

48 透析患者のアリスキレン投与による血圧変化と心保護効果

上田腎臓クリニック

塚田 渉 塚田 修

はじめに

昨年、RAASの起点に位置するレニンを直接阻害する新規降圧薬アリスキレン(ラジレス®)が開発された。McMurrayらによるとアリスキレンは高血圧症患者においてレニン阻害による降圧効果のみならずRAAS抑制によるBNP低下作用、心不全予防効果も示唆されている¹⁾。しかし透析患者におけるアリスキレンの作用機序、降圧効果また心不全予防効果については不明である。慢性腎不全患者は体液量増加や長期に及ぶ高血圧、RAS系の活性化などから心機能障害を呈しやすく、生命予後不良の一因となっている。そこで、今回維持血液透析患者14名にアリスキレン150-300mg/day投与し、血圧、BNP、血漿レニン活性、アルドステロン、カリウム値、UCGの1か月後の変化を確認。透析患者における降圧効果と心保護効果を検討してみた。

対象と方法(表1)

当院で維持透析をしている患者14名。アリスキレン(ラジレス®)150mg/dayから内服開始し、副作用のない症例に対して300mg/dayまで増量。アリスキレン投与前及び1か月後に①起床時1時間以内の血圧 ②透析前のカリウム ③透析終了時のBNP、血漿レニン活性、アルドステロン値 ④透析終了後のUCGを測定した。投与期間中に降圧薬及びドライウェイトの変更は行っていない。

1)ラジレス投与後の血圧変化・・・投与前平均血圧153/80mmHgであったが、投与後144/76mmHgと透析患者においても有意差はつかなかったものの血圧低下作用を認めた(p=0.07)(表2)。

2)BNP及びK値変化・・・BNPは286.6pg/mlから198.8pg/mlまで改善しており(p=0.18)、BNPが心不全マーカーであることを考えるとアリスキレンによる心不全予防効果について示唆するものと思われた。RAS系抑制で高K血症について心配されたがK値は投与前4.5mEq/lであり投与1か月後4.6mEq/lであったため大きな変動は確認できなかった(p=0.84)(表3)。

3)レニン・アルドステロン値・・・腎機能正常の高血圧患者と同様にレニン値・アルドステロン値は低下傾向であった(表4)。

4)心臓超音波所見(左室拡張末期径、EF変化)・・・左室拡張末期径は37.0mmから40.5mm(p=0.28)、EF69.1%から73.9%(p=0.19)と拡張能、収縮能の改善傾向を示唆する結果であった(表5)。

考察

透析患者は、石灰化を伴う動脈硬化病変や体液量の変動の大きさなどから健常人と比較して顕著な高血圧を呈する事が知られている。Ca拮抗薬やARB、αブロッカーといった降圧薬を組み合わせ投与しても血圧管理が困難な症例も多数経験する。透析患者の死因の第一位が心血管疾患である事を考えれば、厳密な降圧管理は重要である。そのようななかRAASの律速酵素を阻害するDirect Renin InhibitorであるアリスキレンはACE-I、ARBとは異なる機序での降

塚田 渉 上田腎臓クリニック

〒386-0 上田市住吉 322 Tell:0268-02-2737

圧が期待される。ACE - I、ARB ともに RAAS 阻害によるフィードバックでの代償的にレニン上昇が危惧されるが、DRI であるアリスキレンには、その点における問題もない。Andersen らはアリスキレンの降圧に優位性を報告している²⁾。しかし、透析患者における降圧効果を報告したケースは少ない。今回、透析患者 14 名でアリスキレン 150-300 mg/day の投与を行い効果を確認した。投与前血圧 153/80mmHg が投与 1 か月後に 144/76mmHg まで低下傾向を認めた。透析患者のレニン値は軽度低下しているとの報告が多いが、今回アリスキレンは透析患者の RAAS 動態でも有用に降圧作用を持つことを示唆している。また、McMurray らによると慢性心不全として治療を受けている患者にアリスキレンを追加投与する事により血漿 BNP が投与前と比較して 61pg/ml 低下するとの報告がある。BNP が有用な心不全マーカーである事を考えればアリスキレンは降圧によらない機序での心不全予防効果があると推測される。これはアルドステロンが心筋繊維化作用を持つため、アリスキレンによってアルドステロン抑制が起こり、その結果、心筋繊維化抑制につながった可能性がある。また近年、アリスキレンはプロレニンレセプター発現を抑制するとの報告がある³⁾。プロレニンレセプターは全身に発現しているが、心臓にも発現しており組織障害を引き起こすとされている。このことからプロレニンレセプター低下に伴う心不全抑制効果も推測されている。今回の研究で透析患者でも BNP 低下傾向を認めた。一般に透析患者は体液バランスが透析前後や日によって大きく変動し、この事は BNP の値に大きく影響を与える。しかし、今回 BNP 測定日はドライウエイトの体重の日に測定しており、観察期間中に降圧薬を変更しなかった。これにより、アリスキレンの心臓に対する影響をより精細に判定する事ができた。今回の研究ではアリスキレン投与による血圧変化、BNP 変化ともに有意差をつけることはできなかった。更に症例数を積み重ねての解析が必要と思われた。また長期投与によって血圧、BNP どのように変化するか検討も今後の課題と思われる。

- 1) McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J: Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail.* 1(1):17-24. 2008
- 2) Andersen K, et al: Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens.* 26:589-99. 2008
- 3) Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, Mueller DN, Feldt S, Cumin F, Maniara W, Persohn E, Schuetz H, Jan Danser AH, Nguyen G: Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension.* 52(1):130-6, 2008

【表1. 対象】

維持透析患者: 14例 年齢: 73±10.6歳
 性別: 男性8例:女性6例 透析歴: 53±49ヵ月
 原疾患: 糖尿病 7例 原疾患不明 4例
 PCK 2例 IgA腎症 1例
 降圧薬: Ca拮抗薬 11例 ARB 12例 ACE-I 3例
 βブロッカー 3例 αブロッカー 3例
 降圧薬内服なし 1例
 心臓疾患の既往: 心筋梗塞 2例 ASO 2例
 除外症例: DW・降圧剤変更・経過中状態悪化

表2.アリスキレン投与後の血圧変化

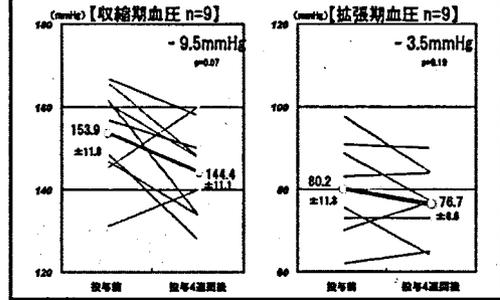


表3. アリスキレン投与後のBNP・K値

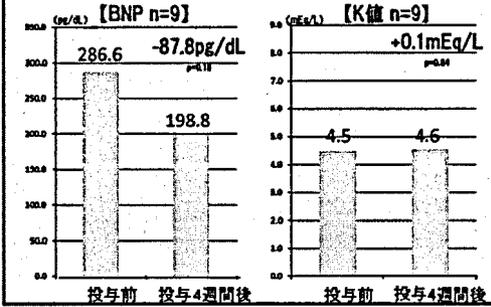


表4.アリスキレン投与後のレニン・Aldosterone

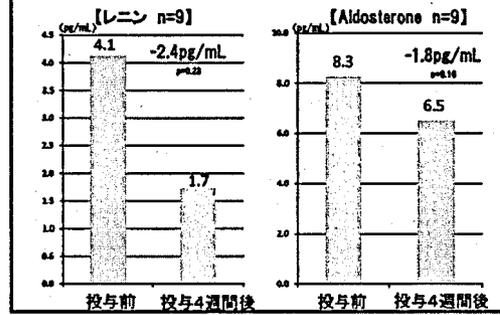


表5.ラジレス投与後の心エコー変化(LVDd, EF)

