

ガイドラインから読む透析関連低血圧の病態と治療

椿原美治

大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学寄附講座

key words : 透析関連低血圧, ガイドライン, 心疾患, 塩分制限, 薬物療法

要 旨

日本透析医学会が作成した「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」に「血圧異常」が取りあげられた。ここでは単に透析低血圧のみならず、常時低血圧や透析後の起立性低血圧をも含めた“透析関連低血圧”の病態と治療に関して、日常診療に即した提言がなされている。特に重要なものが、治療介入の可能な心疾患の診断・治療である。また様々な透析方法の選択も可能であり、交感神経異常を呈する患者には薬物療法も有効である。

はじめに

長期透析患者の増加に加え、透析患者の高齢化や糖尿病透析患者など多くの合併症を有する症例が増加し、これらの患者に対し、いかに安全な透析療法を供給し、患者のQOL・ADL、さらには生命予後を保持するかが、大きな課題となっている。

透析患者の合併症として頻度の高い透析関連低血圧は、透析医療従事者にとって最も関心の高い合併症であり、透析中に著しく血圧が低下する透析低血圧だけでなく、透析後にみられる起立性低血圧や常時低血圧についても高い関心が寄せられている。

本稿では、2011年に日本透析医学会から出された「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」¹⁾(以下、わが国のガイドライン)の第2章に取り上げられた「血圧異常」のうち、

主に透析関連低血圧の病態と治療に関して概説する。

1 透析患者の降圧目標値は？

保存期腎不全患者の血圧管理については、降圧目標値が低ければ低いほど、腎不全の進行抑制にも心・血管合併症の予防にも有効であることが報告されている。我が国の高血圧学会のガイドライン (JHS 2009) では、慢性腎臓病の降圧目標値は130/80 mmHg未満とされ、さらに尿蛋白が1g/日以上の場合には、125/75 mmHg以下が推奨されている。

一方、透析患者の降圧目標値に関するエビデンスは少ないが、2002年の英国のガイドラインでは、透析前は140/90 mmHg以下、透析後は130/80 mmHg以下とされた²⁾。2005年に発表された米国KDOQIのガイドラインでも同様の値が記載されたが、特に透析後の目標値の設定は、透析中の低血圧発作が頻発するなどの点から無理があり (図1)³⁾、2006年には目標値は撤廃された。以後のいずれのガイドラインにおいても、目標値は設定されておらず、2009年には英国のガイドラインでも目標値は撤廃された。

一方、2011年のわが国のガイドラインでは、心機能低下などの合併症の無い、安定した維持透析患者では、週初めの透析前血圧を140/90 mmHg未満とすることを推奨している¹⁾。またこれを達成するためには、適正なドライウェイト (DW) の設定や、透析間の体重増加の抑制を求めるとともに、達成困難な症例には降圧薬治療を推奨している。これは、我が国の透析患

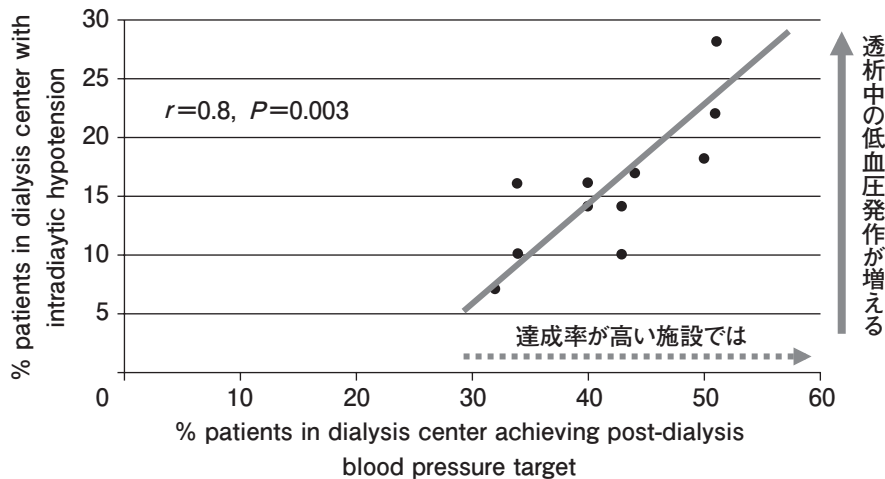


図1 各透析施設におけるHD後のガイドライン目標血圧達成率と透析中の低血圧発作発症患者の割合との関係 (文献3より)

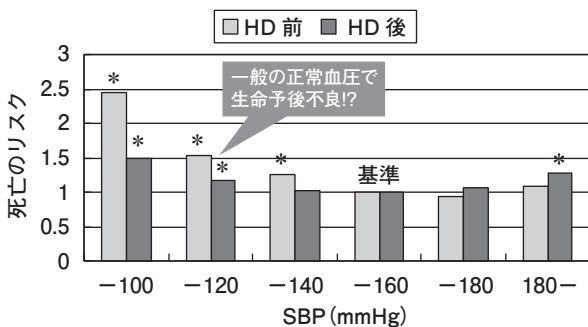


図2 HD前後の収縮期血圧が1年生存に及ぼすリスク (日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の実状 (2001年12月31日現在) より一部改変)

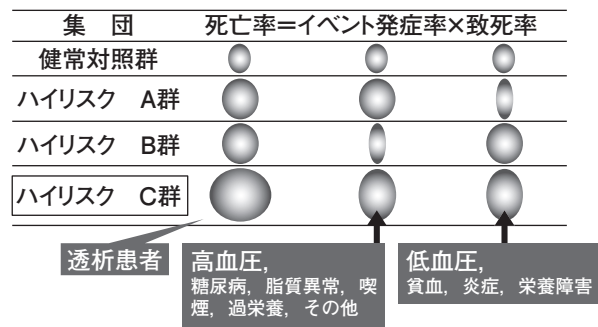


図3 透析患者における心血管系死亡リスクの上昇 (文献5より一部改変)

者のデータから、同一の血圧であれば、降圧薬使用例の生命予後が非投与例より勝っているというエビデンス⁴⁾に基づいている。

一方、透析患者における疫学的検討では、透析前では収縮期血圧が低いほど生命予後が悪いこと、透析後では血圧が低くても高くても生命予後が悪いこと (U字現象) (図2) など、非透析患者ときわめて異なる病態を示す事が、国内外を問わず報告されている。

すなわち、透析患者の血圧管理を考えるさいには、高血圧だけでなく低血圧も含めた“血圧異常”として考える必要がある。

2 非透析患者と異なる透析患者の血圧管理

透析患者の血圧管理を考えるうえで最も重要な事は、血圧の最大の規定要因である体液量の変動である。残腎機能の廃絶した週3回の透析患者では、否応なく、摂取塩分・水分によって体液が増加し、これに伴って

血圧上昇をきたす。また、この過剰に貯留した体液を数時間の透析で除去する必要がある、これに伴って、透析低血圧を招く。またこのような病態を繰り返す透析患者の背景が著しく変化し、高齢化や糖尿病性腎症など、すでに動脈硬化の進行した患者が急増している。

Shoji, Nishizawaらは、一般に死亡率はイベント発症率×致死率で決定されるとの観点から (図3)、動脈硬化が軽度で心・血管系イベントを発症していない患者には、高血圧を始めとした動脈硬化のリスクを排除することが重要であり、すでに何らかのイベントを発症している患者には、低血圧や貧血、炎症、栄養障害などの致死率に関する要因の予防・治療が重要であるとの仮説を、様々なエビデンスから提唱している⁵⁾。また血圧以外に、コレステロール値、BMIなども非透析患者とは対照的に、低値であるほうが致死率が高いという reverse epidemiology の原因も、死亡リスクの高いイベント発症者では、すでに栄養障害を併発している事が多く、これら栄養状態の指標が低いほど、

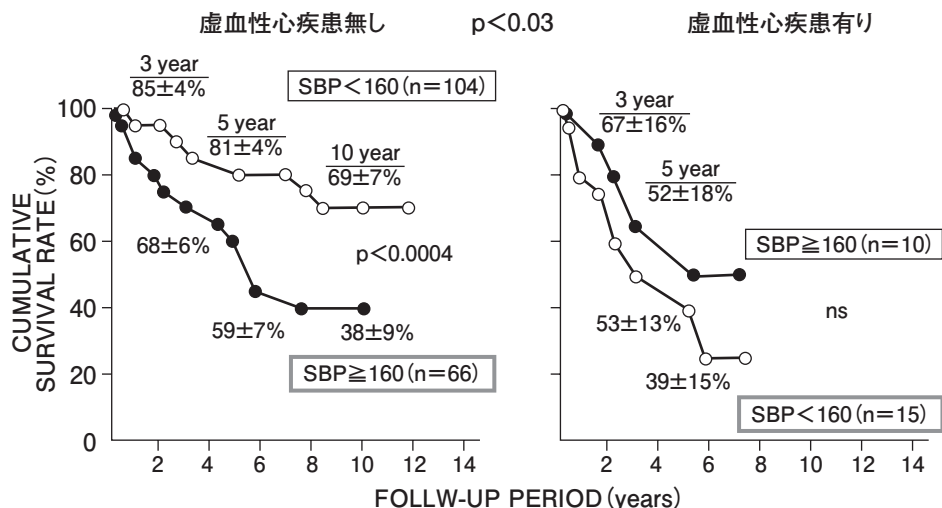


図4 虚血性心疾患をすでに有する患者と、有しない患者の生存に及ぼす透析前収縮期血圧の影響 (文献6より)

致死率が高くなるためであると説明している。

Kimura とも、虚血性心疾患を有しない患者では、透析前収縮期血圧が 160 mmHg 以上では生命予後が不良であるが、すでに虚血性心疾患を有する患者では、160 mmHg 未満のほうが逆に生命予後が不良であると報告しており (図4)⁶⁾、この仮説を支持するものである。

3 生命予後に影響を与える“透析関連低血圧”

低血圧に関して、わが国のガイドラインの大きな特徴は、透析中に発作的に生じる“透析低血圧”のみならず、“常時低血圧”、透析後の“起立性低血圧”を含めた“透析関連低血圧”と記載している点である。スタッフの視点からは、透析中の低血圧発作に重点が置

かれがちであるが、患者の視点からは、透析終了後の ADL や QOL を考えると、むしろ非透析時の低血圧が重要である。

我々が 1,381 名の透析患者を対象に、1999 年から 2 年間フォローアップした中之島 Study において⁷⁾、透析中の最低血圧や透析終了後 10 分以内の立位において、収縮期血圧が透析前にくらべ約 30 mmHg ほど低下すること (図5)、生存者に比べて死亡者の収縮期血圧が透析中および透析後の起立時に有意に低く (図6)、拡張期血圧はすべての時点において有意に低いこと (図7)、透析患者の 2 年生存に関する危険因子のロジスティック解析では、透析中最低血圧と透析後起立時血圧降下度が有意に死亡リスクと関連していることが明らかとなった (表1)。また、透析中の最低

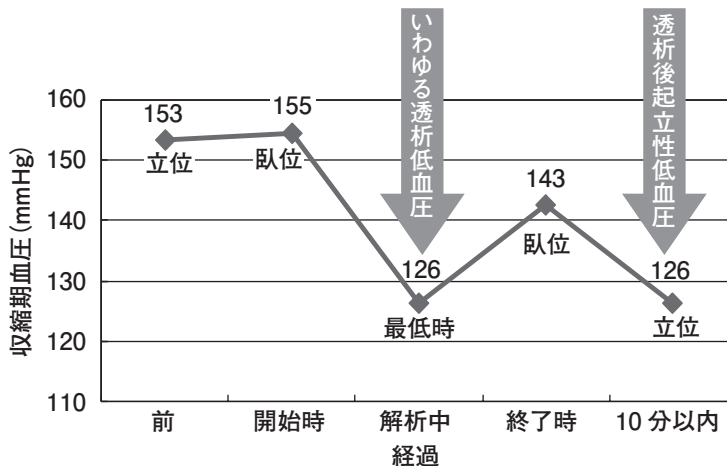


図5 透析経過と収縮期血圧の変動 (N=1,228) (文献7より)

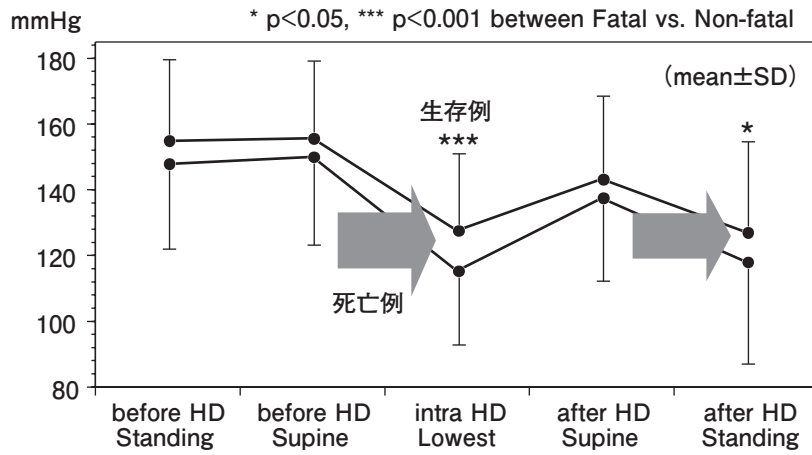


図6 透析室における収縮期血圧と2年生存との関連

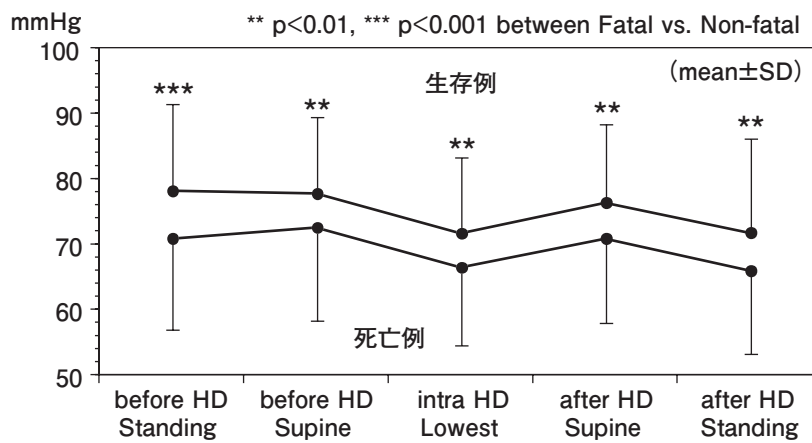


図7 透析室における拡張期血圧と2年生存との関連

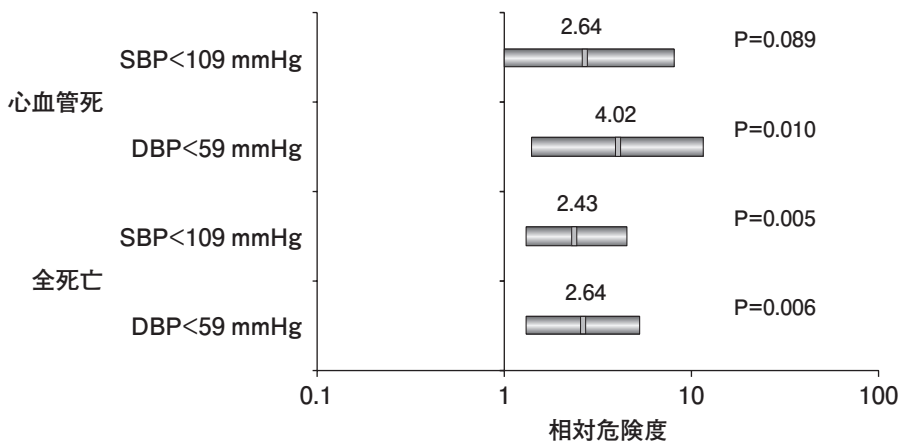


図8 透析中最低血圧と5年死亡のリスク

Multivariable logistic regression analysis. Adjusted for age, sex, DM, serum creatinine before HD, and body weight after HD, and ultrafiltration per BW.

血圧と5年死亡のリスクを検討したところ、血圧が110/60 mmHg未満まで低下する群は、全死亡および心・血管死のリスクが有意に高いことも確認した(図8).

これらのエビデンスがわが国のガイドラインに採用され、“透析関連低血圧”は生命予後の危険因子である事が、ステートメントに明記された。

表 1 透析患者の2年生存に関する危険因子
(ロジスティックモデル)

	odd ratio (95% CI)	p value
年齢 (+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 (収縮期血圧, 10 mmHg)	0.79 (0.64-0.98)	0.030
透析後起立時血圧降下度 (収縮期血圧, 10 mmHg)	0.82 (0.67-0.99)	0.048

文献 7 より。

4 透析関連低血圧の病態と治療

このように透析患者の背景が多様化する中で、“透析関連低血圧”の原因や病態を正しく把握し、治療に当たる必要がある。

4-1 常時低血圧の病態と予防・治療

透析にかかわらず常に低血圧を呈する常時低血圧例も増加している。従来は長期透析患者に多くみられたが、最近では心不全に伴う症例が増加している。もちろん不適当な DW の設定が原因となっている事もあり、再評価を要する。特に若年で、透析導入直後には尿毒症の改善に伴い食欲が増加し、DW が急激に増加

する事があり、きめ細かい設定を要する。

最も厄介であり、予後不良であるのが心不全による常時低血圧である。しかし中には、介入可能な冠動脈病変を伴う場合もあり、心不全の管理とともに、循環器医にコンサルトすることが重要である。またバスキュラーアクセスを動脈表在化や長期留置カテーテルへの変更を要したり、腹膜透析への変更を要する事もある。

4-2 透析低血圧の病態

透析低血圧とは、透析中に、主に除水に伴い、急激に血圧が低下する症候群である。除水とともに徐々に血圧が低下する事は理解できるが、一般には急激な血圧低下を呈する。この理由として、従来からアデノシン仮説、逆説的反射性血管収縮障害仮説、一酸化窒素仮説、インターロイキン仮説などが提唱されているが、最近では冠動脈疾患の存在が重視されている。

2011 年日本透析医学会の統計では、すでに心筋梗塞の既往患者が全体の 9.0% を占めている。Joki らは、透析導入 1 カ月以内の透析患者 24 例に選択的冠動脈造影 (CAG) を実施したところ、75% 狭窄以上の冠動脈疾患が全体の 62.5% (15 例) にみられ、さらに有症状者では 72.7%、無症状者でも 53.8% に認められたことを報告している⁸⁾。しかも、冠動脈疾患が認

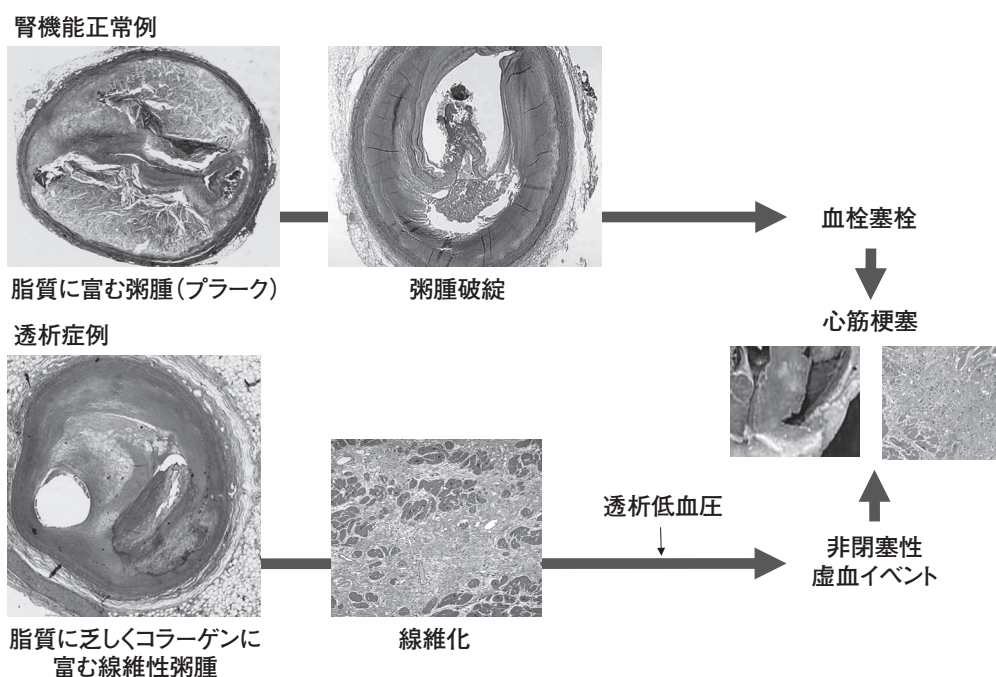


図 9 透析患者の心筋梗塞のメカニズム (仮説)
(文献 9 より)

められた患者のうち73.3%が、複数の冠動脈が狭窄している多枝病変であったこと、CAG前の心電図を含めた一般臨床検査では、冠動脈狭窄の有無を判断できていなかったことも報告している。

通常の急性心筋梗塞は、脂質に富む内膜の粥腫（プラーク）が血圧の上昇などに伴い破綻し、これが血栓を形成して発症する。一方透析患者の冠動脈病変は、メンケベルグ型の中膜石灰化や線維化に伴う狭窄病変が多い。このように、狭窄により減少している冠動脈血流が、除水により多少でもさらに減少すると、急激な心拍出力の低下、すなわち血圧低下に繋がると考えられる。

また透析患者の心筋梗塞（心筋壊死）発現のメカニズムとして、透析関連低血圧、特に冠動脈血流に関与する拡張期血圧の低下に伴い非閉塞性の虚血イベントが直接、あるいは間接的に関与していると考えられている（図9）⁹⁾。したがって、透析低血圧を呈する患者では、冠動脈病変の存在を疑い、循環器医への紹介を行うべきである。

4-3 透析低血圧の予防・治療

過去に様々なガイドラインや総説などで透析低血圧の予防・治療法が提唱されている。冠動脈疾患などの合併症を除外したうえで、エビデンスに基づく様々な方法が推奨されており、これらを表2に列記した。最も重要なのは、透析低血圧の最大の要因である透析間体重増加の抑制、長時間透析による透析時間当たりの除水量の減量である。低温透析液、高Na透析液、無

酢酸透析液、透析液の清浄化、腎性貧血の改善、透析・除水方法の変更、運動療法、昇圧薬の使用などが推奨されている。

(1) 透析間体重増加の抑制・透析時間当たりの除水量の減量

透析低血圧の最大の要因は除水であり、時間当たりの除水量を減らすことが最も重要な予防法となる。十分な摂食を行っている限り透析間体重増加を抑制することは困難な場合が多いが、日本透析医学会の統計でも1年生存率では透析間体重増加率6%以上、6年生存率では4%以上で有意に不良であることが報告されており、長期生命予後の観点からも厳密な制限が必要である。体重が増加した場合、残腎機能のある患者では、長時間作用型ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬を併用することで、体重増加を抑制するという方法を行うこともある。

透析時間に関しては、4時間透析に比べ5時間透析では、頭痛や嘔気、寒気、背部痛、かゆみなどの愁訴は有意に増加するが、透析低血圧、透析後の起立性低血圧が有意に改善すること、透析時間が長いほど予後が良いことが実証されている。

また、除水に伴う血液濃縮によりヘマトクリット(Ht)値がある値になると血圧が低下することが明らかかな患者に対しては、クリットラインモニターで、Ht値が設定した値以上（血漿減少）になればいったん除水を中止し、Ht値が低下したら除水を再開して、時間をかけてドライウエイトまで透析を行うこともある。

表2 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）
- 目標体重の見直し
- 適正な腎性貧血治療
- 合併症の治療（心疾患以外では、炎症性疾患・内分泌疾患など）
- 透析不足の是正
- 体液バランスの保持（透析中の補液など）
- 透析液の清浄化
- 重曹透析（無酢酸透析も考慮）、適正Na濃度透析液
- 低温透析液の使用
- 交感神経刺激薬（静注・経口薬剤）
- アシドーシスの改善
- 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、PD併用など）
- 残腎機能保持患者ではループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の併用
- 運動療法

(2) 低温透析

透析中は代謝が亢進するため、非透析時と比べエネルギー消費量（発熱量）が増加し、血管が拡張し血圧低下の原因となるといわれている。低温透析（透析液温度：35.0～35.5℃）とコントロール（透析液温度：36.5～38.5℃）を比較したメタ解析において、低温透析では、透析低血圧の頻度が有意に抑制されることが報告されている¹⁰⁾。しかし、現実には、35.5℃の透析液温度を設定すると寒気を訴える患者が多く、患者個々に応じた透析温度を設定考慮する必要がある。

(3) 透析・除水方法の変更

近年、血液透析（HD）と比べ血液濾過（HF）や血液濾過透析（HDF）のほうが透析低血圧の予防に有効であることが報告された。また、2010年より、PD（腹膜透析）と週1回のHDの併用が保険で認められている。通常の透析では対応困難な透析低血圧を呈する患者には、HF、HDFやPDなどの透析方法の変更を検討することも必要である。

(4) 運動療法

透析低血圧を呈する患者8名に、非透析日に軽いジョギングを7カ月続けたところ、透析中の血圧低下が有意に減少した事が報告されている。軽い運動を行うことにより、自律神経機能が改善し透析低血圧を防ぐことも検討すべきである。

(5) エリスロポエチンの至適投与

貧血状態は、血管を拡張し低血圧になることが報告されている。エリスロポエチンの至適投与は、血液中のヘモグロビンの至適濃度を維持することにより、貧血の改善を介して低血圧を予防すると考えられる。

(6) 昇圧薬の使用

透析中に血圧低下予防薬（昇圧薬）を使用することも有効である。血圧低下予防薬（昇圧薬）として、静注薬では、エチレフリンやノルアドレナリン製剤などの使用が、経口薬ではノルアドレナリンの分解を抑制するアメジウムメチル硫酸塩（リズミック[®]）の単独使用や、ノルアドレナリンの前駆体であるドロキシドパ（ドプス[®]）との併用も透析低血圧の治療に有用との報告がある。

4-4 透析後の起立性低血圧の病態

透析低血圧と同様に、透析後の起立性低血圧も、透析患者のQOL・ADLおよび生命予後に影響をあたえる。起立性低血圧症状の有症状患者と無症状患者に透析終了直後に起立試験を行うと、起立性低血圧の有症状患者は無症状患者に比べ、拡張期血圧および心拍数が有意に低く、起立後の血漿ノルアドレナリン濃度の上昇が認められないことが報告されており（**図10**）、交感神経機能低下や拡張期血圧の低下による冠動脈への血流低下を介し、心・血管系のイベントを発症する可能性が高いことが示唆される。

透析間の体重増加が大きい患者では、透析時間あた

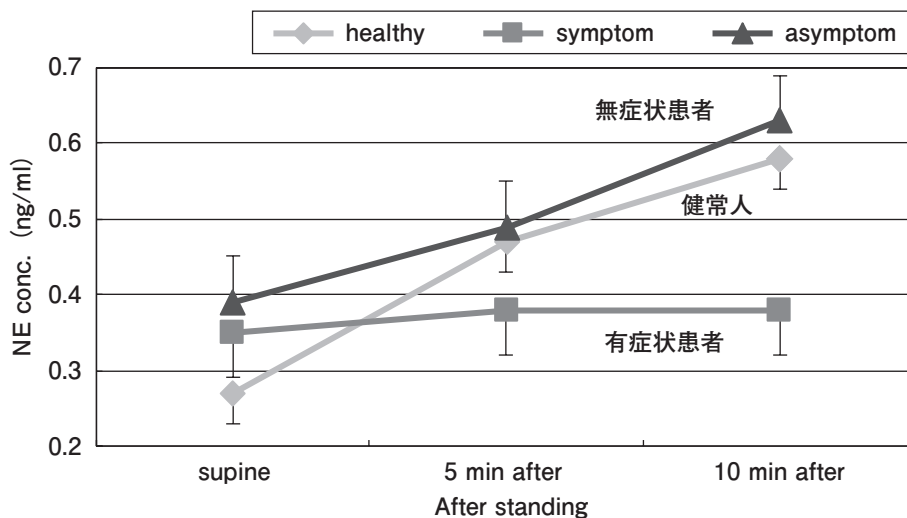


図10 透析終了直後の起立試験における起立性低血圧症状の有無と血漿 norepinephrine (NE) 濃度の変動の関連

りの除水量を多くしなければならないケースもあり、透析後の起立性低血圧を惹起しやすい。また、透析後はHt値が過度に上昇していることも多く、透析後6時間経っても高値のまま推移していることが少なからずある。このような状況では、血管が閉塞して脳梗塞や心筋梗塞が惹起されやすくなることは容易に想像できる。

4-5 透析後の起立性低血圧の予防・治療

透析後の起立性低血圧の存在を把握するために、透析終了後、立位で血圧を測定することが有用である。高齢者や糖尿病を基礎疾患として持つ透析患者では、収縮時血圧が100 mmHgくらいに低下しても起立性低血圧の自覚症状に乏しく、そのまま帰宅すると途中で突然倒れることもあるため、透析後の立位で血圧を測り、臥位での測定値と比べ血圧が下がっていれば休憩をして帰るなどの方法を取ることが重要である。

ドプス[®]は、透析1時間前の経口投与で血漿ノルアドレナリン濃度を投与後36時間にわたって持続させるほか、透析直後の起立時における血圧低下や透析後、翌日、翌々日の起立性低血圧の自覚症状をみた全般改善度を改善することが報告されている¹¹⁾。さらに、投与期間が長期になるほど全般改善度が高くなることから¹²⁾、透析後の起立性低血圧の自覚症状改善薬として長期間服用することも有用である。

おわりに

以上、透析患者の血圧管理、特に生命予後に関連する透析関連低血圧について紹介をした。透析関連低血圧では適切な予防と治療を行うことにより、患者のQOL・ADLの向上を図ることが重要である。

文 献

- 1) 社団法人日本透析医学会：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, 44(5): 337-425, 2011.
- 2) Renal Association Standards. Treatment of Adults and Children with Renal Failure Standards and Audit Measures, 3rd edn, 2002.
- 3) Davenport A, Cox C, Thuraisingham R: Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. *Kidney Int*, 73(6): 759-764, 2008.
- 4) Iseki K, Shoji T, Nakai S, et al.: Higher survival of chronic hemodialysis patients on antihypertensive drugs. *Nephron Clin Pract*, 113: c183-c190, 2009.
- 5) Shoji T, Nishizawa Y: Chronic Kidney Disease as a Metabolic Syndrome with Malnutrition—Need for Strict Control of Risk Factors. *Intern Med*, 44: 179-187, 2005.
- 6) Kimura G, Tomita J, Nakamura S, et al.: Interaction between hypertension and other cardiovascular risk factors in survival of hemodialyzed patients. *Am J Hypertens*, 9: 1006-1012, 1996.
- 7) Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, et al.: Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 66: 1212-1220, 2004.
- 8) Joki N, Hase H, Nakamura R, et al.: Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 12(4): 718-723, 1997.
- 9) 原誠一郎, 藤元昭一, 浅田祐士郎, 他: 剖検例からみた透析患者の心筋梗塞の特徴—第48回日本透析医学会シンポジウムより—。透析会誌, 37: 192-194, 2004.
- 10) Selby NM, McIntyre CW: A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant*, 21(7): 1883-1898, 2006.
- 11) 越川昭三, 秋澤忠男, 飯田喜俊, 他: 透析患者の起立性低血圧症状に対するL-threo-DOPSの臨床効果—多施設共同二重盲検比較法による第3相試験—。透析会誌, 3: 941, 1997.
- 12) 椿原美治, 越川昭三, 飯田喜俊, 他: 慢性透析患者の起立性低血圧に対するL-DOPS(ドロキシドパ)の長期投与試験。腎と透析, 43: 571-583, 1997.