

透析患者の体液管理

大橋宏重

県立岐阜病院 腎臓内科

key words : 透析, 高血圧, 低血圧, 体液管理

要 旨

透析導入患者では原因疾患がなんであれ, 末期腎不全から透析導入期において高血圧の合併頻度は高い。高血圧を合併している透析患者の予後は不良であるが, 高血圧だけでなく, 低血圧や大きな脈圧も予後に影響を与えている。

透析患者の高血圧には多くの因子が関与しているが, Na・水の排泄が障害された体液量に依存した高血圧が多い。自由行動下に透析患者の血圧を測定すると, 透析中の血圧変動は大きく, non-dipper が多く認められ, このような患者では extreme dipper, dipper に比較して体液量に依存した高血圧の可能性が高い。Non-dipper, inverted dipper には心不全, 突然死が多い。

透析患者では体液量依存型高血圧が多いことから, 適切なドライウェイトの設定が重要である。胸部 X 線検査, 心房性 Na 利尿ペプチドの測定, 下大静脈径の計測, 循環血液量の変化率, バイオインピーダンスの変化, 総蛋白濃度の濃縮率を参考に決定する。透析患者での Na・水代謝異常は高血圧だけでなく心肥大を出現, 進行させ, 予後に大きな影響を与えている。

はじめに

慢性腎不全が進行するとナトリウム (Na)・水代謝異常が出現する。残存腎機能が低下した, もしくは消失した透析患者では体液が蓄積し, このような過剰に

蓄積した体液を除去することが透析の目的の一つである。

透析患者では容量依存性 (volume dependent) の高血圧と心肥大の合併頻度が高く, 予後に大きな影響を与えている。高血圧, 心肥大の合併を減少させるには Na・水代謝異常の是正が必要であり, 本稿では, 血液透析 (以下, 「透析」と略) 患者の高血圧と低血圧の特徴, 体液管理に重要なドライウェイト (dry weight; DW) の捉え方, 透析患者に特徴的な Na・水代謝異常について概説する。

1 透析患者の高血圧の特徴

透析導入時の腎不全患者では原因疾患がなんであれ, 80% 以上に高血圧が認められる。透析導入後に血圧が正常化する患者も認められるが, 現在, 透析を受けている患者の 57.9% が降圧薬を内服している¹⁾。

わが国で透析を受けている慢性糸球体腎炎患者 (平均年齢 60.0 歳) の透析前の血圧は $151 \pm 23/80 \pm 13$ mmHg, 糖尿病性腎症患者 (平均年齢 63.8 歳) の血圧は $161 \pm 24/79 \pm 14$ mmHg と収縮期血圧が上昇している患者が多く, この傾向は糖尿病性腎症患者でより強く認められている¹⁾。

高血圧を合併している透析患者の予後は不良であるが²⁾, 高血圧だけでなく, 低血圧や大きな脈圧が予後に重大な影響を与えている³⁾。

透析患者の高血圧の発症には多くの因子が関与している。Na・水の排泄が障害され, 血圧が上昇する機

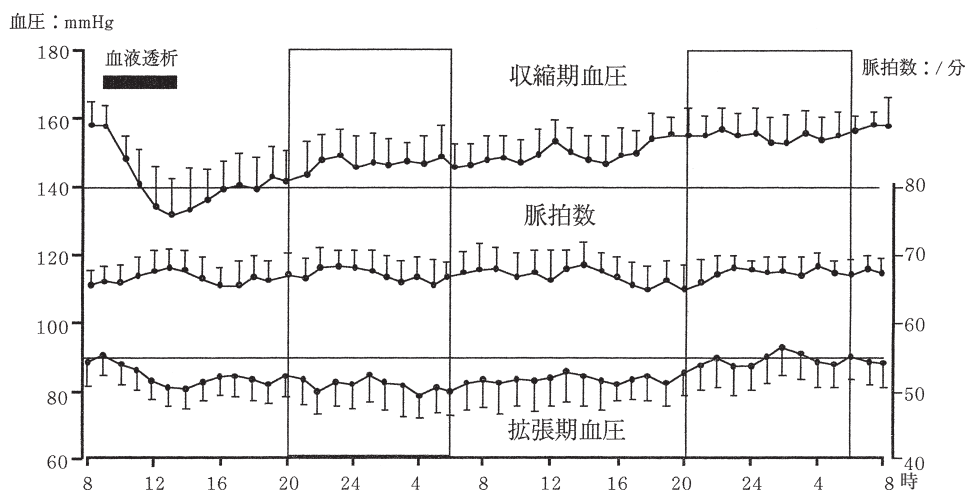


図1 48時間携帯型血圧測定による透析患者の血圧 (N=56)

表1 血液変動パターンによる高血圧を有する透析患者の特徴

変動パターン	non-dipper	dipper	extreme dipper
症例数	34 (60.7%)	14 (25.1%)	8 (14.2%)
年齢 (歳)	62.5±11.8	60.8±7.4	69.5±8.2*
透析期間 (月)	28±11	27±17	31±11
左室心筋重量 (g/m ²)	148±23	152±19	145±23
左室駆出率 (%)	61.2±7.6	62.4±8.2	61.9±8.6
ANP (pg/ml)	192±18**	128±46	124±51
BNP (pg/ml)	418±149	427±135	356±176
Kt/V	1.5±0.2	1.6±0.3	1.4±0.5
アルブミン (g/dl)	3.6±0.3	3.6±0.4	3.5±0.2

* p<0.05, extreme dipper vs. non-dipper, dipper

** p<0.01, non-dipper vs. dipper, extreme dipper

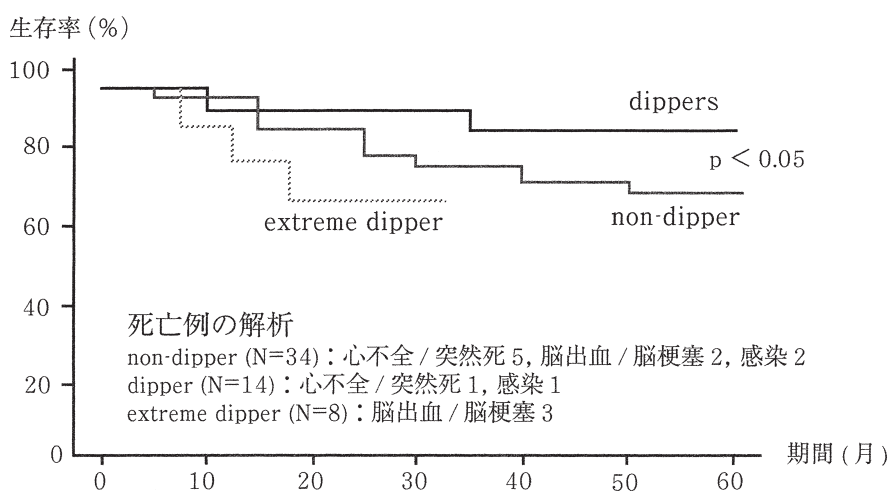


図2 高血圧を有する透析患者の血圧変動パターンと生存率の関係 (N=56)

序が大きな役割を演じている。体液量の増大は心送血量を増加させ、血圧を上昇させる。また、体液量の増加は内因性ジギタリス様物質の産生を増加させ、交感神経系を亢進させるだけでなく、細小動脈壁のカルシ

ウム (Ca) 濃度を上昇 (末梢血管抵抗の増大) させ、高血圧の発症に関与している⁴⁾。腎血流低下によるレニン・アンジオテンシン系の亢進が末梢血管抵抗を増大させ、高血圧を発症させる機序 (renin dependent;

レニン依存症)も提唱されている⁵⁾。いずれにしろ、透析患者では体液量に比べ、レニン分泌が不適當に亢進している状態と考えられている⁵⁾。

さらに、透析患者では交感神経系の亢進⁶⁾、血管内皮細胞障害によるエンドセリンの上昇⁷⁾、副甲状腺ホルモンの増加(血管壁内のCa濃度の上昇)が高血圧発症に関与している(昇圧系の亢進)⁸⁾。また、細小動脈を拡張し、降圧的に作用する一酸化窒素(NO)とプロスタグランジンの産生低下も血圧上昇に関与している(降圧系の減弱)⁵⁾。透析患者ではNO合成を阻害するasymmetrical dimethylarginineが上昇していると報告されている⁹⁾。エリスロポエチンの投与¹⁰⁾、大動脈の石灰化・弾性の低下も高血圧発症に関与している³⁾。

透析中の血圧変動は大きく、透析前の血圧が最も高く、透析後の血圧が最も低い(図1)。48時間連続して血圧を測定すると、non-dipper; 60.7%, dipper; 25.1%, extreme dipper; 14.2%と昼間の血圧に比較して、夜間降圧しないnon-dipperが最も多く認められた。

Non-dipperでは左室心筋重量、脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide; BNP)がdipper, extreme dipperと比較して有意差を認めていないにもかかわらず、心房性ナトリウム利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide; ANP)が上昇していることから体液量依存性の高血圧の可能性が高い(表1)。なお、non-dipperでは心不全、突然死が、extreme dipperでは脳梗塞が多く認められた(図2)。

以上より透析患者の高血圧は収縮期血圧が高く、non-dipperが多いという特徴を有していた。収縮期血圧が140 mmHg以下に調節されている期間が長ければ長いほど、心肥大の少ないことが報告¹¹⁾されていることから、家庭血圧値を参考にしながら、透析前の座位血圧で140/90 mmHg以下が目標血圧値になるものと思われる。

2 透析患者の低血圧の特徴

透析患者の低血圧を持続性低血圧と透析時低血圧に大別することができる。

持続性低血圧は冠動脈疾患を合併した糖尿病性腎症患者に多く認められた。透析期間が長く、左室収縮機能が低下した心肥大患者が多く、ANPならびにBNPが上昇していた。また、透析効率が低下し、低アルブ

表2 持続性低血圧を有する透析患者の特徴

	収縮期血圧低下 (+)	収縮期血圧低下 (-)
	N=10	N=10
収縮期血圧 (mmHg)	96.2±6.8**	158.4±18.6
拡張期血圧 (mmHg)	68.2±10.5**	78.2±14.7
年齢 (歳)	62.4±6.8	60.5±8.6
透析期間 (月)	68±14**	36±11
冠動脈疾患 (%)	60**	20
左室心筋重量 (g/m ²)	196±24**	148±24
左室駆出率 (%)	46.2±13.8**	61.8±15.6
ANP (pg/ml)	224±56**	129±60
BNP (pg/ml)	524±263*	324±215
Kt/V	1.16±0.24*	1.43±0.18
アルブミン (g/dl)	3.2±0.4*	3.8±0.4

* p<0.05 ** p<0.01

脈拍数/mmHg

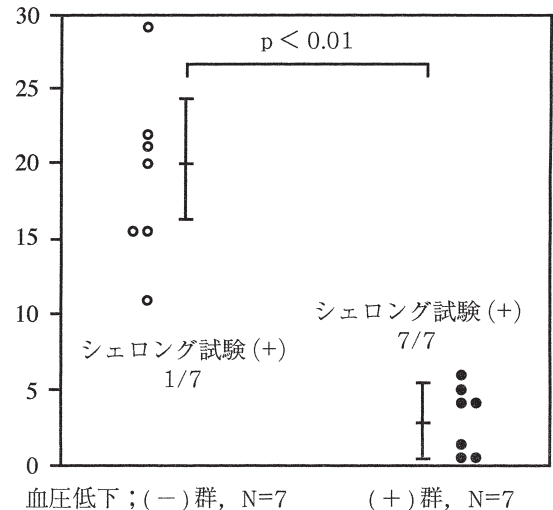


図3 透析時に血圧が低下する透析患者の baroreflex sensitivity

血中ノルアドレナリン, ng/mL

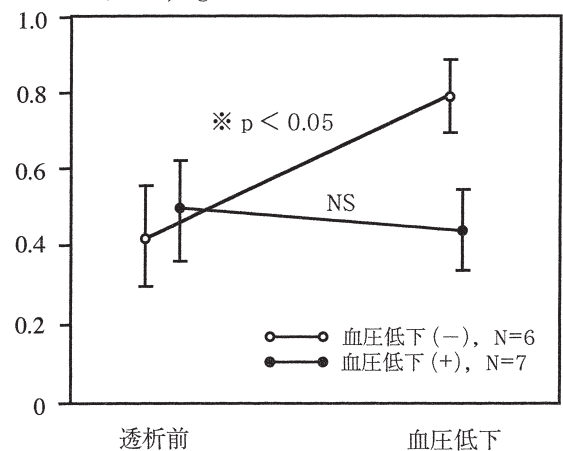


図4 透析患者での透析前ならびに血圧低下時の血中ノルアドレナリン値

ミン血症を合併している患者も多く認められた (表 2)。しかしながら、不適正な DW の設定も原因として考慮する必要がある。

透析時低血圧は baroreflex sensitivity が低下し、シェロング試験が陽性で、透析中の除水による血中ノルアドレナリンの上昇が抑制された患者に多く認められた (図 3, 4)。自律神経が障害されている患者だけでなく、急激な血漿浸透圧の低下と除水、心予備能の低下、虚血によるアデノシンの放出、NO の産生などが透析時低血圧の機序として考えられている^{12, 13, 14)}。

3 透析患者の体液管理からみた血圧調節

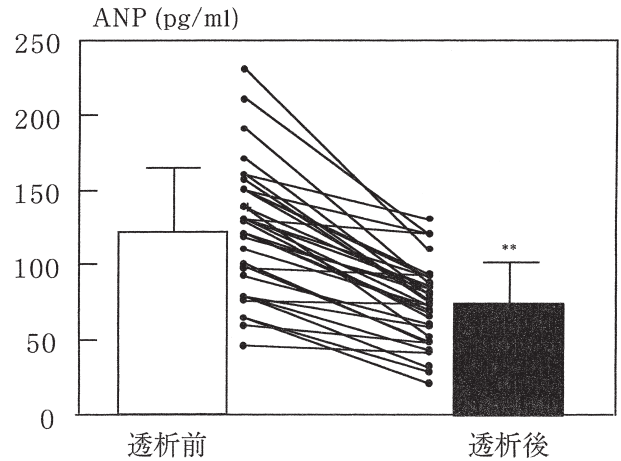
透析患者では過剰な体液は主として組織間隙に貯留し、細胞内や血漿分画への貯留は少ない。血液透析による除水の早期には血漿分画から限外濾過された体液分が組織間隙から補充されるため、循環血漿量は維持され血圧は低下しない (plasma refilling)。除水が進行すると循環血漿量が減少し、血圧は徐々に低下する。透析による体液量の減少と血漿浸透圧の低下にもかかわらず血圧が維持される機序として自律神経系、特に交感神経機能が関与している¹⁵⁾。

透析患者で血圧は体液量に依存しており、DW の決定は重要である。DW は、①浮腫などの過剰水分の貯留がない状態の体重、②さらに除水を行えば急激な血圧低下をきたす限界の体重、と認識されている¹⁶⁾。

DW は心胸郭比 (cardiothoracic ratio; CTR)、ANP¹⁷⁾、持続ヘマトクリット (連続的ヘマトクリット測定装置、クリットライン)¹⁸⁾ を用いて設定する。その他、下大静脈径¹⁹⁾、バイオインピーダンス法¹⁶⁾、総蛋白濃度濃縮率と体重減少率から求めた循環血漿量の変化率から設定されることもある。

透析導入時には、肺うっ血、胸水、浮腫の程度、CTR、動脈血ガス分析 (低酸素血症を伴う呼吸性アルカローシス) により過剰水分量を推定して除水する。安定期にある透析患者では透析後の CTR を 50% 以下、65 歳以上の女性では 55% 以下を目標にし、DW を決定する。高度な左室内腔の拡大や心嚢液の貯留した患者では DW に達しても CTR は 50% 以下とならず、過度な除水に留意する。

ANP は主として心房で合成され、分泌顆粒として蓄えられている。体液量の増加による血管内容量の増大による心房壁伸展によって放出され (regulated



ANP: 心房性ナトリウム利尿ペプチド ** : p < 0.01

図 5 透析前後の心房性ナトリウム利尿ペプチドの変化

pathway)、血圧ならびに体液量を調節するナトリウム利尿ペプチドの一つである²⁰⁾。心肥大、心不全が出現すると心室壁でも合成、放出される²¹⁾。

透析による除水で ANP は有意に低下し、ANP は透析患者での DW の指標となる (図 5)。しかしながら、透析患者では 85% に心肥大が認められ、心室壁から ANP の産生、放出されている患者が多く、健常者の 40 pg/ml 以下では DW を過少評価する可能性がある。したがって、透析後の DW は 50~100 pg/ml が目標値となる²²⁾。

超音波を用いた下大静脈 (inferior vena cava; IVC) 径の測定による DW の設定は、IVC が呼気時に拡張し、吸気時に虚脱することから、B モード矢状断面にて肝静脈合流部遠位の安静呼気時最大径 (IVCe)、安静吸気時最大径 (IVCi) の 2 点を測定して求める。DW までの除水が完了した時点での IVCe は 7 ± 2 mm, collapsibility index = $(IVCe - IVCi) / IVCe$ を 1 とする目標値が提唱されている²³⁾。

連続的ヘマトクリット (Ht) 測定装置における循環血液量変化率 (Δ blood volume, Δ BV) も DW の設定に有用である。この装置により回路内血液の Ht を連続的に測定し、希釈法の原理で Ht の濃縮率から Δ BV を求めることができる。急激に血圧が低下する直前の Δ BV により DW の設定が可能であり、患者個々に血圧低下をきたす Ht 値 (Crash-Crit) が存在し、除水量が透析ごとに異なってもほぼ一定であると考えられている。

Crash-Crit を決定するには、1 回の透析からではなく、数回の透析経過を観察して決定すべきである。

原則として Ht が安定していることが前提となる。個々の症例での Crash-Crit を決定し、 Δ BV の推移より除水パターンを、①均等な除水、②中間での除水減量、③後半での除水減量、を設定することにより安定した透析が可能となる。

一方、高齢者や糖尿病性腎症などの透析困難症例においては、心予備能の低下、自律神経障害などの多くの因子が関与しており、透析中の除水速度と plasma refilling による代償不全では説明できないこともある¹⁸⁾。

バイオインピーダンスによる DW 設定のための具体的基準については十分検討されていない。しかしながら、この測定法を用いると、①非侵襲的に体液量の連続モニターが可能なこと、②使用する電流の周波数を変えることにより細胞内液、細胞外液量の変化を観察できる可能性があること、これらから透析患者への応用が期待されている¹⁶⁾。

除水による体重減少率と、透析前後の総蛋白減少率から求めた循環血漿量減少率の比をとった plasma water index (PWI) により DW を求める方法が提唱されている。これは体重あたり 1% の除水をしたときに、循環血漿量が何 % 減少するかを示した指標である。PWI が 2~4 で DW は適正であり、2 以下では DW が甘く DW を下げ、4 以上では DW が厳しすぎるため DW を上げる必要がある²⁴⁾。

適切な DW が設定され、目標レベルに到達しても高血圧を呈する場合には降圧薬を投与するが、体液量過剰状態では降圧薬の効果は期待できない²⁵⁾。

4 透析患者の Na、水代謝異常

透析患者では腎が機能しないため Na・水の調節ができず、体液バランスはプラスに傾く。摂取された水のおもな排泄経路である不感蒸泄、尿、大便のうち透析患者では尿量が著明に減少しているため、透析間の水の排出は不感蒸泄と大便だけとなる。

摂取された水により血漿蛋白濃度が低下すると、毛細血管を介するスターリングの法則により、Na・水は血管内から組織間隙に移行し、循環血漿量の増加を調節する。このように透析間に摂取された Na・水は次回の透析まで主として細胞外に貯留するため体重が増加する。透析間の Na・水の貯留を減少させるためには塩分制限が有用であり、食塩摂取量は 1 日あたり

0.15 g/kg (DW) 以下が望ましい²⁶⁾。

透析では蓄積した水を限外濾過により、Na はおもに限外濾過と拡散により除去する。Na 濃度 142 mEq/l の透析液を用いた場合、透析間に貯留した Na は限外濾過により除去され、拡散による除去はほとんどない。一方、低 Na 透析液では拡散による Na 除去を増加させることが可能となるが、透析中に低血圧が生じやすくなり十分な透析を行うことができなくなる。

透析間に貯留する Na・水は細胞外に貯留すると考え、DW を維持することを目標に透析を行っている。長時間の緩徐な透析を行えば、透析終了時の血清 Na 濃度を一定の値に保つことは容易になり、心血管系合併症の少ない良好な予後が期待できる²⁷⁾。

透析間の体液貯留の予後に対する影響を生存率と透析前後の体重差の関係から検討すると、1 年生存率では 4.0~6.0% の体重増加群が優れているが、6 年生存率でみると 2.0~4.0% の体重増加群に比較してわずかではあるが死亡のリスクが有意に高い¹⁾。また、Na・水の貯留は CTR に影響するが、50% 以上の症例は有意に 1 年生存率に与えるリスクが高い¹⁾。透析患者の突然死は体液貯留が最も多くなる週明けの朝に多いことが報告されている²⁸⁾。

おわりに

透析患者の Na・水代謝異常の調節は重要であるが、DW 設定一つをとってみても問題点が多い。Na・水貯留による体液過剰から高血圧と心肥大が生じ、透析患者の予後に大きな影響を与えている。体液貯留による透析間の過度な体重増加を防ぐためには原点に立ち返り、基本的な塩分制限に取り組む必要がある。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2001 年 12 月 31 日現在); 日本透析医学会, 2002.
- 2) Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J: Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. 58; 2147, 2000.
- 3) Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al.: Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. JAMA, 287; 1548, 2002.
- 4) Salem MM: Hypertension in the hemodialysis population: A survey of 649 patients. Am J Kidney Dis, 26;

- 461, 1995.
- 5) Rahman M, Smith MC: Hypertension in hemodialysis patients. *Curr Hyper Reports*, 3; 496, 2001.
 - 6) Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, et al.: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*, 327; 1912, 1992.
 - 7) Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y, et al.: Plasma endothelin levels in patients with uremia. *Lancet*, 1; 991, 1989.
 - 8) Raine AE, Bedford L, Simpson AW, et al.: Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int*, 43; 700, 1993.
 - 9) Vallance P, Leone A, Calver A, et al.: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 339; 572, 1992.
 - 10) Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al.: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*, 111; 992, 1989.
 - 11) Baumgart P, Walger P, Gemen S, et al.: Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron*, 57; 293, 1991.
 - 12) Henrich WL: Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int*, 30; 605, 1986.
 - 13) Shinzato T, Miwa M, Nakai S, et al.: Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol*, 4; 1987, 1994.
 - 14) Yokokawa K, Mankus R, Saklayen MG, et al.: Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Intern Med*, 123; 35, 1995.
 - 15) Ewing DJ, Winnney R: Autonomic function in patients with chronic renal function on intermittent hemodialysis. *Nephron*, 15; 424, 1975.
 - 16) Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, et al.: Assessment of postdialysis dry weight: A comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol*, 4; 98, 1993.
 - 17) 大橋宏重, 小田 寛, 大野道也, 他: 慢性血液透析患者で血漿ナトリウム利尿ペプチドはどのような心病態を反映しているか. *透析会誌*, 32; 1305, 1999.
 - 18) 幾高敏晴: ヘマトクリットモニター. *臨牀透析*, 15; 575, 1999.
 - 19) Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, et al.: A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 30; 459, 1997.
 - 20) Levin ER, Gardner DG, Sason WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 339; 321, 1998.
 - 21) Saito Y, Nakao K, Arai H, et al.: Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest*, 83; 298, 1989.
 - 22) 大橋宏重, 小田 寛, 松野由紀彦, 他: 維持透析患者のNa利尿ペプチドの臨床的意義. *透析会誌*, 24; 43, 1991.
 - 23) Ando Y, Kusano E, Asano Y, et al.: The inferior vena cava diameter as a marker of dry weight in chronic hemodialyzed patients. *Artificial Organs*, 19; 1237, 1995.
 - 24) 田部井薫: ドライウェイトの設定のコツ. *透析療法のコツと落とし穴*; 浅野 泰編, 中山書店, 東京, p. 48, 2003.
 - 25) Rahman M, Dixit A, Donley V, et al.: Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 33; 498, 1999.
 - 26) 日本腎臓学会: 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. *日腎会誌*, 39; 1, 1997.
 - 27) 高光義博, 平岡敬介: 水・Na代謝異常. *透析療法における心・血管系合併症と対策*; 浅野 泰編, 日本メディカルセンター, 東京, p. 31, 2001.
 - 28) Bleyer AJ, Russel GB and Satko SG: Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 55; 1553, 1999.