

腹膜透析患者における早朝高血圧と降圧療法

栗山 哲* 大塚泰史 飯田里菜子 小林政司
山岸弘子** 細谷龍男

Antihypertensive therapy for refractory morning hypertension
in patients on peritoneal dialysis

Satoru KURIYAMA*, Yasushi OTSUKA, Rinako IIDA, Seiji KOBAYASHI,
Hiroko YAMAGISHI**, and Tatsuo HOSOYA

*Division of Nephrology, Saiseikai Central Hospital, **Department of Kidney & Hypertension,
Tokyo Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Due to excessive salt and water retention, hypertension often becomes refractory in patients undergoing peritoneal dialysis (PD). Management of high blood pressure (BP) appears to be of particular importance in such patients because of its substantial impact on the patients' prognosis. However, attempts to control hypertension in PD patients have not been successful in most cases. In this regard, the present study aimed to address the adequacy of current antihypertensive therapy for PD patients. A new antihypertensive strategy expected to improve the outcome was tested on the assumption that treatment with either angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) or angiotensin receptor blocker (ARB) in the evening together with α 1-blocker at bed time and long-acting Ca channel blocker (CCB) in the morning might ameliorate BP control associated with morning hypertension.

Enrolled in the present study were 40 patients whose BP was evaluated by both office and home measurement. Due to an emerging concern about morning hypertension, home BP measured early in the morning was used for the analysis. Each patient was categorized into the following four groups in accordance with office and home BP : well-controlled, poorly controlled, white-coat and masked (opposite to white-coat), hypertension. After the observation period, 28 patients with refractory hypertension were allocated to intensive antihypertensive therapy in which ARB or ACE-I previously prescribed in the morning or daytime was shifted to the night. In addition, α 1-blocker was given at bed time. Furthermore, long-acting CCB and diuretics were shifted to the morning. The patients were then followed up for 4~6 months. The results were as follows :

1) Of the total number of 40 PD patients, systolic hypertension was noted in 50 % of cases by office BP and in 80 % by home BP. The former was less frequent than the latter ($p=0.0047$, $n=40$). Similarly, diastolic hypertension was noted in 20 % by office BP and in 45 % by home BP. The former was less frequent than the latter ($p=0.0045$, $n=40$ by McNemar's analysis). The distribution of BP control categories was well-controlled in 11 %, poorly-controlled in 42 %, masked hypertension in 39 % and white-coat hypertension in 8 % when determined by systolic BP. The distribution was well-controlled in 45 %, poorly-controlled in 13 %, masked hypertension in 34 % and white-coat hypertension in 8 % of cases when determined by diastolic BP.

2) In 28 patients subjected to the intensive therapy, the control category of systolic BP was changed from 11 to 37 % in well-controlled cases, from 42 to 30 % in poorly-controlled cases, from 39 to 26 % in masked hypertension cases and from 8 to 7 % in white-coat hypertension cases. The shift in categories in both poorly-controlled and masked hypertension cases to the better category (well-controlled), was statistically significant ($p=0.001$, by Wilcoxon's signed rank test). Similarly, the control category of diastolic BP was changed from 45 to 43 % in well-controlled cases, from 13 to 15 % in poorly-controlled cases, from 34 to 32 % in masked hypertension cases and from 8 to 10 % in white-coat hypertension cases.

There was a tendency for the prevalence of poorly-controlled and masked hypertension to improve to the well-controlled category in response to intensive therapy ($p=0.0625$, by Wilcoxon's signed rank test).

3) The plasma concentration of plasminogen activator inhibitor (PAI-1)/tissue plasminogen activator (t-PA) complex (total PAI-1 complex) was significantly decreased after intensive therapy (17.3 ± 7.8 ng/ml vs. 13.5 ± 4.6 ng/ml, $n=28$, $p<0.01$ by paired t-test). In contrast, the plasma concentration of t-PA was unchanged even after intensive therapy (4.8 ± 3.9 ng/ml vs. 6.2 ± 2.9 ng/ml, $n=28$, ns).

These data suggest that home BP obtained in the morning is a useful measure for evaluating morning hypertension in PD patients, most of whom have refractory hypertension categorized as either poorly-controlled or masked hypertension. Intensive treatment with ACE-I/ARB given in the evening along with $\alpha 1$ -blocker at bed time combined with a diuretic and/or long-acting CCB in the morning is efficacious in controlling the BP of patients with refractory hypertension in PD patients. The link between the reduction in plasma total PAI-1 levels and the intensive therapy may suggest that this therapeutic strategy could prevent thrombotic events associated with morning hypertension in patients on PD.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 38-45.

Key words : peritoneal dialysis, home blood pressure, office blood pressure, $\alpha 1$ -blocker, ARB, ACE-I, CCB, morning hypertension

はじめに

慢性腎不全患者においては、Na・体液量貯留により高血圧の合併が高頻度にみられる。慢性腎不全に伴う高血圧は、病態が進行し透析療法が必要となる病期にはさらに重症化し、治療抵抗性となり、様々な心血管系疾患を誘発し患者生命予後の大きな決定因子である。日本透析医学会統計調査によると、慢性腎不全透析患者の死因の上位に心不全、肺水腫、脳出血、脳梗塞、心筋梗塞などがあげられており、それらの疾患の病因論には高血圧の関与が大きい¹⁾。

腹膜透析 (PD) は血液透析 (HD) に比べ体液量の変動が少なく、心血管系に負担が少ないとされている腎代替療法である。従来、特に PD 開始初期には高血圧の頻度が比較的少なく、PD の利点の一つと考えられてきた²⁾。しかし、一方で PD の経年変化による残腎機能低下後は、腹膜透過性亢進から限外濾過能低下をきたし、Na・体液量増加から血圧上昇が懸念されるとの成績も散見される^{3,4)}。本邦では、Nakayama らが比較的長期にわたる PD 患者の体液量管理の現況を調査し、顕性の体液量過剰は少なくとも 30% 以上の患者にみられることを指摘した⁵⁾。一般に PD 患者においては、体液量正常化の努力にも関わらず現実的には Na・体液量依存性高血圧が多数存在し、したがってその対策は重要な課題と考えられる。

高血圧の評価法には、医師または看護師の測定する外来血圧 (Office BP)、自動血圧計を携帯し測定する 24 時間血圧 (ambulatory blood pressure monitoring : ABPM)、患者自身が家庭で測定する家庭血圧 (Home BP) の 3 種類がある。一般的に ABPM は日内変動評価のため優れた測定法であり、本法により non-dipping 現象や早朝高血圧の研

究が飛躍的に進展してきた。しかし、ABPM の実践には自動血圧計、ABPM 解析機器、解析ソフトなどの配備が必要となるうえ、保険診療上の制約もあるため、現在においても広く普及されるに至っていない。これに対し家庭血圧は、上腕測定用の家庭血圧計があれば十分であり、患者の自己管理意識の啓発・進歩とともに最近広く普及してきた⁶⁾。家庭血圧測定の意義は、白衣現象や仮面高血圧の発見、降圧薬の薬効評価などにおいて優れていることにある。また、家庭血圧は外来血圧との関連づけによって、血圧管理状況がさらに明確になるため、臨床上きわめて有用性が高い。

本研究の目的は、PD 患者において家庭血圧と外来血圧の組み合わせから、早朝高血圧の頻度や重症度を評価することである。両者の関連から血圧管理状態を 4 群に、すなわち、管理良好群、管理不良群、仮面高血圧群、白衣高血圧群、に分類した。さらに、これらのなかで管理不良と思われる患者群において降圧療法を工夫することにより (強化降圧療法)、管理分類の分布状態が改善し得るか否かの可能性を検討した。また、本降圧療法が早朝高血圧に伴う血栓性心血管疾患に対してどのような影響を持つかを、線溶系因子の動態から検討した。

対象と方法

1. 対象患者

2001 年 1 月から 2004 年 3 月の間、東京都済生会中央病院にて外来通院した PD 患者のなかから家庭血圧測定が可能であった 40 例を対象とした。患者の平均年齢は 61 ± 11 歳、性別は M/F = 25/15、平均透析歴は 32 ± 48 カ月、平

均残腎尿量は 340 ± 540 ml/日, 原疾患は糖尿病性腎症 18 例, 糸球体腎炎 15 例, 腎硬化症 6 例, 不明 1 例である。PD 処方としては CAPD が 23 例, APD が 17 例である。血液透析患者とは異なり, PD 患者においては一般的に正常体液量 (euvoemia) の定義は困難であるが, 本研究での euvoemia は, 1) 降圧療法の有無は問わず血圧で 140/90 mmHg, 2) 胸水・心嚢水貯留, 肺水腫, 浮腫, 高血圧など体液過剰はあっても顕性ではない, 3) 心胸比 (CTR) が 55% を超えない, 4) ANP 値が高度上昇を認めない (150 pg/ml 以下, 健常人では 50 pg/dl 以下が正常), などの項目をできるだけ満たす努力的基準とした。体液量過剰の是正には, 高濃度ブドウ糖液, アイコデキストリン, 利尿薬やトラネキシム酸投与, 減塩指導強化, などを積極的に行うことによって上記の体液量管理基準をより厳密に設定する努力をした。PD 患者 40 例の内 35 例で下記に述べる強化降圧療法前にすでに降圧療法を受けており, これらの患者では Ca 拮抗薬 (CCB), 利尿薬, ACE 阻害薬 (ACE-I), AII 受容体拮抗薬 (ARB), β 遮断薬, $\alpha 1$ 遮断薬のなかで, 少なくとも 1 剤以上の降圧薬が処方されていた。

2. 家庭血圧測定と血圧管理分類

対象患者には, 上腕測定用の家庭血圧計で血圧測定を指示した。血圧測定は随時可としたが, 特に早朝起床時の家庭血圧を記録票に記入してもらい, 外来来院時に持参を指示した。測定値として採用した血圧値は, 少なくとも 1 回とし, 可能な患者は 3 回以上測定した複数の値の平均値とした。朝の家庭血圧測定は, 日本高血圧学会家庭血圧測定ガイドラインに準じた⁹⁾。すなわち, 起床後 30 分以内で, 座位にて排尿後, 内服前に上腕動脈にて測定した。外来血圧は, 医師および看護師によって, 座位で, 少なくとも 30 分間安静後, の家庭血圧と同側の上腕で測定し, 家庭血圧の直近値を採用した。高血圧の定義は, 日本高血圧学会のガイドラインに則り, 外来血圧で 140/90 mmHg, 家庭血圧で 130/85 mmHg とした。家庭血圧と外来血圧を縦軸と横軸にプロットして, 両者が正常なものは管理良好群, 外来血圧と家庭血圧の両者が高い群は管理不良群, 外来血圧が正常で家庭血圧が高い患者は仮面高血圧 (逆白衣高血圧) 群, 外来血圧が高く家庭血圧が正常な患者を白衣高血圧群, と定義した。なお, 早朝高血圧の定義は様々あり一定の見解はない。したがって, 本研究での早朝高血圧は, 日本高血圧学会の家庭血圧ガイドラインに準じ, 早朝時 135/85 mmHg 以上をもって高血圧と定義した。

Conventional antihypertensive therapy (CT)

Change CT to V-drug in the morning and/or

R-drug in the evening

Add-on with $\alpha 1$ -blocker at bed time

and/or increase the dosage of the above

Fig. 1. Intensive antihypertensive therapy for refractory hypertension in patients on PD

Following conventional therapy, the dosing time of the day of volume (V)-drug and renin (R) drug previously given to patients were shifted to the morning in V and to the evening in R, respectively. $\alpha 1$ -blocker was either newly or concurrently given at bed-time in all patients.

3. 降圧療法の強化 (強化降圧療法)

上記の 40 例中 35 例は, 利尿薬, CCB, ARB, ACE-I, $\alpha 1$ 遮断薬, β 遮断薬のいずれかの内服治療を受けていた。これらの患者のなかで, 特に管理不良群あるいは仮面高血圧群に注目し, この範疇に属する 28 例 (糖尿病性腎症 12 例, 非糖尿病性腎症 16 例) において現行の降圧療法を継続しつつ, 以下の処方を新規あるいは変更した上乘せ (add-on) した強化療法を行った。強化療法は, 1) ACE-I (リシノプリル 5~10 mg, テモカプリル 1~2 mg, イミダプリル 5 mg のいずれか) と ARB (ロサルタン 25~50 mg, カンデサルタン 4 mg, テルミサルタン 20 mg, バルサルタン 40~80 mg) を朝あるいは昼間帯に投与されていた症例では夜間投与に変更あるいは変更後に増量, 2) 就寝前に $\alpha 1$ 遮断薬 (ドキサゾシン 2~4 mg) を新規投与あるいはすでに投与されている場合は増量, 3) 長時間作用型 CCB (アムロジピン 5 mg, ベニジピン 4 mg, シルニジピン 5 mg, ニフェジピン 40 mg) あるいは利尿薬 (フロセミド 40~240 mg) は原則的に朝あるいは昼の投与に変更し適宜増量, とした (Fig. 1)。強化療法後は 4~6 カ月経過観察し, 家庭血圧と外来血圧の測定を継続した。早朝高血圧に伴うイベントは心筋梗塞や脳梗塞など血栓性合併症が多いため, 強化降圧療法の治療指標の一つとして, 血漿総 PA-1 値 (PA-1-t-PA 複合体) と血漿 t-PA 値を測定した。前者は, ラテックス近赤外免疫比濁法 (LPIA), 後者は酵素免疫測定法 (ELISA) によって測定した。

4. 統計解析

強化療法前の 40 例における外来血圧と早朝家庭血圧の管理状態の比較には, McNemar 検定を用いた。本検定法

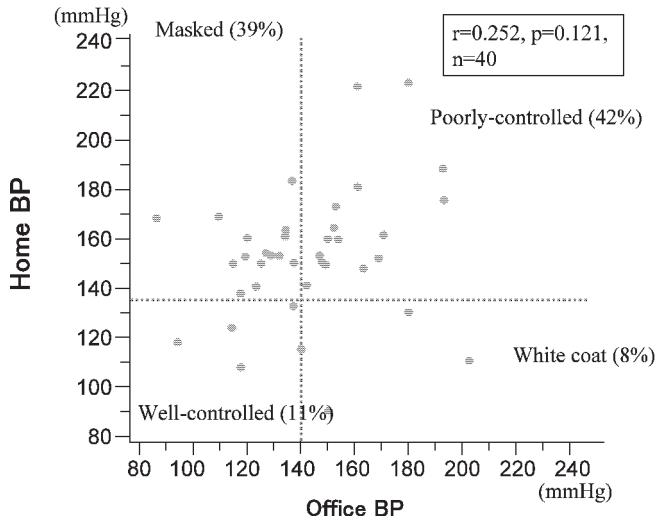


Fig. 2. Home and office SBP before intensive antihypertensive therapy

Home BP was obtained early in the morning in the sitting position before taking the medications. Office BP was measured at the time of the hospital visit by either a doctor or a well-trained nurse.

Masked : patients with masked hypertension, Well-controlled : those with well-controlled BP, Poorly-controlled : those with poorly controlled BP, White coat : those with white coat hypertension

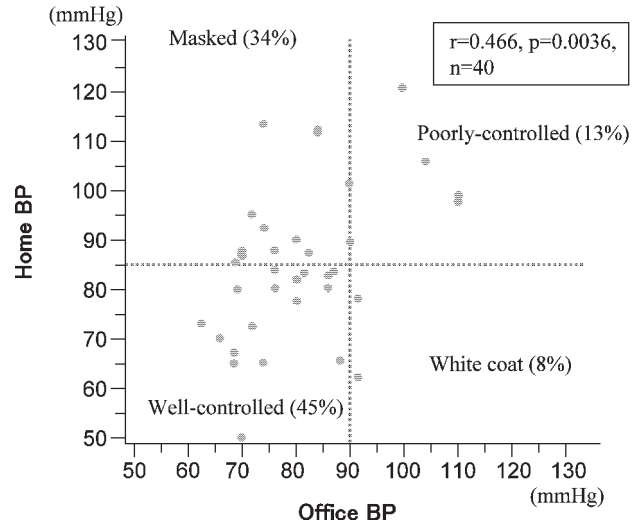


Fig. 3. Home and office DBP before intensive antihypertensive therapy

Home BP was obtained early in the morning in the sitting position before taking the medications. Office BP was measured at the time of the hospital visit by either a doctor or a well-trained nurse.

Masked : patients with masked hypertension, Well-controlled : those with well-controlled BP, Poorly-controlled : those with poorly controlled BP, White coat : those with white coat hypertension

の本来の統計学的意義は、外来血圧が家庭血圧の代替となり得るか(あるいは逆に家庭血圧が外来血圧の代替となるか)の検定、という意味合いを持つが、ここでは血圧分類区分の不均一性の検定として用いた。一方、28例の強化療法を施行した患者群で、外来血圧と家庭血圧の関連から分類した管理良好群、管理不良群、仮面高血圧群、白衣高血圧群の治療による病態再分布の推移に関する検定にはWilcoxonの符号付順位和検定(signed rank test)を用いた。また、paired, unpaired Student's t-testも適宜用いた。得られた成績はすべて平均±標準偏差にて表し、 $p < 0.05$ をもって統計学的有意差とした。

結 果

Fig. 2にPD患者40例の収縮期血圧を示す。縦軸は早朝家庭血圧、横軸は外来血圧である。家庭血圧135 mmHg以上の収縮期高血圧患者(80%)と外来血圧140 mmHg以上の収縮期高血圧患者の頻度(50%)とを比較すると、前者で有意差をもって高かった($p = 0.0047$, McNemar 検定)。家庭血圧と外来血圧から血圧管理を4群に分類したところ、管理不良群は42%、仮面高血圧群39%、白衣高血圧

群8%であり、管理良好群はわずかに11%であった。また、全体として家庭血圧の平均値は 151 ± 28 mmHg、外来血圧の平均値は 140 ± 26 mmHgであり、前者が有意に高値を示した($p < 0.001$, $n = 40$, paired t-test)。

Fig. 3にはPD患者40例の拡張期血圧を示す。縦軸は早朝血圧、横軸は外来血圧である。家庭血圧85 mmHg以上の拡張期高血圧患者(45%)と外来血圧90 mmHg以上の拡張期高血圧患者(20%)とを比較検定すると、前者で有意差をもって高かった($p = 0.0045$, McNemar 検定)。家庭血圧と外来血圧から血圧管理を4群に分類したところ、管理良好群は45%、仮面高血圧群は34%、白衣高血圧群は8%、管理不良群は13%と、収縮期血圧(Fig. 1)に比べて管理不良群が少なく管理良好群が多い傾向を認めた。また、全体として家庭血圧の平均値は 87 ± 17 mmHg、外来血圧の平均値は 84 ± 13 mmHgであり、両者に差を認めなかった(ns , $n = 40$)。

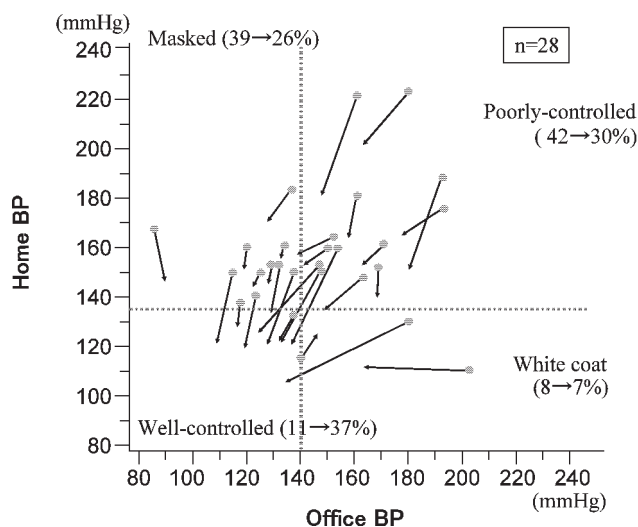
Tableは、Fig. 1で示した患者群に関して収縮期血圧で分類した管理区分の臨床的背景をまとめたものである。PD治療歴、ANP値、CTRなど各種のパラメーターに4群間の差異は認められなかった。

Fig. 4に、Fig. 1およびFig. 2で示した40例の患者のう

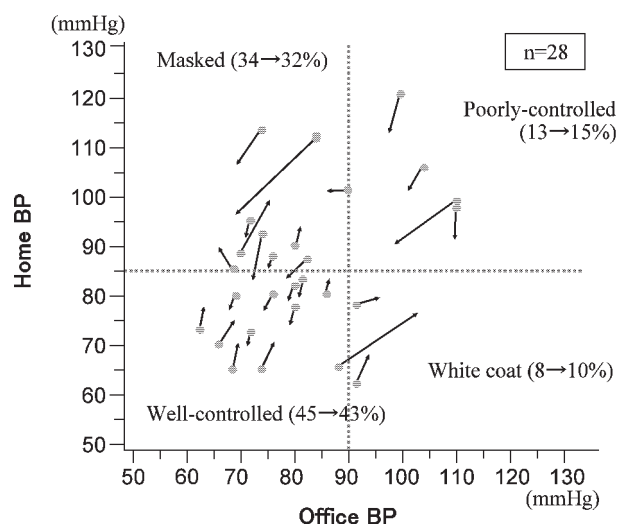
Table. Characteristics of patient groups with different BP control categories

(n)	Well-controlled (5)	Poorly-controlled (15)	White coat (3)	Masked (7)	Statistics
PD duration (mo)	44 +/- 36	40 +/- 29	35 +/- 34	39 +/- 32	ns
Age (DM %)	57 +/- 13 (60)	60 +/- 14 (45)	61 +/- 12 (52)	65 +/- 10 (45)	ns
ANP (pg/ml)	78 +/- 88	101 +/- 90	124 +/- 89	155 +/- 108	ns
Ht (%)	28 +/- 6	30 +/- 7	29 +/- 6	29 +/- 8	ns
CTR (%)	52 +/- 5	53 +/- 7	51 +/- 6	49 +/- 8	ns
UF vol (ml/day)	840 +/- 470	880 +/- 480	904 +/- 420	890 +/- 505	ns
Urine vol (ml/day)	290 +/- 471	320 +/- 350	380 +/- 330	360 +/- 350	ns
ACE/ARB use (%)	90	92	88	92	ns

Masked : patients with masked hypertension, Well-controlled : those with well-controlled BP, Poorly-controlled : those with poorly controlled BP, White coat : those with white coat hypertension. Ht : hematocrit, UF : ultrafiltration

**Fig. 4. Shift of SBP categories in response to antihypertensive therapy**

Masked : patients with masked hypertension, Well-controlled : those with well-controlled BP, Poorly-controlled : those with poorly controlled BP, White coat : those with white coat hypertension

**Fig. 5. Shift of DBP categories in response to antihypertensive therapy**

Masked : patients with masked hypertension, Well-controlled : those with well-controlled BP, Poorly-controlled : those with poorly controlled BP, White coat : those with white coat hypertension

ち、収縮期血圧で評価して降圧療法の強化が必要と思われた 28 例について、上述した強化療法前後の収縮期血圧の推移を示した。縦軸は早朝家庭血圧、横軸は外来血圧である。強化療法の結果、管理良好群は 11% から 37% と増加、仮面高血圧群は 39% から 26% と減少、白衣高血圧群は 8% から 7% と不変、管理不良群は 42% から 30% と減少した。4 群の強化降圧療法による病態推移が統計学的に有意性があるか否かの検討では、管理良好群への移行に有意差を認めた ($p=0.001$; Wilcoxon の signed rank test)。降圧度の解析では、早朝家庭収縮期血圧は 162 ± 29 mmHg から 140 ± 25 mmHg と有意に低下し ($n=28$, $p<0.001$ by paired t-

test)、外来収縮期血圧も 146 ± 27 mmHg から 138 ± 23 mmHg と有意に低下した ($n=28$, $p<0.001$ by paired t-test)。強化療法前において家庭および外来収縮期血圧を比較すると、前者が有意に高値であった (162 ± 29 mmHg (家庭血圧) vs. 146 ± 27 mmHg (外来血圧), $n=28$, $p<0.001$ by paired t-test)。一方、強化療法後の両者は同等であった (140 ± 25 mmHg (家庭血圧) vs. 138 ± 23 mmHg (外来血圧), $n=28$, ns)。

Fig. 5 に、Fig. 4 と同様に強化療法前後の拡張期血圧の推移を示した。縦軸は早朝家庭血圧、横軸は外来血圧である。強化療法の結果、管理良好群は 45% から 43%、仮面

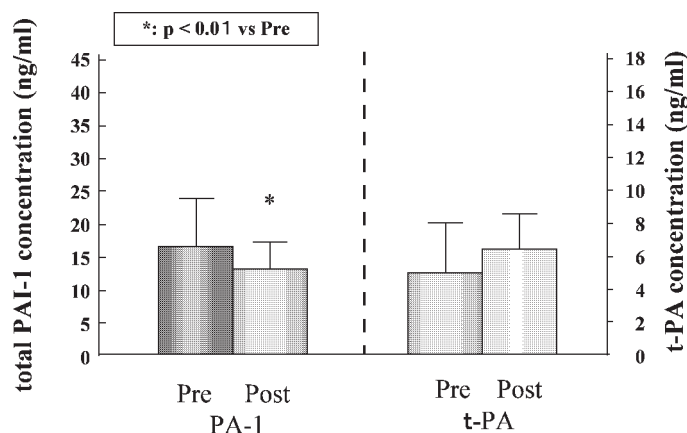


Fig. 6. Total PAI-1 and t-PA concentration before and after intensive therapy

高血圧群は 34%から 32%, 白衣高血圧群は 8%から 10%, 管理不良群は 13%から 15%と変化した。4 群間の強化降圧療法による病態推移が統計学的に有意性があるか否かの検討では, 管理良好群への移行に改善傾向がみられたのみで有意差には至らなかった ($p=0.0625$; Wilcoxon の signed rank test)。降圧度の解析では, 家庭拡張期血圧は 92 ± 17 mmHg から 89 ± 13 mmHg と不変であり, 外来拡張期血圧も 84 ± 15 mmHg から 83 ± 14 mmHg と不変であった。強化療法前において家庭および外来拡張期血圧を比較するといずれも同等であった (92 ± 17 mmHg(家庭血圧) vs. 84 ± 15 mmHg(外来血圧), $n=28$, ns)。また, 強化療法後の両者も同等であった (89 ± 13 mmHg(家庭血圧) vs. 83 ± 14 mmHg(外来血圧), $n=28$, ns)。なお, 収縮期血圧管理 (Fig. 3), 拡張期血圧管理 (Fig. 4) とともに管理不良例に移行した症例は認められなかった。

Fig. 6 に, 強化療法前後の線溶系因子の測定結果を示す。強化療法によって血漿総 PAI-1 値は有意に減少した (17.3 ± 7.8 ng/ml vs. 13.5 ± 4.6 ng/ml, $n=28$, $p < 0.001$ by paired t-test)。一方, 血漿 t-PA 濃度は不変であった (4.8 ± 3.9 ng/ml vs. 6.2 ± 2.9 ng/ml, $n=28$, ns)。

なお, 強化療法の導入により副作用として可能性のある高 K 血症 (5.5 mEq/l 以上のもの), 腎性貧血の増悪 (Ht 値で 3%以上の低下), 起立性低血圧などに注意してモニターしたが, いずれも臨床的に問題となる程度のは認められなかった。また, 強化療法中に心筋梗塞や脳血管障害など心血管系イベントの発生は認められなかった。

考 察

本研究は, PD 患者の血圧管理状況を早朝家庭血圧と外

来血圧の関連から評価した。その結果, PD 患者では多くが早朝高血圧を呈し, さらに降圧薬内服後の外来来院時において, なお高血圧を呈する管理不良群あるいは仮面高血圧群などがきわめて多いことが明らかとなった。そこで, これらの血圧管理不良群に対して長時間作用型 CCB と利尿薬を朝あるいは昼間帯に, RAS 抑制薬の夜間帯と $\alpha 1$ -遮断薬の就寝前投与を行ったところ, 管理良好群が有意に増加した。また, この強化降圧療法に伴い血漿総 PAI-1 値が低下した。

早朝高血圧は, 家庭血圧と 24 時間 ABPM のいずれかにより発見されるもので, 外来血圧からは得られない情報である。最近, 家庭血圧計の普及により, 早朝高血圧の研究が進展し, 本病態がきわめて重要な心血管系イベントのリスクとなることが明らかになった^{7,8)}。大久保らは, 本邦の高血圧患者について多施設共同研究で家庭血圧と外来血圧の二者の関連から降圧療法の適切さを検討した。その結果, 早朝家庭血圧と外来血圧がともに適切に降圧されている管理良好群はわずか 20%であることを示し, 現行の降圧療法の不備を浮き彫りにした⁹⁾。PD 患者においては, 家庭血圧や ABPM を用いて血圧管理状況の良否を論じた成績は少ない。従来, PD は治療開始当初の残腎機能温存期には血圧管理が有利と考えられてきた²⁾。しかし, PD の経年変化による残腎機能低下後は, 限外濾過能低下をきたし Na・体液量増加から血圧上昇が懸念される成績も散見される^{3,4)}。正田らは PD 患者において ABPM により血圧日内変動を検討し, 昼間帯(平均血圧 169/94 mmHg), 夜間帯(平均血圧 151/87 mmHg)ともに著しい高血圧を観察した¹⁰⁾。同様に PD 患者における ABPM の検討は, non-dipper 型優位と早朝高血圧の存在を示唆する成績が多い^{3,11,12)}。Nakayama らは邦人についての WEB(water and electrolyte balance)研究において, PD 患者において体液量過剰が 30%以上存在することを示唆し, PD 患者では Na・体液量の貯留が血圧上昇の主因である可能性を示唆している⁹⁾。今回のわれわれの研究でも, 高濃度ブドウ糖液導入などの euvoemia に近づける努力にも関わらず, CTR や ANP 値が正常上限を逸脱した体液量過剰例が多数であることが示唆された (Table)。PD 患者の Na・体液量過剰の抑制法としては, 利尿薬, 厳格な塩分制限, 高濃度ブドウ糖透析液, アイコデキストリンの導入などがあり, ある程度の改善は見込める。しかし, 実際には経口塩分摂取量に見合うだけの Na・体液量除去は困難で, 多くの症例は euvoemia には至らないという現実がある。したがって, このような症例では高血圧に対する対策としては

降圧療法に頼らざるをえない。事実、体液管理が比較的容易と考えられる血液透析を対象とした HEMO 研究においても、72%の患者で降圧療法を受けていることが報告されている¹³⁾。

腎障害不全の進展した慢性腎不全患者では併用療法が必須である。Mackenzie らは、慢性腎疾患に関する主要な大規模研究では、降圧目標に達するためには平均 3 剤の降圧薬が必要であることを指摘している¹⁴⁾。また、Elliot らは、やはり多くの大規模研究の成績から拡張期血圧で 10 mmHg の低下には平均 2 剤は必要であることを示唆している¹⁵⁾。このように、適切な降圧療法のためには併用療法の必要性は自明である。PD 患者の降圧目標に関しては、現在のところ EBM に基づいたガイドラインは存在しない。したがって、現時点での PD 患者の降圧目標設定は、日本高血圧学会の基準に準拠することが妥当と思われる⁶⁾。そこで、本研究における血圧の管理目標を外来血圧で 140/90 mmHg、家庭血圧で 130/85 mmHg と設定した。PD 患者の降圧療法での併用薬選択法には、高血圧の病因論と薬理作用が考慮されねばならない。Laragh は、高血圧の成因を二大機序、Na・体液量依存性因子 (Volume (V) factor) と RAS 依存性因子 (Renin (R) factor) の概念を提唱している¹⁶⁾。前者は体液過剰が主因であり、後者はアンジオテンシン II を中心とした血管収縮性ホルモン過剰が主因の血圧上昇機序である。最近の高血圧ガイドラインでは、この Laragh の高血圧二大機序を併用療法に応用し、難治性高血圧の降圧療法には V-factor と R-factor 抑制、すなわち Na・体液量抑制薬 (V-drug) とレニン抑制薬 (R-drug) の併用療法が必要となることが推奨されている。すなわち、2003 年度の欧州高血圧・心臓病学会 (ESH/ESC) ガイドラインでは、ARB、ACE-I、 β 遮断薬など、R-drug と CCB、利尿薬、 $\alpha 1$ 遮断薬など V-drug の併用療法が推奨された¹⁷⁾。また、同様に 2004 年度の英国高血圧学会ガイドラインでも、高齢者や黒人など低レニン患者では V-drug から、若年者や非黒人など高レニン患者では R-drug から治療を開始し、重症度に応じ V-drug と R-drug の併用を行う必要性が謳われている¹⁸⁾。

本研究では、これらのガイドラインを参考にして、朝から昼間帯にかけての V-drug である利尿薬と長時間作用型 CCB 投与と夜間帯・就寝前の R-drug である ACE-I/ARB による強化降圧療法を導入した。全身血圧効果作用の強い長時間作用型 CCB は、併用療法の一翼であろうことに異論はない。一方、ACE 阻害薬や ARB の臓器保護作用の EBM は枚挙に暇がない¹⁹⁾。これら R-drug と V-drug の併

用に加えて上乘せ (add-on) を考慮したのが、早朝高血圧是正に焦点をあてた就寝前の $\alpha 1$ 遮断薬投与である。昨今の慢性腎不全患者の高齢化と糖尿病急増により、心筋梗塞、脳梗塞、下肢の閉塞性動脈硬化症 (ASO) など血管閉塞性合併症が増加している。これらの疾患では、血液凝固・線溶能異常があるため、降圧薬のなかでも凝固・線溶系に有利に作用するものを選択することが好ましい。現在、血栓形成抑制作用が明らかとなっている降圧薬は、ACE-I、ARB、 $\alpha 1$ 遮断薬の三者である。これらは、血小板凝集能改善、血中 PAI-1 値減少作用などを有することが報告されている²⁰⁻²²⁾。特に、 $\alpha 1$ 遮断薬は選択的に $\alpha 1$ 受容体を抑制して早朝高血圧に付随する morning surge に著効することが知られ、就寝前投与が著効する例が報告されている^{23,24)}。また、血中 PA-1 値と t-PA 値は線溶系の因子であり、血栓性イベントの指標になることが知られている^{20,21)}。

今回の成績では、強化療法に伴い血漿総 PA-1 値は低下しており、RAS 抑制薬である ACE-I/ARB の夜間帯投与と $\alpha 1$ 遮断薬の就寝前投与が線溶系活性を介して抗血栓性を惹起している可能性を示唆するものである。管理不良群や仮面高血圧群が多く、心血管合併症を多く持つ PD 患者での ACE-I/ARB と $\alpha 1$ 遮断薬の併用療法は、早朝イベントにおける抗血栓作用を最大限に期待しうる投与方法と思われる。今後、本強化療法の長期成績が課題となろう。

以上、PD 患者においては、早朝高血圧の頻度が高く、管理不良群や仮面高血圧群が多い。これらの患者では Na・体液量過剰を必ずしも是正することは困難であるため、降圧療法の工夫が必要である。その戦略の一つとして、朝あるいは昼間帯の利尿薬や長時間作用型 CCB と併用し、夜間帯にかけての ARB/ACE-I と就寝前の $\alpha 1$ 遮断薬投与は管理良好群を明らかに増加させた。本強化療法は、PD 患者の早朝高血圧の抑制に有効であるのみならず、早朝イベントに伴う血栓性合併症の予防や予後改善にも期待しうらと思われた。

文 献

1. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況, 2003 年 12 月 31 日現在. 2003 日本透析医学会
2. Saldhana L, Weiler EWJ, Gonick HC. Effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on blood pressure control. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 184-188.
3. 栗山 哲, 友成治夫, 阿部 文, 川村仁美, 細谷龍男. CAPD 患者の 24 時間血圧日内変動と降圧療法. *日腎会誌* 2000; 42: 625-631.

4. Lamiere N. Cardiovascular risk factors and blood pressure control in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993 ; 13 : S394-S395.
5. Nakayama M, Kawaguchi Y. Water and Electrolyte Balance (WEB) study group in CAPD. Multicenter survey on hydration status and control of blood pressure in Japanese CAPD patients. *Perit Dial Int* 2002 ; 22(3) : 411-414.
6. 日本高血圧学会. 家庭血圧測定条件の指針 2003, ライフサイエンス社, 東京, 2003.
7. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical ; cerebrovascular disease in elderly hypertensives : a prospective study. *Circulation* 2003 ; 107 : 1401-1406.
8. Uwajima L, Mitani K, Miyao M et al. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients : relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995 ; 8 : 29-33.
9. 大久保孝義, 小原 拓, 船橋 仁, 菊谷昌浩, 橋本潤一郎, 今井 潤. 家庭血圧コントロール状況に関する全国調査(J-HOME 研究)中間報告. *Ther Res* 2003 ; 24 : 1849-1855.
10. 正田純子, 中元秀友, 三村 卓, 有馬 博, 根本博徳, 菅原壮一, 岡田浩一, 鈴木洋通. 持続腹膜透析(CAPD)導入に伴う血圧日内変動の変化. 腎と透析 49 別冊腹膜透析 2000 : 178-181.
11. Lameire N, Van Biesen WV. Importance of blood pressure and volume control in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000 ; 21 : 206-211.
12. Menon MK, Naimark DM, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos G. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 2207-2213.
13. Leypoldt JK, Cheung AK, Delmez JA, Gassman JJ, Levin NW, Breyer Lewis JA, Lewis JL, Rocco MV and the HEMO study group. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 266-275.
14. Mackenzie HS, Brenner BM. Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 (1) : 161-170.
15. Elliot WJ. Is fixed combination therapy appropriate for initial hypertension treatment. *Curr Hypertens Rep* 2002 ; 4 : 278-285.
16. Laragh JH. Abstract, cloning summary, and table of contents for Laragh's 25 lessons in pathophysiology and 12 clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens* 2001 ; 14 : 1173-1174.
17. Practice Guideline Committee. Practice guidelines for primary care physicians : 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003 ; 21(10) : 1779-1786.
18. British Hypertension Society Guidelines(BHS-IV). *J Fam Pract* 2004 ; 53(7) : 528-550.
19. Taal MW, Brenner BM. Achieving maximal renal protection in non-diabetic chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38(6) : 1365-1371.
20. Soejima H, Ogawa H, Suefuji H, Kaikita K, Takazoe K, Miyamoto S, Kajiwara I, Shimomura H, Sakamoto T, Yoshimura M, Nakamura S. Comparison of effect of losartan versus enalapril on fibrinolysis and coagulation in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001 ; 87(15) : 1408-1411.
21. Brown NJ, Agirbasli M, Vaughan DE. Comparative effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II type I receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in human. *Hypertension* 1999 ; 34 : 285-290.
22. Jeng JR, Sheu HH, Jeng CY, Huang SH, Shieh SM. Effect of doxazosin on fibrinolysis in hypertensive patients with and without insulin resistance. *Am Heart J* 1996 ; 132 : 783-789.
23. Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P for the Hypertension and Lipid Trial Study Group. Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT study. *Am J Hypertens* 1994 ; 7 : 844-847.
24. Kawano Y, Tochikubo O, Watanabe Y, Miyajima E, Ishii M. Doxazosin suppresses the morning increase in blood pressure and sympathetic nervous activity in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 1997 ; 20 : 149-156.