高血圧を有する血液透析患者における cilazapril の臨床効果と体内動態についての検討

稲荷場ひろみ 田 中 寛* 吉 本 充* 韓 榮 新*
竹 垣 嘉 訓* 大 野 良 興*
大野記念病院腎臓内科 同腎臓病センター*

key words : 血液透析患者, 高血圧, cilazapril, 体内動態, アンジオテンシン転換酵素

〈要旨〉

高血圧を伴う維持血液透析患者 7 例に長時間作用型アンジオテンシン転換酵素 (ACE) 阻害薬, cilazapril を投与し, その効果と体内動態について検討した。透析日, 非透析日それぞれに cilazapril, 0.5 mg を単回投与し血圧, cilazapril およびその代謝活性体 cilazaprilat の血中濃度, 血清 ACE 活性, 血漿レニン活性, アンジオテンシン I, II (A I, A II) 濃度を測定した。血圧は cilazapril の投与により透析日, 非透析日ともに有意に低下した。Cilazapril の代謝活性体, cilazaprilat の最高血中濃度 (Cmax), 最高血中濃度到達時間 (Tmax) は非透析日では 21.4 ± 4.1 ng/ml, 18.3 ± 2.7 h であり, 透析日では 14.0 ± 4.7 ng/ml, 11.2 ± 3.4 h であった。Cilazaprilat の半減期は 28.6 h と排泄の遅延が著明であるが, 透析中の半減期は 3.4 h と短縮していた。上記の薬行力学的パラメータを用いて, cilazapril, 0.5 mg を一週間反復投与し, 2 日に一度透析を行った場合を想定して求めたシミュレーションでは cilazaprilat の有効血中濃度は保たれ, 過度の蓄積はみられないと予測された。したがって透析患者に cilazapril を投与する際は, 0.5 mg を一日一回投与することが適当と考えられる。血清 ACE 活性は薬剤投与後, 6 時間より 24 時間にわたって 80% 以上抑制された。しかし, 血漿レニン活性, 血漿 A I, A II 濃度には cilazapril, 0.5 mg 単回投与では有意な変化はみられず, cilazapril の降圧効果は血中のレニン・アンジオテンシン系よりもむしろ組織のレニン・アンジオテンシン系を抑制することによる可能性が示唆された。

Pharmacokinetics and effects of cilazapril in hypertensive patients on hemodialysis

Hiromi Inariba, Hiroshi Tanaka*, Mitsuru Yoshimoto*, Eishin Kan*, Yoshinori Takegaki*, Yoshioki Ohno*
Department of Nephrology, Kidney Disease Center*, Ohno Memorial Hospital

The antihypertensive effects and pharmacokinetic properties of cilazapril, a long-acting angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, were investigated in seven mildly hypertensive patients on maintenance hemodialysis (HD). A single dose (0.5 mg) of cilazapril was administered orally, and plasma levels of cilazapril, cilazaprilat, an active diacid form of cilazapril, plasma renin activity, angiotensin I and II concentrations and serum ACE activity were measured on a day with HD and on a day without HD. Cilazapril reduced both systolic and diastolic blood pressure to normotensive levels. Serum ACE activity was markedly suppressed over 24hr. There were no significant changes in plasma renin activity and either angiotensin I or II concentrations after administration of 0.5 mg cilazapril. Thus, the hypotensive effects of cilazapril may be due to inhibition of the tissue renin angiotensin system rather than of the circulatory system. On a day without HD, the maximum concentration (Cmax) and time required to reach the maximum concentration (Tmax) of cilazaprilat were 21.4 ng/ml and 18.3 h, respectively. On a day with HD, the Cmax and Tmax of cilazaprilat were 14.0 ng/ml and 11.2 h, respectively. The half-life of cilazaprilat was 28.6 h without HD, and 3.4 h during HD. These data suggest that the drug was partially removed

by HD. A simulation, calculated on the basis of the above pharmacokinetic parameters, indicates that the recommended daily dose of cilazapril could be 0.5 mg for hypertensive patients on whom hemodialysis is performed every other day.

緒言

高血圧は透析患者にしばしばみられる合併症のひとつであり¹⁾, その治療には種々の降圧薬が使用されている。透析患者への降圧薬投与に関しては薬剤の排泄経路や透析性により蓄積や効果の修飾が生じる可能性があり, その使用に際して体内動態を十分に検討する必要がある。Cilazapril は近年本邦でも降圧治療に用いられるようになった ACE 阻害薬で, 体内でエステラーゼにより加水分解され ACE 阻害活性をもつ活性体, cilazaprilat に変化する^{2,3)}。この活性体はおもに尿中に排泄されるため⁴⁾, 重篤な腎障害を有する患者への投与には減量等の注意が必要であると報告されている^{5,6)}。しかし, 透析患者に対する投与の報告は少なく⁵⁾その投与量, 投与方法は確立されていない。今回, 我々は高血圧を伴う透析患者 7 例に cilazapril, 0.5 mg を投与し, その効果と体内動態について検討した。

対象と方法

対象は大野記念病院に入院中の 7 名の維持血液透析患者である。男性 3 名, 女性 4 名で平均年齢 54.6 歳, 観察期の血圧がほぼ安定し, 収縮期血圧 160 mmHg 以上かつ, または拡張期血圧 95 mmHg 以上の軽症ないし中等症の高血圧患者とした。なお全例で降圧薬の投与は試験開始の少なくとも 2 週間前には中止し, 透析中の血圧が不安定なもの, 血液生化学検査で肝機能障害を示したものは対象から除外した(表 1)。一回の透析時間は 4 時間

とし血流速度は 180 ml/min で透析は重炭酸透析にて行った。透析液の組成は以下に示す。Na⁺ 140 mEq/l, K⁺ 2.0 mEq/l, Ca⁺⁺ 3.0 mEq/l, Mg⁺⁺ 1.0 mEq/l, Cl⁻ 110 mEq/l, CH₃COO⁻ 8 mEq/l, HCO₃⁻ 30 mEq/l, ブドウ糖 100 mEq/dl。

試験は透析日と非透析日のそれぞれで行った。透析日には透析開始の 2 時間前に cilazapril, 0.5 mg を一回経口投与し, 投与前および投与後 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間に採血を行い血漿中の cilazapril およびその活性体である cilazaprilat の濃度を測定した。2 週間のウォッシュアウトの後, 非透析日にも同様に cilazapril, 0.5 mg を一回経口投与し, 投与前および投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間に血漿中の cilazapril, cilazaprilat の濃度を測定して透析日の推移と比較した。また透析日, 非透析日のそれぞれで投与前, 投与後 2, 4, 8, 12, 24 時間には血漿レニン活性, アンジオテンシン I, II (A I, A II) 濃度を測定した。非透析日については同時に血清 ACE 活性を測定した(図 1)。血漿中の cilazapril, cilazaprilat 濃度は酵素免疫測定法⁷⁾にて測定した。測定限界は cilazapril, cilazaprilat とともに 0.05 ng/ml であった。血漿レニン活性は A I のラジオイムノアッセイで⁸⁾, A I, A II 濃度は血漿をセツパック処理したのち, 高速液体クロマトグラフィーで分離しラジオイムノアッセイにて測定した。血清 ACE 活性は Cushman らの方法により測定した⁹⁾。

表 1 Patients profiles

Age	Sex	Original disease	Dialysis history (months)	Dialyser	(m ²)	Blood pressure of observation period (mmHg)	Biochemical examination					
							TP (g/dl)	Alb (g/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	chE (Δph)	
1	42	M	CGN	34	PMMA (B2-1.2H)	1.2	170/80	6.6	4.1	10	9	0.81
2	52	F	CGN	4	EVAL (KF201-800)	0.8	170/106	7.5	3.6	16	12	0.68
3	73	M	CGN	3	SCA (TFU-15H)	1.5	150/95	6.6	3.6	15	20	0.74
4	70	F	DM	6	EVAL (KF201-800)	0.8	168/100	6.7	3.9	20	22	0.65
5	53	F	DM	74	PMMA (B2-1.2H)	1.2	162/92	6.8	4.3	8	8	0.92
6	42	M	CGM	3	PMMA (B2-1.2H)	1.2	180/90	6.7	4.3	10	10	0.67
7	50	F	DM	5	EVAL (KF201-800)	0.8	174/94	7.1	4.1	19	20	0.74

CGN : chronic glomerulonephritis, DM : diabetes mellitus, TP : total protein, Alb : albumin, chE : choline esterase

図 1 Schedule for the single-dose trial of cilazapril on a day with hemodialysis and on a day without hemodialysis.

AI : angiotensin I, AII : angiotensin II,
PRA : plasma renin activity,
ACE : angiotensin converting enzyme.

有意差検定は student t-検定により行い、全ての値は平均値±標準誤差で示した。

薬動力学的検討は以下の方法により行った。最高血中濃度 (Cmax)、および最高血中濃度到達時間 (Tmax) は測定値より直接求めた。AUC (24h) は trapezoidal 法により求めた。

クリアランス、血中半減期などのパラメータは 1 コンパートメントモデルに cilazapril, cilazaprilat の平均血漿濃度をあてはめて求めた。X1: 吸収部位における薬物量, X2: 生体内薬物量, C: 血漿中薬物濃度, Vd: 分布容積, kab: 吸収速度, lag: 吸収待時間, kel: 消失速度, kdia: 透析による消失速度とすると、 $X = C \times Vd$ という関係がある。また時間 t1 の各コンパートメントの薬物量を X1, X2 とすると、時間 t2 (t2 ≥ t1) において各コンパートメントの薬物量はつぎのように示される。

$$X_1^2 = X_1^1 \exp(-kab\Delta t)$$

$$X_2^2 = X_1^1 \cdot kab/kab - K \{ \exp(-K\Delta t) - \exp(-kab\Delta t) \} + X_2^1 \exp(-K\Delta t)$$

ここで $K = kel + kdia$ (透析時) または $K = kel$ (非透析時) である。したがって血漿中濃度は $C = X_2^2/Vd$ で表される。なおクリアランスは透析時は $(kel + kdia) \cdot Vd$ 、非透析時は $kel \cdot Vd$ である。

血漿中の cilazaprilat 濃度と ACE 活性阻害率の関係は以下に示すシグモイドモデルにあてはめ、パラメータを算出した。

$$I = I_{max} \cdot C^n / C_{50}^n + C^n$$

I : 阻害率, I_{max} : 最大阻害率, C₅₀ : ACE 活性を 50%

図 2 Changes in blood pressure following single administration of 0.5 mg cilazapril in hypertensive patients on hemodialysis (n=7).

* p<0.05. ** P<0.01, *** p<0.001 : vs. 0 hr.

阻害するときの cilazaprilat 濃度、n : シグモイド係数。

以上の解析は非線形最小二乗法, simplex 法により演算を行った¹⁰⁾。また上記により得られた薬動力学的パラメータを用いて、cilazapril, 0.5 mg を一日一回経口にて一週間反復投与し、この間に 2 日に一度透析を行った場合を想定して cilazaprilat の血漿中濃度理論曲線を求めた。

結果

透析日では薬剤投与後 2 時間半より有意な降圧がみられこの降圧は収縮期血圧で 12 時間、拡張期血圧で 24 時間までみられた。非透析日においては投与後 6 時間より有意な降圧がみられ収縮期血圧で 12 時間、拡張期血圧で 24 時間まで持続した(図 2)。Cilazapril の血中濃度は透析日で薬剤投与後 2 時間で最高に達し 24 時間では全例で測定感度以下であった。非透析日では薬剤投与後 4 時間で血中濃度はピークに達し 24 時間では 1.1 ± 0.6 ng/ml であった(図 3)。Cilazaprilat の血中濃度は透析日で薬剤投与後 8 から 12 時間に最高に達し、24 時間では 6.3 ± 3.2 ng/ml であった。非透析日では薬剤投与後 12 時間で最高血中濃度に達し 24 時間の血中濃度は 16.6 ± 3.3 ng/ml であった(図 4)。

Cilazapril の Cmax は透析日で 35.2 ± 6.7 ng/ml、非透析日で 40.6 ± 8.8 ng/ml であり Tmax は透析日で 1.6 ± 0.3 h、非透析日で 2.7 ± 0.5 h であった。AUC は透析日で 119.5 ± 32.1 ng · h/ml、非透析日で 209.8 ± 60.1 ng · h/ml であった。Cilazaprilat の Cmax は透析日で 14.0 ± 4.7 ng/ml、非透析日で 21.4 ± 4.1 ng/ml であり Tmax は透析日で 11.2 ± 3.4 h、非透析日で 18.3 ± 2.7 h であった。

図 3 Plasma concentration profiles for cilazapril after the administration of 0.5 mg cilazapril on a day with HD (n=7; closed circles) and on a day without HD (n=7, open circles).

図 5 A simulation of plasma level of cilazaprilat, calculated by the pharmacokinetic parameters, based on a 7-day consecutive administration of 0.5 mg cilazapril in patients on hemodialysis performed every other day.

図 4 Plasma concentration profiles for cilazaprilat after the administration of 0.5 mg cilazapril on a day with HD (n=7; closed circles) and on a day without HD (n=7; open circles).

AUC は透析日、非透析日でそれぞれ $121.8 \pm 36.8 \text{ ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、 $346.0 \pm 69.7 \text{ ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であった (表 2)。

Cilazapril の $T_{1/2}$ は非透析下では 2.04 h であったが、透析下では 1.02 h であった。またクリアランスは 2.51 l/h であり透析によるクリアランスは 5.05 l/h であった。cilazaprilat の $T_{1/2}$ は 28.6 h であり、透析下での半減期は 3.4 h であった。クリアランスは 0.54 l/h であり、透析によるクリアランスは 4.57 l/h あった。

さらに cilazapril, 0.5 mg を透析日非透析日にかかわらず一週間反復投与した場合のシミュレーションより、cilazaprilat の血中濃度は一定範囲以内に保たれると予測された (図 5)。

血清 ACE 活性は薬剤投与後 6 時間より 80% 以上抑制され、この抑制は 24 時間にわたってみられた。また C_{50} は 0.62 ng/mL 、 n は 0.65 であった (図 6)。一方、血漿レニン活性、A I、A II 濃度は透析日、非透析日のいずれ

表 2 Pharmacokinetic parameters for cilazapril and cilazaprilat on a day with hemodialysis and a day without hemodialysis.

C_{max} : peak plasma concentration, T_{max} : time to peak, AUC (24h) : area under the plasma concentration-time curve to 24h.

	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)		AUC [24h] ng · h/mL	
	day with HD	day without HD	day with HD	day without HD	day with HD	day without HD
Cilazapril	35.2 ± 6.7	40.6 ± 8.8	1.6 ± 0.3	2.7 ± 0.5	119.5 ± 32.1	209.8 ± 60.1
Cilazaprilat	14.0 ± 4.7	21.4 ± 4.1	11.2 ± 3.4	18.3 ± 2.7	121.8 ± 36.8	346.0 ± 69.7

mean ± SE

図 6 a : Time course changes in the percent inhibition of serum angiotensin converting enzyme (ACE) activity following the single administration of 0.5 mg cilazapril in hypertensive patients on hemodialysis, on a day without HD.
b : Relationship between plasma levels of cilazapril and percent inhibition of serum angiotensin converting enzyme (ACE) activity following single administration of 0.5 mg cilazapril in hypertensive patients on hemodialysis.

図 7 Time courses changes in plasma renin activity (PRA), plasma angiotensin I (A I) concentration and plasma angiotensin II (A II) concentration following the single administration of 0.5 mg cilazapril in hypertensive patients on hemodialysis on a day with HD (n=7; closed circles) and on a day without HD (n=7; open circles).

でも cilazapril, 0.5 mg の一回経口投与では有意な変化はみられなかった (図 7)。

考察

cilazapril は体内で代謝を受け ACE 阻害活性をもつジアシド体となる、一日一回投与可能な強力な ACE 阻害活性を有する降圧薬である。他の ACE 阻害薬と同様に腎排泄性であり⁴⁾、蓄積により貧血の増悪や咳そうなどの副作用が発現しやすくなると考えられる。Fillastre

らは、透析患者に cilazapril を単回投与しその体内動態を検討し、透析患者に対しては減量投与を行うべきであると考察している⁵⁾。しかしながら、透析患者に対し実際に減量投与を行いその効果について検討した報告はない。今回、我々は透析患者に常用量の二分の一から四分の一にあたる 0.5 mg の cilazapril を投与しその効果と体内動態を調べた。血圧は透析日では投与後 2 時間半、非透析日では 6 時間で有意に低下し拡張期血圧ではこの降圧は 24 時間持続した。透析日で血圧がより速やかに下降しているが、薬剤投与後 4 時間までの cilazapril の血中濃度には透析日と非透析日で差がないことより、透析日では除水による体液量の変化が血圧に影響を及ぼした可能性が考えられる。

健常人への投与の報告 (5, 6, 7) に比し cilazapril の C_{max}, T_{1/2} は類似の値であり、Fillastre らの報告⁵⁾ にもあるように未変化体である cilazapril の血行動態に対する腎機能の影響は少ないと考えられた。一方, cilaza-

prilat の T_{max} は健常人の報告に比し遅れ、T_{1/2} はとくに非透析日では著明に延長しており、透析患者では cilazaprilat の排泄がかなり遅延していることが明らかになった。

透析によるクリアランスは cilazapril では 5.05 l/h と非透析下の約 2 倍、cilazaprilat では 4.57 l/h と非透析下の約 4 倍の値を示した。この結果より cilazapril, cilazaprilat とともに一度の透析により完全には除去されないものの、ある程度透析性はあると考えられる。

薬行動態的パラメータより求めたシミュレーションでは 0.5 mg の一週間反復投与では cilazaprilat の有効血中濃度が保たれ、過度の蓄積はみられないことより、軽症ないし中等症の高血圧を有する透析患者に対しては 0.5 mg の cilazapril を連日投与することが、適当と考えられた。しかしながら cilazaprilat の血中濃度は個体によりばらつきもみられるため、長期に使用する場合、血圧の推移を観察し過度の降圧がみられるときにはさらなる減量または投与間隔の延長等が必要になると考えられる。個体間の cilazaprilat の血中濃度の差には消化吸収能、肝臓の代謝能、血清蛋白結合性等の差が関与していると考えられる。今回対象とした患者の基礎疾患、年齢等が統一されていなかったことが血中濃度のばらつきを大きくした可能性がある。本研究では薬剤投与後 24 時間まで採血を行った。透析患者では cilazaprilat の排泄遅延が著明であることが明らかになり、上記の採血スケジュールは cilazaprilat の体内動態を検討するうえで必ずしも適切ではない面もあると考えられ、今後、薬剤投与後さらに長時間にわたる検討を行う必要があると考えられた。

血清 ACE 活性は 24 時間にわたり抑制されたが、血漿 A I, A II 濃度には有意な変化がみられなかった。この結果より cilazapril の降圧効果は血中のレニン・アンジオテンシン系よりもむしろ組織のレニン・アンジオテンシン系を抑制することによる可能性が示唆された。

文献

- Ikeda Y, Sionoiri H : Hypertension in hemodialysis patients. *J Therapy* 71 : 1167-1172, 1989
- Attwood MR, Francis RJ, Hassall CH : New potent inhibitor of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 165 : 201-206, 1984
- Natoff IL, Nixon JS, Francis RJ : Biological properties of the angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 17 : 569-580, 1985
- Whitehead EM, Walters GE, Williams PEO, Johnston GD : Pharmacokinetics of cilazaprilat in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 27 : 873-875, 1989
- Fillastre JP, Moulin BK, Godin M, Williams PEO, Brown AN, Francis RJ, Pinta P, Manfredi R : Pharmacokinetics of cilazapril in patients with renal failure. *Br J Clin Pharmacol* 27 : 275-282, 1989
- Shionoiri H, Gotoh E, Tagami N, Takeda K, Yabana M, Kaneko Y : Antihypertensive effects and pharmacokinetics of single and consecutive dose of cilazapril in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 11 : 242-249, 1988
- Francis RJ, Brown AN, Kler L, Fasanella d'Amore T, Nussberger J, Waeber B, Brunner HR : Pharmacokinetics of the converting enzyme inhibitor cilazapril in normal volunteers and The relationship to enzyme inhibition : development of a mathematical model. *J Cardiovasc Pharmacol* 9 : 32-38, 1987
- Haber E, Koerner T, Page LB, Kliman B, Purnode A : Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurement of plasma renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocrinol* 29 : 1349-1355, 1969
- Cushman DW, Cheung HS : Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung. *Biochem Pharmacol* 20 : 1637-1648, 1971
- Nelder JA, Mead R : A simplex method for function minimization. *Computer J* 7 : 308-313, 1965