

原 著

レニン-アンジオテンシン系抑制薬は透析療法を受けている 糖尿病性腎症患者の左室肥大を抑制する

金子 敬子

Left Ventricular Hypertrophy (LVH) and Inhibition of Renin-Angiotensin System with ACE Inhibitor (ACEi) or Angiotensin Receptor Antagonist (AIIA) in Diabetic Patients on Dialysis Therapy

Keiko Kaneko (Irumadai Clinic, Iruma-shi, Saitama 358-0031, Japan)

Background: LVH is frequently found in diabetic and hypertensive patients at the initiation of dialysis therapy and is highly predictive of future cardiac morbidity and mortality. However, it is unknown whether the blockage of renin-angiotensin system will regress LVH or not in these patients using ACEi or AIIA or both of them in combination. **Method:** Twenty four diabetic patients (62 ± 3 years old; F/M: 8/16) with end-stage renal disease who had just entered into hemodialysis therapy and were diagnosed as having LVH evaluated by echocardiography were selected from 5 dialysis units staffed by the faculty of Saitama Medical School, Saitama, Japan between 1996 and 1998. The study was carried out for 2 years. An ACEi, enalapril 5 mg daily or an AIIA, losartan 50 mg daily was assigned at random. These drugs were administered 30 min after the cessation of dialysis therapy and usually given after lunch when dialysis therapy was not received. The doses of these drugs were adjusted up to 10 mg or 100 mg daily respectively according to the levels of blood pressure. One year after the start of the study, if LVH was not regressed in spite of treatments with enalapril or losartan, add-on each other drug was done. **Results:** Using repeated measures analysis of variance, applied to those with four echocardiograms, there were progressive decreases over time in LV mass index (LVMI: g/m²), posterior wall thickness, left ventricle end-diastolic diameter, interventricular thickness. The biggest changes in LVMI and other parameters found between the baseline and year 1 (147 ± 14 vs. 138 ± 12 g/m²). Combination therapy of enalapril and losartan for 7 patients who did not respond the initial therapy produced a significant reduction of LVH at the end of study. There was no significant difference in regression of LVH as well as blood pressure control and other variables between enalapril and losartan. Furthermore, there were significant correlations between the variables obtained from the repeated echocardiography related with LVH and systolic blood pressure in all patients. **Conclusion:** Antihypertensive treatment with either ACEi or AIIA is beneficial in the regression of LVH in diabetic patients who started dialysis therapy. Moreover, a combination therapy with ACEi and AIIA would provide a favorable effect on LVH in those patients unless a single administration of ACEi or AIIA is effective.

Keywords: Left ventricular hypertrophy, Renin angiotensin system, combination therapy

J Saitama Med School 2003;30:19-28

(Received December 9, 2002)

緒 言

本邦ではここ数年、糖尿病性腎症により人工透析療法を導入される症例が全体の30%を超えるようになり、ついに2000年には人工透析療法を必要とする末期腎不全の原因疾患として糖尿病性腎症が第一位となったが¹⁾、この傾向は米国や欧州の国々でもすでに

認められている²⁾。従来より糖尿病性腎症による末期腎不全は人工透析療法の導入時に様々な合併症を有していることより導入後の生命予後は必ずしもよいとされていなかった²⁾。とくに心血管系合併症を伴う場合にはその生命予後は極端に悪く、5年生存率は多くの研究で20%–30%と報告されている^{3,4)}。腎不全の有無を問わず、一般に心血管系病変の中で経過予後に最も関与すると考えられているのが左室肥大である⁵⁾。この左室肥大は糖尿病患者の半数以上に認められ⁶⁾、さらに糖

尿病性腎症の患者では合併率が高率であり⁷⁾、加えて心肥大のみではなく心筋収縮力も低下していることが報告されている⁸⁾。したがってこの左室肥大を退縮出来るかどうかは、経過予後にも直結する問題であり臨床上きわめて重要であると考えられる。

一般的に降圧治療薬とくにアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以後 ACE 阻害薬）あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以後 AII 受容体拮抗薬）の投与は左室肥大の退縮を起すことがいくつかの大規模研究などで認められている⁹⁻¹²⁾。事実人工透析患者においても ACE 阻害薬は左室肥大の退縮を起すことが Cannella らにより報告されている¹³⁾。しかし ACE 阻害薬は腎排泄性のものが多く、その結果蓄積性などの問題から、必ずしも臨床的に用い易いとは言い難い¹⁴⁾。一方最近になって、糖尿病性腎症の腎障害の進展あるいは心疾患発症の予防に対する AII 受容体拮抗薬の有効性が、いくつかの大規模研究により証明された¹⁵⁻¹⁷⁾。また ACE 阻害薬と異なり、AII 受容体拮抗薬の多くが胆汁排泄であることより¹⁸⁾、腎機能がほとんど廃絶している人工透析患者においても、AII 受容体拮抗薬の処方がある有用であると考えられている。

そこで今回人工透析療法導入時に左室肥大を合併しており、ACE 阻害薬もしくは AII 受容体拮抗薬を服用していない患者を対象として、ACE 阻害薬であるエナラプリルまたは AII 受容体拮抗薬であるロサルタンで左室肥大退縮に対する効果を1年間観察した。さらに著明な効果がみられなかった群に対して、最近提唱されている ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬の併用療法の有用性を次の1年間で検討した。

対象と方法

埼玉医科大学腎臓病センターおよび5つの関連施設において、1996年1月1日から1998年12月31日までに糖尿病性腎症により血液透析療法を導入された208名の末期腎不全患者の中から、心エコー上左室肥大を合併し、ACE 阻害薬もしくは AII 受容体拮抗薬の服用歴がないという条件に合致する73名の患者を選別した。透析療法導入後、多くの糖尿病性腎症患者では浮腫や高カリウム血症、低カルシウム血症、貧血が遷延するため、これらの状態が安定するまで、少なくとも導入後3ヶ月間は ACE 阻害薬もしくは AII 受容体拮抗薬の投与は行なわなかった。対象となった患者全例が、導入時に降圧薬を服用しており、対象薬の開始まではそれらの降圧薬を中心として血圧のコントロールをおこなった。観察期の3ヶ月間に血圧のコントロールが良好で、透析開始直前の血圧が140/90 mmHg 以下の患者では少なくとも2週間にわたり降圧薬を中止したが、それでも透析開始直前の血圧が140/90 mmHg 以下の患者は対象から除外した。この研究に関して十分な説明をし、同意が

得られた24名を ACE 阻害薬投与群あるいは AII 受容体拮抗薬投与群の2群に無作為に割付け、2年間の経過観察を行った。なお閉塞性動脈疾患、弁膜症、悪性腫瘍、肝機能障害もしくは重篤な肝疾患あるいは6ヶ月以内の心筋梗塞、脳血管障害の既往を有するものは除外した。食事は出来る限り一定とするために1 g/Kg 体重/日の蛋白制限と10 g/日以下の食塩制限を行った。なお、1日の摂取カロリーについては個々の患者に対してそれぞれ指導されていた摂取量を遵守することとした。

研究計画

無作為に抽出した12名においては ACE 阻害薬であるエナラプリル（萬有製薬、日本）5 mg の投与を開始し（第1群）、他の12名においては AII 受容体拮抗薬ロサルタン（萬有製薬、日本）50 mg の経口投与を開始した（第2群）。投与開始後1カ月以内に透析開始直前の血圧が140/90 mmHg 以下にコントロールされない場合には、エナラプリルを10 mg、ロサルタンを100 mg まで増量した。それでも血圧が140/90 mmHg 以下にコントロールされない症例に対してはカルシウム拮抗薬の増量あるいは他のカルシウム拮抗薬に変更し、さらにコントロール不能な症例には α 1遮断薬であるドキサゾシン2ないし4 mg を追加した。全例に対して家庭血圧の測定を励行し、過度の血圧下降がないように十分な注意を行った。血圧の測定は透析施設来院後20分間の安息を取った上で、内シヤントの反対側上腕から座位で測定した。また透析中ならびに透析後の血圧測定値により降圧薬処方の若干の調節を行った。最初の1年間は ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬の左室肥大に及ぼす影響について比較をおこない、2年目は著明な効果が得られなかった症例に対して ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬の併用効果について検討した。左室肥大は6か月毎の心臓超音波検査で評価し、心電図は6か月に1回、胸部X線写真および血液生化学検査、末梢血検査はそれぞれ月1回おこなった。

心臓超音波検査（心エコー検査）

心エコー検査はこの研究の対象群として選別される前に2回、2週間以上の間隔をおいて血液透析終了後におこない、その後6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月の時点で同様に血液透析終了後におこなった。心エコーの測定項目は米国心エコー学会の勧告に従い、収縮末期および拡張末期の左室径、左室後壁厚、および中隔壁厚を測定したうえで、左室心筋重量を Devereux らの方法で計算した¹⁹⁾。今回心エコーは5箇所の施設で別個におこなわれたため、施設間のバラツキが大きくなる可能性が考えられた。まず正常者および非透析患者での左室肥大の患者の心エコーのそれぞれの数値を検討したところ、施設間の変動は左室後壁厚および中

隔壁厚でそれぞれ8%と6%であった。収縮末期および拡張末期の左室径でそれぞれ11%と14%であった。これらは各施設間でおこなわれている検者間のバラツキの変動とほぼ同様であり²⁰⁾、大きな変動ではないとした。本研究における左室肥大の定義は左室重量係数で男性は130 g/m²、女性は110 g/m²以上に加えて、左室後壁厚が12 mm以上あるものとした。これは末期腎不全患者では左室径が容量の増加により拡大する結果、左室心筋重量係数が増大してしまうことから、厳密な意味での左室肥大を過大評価してしまう可能性を考慮したことによる²¹⁾。

血糖コントロール

血糖コントロールはヘモグロビン A1c および空腹時血糖値を指標とし、ヘモグロビン A1c が7.0%以下、空腹時血糖が140 mg/dl 以下となるようにインスリンもしくは経口血糖降下薬を使用した²²⁾。

血液透析療法

血液透析は原則として週3回、1回3-4時間を標準として合成膜を用いることで行った。緩衝液としては重炭酸を用いた。

貧血の是正

エリスロポエチンの投与は血液透析後に経静注投与し、ヘモグロビン濃度で10.0 g/dlあるいはヘマトクリット値30%を目標として投与量を調節した。

血清生化学検査およびカルシウム・リン代謝

血清クレアチニン、尿素窒素、総コレステロール値を含む血清生化学検査は月1回、intact 副甲状腺ホルモン (iPTH)、 $\beta 2$ ミクログロブリンは6か月に1回測定した。血清リン値およびカルシウム値を勘案してビタミン D3 製剤あるいは沈降炭酸カルシウム製剤の投与をおこない、血清のカルシウム・リン積60以下を目標として血清リン値を下げるように食事内容を指導した。血清総コレステロール値を下げる目的でときにはスタチン系の薬剤を使用した。その使用の基準としては血清コレステロール値220 mg/dl 以上とした。

統計

2群間の比較は Mann-Whitney テストを用い、それ以外の比較は Student の t 検定を用いた。連続値に対しては分散分析法 (ANOVA) を用いて解析した。ACE 阻害薬または AII 受容体拮抗薬の開始前、6か月後、12か月後、および併用開始の12ヶ月後での収縮期血圧と左室心筋重量係数ならびに左室後壁、中隔壁との回帰係数を最小二乗法を用いて求め、有意差検定をおこなった。結果はすべて平均±標準偏差で表した。P=0.05以下のものを統計学的に有意差ありとした。

結 果

研究 I

1. 患者の臨床的特徴 (Table 1)

今回この研究に参加した患者の登録時データを Table 1 に示した。平均年齢は65±2歳、男女比は男性18名、女性6名であった。二群間において体重、透析間の体重増加、ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値、血清カルシウム値、リン値、インタクト PTH 値は有意差を認めなかった。すべての患者が透析導入時に降圧薬を服用しており、降圧薬の内訳は96%の症例にカルシウム拮抗薬が、67%に利尿薬、33%に $\alpha 1$ 遮断薬が処方されていた。

2. 脱落、および副作用

第1群の12例中3例が ACE 阻害薬の服用が原因と考えられる空咳および咳嗽で、服用開始後6か月以内に研究対象より脱落した。それ以外には投与を中止する必要がある副作用の発現は両群ともに認めなかった。

3. 血圧の変化

透析開始直前の収縮期ならびに拡張期の血圧の変化を Fig. 1, 2 に示した。収縮期血圧をみると、両群とも最初の4か月間有意な降下をみとめず、4か月目より有意に降下した。しかし両群共に140 mmHg 以下となるのは12か月目の時点であった。一方拡張期血圧は投薬開始時から両群ともに90 mmHg 以下であり、多少の変動があったものの観察期間を通じて90 mmHg 以下にコントロールされていた。収縮期血圧、拡張期血圧ともに第1群と第2群の間で観察期間を通じて有意差を認めなかった。第1群で140/90 mmHg 以下になったものは6例、第2群では9例であった。12か月経過した時点でエナラプリルは9例中3例が10 mg に増量され、ロサルタンは12例中8例が100 mg に増量されていた。またカルシウム拮抗薬は両群のすべての患者に使われており、 $\alpha 1$ 遮断薬は第1群で4例、第2群で5例が使われていた。

Table 1. Characteristics of patients

	ACE inhibitor	All receptor antagonist
Number	12	12
Sex (M/F)	9/3	9/3
Age (years)	64 ± 3	66 ± 3
HbA1c (%)	8.1 ± 0.6	8.3 ± 0.5

4. 心エコー検査より得られた各パラメータの変化

Table 2 に心エコー検査の各パラメータの変化を記し, Fig. 3 に左室心筋重量係数の変化を表した. 両群間で各薬剤の投与開始時の心エコー検査で得られたデータ --- 収縮期および拡張期での左室径, 左室後壁厚, 心室中隔壁厚, および左室駆出率 --- に有意差を認めなかった. 6 か月の時点で拡張期の左室径は縮小し, 中隔壁厚, 後壁厚は菲薄化し, 両群ともにそれらの変化は有意であったが群間では有意差を認めなかった. これらの変化は 12 か月の時点でも同様であった. 左室駆出率は 12 か月の時点で両群ともに有意に増加した. 左室心筋重量係数も両群ともに 6 か月の時点で有意に低下し, 12 か月の時点でも同様であった. なお, 最初に定義した左室肥大 (左室心筋重量係数で男性は 130 g/m^2 , 女性は 110 g/m^2 以上に加えて左室後壁厚が 12 mm 以上あるもの) の改善を認めたものは第 1 群で 6 例, 第 2 群で 8 例であった.

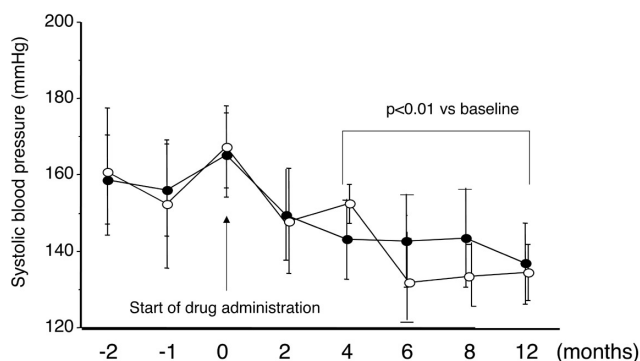


Fig. 1. Serial changes in systolic blood pressure measured just before the start of hemodialysis therapy in diabetic patients. ○ indicates the patients treated with an ACE inhibitor, enalapril and ● dose the patients treated with an AII antagonist, losartan. Systolic blood pressure gradually decreased and reached a significantly lower level at 4 months after the start of treatment.

5. 血清生化学検査

血清生化学検査ではとくに両群間で有意差のある項目はなく, また観察期間中大きな変化を認めなかった. 空腹時血糖値およびヘモグロビン A1c は両群ともに 12 か月の時点で有意に低下していた (第 1 群: 空腹時血糖値 $146 \pm 25 \text{ mg/dl}$ から $122 \pm 9 \text{ mg/dl}$, ヘモグロビン A1c $8.1 \pm 0.6\%$ から $6.5 \pm 0.7\%$, 第 2 群: 空腹時血糖値 $152 \pm 19 \text{ mg/dl}$ から $126 \pm 11 \text{ mg/dl}$, ヘモグロビン A1c $8.3 \pm 0.5\%$ から $6.8 \pm 0.9\%$).

6. 貧血

貧血に対しては両群ともにエリスロポエチンを使用し, ヘモグロビン値 10.0 g/dl あるいはヘマトクリット値 30% を保持するように投与した. その結果 12 か月の時点で, Fig. 4 に示すとおり第 1 群の投与量は第 2 群に比して有意に多かった.

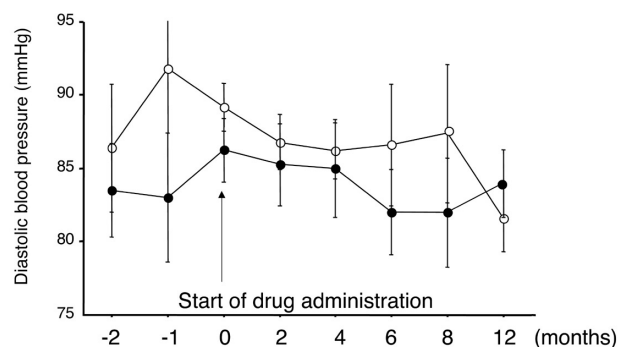


Fig. 2. Serial changes in diastolic blood pressure measured just before the start of hemodialysis therapy in diabetic patients. ○ indicates the patients treated with an ACE inhibitor, enalapril and ● dose the patients treated with an AII antagonist, losartan. Throughout the study, the levels of diastolic blood pressure did not show any significantly decreased.

Table 2. Effects of treatment with ACE inhibitor or AII receptor antagonist on echocardiographic parameters in hypertensive type 2 diabetic patients on hemodialysis

Time	before		6 months		12 months	
	ACE (n=12)	ARB(n=12)	ACE (n=9)	ARB(n=12)	ACE(n=9)	ARB(n=12)
LVDd (mm)	56.2 ± 1.3	56.9 ± 1.5	46.3 ± 1.5 *	46.9 ± 1.3 *	46.3 ± 1.2 *	46.8 ± 1.4 *
LVDs (mm)	38.1 ± 0.7	39.4 ± 1.0	37.9 ± 0.9	39.5 ± 1.2	38.2 ± 0.7	39.2 ± 0.9
IVST (mm)	12.8 ± 0.7	12.7 ± 1.0	11.2 ± 0.9	11.2 ± 0.9	11.6 ± 0.6	11.5 ± 0.9
PWT (mm)	13.8 ± 0.7	13.7 ± 0.9	12.7 ± 0.5 *	12.5 ± 0.9 *	12.4 ± 0.3*	12.5 ± 0.9*
LVMi (g/m ²)	146 ± 12	147 ± 6	136 ± 7 *	138 ± 10 *	134 ± 8*	133 ± 8*
EF (%)	52 ± 6	55 ± 6	54 ± 4	55 ± 4	59 ± 4 *	60 ± 4 *

LVDd: Left ventricular diameter in diastole. LVDs: Left ventricular diameter in systole; PWT: posterior wall thickness, IVST: Intraventricular septal thickness

LVMi: Left ventricular mass index, EF: Ejection fraction

*p < 0.05; Compared to the 0 month. Values: Mean ± SEM. n = Number of patients:

7. 収縮期および拡張期血圧と左室心筋重量係数との関係

12 か月の時点で血圧と左室心筋重量係数との回帰直線を求め、その係数を求めたが相関係数 0.21 で有意な相関を認めなかった (図示せず)。

研究 II

研究 II では研究 I で左室肥大が本研究における定義の数値以下に退縮しなかった第 1 群の 3 例と第 2 群の 4 例を対象とした。その臨床像は平均年齢 65 ± 4 歳であり、男女比は男性 6 例、女性 1 例であった。透析開始前の血圧は 140/90 mmHg 以下にコントロールされており、その中でエナラプリルが 10 mg に増量されて

いたのは 3 例、またロサルタンが 100 mg に増量されていたのは 4 例の全例であった。この 7 名を対象として第 1 群にはロサルタンを 100 mg、第 2 群にはエナラプリルを 10 mg 加えて 1 年間研究 I と同様の検査項目で経過観察をおこなった。

1. 血圧

すべての症例で透析前の収縮期血圧は 140 mmHg 以下に保たれていたが、2 例で透析中の過度の降圧を認めるものがあり、カルシウム拮抗薬を減量することで改善した。それ以外にはとくに大きな変化を認めなかった。

2. 心エコー検査

左室心筋重量係数は Table 3 に示すように併用開始後 12 か月の時点で有意に低下した。これらのうち左室肥大の退縮を認めたものは、研究 I 開始時第 1 群であったものが 2 例、第 2 群であったものが 2 例で

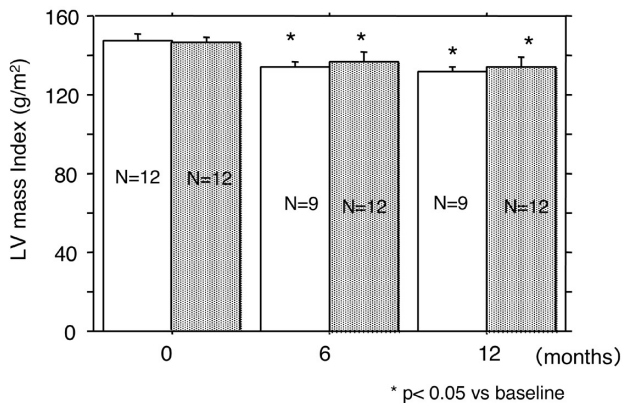


Fig. 3. Serial changes in left ventricular mass index in the patients treated with an ACE inhibitor, enalapril (white column) and those treated with an AII antagonist, losartan (gray column). At 12 months after the start of the therapy, left ventricular mass index decreased significantly and there was no significant difference between two modalities.

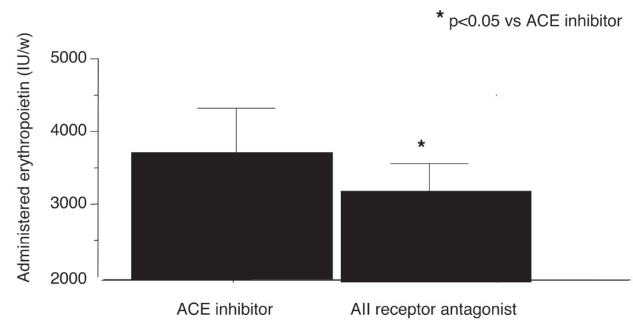


Fig. 4. There was a significant difference in the doses of erythropoietin administered at the end of the first study between the patients treated with ACE inhibitor and those treated with AII antagonist.

Table 3. Effects of combination treatment with ACE inhibitor and AII receptor antagonist on echocardiographic parameters in hypertensive type 2 diabetic patients on hemodialysis

	12 months	18 months	24 months
LVDd (mm)	51.2 ± 5.2	48.2 ± 5.2	48.2 ± 5.6
LVDs (mm)	39.8 ± 2.4	39.0 ± 1.6	39.2 ± 1.2
IVST (mm)	12.1 ± 0.9	11.3 ± 1.7	11.9 ± 1.6
PWT (mm)	12.7 ± 1.7	11.5 ± 1.6	11.6 ± 1.5
LVMi (gm ²)	142 ± 7	133 ± 8	$132 \pm 8^*$

LVDd: Left ventricular diameter in diastole. LVDs: Left ventricular diameter in systole; PWT: posterior wall thickness, IVST: Intraventricular septal thickness

LVMi: Left ventricular mass index, EF: Ejection fraction

* $p < 0.05$; Compared to the 0 month, Values: Mean $\pm$ SEM.

あった。これらの4例ではいずれも左室後壁厚の減少を認めたが、それ以外の変化は少なかった。

3. その他

血清生化学検査や貧血に関しては研究Ⅱの開始、終了の時点で有意差を認めた項目はなかった。エリスロポエチンの投与量は一年間で有意な変動を認めなかった。

4. 脱落, 副作用

併用開始後に空咳および咳嗽を認めた症例はなかった。

5. 透析前収縮期血圧と左室肥大との関連

ACE 阻害薬および AII 受容体拮抗薬による治療開始前、治療開始後6か月と12か月の時点、ならびに両薬剤の併用開始後の12か月の時点のすべてで得られた透析開始前の収縮期血圧と左室心筋重量係数の回帰曲線を Fig. 5 に示した。相関係数は0.72であり、 $P < 0.0001$ で有意な相関を示した。さらに中隔壁厚、左室後壁厚と収縮期血圧とはそれぞれ相関係数が0.33 ($P < 0.001$), 0.56 ($P < 0.001$) であった。また左室心筋重量係数と中隔壁厚、左室後壁厚の間では、それぞれ相関係数が0.40 ($p < 0.001$), 0.32 ($P < 0.001$) であった。また中隔壁厚と左室後壁厚の間では0.50 ($P < 0.0001$) であった。

考 案

今回の研究では ACE 阻害薬もしくは AII 受容体拮抗薬によってレニン-アンジオテンシン系を一年間抑

制することにより、糖尿病性腎症による末期腎不全患者の約60%で左室肥大を退縮させることがわかった。しかも両薬剤による退縮率と退縮の程度には差異を認めなかった。また単剤による左室肥大の退縮が不十分であった場合に、両薬剤を併用することにより残りの約60%の症例に左室肥大の退縮をみることが出来た。しかし全体の12%の患者では退縮がみられなかった。腎障害を伴わない糖尿病患者においては、ACE 阻害薬あるいは AII 受容体拮抗薬が血圧とは無関係に左室肥大を退縮させる効果を持つことが示されている²³⁾。しかし ACE 阻害薬を糖尿病性腎症由来の血液透析患者に使うことへの是非については必ずしも賛同が得られていない³⁾。なぜなら糖尿病患者では常に容量が過剰な状態になっており、それが ACE 阻害薬の利点を打ち消すと可能性が示唆されている。すなわち ACE 阻害薬あるいは AII 受容体拮抗薬のようなレニン-アンジオテンシン系抑制薬はむしろ容量が減っている状態においてその効能を最大限に発揮すると考えられている¹⁴⁾。また糖尿病患者では動脈硬化が進行していることが多く、交感神経系にも異常を来していることから、ACE 阻害薬あるいは AII 受容体拮抗薬によってレニン-アンジオテンシン系を抑制することは時として急激な血圧降下を透析中におこし、その回復も遅れるとされていることも理由として考えられる³⁾。本研究ではエナラプリル、ロサルタンを透析終了後に、また非透析日はその日の昼に投与することにより透析施行中への影響をなるべく避けるようにしたため観察期間中に透析中の急激な血圧降下はほとんどみることにはなかった。さらにレニン-アンジオテンシン系抑制薬よりもカルシウム拮抗薬の調節により血圧のコントロールをおこなったことも、その様な血圧降下をおこさなかった一因と考えられた。最近のいくつかの大規模研究をみると、そのほとんどにおいてカルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬の併用あるいは AII 受容体拮抗薬の併用が心血管系イベントの発生や腎障害の進展を阻止するとされている^{15, 24, 25)}。また多くの小-中規模研究では、少なくとも50%以上の症例にレニン-アンジオテンシン系抑制薬とカルシウム拮抗薬の併用がなされることにより、心血管系イベントのより良い予防効果が得られるとされている²⁶⁾。最近発表された RENAAL (Reduction of Endpoint in NIDDM with Angiotensin Antagonist Losartan) 研究においては、カルシウム拮抗薬が約3/4の症例に使われており¹⁵⁾、それに AII 受容体拮抗薬であるロサルタンが追加されるかたちになっている。我々もカルシウム拮抗薬とレニン-アンジオテンシン系抑制薬を併用した場合にはより効果をあらわし、腎機能の悪化を防ぐということを発表している²⁷⁻²⁹⁾。

最近のいくつかの研究では、カルシウム拮抗薬は心血管系のイベントの発生あるいは腎病変の進行を抑

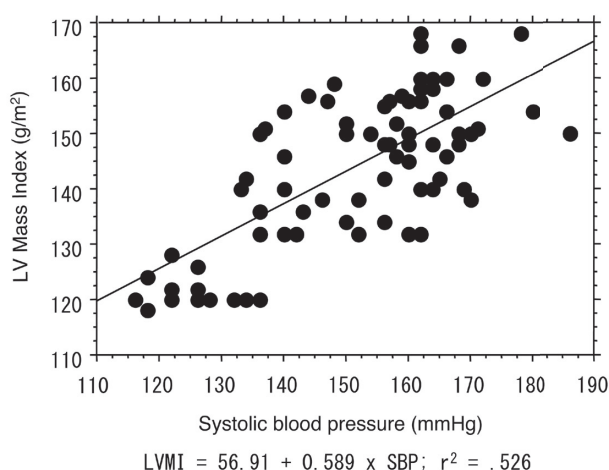


Fig. 5. Correlations between the systolic blood pressure before the routine dialysis therapy and left ventricular (LV) mass index of all patients participated in the present study throughout the study.

制しないとされているが、実際には血圧を十分に下げる結果その血圧を下降することによって心血管系イベントの発生予防等に寄与していると考えられている³⁰⁻³²⁾。カルシウム拮抗薬が心血管系イベントによる死亡を多くもたらすとする原因の一つとして、交感神経活性の亢進があげられている。事実腎不全患者に対して行われた研究では、交感神経活性の亢進が比較的少ないといわれている長時間作用型のアムロジピンでも交感神経活性を亢進したという結果が得られている³³⁾。さらに腎不全患者では交感神経活性の指標とされる血漿ノルエピネフリン濃度が心肥大と密接に関連しているとの報告がある³⁴⁾。今回の研究で1/3近くの患者が $\alpha 1$ 遮断薬を追加しているが、これはカルシウム拮抗薬で生じる交感神経活性の亢進のみならず腎不全患者が本来有している交感神経亢進そのものを抑制している可能性がある。しかしながら $\alpha 1$ 遮断薬自体の左室肥大に対する効果は、これまでも報告がなく今回の結果に影響をおよぼした可能性は低いものと考えた。

腎不全患者での左室肥大を退縮させるには血圧と関係なくレニン-アンジオテンシン系抑制薬を使うのか、あるいは嚴重な血圧のコントロールによっておこなうのかということが以前より議論されてきた²¹⁾。事実 Cannellaら³⁵⁾は収縮期血圧を140 mmHg以下、拡張期血圧を85 mmHg以下に保つことにより左室肥大の退縮が出来ると発表した一方で、ACE阻害薬により左室肥大の退縮が可能であるとしている¹³⁾。しかしこの二つの研究にはいくつかの注意すべき点が見られる。すなわちそれぞれの研究において、一人の患者に様々な降圧薬が使われている結果、必ずしも血圧コントロール単独、もしくはACE阻害薬単独でその作用をもたらすと結論できないということである。これは今回の研究結果とも一致すると考えられる。今回の研究ではこの非糖尿病患者でACE阻害薬が左室肥大の退縮をおこすという結果を踏まえて、AII受容体拮抗薬との比較を糖尿病性腎症の患者でおこなった。

AII受容体拮抗薬が腎機能正常の患者で左室肥大を退縮するということはすでに示されているが^{36, 37)}、透析患者においてもこの効果がみられることを本研究ははじめて示した。ACE阻害薬は前述したとおり蓄積性の問題があるが¹⁴⁾、AII受容体拮抗薬ではこの問題は少ないことが示されている¹⁸⁾。事実われわれの研究でも、AII受容体拮抗薬の蓄積が原因と思われる副作用はほとんど認めなかった。

本研究では透析開始前の収縮期血圧と左室心筋重量係数、中隔壁厚と左室後壁厚が有意な相関を示した。これは左室肥大に対して血圧のコントロールが一つの重要な要素であることを示していると考えられる。しかし研究IIで観察された両薬剤併用群では、すべ

ての症例で収縮期血圧が140 mmHg以下になっているにもかかわらず左室肥大が退縮しなかったことから、血圧のコントロールのみが決定因子ではないことを示している。もちろん血圧測定そのものも透析患者では問題にする必要がある。すなわち、透析患者とくに糖尿病性腎症患者では透析間で体重の変動が大きく、それに伴い血圧も変化する可能性が大きいことである。しかし今回はその様な時点での血圧値は恣意的であるが排除し、前後の血圧値からみて大きく変動していない値を採用した。またこの研究を始めた後に発表された論文ではあるが、透析前の収縮期血圧が透析患者の高血圧を決定するのにより適切であるとする報告³⁸⁾がなされており、今回の研究方法を支持するものと考えられた。今回はレニン-アンジオテンシン系抑制薬を使用しない群を設定していないので、血圧のコントロールと同時にレニン-アンジオテンシン系抑制薬の効果が関与している可能性があるという以上には結論づけることは出来ない。

人工透析患者における左室肥大に関与するファクターはレニン-アンジオテンシン系の亢進による血圧上昇以外にも貧血あるいはエリスロポエチンの投与量、カルシウム・リン代謝があげられている²¹⁾。本研究ではヘモグロビン濃度が10.0 g/dl前後であったため、この程度の貧血では左室肥大の原因とはならないと考えられる。またエリスロポエチンの投与量は第2群で有意に少なかったが、これも従来の報告³⁹⁾と一致している。貧血に加えて最近問題となっているのがカルシウム・リン代謝である⁴⁰⁾。長期では血清リン値のコントロール不良が血管の石灰化に関与することが重要視されており、本研究でもiPTHが高値である数症例があったものの、左室肥大とiPTHの間には相関を得ることが出来なかったことから、導入後の短期間においては左室肥大と直接の関連はないものと考えられた。

最後にACE阻害薬とAII受容体拮抗薬の併用による効果について考察を加える。この二種のレニン-アンジオテンシン系抑制薬の併用効果については、正常血圧のIgA腎症患者において両薬剤の併用により蛋白尿がより減少するといった報告もされており⁴¹⁾、レニン-アンジオテンシン系を抑制することにより有効であるとされている⁴²⁾。しかし本研究における12%の患者では両薬剤の併用を行っても左室肥大は退縮しなかったため、すべての症例で併用療法の効果がみられるとは結論できないが、レニン-アンジオテンシン系のより確実な抑制が左室肥大の退縮に関してある程度の効果を持つものと考えられた。一方単独投与でもそれぞれの群における約60%の患者で退縮効果を認めており、それらを考えると、むしろ個々の患者のレニン-アンジオテンシン系の亢進の度合いが重要である可能性が考えられた。

従来より ACE 阻害薬の降圧や蛋白尿減少効果には ACE の遺伝子多型が関与するといわれている。ACE 遺伝子多型については、高血圧との相関、心肥大との関連などの報告がされて以来⁴³⁾、さまざまな成績が示されてきた^{44, 45)}。本研究では ACE 遺伝子多型については検討していないが、直接もしくは間接的に関与している可能性は否定出来ない。例えば Cicoira らは⁴⁶⁾、ACE 遺伝子多型の DD タイプをもつ心不全患者では ACE 阻害薬の投与によりいわゆるエスケープ現象をおこすとしている。このエスケープ現象とは ACE 阻害薬を長期に使用しているとアルドステロン分泌の抑制効果が減弱するものである。すなわち本研究でレニン-アンジオテンシン系抑制薬の効果がみられなかった症例は、こうした遺伝的な背景をもつ可能性がある。

本研究の結論を下す前に少し注意が喚起されるべき点として、以下の二点が考えられた。最初に透析患者の心肥大に関しては水分管理が最も大切なものであり、レニン-アンジオテンシン系抑制薬を使っても水分管理をおろそかにすることは出来ない。また本研究では観察期間を1年間として左室肥大の退縮を認めた例が多かったが、実際にはより長い期間の観察で効果を判定することも必要であると考えられた。最後に血圧のコントロールに加え両薬剤を併用しても左室肥大が退縮しなかった群に関しては、どのような因子が関係しているかが今後の検討課題として残された。

まとめ

1. 血液透析療法が導入された糖尿病性腎症患者で左室肥大を合併している 24 症例に対し、左室肥大を抑制する降圧薬である ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬を用いて 1 年間の前向きの観察をおこなった。
2. ACE 阻害薬および AII 受容体拮抗薬はともに 60% 近くの患者で左室肥大を退縮させた。両群間で効果に有意差を認めなかったが、第 1 群では約 30% の症例で副作用と思われる空咳のため投与が中止された。
3. 12 か月後に左室肥大が退縮しない症例 7 例に対して両者薬剤の併用をおこないさらに 12 か月の観察を行ったところ 4 例に退縮を認めた。
4. すべての症例の検討では収縮期血圧と左室心筋重量係数、中隔壁厚と左室後壁厚が有意な相関関係を示した。
5. 血圧の十分な下降が得られなくても左室肥大の退縮を認めた症例はあるが、血圧とくに収縮期血圧のコントロールが重要な要素の一つである可能性が示唆された。また降圧治療薬の一つとしてレニン-アンジオテンシン系抑制薬を加えること、効果の少ない場合には二種類を併用することにより、より効果が得られる可能性が示唆された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜りました埼玉医科大学腎臓内科鈴木洋通教授に深謝致します。なお本研究の内容の一部は第 44 回日本透析医学会学術集会・総会 (1999 年 横浜) において発表した。

引用文献

- 1) Nakai S, Shinzato T, Sanaka T, Kikuchi K, Kitaoka T, Shinoda T. The current state of chronic dialysis treatment in Japan. J Jpn Soc Dial Ther 2002; 35: 1155-84.
- 2) US Renal Data System. USRDS 2000 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diseases and Digestive and Kidney Diseases; 2000.
- 3) Bommer J. Attaining long-term survival when treating diabetic patients with ESRD by hemodialysis. Adv Renal Replace Ther 1991; 8: 13-21.
- 4) Koch M, Thomas B, Tschöpe W, Ritz E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. Diabetologia 1993; 36: 1113-7.
- 5) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP, White M. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322: 1561-6.
- 6) Foley RN, Culleton BF, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. Diabetologia 1997; 40: 1307-12.
- 7) Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in the diabetic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1112-3.
- 8) Schoming M, Ritz E. Cardiovascular problems in diabetic patients on renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(Suppl 5): 111-6.
- 9) Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992; 5: 95-110.
- 10) Schmieder RE, Martus P, Klinbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996; 275: 1507-13.
- 11) Devereux RB. Do antihypertensive drugs differ in their ability to regress left ventricular hypertrophy? Circulation 1997; 95: 1983-5.

- 12)Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037-42.
- 13)Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 659-64.
- 14)Brunner H. ACE inhibitors in renal disease. *Kidney Int* 1992; 42: 463-79.
- 15)Brenner B, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-9.
- 16)Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewi JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-60.
- 17)Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
- 18)Brunner H. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
- 19)Devereux R, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 1325-50.
- 20)Jhang JS, Diamond JA, Phillips RA. Interobserver Variability of Left Ventricular Measurements in a Population of Predominantly Obese Hypertensives Using Simultaneously Acquired and Displayed M-Mode and 2-D Cine Echocardiography. *Echocardiography* 1997; 14: 9-14.
- 21)Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1079-84.
- 22)Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 297-307.
- 23)Taylor AA. Is there a place for combining angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor antagonists in the treatment of hypertension, renal disease or congestive heart failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 643-8.
- 24)Maschio G, Alberti D, Nanin G, Locatelli F, Mann J, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
- 25)Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, G Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- 26)Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
- 27)Suzuki H, Moriwaki K, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Chen X-M. Comparison of the effects of an ACE inhibitor and ab blocker on the progression of renal failure with left ventricular hypertrophy: Preliminary Report. *Hypertens Res* 2001; 24: 153-8.
- 28)Suzuki H. Treatment of hypertension in chronic renal insufficiency. *Intern Med* 2000; 39: 773-7.
- 29)Suzuki H, Saruta T. Effects of calcium antagonist, benidipine, on the progression of chronic renal failure in the elderly: a 1-year follow-up. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 189-201.
- 30)Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
- 31)Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
- 32)Pahor M, Psaty B, Alderman M, Applegate W, Williamson J, Cavazzini C, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-54.
- 33)Ligtenberg G, Blankiestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1321-8.
- 34)Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Parlongo S,

- Cutrupi S, Benedetto FA, et al. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 40: 41-6.
- 35) Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Moninari S, Traverso GB. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881-6.
- 36) Devereux RB. Therapeutic options in minimizing left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2000; 139: S9-14.
- 37) White M. Cardioprotective effect of angiotensin II receptor antagonists. *Can J Cardiol* 1999; 15 Suppl F: 10F-4F.
- 38) Agarwal R, Lewis Rr. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1982-9.
- 39) Schiff H, Lang SM, Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors but not angiotensin II AT 1 receptor antagonists affect erythropoiesis in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron* 1999; 81: 106-8.
- 40) Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1486-90.
- 41) Russo D, Pisani A, Balletta M, De Nicola L, Savino F, Andreucci M, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851-6.
- 42) Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. *Europea Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. J Hypertens* 2000; 18: 89-95.
- 43) Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Lorell BH, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1634-8.
- 44) Danser AH, Schalkenkamp MA, Bax WA, Vanden Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387-8.
- 45) Schunkert H. DD polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular disease. *J Mol Med* 1997; 75: 867-975.
- 46) Cicoira M, Zanolli L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Cabrini G, et al. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1808-12.