

透析患者における血圧管理

平方秀樹

福岡腎臓内科クリニック

key words : 体液量, 限外ろ過, ドライウェイト, 透析低血圧

要 旨

慢性透析患者で高血圧は必発の合併症で、透析導入時より主要な治療課題である。優秀な降圧薬が使用可能な現在でも、高血圧治療の原則は体液量過剰の是正である。高血圧よりも低い血圧で生命予後が不良との疫学データが報告されているが、おそらくは心機能障害や栄養障害、短い透析期間などが影響した reverse epidemiology の結果と考えられる。

降圧薬の選択について、欧米とわが国では姿勢が異なり、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の位置づけに差がある。透析患者の低血圧で重要なのは急激な血圧低下を来す透析低血圧や起立性低血圧が危険で、発作時には中枢神経系に虚血性障害を惹起する可能性があることを強調した。

薬剤の情報は欧米の文献を参考にしたので投与量がわが国と異なることに注意してほしい。

はじめに

本稿では、慢性透析患者（主として血液透析（HD）患者）の血圧管理について、高血圧の成因機序にふれながら高血圧治療および透析関連低血圧の管理について概説する。

1 高血圧の成因・病態

血圧は心拍出量と末梢血管抵抗（total peripheral resistance; TPR）の積で表され、高血圧は、いずれか、

あるいは両者が高値の場合に生じる。これは樽に入れた水を蛇口から出すイメージで考えるとわかりやすい（図1）。すなわち、水が跳ぶ距離を血圧とすれば、より遠くへ跳ばす（血圧が高くなる）には、樽の中の水の量を増やす（心拍出量、細胞外液量、体液量の増加）か、蛇口を細くする（TPR上昇）必要がある。腎不全の進行に伴って血圧は上昇し、末期腎不全に至って透析療法を開始する時期には患者の90%以上が高血圧を呈する。この高血圧の主因はNa排泄障害による体液の貯留（樽の水量増加）で、レニン・アンジオテンシン系（RAS）などの昇圧系因子の亢進と、プロスタグランジンや一酸化窒素などの降圧系因子の減弱によるTPR上昇（蛇口が細くなる）が複合して関与している。

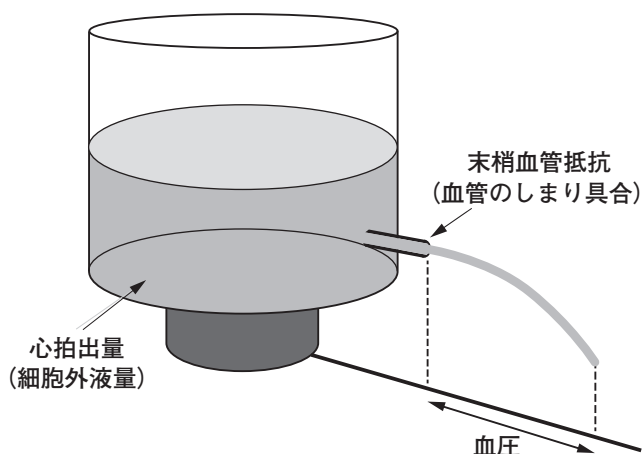


図1 腎不全時の高血圧を説明する樽モデル
(伊万里 前田病院 前田利朗先生提供)

1969年、Vertesら¹⁾は、末期腎不全患者の高血圧について、血液透析による限外ろ過で過剰な体液量を是正するだけで降圧できるNa水依存性 (salt-water-dependent) 高血圧と、それだけでは不十分で血漿レニン活性 (PRA) が高く両腎摘を要するきわめて治療抵抗性のレニン依存性 (renin-dependent) 高血圧に分けられると報告した。RAS抑制薬など優秀な降圧薬が使用可能な現在では、後者のような高血圧に遭遇することはないが、彼らが提唱した高血圧のタイプ分けは、病態を把握して治療するうえできわめて重要な概念となった。

2 血液透析 (HD) 患者の血圧値

HD患者の血圧値は、透析前値・後値、週初め・週中間日・週終わり、家庭血圧、24時間自由行動下血圧 (ambulatory blood pressure monitoring; ABPM)、週平均血圧 (weekly-averaged blood pressure; WAB)²⁾ などや、臥位・座位・立位など体位による変化を含めてきわめて多彩で、季節的にも変動する。

どの血圧値が透析患者の予後を最も適切に予測するか明らかではない。しかしながら、これらの血圧値すべてを考慮することは困難で、透析前・後および家庭での血圧値を指標として血圧管理を行うことが实际的であろう。2011年、日本透析医学会 (JSDT) は「血液透析患者における心血管系合併症の評価と治療」³⁾で、体液量が最も過剰と考えられる週初め・透析前の血圧値を評価の対象として代表させると提言した。

3 高血圧の臨床的意義

一般住民と同様、透析患者においても高血圧の持続は、左室肥大 (LVH)、心不全、虚血性心疾患、突然死、脳卒中など脳心血管障害および死亡の有意の危険因子である。しかしながら、最近、透析患者では高血圧ではなく低い血圧のほうが死亡の危険因子となっていることを示す観察研究が報告されている。

Zagerら⁴⁾は、HD患者5,433例を平均2.6年観察した結果、心血管死は透析後SBPが180 mmHg以上と110 mmHg以下で高くなる“U”字型曲線を示したと報告した。DOPPS⁵⁾でも、24,525例、1.7年間の観察で、死亡率がSBP 130 mmHg未満で最も高かった。低い拡張期血圧 (DBP) は透析期間が5年未満の短期透析患者の早期死亡と、高いSBPは5年以上の長期透析

患者の死亡と関連し、透析導入後、比較的早期には心臓死が少なく、悪性疾患や透析からの離脱・中止などの要因の頻度が高いことや、高血圧は透析導入後3年以上の死亡に、低血圧は導入初期の2年以内の死亡に関わっていることが報告されている⁶⁾。Foleyら⁷⁾は、慢性HD患者432例 (降圧薬服用率90%)を41カ月間観察し、平均血圧の上昇は、LVH、心不全、虚血性心疾患の新規発症に関連し、心不全発症時には平均血圧が103から98 mmHgに低下して、それが早期の死亡に関連していると報告した。

透析患者でみられる重篤な心機能低下、いわゆる“uremic cardiomyopathy”には改善する例がある。高度心不全のHD患者で透析後体重を12 kg減少させた結果、左室駆出率が31から50%に上昇し、低かった血圧が上昇したことや、透析前SBPが120 mmHg未満の患者で、徹底した体液量是正の結果、透析後体重の減少とともに血圧が上昇したことなどが報告され、不顕性の体液量過剰の影響が指摘されている。これらの報告から、低い血圧を示す透析患者は潜在的な体液量過剰状態にあり、心機能が障害されて血圧が低下し、体液量過剰を是正することで心機能が改善すると血圧も上昇すると示唆される。体液量過剰を厳格に管理しているTassinでは平均血圧が99 mmHg以下で、同様に、Izmirの成績ではSBPが101~110 mmHgの患者で最も生存率が良好である。すなわち、低い血圧が生命予後不良と関連するのは、心機能障害、栄養障害など全身状態が不良なことを反映し (reverse epidemiology)、観察期間が短いことも影響している。

4 降圧目標値

HD患者で降圧目標値を設定して前向きに治療効果を検討した報告はない。2005年、K/DOQI⁸⁾は、慢性透析患者の降圧目標値として140/90 mmHgを提示した。しかし、エビデンスが希薄であるという理由で、以後、欧米のガイドラインでは至適血圧値は示されていない。一方、2011年のJSDTのガイドライン³⁾では、週初めの透析前血圧として140/90 mmHgを降圧治療の目標血圧値として提示した。

透析前の平均血圧値が99 mmHg以上は予後不良であるとの報告や、合併症のない透析患者では昼間135/85 mmHg未満、夜間120/80 mmHg未満を目標とすべきであるとの指摘もある。また、わが国からは、

Tomita ら⁹⁾が、透析前 SBP 160 mmHg 以下を示した。Moriya ら²⁾は、家庭血圧を用いた WAB の前向き検討で、透析前血圧がおよそ 140/90 mmHg が妥当と報告した。これらの報告から、透析中の血圧低下や高度の起立性低血圧がない限り、透析開始時の 140/90 mmHg 未満は妥当な値であろう。

5 降圧治療の意義

Heerspink ら¹⁰⁾は、1,679 人を含む 8 報のメタアナリシスで、降圧薬（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、カルシウム拮抗薬（CCB）、 β 遮断薬）投与で、SBP が 4.5 mmHg、DBP が 2.3 mmHg 低下し、心血管障害の発症と全死亡の危険性が有意に低下したと報告した。JSDT の集計でも、降圧薬使用群が透析前の血圧値によらず生命予後が良好で、降圧薬自体の効果も示唆されている。しかしながら、これらの報告は、降圧治療の有用性を明らかにしたもので、降圧目標値を示したわけではないことに注意しなければならない。

さて、これまで述べた降圧目標値は安定した HD 患者で設定する値であり、心機能低下例などはこの限りではない。左室駆出率低下例や拡張機能障害例などでは、心機能を評価したうえで個々の例に応じて血圧の目標値を決定すべきである。

6 高血圧治療の実際

図 2 に JSDT がガイドライン³⁾で提示した透析患者における高血圧治療のアルゴリズムを示す。

6-1 ドライウェイト

透析患者の高血圧治療の原則は過剰体液量の是正で、適正なドライウェイト（dry weight; DW）設定が最も重要な出発点となる。しかし、体液量の定量的な指標はなく、理学的所見（浮腫がないなど）を含めて評価することになる。Ok ら⁶⁾は、体液量過剰の指標として、胸写 CTR>50%、下大静脈虚脱係数<40%、UCG 左房容量係数>32 ml/m² 体表面積、whole body bioimpedance spectroscopy の体液量>15%、肺超音波 B-line score<5 をあげている。DW とは、体液量過剰を示す理学的所見がなく、次回透析までに降圧薬なしで正常血圧を維持する透析後の体重と定義される。The Dry-Weight Reduction in Hemodialysis Patients（DRIP）研究¹¹⁾では、高血圧患者で、降圧薬を変更せずに DW 達成のみの降圧効果を検討し、透析後体重の 0.9 kg 減少で 4 週目には血圧が 6.9/3.1 mmHg 有意に降圧した。

透析では過度の血圧低下を回避しながら除水して DW を目指す。DW に達して血圧が低下する期間は、通常、4~12 週間、症例によっては、6~12 カ月を要

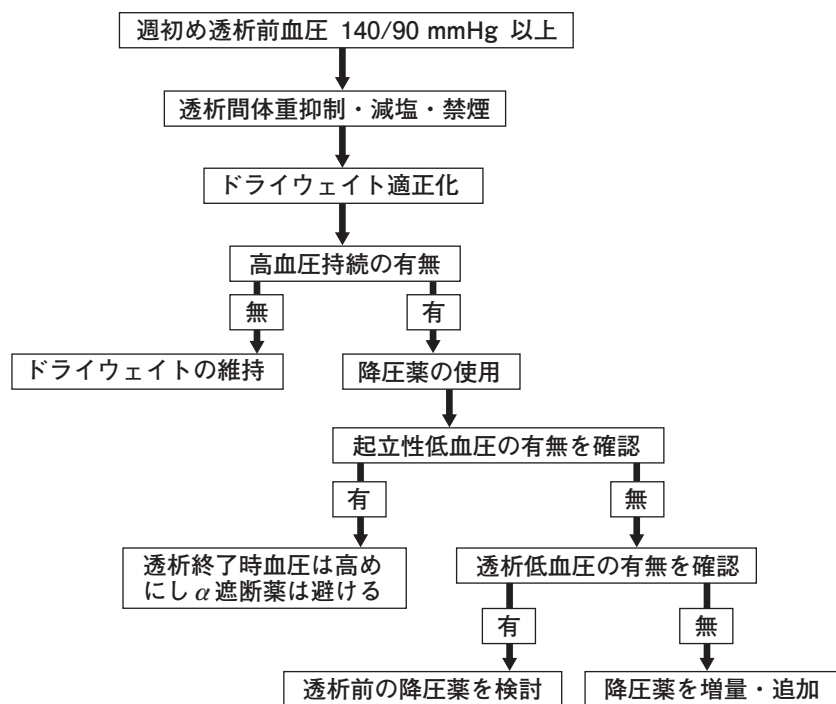


図 2 透析患者における高血圧治療のアルゴリズム
(文献 3 より引用)

する。DW 達成と降圧効果の出現との間には時間差 (lag phenomenon) があることに注意しなければならない。

DW 達成に向けた体液量是正の第一歩は透析間体重増加の抑制で、食塩摂取量の厳格な制限が最も重要である。K/DOQI では 1 日食塩摂取量 5 g 以下を推奨している⁸⁾。JSDT の統計調査によれば、透析間の体重増加量が体重の 2% 以下と 6% 以上で予後が不良であった¹²⁾。USRDS でも 4.8% 以上の体重増加は予後不良

であった¹³⁾。中 1 日で DW の 3%、中 2 日では 5% を限度とすべきである。しかし、高齢者や動脈硬化性病変が高度な患者では、DW を厳格に設定することが困難な場合が多く、また、あまりにも厳格な DW は血流障害の危険性がある。

6-2 降圧薬の選択

DW に達成しても降圧が得られない場合、降圧薬投与を検討する。降圧薬は、降圧薬の代謝経路 (肝か腎

表 1 主な降圧薬の排泄経路、透析性、透析に関する追加投与の必要性について

薬 剤	通常投与量	排泄経路	透析による除去率 (%)	透析時の追加投与の必要性
Angiotensin-converting enzyme inhibitors				
Benazepril	5-40 mg/日	K(L)	20-50	あり (5-10)
Captopril	12.5-50 mg × 3/日	K	50	あり (12.5-25)
Enalapril	2.5-10 mg (12 時間毎)	K(L)	50	あり (2.5-5)
Lisinopril	2.5-10 mg/日	K	50	あり (2.5-5)
Perindopril	2-8 mg/日	K(L)	50	あり (2)
Trandolapril	0.5-4 mg/日	K(L)	30	あり (0.5)
Angiotensin receptor blockers				
Candesartan	8-32 mg/日	K(L)	なし	なし
Irbesartan	75-300 mg/日	L	なし	なし
Losartan	50-100 mg/日	K(L)	なし	なし
Olmesartan	10-40 mg/日	K(L)	なし	なし
Telmisartan	40-80 mg/日	L	なし	なし
Valsartan	80-320 mg/日	K(L)	なし	なし
Mineralocorticoid receptor antagonists				
Spirolactone	25-50 mg/日	K(L)	なし	なし
Eplerenone	50-100 mg/日	K(L)	なし	なし
β-blockers				
Atenolol	25 mg/日	K(L)	50	あり (25-50)
Carvedilol	25 × 2 mg/日	L(K)	なし	なし
Labetalol	200-600 × 2 mg/日	K(L)	なし	なし
Metoprolol	50-100 × 2 mg/日	K(L)	なし	なし
Nadolol	80-100 × 2 mg/日	K	50	あり (80)
Propranolol	80-160 × 2 mg/日	K	なし	なし
Calcium-channel blockers				
Amlodipine	2.5-10 mg/日	L	なし	なし
Felodipine	5-10 mg/日	L	なし	なし
Nicardipine	20-40 × 3 mg/日	L	なし	なし
Nifedipine XL	30-90 mg/日	L	なし	なし
Manidipine	10-20 mg/日	L	なし	なし
Diltiazem CD	180-360 mg/日	L(K)	なし	なし
Verapamil CD	180-360 mg/日	L(K)	なし	なし
α-adrenergic blockers				
Doxazosin	1-16 mg/日	L	なし	なし
Prazosin	1-15 × 2 mg/日	L	なし	なし
Terazosin	1-20 mg/日	L	なし	なし
その他				
Clonidine	0.1-0.3 mg × 2~3/日	K(L)	5	なし
Hydralazine	25-50 mg × 2~3/日	L	25-40	なし

文献 26 より、引用改変。(K: 腎排泄性, L: 肝排泄性)

か) や透析性など薬理学的指標を参考に、投薬時間、頻度、透析後の追加投与の必要性などを考慮して選択する(表1)。

(1) 第一選択薬

欧米では、慢性透析患者の高血圧治療における第一選択薬はジヒドロピリジン系 CCB で、 β 遮断薬を第二選択薬として併用追加し、ACE 阻害薬や ARB の RAS 阻害薬は第三選択薬に位置づけられている¹⁴⁾。さらに、心機能障害が高度な例では、mineralocorticoid receptor 阻害薬 (MRA) を上乘せした dual blockade の意義が検討されている。わが国では、透析患者においても、心血管系保護効果を期待して RAS 阻害薬が第一選択薬として推奨されている。

しかしながら、RAS 阻害薬の優位性を示す報告は少ない。例えば、Zannad ら¹⁵⁾ は、LVH を有する 397 例の透析患者に foscinopril を投与してプラセボと比較した。その結果、foscinopril は有意に血圧を下げたものの、致命的・非致命的な心イベントにはプラセボ群と差がなかった。Iseki ら¹⁶⁾ は、透析患者 469 例を対象に olmesartan と RAS 阻害薬を含まない対照薬との比較研究を行い、平均観察期間 3.5 年で、全死亡、非致命的脳卒中、心筋梗塞、冠動脈再生の頻度に差はなかったと報告した。Agarwal ら¹⁷⁾ は、atenolol と lisinopril を比較した HDPAL 試験で、血圧変化は両薬群で差はなかったが、同程度の降圧を得るのに lisinopril 群ではより一層の体重減少が必要で、多くの追加降圧薬を要したことから、降圧効果は lisinopril よりも atenolol のほうが大であると報告した。

一方、Takahashi ら¹⁸⁾ は、明らかな心疾患のない 80 名の HD 患者で、candesartan が心イベントの予防効果を示したと報告した。また、Suzuki ら¹⁹⁾ は、360 名の高血圧 HD 患者で、ARB (valsartan, candesartan, または losartan) 投与群では ARB 以外の降圧薬を投与した群と比較し、心死、非致命的心筋梗塞、脳卒中、冠動脈再生、心不全による入院が 49% 有意に低かったと報告した。メタアナリシスとしては、Tai ら²⁰⁾ は、透析患者における RAS 阻害薬の効果を対照薬と比較した研究を解析した結果、RAS 阻害薬は LVMI を有意に改善していると報告した。

ACE 阻害薬の透析中の薬理動態値は薬剤間で異なることは注意しなければならない。foscinopril には透

析性はないが、ほかの多くの ACE 阻害薬は透析性があり、透析で除去されるので追加投与の必要性を検討しなければならない。一方、多くの ARB は透析されないので追加投与を考慮する必要はない。

(2) Ca 拮抗薬

CCB の降圧効果は確実で、体液量過剰状態でも有効である。Tapel ら²¹⁾ は、251 例で amlodipine の効果をプラセボと比較した。その結果、30 カ月間で生命予後改善効果には有意差はなかったが、全死亡、非致死性脳卒中、心筋梗塞、冠動脈再生、PAD における angioplasty 率を有意に減少させた。透析患者においても CCB の代謝は変化せず、透析によって除去されることはなく、長時間作用型の CCB は非常に使いやすい。

(3) β 遮断薬

透析患者における重篤な不整脈や突然死の危険因子として交感神経亢進状態の関与が示唆され、心保護を目的として β 遮断薬の有用性が指摘されている。Cice ら²²⁾ は、拡張型心筋症を呈する HD 患者 114 名で carvedilol とプラセボを二重盲検法で比較し、平均 2 年間の追跡で、carvedilol が左室収縮機能を改善し、すべての理由による入院率を有意に減少させたと報告した。 β 遮断薬の心保護作用については HDPAL Trial¹⁸⁾ でも支持された。DOPPS 研究²³⁾ でも β 遮断薬使用群の生存率が最も良好であった。

以上、透析患者における降圧薬については、ある薬剤が他の薬剤よりも優れているというエビデンスはなく、患者の病態に応じて適切な降圧薬を選択することが重要である。その際、降圧効果とともに降圧効果とは独立した心血管保護効果にも着目すべきである。

7 透析関連低血圧

透析患者にみられる低血圧(透析関連低血圧)は、透析低血圧(intradialytic hypotension)、起立性低血圧(orthostatic hypotension)、常時低血圧(chronic sustained hypotension)に分けられる。

7-1 常時低血圧

常時低血圧は透析前 SBP が 100 mmHg 未満、症例によっては 60~70 mmHg と著しく低い血圧が維持さ

れている状態である。1974年、Kershら²⁴⁾が最初に報告した。長期透析患者で頻度が高く、透析では除水不全をきたしてうっ血性心不全を惹起し、内シャント閉塞の危険性があるが、不慮の転帰の原因になることは少ないと考えられている。常時低血圧例では、一般の透析患者とくらべ、血圧値を除けば、主要検査所見、CTR、体重増加率、動脈硬化指数などに差はなかった。しかし、体重増加に対する血圧上昇反応が有意に小さいことが知られ、Valsalva指数が低値で圧受容体を介する自律神経反射機能の障害や標的器官のノルアドレナリン反応性低下などが指摘されている。

7-2 透析低血圧および起立性低血圧

透析低血圧は透析中に生じる急激な血圧低下で、K/DOQIガイドライン⁸⁾は、透析中にSBPが急激に20 mmHg以上、あるいは症状を伴って平均血圧が10 mmHg以上低下する場合と定義した。起立性低血圧

は臥位から座位ないしは立位へ体位を変換した際に生じる血圧低下をいう。いずれも、循環血漿量の減少や圧受容体反射の障害が成因として関与し、このことは特に、糖尿病患者で顕著である。

低血圧発症時は臓器灌流が急激に低下する。特に、脳・心への血流減少は重篤な虚血障害を惹起する可能性がある。我々が、透析中に経頭蓋超音波ドプラ法(TCD)で中大脳動脈の血流速度(middle cerebral blood flow velocity; MCV)を測定した結果では、若年患者では、除水進行とともに血圧低下とヘマトクリット上昇(血液濃縮)に伴ってMCVが徐々に減少して透析前の約20%まで減少した(図3)。一方、測定中に透析低血圧を発現した糖尿病患者では、低血圧発現時、MCVは前値の約60%と著明に減少して、患者は意識を消失した。生食点滴とエホチール静注で血圧が前値に復するとともにMCVも回復して意識がもどった(図4)。

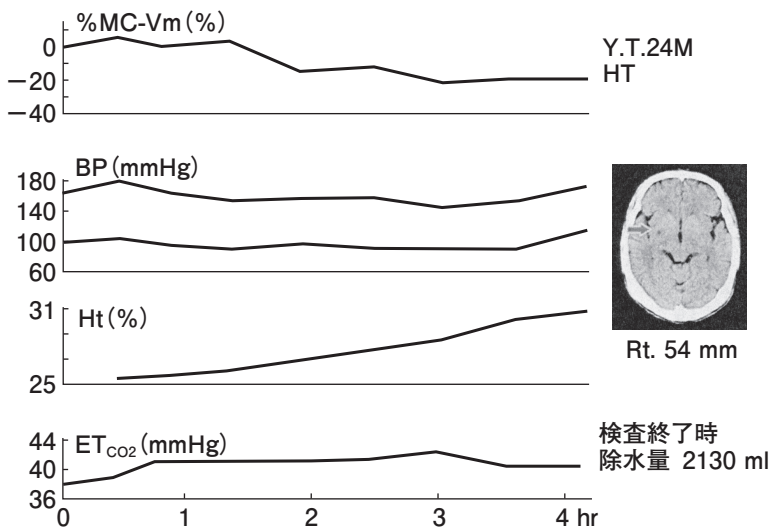


図3 若年透析患者(腎硬化症)における透析施行中の血圧(BP)、中大脳動脈血流速度の変化率(%MC-Vm)、ヘマトクリット(Ht)、呼気炭酸ガス分圧(ET_{CO2})の変化
透析による除水に伴って血圧とMC-Vmが徐々に低下し、Htは上昇した(血液濃縮)。

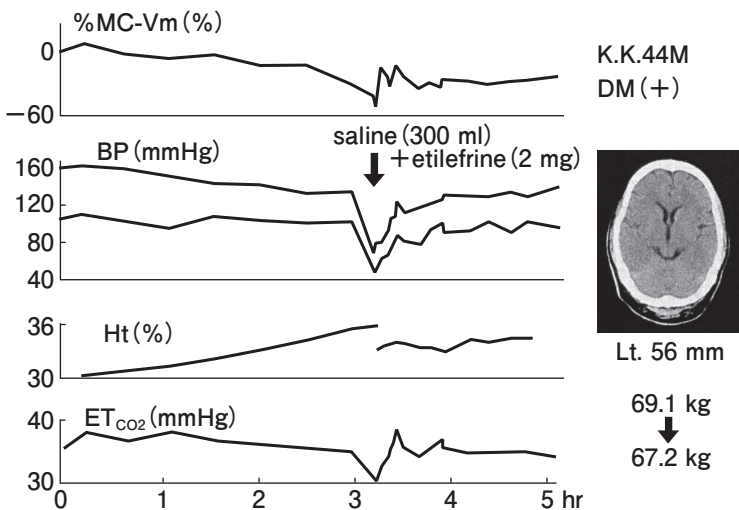


図4 測定中に透析低血圧を発現した糖尿病患者でのMC-Vmの変化
本例では、低血圧発現時、%MC-Vmは前値の約60%と著明に減少して、患者は意識を消失した。生食点滴とエホチール静注で血圧が前値に復するとともにMC-Vmも回復して意識がもどった。

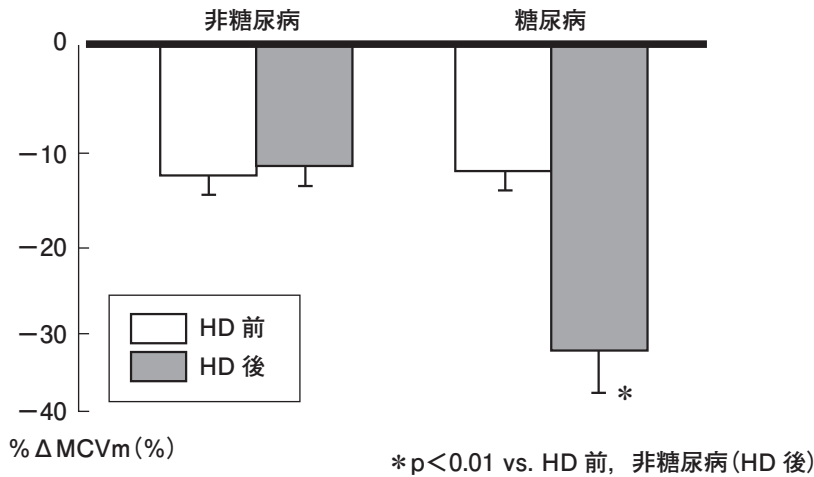


図5 脳血流速度の変化：HD 前後での起立試験（糖尿病 vs. 非糖尿病）

糖尿病患者と非糖尿病患者で透析前・後に tilting test（45度，5分間）を行って中大脳動脈平均血流速度（MCVm）の変動を比較検討した。透析前は，両群とも tilting に伴う血圧低下はみられず，MCVm 減少度はともに約10%と差はなかった。しかし，透析後，糖尿病患者では tilting によって血圧が有意に低下し，MCVも臥位時の30%まで減少し，透析前や非糖尿病群の減少度の約3倍と大であった。（文献25より引用）

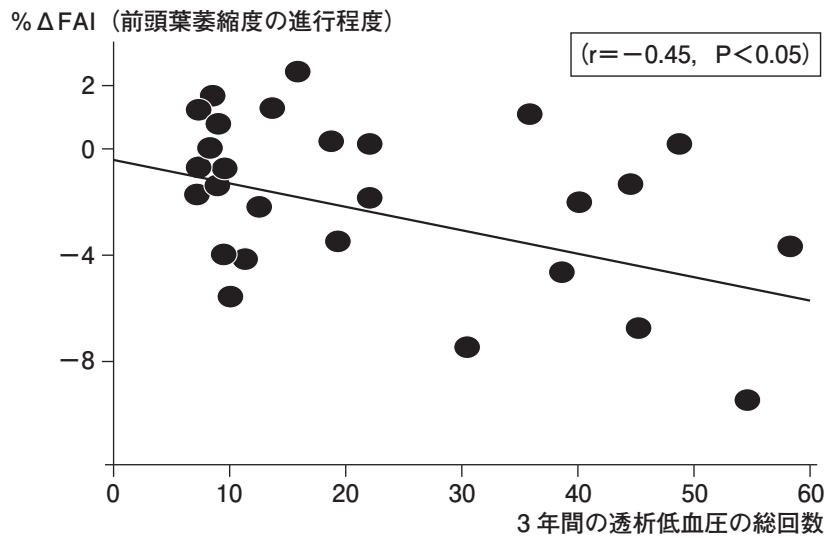


図6 脳萎縮（前頭葉萎縮）の進行と透析低血圧発作

同一患者でMRIを3年の間で2回検査し，脳の萎縮度を計測した。その結果，前頭葉の萎縮が進行したこと，その萎縮度とその間の総透析における透析低血圧の総回数に相関関係が認められた。（文献27より引用）

起立性低血圧は糖尿病患者で頻度が高く，透析後に発生することが多い。我々は，tilting test（45度，5分間）を行って，受動起立負荷に伴うMCVの変動を糖尿病患者と非糖尿病患者で比較検討した。その結果，透析前は両群とも tilting に伴う血圧低下はみられず，MCV減少度はともに約10%と差はなかった。しかし，透析後，糖尿病患者では tilting で血圧が有意に低下しMCVも臥位時の30%まで減少し，透析前や非糖尿病群の減少度の約3倍と大であった（図5）²⁵。糖尿病患者では起立時，特に，透析後に起立性低血圧

が生じ，それに伴って著しい脳血流量減少をきたして虚血性脳障害を発症する可能性が示唆された。

透析患者では健常者にくらべて脳の萎縮が高度で進行が速い²⁶。Mizumasaら²⁷は，透析患者の脳萎縮について，同一患者で3年間をにおいて同一MRIで経過観察し，前頭葉萎縮が有意に進行したこと，その進行度が3年間の全透析時の透析低血圧（30分間でSBP 50 mmHg以上の低下）の回数と正相関（図6）し，同時に，ラクナ梗塞数の増加とも相関したことを報告した。透析低血圧が繰り返すことで慢性的な脳虚血障

害を惹起し、それが脳萎縮という形態学的変化や脳機能障害の原因になっている可能性がある。

Shoji ら²⁸⁾は、HD 患者 1,244 例を 2 年間観察し、透析中の急激な血圧低下 (SBP 30 mmHg 以上) と透析終了後の起立性低血圧が生命予後不良の有意な危険因子であったと報告した。高齢者、糖尿病患者、動脈硬化症が高度な例の増加が著しく、透析低血圧や起立性低血圧が発現しやすく、発症すれば重要臓器の虚血障害を惹起する可能性が高い。これらの患者では、過度に低い DW 設定や過大な限外ろ過量をかけることは危険で、限外ろ過量を小さく緩徐に時間をかけた透析をこころがけるべきである。

8 透析低血圧の原因と対策

① 過大な限外ろ過量

透析低血圧の原因として最も頻度が高いのは過大な限外ろ過量である。Plasma refilling rate を超えた限外ろ過量をかけると循環血液量が減少して血圧が低下する。塩分摂取量を抑えて透析間体重増加を小さくし、時間当たり限外ろ過量を少なくして十分な透析時間を確保する。

② 急速な DW 達成

DW 達成には十分な期間をかけることが重要である。DW 達成と血圧低下の経過に時間的なずれがあること (lag phenomenon) に注意しなければならない。K/DOQI ガイドライン⁸⁾では、最大除水速度 15 ml/kg/時以下を推奨している。DW の下方設定は透析低血圧、特に、透析後半から透析終了時の血圧低下の原因となる。透析時間の延長、DW 達成までの期間に余裕をもたせた緩徐な体液量是正を心がける。また、DW 達成を急ぐ余り低血圧発作の防止目的で高 Na 透析法を適用することがある。高 Na 透析では透析間体重増加が大きくなるので安易な適用は避けるべきで、限外ろ過量を減らして透析時間の延長を優先すべきである。

③ 低アルブミン血症

高度の低アルブミン血症では、膠質浸透圧が低下して plasma refilling が抑制され低血圧を惹起しやすくなる。

④ 心機能低下

説明困難な急激な血圧低下では、心筋梗塞や不整脈など重篤な心血管合併症を鑑別することが重要である。心電図によって心筋虚血障害や不整脈を鑑別できる。

心機能低下例では、透析開始直後および除水操作によって血圧が容易に低下する。冠動脈疾患の有無や心機能障害について循環器医に相談すべきである。

⑤ 自律神経機能障害

循環を制御する自律神経機能障害は透析低血圧の成り因として重要で、特に、糖尿病患者で顕著である。起立試験やバルサルバ試験などで評価し、厳格な DW 設定を避け、昇圧薬の予防投与を試みる。昇圧薬としては、メチル硫酸アメリニウム (リズミック[®]) やミドドリン塩酸塩 (メトリジン[®]) があり、ドロキシドパ (ドプスカプセル[®]) は昇圧薬ではないが、中枢神経系に作用して低血圧時のフラフラ感、めまい、倦怠感などの改善効果がある²⁹⁾。

透析低血圧の発症時には生理食塩液の補液、ドーパミンやエチレフリン (エホチール[®]) などの静注が有効である。しかしながら、透析低血圧発作の原因を考慮せず、予防策を講ぜず、これらの昇圧薬を投与して漫然と対処することは問題である。

⑥ その他

透析液温が高温の場合、貧血、透析中の食事摂取、薬剤 (メシル酸ナファモスタット、ACE 阻害剤など) によるアナフィラキシーショック、透析膜によるいわゆる first use 症候群、滅菌に用いられる EOG アレルギン、アセテート透析液なども原因として重要である。

Nicholas ら³⁰⁾は、低温透析の効果についてメタアナリシス (論文 22 件、症例数 408 例) した結果、透析液温が 34.0~35.5°C の低温透析群にくらべ、透析液温が 36.5~38.5°C の対照透析液群では透析低血圧の発生頻度が 7.1 倍と高く、透析後の平均血圧が低温透析液群で 11.3 mmHg 高かったと報告した。透析低血圧の発生予防策として低温透析液使用も考慮されるべきかもしれない。

血液ろ過透析法では施行中の血圧低下の発生率が低下する。置換液量が 4~6 L と少量の HDF でも血圧が安定する症例も報告されている。

おわりに

以上、慢性 HD 患者における血圧管理について概説した。優秀な降圧薬が使用可能な現在でも、高血圧治療の原則は体液量過剰の是正である。降圧薬の選択について、欧米とわが国では姿勢が異なり、RAS 阻害薬の位置づけに差がある。透析患者の低血圧で重要な

のは、急激な血圧低下をきたす透析低血圧や起立性低血圧が危険で、特に、発作時には中枢神経系に虚血性障害を惹起する可能性があることを強調した。

薬剤の情報は欧米の文献を参考にしたので投与量がわが国と異なることに注意してほしい。

文 献

- 1) Vertes V, Cangiano JL, Berman LB, et al. : Hypertension in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1969; 280 : 978-981.
- 2) Moriya H, Oka M, Maesato K, et al. : Weekly averaged blood pressure is more important than a single-point blood pressure measurement in the risk stratification of dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 : 416-422.
- 3) 平方秀樹, 新田孝作, 稲葉雅章, 他; ガイドライン作成小委員会 : 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 2011; 44 : 339-425.
- 4) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. : "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54 : 561-569.
- 5) Robinson BM, Tong L, Zhang J, et al. : Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients : results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2012; 82 : 570-580.
- 6) Ok E, Ascì G, Chazot C, et al. : Controversies and problems of volume control and hypertension in haemodialysis. *Lancet* 2016; 388 : 285-293.
- 7) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. : Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49 : 1379-1385.
- 8) K/DOQI Workgroup : K/DOQI clinical practice guideline for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(Suppl 3) : S1-153.
- 9) Tomita J, Kimura G, Inoue T, et al. : Role of systolic blood pressure in determining prognosis of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 : 405-412.
- 10) Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. : Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009; 373 : 1009-1015.
- 11) Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, et al. : Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP) : A randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53 : 500-507.
- 12) 新里高弘, 佐中 孜, 菊池健次郎, 他 : わが国の慢性透析療法の現況 (1999年12月31日現在). *透析会誌* 2001; 34 : 1-33.
- 13) Foley RN, Herzog CA, Collins AJ; United States renal Data System : Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients : USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62 : 1784-1790.
- 14) Georgianos PI, Agarwal R : Pharmacotherapy of hypertension in chronic dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol ePress* doi: 10.2215/CJN.00870116.
- 15) Zannad F, Kessler M, Lehert P, et al. : Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease : Results of a randomized trial of fasinopril and implications for future study. *Kidney Int* 2006; 70 : 1318-1324.
- 16) Iseki K, Arima H, Kohaguro K, et al.; Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS (OCTOPUS) Group : Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term hemodialysis : a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 : 1579-1589.
- 17) Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, et al. : Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or Lisinopril : A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 : 672-681.
- 18) Takahashi A, Takase H, Toriyama T, et al. : Candesartan, an angiotensin type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis - a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 : 2507-2512.
- 19) Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, et al. : Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis : An open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 : 501-506.
- 20) Tai DJ, Lim TW, James MT, et al. : Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis : a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 : 623-630.
- 21) Tapel M, Hopfenmueller W, Scholze A, et al. : Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 3605-3612.
- 22) Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. : Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy : A prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 : 1438-1444.
- 23) Nakao K, Makino H, Morita S, et al. : β -blocker prescription and outcomes in hemodialysis patients from the Japan Dialysis Outcomes and Practice Study. *Nephron Clin Pract* 2009; 113 : c132-c139.
- 24) Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, et al. : Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *New Engl J M* 1974; 290 : 650-653.
- 25) Ishida I, Hirakata H, Sugimori H, et al. : Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 : 1096-1104.
- 26) Yoshimitsu T, Hirakata H, Fujii K, et al. : Cerebral ischemia as a causative mechanism for rapid progression of brain atrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 53 :

- 445-451.
- 27) Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, et al. : Dialysis-related hypotension as a cause for progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients : a 3-year prospective study. *Nephron* 2004; 97 : c23-c30.
- 28) Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, et al. : Hemodialysis-associated hypotension as an independent factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66 : 1212-1220.
- 29) Fujisaki K, Kanai H, Hirakata H, et al. : Midodrine hydrochloride and L-threo-3, 4-dihydroxy-Phenylserine preserve cerebral blood flow in hemodialysis patients with orthostatic hypotension. *Ther Apher Dial* 2007; 11 : 49-55.
- 30) Nicholas M, McIntyre CW : A systemic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 : 1883-1898.