

# 高血圧と低血圧

— 透析医療と EBM —

清水英樹\*<sup>1</sup> 杉本徳一郎\*<sup>2</sup>

\*1 東京大学腎臓内分泌内科 腎疾患総合医療センター講座 \*2 三井記念病院 腎臓内科

key words : 体液量, 適正体重, 降圧薬, 血液濾過, 腹膜透析

## 要 旨

透析患者の血圧管理を考えると、腎臓と血圧の深い相関関係が腎不全の保存期から生命の終末期まで長く続いているという事実が背景にある事がわかる。透析患者の約 70% で、高血圧を合併する。血圧上昇は心肥大や心不全の危険因子であり、また、透析患者の主要な死因は、心血管系疾患である。①体液量、②レニン・アルドステロン系、③交感神経系、④血管作動性物質、⑤動脈壁弾性の低下、⑥エリスロポエチン、⑦睡眠時無呼吸、などの要素が血圧上昇因子である。降圧治療は体液量の管理が基本であり、食事管理、適正な体重の維持、病態に応じた降圧薬の選択をする。透析患者の低血圧は透析時ばかりでなく持続的な低血圧の管理の側面がある。適正体重、栄養の管理、血液濾過、腹膜透析を含む透析方法の修正により QOL を維持していくことが望ましい。

## はじめに

腎機能障害と血圧の関わりはきわめて深くかつ長いといえる。様々な原因による腎機能障害は体液貯留をはじめとする機序により血圧を上昇させる。一方、持続する高血圧は細動脈硬化を主体とする腎糸球体障害をもたらす。ここで、お互いが原因であり標的でもあるという深い関係が長く続くことになり、慢性腎不全患者では高血圧が高度となりかつ持続性で、動脈硬化

性合併症が進行しやすい。このことは、末期腎不全患者において透析の開始時期にすでに心血管系の合併症が多く認められるという、われわれ透析医療に関わる医療者が日々痛感する事態にもつながっている。

すでに全身動脈硬化の進行した症例に富む今日の透析患者の治療において、血圧変動の要因の理解と、適切な血圧管理に関して、ここでは、可能なかぎり EBM に準拠し検討してみたい。

## 1 透析患者の高血圧

透析患者の約 70% で、高血圧を合併する<sup>1,2)</sup>。高血圧は、心肥大や心不全の危険因子であり<sup>3,4)</sup>、また、透析患者の主要な死因は、心血管系疾患である<sup>5,6)</sup>。本邦でも、透析患者の死因の 6.2% を心筋梗塞が占め、心不全の 25.0% と合わせると死因の約 31% が心臓死であるといえる<sup>5)</sup>。したがって、透析患者における高血圧の管理はきわめて重要で、高血圧の適正な管理により左室肥大と生命予後の改善がもたらされる<sup>7,8)</sup>。

### 1) 透析患者における高血圧の成因

#### ① 体液量

体液量の増加は、透析患者の血圧上昇の最も重要な要因である（体液量依存性; volume-dependent）。腎機能の廃絶による腎からの食塩排泄の圧倒的な機能障害が言わずもがなの要因である。日本人の食塩摂取量は、平均 11.2 g とされるが、男性が女性より多く、

Blood pressure management with consideration of dialysis and EBM

Division of Total renal care medicine, Department of Nephrology and Endocrinology, University of Tokyo School of Medicine

Hideki Shimizu

Renal Medicine, Mitsui Memorial Hospital

Tokuichiro Sugimoto

40代～60代の世代が、20代や70代以上の世代よりも多い傾向がある（厚生労働省健康局総務課「国民栄養調査結果の概要」）。この食塩摂取量増加の背景には、食習慣の世代ごとの相違や、勤労世代においては外食の機会やカロリー摂取とともに食塩摂取量が多くなることなどがあろう。

## ② レニン・アルドステロン系

レニン・アンギオテンシン系の亢進により末梢血管抵抗の増大がみられる。また、体液量とは独立した血圧高値の要因になり予後にも影響する<sup>9)</sup>。透析患者では体液量の増大に比して、相対的なレニン活性の亢進がある可能性がある。

## ③ 交感神経系

透析患者の交感神経節後線維の放電は亢進している。これは、腎からの求心性シグナルを介するとされている<sup>10)</sup>。

## ④ 血管作動性物質

腎不全患者では、強力な昇圧物質であるエンドセリンの血中濃度が上昇している<sup>11)</sup>。Na-K-ATPase 阻害物質の増加が高血圧に関与する可能性も知られている。降圧系については、一酸化窒素（NO）合成を阻害する dimethylarginine が腎不全患者で高値を示すことが知られている<sup>12)</sup>。

## ⑤ 動脈壁弾性の低下

動脈硬化に伴う血管の弾力性低下は、収縮期高血圧をきたす。その結果、脈圧の増加がみられる<sup>13)</sup>。

## ⑥ エリスロポエチン

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（EPO）投与による貧血の改善に伴って、しばしば高血圧が発症または増悪することが知られている。貧血の改善が早い場合や貧血改善の目標を高く設定した場合に高血圧の発症頻度が高いことが知られている<sup>14)</sup>。

## ⑦ 睡眠時無呼吸

透析患者の睡眠パターンは乱れており、夜間睡眠時無呼吸症候群の合併が多い<sup>15)</sup>。睡眠時無呼吸は交感神経系刺激を介して血圧上昇に関与する<sup>16)</sup>。

## 2) 透析患者の高血圧の特徴

透析患者は収縮期高血圧を示す例が多く、脈圧が大きい傾向にある<sup>17)</sup>。また、血圧の日内変動は小さく<sup>18, 19)</sup>、夜間降圧が少ない（non-dipper）。時に夜間血圧が上昇する症例（nocturnal hypertension）もある<sup>20)</sup>。さら

に、体液量依存（volume-dependent）の要因のため、透析前後で血圧が大きく変動する<sup>20, 21)</sup>。透析後には下降する。また、非透析日と透析日とでも血圧が変化する。透析患者の血圧管理には、血液透析中の血圧のみでなく、自宅血圧も考え合わせる事が重要である。

## 3) 血圧管理の目標と生命予後

血圧管理の目標については議論がある。D'Amicoらは、LVHと致死率が一番低かったことから、通常140/90 mmHg未満で高齢者は160/90 mmHg未満を提唱している<sup>22)</sup>。Maillouxらは、合併症のない患者では正常血圧を目指し、昼間135/85 mmHg、夜間120/80 mmHg以下とするように提唱している<sup>23)</sup>。一方、Uカーブ現象として、過度の血圧低下が生命予後を悪化させるという報告も見られる<sup>24, 25)</sup>。しかし、低血圧例では、心疾患などの合併疾患が背景にあり予後に影響している可能性がある。非透析日の血圧においても140/90 mmHg以下であることがのぞましいと考えられる。

## 4) 体液量の是正

透析患者の高血圧の第一の要因は過剰な体液量であり、降圧療法の基本は体液量の是正である<sup>26, 27)</sup>。厳格な塩分制限や適切な除水により、血圧が正常化することが多い<sup>28, 29)</sup>。透析患者では、腎機能正常者と比べると塩分摂取に伴う高血圧が出現しやすい。細胞外液量に影響する要因としては水分よりも塩分のほうが大きいためである。塩分摂取では浸透圧が上がり口渴が起るが、水分摂取では浸透圧の低下で抑制がかかる。このため、塩分摂取ほど問題にはならない<sup>30)</sup>。

透析患者においても高血圧の主因は不十分な除水である<sup>31)</sup>。実際、十分な除水で降圧薬が中止できることがしばしばある。また、頻回透析や長時間透析により、血圧コントロールが容易になる。これは体液量の要因が大きく血圧を規定している場合である<sup>32)</sup>。ここで、適切なdry weight達成から血圧正常化までは数週から数カ月かかるlag phenomenonがある<sup>33, 34)</sup>。血管収縮物質が血中に残存していたと考えられている。そのため、過度な除水には注意を要すると考えられる。血液透析間の体重増加はdry weightの3%を目標とし、5%までを許容範囲とするべきである。適切な体液量の是正が行われても、なお血圧が高い症例が薬物

療法の適応になる。

## 5) 降圧薬

血液透析患者の降圧薬使用は、透析時の除水とともに、急激な血圧低下や透析直後の起立性低血圧を生じやすいことを考慮して、少量からの開始を原則とする。また、透析中の血圧低下が起きやすい症例には、血液透析直前の降圧薬の使用を避けることで、予防をはかるべきであろう。

### ① アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬

心血管系疾患のリスクのある一般症例に対して、ほかの薬剤よりも有用性があることが HOPE study で報告されている<sup>35)</sup>。高血圧は透析患者の左室肥大と予後不良を起こす<sup>21)</sup>が、ACE 阻害薬は血圧とは独立した因子としての左室肥大を改善し、死亡率を 52% 減少させたという報告もある<sup>36)</sup>。さらに血管収縮物質である dimethylarginine を減少させる働きもある<sup>37)</sup>。このように、血圧降下以外の因子が加わっており、有用性が高い。

ACE 阻害薬の副作用としては、空咳、高カリウム血症のほか、透析患者に特有のものとして、陰性荷電を有する PAN 膜 (polyacrylonitrile; AN 69) によるアナフィラキシー反応と貧血が知られている。アナフィラキシー反応は最初の 10~20 分に起こり、ブラジキニンの産生と蓄積によると考えられている<sup>38)</sup>。貧血は、N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (AcSDKP) が高濃度になるために出現する。AcSDKP は ACE で低下し、尿中に排泄される。このため、EPO 不応性の貧血を起こしうる<sup>39, 40)</sup>。

### ② アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)

ACE 阻害薬の副作用対策で開発されたものの、透析患者で左室肥大の抑制に対し有用であったという報告がある<sup>41)</sup>。実際、ACE 阻害薬と比べて ARB は多くが肝代謝であるため使用しやすい。しかし、メカニズムは不明だが PAN 膜によるアナフィラキシー反応の出現は見られており注意は必要である<sup>42)</sup>。

### ③ $\beta$ 遮断薬

高血圧や冠動脈疾患のある透析患者に対する使用での有用性 (致死率が前者 9%, 後者 13% 減少) が DOPPS study で報告されている<sup>43)</sup>。また、Foley らにより透析患者の生命予後を 16% 改善させたと報告されている<sup>44)</sup>。気管支喘息、徐脈、心不全急性期、末

梢循環不全、うつ病などには禁忌であり、また高齢者にもさけたいが、有用な薬剤である。高カリウム血症への注意も必要である。

### ④ カルシウム (Ca) 拮抗薬

Ca 拮抗薬は降圧効果が強力であり、また肝代謝の薬物が多いため、重用される。さらに、体液量が増大していても、ある程度の降圧効果が期待できる<sup>45)</sup>。Kestenbaum らは Ca 拮抗薬により透析患者の総死亡率を 21% 減少させ、心血管関連死を 26% 減少させたと報告している<sup>46)</sup>。

Ca 拮抗薬は PD 症例では、排液の白濁をきたすことがある<sup>47)</sup>。中性脂肪の濃度上昇があり、乳び液の滲出と考えられる。

### ⑤ そのほかの降圧薬

$\alpha_1$  遮断薬や中枢性交感神経抑制薬などは、他剤の効果が不十分なときに併用される。高齢者や糖尿病患者では起立性低血圧を起こしやすいため、少量から投与を開始し徐々に増量する。

## 2 透析患者の低血圧

透析患者の低血圧には透析中に起こるものと慢性持続的な血圧低下がある。

### 1) 透析中の血圧低下

透析中の血圧低下や透析後の起立性低血圧は死亡率を増加させるとされている。

#### ① 原因

##### ● 循環血液量の低下と交感神経活性の低下

循環血漿量の減少 (hypovolemia) が主要な因子であり、血圧低下の多くは補液のみにて回復することが多い。透析によって循環血漿量が減少すると、生理的には交感神経刺激が増大し末梢血管抵抗が代償的に増加し血圧は維持される。しかし、除水が過剰な場合や、溶質除去による膠質浸透圧低下が大きく、間質や細胞内から血管内への水分移動 (plasma refilling) が小さい場合には、循環血漿量の急激な減少をきたし血圧低下を示す。不適切に低い dry weight の設定は血圧低下の一因である。また、透析患者における自律神経機能の低下が、循環血漿量減少に対する末梢血管収縮が不十分な要因となり、血圧が低下をきたすという面も指摘されている。

##### ● 酢酸塩

透析液中には少量の酢酸塩が含まれている。酢酸イオンは末梢血管拡張作用や心機能抑制作用によって血圧を低下させる。高齢者や肝障害患者などで酢酸の処理能が低下しているケースなどで問題になる。

- 心予備力の低下, 不整脈, 心タンポナーデ<sup>48)</sup>
- そのほか

内因性の降圧物質である NO<sup>49)</sup> やアデノシン<sup>50)</sup> の関与も報告されている。透析中の食事摂取に伴う消化液の分泌やダイアライザーとの反応によっても血圧低下が起こる。

## ② 透析時の血圧低下に対する対応

まず, 除水速度をゼロにして限外濾過を中止し, 血流速度を 100 ml/分以下におとす。Trendelenburg 体位にし, 生理食塩液や高浸透圧液 (高濃度アルブミンなど) を補液する<sup>51, 52)</sup>。嘔吐に対しては, 側臥位を取り誤嚥を予防する。高齢者や心機能低下例, 気分不快が遷延する例は, 酸素吸入も考慮する。昇圧薬としては, カテコラミンの点滴静注なども行う。(血圧低下の予防は対策の項目を参照)

## 2) 持続的な慢性の低血圧

長期透析に伴って, 血圧が次第に下降し, 持続的に低血圧を示す患者がいる。自覚症状の悪化やブラッドアクセスの閉塞, 透析不足につながることもある。原因として自律神経機能障害やノルエピネフリンやアンギオテンシン II などの昇圧物質に対する血管反応性の低下が重視されている<sup>53)</sup>。高度の貧血も低血圧の一因である。

自覚症状がなく血液透析に支障がない場合には治療が不要である。起立性低血圧症の増悪に対しては, 段階的な起立位をとることが勧められる。立位でめまいが進行した場合は, 直ちに腰をかかめる (蹲踞) よう指導する。

## 3) 透析患者の低血圧の対策

- ① 適切な dry weight を設定する<sup>54)</sup>。
- ② 透析前に昇圧薬 (amezinium (リズミック®), midodrine (メトリジン®)<sup>55)</sup>) などを使用する。
- ③ 降圧薬の種類や投与法をみなおし, 透析前の投薬の減量や中止を検討する。
- ④ 貧血の是正のため, エリスロポエチン製剤を用いる。

⑤ 食事摂取は末梢血管抵抗を減少させ, 血圧低下を起こすため, さけるようにする。

⑥ 著しい低蛋白血症を伴う場合には, 透析開始時に血漿蛋白製剤を補充する。

⑦ L-カルニチンを使用する。

⑧ 循環動態に影響が少ない透析方法に変更する。

- 血液濾過 (HF), 血液濾過透析 (HDF): 血液透析 (HD) に比べて除水に伴う血圧低下や透析困難症の出現がすくない。
- 体外限外濾過法 (ECUM): ECUM による除水は等張性であり血漿膠質浸透圧が減少しないため, 血圧が低下しにくい。ECUM によって除水し, ついで限外濾過なしに透析すると, 循環動態の変動を軽減することができる。
- 持続緩徐式血液濾過法 (CHF): 緩やかな透析条件で通常よりも長時間をかける HF, HDF の方法。循環動態が不安定で, 集中治療を必要とする症例に適している。
- 高ナトリウム透析<sup>56)</sup>: 透析液の Na 濃度を上昇させ血漿浸透圧を維持し, plasma refilling を促進する。
- 高カルシウム透析<sup>57)</sup>
- 低温透析: 透析液温を通常の 37°C から 35°C に低下させる。交感神経刺激が増大するために末梢血管の収縮や心収縮力の増大により血圧低下が起こりにくいと考えられている<sup>58)</sup>。
- 腹膜透析: 持続的除水であるため心負荷がすくない<sup>59)</sup>。ただし, 慢性的な除水不足にならないことが条件である。

## 文 献

- 1) Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, et al.: Risk factor for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol*, 21; 280-288, 2001.
- 2) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al.: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol*, 14; 3270-3277, 2003.
- 3) Stack AG, Saran R: Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis*,

- 40; 1202-1210, 2002.
- 4) Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ et al.: The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different part of the world. *N Eng J Med*, 342; 1-8, 2000.
  - 5) 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 (2003年12月31日現在). *透析会誌*, 38; 1-24, 2005.
  - 6) Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al.: Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol Dial Transplant*, 15; S 69-S 80, 2000.
  - 7) Cannella G, Paoletti E, Delfino R, et al.: Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on longterm antihypertensive therapy. *Kidney Int*, 44; 881-886, 1993.
  - 8) Agarwal R: Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients—past lessons and future opportunities. *Kidney Int*, 67; 1-13, 2005.
  - 9) Brankestijin PJ, Ligtenberg G: Volume-independent mechanisms of hypertension in hemodialysis patients: clinical implications. *Semin Dial*, 17; 265-269, 2004.
  - 10) Converse RL, Tage NJ, Toto RD, et al.: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Eng J Med*, 327; 1912-1918, 1992.
  - 11) Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y, et al.: Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *Lancet*, 1; 991-992, 1989.
  - 12) Vallance P, Leone A, Calver A, et al.: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 339; 572-575, 1992.
  - 13) London GM, Guerin AP, Marchais SJ: Pressure-overload cardiomyopathy in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 8; 179-186, 1999.
  - 14) Maschio G: Erythropoietin and systemic hypertension. *Nephrol Dial Transplant*, 10(Suppl 2); 74-79, 1995.
  - 15) Patrick JH, Pierratos A: improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Eng J Med*, 344; 102-107, 2001.
  - 16) Peppard PE, Young T, Palta M, et al.: Prospective study of the association between sleep-disorder breathing and hypertension. *N Eng J Med*, 344; 1378-1384, 2000.
  - 17) London GM, Guerin A, Pannier B, et al.: Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension*, 20; 10-19, 1992.
  - 18) Baumgart P, Walger P, Gerke M, et al.: Nocturnal hypertension in renal failure, haemodialysis and after renal transplantation. *J Hypertens*, 7; S 70-71, 1989.
  - 19) Koornan JP, Gladziwa U, Bocker G, et al.: Blood pressure monitoring during the interdialytic period in haemodialysis patients: Estimation of representative blood pressure values. *Nephrol Dial Transplant*, 7; 917-923, 1992.
  - 20) Horl MP, Horl WH: Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis*, 39; 227-244, 2002.
  - 21) Agarwal R: Assessment of blood pressure in hemodialysis patients. *Semin Dial*, 15; 299-304, 2002.
  - 22) D'Amico M, Locatelli F: Hypertension in dialysis: pathophysiology and treatment. *J Nephrol*, 15; 438-445, 2002.
  - 23) Mailloux LU, Haley WE: Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J kidney Dis*, 32; 705-719, 1998.
  - 24) Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, et al.: Hemodialysis-associated hypertension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 66; 1212-1220, 2004.
  - 25) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al.: "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 54; 561-569, 1998.
  - 26) Zucchelli P, Santoro A, Zuccala A: Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol*, 8; 163-168, 1998.
  - 27) Carra B, Chazot C: Volume control, blood pressure and cardiovascular function. Lessons from hemodialysis treatment. *Nephron Physiol*, 93; 94-101, 2003.
  - 28) Vertes V, Cangiano JL, Berman LB, et al.: Hypertension in end-stage renal disease. *N Eng J Med*, 280; 978-981, 1969.
  - 29) Blumberg A, Nelp WB, Hegstorm RM, et al.: Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *Lancet*, 2; 69-73, 1967.
  - 30) Ahmad S: Dietary sodium restriction for hypertension in dialysis patients. *Semin Dial*, 17; 284-287, 2004.
  - 31) Fishbane S, Natke E, Maesaka JK: Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis*, 28; 257-261, 1996.
  - 32) Saad E, Charra B, Raj DSC: Hypertension control with daily dialysis. *Semin Dial*, 17; 295-298, 2004.
  - 33) Carra B, Bergstrom J, Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients: the importance of lag phenomenon. *Am J Kidney Dis*, 32; 720-724, 1998.
  - 34) Scribner BH: Hypertension in the Hemodialysis patient and the lag phenomenon: Insights into pathophysiology and clinical management. *Am J Kidney Dis*, 43; 739-751, 2004.
  - 35) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in

- high-risk patients. *N Eng J Med*, 342; 145-153, 2000.
- 36) Efrati S, Zaidenstein R, Dishy Y, et al.: ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 40; 1023-1029, 2002.
- 37) Delles C, Markus P, John S, et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the levels of asymmetrical dimethylarginin in human essential hypertension. *Am J Hypertens*, 15; 590-593, 2002.
- 38) Verresen L, Waser M, Vanrenterghem Y, et al.: Angiotensin converting enzyme inhibitors and anaphylactoid reaction to high flux membrane dialysis. *Lancet* 336; 1360-1362, 1990.
- 39) Akpolat T, Gumus T, Bedir A, et al.: Acute effect of trandolapril on serum erythropoietin in uremic and hypertensive patients. *J Nephrol*, 11; 94-97, 1998.
- 40) Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, et al.: Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis*, 38; 510-517, 2001.
- 41) Shibasaki Y, Masaki H, Nishiue T, et al.: Angiotensin II type I receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron*, 90; 256-261, 2002.
- 42) Bijin J: Anaphylactic reaction during haemodialysis on AN69 membrane in a patient receiving angiotensin II receptor antagonist[letter]. *Nephrol Dial Transplant*, 16; 955-956, 2001.
- 43) D'Amico M, Locatelli F: Hypertension in dialysis: Pathophysiology and treatment. *J Nephrol*, 58(Suppl 1); S46-51, 2002.
- 44) Foley RN, Herzog CA, Collins AJ: Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 study. *Kidney Int*, 62; 1784-1790, 2002.
- 45) London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al.: Salt and water retention and calcium blockade in uremia. *Circulation*, 82; 105-113, 1990.
- 46) Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, et al.: Calcium Channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 61; 2157-2164, 2002.
- 47) Yoshimoto K, Saima S, Echizen H, et al.: A drug-induced turbid peritoneal dialysate in five patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*, 40; 114-117, 1993.
- 48) Nette RW, van den Dorpel MA, Krepel HP, et al.: Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. *Clin Nephrol*, 63; 276-283, 2005.
- 49) Yokokawa K, Mankus R, Saklayen MG, et al.: Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Intern Med*, 123; 35-37, 1995.
- 50) Shinzato T, Miwa M, Nakai S, et al.: Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol*, 4; 1987-1994, 1994.
- 51) Emili S, Black NA, Paul RV, et al.: A protocol-based treatment for intradialytic hypotension in hospitalized hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 33; 1107-1114, 1999.
- 52) Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GF, et al.: A randomized, controlled trial of albumin versus saline for treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol*, 15(2); 487-492, 2004.
- 53) Armengol NE, Cases Amenos A, Bono Illa M, et al.: Vasoactive hormones in uraemic patients with chronic hypotension. *Nephrol Dial Transplant*, 12; 321-324, 1997.
- 54) Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, et al.: Assessment of postdialysis dry weight: A comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol*, 4; 98-104, 1993.
- 55) Prakash S, Garg AX, Heidenheim AP, et al.: Midodrine appears to be safe and effective for dialysis-induced hypotension: a systemic review. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 2553-2558, 2004.
- 56) Sang GL, Kovithavongs C, Ulan R, et al.: Sodium ramplng in hemodialysis: A study of beneficial and adverse effects. *Am J Kidney Dis*, 29; 669-677, 1997.
- 57) Alappan R, Cruz D, Abu-Alfa AK, et al.: Treatment of severe intradialytic hypotension with the addition of high dialysate calcium concentration to midodrine and/or cool dialysate. *Am J Kidney Dis*, 37; 294-299, 2001.
- 58) Levy FL, Grayburn PA, Foulks CJ, et al.: Improved left ventricular contractility with cool temperature hemodialysis. *Kidney Int*, 41; 961-965, 1992.
- 59) Alpert MA, Van Stone J, Twardowski ZJ, et al.: Comparative cardiac effects of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Cardiol*, 9; 52-60, 1986.