、わが国の透析患者の高血圧罹患率は74.3%にのぼる。透析患者における高血圧の成因は、多くの要因が絡み合っているため、血圧管理は容易でなく、多くの患者が2剤以上の降圧薬を併用している。

わが国で最も多く使用されている降圧薬は、50%の患者に処方されているカルシウム拮抗薬で、次に

RAS抑制薬が続く。ARBの処方率(34%)は、ACE阻害薬の処方率(12%)の約3倍と使用頻度が高い。この結果はDOPPS研究¹⁴⁾においても認められ、他の国ではARBよりもACE阻害薬の処方頻度が高いのに対し、わが国だけがARBの処方頻度が高い。空咳や血管浮腫などの副作用が少なく、透析膜との相互作用がないなど忍容性が高いこと、肝代謝性の薬剤であるため腎機能低下によって蓄積しない、などの理由が考えられる。

福岡・佐賀の39透析施設の血液透析患者約3,000例を対象とした前向き観察研究Q-Cohort Studyでも、患者全体の62%が降圧薬を内服し、降圧薬内服例の50%(患者全体の31%)がRAS抑制薬を内服していた。

4 降圧薬服用が予後に及ぼす影響

4-1 保存期CKD患者におけるRAS抑制薬の有効性

CKD患者では、降圧薬、特にRAS抑制薬はCVDの発症リスクを低下させ、冠動脈疾患後の予後も改善する。

HOPE試験のサブ解析¹⁵⁾で、 $CCr \leq 65 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の3,394人を対象にACE阻害薬ラミプリルの有効性が検討され、急性心筋梗塞の発症を26%、心血管死を33%有意に減少させたことが報告された。また、PEACE試験のサブ解析¹⁶⁾では、冠動脈疾患を有し、安定した状態の8,290人を対象にACE阻害薬トランドラプリル群の有効性が検討され、非CKD群では有意差がみられなかったのに対し、CKD群ではトランドラプリルにより死亡リスクが27%減少したことが報告された。メタ解析¹⁷⁾でも、CKD患者においてRAS抑制薬がCVDのリスクを減少することが示されている。

4-2 透析患者における降圧薬の予後におよぼす影響

透析患者では報告によって結果が異なり、結論は出していない。透析患者397例を対象に行われたFOSIDIAL試験¹⁸⁾では、ACE阻害薬フォシノプリルのCVD発症抑制効果は認められなかった。また、Taiらのメタ解析¹⁹⁾でも、ARB投与により左室肥大抑制効果はあったがCVD発症抑制効果は認められなかった。

一方、最近では、降圧薬の有効性を示す報告も散見される。Isekiら²⁰⁾は、日本透析医学会統計調査委員会

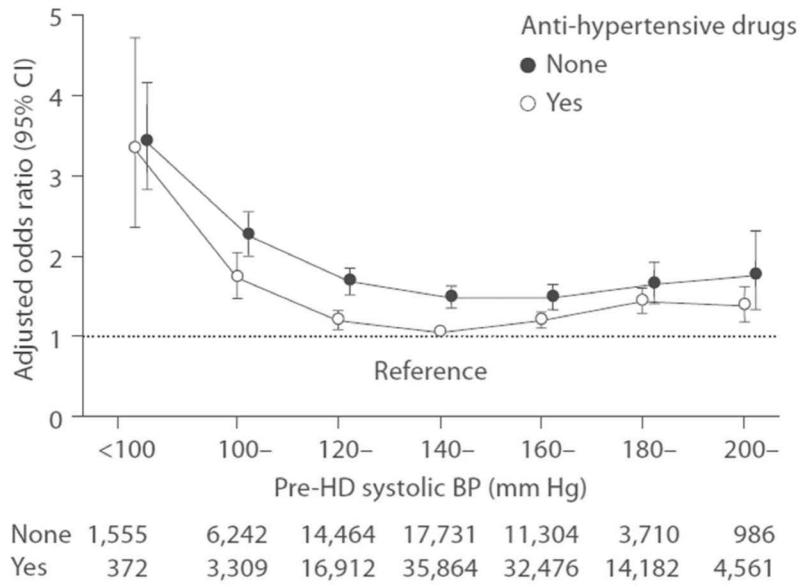


図3 降圧薬服用の有無と収縮期血圧別の死亡リスク
(文献 20 より引用)

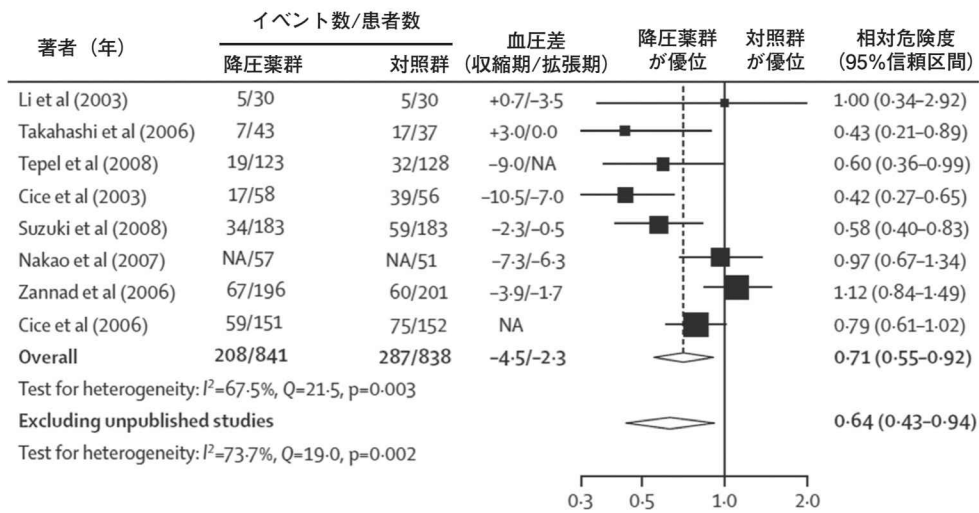


図4 透析患者における降圧薬の心血管合併症の発症抑制効果
(文献 21 より引用)

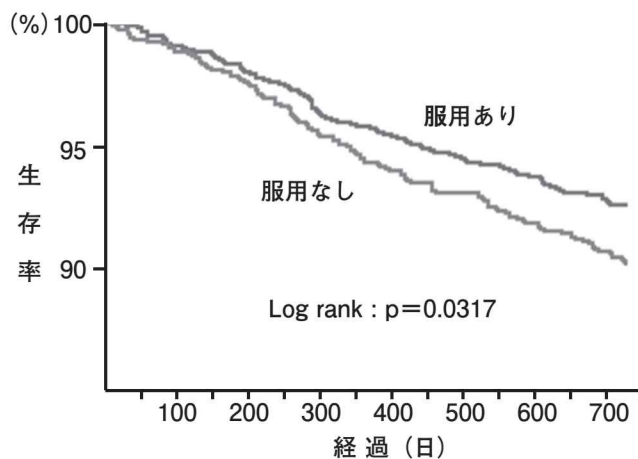


図5 降圧薬服用の有無と生存率

のデータ（透析患者 163,668 例）を解析し、降圧薬服用群は非服用群より 1 年死亡率が有意に低く（5.6% vs. 8.5%）、心血管死についても降圧薬内服群で有意に低かったことを報告した（図 3）。メタ解析でも有効性が明らかにされている。Heerspink ら²¹⁾は、透析患者の CVD 発症におよぼす降圧薬の影響に関する八つの RCT（1,679 例中 495 例に CVD 発症）をメタ解析し、降圧薬投与により収縮期血圧 4~5 mmHg、拡張期血圧 2~3 mmHg 低下させた結果、CVD の発症および死亡をそれぞれ 29%、総死亡を 20% 有意に減少させたことを報告した（図 4）。この効果は、透析期間、人種、高血圧合併の有無、RAS 抑制薬の有無に関係なく認められている。また、Agarwal ら²²⁾も同様に、五つの RCT（1,202 例中 351 例に CVD 発症）でメタ解析を行い、正常血圧例を含む報告では明らかな CVD 発症抑制効果は認められなかったが、高血圧例だけの検討では、CVD の発症を 51% 減少させたと報告した。われわれの検討でも、降圧薬服用の有無と 2 年生存率を比較したところ、服用群が非服用群よりも有意に生存率が高かった（図 5）。

5 薬剤の代謝・排泄経路と副作用

5-1 薬剤の代謝・排泄経路

降圧薬を使用するさいには、薬剤やその代謝産物の排泄経路、蛋白結合性、透析性などの薬理動態値とともに、臓器保護効果にも留意して選択する事が重要である。カルシウム拮抗薬、 α 遮断薬、ARB など肝代

謝型の薬剤は常用量の使用が可能だが、多くの ACE 阻害薬や β 遮断薬のアテノロールなど腎排泄型の薬剤では、腎機能低下による蓄積を回避するため用量調節が必要となる（図 6）²³⁾。また、降圧薬の内服時期としては、透析患者に高頻度にみられる夜間高血圧や透析中の血圧低下を考慮して、夕食後または就寝前の服用が推奨されている⁷⁾。

5-2 ACE 阻害薬による貧血誘発

ACE 阻害薬投与では、赤芽球系造血細胞産生の抑制に働く N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (AcSDKP) が上昇し、貧血増悪、ESA 反応性低下を誘発する可能性がある。AcSDKP は、thymosin β_4 の細胞内分解産物（分子量 487）で、赤芽球系の前駆細胞が S 期に進み分裂を開始するのを抑制する造血幹細胞の分化増殖抑制因子である^{24~26)}。Thymosin β_4 は、骨髓、血漿、単核球に分布し、その分布は ACE の分布と一致し、AcSDKP は血清中の ACE によって分解されることが知られている^{25,26)}。AcSDKP の血中濃度は比較的一定に維持され、thymosin β_4 からの生成量、ACE による分解速度、腎からの排泄速度によって決定されている^{26~29)}。ACE 阻害薬は、ACE による AcSDKP の分解を阻害し、その血中濃度を高め、CKD 患者では ESA の必要量が増加する（図 7）^{25~29)}。われわれの検討でも、ESA 抵抗性指数（ESA 投与量/ヘモグロビン値・体重）に影響をおよぼす因子について検討したところ、透析時間短縮、アルブミン低値とともに RAS 抑制薬

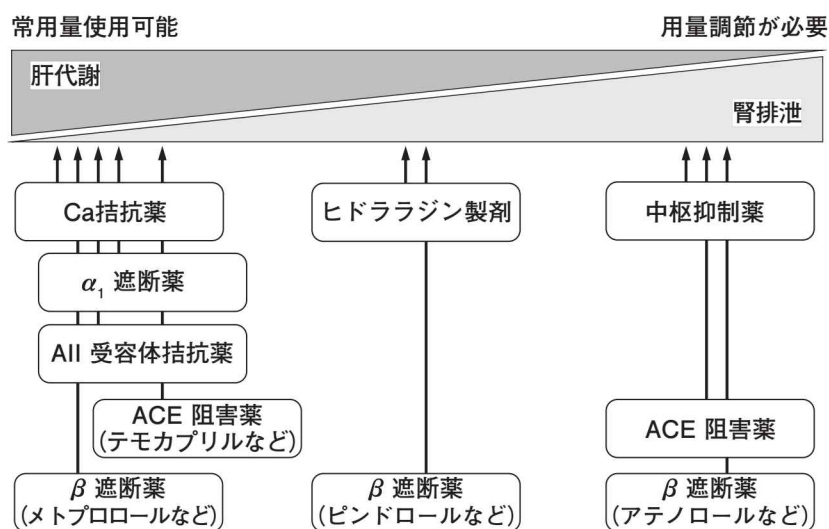


図6 透析患者における降圧薬の用量調節ガイド
（文献 23 より引用）

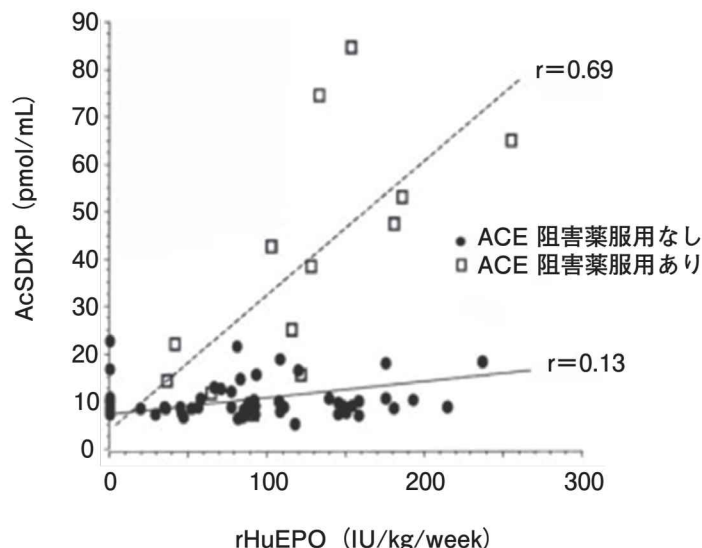


図7 ACE 阻害薬服用による血漿 AcSDKP 上昇とエリスロポエチン必要量の増加
(文献 29 より引用)

投与は、ESA 反応性低下の独立した寄与因子であった。

おわりに

腎性高血圧について、透析患者の薬物治療を中心に概説した。降圧薬が CVD を抑制することが明らかにされ、積極的な降圧薬投与の有用性が示唆されているが、適切な体液管理が重要であることは言うまでもない。しかし、降圧薬をできる限り使用せずに DW を可能な限り下げて血圧管理を行うべきとする従来の管理法より、DW に少し余裕を持たせ、血圧管理を降圧薬で行う管理法が、CVD を抑制し、良好な生命予後につながる可能性が考えられる。さらなるエビデンスの構築が望まれる。

文 献

- 1) 小川哲也, 川嶋 朗: 透析患者の高血圧治療. 腎不全と高血圧: 富野康日己編, フジメディカル出版, 大阪, pp. 200-212, 2003.
- 2) Mailloux LU, Levey AS: Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 32(Suppl 3): S120-S141, 1998.
- 3) Vallance P, Leone A, Calver A, et al.: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 339: 572-575, 1992.
- 4) Farmer C, Goldsmith D, Cox J, et al.: An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant*, 12: 2301-2307, 1997.
- 5) Fukuda M, Munemura M, Usami T, et al.: Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int*, 65: 621-625, 2004.
- 6) Kario K: Vascular damage in exaggerated morning surge in blood pressure. *Hypertension*, 49: 784-791, 2007.
- 7) K/DOQI Clinical Practice Guideline for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis*, 45: 49-57, 2005.
- 8) Zucchelli P, Santoro A, Zuccala A: Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol*, 8: 163-168, 1988.
- 9) Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, et al.: Dry-weight reduction in hypertensive patients (DRIP). A randomized, controlled trial. *Hypertension*, 53: 500-507, 2009.
- 10) Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al.: Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 41: 1438-1444, 2003.
- 11) Foley RN, Herzog CA, Collins AJ; United States Renal Data System: Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int*, 62: 1784-1790, 2002.
- 12) Nakao K, Makino H, Morita S, et al.; J-DOPPS Investigators Group: Beta-blocker prescription and outcomes in hemodialysis patients from the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract*, 113: c132-c139, 2009.
- 13) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説わが国の慢性透析療法の実況 (2005年12月31日現在), 日本透析医学会, 2006.
- 14) Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Ramirez SP, et al.: Prescription of antihypertensive agents to haemodialysis patients: time trends and associations with patient characteristics, country and survival in the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*, 24: 2809-2816, 2009.

- 15) Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. : Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*, 134; 629-636, 2001.
- 16) Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA, et al. : Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*, 114; 26-31, 2006.
- 17) Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. : Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria : a meta-analysis. *Am Heart J*, 155; 791-805, 2008.
- 18) Zannad F, Kessler M, Leheret P, et al. : Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease : results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int*, 70; 1318-1324, 2006.
- 19) Tai DJ, Lim TW, James MT, et al. : Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis : A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5; 623-630, 2010.
- 20) Iseki K, Shoji T, Nakai S, et al. ; Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy : Higher survival rates of chronic hemodialysis patients on anti-hypertensive drugs. *Nephron Clin Pract*, 113; c183-c190, 2009.
- 21) Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. : Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis : a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 373; 1009-1015, 2009.
- 22) Agarwal R, Sinha AD : Cardiovascular protection with anti-hypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 53; 860-866, 2009.
- 23) 甲田 豊, 青池郁夫, 西 慎一, 他 : 透析患者の高血圧. 透析室薬剤の選び方と使い方 改訂第2版; 平澤由平監修, 南江堂, 東京, pp. 83-96, 1999.
- 24) Ezan E, Carde P, Le Kerneau J, et al. : Pharmacokinetics in healthy volunteers and patients of NAc-SDKP (seraspenide), a negative regulator of hematopoiesis. *Drug Metab Dispos*, 22; 843-848, 1994.
- 25) Rousseau A, Michaud A, Chauvet MT, et al. : The hemoregulatory peptide N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro is a natural and specific substrate of the N-terminal active site of human angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem*, 270; 3656-3661, 1995.
- 26) Rousseau-Plasse A, Lenfant M, Potier P : Catabolism of the hemoregulatory peptide N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro : a new insight into the physiological role of the angiotensin-I-converting enzyme N-active site. *Bioorg Med Chem*, 4; 1113-1119, 1996.
- 27) Azizi M, Rousseau A, Ezan E, et al. : Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest*, 97; 839-844, 1996.
- 28) Azizi M, Ezan E, Reny JL, et al. : Renal and metabolic clearance of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (AcSDKP) during angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *Hypertension*, 33; 879-886, 1999.
- 29) Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, et al. : Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure : relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis*, 38; 510-517, 2001.