

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)  
 一般論文  
 24(3) 229 - 236 (1998)

## Angiotensin 変換酵素阻害薬による貧血の発現と腎機能との関連

田中聖人<sup>†1</sup>, 西川三喜男<sup>†1</sup>, 橋本久邦<sup>†1</sup>  
 米村克彦<sup>†2</sup>, 菱田 明<sup>†2</sup>  
 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部<sup>†1</sup>  
 浜松医科大学医学部第一内科<sup>†2</sup>

## Incidence of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors-induced Anemia in Relation to Renal Function

SEIJI TANAKA<sup>†1</sup>, MIKIO NISHIKAWA<sup>†1</sup>, HISAKUNI HASHIMOTO<sup>†1</sup>,  
 KATSUHIKO YONEMURA<sup>†2</sup> and AKIRA HISHIDA<sup>†2</sup>

Department of Pharmacy, Hamamatsu University, School of Medicine<sup>†1</sup>  
 Department of Internal Medicine I, Hamamatsu University School of Medicine<sup>†2</sup>

( Received August 21, 1997 )  
 ( Accepted January 9, 1998 )

The incidence of anemia was retrospectively studied in 47 patients treated with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) over a one-year period and the relation between the incidence of anemia and their renal function was examined. The ACEIs included enalapril, imidapril, lisinopril and temocapril. The serum creatinine levels in these patients were 0.5 to 3.1 mg/dl ( $1.1 \pm 0.6$ , mean  $\pm$  SD). The development of anemia was defined by a decrease in blood hemoglobin (Hb) of more than 1 g/dl after ACEIs.

The incidence of anemia was observed in 23.4% of 47 patients. The incidence was 14.3% in patients with a normal renal function. The incidence of anemia was higher in patients with a lower renal function.

Anemia occurred  $8.7 \pm 4.0$  months (mean  $\pm$  SD) after the start of ACEI treatment. During the same period, Hb decreased from  $12.8 \pm 2.4$  to  $11.3 \pm 2.5$  g/dl (mean  $\pm$  SD), and hematocrit decreased from  $39.1 \pm 6.7$  to  $34.5 \pm 6.6\%$  (mean  $\pm$  SD).

These results indicate that ACEIs induce anemia in patients without a severe renal function. Anemia should thus be carefully monitored during the treatment with ACEIs even in patients without severe renal dysfunction.

**Key words** — angiotensin converting enzyme inhibitors, anemia, side effect, renal function

### 緒 言

Angiotensin 変換酵素阻害薬 (ACEI) は現在降

<sup>†1,2</sup> 静岡県浜松市半田町3600; 3600, Handa-cho, Hamamatsu, 431-3192 Japan

圧剤の第一選択薬として広く使用されており、最近では、肝排泄型を含め数多くのプロドラッグが開発され、ますます使用の幅が広がってきている。また本剤は種々の臨床的特徴を有し、なかでも腎保護、心保護作用があることや動脈硬化を予

防・改善する可能性を示唆する成績<sup>1,2)</sup>もみられその評価は高い。安全性の面においては依然としてブラジキニンの増強によると思われる空咳がSH基の有無にかかわらず見られるが、血行動態、あるいは代謝系、性機能への影響は少なく、他の降圧剤に比べ優れた点も多い。しかしその長期使用において、透析患者では貧血を増悪する可能性がある<sup>3,4)</sup>と指摘されているが<sup>3,4)</sup>、腎機能正常例におけるACEIによる貧血出現についてはよく分かっていない。我々はFig.1に示すように、血清クレアチニン(S-Cr)が正常でありながらACEI投与中血色素量(Hb)、ヘマトクリット(Ht)の低下をみた一例を経験した。そこで今回我々はretrospectiveにACEIの貧血への影響について腎機能別に検討を行った。

### 対象・方法

当院第一内科(腎臓内科, 消化器内科, 神経内

科)において1994年から1995年の2年間にACEIを投与開始した患者を処方データベースより抽出した。これらの患者(111例)について薬歴と検査歴をそれぞれ1996年12月, 1997年1月まで調査し, ACEIを1年以上投与している患者で, 投与前後において血液検査を受け, かつ赤血球指数(MCV, MCH, MCHC)の変動のない47例(男性18例, 女性29例)を対象患者とした。年齢は21~82歳(50.2±14.8, mean±SD), ACEI投与期間は12~32カ月(19.4±5.8)であった。投与薬剤の内訳は調査期間中同一薬剤使用例としてenalapril 18例, delapril 10例, cilazapril 4例, imidapril 2例, lisinopril 2例, temocapril 1例, 他剤変更例は10例であった。またACEI投与目的として高血圧症治療7例, 蛋白尿減少目的で高血圧症あり31例, 高血圧症なし9例であった。上記47例についてさらにACEI投与前のS-Cr(1.1±0.6mg/dl, mean±SD)を以下の3群に分け腎機

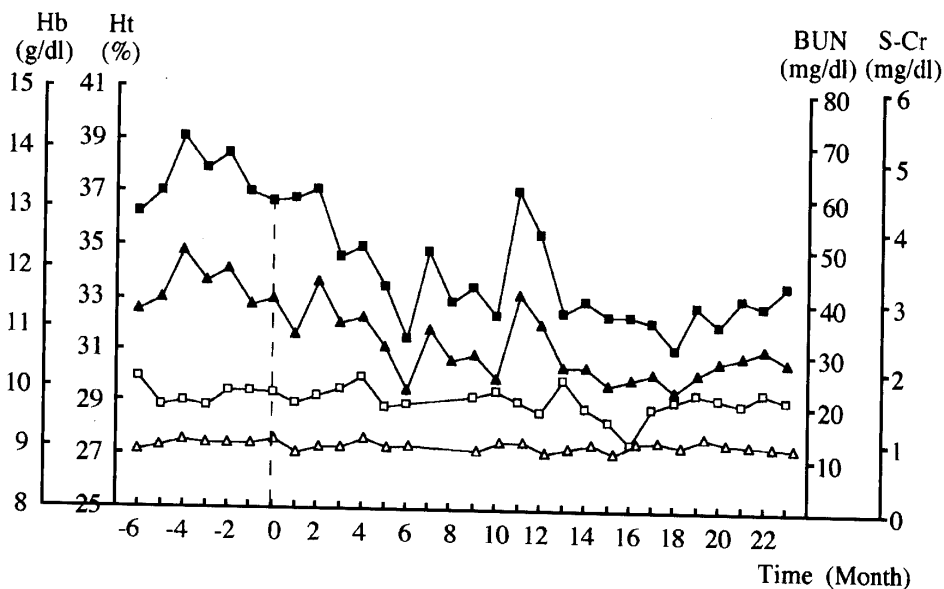


Fig. 1. A Case of Patient Complicated with Decreased Hemoglobin (Hb) and Hematocrit (Ht) during ACEI Administration

A 40-year-old woman, who received enalapril (5 mg/day) for 23 month.

Serum creatinin level ranges from 0.85 mg/dl to 1.05 mg/dl.

Six month later, Hb decreased from 11.5 g/dl to 10.0 g/dl, and Ht decreased from 36.7% to 31.5%.

Symbols are (▲) Hb, (■) Ht, (□) blood urea nitrogen(BUN) and (△) serum creatinin (S-Cr).

能別に貧血の進行した患者の割合とその推移を検討した。なお、貧血の定義はHbが投与前値より1g/dl以上低下した症例を貧血出現例とした。また統計学的検定はpaired-t検定によりACEI投与前と貧血出現時の値を比較した。

I群:  $Cr \leq 1.2$

II群:  $1.2 < Cr \leq 2.0$

III群:  $2.0 < Cr$

S-Cr 群別による患者背景を Table 1 に示す。

## 結 果

### 1. 貧血出現例の割合

対象患者の貧血出現例の割合を Table 2 に示す。貧血出現は全体で23.4%、I群においては14.3%に認められた。I群とII群との間に出現頻度の有意差はないものの腎機能の悪化に伴い高くなる傾向が見られた。(  $\chi^2$  検定,  $p=0.0571$  )

### 2. 貧血出現例の内訳と貧血の推移

貧血出現11例の群別内訳を Table 3 に、ACEI 投与前、投与後貧血出現時でのHb,Htの変化を Fig. 2 に、群別によるHb,Htの経時的変化を Fig. 3

Table 1. Clinical Data on 47 Patients

Group	I (n=28)	II (n=15)	III (n=4)
Age(y.o) <sup>§</sup>	51.5±16.2	49.7±11.8	43.3±16.2
Sex(F/M)	20/8	7/8	2/2
Hypertension (n=38)	23	12	3
Proteinuria (n=40)	21	15	4
Periods of ACEI administration <sup>§</sup> (month)	20.1±6.2	19.4±5.0	15.0±4.7

§ Values are mean ± S.D

Table 2. The Incidence of the Development of Anemia

Group	Serum Creatinine (mg/dl)	Number of patients	Number of patients with anemia(%)
I	$Cr \leq 1.2$	28	4 (14.3)
II	$1.2 < Cr \leq 2.0$	15	6 (40.0)
III	$2.0 < Cr$	4	1 (25.0)
Total		47	11 (23.4)

NS=not significant

に示す。

貧血出現は蛋白尿のある症例にのみ認められ、

Table 3. Clinical Profiles on 11 Patients Complicated with Anemia

Group	Age (y.o)	Sex (F/M)	Hyper tension	Protein uria	Drugs	Daily doses (mg/day)	At the time of anemia(month)
I	40	F	+	+	enalapril	5	6
	41	F	+	+	temocapril	2	7
	21	F	-	+	enalapril	5	8
	52	F	+	+	enalapril	5	4
II	49	F	+	+	delapril	15~60	10
	53	F	-	+	lisinopril.enalapril	10, 5	5
	49	M	+	+	cilazapril	1~2	11
	45	M	+	+	imidapril.lisinopril	5, 10	4
	21	M	-	+	enalapril	5	13
III	73	M	+	+	temocapril	2	16
	50	M	+	+	enalapril	5	12

NS=not significant

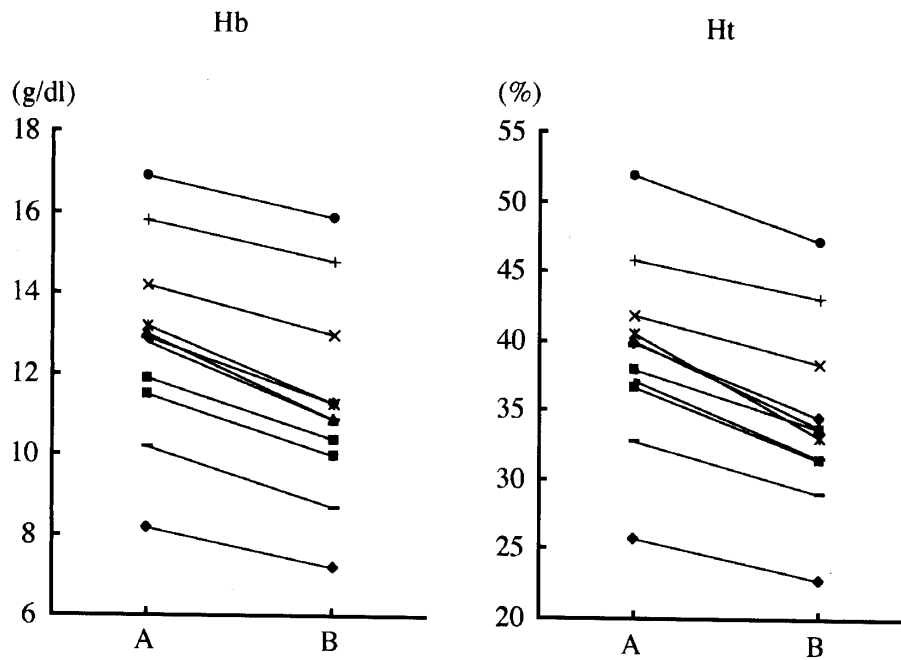


Fig. 2. Changes of Hemoglobin (Hb) and Hematocrit (Ht) in 11 Patients Complicated with Anemia  
A=before ACEI administration, B=at the time of anemia

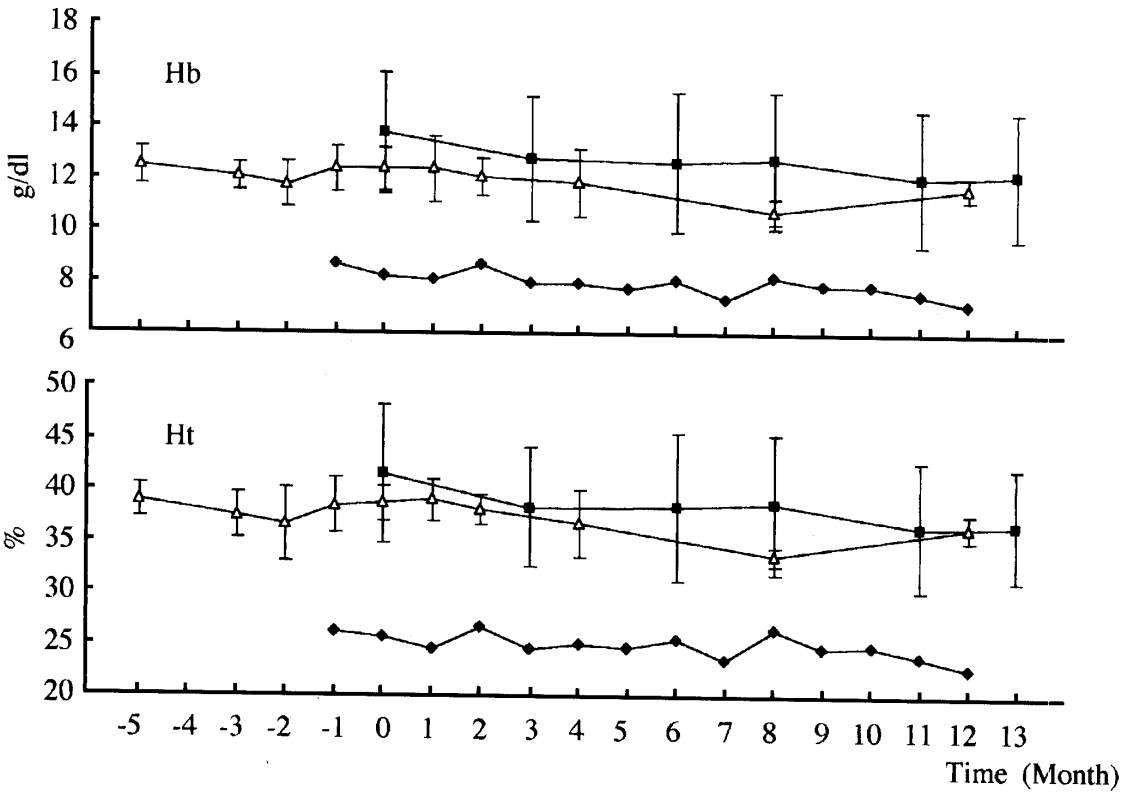


Fig. 3. Changes of Hemoglobin (Hb) and Hematocrit (Ht) during ACEI Administration in 11 Patients Complicated with Anemia  
Symbols are ( $\Delta$ ) Group I, ( $\blacksquare$ ) Group II and ( $\blacklozenge$ ) Group III.  
Time means the period of ACEI administration.

ACEI投与後 $8.7 \pm 4.0$ カ月 (mean $\pm$ SD)にて起こり、貧血出現群においてそのHbは投与前 $12.8 \pm 2.4$ g/dlから貧血出現時 $11.3 \pm 2.5$ g/dlと11.7%の低下であった。また同時期におけるHtの変化は $39.1 \pm 6.7\%$ から $34.5 \pm 6.6\%$ と11.8%の低下であった。

腎機能別にはI群が $6.3 \pm 1.7$ カ月でHbは $12.4 \pm 0.8$ g/dlから $10.7 \pm 0.6$ g/dl, II群が $9.8 \pm 4.6$ カ月で $13.8 \pm 2.4$ g/dlから $12.4 \pm 2.7$ g/dl, III群は12カ月で $8.2$ g/dlから $7.2$ g/dlであった。貧血出現の時期は、群別による差を認めなかった (t検定)。

また貧血出現後のHb, Htの経過は横ばい (II群)あるいは上昇傾向 (I群)を示した。

### 3. 尿素窒素(BUN), S-Cr, 総蛋白(Tp)の変化

貧血出現11例のHb, Htの変化と同時期におけるBUN, S-Cr, Tpの変化をFig.4に示す。貧血出現時でのBUN, S-CrはACEI投与前に比し有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。しかし症例によっては

投与前値より低下するものもみられた。またTpについては統計学的に有意な変化は認められなかった。

### 4. 白血球数(WBC), 血小板数(PLT), 赤血球指数の変化

貧血出現11例のHb, Htの変化と同時期におけるWBC, PLT, MCV, MCH, MCHCの変化をFig.5に示す。いずれの検査値においても統計学的に有意な変化は認められなかった。

### 5. 対象47例のHbとS-Cr

貧血出現11例と貧血を起こさなかった36例のACEI投与期間中でのS-CrとHbの関係をFig.6に示す。貧血出現例のHbは貧血を起こさなかった患者のHbに比べ、いずれのS-Crにおいても低下傾向にあった。この結果は貧血出現例のHb低下の原因がS-Crの上昇、すなわち腎機能の低下以外の要因が関与していることを示唆するものであった。この傾向はI群からIII群のいずれの群においても同様であった。

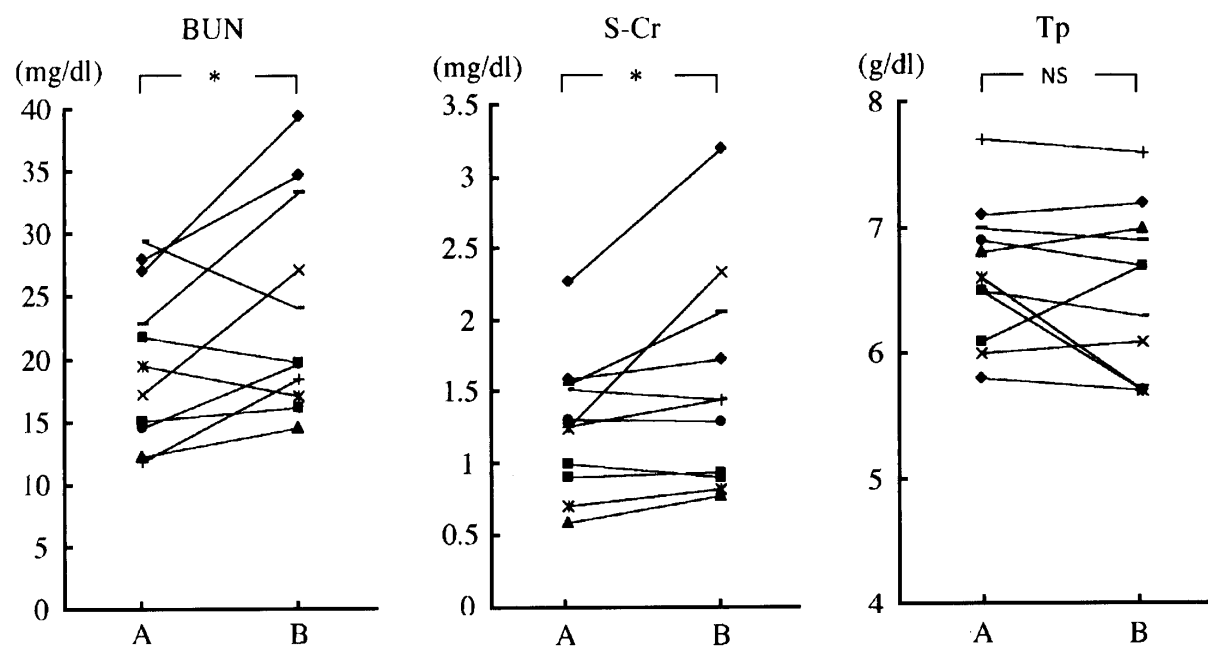


Fig. 4. Changes of Blood Urea Nitrogen (BUN), Serum Creatinin (S-Cr) and Total Protein (Tp) in 11 Patients Complicated with Anemia  
A=before ACEI administration, B=at the time of anemia  
\* $p < 0.05$  vs A, NS=not significant

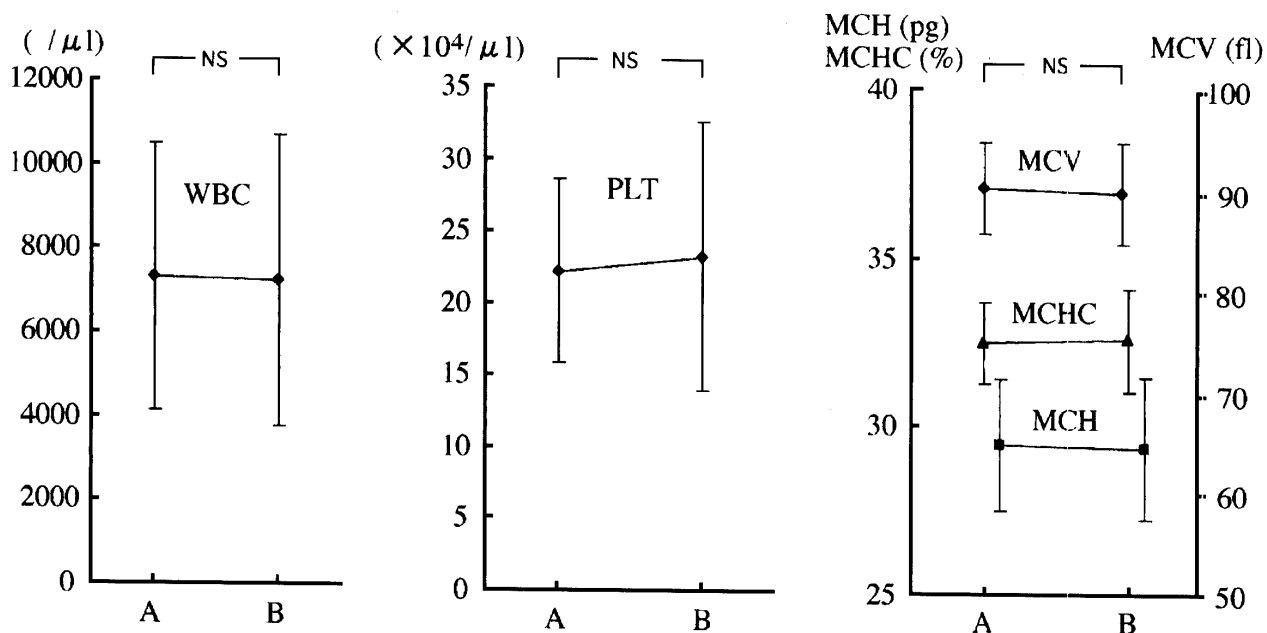


Fig. 5. Changes of White Blood Cell Count (WBC), Platelet Count (PLT), mean Corpuscular volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) and Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) in 11 Patients Complicated with Anemia  
 A=before ACEI administration, B=at the time of anemia  
 NS=not significant

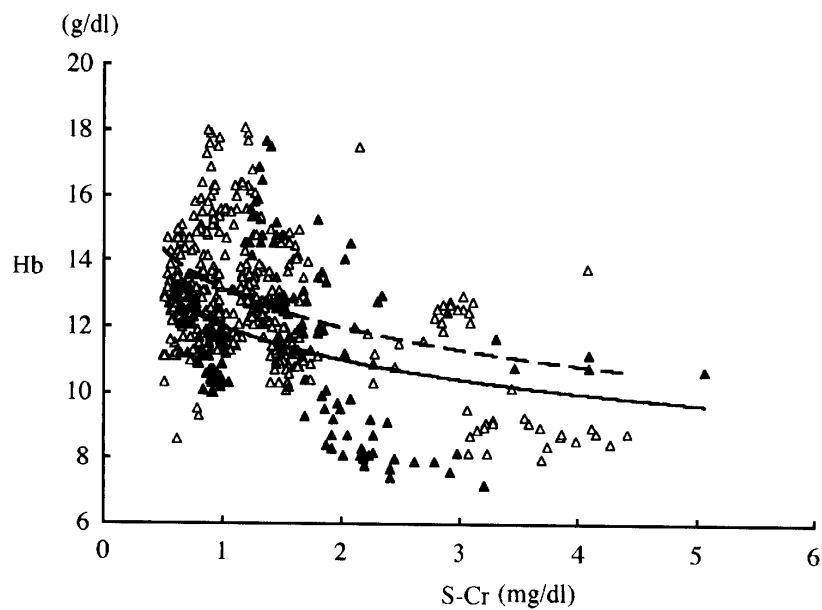


Fig. 6. Relation between Serum Creatinin (S-Cr) and Hemoglobin (Hb) in 47 Patients  
 Symbols are (---  $\triangle$ ) anemia (-) and (—  $\blacktriangle$ ) anemia (+)

## 考 察

ACEIの赤血球産生に及ぼす影響については、Hirakataらが血液透析患者においてカプトプリル使用例で貧血の悪化が高頻度に認められたと報告している<sup>3)</sup>。さらにOnoyamaらはカプトプリルによる副作用の出現を腎機能の程度により群別比較検討し、貧血の増悪は血液透析例においてのみ認められるとしている<sup>5)</sup>。しかし今回の調査によりACEI服用患者の貧血出現は全体で23.4%、S-Crが1.2mg/dl以下の腎機能正常群においても14.3%と比較的高いものであった。そしてその頻度は腎機能の悪化に伴い有意差はないものの( $p=0.0571$ )、高くなる傾向が見られたが(Table 2)、貧血出現の時期やHbの低下の程度は群別による差を認めなかった。よってACEIによる貧血出現は透析患者特有の副作用ではないことが示唆された。またACEI使用目的より、貧血は蛋白尿を認める症例についてのみ出現しており、腎障害との関連を示唆するものであった。

貧血出現のその後の経過については、II群が横ばい、I群が上昇傾向を示したが(Fig. 3)、さらに長期の観察が必要であると思われた。

またACEIによる貧血の機序についてはACEIに共通する機序、ことにangiotensin II (A II)の合成抑制作用との関連が推定されている<sup>6,7)</sup>。

レニン・アンギオテンシン系の赤血球産生能に及ぼす影響については、低酸素血症時に非昇圧量のA IIがエリスロポエチン(EPO)量を増加させる報告<sup>6,8)</sup>や、高血圧そのものがEPO産生増加を介して赤血球産生亢進をきたすことなどの報告<sup>9)</sup>よりACEIによる降圧及びA IIの低下が赤血球産生能を低下させる可能性が考えられる。ことに慢性腎不全患者ではすでに腎性貧血をきたしており、また組織レベルでは低酸素血症下にあることよりACEIによるA IIの低下はEPO量をより低下させる可能性がある。よってACEIによる貧血はA IIとEPOの産生の抑制を介する骨髄での造血障害である可能性を推察している<sup>6)</sup>が、生理的

濃度のA IIがEPOの産生調節に重要な役割を果たしているという確固たる成績はない。今回の調査ではA II、EPO濃度などの測定例はなくこの関係を確認するには至らなかったが、腎機能正常例においても貧血が出現することよりEPO産生抑制とは別の機序が存在するのではないかと推定された。また貧血出現時と同時期におけるWBC、PLTの推移に変化のないこと(Fig. 5)より一般的な薬剤による骨髄抑制ではないことが推察された。他方、赤血球指数の変化もないこと(Fig. 5)より鉄欠乏性貧血は否定的であった。

腎機能の悪化、すなわちS-Crの上昇による貧血への影響については、Fig 4よりS-CrはACEI投与中に有意な上昇( $p<0.05$ )を認めたが、個々の症例では横ばい、あるいは低下する傾向の症例もあった。またFig. 6より貧血出現群のHbは貧血を起こさなかった症例群に比べいずれのS-Crにおいても低下傾向にあったことより貧血出現の原因については腎機能の悪化以外の要因が示唆された。

また腎排泄障害における薬剤蓄積については腎機能正常群での貧血出現より直接の原因とは考えにくかった。

今回の調査において、ACEIを1年以上投与されていた患者は111例中50例であった。内2例はACEI投与前の血液検査が未実施、1例はACEI投与前から投与中にかけて赤血球指数の変動が大きく貧血そのものの原因がACEIによるものか判断しにくいいため、調査対象から除外することとした。また、このstudyには対照例が存在しないこと、retrospectiveのため、鉄欠乏性貧血などの検査(Ferritin、血清鉄など)や便潜血が全例に十分実施されていなかったこと、検査時期が一定していないこと、薬剤のコンプライアンスが未確認であることなどの問題点も多く貧血そのものへの影響が必ずしもACEIによるものかどうかを判断することはできなかった。しかし、蛋白尿のある患者へのACEIの投与に際し、腎機能の程度にかかわらず貧血に関して注意していく必要があると思

われた。なお、対象例中貧血の増悪により ACEI を投与中止した症例はなくその影響は比較的軽度のものであった。

#### 引用文献

- 1) J. S. Powell., J. P. Glozel., *Science*, **245**, 186-188(1989).
- 2) A. V. Chobanian., C. C. Haudenschild., *Hypertension*, **15**, 327-331 (1990).
- 3) H. Hirakata, K. Onoyama. *Am. J. Nephrol.*, **4**, 355-360 (1984).
- 4) 小倉明子, 横浜医学, **37** (6), 567-578 (1986).
- 5) K. Onoyama, H. Hirakata, *CURR THER RES.*, **40** (2), 333-336, AUGUST (1986).
- 6) K. Onoyama, T. Sanai. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **13** (Supp 3), S 27-S 30 (1989).
- 7) H. Hirakata, K. Onoyama, *Clin Nephrol.*, **26**, 27(1986).
- 8) W. Fried, *J. Lab. Clin Med.*, **99** (4), 520-525 (1982).
- 9) A. Anagnostou, NA. Kurtzman, "The kidney", W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, p. 1631.