3. 透析患者の薬物適正使用—治療薬とその適正使用—

—第 56 回日本透析医学会ワークショップより—

石井 秀樹

名古屋大学循環器内科

慢性腎臓病患者では、動脈硬化が進行しているため、心血管障害が多い。特に透析患者に関しては、死因の約 3 割が心原性であるとされている。また、末梢動脈疾患に関しては、米国のデータでは透析患者では約 2 割程度が合併しているとされる。

透析患者の問題点として、左室肥大や、左室の拡張不全がみられることが多く、心不全の原因となるが、非透析患者も含め、拡張不全心に有効性がある薬物はごくごく限られているのが現状であり、治療に難渋することが多い。また、虚血性心疾患の合併も極めて高率であり、たとえ狭心症に特有の胸部症状がなくても透析導入時に半数以上の患者で冠動脈に有意狭窄をもっているとする報告もある (Nephrol Dial Transplant 12 : 718-723, 1997)。近年の血管内治療の手技や、デバイス技術の向上により動脈硬化の進行した透析患者にも積極的に経皮的冠動脈インターベンションが行われている。非透析患者では薬剤溶出ステント

(DES) の登場によって再狭窄を抑制する効果は絶大なものであるが、透析患者では DES を使っても、再狭窄率はベアメタルステント (BMS) とは大きな違いが認められていないのが現状である (図 1)。また、透析患者では冠動脈造影で造影されないような微小血管の機能低下による冠微小循環障害も問題である。これは血管形成術では治療することができない。この面から、薬理的なインターベンションが大変重要なのではないかと考えられる。われわれは、心筋虚血耐性獲得現象 (プレコンディショニング) 効果があり微小循環障害を改善するとされるニコランジルを、虚血性心疾患を合併する透析患者に投与することで、心血管イベントが減少するかどうかを調べた。後ろ向き追跡だがプロペンシティースコアマッチングを行うことで、患者背景を整えた対照群を設定した比較において、6 年間の心血管イベント (血管死、胸痛悪化による予定外入院) 回避率が対照群の 21.8% に対してニコラン

図 1 冠動脈形成術を行った透析患者、非透析患者におけるベアメタルステントと薬剤溶出性ステントの再狭窄率 (Aoyama T, Ishii I et al. Circ J 72 : 56-60, 2008)

非透析者の場合はベアメタルステント群の 22.2% に対し薬剤溶出性ステント群は 5.4% と統計学的有意差をもって再狭窄を予防しているが、透析患者ではベアメタルステント群の 24.4% に対し薬剤溶出性ステント群 22.2% でほぼ同等の結果であった。

図2 虚血性心疾患のある透析患者で、ニコランジルを投与されている者は、服用していないものと比較して、有意に心血管イベント（血管死、胸痛悪化による予定外入院）の回避率が高かった。（Clin Ther 28：1812-1819, 2006）

ジル投与群では33.5%と、有意に良好であることを報告している（図2）（Clin Ther 28：1812-1819, 2006）。前述した左室肥大を合併する患者では、左室拡張末期圧が上昇すると、たとえ心外膜側の冠動脈に狭窄がなくても虚血症状を呈することが知られているが、このような症例にもニコランジルが有用である可能性も報告されている。

透析患者では、末梢動脈疾患（peripheral arterial disease：PAD）の合併も極めて高率である。しかしながら、冠動脈病変と同様に透析患者に特有の石灰化病変や、びまん性の狭窄など複雑な病変のため、治療に難渋することが多く、血管内インターベンションあるいは手術後の成績も必ずしも良好とはいえない。そのため、透析患者では血管形成術施行後の生命予後や切断回避率は不良であり、薬理学的なインターベンションを追加することで臨床転機が改善が望まれる。われ

われは抗血小板薬であるシロスタゾールの投与に関して検討を行ったが、シロスタゾール1日200mgの服用は、血管内インターベンション後の開存率のみでなく、5年間のフォロー期間中の下肢切断率を有意に回避〔シロスタゾール服用群で3.7%、非服用群20.7%（ハザード比0.10, 95% CI 0.01-0.91, $p=0.014$ ）〕し、死亡率も抑制し〔シロスタゾール服用群で23.7%、非服用群は37.5%（ハザード比0.39, 95% CI 0.17-0.85, $p=0.014$ ）〕、生活の質や、予後改善効果があることが示された（Clin J Am Soc Nephrol 3：1034-1040, 2008）。

4D研究（N Engl J Med 353：238-248, 2005）や、AURORA研究（N Engl J Med 360：1395-1407, 2009）などにみられるように、透析患者に対して心血管イベントをスタチンが抑制するかどうかは、現在のところcontroversialである。スタチンといえば、一般的には虚血性心疾患患者での予後改善に関して、多くのエビデンスが報告されているが、透析患者にはこのことが当てはまらないということである。このように、一般患者にいわれているエビデンスが透析患者でもいえるのかどうか分からないことが大きな問題である。また、これまで循環器用薬のエビデンスを形作ってきた大規模臨床試験の多くは透析患者が除外されており、透析患者を含むあるいは透析患者のみを対象とした研究が今後は必要であると考ええる。

透析患者に対する薬物的な介入に関してはすでに多剤の内服治療を受けており、相互作用に気をつけなければならないこと、透析患者を含む腎障害患者には禁忌となっている薬剤が多いこと、出血など透析患者に特有のリスクも高いこと、などの問題点があることに注意をしなければならない。