

透析と降圧薬

——透析症例の降圧療法に関する臨床研究について——

曾根正好

そねクリニック

要 旨

各種降圧薬には透析症例に特有の問題点がある。透析症例における降圧療法の臨床研究にも特有の問題がある。今後前向きランダム化比較試験よりは Propensity score 法による評価が透析症例の降圧療法に必要である。

はじめに

降圧薬は透析症例が服用している代表的な薬剤群である。骨代謝薬とともに重要な位置を占める。降圧薬は種類や薬品数が多種多様で、また服用を開始すると長期に服薬し続けることも多い。逆に透析症例の状況に応じて降圧薬の中止や変更も頻繁に行われている。中には透析日と非透析日の服薬内容を変更することなど、透析症例の特殊な環境もあり、降圧薬は透析において現実的な諸問題も多岐にわたる。

そこで透析療法に携わる諸兄にも議論していただこうと考え、透析症例における各種降圧薬の特徴などを述べたのちに、降圧薬使用に関する透析症例の現実的な問題について 2, 3 話題を提供したい。本稿では各種降圧薬の一般的使用法や薬理作用などは成書に譲ることとする。

1 透析症例における降圧薬

一般に降圧薬は ABCD+ α という。すなわち A：アンジオテンシン調節薬，B： β 遮断薬，C：カルシ

ウム拮抗薬，D：利尿薬，そして+ α ： α 遮断薬である。

- 1) アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)，アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)

現在では長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬と並んで最も汎用されている薬剤群である。

① ACEI

ACEI は ARB に比べ、高血圧一般におけるエビデンスが多いが、それとて本能性高血圧のプライマリーエンドポイントの改善を記述した報告は少ない。ARB に比べて ACEI が早く開発されたために、セカンドリープリベンションというべき研究の結果¹⁾からエビデンスがあるということで ACEI の優位性が論じられている。保存期腎不全における ACEI の効果についてはすでにメタアナリシス²⁾されている。ACEI の優位性という点で、中には利尿薬との併用というプロトコロールで脳血管障害の二次予防に効果があったという報告³⁾もある。ACEI と ARB の薬理的な作用機序の差を考慮して使用するという考えもあるが、現実的には ACEI と ARB の臨床的な効果の著しい差異は報告されていない。本邦における降圧薬の効果を問う報告は多くが症例研究や per protocol によるものが多く、ランダム化比較試験のように intension to treat の原則に則った前向き試験がないために、ACEI の脱落率を過小評価するにいたっている。

ACEI はテモカプリル（エースコール）を除いて腎排泄性が主体である点で薬剤量調節を考慮するが、現実的な使用の範囲では容量の調節をあまり必要としない場合もある。

ACEI の最も多い副作用としては乾性咳嗽である。通常の高血圧症例では東洋人⁴⁾の少し体格のよい女性⁵⁾に乾性咳嗽が多いという。喫煙者はこの副作用が少ないといわれている。この咳嗽の発現には薬剤間の差があり、イミダプリル（タナトリル、ノバロック）に少ないという。そのほかには貧血の助長、味覚障害も散見される。血管浮腫は大変まれな合併症である。

透析症例における特徴的副作用として、ポリアクリルニトリル（AN-69）透析膜使用時の ACEI 併用でアナフィラキシーショックがある。ブラディキニンの関与といわれている。

② ARB

一方 ARB はエビデンスがいまだに少ないが、徐々に報告⁶⁾が多くなっている。透析症例ではないが、2002 年にキーオープンされた LIFE スタディによって本態性高血圧患者において ARB がアテノロールに勝るというエビデンス⁷⁾が出された。現在では ACEI と同様またはそれ以上に幅広く使用されてきている。本邦ではいまのところ 3 種類が使用でき、いずれ 5 6 種類の ARB が使用できるようになるようである。ARB が優れている点は降圧作用も比較的良好な薬剤もあり、認容性が大変優れていることなどである。ACEI に比べて乾性咳嗽が極端に少なく、透析膜に依存しないなど、ACEI 使用時の煩雑さを考えると、透析症例でも使用範囲が広く、副作用のための中止例が少ない。半減期も長い薬剤が多く、肝代謝である点も透析症例で使用しやすい。その利便性から ARB は ACEI にとって代わりつつある。現在まで発表されている高血圧を対象としたガイドラインでも、ARB の使用にはエビデンスが少ない点で積極的ではないが、使用を差し控えるような記述は少ない。今後も ARB の使用頻度が増大すると考えられる。欧米では ramipril を初めとする ACEI がいまだに汎用されているのは乾性咳嗽そのものの頻度が民族的に少ないため、ARB を積極的には必要としないことが使用薬剤の選択に影響を与えていると考えられる。

高カリウム血症は一般に ACEI, ARB に特徴的な副作用であるが、薬理作用からすると廃絶した腎からカ

リウムの吸収はそれほど多くないと考えられる。したがって高カリウム血症が見られた場合には、カリウム摂取の多寡や高カリウム血症のほかの要因をまず考えるべきであろう。

2) β 遮断薬

一般に透析症例は常に溢水傾向にあり、潜在的心不全状態ともいえる。したがって心機能を抑制する β 遮断薬を使用しないという考えもある。また心不全、気管支喘息、心刺激伝導系障害、閉塞性動脈硬化症、糖尿病などで使用を控えたほうがよいと言われている。この中でいくつかの点を列挙する。

① β_1 選択性について

β_1 選択性のある β 遮断薬は気管支喘息などにも使用が可能と言われている。しかしこの選択性というのは β_1 受容体に完全に特異的ではない。単に β_1 に比較的选择性が高いというに過ぎない。したがって β_2 作用も持ち合わせている。中には喘息や閉塞性肺疾患などの既往歴がなくても β_1 遮断薬で胸苦しさを訴える症例もある。

② α 作用を併せ持つ β 遮断薬

カロベジロール（アーチスト）が心不全でエビデンスレベルの高い評価を受けている。しかし透析症例に当てはまるかどうかのスタディはない。特に透析症例の心不全は心機能そのものの低下によるよりも、容量依存であることが多いので、急性期の心不全には β 遮断薬はいまだに使用しないほうが無難であろう。今後は透析症例においても β 遮断薬の長期的な治療効果を評価する必要がある。

③ 糖尿病における使用

UKPDS によれば、 β 遮断薬と ACEI に効果の差はなかったと報告⁸⁾されている。糖尿病の合併症進展抑制にはなによりも血糖コントロールが重要であるが、血糖コントロールがほぼ同様にもかかわらず、合併症進展に差が見られるのは、恐らく血圧コントロールの差と考えられる。糖尿病による透析症例ではすでに neuropathy を合併している。きめ細かい血圧コントロールが重要であるにもかかわらず、糖尿病のためにすでに血管反応性が異常である。

④ 腎排泄性の β 遮断薬

アテノロール（テノーミン）などはほとんど腎排泄性である。透析開始前に服用した場合、透析されてし

まい、作用が持続しない。したがって透析終了後や非透析日などに 25 mg 程度を使用することを推奨する考えもある。透析後の服用では当然半減期も延長する。一方プロプラノロール（インデラル）、メトプロロール（ロプレソール）などは肝排泄型なので常用量を使用できる。腎不全はこれらの薬剤の pharmacokinetics に影響を与えない。

⑤ 脈拍の調節

非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の陰性変時作用とともに、 β 遮断薬の作用として脈拍が減少する。この作用のために β 遮断薬による副作用として徐脈が見られた場合、心拍数をどの程度まで抑えてもよいかどうかは不明である。診療時に 50 bpm を割らない程度といわれているが、夜間の副交感系が優位な状態ではさらに脈拍が遅くなっていることも考えられる。

逆にこの作用から β 遮断薬は頻脈の治療に使用される。心胸比が良好で、溢水、脱水も見られず、心機能的に余裕のある場合の頻脈には、 β 遮断薬を使用することもある。

3) カルシウム拮抗薬

透析症例で最も汎用されている薬剤である。N型チャンネルを阻害するカルシウム拮抗薬なども使用できるが、一般にはL型チャンネル拮抗薬である。

長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、ニフェジピン徐放薬（アダラトL、アダラートCR）やアムロジピン（ノルバスク、アムロジン）が代表的である。特にアムロジピンは半減期が33時間もあり、作用が緩やかである点、1日1回でも十分な作用時間を持っており、汎用されている。また肝代謝である製剤が多いので、容量調節を必要としない薬剤がほとんどである。このような薬剤は服用の時刻による差を配慮した服薬を行うべきかどうかは不明である。

副作用は反射性頻脈、頭重感、顔面紅潮、下腿浮腫、歯肉過形成などが見られる。アムロジピンでは消化器症状も重要で、胃酸の機能的逆流を来し、逆流性食道炎または類似の病態（機能的胃腸障害）を併発する。この場合胃内視鏡では噴門の異常を発見できないこともある。時にはこの副作用が強いにもかかわらずアムロジピンの有用性が高い場合、プロトンポンプ阻害薬を加えてアムロジピンを服用させるが、あまり推奨できる方法ではない。

グレープフルーツおよびグレープフルーツジュースによる血液中濃度の増大が言われているが、臨床的にはいまだに顕著な副作用の報告例を見ない。それよりも肝代謝される薬剤との相互作用のほうが影響が大きい。

4) 利尿薬

一般に透析症例で降圧利尿薬であるサイアザイド系利尿薬を使用することはない。ループ利尿薬は降圧よりは利尿の目的で使用している症例が見られる。しかしフロセミド 120 mg/日まで使用する。これ以上増量しても尿量の増加は見られない。維持透析症例で尿量が再び増量するような場合は平均血圧が高い場合が多く、ドライウェイトの調整を要することが多い。

5) α 遮断薬

一般高血圧症例で脂質異常、拡張期高血圧、早朝高血圧などに有効であると報告されている。しかしALLHATによって降圧利尿薬よりも有意に α 遮断薬の死亡率が高いことが示され⁹⁾、 α 遮断薬は薬理的には良好な薬剤でもエンドポイント達成のためには不十分な薬剤である可能性がある。

透析症例でも脂質異常、拡張期高血圧、早朝高血圧などで使用されるが、降圧効果を含め、主体的ではない。“+ α ”といわれるゆえんである。

脂質異常については食事療法、薬物療法などのほうが効果としても十分に期待されるものである。拡張期高血圧は、メカニズムは様々であるが、基本的には収縮期高血圧の是正が不十分な場合に多い。また早朝高血圧は容量依存性であり、適正な体重設定が第一である。

このように見ていくと、 α 遮断薬の効果を活用すべき病態は透析症例ではそれほど多くないとも考えられる。そもそも降圧薬は降圧が期待通りであるからこそ降圧薬であり、付随したメリットを持っていても主作用が不十分であれば使用には消極的にならざるをえない。

前立腺肥大に伴う排尿困難時に α 遮断薬は使用されることが多い。ただし尿量の低下している透析症例での使用頻度は相対的に少ない。

α 遮断薬の副作用として起立性低血圧があり、体液量の減少や神経系の調節異常がある場合などは配慮が

必要であろう。

6) その他

メチルドーパに代表される中枢性調節薬は使用されているが、降圧効果が十分で副作用の少ない薬剤が次々と市販されたために、メチルドーパの役割はかなり少ない状況であると考えられる。わずかに早朝の血圧上昇を抑制するために、グアンファシン（エスタリック）、グアナベンズ（ワイテンス）などが副作用の少ない長時間作用型中枢調節性降圧薬として使用されている。

2 透析症例における血圧調節の現実的諸問題

1) 症状、兆候

透析症例の血圧上昇の症状、兆候に特徴的なものは少ない。経験的な範囲での臨床的兆候をいくつか示す。

① 眼球結膜出血・鼻出血

これらの症状は血圧高値が持続している場合に多い。眼球結膜出血はカルシウム代謝の問題も言われたが、血圧コントロールの不十分な症例に頻発する。眼球結膜出血で視力に影響をきたすことはない。鼻出血も同様に血圧コントロールが不十分な症例が多い。これらの出血は動脈性でないことが多く、高血圧との直接的関連はあきらかではない。

② 透析の経過中に血圧上昇を示す場合

ドライウェイトの設定が不十分であるためであることが多い。これは早朝高血圧と同様で、体液量に依存¹⁰⁾している。体重設定が不適切である場合はどの降圧薬も効果が悪い。特に降圧のために二種類、三種類と降圧薬が増えていく場合、まず体重の設定が不十分であることを疑う必要がある。体重調節には心胸比が最も重要であるが、体液量の指標としてヒト心房性利尿ホルモン（hANP）や腹部エコーによる下大静脈径も役立つ。

2) 透析症例における血圧測定と血圧調整に

ついて（透析と降圧臨床研究）

① 降圧療法のゴール

高血圧とは、血圧が高いために一般人口よりも心血管系の合併症を引き起こすリスクが高い血圧をいう。Pickeringの指摘を待つまでもなく、高血圧を明確に決定することは不可能である¹¹⁾。高血圧であることを明らかにするためには、血圧がいくつかの集団が、一般

人口よりも死亡率が高いかを決定しなければ、高血圧の現実的な定義ができない。

一方、降圧薬の使用目的は血圧上昇による心血管系の合併症発症のリスクを抑えることである。降圧薬の効果は、治療効果がリスクリダクションだけであることから、エビデンスレベルの高い大規模臨床試験の結果が重要となる。個人的経験や薬理作用だけでは判断できない。

② 透析と降圧に関するリソース探索について

透析における血圧調整と予後についてのエビデンスレベルの高い論文を探そうとしてもほとんどヒットしない。Clinical Evidence¹²⁾、Cochrane Library¹³⁾、ACP Journal¹⁴⁾（EBM Journal¹⁵⁾）などの臨床的論文を集めたリソース集のどれにも長期維持透析症例における降圧療法を報告している論文を見つけることができない。PubMed¹⁶⁾には透析と血圧関連のレポートが記載されているが、症例報告にとどまるか、または研究方法に不備な点のある報告が多い。

エビデンスレベルの高い報告が少ないのは透析療法の特殊性のためでもある。その理由の2, 3について検討する。

③ 血圧測定について

まず第一に血圧測定の問題がある。

高血圧治療の目的は透析症例も基本的には同様である。すなわち一般透析人口よりも心血管系の死亡率が高い血圧を透析における高血圧と考えるべきであろう。しかし透析症例において最も大きな問題の1つとして、血圧測定をどうするかということである。

透析症例には数多くの血圧が存在する。透析の前、後、透析中、そして自宅での血圧、そして週初めの血圧、週の終わりの血圧、透析当日の血圧、非透析日の血圧、体重増加の多いとき少ないときの血圧、除水量が多いとき少ないときの血圧¹⁷⁾などなど……。これらの測定状況は、臥位、座位、安静、睡眠時、透析の時間帯、降圧薬の服薬時間、降圧薬の種類と作用時間、ドライウェイトの設定変更など、それぞれの意味合いも違うだけでなく、その時点時点によって変化している。したがってどの血圧をその症例の代表値とするかについては不明である。このような血圧値のどれを予後判定の1つの指標とするかは、どの値をとってみても問題の多い状況に変わりはない。すなわち、再現性という意味からすると難しい問題をはらんでいる。

几帳面な透析症例では、非透析日1日に6回くらい測定し、コンピュータソフトで入力、グラフ化し、一定のレベル以上、以下では色が変わるようなビジュアルなデータを毎回の透析に主治医に示すこともある。このような方々のお1人に血圧の測定についてもう少し間引いてみてはどうかとお話したことがあるが、大変なお叱りを受けた。おそらく何べんも血圧を測定してくるのはある意味で不安を助長することなのであるが、その不安を乗り越えるような指導と言うのは、少なくとも透析をしていない者にはわかりにくいことかもしれない。私たちはこれらの症例に対して、適切な治療の手順を持ち合わせていないという現実を突きつけられている。

すなわち透析症例における血圧測定は、透析療法を安全に遂行するための簡便なモニターであることが多い。この点で本能性高血圧患者の外来での血圧測定とは若干異なるだろう。現実の透析では予後判定の指標として血圧測定するような状況ではないと考えられる。

④ 研究デザインと計画について

第二に臨床的研究遂行上の問題がある。

治療効果というのは、同じような集団に対して、なにか(対照)に比べてなにか(治療群)が優れていなければならない。すなわち同じような集団を対象とし、対照群と治療群をおくという操作(臨床研究プロトコ

ロール)が満たされていない状況では、どれがよくてどれが悪いかということの比較検討は無理である。

一例として血圧と予後を検討した論文があるが、多くは血圧の低い透析症例と高い透析症例は予後がわるいことになっている。私たちが実際に血圧コントロールの指標として意識的にせよ無意識的にせよ、ほぼ一般的な血圧を指標としていることがわかる。

しかしここに大きな問題がある。比較するためにはほぼ同様な集団を比較しなければならない。現在の透析症例は、年齢は0歳から100歳超、現疾患も様々、症例ごとの合併症やその程度も様々、栄養状態も多様、除水量も曜日により異なる。その上透析に導入される時点での心血管系合併症も多種多様である。これらの集団が単に透析しているという枠組みの中だけで血圧だけ比べたのでは、比較にならない。血圧が低かったり、高かったりすることが予後に悪い影響を与えるであろうことはわかって、実際的には透析という背景が同じだけでその集団の特性(体重、透析歴、原疾患、合併症など)は異なる集団の比較である。またこの集団から血圧値をいくつとすべきかを推測するには無理がある。すなわち異なる集団の予後と比較してもそれは違って当然である。わずかに一次予防と二次予防の混同を避ける意味で、透析導入時の血圧の違いによって予後に差があることを示す論文¹⁸⁾(図1)がある。

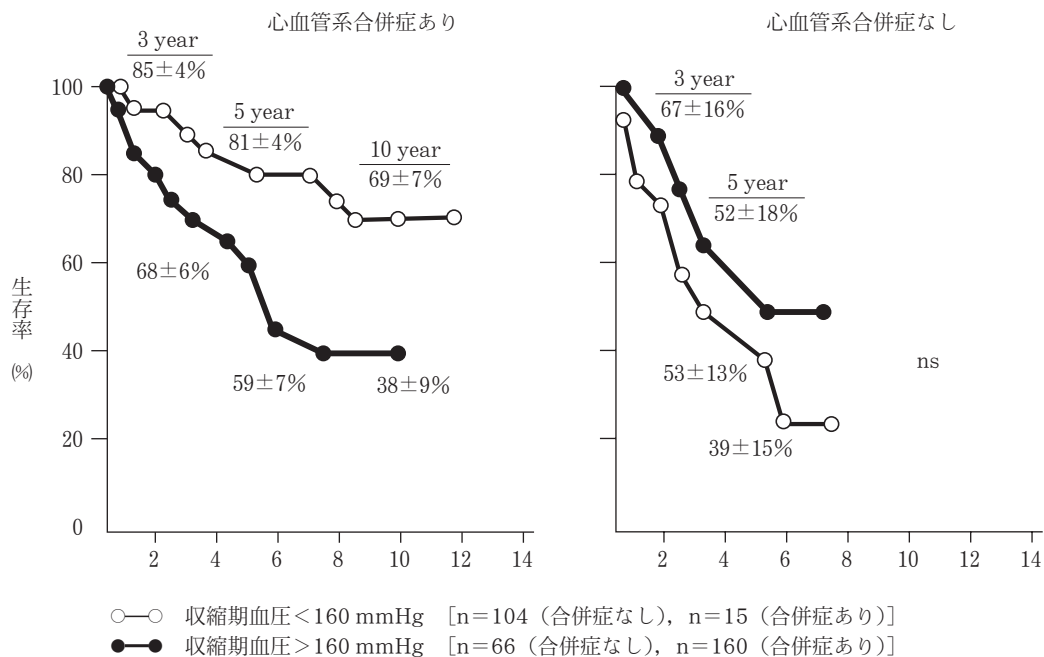


図1 心血管系合併症の有無と透析導入後の予後の比較 (文献18より改変)

この報告としても異なる集団の調査にすぎない。

このように考えてくると、なにかの薬剤の効果を知らるような、治験群と対照群をおこななければならないようなランダム化比較試験は透析症例ではほとんど不可能であることがわかってくる。すなわち confounder が多様に存在する透析という集団では、なにがよいかということをしきりと調べることが、そう簡単ではないことがわかってくる。

そのほか臨床研究を推し進める際に、評価に堪える条件を検討しなければならない。前述の血圧をどのように測り、どのように定義するかということのほか、どのように対照群と治療群を決めるかという際の倫理的問題の克服、何症例を検討すべきであるかという臨床研究そのものの仮説検定にかかわる試算、透析症例の予後判定のための適正な期間、前述のようにどのように血圧を測定し判断するかなど、多くの問題点を克服しなければ、透析症例における血圧調節および降圧薬の治療効果を判定できない。

このような状況を考えると prospective な検討を行うことが大変困難である。

⑤ Propensity score 法による後ろ向き臨床研究

今後唯一可能性のある方法として、propensity score 法 (PS 法) を応用した臨床研究¹⁹⁾ によってのみ降圧療法の比較研究が可能であると考えられる。

PS 法は臨床的研究の中で後ろ向き研究の 1 つであるが、ランダム化比較試験の実行可能性に大きな問題点があることから、近年注目されている研究方法である。

この方法は、ある行為を行った群と行わなかった群を比較する方法で、両群のなかで集団特性を近似させるサンプルだけを比較する。その結果、特性が非常に近似した 2 群において行為の効果を検討できる。この方法は後ろ向き研究とはいえ、ランダム化のようにほぼ同一集団について検討できる点で、大変優れている。欠点としては多様な特性を一致させるための信頼できるデータベースと多くのデータが必要なことである。平林らはすでに本邦の保存期腎不全治療において ACEI の有用性を PS 法にて報告²⁰⁾ しているが、今後透析症例における治療効果を比較するためには有用な方法であると考えられる。

おわりに

透析症例の降圧療法について、エビデンスの高い検討をすることは現実的には不可能に近い。したがって薬剤の特徴を理解した上で、快適な透析が可能になるように、コンセンサスの中で治療を検討し、少しでもリスクと考えられるファクターを最小限に抑えていくという empirical な選択が当面はあるだけである。

文 献

- 1) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 345; 861, 2001.
- 2) Jafar TH, Schmid CH, Land M, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*, 135; 73, 2001.
- 3) PROGRESS Collaborative Group: Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke of transient ischemic attack. *Lancet*, 358; 1033, 2001.
- 4) Woo KS, Nicholls MG: High prevalence of persistent cough with angiotensin converting inhibitors in Chinese. *Br J Clin Pharmacol*, 40; 141, 1995.
- 5) Os I, Bratland B, Dahloef B, et al: Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. *Am J Hypertens*, 7; 1012, 1994.
- 6) Parving HH, Lehnert H, Broecker-Mortensen J, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with diabetes. *N Eng J Med*, 345; 870, 2001.
- 7) Dahlof B, Devereaux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 359; 995, 2002.
- 8) UK Prospective Diabetic Study. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS39. *BMJ*, 317; 713, 1998.
- 9) ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. *JAMA*, 283; 1967, 2000.
- 10) Consensus Developmet Conference Panel. Morbidity and Mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. *Ann Intern Med*, 121; 62, 1994.

- 11) Pickering G: Hypertension. Definitions natural histories and consequences. *Am J Med*, 52; 570, 1972.
- 12) <http://www.clinicalevidence.org>
- 13) <http://www.cochranelibrary.com>
- 14) <http://www.acponline.org>
- 15) <http://ebm.bmjournals.com>
- 16) <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>
- 17) Elisaf M, Pappa H, Kalaitzidis R, et al: Ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *J Human Hypertens*, 10 (Suppl 3); S43, 1996.
- 18) Kimura G, Tomita J, Nakamura S, et al: Interaction between hypertension and other cardiovascular risk factors in survival of hemodialysis patients. *Am J Hypertens*, 9; 1006, 1996.
- 19) Rubin DB: Estimation from nonrandomized treatment comparisons using subclassification on propensity scores. *Ann Int Med*, 127; 757, 1997.
- 20) 平林あゆみ, 小川哲也, 大前清嗣, 他: 尿蛋白, 腎機能, 血圧で分類した ACEI の腎障害抑制効果: Propensity score による検討. *日腎会誌*, 44; 206, 2002.