原 著

血液透析患者におけるリコンビナントヒトエリスロポエチン 治療時の血圧変化について

寺山 百合子 森 田 秀 本 村 文 一 二川原 和男
舟 生 富 寿
鷹揚郷腎研究所

key words : HD 患者, rHuEPO 治療, 血圧

〈要旨〉

HD 患者における rHuEPO 治療時の血圧変化の実態を明らかにするために, rHuEPO 治療した 99 例について治療前の血圧により 4 群に分けて血圧変化を観察した. I 群 (収縮期圧 < 140, 拡張期圧 < 90 mmHg) では 29 例中 15 例, II 群 (≥ 140 , < 90) では 13 例中 5 例, III 群 (≥ 140 , ≥ 90) では 20 例中 9 例, IV 群 (降圧療法中) では 37 例中 19 例に血圧上昇を認めた. 他の例は 4 群とも血圧低下または不変であった. 全例では 48.5% に血圧上昇が認められた.

以上から, rHuEPO 治療時には投与前の血圧に拘わらず血圧上昇例が高頻度にみられるので, 血圧変化に十分注意すべきと思われた.

Changes in blood pressure during treatment with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in HD patients

Yuriko Terayama, Shigeru Morita, Fumikazu Motomura, Kazuo Nigawara, Tomihisa Funyu
Oyokyo Kidney Research Institute

In order to verify blood pressure changes in patients receiving rHuEPO treatment, we monitored blood pressure in 99 HD patients during treatment with rHuEPO. The patients were divided in 4 groups according to different blood pressure levels before rHuEPO treatment : group I (sys. p. < 140, dia. p. < 90 mmHg), group II (≥ 140 , < 90 mmHg), group III (≥ 140 , ≥ 90 mmHg) and group IV (on antihypertensive therapy).

Increased blood pressures were shown 15/29 in group I, 5/13 in group II, 9/20 in group III and 19/37 in group IV. Others had decreased or unchanged blood pressure in all 4 groups. Increased blood pressures were shown in 48.5% of all cases.

These results indicate that increased blood pressure during treatment with rHuEPO is common. Therefore, blood pressure changes must be carefully monitored.

はじめに

血液透析 (HD) 患者の貧血に対してリコンビナントヒトエリスロポエチン (rHuEPO) は極めて有用な薬剤である. しかし, 副作用として血圧上昇が認められ, その頻度は報告者により種々である^{1~3)}.

我々は rHuEPO 治療時の血圧変化の実態を明らかにするために, 治療前の血圧により 4 群に分け, 1 か月毎の平均値から血圧の変化を判定し, 血圧上昇の程度と頻度を観察した.

対象および方法

鷹揚郷腎研究所弘前病院にて 1988 年 11 月~1991 年 12 月に rHuEPO を 3 か月以上投与された HD 患者 99 例 (男子 48 例, 女子 51 例) を対象とした. 年齢は 21~85 (54.1 ± 1.4 , 平均値 $\pm$ 標準誤差) 歳, rHuEPO 治療開始時の HD 歴は 1~195 (39.1 ± 4.0) か月であった.

これらの患者に目標ヘマトクリット値 (Ht) を 30% として rHuEPO を 1,500 U 週 2 回で投与開始し, 4~6 週後の Ht の増加が 3% 未満の例には 3,000 U に増量し

表 Changes in blood pressure and hematocrit during rHuEPO therapy

BP		Decrease		Unchange		Increase	
Group							
I 140>, 90> n = 29	Sys P	121±4	→ 106±3*	120±3	→ 121±4	116±4	→ 131±4* , 131±5*
	Dia P	70±3	→ 63±2*	72±2	→ 72±2	68±2	→ 79±2* , 78±3*
	Ht	24.1±0.9	→ 30.9±1.4*	23.5±0.5	→ 29.7±0.9*	23.4±0.5	→ 27.4±1.1* , 30.0±0.9*
	term		8.0±3.5		4.1±0.5		2.9±0.6 , 3.8±0.5
	no of cases	3		11		15	
II 140≤, 90> n = 13	Sys P	157±12	→ 140±16	150±4	→ 151±3	151±3	→ 164±3* , 153±2
	Dia P	86±1	→ 78±4	80±3	→ 85±4	82±2	→ 90±3* , 86±3
	Ht	23.2±1.5	→ 31.0±0.9	24.1±0.4	→ 29.3±0.8*	23.3±0.4	→ 27.8±1.01* , 29.1±0.8*
	term		3.0±0		3.2±0.8		4.6±0.8 , 5.2±1.3
	no of cases	2		6		5	
III 140≤, 90≤ n = 20	Sys P	157±8	→ 137±7*	161±5	→ 161±6	159±5	→ 171±5* , 165±6
	Dia P	94±2	→ 81±2*	91±3	→ 91±3	92±2	→ 100±3* , 98±3*
	Ht	22.6±1.1	→ 30.5±2.9*	22.5±0.9	→ 27.7±0.9*	22.4±0.5	→ 28.5±1.1* , 29.6±0.7*
	term		3.8±0.8		4.6±1.2		3.2±0.8 , 3.7±0.5
	no of cases	4		7		9	
IV antihyper- tensive treatment n = 37	Sys P	158±6	→ 134±5*	153±4	→ 153±4	158±3	→ 174±2* , 170±3*
	Dia P	86±3	→ 77±2*	86±2	→ 87±2	86±2	→ 93±2* , 93±2*
	Ht	23.1±0.6	→ 28.1±0.8*	23.0±0.3	→ 28.9±0.5*	22.7±0.4	→ 26.3±0.7* , 28.7±0.5*
	term		3.6±0.5		3.9±0.3		4.1±0.5 , 5.2±0.6
	no of cases	7		11		19	

Values are mean±SE. Blood pressure : mmHg, hematocrit : %, term : months, * : p<0.05 vs before rHuEPO therapy.

た. rHuEPO 投与 2 か月前より HD 開始前に血圧は毎回, Ht は週に 1 回測定し, 1 か月毎に収縮期血圧 (SP), 拡張期血圧 (DP) および Ht の平均値を求めた. Ht が 27%以上に達した月数を所要期間とした. 血圧上昇例では血圧上昇時と目標 Ht 到達時の両方の血圧を求めた. 血圧の平均値を求めた際の平均誤差が大部分で 5 mmHg 以内であったので, SP および DP のいずれかがその 2 倍の 10 mmHg 以上増減した場合血圧変化ありとした. 降圧薬は原則として HD 開始前に SP 170 以上, DP 100 mmHg 以上を 1 週間以上持続した例に投与され, 増量または新規投与例は血圧上昇, 減量または中止例は血圧低下とした.

有意差検定は群内比較を Student's paired t test, 群間比較を Kruskal-Wallis test にて行い, p<0.05 を有意差ありとした.

成績

rHuEPO 治療前の血圧により, I 群 SP 140 mmHg (以下単位略) 未満, DP 90 未満の 29 例, II 群 SP 140 以上, DP 90 未満の 13 例, III 群 SP 140 以上, DP 90 以上の 20 例, IV 群降圧薬投与中の 37 例に分けると, これら 4 群間には年齢, 透析歴, 体重および Ht に有意差は認められなかった. I~IV 群が目標 Ht に到達した期間は 3.9±0.6~4.5±0.3 か月, この間の ΔHt は 5.8±

0.3~6.7±0.6%, rHuEPO 総投与量は 63,700±14,700 ~83,200±8,200 U であり, いずれも群間に有意差はみられなかった.

I~IV 群のそれぞれについて rHuEPO 治療後の血圧変化により低下, 不変, 上昇の各亜群に分けて例数と血圧, Ht および所要期間を表に示した. 血圧上昇例では随時降圧薬が投与された上での成績であるが, 約半数では血圧上昇が目標 Ht 到達に先行する傾向がみられ, 残る半数では Ht 到達時と血圧上昇時は一致した. 各群内の亜群において年齢, 透析歴, 体重に有意差はみられなかった. また, 目標 Ht 到達時の Ht, ΔHt, 所要期間および rHuEPO 総投与量のいずれにも有意差は認められなかった.

血圧低下例は 4 群いずれにもみられた. 血圧不変例は I 群 37.9%, II 群 46.1%, III 群 35.0%, IV 群 29.7% であり, 血圧上昇例は I 群 51.7%, II 群 38.5%, III 群 45.0% および IV 群 51.4% であった. I~IV 群まとめると血圧低下 16 例 (16.2%), 不変 35 例 (35.3%), 上昇 48 例 (48.5%) となった.

血圧上昇例における降圧薬の投与状況を見ると I 群 1 例, II 群 2 例, III 群 8 例が投与開始, IV 群 13 例が増量され, 血圧上昇 48 例の半数を占めた. 一方, IV 群の血圧低下または不変の 18 例では 5 例が降圧薬中止, 2 例が減量

された。

考案

rHuEPO 治療時の血圧上昇については、199 例の平均値が上昇²⁾、216 例中 15 例が上昇¹⁾、治療前高血圧のあった例では増強するが、正常血圧例での高血圧発症は少ない³⁾などの報告がある。我々は rHuEPO 治療による血圧変動の実態を明らかにするために、rHuEPO 投与前の血圧により 4 群に分けて観察した。

我々の場合、rHuEPO 投与回数が週 2 回であるため Ht の増加は比較的緩やかで、目標 Ht 到達に 3～5 か月要したにも拘わらず、全体でみると血圧低下または不変例と上昇例が約半数ずつであった。正常血圧の I 群でもほとんどが降圧薬投与の対象にならない程度であるが約半数に血圧上昇を認めた。この血圧上昇頻度が高かった理由は、HD 患者では血圧変動が大きいことを考慮して 1 か月毎の平均値を求め、10 mmHg 以上の変化を基準にしたことにあるかとも考えられる。

血圧変化が rHuEPO 投与によるものか否かは明らかでないが、rHuEPO 投与後の Ht および末梢血管抵抗の上昇が昇圧に、心拍出量の減少が降圧に作用し、両者のかね合いにより症例毎の血圧変化となって現われるとされている⁴⁾。しかし、rHuEPO 治療による昇圧の機序は

必ずしも解明されてはいない。

血圧変化の原因はともかく、rHuEPO 治療を行う際には意外に高い頻度で血圧上昇例がみられるので注意すべきことと思われた。

文献

- 1) EPOCH 臨床評価研究会：Recombinant human erythropoietin (EPOCH) の腎性貧血に対する治療効果の検討。腎と透析 28：121-134, 1990
- 2) 前田貞亮，瀬在義則：リコンビナント・ヒト・エリスロポエチン (KRN5702) の透析患者の腎性貧血に対する臨床的有用性の検討。腎と透析 26：1115-1136, 1986
- 3) Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J, Fassbinder W, Nonnast-Daniel B, Gurland HJ：Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin. Contr Nephrol 66：114-122, 1988
- 4) 佐藤清貴，増田 卓，池田泰子，黒川信悟，鎌田貢寿，丸茂文昭，木川田隆一：エリスロポエチンによる貧血改善後に生じた血圧上昇と循環動態の変化。呼吸と循環 37：313-319, 1989