

## 血液透析患者の貧血に対する ACE 阻害剤と ACE 遺伝子多型の影響

波多野道康 芳田 工 三室知子 木全直樹  
土谷 健 佐中 孜 二瓶 宏

The effects of ACE inhibitor treatment and ACE gene polymorphism on erythropoiesis in chronic hemodialysis patients

Michiyasu HATANO, Takumi YOSHIDA, Tomoko MIMURO, Naoki KIMATA,  
Ken TSUCHIYA, Tsutomu SANAKA, and Hiroshi NIHEI

Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Aggravation of anemia in chronic renal failure patients by angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) has been attributed to the inhibition of angiotensin II which facilitates erythropoietin (Epo) production. This study was aimed at evaluating whether ACEIs aggravate anemia in maintenance hemodialysis patients and to investigate the influence of ACE gene polymorphism on erythropoiesis in these patients. Ninety-one hemodialysis patients were divided into 2 groups, based on whether or not they were administered ACEIs, into the ACEI group (n=24) and the non-ACEI group (n=67), and comparisons were made of the doses of recombinant human Epo (rHuEpo) administered, the hematocrit (Hct) and the plasma Epo concentrations. Among the patients in the non-ACEI group, only 17 did not receive rHuEpo, while all of the patients in the ACEI group received rHuEpo. The average dose of rHuEpo was  $102.7 \pm 45.4$  IU/kg/week in the ACEI group and  $57.8 \pm 55$  IU/kg/week in the non-ACEI group and the difference between the two groups was statistically significant. A statistically significant difference in the Hct was also observed between the two groups: the mean Hct in the ACEI group was  $28.7 \pm 2.9$  % while that in the non-ACEI group was  $31.1 \pm 3.7$  %. The plasma Epo concentrations were significantly lower in the ACEI group than in the non-ACEI group. No significant differences in the rHuEpo dose and Hct were observed between the three ACE genotype classes in either the ACEI or the non-ACEI group, however, there was a significant difference among the three genotypes in the non-ACEI group in regard to the plasma Epo concentrations; patients with the DD genotype had higher concentrations than those with the DI or II genotypes.

These data suggest that anemia in maintenance hemodialysis patients is worsened by ACEIs as a result of the suppression of Epo production. Although it has been suggested that the endogenous Epo concentrations in maintenance hemodialysis patients are associated with ACE gene polymorphism, no significant influence of the ACE genotype on the rHuEpo dose or Hct was evident. Therefore, it is possible that exacerbation of anemia by ACEIs in the patients receiving rHuEpo is a result of an inhibited bone marrow response to Epo.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 632-639.

**Key words** : renal anemia, hemodialysis, erythropoietin, angiotensin-converting enzyme inhibitor,  
ACE gene polymorphism

## 緒 言

アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE I)は血液透析(HD)患者の降圧療法に有効<sup>1)</sup>であるが、その副作用として貧血の悪化が多数報告されている<sup>2-5)</sup>。動物実験では、アンジオテンシンII(Ang II)がエリスロポエチン(Epo)の産生を促進する<sup>6-8)</sup>ことが示されており、ACE Iによる貧血の悪化は、Epo産生に促進的に働くAng IIの抑制が第一の原因として考えられた<sup>3,4,9)</sup>。しかし、ACE I投与による貧血の悪化は投与者全例に認められるわけではなく<sup>4,5)</sup>、投与量との関連も認められていない<sup>5)</sup>。またHD患者の場合、ヘマトクリット(Hct)の維持に遺伝子組み替えヒトエリスロポエチン製剤(rHuEpo)が投与されている症例も多く、ACE IのrHuEpo投与量に対する影響も報告により異なる<sup>10-13)</sup>。

一方、最近の分子生物学の進展により疾患の予後や疾患を増悪させる個々の要因が、特定の遺伝子との関連から研究されるようになった。アンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子の多型性もその一つで、心筋梗塞の発症<sup>14)</sup>やIgA腎症の進行<sup>15)</sup>などとの関連が報告されている。ACE I投与による腎性貧血悪化の機序にAng IIが関与しているならば、その程度にACE遺伝子多型も影響している可能性がある。そこで本研究では、維持HD患者に関し、ACE I投与の有無によるHct値、rHuEpo投与量、血漿Ang II濃度、内因性Epo濃度の比較を行い、ACE I投与による腎性貧血の悪化の有無を調べ、さらにACE遺伝子多型のこの現象に及ぼす影響とACE I投与による貧血の機序について検討した。

## 方 法

対象は、導入後1年以上経過した維持透析患者91例で、いずれも週3回のHDを外来で行っている。男女比は52:39、年齢は53.9±12.1歳(平均値±標準偏差)、透析歴は155.6±82.4カ月である。透析に至った原疾患は、慢性糸球体腎炎ないしは腎硬化症62例、糖尿病5例、その他および不詳24例である。これらのなかに血液疾患、悪性腫瘍、慢性消耗性疾患などを合併したもの、無腎症例、過去3カ月以内に消化管病変や外傷、手術などによる多量の出血または輸血の既往のあるものは含まれていない。ACE IまたはrHuEpo投与者は過去3カ月以上容量を変更せず継続投与されているものとし、非投与者は同様に過去3カ月以上投与されていないものとした。

**Table 1. Comparison of clinical features and laboratory data between patients treated and not treated with ACE I**

	non-ACEI n=67	ACEI n=24
age(years old)	54.6±11.3	51.8±14.2
sex(m:f)	35:32	17:7
duration on HD(months)	171±83	114±67**
rHuEpo dose(IU/kg/week)	57.8±55.0	102.7±45.4***
Hct(%)	31.1±3.7	28.7±2.9**
WBC(/mm <sup>3</sup> )	5,470±1,811	5,720±1,701
Plt(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	16.8±5.9	17.3±5.2
BUN(mg/dl)	73.4±16.4	74.6±15.1
creatinine(mg/dl)	12.0±2.4	12.8±1.6
LDH(IU/l)	364±76	375±90
transferrin saturation(%)	27.6±19.0	26.7±16.6
ferritin(ng/ml)	242±644	129±275
i-PTH(pg/ml)	213±201	154±185
plasma renin activity (ng/ml/h)	3.06±4.40	10.11±7.18***
plasma angiotensin II (pg/ml)	21.7±27.7	17.2±21.0
plasma erythropoietin (mIU/ml)	15.1±8.2	11.9±3.8*

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

rHuEpoは、それぞれの透析終了時に血液回路より経静脈投与を行っており、1回投与量の最高は3,000 IUであった。血算、生化学、内分泌学的測定のための採血は各週第1回目の透析開始前に行い、生化学はBUN、クレアチニン、LDH、トランスフェリン飽和度、フェリチンを測定した。内分泌系ではi-PTHはimmunoradiometric assay法、血漿レニン活性、Ang II濃度、Epo濃度はradioimmunoassay法により測定した。ACE遺伝子多型の決定は、これまでの報告<sup>16)</sup>と同様の方法によった。すなわち、患者末梢全血よりDNA抽出キット(Qiagen)を用いてDNAを抽出し、これを鋳型にしてセンス鎖5'-CTGGAGAC-CACTCCCATCCTTTCT-3'、アンチセンス鎖5'-GAT-GTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'をプライマーとして用いてpolymerase chain reaction(PCR)により増幅した。得られた増幅産物を1.5%アガロースゲルを用いて電気泳動を行った。バンドが490 bpに検出されたものはI、190 bpのものはDとした。

なお、対象者全員に遺伝子多型の決定を含めた上記検査の説明を行い、インフォームド・コンセントを得たうえで採血を行った。

測定値は平均値±標準偏差で表示した。独立2群の差の

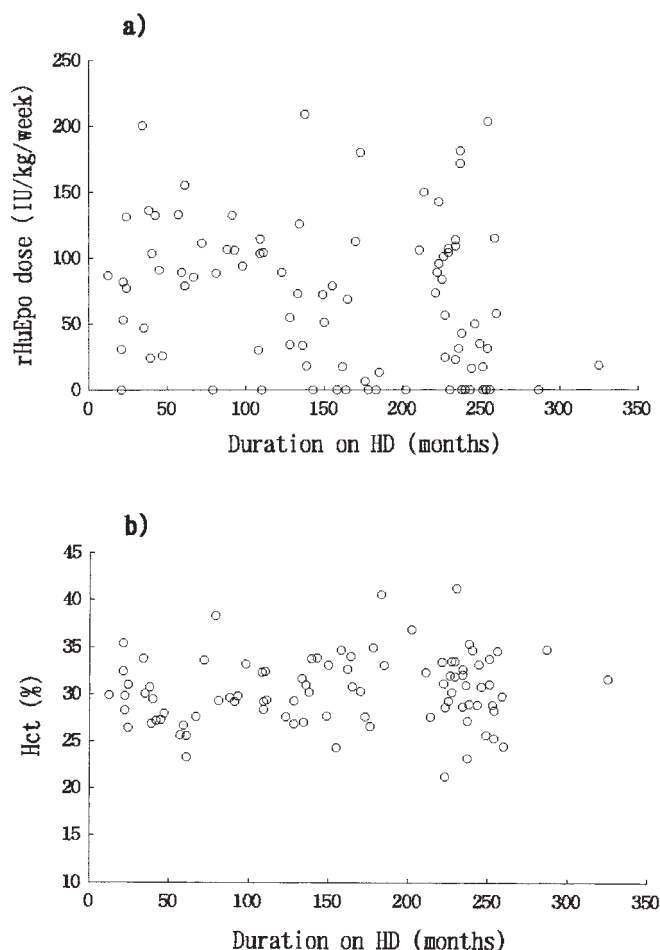


Fig. 1.

- a. Relationship between the HD duration and weekly rHuEpo dose  
 b. Relationship between the HD duration and the Hct

検定は2標本 *t* 検定, 2変数の相関は Pearson の相関係数, 独立多群の差の検定は一元配置分散分析法, 比率の検定は  $\chi^2$  検定により決定し, 有意水準は 0.05 とした。

## 結 果

### 1. ACE I 非投与群と投与群の比較

対象者のうち ACE I を投与されていた症例は 24 例, ACE I 非投与例は 67 例であった。投与されていた ACE I の内訳は, enalapril 11 例, lisinopril 10 例, captopril 2 例, delapril 1 例であった。HD 開始前の安静臥床時の平均血圧に ACE I 投与群と非投与群間の有意差はなかった。Table 1 に両群の年齢, 性別, 透析歴, rHuEpo 投与量および検査値を示した。ACE I 非投与群のうち, rHuEpo が使用されていないものは 17 例であり, これに

Table 2. Clinical parameters and rHuEpo dose in groups with different ACE genotypes

	ACEI	DD (n=13/6)	DI (n=31/9)	II (n=23/9)	ANOVA
rHuEpo dose (IU/kg/week)	(-)	60.9±70.7	53.6±48.6	61.7±55.6	
	(+)	100.6±53.5	114.0±51.1	92.9±35.7	
Hct (%)	(-)	30.8±3.5	31.1±3.8	31.2±3.8	
	(+)	28.8±3.9	29.1±2.1	28.1±3.0	
plasma ang II (pg/ml)	(-)	23.9±42.1	24.5±29.5	16.9±10.9	
	(+)	27.2±37.4	11.0±8.3	16.7±14.5	
plasma Epo (mIU/ml)	(-)	22.0±13.0	14.3±6.1	12.2±4.5	p<0.005
	(+)	14.3±6.4	12.3±2.1	10.0±2.0	

対し ACE I 投与群では全例に rHuEpo が投与されていた。ACE I 投与量と rHuEpo 投与量との間に関連はなかった。ACE I 非投与群全例に於ける rHuEpo 投与量の平均値は 57.8±55.0 IU/kg/week となり, ACE I 投与群の rHuEpo 投与量 102.7±45.4 IU/kg/week は, ACE I 非投与群に比し有意に高値となった。さらに ACE I 投与群の Hct 値 28.7±2.9% は, ACE I 非投与群の Hct 値 31.1±3.7% に比べ有意に低値であった。透析歴は ACE I 非投与群が ACE I 投与群に比べ長い, 透析歴と rHuEpo 投与量 (Fig. 1a) および透析歴と Hct 値 (Fig. 1b) との間に関連は認められなかった (それぞれ  $r=-0.22$ ,  $r=0.14$ )。白血球数, 血小板数, BUN, クレアチニン, LDH は両群でほぼ同等の値を示し, トランスフェリン飽和度, フェリチン, i-PTH にも両群間で有意差はなかった。血漿レニン活性は ACE I 投与群が非投与群に比し有意に高値を示した。ACE I 投与群の血漿 Ang II 濃度は非投与群に比べ低値を示す傾向にあったが, 統計学的有意差は生じなかった。血漿 Epo 濃度は ACE I 投与群で 11.9±3.8 mIU/ml, ACE I 非投与群で 15.1±8.2 mIU/ml であり, ACE I 投与群が ACE I 非投与群に比べ有意に低値であった。

### 2. ACE 遺伝子多型による比較

対象者の ACE 遺伝子多型の内訳は, DD 19 人 (20.8%), DI 40 人 (44.0%), II 32 人 (35.2%) であった。Table 2 に示された rHuEpo 投与量, Hct 値, 血漿 Ang II 濃度, 血漿 Epo 濃度は ACE 遺伝子多型と ACE I 投与の有無により群分けした平均値である。このなかで ACE I 非投与群の血漿 Epo 濃度は, DD 群 22.0±13.0 mIU/ml, DI 群 14.3±6.1 mIU/ml, II 群 12.2±4.5 mIU/ml となり, ACE 遺伝子多型を要因とした一元配置分散分析の結果で有意差を生じた。rHuEpo 投与量および Hct に関しては, ACE 投

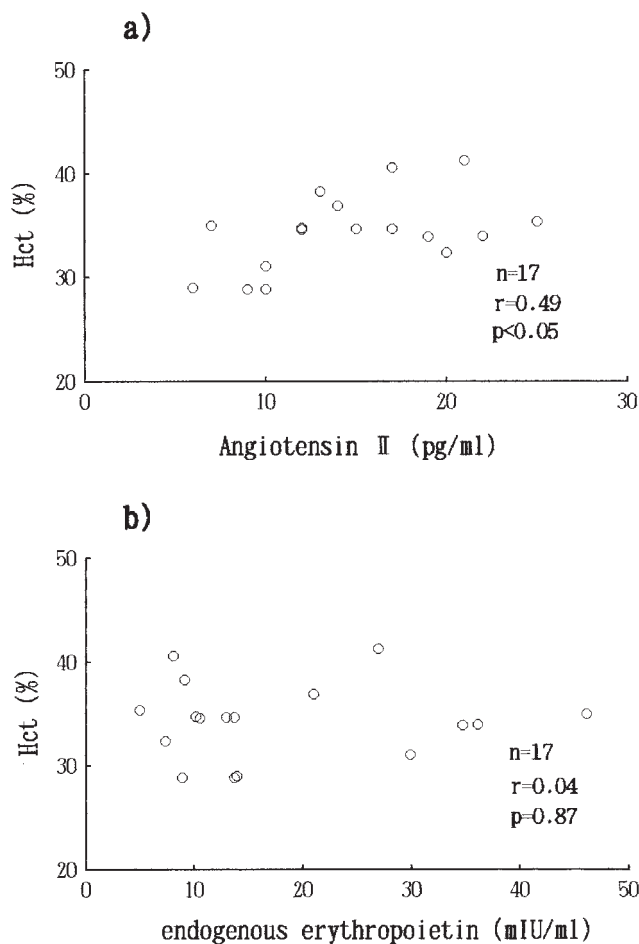


Fig. 2.

- a. Relationship between the plasma Ang II concentration and the Hct in patients without rHuEpo treatment  
 b. Relationship between the plasma Epo concentration and the Hct in patients without rHuEpo treatment

与群, 非投与群のどちらにおいても ACE 遺伝子多型による差は認められなかった。

### 3. rHuEpo 非投与者における血漿 Ang II 濃度, Epo 濃度と Hct 値との関係

rHuEpo が投与されていない 17 人の血漿 Ang II 濃度と Hct 値, および血漿 Epo 濃度と Hct 値との関係を Fig. 2a, b に示す。血漿 Epo 濃度と Hct 値には相関はなかったが, 血漿 Ang II 濃度と Hct 値には有意の正相関が認められた。

### 4. ACE I 非投与群の rHuEpo 使用の有無と ACE 遺伝子多型

ACE I 非投与群のうち, rHuEpo 使用者 50 人と非使用者 17 人のそれぞれにおける DD, DI, II の内訳を Table 3 に示した。rHuEpo 非投与者全体に占める DD の比率は, rHuEpo 投与者全体に占める DD の比率より高いが,  $\chi^2$  検定では有意ではなかった。

Table 3. ACE genotypes frequencies in non-ACE I group

	rHuEpo n=50	non-rHuEpo n=17
DD	8(16)	5(29)
DI	24(48)	7(42)
II	18(36)	5(29)
Hct(%)	30.0±3.0	34.4±3.7**

\*p<0.0001 ( ) : %

## 考 察

ACE I 投与による貧血の悪化は HD 患者のみならず保存期腎不全患者にも認められ<sup>17)</sup>, 総じてそれらの傾向として ACE I 投与開始 1~3 カ月後 Hct 値が低下し, ACE I 投与中止後 2~4 カ月で回復している。この間, 白血球, 血小板は減少せず網赤血球が減少し, LDH の上昇や Coombs 試験陽性などの溶血の所見も認められないため, この貧血は赤血球のみの産生低下によるものと捉えられている。一方, Gould らは低酸素下のラットで, レニン投与後に認められた血漿 Epo 濃度の上昇が, ACE I の投与により抑制されるが, Ang II を持続投与すると ACE I を投与しても抑制されないことを示し, Epo 産生に Ang II が関与しているとした<sup>7)</sup>。上記の臨床例による検討でも Hct の低下に伴った血漿 Epo 濃度の低下が示されたため, ACE I による Ang II の低下が Epo 産生の抑制を介し貧血を悪化させたと考えられた<sup>4,5,17)</sup>。

さらに腎性貧血に対し rHuEpo が常用されるようになると, ACE I の rHuEpo 投与量に対する影響も検討された。Dhondt ら<sup>10)</sup>と Albitar ら<sup>11)</sup>は, rHuEpo 投与中の維持 HD 患者で Hct 値に有意差のない ACE I 投与群と非投与群では, ACE I 投与群の rHuEpo 投与量が有意に多いとしている。これとは逆に Crutz ら<sup>12)</sup>は, 4 カ月間 Hct 値を一定に保つよう rHuEpo の投与量を調整した結果, ACE I 投与群と非投与群では rHuEpo の平均投与量の有意差はなかったとしている。現在では HD 患者の多くに rHuEpo が使用されているが, 内因性の Epo のみで Hct 値を維持できる症例も存在する。rHuEpo に依存する程度は症例により様々であり, rHuEpo に依存している群と依存していない群の明確な境界は定められない。そのため, 対象を HD 患者のうち rHuEpo 投与症例のみに限定し Hct 値や rHuEpo 投与量の横断的比較を行っても, ACE I が HD 患者の腎性貧血に影響を与え, その結果として rHuE-

po 投与量が増えているか否かの結論は導きがたいと思われる。今回のわれわれの検討では、この点を考慮にいれ、rHuEpo 投与の有無にかかわらず、HD 患者を ACE I 投与群と非投与群の 2 群に分け、群全体の平均として Hct 値や rHuEpo 投与量を比較した。結果は Table 1 に示したように、ACE I 投与群では ACE I 非投与群に比べ、rHuEpo 投与量は有意に多く、なおかつ Hct は有意に低値であり、rHuEpo 未使用者における報告と同様に、ACE I による貧血の悪化を示している。また、両群の白血球数、血小板数、LDH に差を認めない点でもこれまでの報告と一致している。今回は多数例による横断的検討を目的としたため、トランスフェリン飽和度やフェリチン、i-PTH の値により対象から除外した症例はない。鉄欠乏や二次性副甲状腺機能亢進症は rHuEpo の効果に影響を与えうる<sup>18)</sup>が、これらの値に両群間で有意差はなく、この点では両群の条件は同等と考えられる。透析歴に関しては両群間で有意差を認めしたが、透析歴と rHuEpo 投与量 (Fig. 1a) および透析歴と Hct 値 (Fig. 1b) に相関はなく、両群間の貧血の程度の差に対する透析歴の影響は無視しうものと思われる。

血漿 Ang II 濃度に有意差は生じなかったが、血漿 Epo 濃度は ACE I 投与群が非投与群に比べ有意な低値を示した。血漿 Epo 濃度は、rHuEpo を経静脈投与後約 68 時間以上経過した時点で測定しており、これまでの rHuEpo の血中動態の検討<sup>19)</sup>から、この測定値は基礎値すなわち内因性の Epo を反映していると考えられる。腎内の Epo 産生細胞は皮質と髄質外層の近位尿細管周囲に位置する<sup>20)</sup>。Ang II による輸出細動脈の収縮は、この部位への血流を低下させる。健常者では ACE I 投与により、血圧の変化を伴わない血漿 Epo 濃度の有意な低下が認められ<sup>21)</sup>、臨床例では ACE I 以外の血管拡張剤による腎性貧血の悪化は認められていない<sup>11,22)</sup>。これらの事象は、Ang II の輸出細動脈収縮作用の ACE I による阻害と矛盾はしない。しかし、Jensen らの行った片側腎動脈狭窄患者を対象とした検討では、患側と健側の腎静脈血の酸素飽和度と Epo 濃度に有意差はなく、captopril を投与すると酸素飽和度の大動脈腎静脈較差は両側とも減少するのに対し、Epo 濃度の大動脈腎静脈較差は健側で保たれ患側では消失することが示されている<sup>23)</sup>。このことは、腎内の Epo 産生が、近位尿細管周囲への血流を介した酸素供給量の多寡だけでなく酸素消費量とも関連している可能性を示している。実際、近位尿細管に作用する acetazolamide は有意に Epo 産生を低下させ、この効果は Na 利尿の程度に相関する<sup>24)</sup>。

Ang II は近位尿細管における Na 再吸収を促進し酸素消費を増大させるため、これにより Epo 産生が亢進する機序が考えられる。HD 患者のほぼ機能廃絶した腎臓にもこの Ang II の Epo 産生促進機序が働いているかどうかは不明である。しかし、尿路閉塞性疾患により瘢痕化した腎組織<sup>25)</sup>や透析患者の萎縮腎<sup>26)</sup>にも健常腎以上にレニンが存在することが明らかとなり、動物の慢性腎不全モデルにおける腎内レニン-アンジオテンシン (R-A) 系活性亢進<sup>27)</sup>を裏付けている。また、低酸素下の無腎ラットでは、Ang II の持続注入によって血漿 Epo 濃度が上昇する<sup>8)</sup>ため、上記の機序とは異なり、Ang II は直接 Epo 産生を促進する作用を有している可能性もある。われわれの対象とした透析患者においても腎内の Ang II 活性が亢進しているとすれば、ACE I 投与群と非投与群の血漿 Epo 濃度の有意差は、Epo 産生促進作用をもった Ang II の抑制のためと考えられる。

一方、ACE I 投与群と非投与群間に血漿 Ang II 濃度の有意差を生じなかった理由としては、キマーゼなどのセリンプロテアーゼを介した Ang II 産生の影響が考えられる。ヒトの健常な腎内局所においては、非 ACE により産生される Ang II は 1/3 程度<sup>28)</sup>であり、大循環系に比べその影響は大きくないと考えられる。HD 患者も同様であれば、ACE I 投与群と非投与群間に血漿 Ang II 濃度の有意差を生じなかったことが、ACE I による Ang II の Epo 産生促進作用の抑制を否定する根拠にはならないと思われる。

今回の検討では、rHuEpo 投与量あるいは Hct 値に ACE I 投与群、非投与群のどちらにも ACE 遺伝子型による差は認められず、結果として ACE I 投与による貧血の程度に ACE 遺伝子多型との関連は認められなかった。しかし、血漿 Epo 濃度は、ACE I 非投与群において ACE 遺伝子型による差が有意となり、DD 型で高値を示した。われわれの検索した限りでは、これまでに血漿 Epo 濃度と ACE 遺伝子多型との関連を示した報告はなかった。ACE 遺伝子は第 16 イントロンに 287bp の DNA フラグメントの挿入 (I) と欠失 (D) からなる多型を示す<sup>29)</sup>。このなかで DD 型が心筋梗塞の危険因子となることが明らかになり<sup>14)</sup>、また、IgA 腎症の進行因子<sup>15)</sup>との報告もあり注目されている。多型と R-A 系との関連では、II, ID, DD 型の順に個体の血清 ACE 活性は高まるが<sup>29)</sup>、血漿 Ang II 濃度に有意差は認められていない<sup>30)</sup>。しかし、Ang II には血管平滑筋を肥大、増殖させ血管壁を肥厚させる作用があることから、DD 型の心筋梗塞や腎疾患の進行との関連は、組織 R-A 系の活性亢進を推定す

る根拠となっている<sup>31)</sup>。前述のように、透析患者の癥痕化した腎組織においても Ang II の産生が亢進した状態で、さらに健常腎とは異なる Ang II の Epo 産生機序が作動しているならば、このことに ACE 遺伝子多型による何らかの影響が生じた可能性も否定できない。

ACE I 非投与群では、血漿 Epo 濃度に遺伝子多型による差を生じたが、rHuEpo 投与量と Hct 値、すなわち、貧血の程度は3群間で同等であった。この理由として、一部の症例を除いて大多数の HD 患者では、絶対量不足により内因性 Epo の Hct 値維持への関与が低いためと考えられる。腎性貧血では、腎疾患を有さない貧血患者に見られるような Hct 値に応じた血漿 Epo 濃度の上昇が認められない<sup>32)</sup>。そのため、Hct 値の維持に rHuEpo が使用されており、ACE I により内因性の Epo 産生が若干低下しても貧血の悪化に対する関与は少ない可能性もある。その際、ACE I 投与群の有意な Hct の低値や rHuEpo 投与量の高値を認めた別の理由として、ACE I による rHuEpo も含めた Epo の赤血球産生効果そのものの減弱を考えねばならない。HD 患者の場合、ACE I を投与し貧血が悪化した症例でも、血漿 Epo 濃度の経時的変化は有意に低下したとする報告<sup>4,5)</sup>と変化しなかったとする報告<sup>13)</sup>がある。ACE I による赤血球産生抑制と血漿 Epo 濃度の関連は、腎移植後に生じた多血症の治療においても検討されている。Perazella らが enalapril を投与し Hct 値が低下した 10 例のうち、血漿 Epo 濃度が低下したのは 2 例であった<sup>33)</sup>。Julian ら<sup>34)</sup>は AT1 受容体拮抗薬である losartan を投与し、その前後の Hct 値と血漿 Epo 濃度の低下率に相関はなく、Epo 濃度の変化は伴わず、Hct 値が有意に低下する 1 群が存在することを見出している。これらの所見は、ACE I による赤血球産生の抑制が必ずしも血漿 Epo 濃度の低下を介していないことを示唆している。一方、Mrug らは赤血球系前駆細胞に AT1 受容体の存在を認め、Epo 投与下で Ang II が赤血球系前駆細胞の増殖を促進し、さらにこの作用は losartan により減弱されることを示した<sup>35)</sup>。この結果は、ACE I 投与による Ang II の産生抑制が血漿 Epo 濃度にかかわらず赤血球産生の減弱につながる可能性を説明しうるものである。われわれの rHuEpo 非投与者の結果では、Hct 値は血漿 Epo 濃度より血漿 Ang II 濃度とよい相関を示した。Hirakata らも、HD 患者の血漿 Ang II 濃度と Hct 値および網赤血球数との相関を認めている<sup>3)</sup>。また、Vlahakos らは、HD 患者のうち rHuEpo を使用せずに Hct 値を維持している群は rHuEpo 投与群に比し、血漿 Epo 濃度に差はないがレニン活性は

有意に高いとしている<sup>9)</sup>。Mrug の示した事実が HD 症例にも当てはまるとすると、今回の検討で示された ACE I 投与群における貧血の悪化は、Epo 産生抑制に加えて rHuEpo の効果減弱に起因する可能性もある。

本研究の結果では、DD 型で内因性 Epo 濃度が高値であった。そのため、rHuEpo を投与せず Hct 値が維持されている群の DD 型の比率を ACE I 非投与で rHuEpo が投与されている群と比較したが、今回の検討では有意差は生じなかった。Epo の赤血球産生効果は様々な因子に影響を受けることが知られている<sup>18)</sup>。したがって、内因性の Epo により Hct 値を維持できる症例に DD 型が多いかどうかは、一定の条件で対象を限定し検討し直さなければならぬと思われる。また、rHuEpo を使用していない症例に ACE I を投与した場合、赤血球産生の抑制に ACE 遺伝子多型による差が生じうるかは、同様に諸条件を揃えたうえでの縦断的検討が必要である。

近年、ACE I による慢性心不全進展の抑制や心筋梗塞後の心血管死の低減効果が明らかになる<sup>31)</sup>につれ、HD 患者の心血管合併症に対しても、ACE I の効果に期待し投与する機会が増えることが予想される。そのため、さらに詳細な検討により、HD 患者の ACE I による貧血の機序が明らかにされることが望まれる。

## 結 論

血液透析患者に ACE I を投与した場合、貧血が悪化する可能性がある。原因としては ACE I による Epo 産生の抑制が考えられたが、さらに rHuEpo 投与症例に関しては、ACE I による骨髄における Epo の効果の抑制も影響している可能性がある。血液透析患者の血漿 Epo 濃度には、ACE 遺伝子多型による差が認められ、DD 型で高値を示し関連が推測されたが、貧血の程度に ACE 遺伝子多型による差異は明らかでなかった。

## 謝 辞

本研究の一部は腎性貧血研究会の助成により行われ、要旨は平成 10 年度研究報告会で発表した。

## 文 献

1. Iseki K, Onoyama K, Fujimi S, Omae T. Immediate hemodynamic response to SQ 14225 (captopril) in hypertensive and normotensive hemodialysis patients. Clin Nephrol

- 1981 ; 16 : 137-41.
2. Hirakata H, Onoyama K, Iseki K, Kumagai H, Fujimi S, Omae T. Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1984 ; 4 : 355-60.
  3. Hirakata H, Onoyama K, Hori K, Fujishima M. Participation of the renin-angiotensin system in the captopril-induced worsening of anemia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986 ; 26 : 27-32.
  4. Onoyama K, Sanai T, Motomura K, Fujishima M. Worsening of anemia by angiotensin converting enzyme inhibitors and its prevention by antiestrogenic steroid in chronic hemodialysis patients. *J Cardiovasc pharmacol* 1989 ; 13 (Suppl 1) : s27-30.
  5. Yoshida A, Morozumi K, Takeda A, Koyama K, Ideura T. Enalapril and anemia in patients undergoing hemodialysis. *J Jpn Soc Dial Ther* 1994 ; 27 : 171-4.
  6. Fisher JW, Samuels AI, Langston JW. Effects of angiotensin and renal artery constriction on erythropoietin production. *J Pharmacol Exp Ther* 1967 ; 157 : 618-25.
  7. Gould AB, Goodman S, DeWolf R, Onesti G, Swartz C. Interrelation of the renin system and erythropoietin in rats. *J Lab Clin Med* 1980 ; 96 : 523-34.
  8. Fried W, Barone-Varelas J, Barone T, Anagnostou A. Effect of angiotensin infusion on extrarenal erythropoietin production. *J Lab Clin Med* 1982 ; 99 : 520-5.
  9. Vlahakos DV, Balodimos C, Papachristopoulos V, Vassilakos P, Hinari E, Vlachoianis JG. Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 53-9.
  10. Dhondt AW, Vanholder RC, Ringoir SMG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and higher erythropoietin requirement in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 2107-9.
  11. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1206-10.
  12. Cruz DN, Perazella MA, Abu-Alfa AK, Mahnensmith RL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic hemodialysis patients : Any evidence of erythropoietin resistance ? *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : 535-40.
  13. Kubo M, Hirakata H, Kanai H, Hirakata E, Nagashima A, Okuda S, Fujimi S, Fujishima M. Angiotensin I converting enzyme inhibitor and worsening of anemia in hemodialysis patients : Prevention with rHuEPO. *J Jpn Soc Dial Ther* 1997 ; 30 : 315-20.
  14. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992 ; 359 : 641-4.
  15. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasawa R, Kawaguchi Y, Kubo H, Ichikawa I, Sakai O. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2162-9.
  16. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene(DCEP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992 ; 20 : 1433.
  17. Kamper AL, Nielsen OJ. Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1990 ; 50 : 611-8.
  18. Muirhead N, Bargman J, Burgess E, Jindal KK, Levin A, Nolin L, Parfrey P. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26(Suppl 1) : s1-24.
  19. 渡部敏雄, 守尾一昭, 小出桂三, 田中孝司, 清水直容, 三村信英, 大坪 修, 前田貞亮, 高久史麿. 維持透析患者における erythropoietin の血中動態. *臨床薬理* 1988 ; 19 : 107-8.
  20. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991 ; 77 : 419-34.
  21. Pratt MC, Lewis-Barned NJ, Walker RJ, Bailey RR, Shand BI, Livesey J. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentrations in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1992 ; 34 : 363-5.
  22. Nomura S, Sasaki T, Kitano Y, Osawa G. Effects of ACE inhibitor on renal anemia in predialysis patients. *Nephron* 1996 ; 73 : 336-7.
  23. Jensen JD, Eiskjær H, Madsen B, Egeblad M, Nielsen CB, Pedersen EB. Effect of captopril on the renal veno-arterial gradient of erythropoietin and oxygen in unilateral renal artery disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1993 ; 53 : 859-65.
  24. Eckardt K, Kurtz A, Bauer C. Regulation of erythropoietin production is related to proximal tubular function. *Am J Physiol* 1989 ; 256 : F942-7.
  25. Konda R, Orikasa S, Sakai K, Ota S, Kimura N. The distribution of renin containing cells in scarred kidneys. *J Urol* 1996 ; 156 : 1450-4.
  26. Faraggiana T, Venkataseshan VS, Inagami T, Churg J. Immunohistochemical localization of renin in end-stage kidneys. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 12 : 194-9.
  27. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 403-10.
  28. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue. Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998 ; 32 : 387-92.
  29. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the

- angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1343-6.
30. Lachurié ML, Azizi M, Guyene TT, Alhenc-Gelas F, Ménard J. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. *Circulation* 1995 ; 91 : 2933-42.
  31. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN. Renin-angiotensin system : Genes to beside. *Am Heart J* 1997 ; 134 : 514-26.
  32. Erslev AJ, Caro J, Miller O, Silver R. Plasma erythropoietin in health and disease. *Ann Clin Lab Sci* 1980 ; 10 : 250-7.
  33. Perazella M, McPhedran P, Kliger A, Lorber M, Levy E, Bia MJ. Enalapril treatment of posttransplant erythrocytosis : Efficacy independent of circulating erythropoietin levels. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26 : 495-500.
  34. Julian BA, Brantley RR, Barker CV, Stopka T, Gaston RS, Curtis JJ, Lee JY, Prchal JT. Losartan, an angiotensin II type I receptor antagonist, lowers hematocrit in posttransplant erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1104-8.
  35. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997 ; 100 : 2310-4.