

低血圧の管理

椿原美治

はじめに

わが国の維持透析患者の背景は著しく変化し、平均年齢が62.2歳、糖尿病透析患者（DM）が28.1%を占めるに至っている。高齢者やDMの血圧管理は困難なことが多く、血液透析（HD）患者では非HD時の高血圧と、HD中になんらかの処置を要する低血圧対策に関心が寄せられている。

国内外を問わず、HD前後の血圧の生命予後に及ぼす影響を検討した統計においても、高度の高血圧は予後不良要因であるが、正常以下の血圧も独立した予後不良要因であり、Uカーブ現象が認められている。またHD中に問題となる低血圧には、HD開始前から血圧の低い「常時低血圧型」と、HD前は正常あるいは高血圧を呈し、HD中に突然血圧の低下する「発作型低血圧」に分類され、後者の多くは前兆が無く突然発症することが多く、頻度の高い合併症であることから透析従事者にとって最大の関心事である。一方、HD終了後の起立時にはHD中の最低血圧と同等の血圧低下を呈し、ADLやQOLを阻害していることが予想され、大半の患者は帰宅後臥床しており、送迎を要することも多く、患者サイドからはHD中の血圧低下に匹敵する合併症と認識する必要がある。

このような観点から、HD中の低血圧のみならず起立性低血圧も含め、「透析関連低血圧」として捉える必要がある。本稿では、維持HD患者の「透析関連低血圧」の病態と管理法について概説する。

1 透析関連低血圧の生命予後に及ぼす影響

図1は日本透析医学会の統計調査によるHD前後およびHD中の最低血圧時の収縮期血圧（SBP）の平均値であるが、最低血圧は前値に比べ平均30mmHg低下し、糖尿病性腎症（DM）患者でより顕著であることがわかる¹⁾。またHD前後のSBPの1年生存に及ぼす影響では、低値のほうが予後不良である（図2）¹⁾。

海外でも同様の報告がなされており、心・脳血管死に及ぼすリスクではHD前座位SBPでは低値であるほど高く、HD後座位SBPではUカーブが認められている（図3）²⁾。

以上のように一般住民とは異なりHD患者においては、特にHD前のSBPは低値のほうが予後不良である。しかしHD中の血圧低下やHD終了後の起立性低血圧の予後に及ぼす報告は無いため、われわれは関連28施設の計1,381例の維持HD患者を対象に、2年予後に及ぼす影響を検討した（中之島study）³⁾。

図4はHD前後のSBPの変動であるが、HD前立位と臥位では差はなく、透析医学会の報告と同様、HD中の最低血圧は約30mmHg低下し、さらにHD終了直後の立位でもほぼ同様の値まで低下することを認めた。2年間の粗死亡率は12.4%と全国平均より低値であり、死亡原因に関しても図5のごとく急性心筋梗塞が最も多く、心不全、感染症の順であり、透析医学会調査の結果と異なるが、これは急性心筋梗塞による心不全が心不全の項目に入れられているためと考

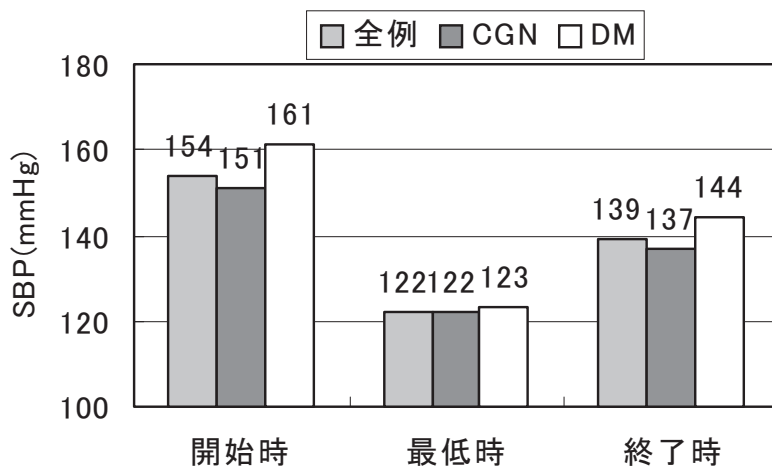


図1 透析中の収縮期血圧変動 (原疾患別)
(我が国の慢性透析療法の現況; 2001 年末)

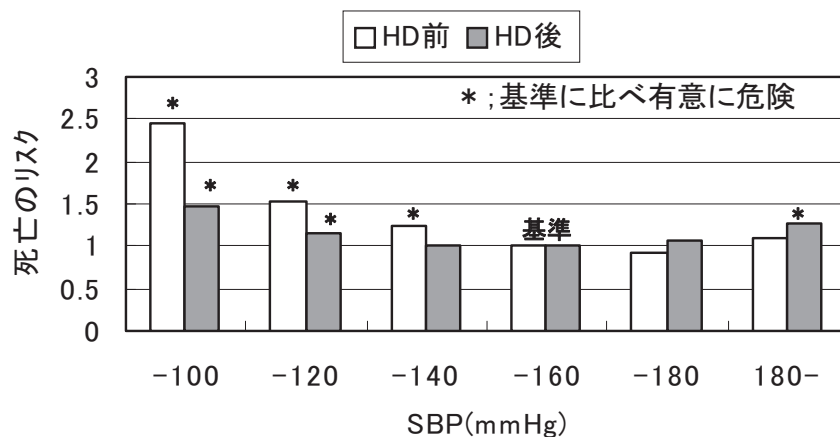


図2 HD 前後の収縮期血圧が1年生存に及ぼすリスク
(我が国の慢性透析療法の現況; 2001 年末)

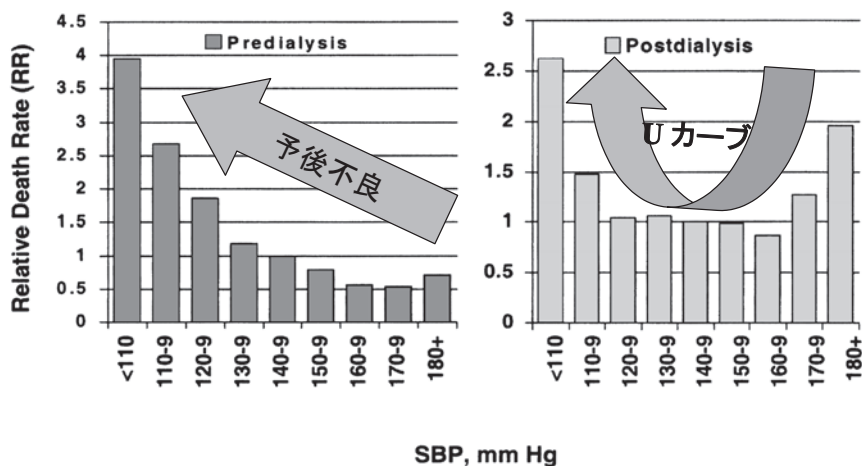


図3 HD 前後の座位収縮期血圧が心・脳血管死に及ぼすリスク
(Zager PG et al; Kidney Int 561, 1998)

える。

生存例と死亡例の HD 前後の SBP を比較すると (図6), HD 中の最低血圧時および終了後の起立時で

死亡例のほうが有意に低値である。拡張期血圧 (DBP) に関してはすべての測定時において死亡例のほうが低値であった (図7)。HD 中の最低血圧時の血圧と死

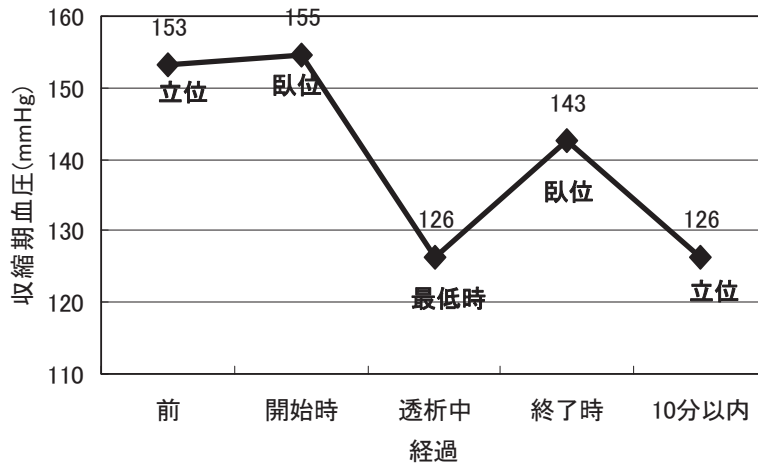


図4 透析経過と収縮期血圧の変動 (N=1,228)
(中之島 study)

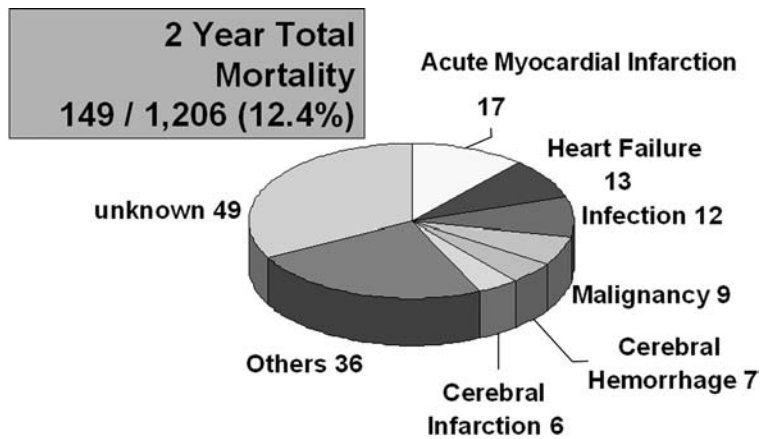


図5 2年死亡率と死因
(中之島 study)

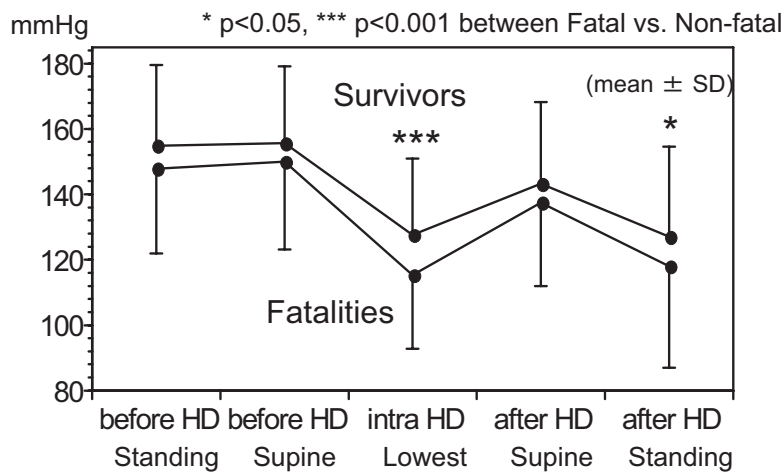


図6 生存例と死亡例の透析経過中の収縮期血圧の変動の比較
(中之島 study)

亡率との関連では、SBPにおいて120 mmHg以下で顕著に高値を呈する(図8)。多変量解析においても、HD中最低血圧時および終了後起立時SBPが10

mmHg低下すれば、それぞれ21%、18%の割合で有意に死亡のリスクが上昇することが判明した(表1)。以上よりHD関連低血圧は独立した死亡の要因で

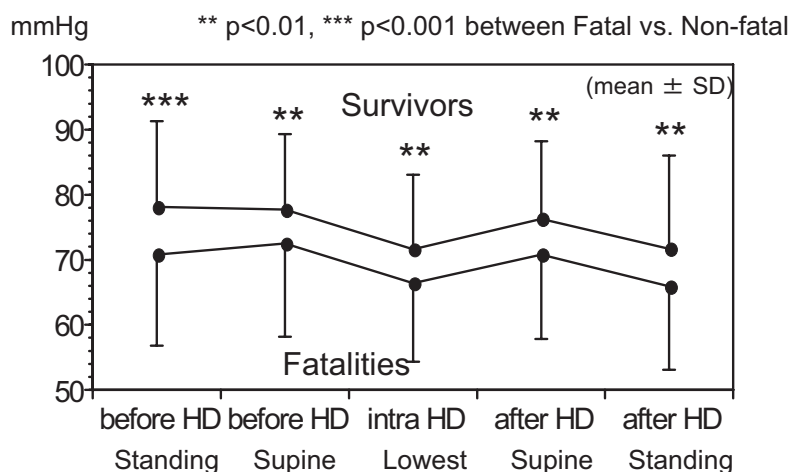


図7 生存例と死亡例の透析経過中の拡張期血圧の変動の比較 (中之島 study)

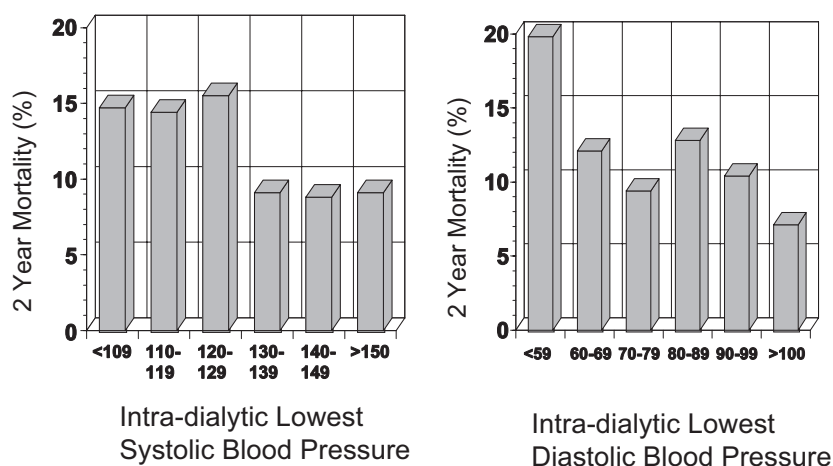


図8 透析中最低血圧時の収縮期及び拡張期血圧と2年死亡率の関係 (中之島 study)

表1 透析患者の2年生存に關する危険因子 (ロジスティックモデル)

	odd ratio (95% CI)	p value
年 齡 (+1 歳毎)	1.07 (1.01~1.06)	0.002
性 別 (男)	2.54 (1.45~4.46)	0.001
原 疾 患 (DM)	1.73 (1.18~2.55)	0.005
透析後体重 (kg)	0.97 (0.94~0.99)	0.036
透析前 Cr (mg/dl)	0.77 (0.72~0.83)	<0.001
透析中最低血圧 (収縮期圧, 10 mmHg)	0.79 (0.64~0.98)	0.030
透析後起立時血圧降下度 (収縮期圧, 10 mmHg)	0.82 (0.67~0.99)	0.048

(中之島 study)

あり、病態の解明や予防介入の必要性が判明した。

2 起立性低血圧の身体活動能に及ぼす影響

上述のごとく HD 終了後の起立性低血圧は独立した死亡要因であるが、HD 患者の ADL や QOL を阻害する因子でもある。われわれは 141 例 (平均年齢 56.7±12.5 歳, DM 44 例) の維持 HD 患者を対象に

HD 終了後 10 分の起立負荷試験を行い、ADL (起立性低血圧症状と自宅での身体活動障害) との関連を検討した。

結果、図 9, 10 に示すごとく有症状者の SBP, DBP の低下は無症状者より有意に大である。特に無症状者の DBP はほとんど低下しないのに対し、有症状者では顕著に低下している (図 10)。また心拍数の変動を

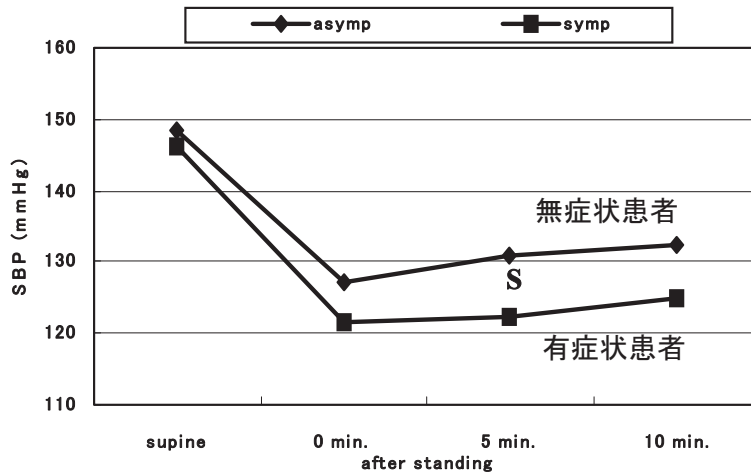


図9 透析終了直後の起立試験における起立性低血圧症状の有無と収縮期血圧の変動の関連

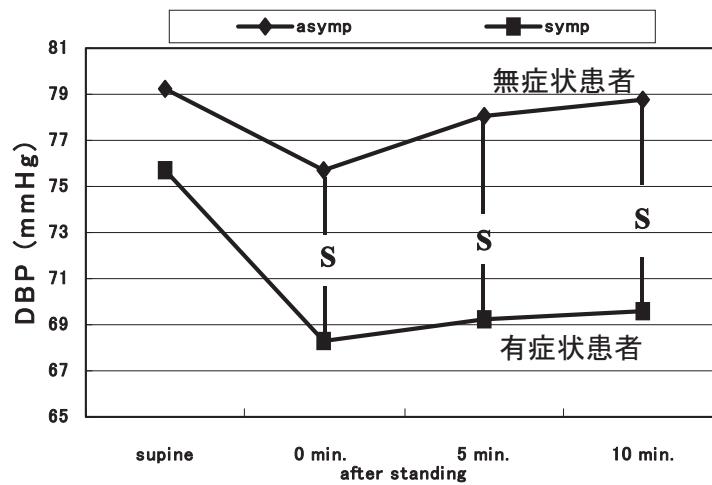


図10 透析終了直後の起立試験における起立性低血圧症状の有無と拡張期血圧の変動の関連

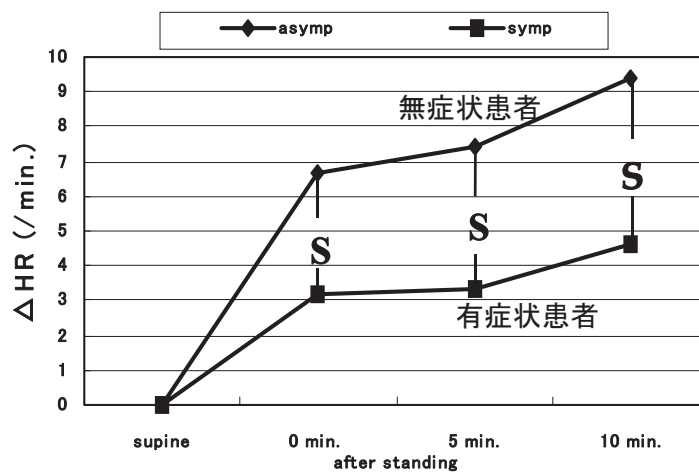


図11 透析終了直後の起立試験における起立性低血圧症状の有無と心拍数の変動の関連

比較すると (図 11), 無症状者に比べて, 有症状者の心拍数の増加が軽度である. さらに血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度を比較すると (図 12), 無症状者は

健常人とほぼ同様に濃度の上昇を認めるが, 有症状者では有意の上昇を認めない. すなわち HD 終了直後の起立性低血圧の主因は自律神経障害による NE 分泌

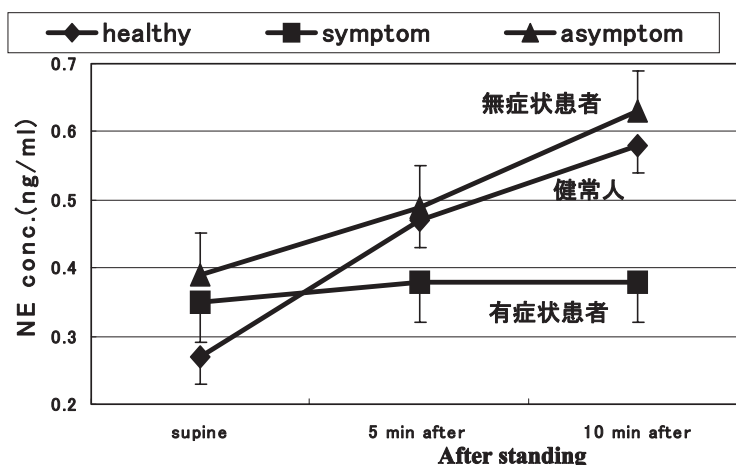


図 12 透析終了直後の起立試験における起立性低血圧症状の有無と血漿 norepinephrine (NE) 濃度の変動の関連

の低下であると考えられ、DM 患者と非 DM 患者の比較では明らかに前者に有症状者が多く、NE 分泌が障害されている。

以上のごとく HD 終了後の起立性低血圧は生命予後とともに ADL の大きな阻害要因でもある。

3 透析関連低血圧の病態と予防・治療

表 2 に透析関連低血圧の要因をまとめた。最大の要因であり、誘因となるのが HD による除水である。したがって透析間の体重増加の抑制（適切な食事療法）が最大の予防法である。残腎機能（尿量 ≥ 500 ml/日）のある症例にはループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の併用が尿量増加、ひいては体重増加の減量に有効である⁴⁾。また時間当たりの除水量も大きな要因であり、表 3 に示すように、4 時間透析と 5 時間透析を比較すると、HD 中の不定愁訴は後者で増加するが、HD 中、あるいは HD 後の血圧低下には有用であることがわかる⁵⁾。

1) 常時低血圧

HD 開始前から低血圧 (<110 mmHg; 厳密な定義はない) を呈し、HD 中に処置を要するような血圧低下を呈する症例が存在する。この中には腎機能が正常な時期から低血圧を呈する本態性低血圧症例も含まれるが、多くが不適切なドライウェイト (DW) の設定、あるいは心不全例である。

図 13 は前者の一例であるが、HD 歴 8 年の 34 歳で、特に合併症無く常時低血圧を呈する女性が父親を donor として生体腎移植を目的に紹介された。血漿レ

表 2 透析関連低血圧の要因

- HD による除水 (HD 間の体重増加)
- 不適切なドライウェイトの設定
- 自律神経障害
- 心機能低下
- 動脈硬化症
- 酢酸不耐症
- その他

表 3 4 時間透析と 5 時間透析の症状の比較 (%)

	4 時間透析	5 時間透析	p
頭痛	5.8 ± 2.2	16.6 ± 4.3	0.004
嘔気	0.4 ± 0.4	4.8 ± 2.4	0.04
寒気	2.1 ± 1.0	6.8 ± 2.5	0.03
背部痛	3.5 ± 2.7	9.7 ± 3.5	0.01
かゆみ	19.9 ± 5.5	28.7 ± 6.3	0.004
透析中低血圧	8.9 ± 2.3	5.0 ± 1.8	0.042
起立性低血圧	11.7 ± 3.1	5.9 ± 2.5	0.036

(Brunct P: NDT, 11(Suppl 8); 46, 1996, より)

ニン・アルドステロン濃度がきわめて高値を呈していた。移植直後多量の輸液によって利尿が得られ、一時的に浮腫や心不全症状を認めたが、約 1 週間で HD 中の DW より約 8 kg 体重が増加して安定した。本症例では維持 HD 中に真の体重が DW を上回り、細胞内も脱水状態となっていたものと考えられる。

当院での長期維持 HD 後に生体腎移植を受けた症例を retrospective に検討すると、血漿レニン・アルドステロンが異常高値を呈する若年の女性患者に本例と同様に移植後の体重増加を認めた⁶⁾。常時低血圧を呈し、DW の増加を嫌がる女性には注意を要する。

一方高齢者や DM 患者などの中に常時低血圧を呈する症例も増加しているが、慢性心不全を呈している

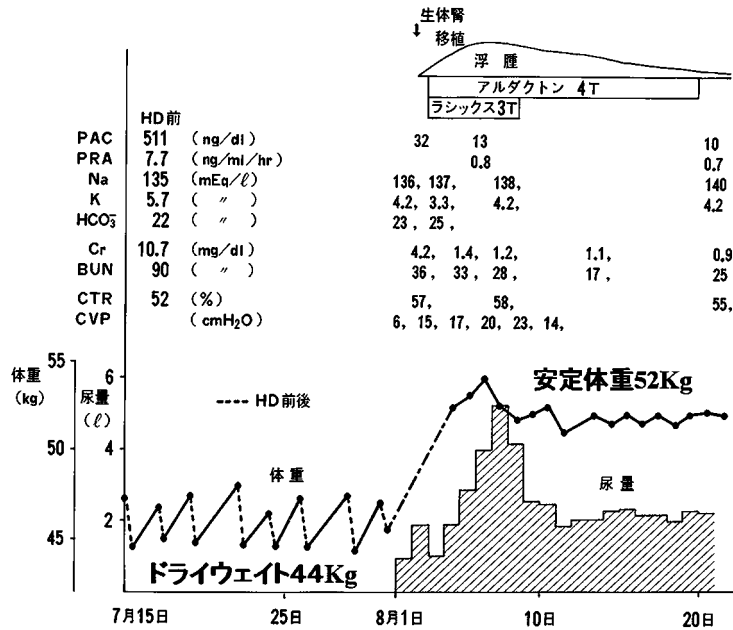


図13 常時低血圧を呈するHD患者の生体腎移植後の経過

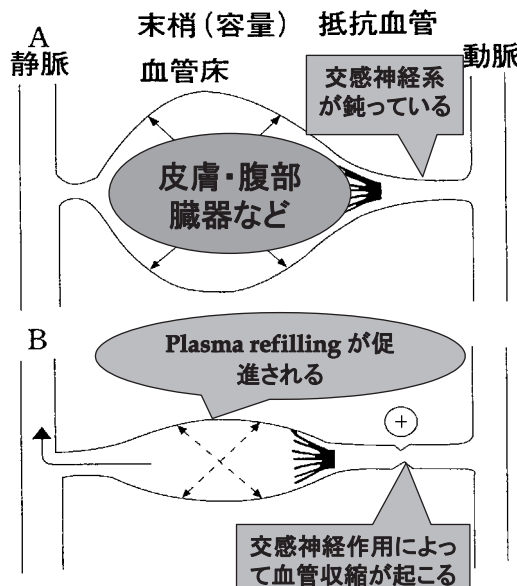


図14 DeJaeger-Krogh 現象：

- A; 末梢抵抗血管が弛緩すれば容量血管床内に血液がうっ滞して静脈環流量が減少する。
- B; 抵抗血管が収縮すれば容量血管床への血液流入が少なくなり、容量血管内圧も低下し、plasma refilling も加わり、静脈環流量が増加するが、自律神経障害ではこのような代償機構が作動しない。

場合が多く、DW を増加すると心不全が顕在化し、減量すると血圧低下が増悪することが多く、DW の設定に難渋する。このような症例は、心不全の原因を検索する必要があり、冠動脈疾患などが発見されれば、治療によって軽快しうる。治療困難な場合にはCAPD などへの変更も考慮する必要がある。

2) 発作型低血圧

HD 中の血圧低下は発作的に発症することが多い。HD 中の血圧低下の要因は表2のごとくであるが、自律神経障害が本症の要因として最も多い。

図14 は循環血液量の減少に対する自律神経系の代償機構であるが⁷⁾、通常は図14の下(B)のように、皮膚や腹部臓器にプールされた血管床に流入する末梢

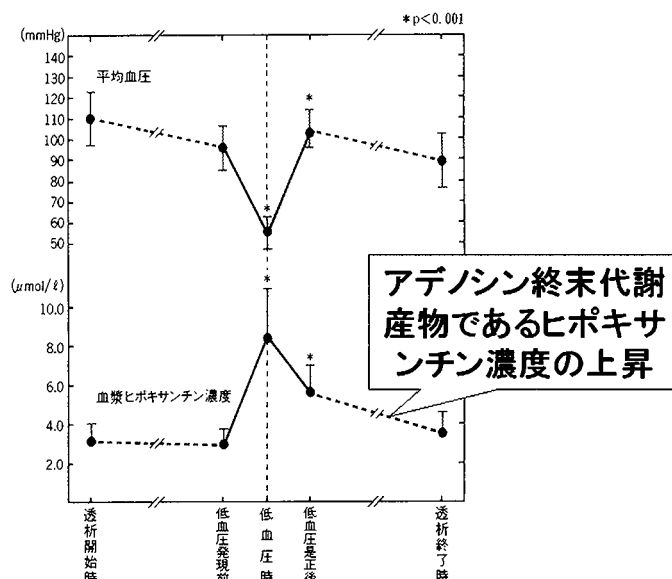


図 15 アデノシン仮説：透析中血圧低下時の血漿ヒポキサンチン濃度の変化⁸⁾

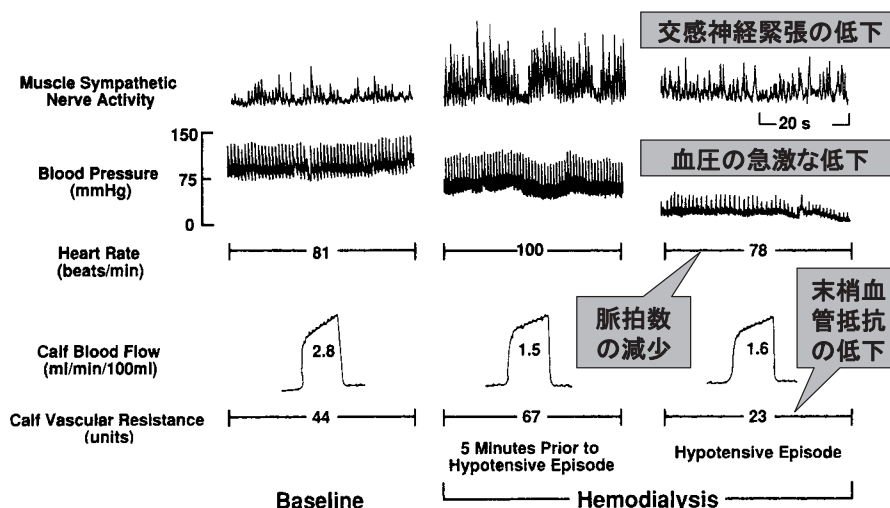


図 16 逆説的反射性血管収縮障害仮説

(Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension)

(Converse RL: JCI, 90: 1657, 1992)

動脈の収縮により血液が流出し、有効循環血液量が保持され、さらに血管床内圧の低下に伴って plasma re-filling が加速され、浮腫液も有効に除去される。しかし自律神経障害を呈する症例ではこのような機構が機能せず、図 14 の上 (A) のように除水量だけ有効循環血液量も減少し血圧低下に繋がる。

そのほかの要因としては酢酸不耐症があげられる。従来の酢酸透析に代り、ほとんどの施設で重曹透析が行われているが、重曹透析液にも pH 調節などの目的で 8 mEq/l 程度の酢酸が含まれており、酢酸不耐症症例では問題となりうる。これに対し最近 acetate

free biofiltration (AFB) 法が保険適応となり、このような症例には福音となっている。

しかし一定の除水速度にもかかわらず、比較的突然血圧が低下する機序に関しては不明な点が多い。これを説明するものとしてアデノシン仮説 (図 15)⁸⁾ と逆説的反射性血管収縮障害仮説 (図 16)⁹⁾ が有名である。

前者は除水によって末梢血管の収縮により臓器血流が低下し酸素供給が減少すると、ATP が分解して血管拡張作用を有するアデノシンが遊離し、ある濃度を超えると血圧低下が発症するとの説である。図 15 のごとく血圧低下に一致してアデノシンの代謝産物であ

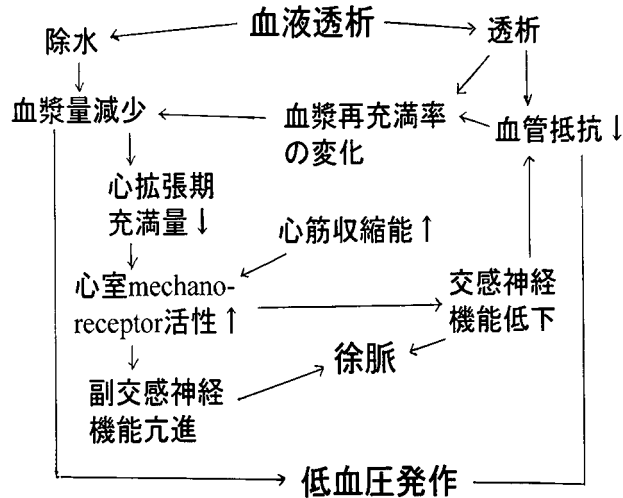


図 17 透析中に突然血圧低下や徐脈の生じる機序
(Zucchelli P: Blood Purif, 11: 85, 1993)

るヒポキサンチンの血中濃度が上昇していること、アデノシン受容体拮抗薬であるカフェインの投与により低血圧発作が予防しうる事実から注目される。しかしカフェインは非特異的アデノシン受容体拮抗薬であり、副作用も強く、一般に使用されるには到っていない。

一方逆説的反射性血管収縮障害仮説とは、図 16 に示すように除水に伴い末梢血管抵抗が亢進するが、一定限度に達すると交感神経緊張が低下し、末梢血管抵抗や脈拍数が減少するというものである。この要因として図 17 に示すような機序が想定されているが¹⁰⁾、実際にわれわれの経験でも (図 4)、HD 終了後の起立性低血圧時には脈拍は増加するが、HD 中の血圧低下時には脈拍の増加が少なく、この機序を示唆するものと考えられる。

3) 透析関連低血圧の予防・治療

表 4 に示すように、透析低血圧の最大の要因は除水量 (体重増加量; 時間当たりの除水量) であり、食事指導や長時間 HD が有効であることは当然である。また DW の見直し、HD 中の体位、対応可能な合併症 (腎性貧血や冠動脈疾患、アシドーシス) 対策、酢酸不耐症も必要である。

① 腎性貧血治療

rHuEPO 製剤による腎性貧血の治療の最大の副作用は高血圧であり、貧血による低酸素性血管拡張の減少によるものであるが、これを逆に利用して、週初めの HD 開始前臥位での採血で Hb 値 10~11 g/dl に維持する必要があるとされている。

② 透析液 Na 濃度

現在市販されている透析液 Na 濃度は 140 mEq/l 以下であるが、細胞内外の体液バランスからは透析液 Na 濃度が 144 mEq/l が適正であるとの意見もあり¹¹⁾、低血圧症例には試みるべきである。また Na gradient 透析 (Na 150~155 mEq/l から開始し、徐々に低下し 140~135 mEq/l で終了する) も行われている。

③ 低温度透析液

HD 中はエネルギー消費量が増大しているが、皮膚の末梢動脈の収縮により皮膚温は上昇しない。しかし放熱も阻害され、直腸温で測定される深部体温は上昇する。座位では臥位よりさらに上昇することが知られている (図 18)¹²⁾。これに伴って体幹の血管拡張が生じ低血圧発作に繋がる。このため HD 中の血圧低下の予防には透析液温度を 35.5°C とすることが望ましいとされている。さらに透析室温にも配慮すべきである¹³⁾。

④ 体位

HD 中の体位も重要である。欧米ではチェアベッドによる座位透析が主流であるが、当然のことながら血圧低下を招きやすい。これが DW をより甘くし、心不全を呈しやすく、予後にも影響している可能性がある。また上述したごとく座位では臥位に比べ深部体温が上昇することも血圧低下を招きやすい (図 18)。

⑤ 補液

HD 中の低血圧発作に最も頻用されているのが生理食塩液の注入である。また低血圧予防の目的で様々な補液が行われている。10% NaCl, グリセオールや高

表 4 透析低血圧発作の予防と治療

- 体重増加の減量（最大の誘因）
- 透析時間当たりの除水量の減量（長時間透析・クリットラインモニターの使用）
- 目標体重の見直し
- 合併症の治療（貧血，心不全，甲状腺・副腎機能低下など）
- 透析不足の是正
- 体液バランスの保持（透析中の補液など）
- 重曹透析（AFB も考慮），適正 Na 濃度透析液
- アシドーシスの改善
- 交感神経刺激（低温透析・交感神経刺激薬剤）
- 透析間の降圧薬の選択・投与方法の変更
- 酸素吸入（hypoxic vasodilatation の予防・治療）
- 透析・除水方法の変更（HF, HDF, ECUM, 腹膜透析など）
- 運動療法（運動することによって交感神経機能を改善）

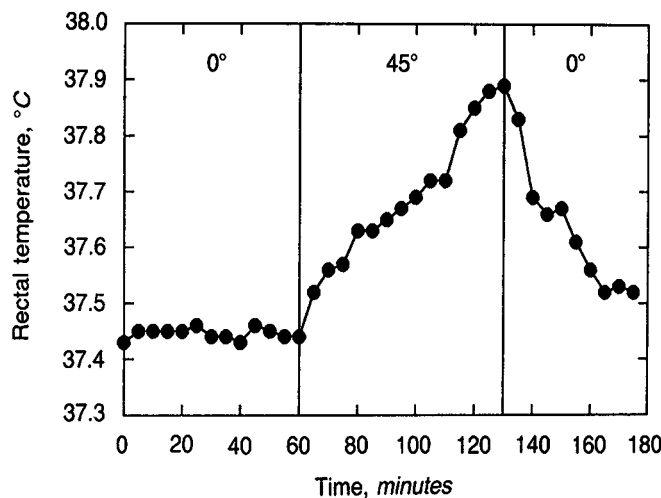


図 18 臥位から 45 度の傾斜でも直腸温が上昇し，再度臥位に戻すことによって低下する。すなわち座位透析では臥位透析に比べ体幹温度が上昇し，血圧低下を来しやすい。¹²⁾

張ぶどう糖液，あるいは高張ぶどう糖液＋腎不全用アミノ酸製剤（栄養補給も兼ねる）などの持続静注なども行われている（表 5）。

⑥ カテコラミン製剤の持続静注

従来から塩酸エチレフリン（エホチール®）やノルエピネフリン（ノルアドレナリン®）を始めとしたカテコラミン製剤の持続静注が行われてきた（表 5）。しかし当然のことながら HD 終了とともに静注も中止され，高度の起立性低血圧を呈する場合もある。

⑦ 経口カテコラミン製剤（表 5）

メチル硫酸アメジニウム（リズミック®）は経口 MAO 阻害薬であり，NE を始めとしたカテコラミンの作用を増強し，透析低血圧予防に保険適応されている。またドロキシドパ（ドプス®）は NE の前駆体であり，HD 終了後にも作用が持続することから，HD 終了後の起立性低血圧に保険適応となっている。

表 5 透析中の血圧低下予防薬

経口薬	静注薬（持続投与）
リズミック	エホチール
ドプス	ノルアドレナリン
エホチール	その他のカテコラミン
メトリジン	グリセオール
カルニゲン	50% ぶどう糖＋アミノ酸製剤
ジヒデルゴット	マニトール
タナドーパ（心不全）	アルブミン製
カルグート（心不全）	
カフェイン	

われわれは両者の併用により，HD 中の低血圧発作に対する相加的効果を認めている（図 19）。また塩酸ミドドリン（メトリジン®）の効果も報告されている。しかしいずれもカテコラミン製剤であり，不整脈や下肢血流障害などの増悪に留意する必要がある。

⑧ 降圧薬の選択・投与方法の変更

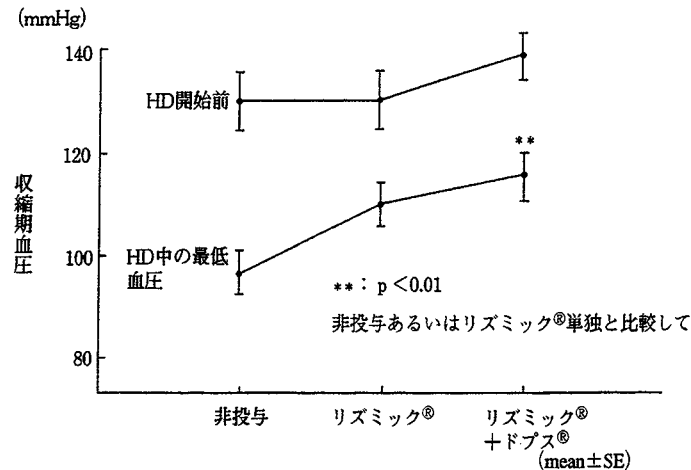


図19 リズミックとドプスの併用効果

透析前には高血圧を呈し透析関連低血圧を発症する症例には、透析間や透析日の降圧薬の投与に慎重でなければならない。安易に長期作用型降圧薬を投与するとHD中にも作用が持続し、低血圧発作の要因となる。

⑨ 酸素吸入

酸素吸入が有効な症例もある。先述したごとくアデノシン仮説のように組織の酸素供給が低下すると血圧低下に繋がる。

⑩ 運動療法

心機能などに問題が無ければ、自律神経機能を改善する目的からも運動を促す必要がある。

⑪ 透析・除水方法の変更

HD関連低血圧が難治である場合には血液浄化法の変更を要することもある。血液透析濾過法(HDF)は透析困難症に保険適応があり、循環動態の不安定な症例に試みるべき方法である。CAPDは持続的浄化法であることからHD関連低血圧に有効である。上記の方法でも症状の改善が困難な場合には血液浄化法自体の変更も考慮すべきである。

おわりに

以上、「透析関連低血圧」の原因・病態と予防・治療法について概説した。

しかし、高齢化やDM患者の増加に代表される患者背景の変化に加え、透析医療を取り巻く社会的、経済的環境は年々厳しく、5時間透析すら困難となりつつある。わが国の透析医療は生存率を見るまでもなく、文字通り世界で最も優秀であるが、これを維持するた

めにも、さらなる努力が求められる。

透析患者の大部分は病床を有しないクリニックで維持されているが、安易に短時間透析を行い、「透析関連低血圧」などの合併症で通院困難となれば、長期展望からすればマイナスとなりえよう。透析時間加算の撤廃を規制緩和と受け止め、生き残りを掛けて努力することが求められている。

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年末現在)；日本透析医学会，2002。
- 2) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al.：“U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 54; 561, 1998.
- 3) 勝二達也，椿原美治，藤井正満，他：透析低血圧と生命予後—多施設前向き共同研究—。透析会誌，36; 1181, 2003。
- 4) Ritz E, Fliser D, Nowicki M, et al.：Treatment with high doses of loop diuretics in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 9(Suppl 3); 40, 1994.
- 5) Brunet P, Saingra Y, Leonetti F, et al.：Tolerance of haemodialysis：a randomized cross-over trial of 5-h versus 4-h treatment time. *Nephrol Dial Transplant*, 11 (Suppl 8); 46, 1996.
- 6) 椿原美治，中西 功，倭 英司，他：著明な高アルドステロン血症を呈する慢性血液透析患者の生体腎移植後の動態。透析会誌，21; 173, 1988。
- 7) Daugirdas JT：Dialysis hypotension：A hemodynamic analysis. *Kidney Int*, 39; 233, 1991.
- 8) Shinzato T, Nakai S, Odani H, et al.：Relationship between dialysis induced hypotension and adenosine released by ischemic tissue. *ASAIO J*, 38; M286, 1992.
- 9) Converse RL, Jacobsen TN, Jost CM, et al.：Para-

- doxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest*, 90; 1657, 1992.
- 10) Zucchelli P, Santoro A : Dialysis-induced hypotension : a fresh look at pathophysiology [editorial]. *Blood Purif*, 11; 85. 1993.
- 11) 木村玄次郎 : 短時間透析. *透析会誌*, 24; 1, 1991.
- 12) Maggiore Q, Dattolo P, Piacenti M, et al. : Thermal balance and dialysis hypotension. *Int J Artif Organs*, 18; 518, 1995.
- 13) 椿原美治 : 透析液温度変化と透析合併症. *透析ケア*, 5; 82, 1999.