
β遮断薬・塩酸セベラマーと甲状腺ホルモン剤の相互作用により 重篤な高血圧をきたしたと考えられた透析患者の1例

佐藤良延

おのば腎泌尿器科クリニック

Yoshinobu Satoh

Onoba Nephro-urological Clinic

<緒言>

慢性維持透析患者の高血圧管理において重要なことは適切な基礎体重を設定することによる体液管理と適切な降圧薬の選択である。そして、高血圧を呈する場合には基礎体重を下げること、あるいは降圧薬を増量することによって解決する場合が多い。今回著者は降圧薬および標準体重の引き下げに対して抵抗性で、逆に降圧薬を減量することによって血圧が低下した維持透析症例を経験した。その要因としてβ遮断薬・塩酸セベラマーと甲状腺ホルモン剤の相互作用を考えたので報告する。

<症例>

症例：56歳、男性。

主訴：血圧のコントロール・当院での維持透析希望。

現病歴：慢性糸球体腎炎による慢性腎不全で昭和60年にCAPDを開始したが、昭和61年に血液透析に移行した。以後維持透析を継続していた。平成12年二次性副甲状腺機能亢進症のために副甲状腺全摘術が施行された。この時偶然に甲状腺癌、所属リンパ節転移が発見されたため、同時に甲状腺全摘術が施行された。手術後甲状腺機能低下症については内分泌外科でfollow upされていた。平成16年10月頃から甲状腺刺激ホルモン（以後TSHとする）の上昇がみられるようになってきており、甲状腺製剤チラージンS 50 μg錠の増量が行なわれていたが、4.5錠（225 μg）/日でもTSHは正常範囲内にならなかった（11.04～33.08）。患者の訴えではその頃から血圧が上昇し、収縮期血圧180～240mmHg、拡張期血圧100～120mmHgで推移したとのことであった。そのため降圧薬が増加し、基礎体重も徐々に下げられ、約5 kg減少した。平成17年12月TSHのコントロールがつかないために内分泌外科で脳MRIが予定された。患者は心配になり、平成17年12月18日当院に相談に来られた。

塩酸セベラマーを内服していたので、チラージンS錠が吸着されて効果が減弱している可能性を考え、その旨を内分泌外科医に伝えた。その後しばらく受診しなかった。

脳MRIでは下垂体などに異常を認めなかった。その後当院での夜間透析を希望され、平成17年8月より当院で夜間での維持透析を開始した。転院時にはすでに塩酸セベラマーは中止されていた。

転院時現症：透析前体重 73.0kg 前後、基礎体重 71.0kg、血圧 200/90mmHg、脈拍 68/分・整、脛骨前浮腫軽度、頸静脈怒張なし。

検査成績：Hb 10.7、Ht 33.0、TP 6.0、Alb 3.9、BUN 52.2、Cr 11.40、UA 6.8、Na 141、K 4.5、Cl 105、Ca 10.1、P 6.4、AST 10、ALT 10、T.Cho 145、TSH 17.53、HANP（透析前）450、CRP 0.03

胸部 X 線：心胸比50.0%（透析前）。

転院時の処方内容（先発品とジェネリックが必ずしも全く同一とは言えないので、あえて商品名で示す）：トランデート600mg/日・分3、カルデナリン 8 mg/日・分4、ノルバスク 5 mg/日・分1、ミカルデイス40mg/日・分1、ミカルデイス20mg/日・分1、アダラート30mg/日・分3、レニベース20mg/日・分2、アダラート L40mg/日・分2、ロプレソール240mg/日・分3、チラーヂン S 225 μg /日・分1、炭カル錠1.5 g /日・分3

血圧は確かに高いが、降圧薬、特にβ遮断薬が多いと感じた。β遮断薬が極量に処方されていることと甲状腺機能低下状態にβ遮断薬は良くないのではないかと考え、トランデートを中止し、テノーミン50mg/日・分1に減量した。ロプレソールは漸減し、2週間で中止した。

短時間作用型降圧剤は短時間での血圧変動を惹起する可能性を考え、アダラートは中止した。カルデナリン分4というのも短時間での変動が強くなるのではと考え、分2に減量した。

レニベースは透析患者での蓄積性を考え、20mg/日・分2は過量と判断し、10mg/日・分2に減量した。

降圧剤をこれだけ減量すると、さらに血圧が上がるのではという心配もあり、アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬を増量することとし、ディオバン160mg/日・分2に変更した。

変更後（4週後）の処方内容：コリネールL（アダラートLの後発）40mg/日・分2、レニベーゼ（レニベースの後発）10mg/日・分2、ディオバン160mg/日・分2、テノーミン50mg/日・分1、カルデナリン 4 mg/日・分2、チラーヂン S 225 μg /日・分1、炭カル錠1.5 g /日・分3。

TSH の推移を表1に示す。平成17年9月5日には TSH 1.45、FT3 2.4、FT4 2.0と正常範囲内になった。さらに平成17年10月5日には TSH 0.45と低値となったため、チラーヂン S を225 μg /日・分1 から150 μg /日・分1へ減量した。

表1. TSH の推移

平成17年9月5日	TSH 1.45	FT3 2.4	FT4 2.0
平成17年10月5日	TSH 0.45	と低値	
	⇒チラーヂンS 4.5錠(225 μg)から3錠(150 μg)へ減量		
平成17年10月17日	TSH 1.81		
	⇒以後チラーヂンS 3錠のまま継続		
平成17年11月9日	Ca 10.4	P8.5とPの上昇あり、	
	⇒塩酸セベラマー3gを開始		
平成17年11月21日	TSH 17.99	と再上昇	
	⇒塩酸セベラマー中止 チラーヂンS 4錠に増量		
平成17年12月10日	TSH 3.35	と下降	
平成18年2月13日	TSH 1.98		
平成18年3月13日	TSH 0.81		
	⇒以後チラーヂンS 3錠へ		

注：（チラーヂンS錠はすべて50 μg錠）

平成17年11月9日 Ca10.4、P8.5とPの上昇あり、すでに炭カル錠1.5gを内服中で、Caもやや高値であった。塩酸セベラマーによるチラーゲンS効果減弱も考えたが、その時はすぐ中止する旨を患者に説明し、塩酸セベラマー3g/日を開始した。

平成17年11月21日 TSH 17.99と再び上昇したため塩酸セベラマーを中止し、チラーゲンSを225μg/日・分1に増量した。その後TSHは低下し、平成18年3月13日 TSH0.81と低値となったため、チラーゲンSを150μg/日・分1に減量した。

転院時（平成17年8月10日）の透析経過表を図1に示す。血圧は200～230/80～100mmHgで経過し、透析中に定期的降圧剤を内服することによって、やや血圧が下降している。この時期は、とにかく不安感を持たないこと、急激に血圧を下げることは良くないことを説明した。

平成17年10月12日の透析経過表を図2に示す。血圧は150～180/70～90mmHgで経過し、透析中は降圧剤を服用していない。この時はTSHが低い状態である。CTR51.7%、HANP180（いずれも透析前）でHANPは以前よりやや低下したが、CTRはむしろやや増大していた。

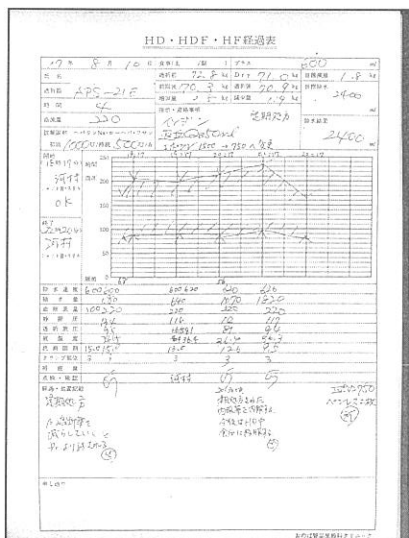


図1. 転院時（平成17年8月10日）の透析経過表
血圧200～230/80～100mmHgで経過した。透析中に降圧剤を内服している。基礎体重は71.0kg。

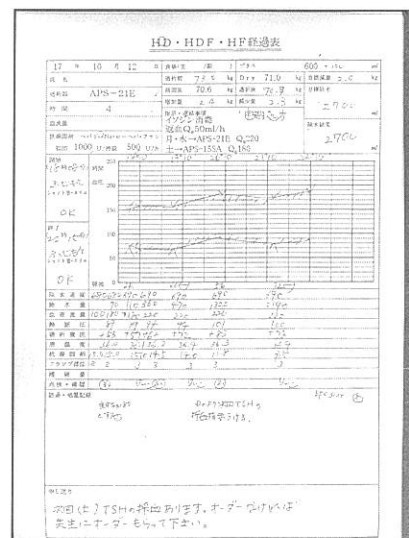


図2. 平成17年10月12日の透析経過表
血圧150～180/70～90mmHgで経過。TSHが低い時期である。

平成17年11月21日の透析経過表を図3に示す。血圧160～210/70～100mmHgで経過している。この時点は塩酸セベラマーを内服している時で、TSHが高い状態である。CTR49.7%、HANP330（いずれも透析前）で、HANPは以前より上昇しており、CTRはむしろ低下していた。

平成18年8月の透析経過表を図4に示す。血圧は130～150/70～90mmHgで経過している。TSHは正常範囲内である。徐々に降圧剤を減量するとともに基礎体重を上げている段階で、この時点では基礎体重75kgと転院時より3kg上昇している。HANP170、CTR46.7%（いずれも透析前）で、HANPもCTRも以前より低下していた。

降圧薬はカルブロク8mg/日・分1、ディオバン20mg/日・分1、カルデナリン1mg/日・分1の三剤のみで、いずれも最低容量であった。

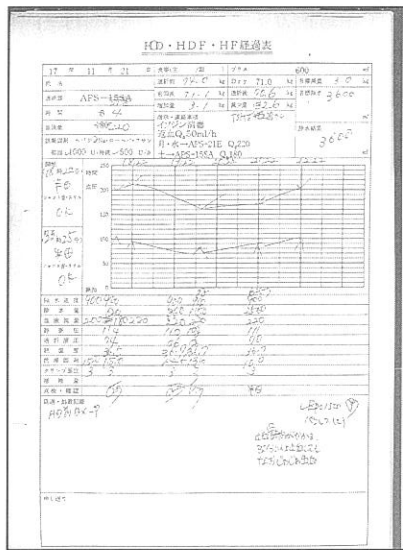


図3. 平成17年11月21日の透析経過表
 血圧160~210/70~100mmHgで経過。TSHが高い時期である。

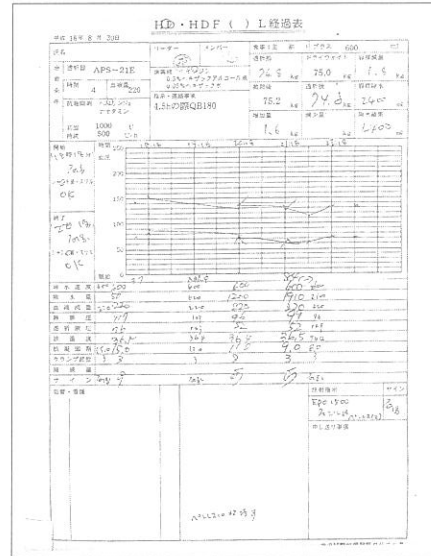


図4. 平成18年8月30日の透析経過表
 血圧130~150/70~90mmHgで経過。TSHは正常範囲である。基礎体重75.0kg。降圧薬は3剤のみ。

< 考 察 >

今回降圧剤をかなり減量したにもかかわらず血圧が低下した症例を経験したが、その理由を考察する。降圧薬の減量はβ遮断薬の減量・中止が主体である。降圧が体重、CTR、HANPと無関係であることは経過より明白で、二次性高血圧の可能性を考えたとき、甲状腺疾患の既往があることから内分泌性高血圧を考えた。同時にTSHがかなり変動していることに気がついた。甲状腺は全摘されているので、TSHの上昇は甲状腺製剤であるチラーゼンS錠が十分に効いていなかったということである。TSHが正常化した理由はチラーゼンSが十分に効くようになったことと考えざるを得ず、その原因として他の薬剤との相互作用を考えた。前述のとおりβ遮断薬の減量がもっとも大きな変化であり、β遮断薬がチラーゼンSの効果を減弱させたと考えた。しかし同様の報告は文献的には認められず、あくまでも推測に過ぎず、理論的な考察ができなかった。

塩酸セベラマー内服後再びTSHが上昇し、血圧の上昇傾向がみられた。コレスチミドはチラーゼンの効果を減弱させる可能性があることは医薬品集に記載されている。同様の作用を持つ塩酸セベラマーも医薬品集の記載はないもののチラーゼンの効果を減弱させたと考えてよいと思われる。

甲状腺低下症の約20%に高血圧を合併する¹⁾。甲状腺機能の低下によって心拍出量は低下するが、末梢血管抵抗は増加するため、このときの血圧上昇は拡張期血圧が主体であると考えられる。また、甲状腺機能亢進症の約20%に高血圧を認めるが¹⁾、これは甲状腺ホルモンによる心筋の陽性変力作用によって心拍出量の増加、循環血液量の増加、交感神経活性亢進による心拍数の増加、末梢血管抵抗の低下により収縮期高血圧および頻脈となる。本症例は特に収縮期・拡張期血圧の変動に特徴がなく、このような理論付けがなされず、重篤な高血圧を示した機序が明らかではない。今後類似した透析症例が報告されるのを待たなければ残念ながら理論的な裏付けは困難であろう。

〈結 論〉

降圧薬を減量することによって血圧低下した透析患者の1例を経験した。血圧の変化はTSHの変化と関係があるように思われた。TSHが正常化することによって血圧が正常化した可能性が考えられた。甲状腺製剤と他の薬物の相互作用が考えられ、影響した薬物として β 遮断薬と塩酸セベラマーを疑ったが、論理的説明は文献的に困難であった。

血圧のコントロールが困難な透析症例では、甲状腺など、内分泌性高血圧も考える必要があると思われた。

文 献

- 1) 平田結喜緒：内分泌性高血圧の分類. 日内会誌95(4)：616-621、2006