

## 維持透析患者にみられる持続性低血圧症に関する臨床的研究

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

橋 本 雅 善

CLINICAL STUDY OF CHRONIC HYPOTENSION IN  
PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

MASAYOSHI HASHIMOTO

Department of Urology, Nara Medical University

Received March 31, 1989

*Summary:* From the viewpoint of rehabilitation and quality of life, persistent (chronic) hypotension has been focused on as a serious complication of maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure.

In this study, 32 hemodialysed patients were categorized into three groups according to their blood pressure as follows, hypertensive (n=5), normotensive (n=14) and hypotensive patients (n=13). To elucidate some etiologic factors responsible for the pathogenesis of chronic hypotension, a variety of the factors regulating blood pressure, such as plasma renin activity, plasma levels of angiotensin II, aldosterone, noradrenaline,  $\alpha$ -human atrial natriuretic peptide (h-ANP) and sodium content in erythrocyte, were investigated. In addition, Valsalva index was measured as a parameter indicative of baroreflex sensitivity in the autonomic nervous system.

The conclusions confirmed in this study were as follows:

- 1) The renin-angiotensin-aldosterone system might not participate in the pathogenesis of chronic hypotension.
- 2) No evidence could be found to support the hypothesis that h-ANP would be one of the etiologic factors in the development of chronic hypotension.
- 3) An impaired baroreflex sensitivity was closely linked with the pathogenesis of this clinical entity.
- 4) As an another important factor, a down regulation between noradrenaline and peripheral vessel was strongly suggested.

## Index Terms

autonomic nervous system, chronic hypotension, down regulation, h-ANP, valsalva index

## 緒 言

透析技術の進歩に伴い、維持透析患者の予後は飛躍的な向上を遂げたが、心血管系合併症は、長期生存例、導入期症例を問わず、死亡原因の約33%を占め、依然と

して慢性腎不全患者における最も重大な臨床課題の一つである。透析患者にみられる心血管系合併症の中でも、器質的疾患、ことに心疾患、体液量の減少、貧血などを除外しても、なおかつ収縮期血圧が100 mmHg以下で日常生活に支障をきたす病態は、持続性低血圧症もしくは

は常時低血圧症<sup>2)3)</sup>と称せられ、透析患者に特有の独立した臨床疾患として、透析中のみ低血圧を呈する病態とは区別して解釈されている。本症はすでに1974年 Kersh et al.<sup>4)</sup>により報告されていたが、心血管系合併症の中では、Shy-Drager 氏病のごとき致死的経過をとることは極めて希なこともあり、これまで余り注目されていなかった。しかしながら最近では長期生存例の社会復帰妨害因子として、またシャント管理上の問題点として無視しえない合併症の一つとなっており、最近の報告<sup>5)</sup>では、導入期0%、2年後7.0%、4年後15.8%、7年後16.7%と透析年数とともに、発症頻度が増加することも指摘され、今後長期生存例の増加に伴って、頻度においても無視できない合併症の一つとなることが予想される。さらに導入期に既に多発性末梢神経障害<sup>6)7)</sup>を有している糖尿病性腎症の増加が目立つ現況を考えると、今後、比較的透析初期においても、より重症型の本合併症が増加するものと考えられ、その病態解明は、維持透析患者の予後向上に直結する極めて重要な臨床課題であると認識される。

本研究では慢性糸球体腎炎を原疾患とする維持透析患者において、本合併症を有する13例を対象として心ポンプ機能以外の諸因子について臨床的に検討し、本症の発生機序に関する興味ある知見を得たので報告する。

## 対象症例と研究方法

### 1) 対象症例

対象症例は透析条件などの諸種の背景因子を一定にするため、奈良県立医科大学泌尿器科関連透析病院である翠悠会本宮医院にて維持透析施行中の患者193例中、血液透析年数1年以上の比較的安定した維持透析患者で、また、そのうち糖尿病および心エコー、心機図上明らか

な心不全所見などの認められる症例を除外した。さらに、高血圧症に対してアンギオテンシン変換酵素阻害剤およびβ-ブロッカー服用症例も除外した。したがって、研究対象症例は血液透析年数1年以上の比較的安定した維持透析患者32例で、慢性腎不全の原疾患は慢性糸球体腎炎が男性20例、女性10例、計30例、腎結石が女性2例の合計32例であり、年齢は男性例は31~81歳、平均47±12.9歳、女性は30~66歳、平均46±9.9歳であった。1ヵ月間の透析前収縮期血圧が100 mmHg以下の持続性低血圧を示す症例を低血圧群(13例)、収縮期血圧が140~100 mmHgを示す症例を正常血圧群(14例)、収縮期血圧が160 mmHg以上または拡張期血圧が95 mmHg以上を示す症例を高血圧群(5例)とし、比較検討した(Table 1)。各群での臨床像はTable 2のごとく、心胸比、ヘマトクリット、体重増加率および動脈硬化指数などに関しては、各群で差は認められなかった。血清Na値は、全例131~142 mEq/lの範囲にあり、低血圧群138±2.3 mEq/l、正常血圧群136±2.7 mEq/l、高血圧群136±1.6 mEq/lと各群間に差はみられず、血清K値も全例4.1~6.6 mEq/lの範囲にあり、低血圧群では5.1±0.6 mEq/lで他の2群との差はみられなかった。

### 2) 透析方法

全例、ホローファイバー型ダイアライザーを使用し、Na濃度136~140 mEq/lの重炭酸透析液にて週2~3回の透析を施行している。

### 3) 検体

血清および血漿は、非透析日早朝空腹時に15分間安静仰臥位後採血した血液を分離して得た。

### 4) 動脈硬化指数(Atherogenic index)

低血圧群13例、正常血圧群14例、高血圧群5例の総コ

Table 1. Subjects studied

Group	No. of cases	Sex		Age (Yrs.) Mean(range)	Duration of HD (Mos.) Mean(range)	Blood pressure (mmHg)			Etiology	
		M	F			SP Mean(range)	DP Mean(range)	MAP Mean(range)	CGN	Others
Hypertension	5	3	2	45±9 (34~58)	52±23 (24~74)	165±8.0 (157~178)	89±5.7 (81~96)	114±3.3 (109~117)	5	0
Normotension	14	7	7	44±9 (30~66)	68±34 (24~131)	124±10.6 (103~139)	71±8.9 (56~86)	89±8.9 (72~101)	13	1
Hypotension	13	10	3	51±14 (34~81)	74±37 (16~127)	88±8.5 (73~98)	52±6.9 (41~62)	64±7.1 (52~73)	12	1

HD: hemodialysis  
SP: systolic pressure  
DP: diastolic pressure

MAP: mean arterial pressure  
CGN: chronic glomerulonephritis  
Others: urolithiasis

Table 2. Clinical characteristics

Group	CTR (%) Mean(range)	Ht (%) Mean(range)	$\Delta$ BW (%)* Mean(range)	S-Na(mEq/l) Mean(range)	S-K(mEq/l) Mean(range)	S- $\beta_2$ MG (mg/dl) Mean(range)	Atherogenic index** Mean(range)
Hypertension	50 $\pm$ 2.0 (47~52)	25 $\pm$ 5.9 (19~32)	2.4 $\pm$ 1.1 (1.7~4.4)	136 $\pm$ 1.6 (135~139)	5.2 $\pm$ 0.3 (4.8~5.5)	44 $\pm$ 12 (30~60)	3.0 $\pm$ 1.0 (1.7~4.5)
Normotension	46 $\pm$ 4.5 (40~53)	23 $\pm$ 3.5 (17~29)	3.8 $\pm$ 2.1 (0.8~8.6)	136 $\pm$ 2.7 (131~140)	5.4 $\pm$ 0.7 (4.1~6.2)	38 $\pm$ 11 (25~66)	4.0 $\pm$ 1.8 (1.1~8.3)
Hypotension	47 $\pm$ 5.3 (41~61)	25 $\pm$ 4.4 (21~33)	3.0 $\pm$ 1.3 (1.3~5.0)	138 $\pm$ 2.3 (135~142)	5.1 $\pm$ 0.6 (4.5~6.6)	43 $\pm$ 12 (27~65)	3.7 $\pm$ 1.2 (1.8~5.7)

CTR: cardio-thoracic ratio \*  $\Delta$ BW=% weight gain from dry weight

Ht: hematocrit \*\* Atherogenic index =  $\frac{\text{LDL chol}}{\text{HDL chol}}$

コレステロール (T-ch mg/dl), 中性脂肪 (T.G. mg/dl), HDL コレステロール (HDL-ch mg/dl) を酵素法にて測定し, LDL-ch/HDL-ch を動脈硬化指数<sup>8)</sup>とした。

5) 血漿レニン活性 (ng/ml/hr), 血漿アルドステロン濃度 (pg/ml)

低血圧群13例, 正常血圧群14例, 高血圧群5例について RIA 法にて測定した。正常値は血漿レニン活性 0.5~2.0 ng/ml/hr, アルドステロン濃度 0~190 pg/ml であった。

6) 血漿アンジオテンシン II 濃度 (pg/ml)

低血圧群13例, 正常血圧群10例, 高血圧群5例について RIA 法にて測定した。正常値は 50 pg/ml 以下であった。

7) 血漿ノルアドレナリン濃度 (ng/ml)

低血圧群13例, 正常血圧群14例, 高血圧群5例について HPLC 法で測定した。正常値は 0.10~0.41 ng/ml であった。

8) 血漿ノルメタネフリン濃度 (pg/ml)

低血圧群13例, 正常血圧群14例, 高血圧群5例を対象として, ノルメタネフリンキット (ダイナボット社) を用い, RIA 二抗体法により測定した。正常値は 175 pg/ml 以下であった。

9) 赤血球内 Na 濃度 (mEq/l)

低血圧群13例, 正常血圧群10例, 高血圧群5例, 健常者11例のヘパリン採血した検体を等張 MgCl<sub>2</sub> (2.85 h/dl) で2回洗浄し, 分離剤入りのスピッツに入れ遠心分離後, 凍結溶血させ, 炎光光度法で測定した。正常値は 7.82 $\pm$ 1.40 mEq/l (n=11) であった。

10) 心房性 Na 利尿ペプチド (h-ANP) 濃度 (pg/ml)

低血圧群13例, 正常血圧群14例, 高血圧群5例を対象とし, 抗  $\alpha$ -hANP 血清は Peninsula 社, <sup>125</sup>I- $\alpha$ -hANP は Amersham 社製のものを用い, Fig. 1 の方法で測定

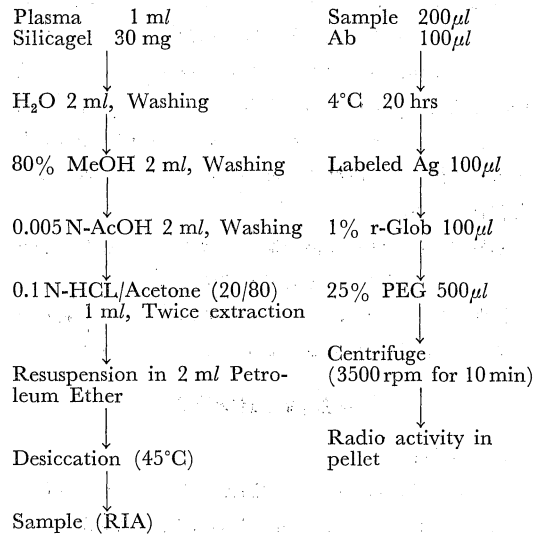


Fig. 1. Pretreatment of sample (plasma) and assay procedure of h-ANP.

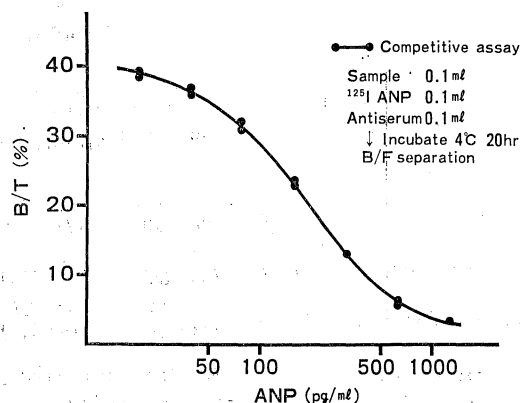


Fig. 2. h-ANP standard curve.

した。抗凝固剤として EDTA-2Na (0.1 g/ml), 蛋白分解酵素阻害剤としてトラジロールを用い、標準曲線は Fig. 2 のごとくであり、検出限界は 4 pg/ml, 参考値は 15~60 pg/ml (n=30) であった。B/F 分離は25%ポリエチレングリコールを用いて行った。

### 11) Valsalva 試験

低血圧群13例, 正常血圧群14例, 高血圧群5例を対象とし, 検査は, 非透析日に安静仰臥位後, 上体を約15度挙上し, 水銀柱に接続した tube の末端を口にくわえ, 15秒間 40 mmHg の抵抗に対して息を呼出する方法で行い, Daul et al.<sup>9)</sup> の報告に準じて Valsalva 指数を算出した。すべての結果は平均±標準偏差で表し, 有意差の検定は, Student t 検定で行い,  $p < 0.05$  を有意水準とした。

## 結 果

### 1) 体重増加と平均血圧

低血圧群11例, 正常血圧群10例, 高血圧群5例の26例において非透析日での体重増加率の変化に伴う平均血圧の変動を比較した結果, Table 3 のごとく, 低血圧群では明らかに体重増加に伴う血圧上昇が少なく, 11例中3例 (27.3%) にむしろ体重増加時での平均血圧が低値を示す症例が認められた。また, 高血圧群, 正常血圧群では体重増加率の変化と平均血圧の変動は, 有意な正の相関 ( $r=0.585$ ,  $p < 0.005$ ) が確認されたのに対し, 低血圧群では相関 ( $r=0.178$ ) は認められなかった (Fig. 3)。

### 2) 血漿レニン活性

全群に高値の傾向がみられ, 正常値例8例 (25.0%), 低値例3例 (9.4%) に比し, 5 ng/ml/hr 以上の明らかな高値例が15例 (46.9%) みられた。各群での平均値は, 低血圧群  $5.2 \pm 5.0$  ng/ml/hr, 正常血圧群  $7.4 \pm 7.6$  ng/ml/hr および高血圧群  $4.2 \pm 3.1$  ng/ml/hr であり, 各群間での有意差はなく, 各群ともバラツキ (個体差) が大きい傾向がみられた。また, 低血圧群では, 5 ng/ml/hr 以上の高値例が6例 (46.2%), 低値例は2例 (15.4%) みられた (Fig. 4)。

### 3) 血漿アルドステロン濃度

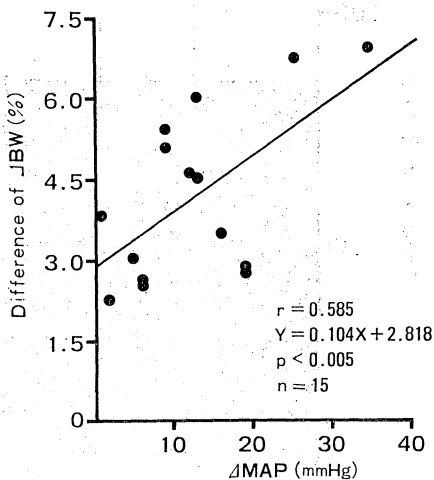
全群で 500 pg/ml 以上の高値例が18例 (56.3%), 正常値例が7例 (21.9%) みられた。各群の平均値は, 低血圧群  $967 \pm 765$  pg/ml, 正常血圧群  $882 \pm 655$  pg/ml および高血圧群  $217 \pm 210$  pg/ml と, 高血圧群で比較的低

Table 3. Variation of  $\Delta$ MAP due to weight gain

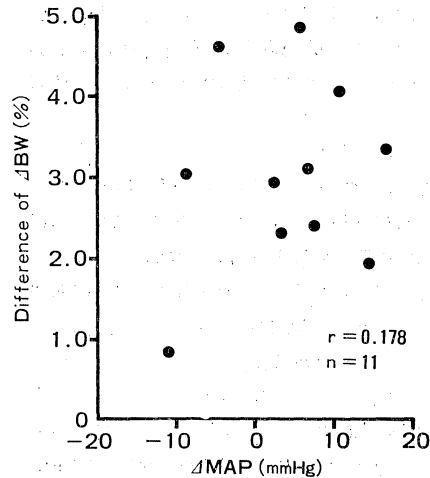
Group	No. of cases	Difference of $\Delta$ BW (%) <sup>*</sup> Mean(range)	$\Delta$ MAP (mmHg) <sup>**</sup> Mean(range)
Hypertension	5	$3.56 \pm 1.81$ (2.2~6.7)	$10.8 \pm 9.52$ (2~25)
Normotension	10	$4.42 \pm 1.49$ (2.5~6.9)	$13.5 \pm 9.05$ (1~34)
Hypotension	11	$3.01 \pm 1.18$ (0.8~4.8)	$3.45 \pm 8.78$ (-11~16)

\*Difference of  $\Delta$ BW:  $\Delta$ BW of prehemodialysis —  $\Delta$ BW on day before hemodialysis

\*\* $\Delta$ MAP: MAP of prehemodialysis — MAP on day before hemodialysis



a) Hypertension and normotension group



b) Hypotension group

Fig. 3. Difference of  $\Delta$ BW and  $\Delta$ MAP.

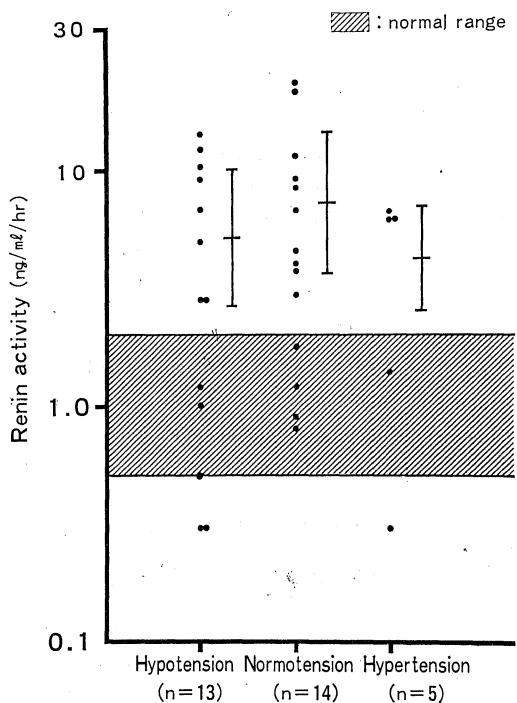


Fig. 4. Plasma Renin activity.

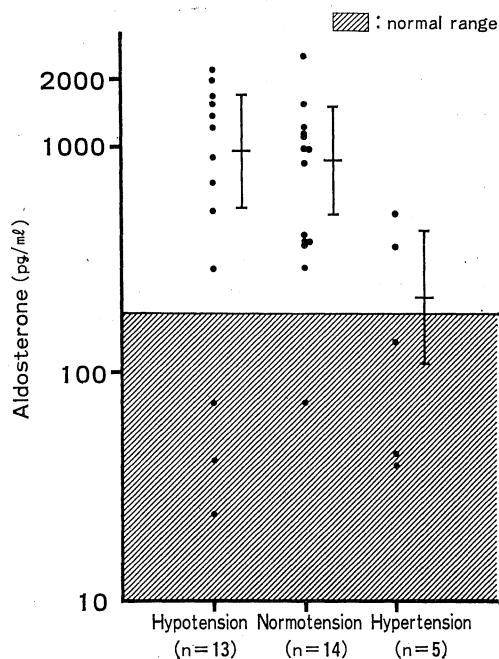


Fig. 5. Plasma concentration of Aldosterone.

値がみられ、高血圧群で 500 pg/ml 以上の高値例は 5 例中 1 例 (20.0%) にすぎなかった。低血圧群では 500 pg/ml 以上高値例が 9 例 (69.2%) みられた (Fig. 5)。

4) 血漿アンギオテンシン II 濃度

各群での平均値は、低血圧群 62.6 ± 62.2 pg/ml, 正常血圧群 70.2 ± 68.3 pg/ml および高血圧群 33.3 ± 19.8 pg/ml と、高血圧群で比較的低値がみられた (Fig. 6)。また、血漿レニン活性 0.5 ng/ml 以下の低値例では、いずれもアンギオテンシン II 濃度は 10 pg/ml 以下の低値であった。

5) 赤血球内 Na 濃度

各群の平均値は、低血圧群 7.85 ± 1.77 mEq/l, 正常血圧群 8.10 ± 1.79 mEq/l および高血圧群 9.60 ± 1.14 mEq/l と、高血圧群で他群より有意な高値がみられた。各群で 6 mEq/l 以下の低値例は、低血圧群で 4 例 (30.8%), 正常血圧群で 2 例 (20.0%) みられたが、高血圧群ではみられなかった (Fig. 7)。

6) 血漿ノルアドレナリン濃度

対象 32 例中 22 例 (68.8%) が高値を示し、各群での平均値はそれぞれ、低血圧群 0.54 ± 0.23 ng/ml, 正常血圧群 0.48 ± 0.21 ng/ml および高血圧群 0.44 ± 0.15 ng/ml と、低血圧群で他群よりやや高い傾向がみられたが有意差はみられなかった。また、低血圧群では 0.5 ng/ml 以

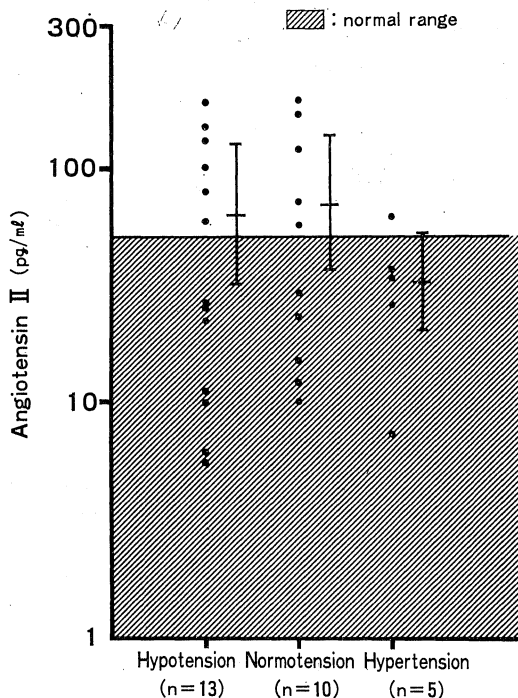


Fig. 6. Plasma concentration of Angiotensin II.

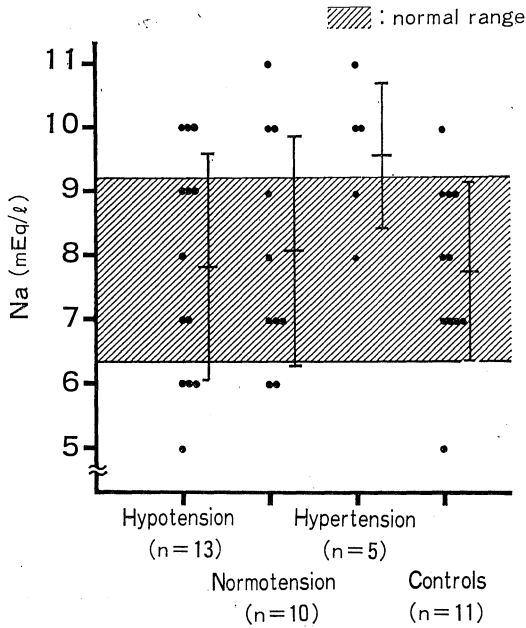


Fig. 7. Na concentration in erythrocyte.

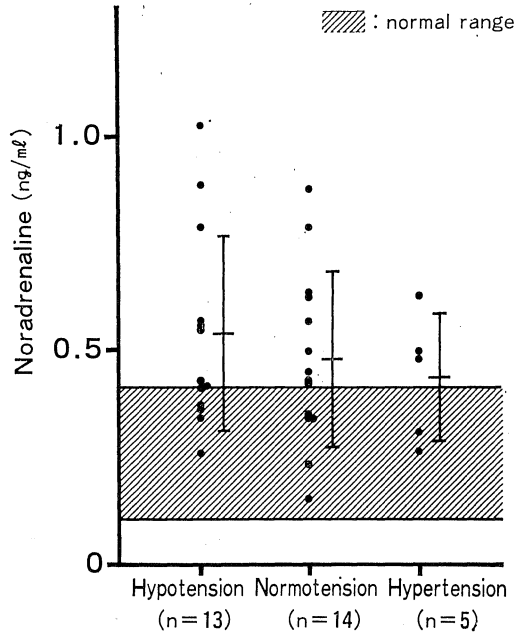


Fig. 8. Plasma concentration of Noradrenaline.

上の異常高値例が13例中6例(46.2%)と他群よりやや多くみられた (Fig. 8).

7) 血漿ノルメタネフリン濃度

各群とも、ほとんどの症例が高値を示し、各群の平均値は、低血圧群 546±351 pg/ml, 正常血圧群 456±242 pg/ml, 高血圧群 246±190 pg/ml と、低血圧群および正常血圧群で比較的高値がみられた。ノルアドレナリン濃度同様、低血圧群では 500 pg/ml 以上の異常高値例が13例中6例(46.2%)と他群より多くみられた (Fig. 9)。ノルメタネフリン濃度/ノルアドレナリン濃度比は28例中22例(78.6%)とほとんどの症例で1.75以下の正常範囲内を示した。

8) h-ANP 濃度

非透析日には32例中9例(28.1%)に 50 pg/ml 以上の高値例がみられたが、各群での平均値は、低血圧群36.1±34.2 pg/ml, 正常血圧群 37.2±18.2 pg/ml および高血圧群 50.4±27.8 pg/ml であり、各群間に有意差はみられなかった (Fig. 10a)。また、いずれは群でも透析日には体重増加に伴い明らかな上昇を示したが、Fig. 10bのごとく低血圧群でも 39.2±36.4 pg/ml から 155±111 pg/ml と他群と同等の上昇がみられた。

9) Valsalva 指数

Valsalva 指数では、正常血圧群1.37±0.16, 高血圧群1.53±0.22に比し、低血圧群1.24±0.12と低血圧群では有意な低値を認め、1.25以下の低値例も正常血圧群およ

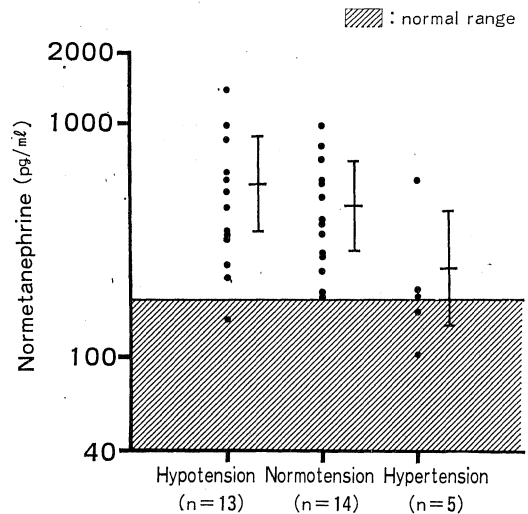


Fig. 9. Plasma concentration of Normetanephrine.

び高血圧群19例中4例(21.1%)に対し、低血圧群では13例中8例(61.5%)に認められた。3群間での overlap case が32例中25例(78.1%)みられた (Fig. 11)。

10) Valsalva 指数と透析年数

Valsalva 指数と透析年数の比較では、相関係数  $r = -0.35$  ( $P < 0.05$ ) と透析年数の増加に伴い、Valsalva

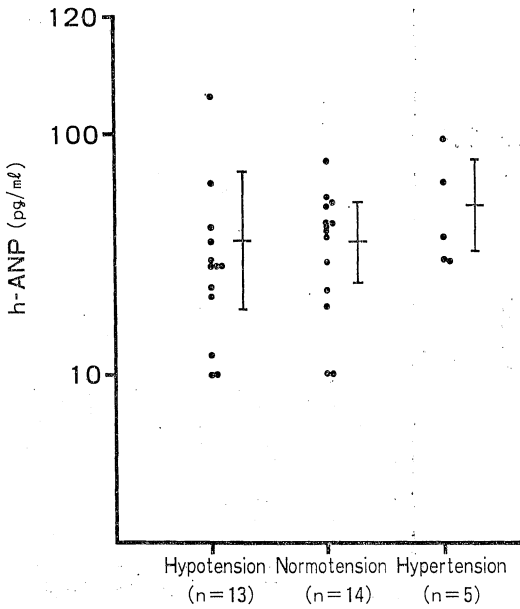


Fig. 10a. Plasma concentration of h-ANP.

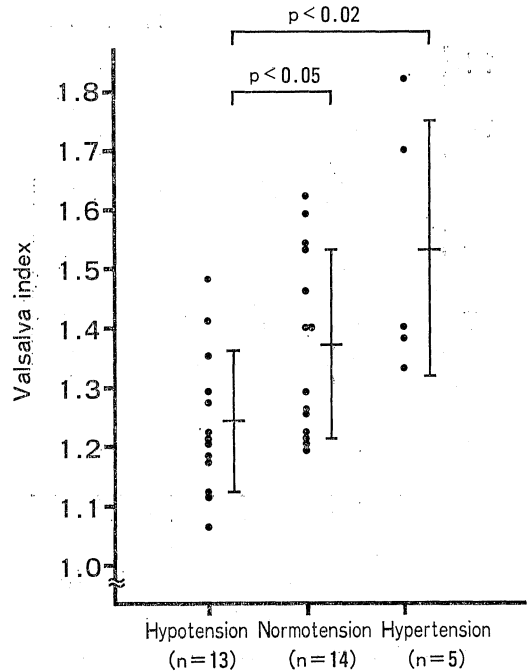


Fig. 11. Valsalva index.

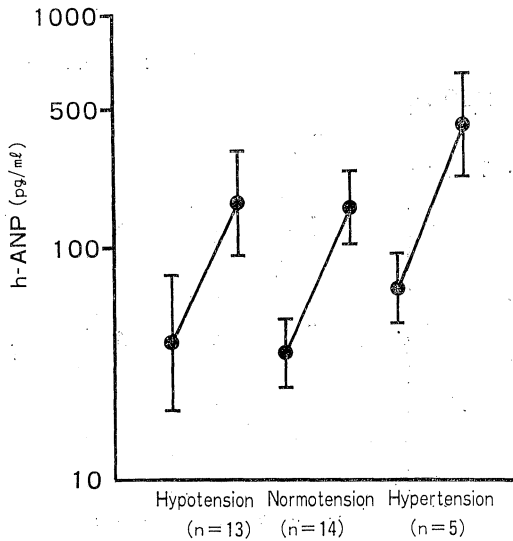


Fig. 10b. Variation of plasma concentration of h-ANP due to weight gain.

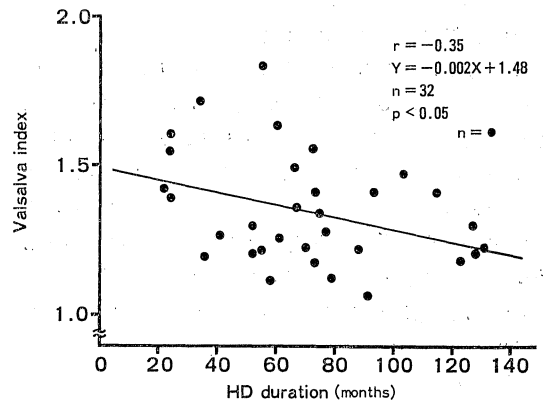


Fig. 12. Valsalva index and duration of hemodialysis.

指数の低下傾向がみられ、透析年数30カ月未満の Valsalva 指数は、 $1.41 \pm 0.18$ であるのに比し、70カ月以上では、 $1.28 \pm 0.14$ と低値であった (Fig. 12).

11) Valsalva 指数とノルアドレナリン濃度

Valsalva 指数とノルアドレナリン濃度は  $r = -0.51$  ( $p < 0.005$ ) と負の相関を認め、ノルアドレナリン濃度が  $0.5 \text{ ng/ml}$  を越える高値例では、Valsalva 指数は  $1.40$

以下の低値例が14例中13例 (92.6%) みられた (Fig. 13). また、Valsalva 指数とノルメタネフリン濃度も負の相関傾向がみられた.

考 察

体液量および心機能を除いた血圧に関連する要素としては 1) レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系およびノルアドレナリン等の昇圧物質, 2) キニン・カリクレイン・プロスタグランジンや心房性 Na 利尿ペプ

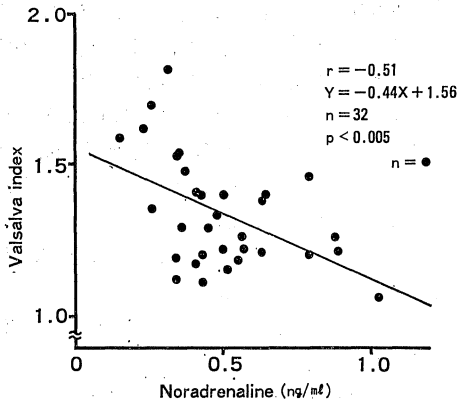


Fig. 13. Valsalva index and plasma concentration of Noradrenaline.

チド等の降圧物質、3) 血管作動性自律神経機能および末梢神経の反応性が主なものである。維持透析患者での血圧異常、ことに高血圧発症にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の関与は、これまでの報告<sup>10)</sup>で確認されてきたが、持続性低血圧症への関与は否定的な報告<sup>11)</sup>が多く、今回の結果も同様であった。Imai et al.<sup>12)</sup>の報告でも低血圧群では高血圧群より血漿レニン活性の上昇は軽いことが示されているが、彼らの結果はむしろ高血圧群では血漿レニン活性の上昇が明らかであったと解釈すべきである。しかしながら糖尿病において、プロレニン活性化障害<sup>13)</sup>による低レニン血症が、低血圧の原因の一つとして指摘されており、今回の症例では糖尿病を原疾患とする症例が含まれていないが、低血圧群で血漿レニン活性 0.5 ng/ml/hr 以下の異常低値例が3例(25%)みられ、いずれもアンジオテンシンⅡ濃度が低値であったことは、ごく一部の症例では低血圧症の発症要因の一つとなっていることも考えられる。

ノルアドレナリン濃度に関しては、これまで一般に、透析患者では血漿 dopamine- $\beta$ -hydroxylase 活性の低下がみられるにもかかわらず増加するとの報告<sup>14)~17)</sup>が多く、その機序として catecholamine-o-methyl transferase (COMT) 活性の低下<sup>18)</sup>や圧受容体感受性もしくは target organ に相当する血管平滑筋の反応性の減弱に対する代償性効果が考えられている。今回の測定結果ではノルメタネフリン濃度/ノルアドレナリン濃度比はほとんどの症例で正常範囲内であり、維持透析患者では COMT 活性はほぼ正常に保たれているものと考えられる。血中ノルアドレナリン濃度の持続性低血圧症の発症への関与に関しては、Campese et al.<sup>19)</sup>は否定しており、今回の結果でも低血圧群の平均値は 0.54 ng/ml で

他の2群に比し、むしろ高値が認められ、直接の要因としては否定的であった。

一方、本症の発症に、自律神経機能障害の関与を接点とする報告<sup>20)~22)</sup>はこれまでも多く、特に圧受容体を介する自律神経障害に関しては、比較的簡便で再現性のある Valsalva 法で検討され、高率に血圧のいかんにかかわらず異常値が報告<sup>23)24)</sup>されており、持続性低血圧症の発症要因としての重要性が指摘されている。その障害部位として、交感神経性遠心路のみの障害を確認する cold pressor test, 副交感神経性遠心路を確認する deep breathing beat-to-beat test,  $\alpha_1$ -agonist である phenylephrin infusion による圧受容体の検査などを組み合わせた検討結果から、文献的には、圧受容体およびその求心路の障害が主であり、遠心路は比較的正常であることが知られている<sup>25)~27)</sup>。今回の結果でも、正常血圧群でかなりの高率で低値例がみられたが、低血圧群では更にその傾向は著明であった。一方、圧受容体を介する交感神経障害の発症の機序に関し、Brodde & Daul<sup>28)</sup>はむしろ末梢血管での receptor 以後の adenylate cyclase 活性の低下を、また、Campese et al.<sup>29)</sup>も終末臓器でのノルアドレナリンに対する反応性の低下を指摘している。最近 Daul et al.<sup>9)</sup>も、尿毒症状態下での圧受容体および終末臓器(血管平滑筋)の反応性低下に対する代償機能として、まず、血中ノルアドレナリン放出の増加が起こり、これが長期間持続することによって(2年以上)、down regulation による終末臓器での受容体(adrenoceptor)の数が減少し、結果的に Imai et al.<sup>12)</sup>が8例の持続性低血圧症例で確認したごとく末梢血管低抗の低下を惹起する可能性を報告した。今回の結果でも、Valsalva 指数とノルアドレナリン濃度および透析期間とは負の相関がみられており、ことにノルアドレナリン濃度との相関は高く、Daul et al.<sup>9)</sup>の見解を支持する結果であった。一般に維持透析患者での血圧上昇は、ほとんどが salt-water-dependent<sup>5)30)31)</sup>であり、今回の体重増加率と平均血圧の変動の比較でも、Fig. 3のごとく正常血圧群および高血圧群では有意な正の相関が確認された。これに反し低血圧群では相関が認められず、本症での圧受容体反射系の終末臓器である、末梢管血レベルでの反応性の障害を端的に物語っているものと解釈される。一方、Losse et al.<sup>32)</sup>の報告以来、本態性高血圧症と赤血球内 Na 濃度の上昇が指摘され、ouabain 感受性 Na 輸送系の(Na-K ATP ase)障害による赤血球内 Na 濃度の上昇がしばしば報告<sup>33)34)</sup>されてきた。尿毒症患者においても、Welt et al.<sup>35)</sup>はじめ諸家により同様の報告<sup>36)</sup>がみられるが、最近 Corry et al.<sup>37)</sup>は、適正



に透析されている患者では、ouabain 感受性 Na 輸送系に障害はなく、赤血球内 Na 濃度は、正常群と変わらないことを報告し、むしろ赤血球 Na 輸送系の中では ouabain 非感受性で、furosemide 感受性の Na-K cotransport 系の障害がみられることを報告している。今回の研究では、高血圧群では高値がみられ、赤血球内 Na 濃度の上昇が維持透析患者での高血圧発症に関与していることは示唆されたが、低血圧群では赤血球内 Na 濃度の低下はみられず、持続性低血圧発症への関与は否定的であった。近年、新たな降圧物質として注目されている h-ANP は 1984 年に Kangawa & Matsuo<sup>38)</sup> により単離され、その後測定が可能となった。透析患者における h-ANP の動態についての報告<sup>39)~42)</sup> があるが、現在のところ血圧異常への関わりは文献的には否定的<sup>11)</sup> である。本研究においても、他の報告と同じく維持透析患者では h-ANP の上昇している症例が多いことが確認されたが、低血圧群、高血圧群でも同様の結果であり、本症発症との直接の関わりは無いものと考えられた。

本症の発症に関しては、平沢<sup>43)</sup> からも述べているごとく、長期透析例に発症しやすい以外は、臨床像においても性差、好発年齢等に特徴はみられず、本症は一部の特異な症例に限定して発症するのではなく、すべての維持透析患者で発症しうる可能性のあることを示している。従って今後、透析の長期化に伴って更に増加することが予想される。本研究では本症の主な発症要因と考えられる圧受容体を介する自律神経機能異常がノルアドレナリン作用の down regulation 機構を背景として発症する可能性が示された点で興味深い知見であると考えられる。

## 結 語

- 1) 維持透析患者にみられた 13 例の持続性低血圧症例につき、諸種の臨床上の血圧調節因子の解析を行い、高血圧群および正常血圧群と比較検討した。
- 2) 体重増加率と平均血圧の比較では正常血圧群、高血圧群とも明らかな正の相関を認めたが、低血圧群では相関を認めることが出来なかった。
- 3) 持続性低血圧発症にレニン・アンギオテンシン系は、直接関与していないと考えられた。
- 4) ノルアドレナリン濃度は、低血圧群に高値を示し、13 例中 6 例 (46.2%) に 0.5 ng/ml 以上の高値がみられた。
- 5) 非透析日における h-ANP の各群の平均値は、低血圧群 36.1 ± 34.2 pg/ml, 正常血圧群 37.2 ± 18.2 pg/ml および高血圧群 50.4 ± 27.8 pg/ml であり、各群間に有

意差は認められず、透析前には低血圧群も 155 ± 111 pg/ml と他群と同様の上昇を示し、維持透析症例の持続性低血圧症に関与していないことが示唆された。

6) 維持透析患者 32 例中 12 例 (37.5%) に Valsalva 指数 1.25 以下の低値を認めたが、持続性低血圧群では、13 例中 8 例 (61.5%) と正常血圧群および高血圧群に比し、有意に高率に認められた。

7) 赤血球内 Na 濃度は、高血圧群で高値がみられたが低血圧群では正常であった。

8) Valsalva 指数とノルアドレナリン濃度は、有意な負の相関を示した。

9) 透析期間と Valsalva 指数は、負の相関を示した。

以上より持続性低血圧発症には、圧受容体を介する自律神経機能異常の関与が確認され、末梢血管抵抗の異常が示唆された。また、高血圧発症に赤血球内 Na 濃度の関与が示唆された。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師岡島英五郎教授に深く感謝致しますとともに、御助言、御校閲を賜った第 1 内科教室石川兵衛教授、病態検査学教室中野 博教授に心から感謝致します。さらに、本研究について直接、御指導、御教示を賜りました本宮善恢講師をはじめ教室諸兄、並びに SRL 研究所高梨直樹技師に心から感謝致します。

## 文 献

- 1) 小高通夫：わが国の透析療法の現況 (1987)。透析会誌。21: 1-39, 1988。
- 2) 加藤満利子, 久保和雄, 杉野信博：低血圧とその対策。腎と透析 21: 37-44, 1986。
- 3) 平沢由平：透析療法マニュアル。信楽園病院腎センター。日本メディカルセンター、東京、p 174, 1986。
- 4) Kersh, E.S., Kronfield, S.J., Unger, A., Popper, R.W., Cantor, S. and Cohn, K.: Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *New Engl. J. Med.* 290: 650-653, 1974。
- 5) 久保和雄：腎不全高血圧の成因と治療。腎と透析 22: 83-87, 1987。
- 6) 中尾俊之：糖尿病性腎不全による慢性透析患者の病像。透析会誌。19: 1061-1068, 1986。
- 7) Wheeler, T. and Watkins, P.J.: Cardiac denervation in diabetes. *Br. Med. J.* 4: 584-586, 1973。
- 8) 中村治雄：高脂質血症。日本医師会雑誌 (臨時増刊)

- 98: 203-207, 1987.
- 9) **Daul, A.E., Wang, X.L., Michel, M.C. and Brodde, O-E:** Arterial hypotension in chronic hemodialyzed patients. *Kidney. Int.* **32:** 728-735, 1987.
- 10) **Weidmann, P., Beretta-Piccoli, C., Steffen, F., Blumberg, A. and Reubi, F.C.:** Hypertension in terminal renal failure. *Kidney Int.* **9:** 294-301, 1976.
- 11) 阿部圭志, 尾股 健, 今井 潤, 木村時久, 吉永 馨, 関野 宏: 透析患者における血圧異常の病態について. *透析会誌.* **20:** 1-10, 1987.
- 12) **Imai, Y., Abe, K., Otsuka, Y., Sato, M., Haruyama, T., Ito, T., Omata, K., Yoshinaga, K. and Sekino, H.:** Blood pressure regulation in chronic hypotensive and hypertensive patients with chronic renal failure. *Jpn. Circ. J.* **45:** 303-314, 1981.
- 13) **Luetscher, J.A., Kraemer, F.B., Wilson, D.M., Schwartz, H.C. and Bryer-Ash, M.:** Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *New Engl. J. of Med.* **312:** 1412-1417, 1985.
- 14) **Corder, C.N., Sharma, J. and McDonald, R.H. Jr.:** Variable levels of plasma catecholamines and dopamine  $\beta$ -hydroxylase in hemodialysis patients. *Nephron* **25:** 267-272, 1980.
- 15) **Ksiqzek, A.:** Dopamine  $\beta$ -hydroxylase activity and catecholamine levels in the plasma of patients with renal failure. *Nephron* **24:** 170-173, 1979.
- 16) **McGrath, B.P., Ledingham, J.G.G. and Benedict, C.R.:** Catecholamines in peripheral venous plasma in patients on chronic haemodialysis. *Clin. Sci. Mol. Med.* **55:** 89-96, 1978.
- 17) **Henrich, W.L., Katz, F.H., Molinoff, P.B. and Schrier, R.W.:** Competitive effects of hypokalemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamine concentrations in hemodialysis patients. *Kidney Int.* **12:** 279-284, 1977.
- 18) **Atuk, N.O., Bailey, C.J., Turner, S., Peach, M.J. and Westervelt, F.B.Jr.:** Red blood cell catechol-o-methyl transferase, plasma catecholamines and renin in renal failure. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs.* **22:** 195-200, 1976.
- 19) **Campese, V.M., Iseki, K. and Massry, S.G.:** Plasma catecholamines and vascular reactivity in uremic and dialysis patients. *Contr. Nephrol.* **41:** 90-98, 1984.
- 20) **Ewing, D.J. and Winney, R.:** Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis. *Nephron* **15:** 424-429, 1975.
- 21) **Pickering, T.G., Gribbin, B. and Oliver, D.O.:** Baroreflex sensitivity in patients on long-term haemodialysis. *Clin. Sci.* **43:** 645-657, 1972.
- 22) **Tajiri, M., Aizawa, Y., Yuasa, Y., Ohmori, T., Nara, Y. and Hirasawa, Y.:** Autonomic nervous dysfunction in patients on long-term hemodialysis. *Nephron* **23:** 10-13, 1979.
- 23) **McGrath, B.P., Tiller, D.J., Bune, A., Chalmers, J.P., Korner, P.I. and Uther, J.B.:** Autonomic blockade and the Valsalva maneuver in patients on maintenance hemodialysis: A hemodynamic study. *Kidney Int.* **12:** 294-302, 1977.
- 24) **Soriano, G. and Eisinger, R.P.:** Abnormal response to the Valsalva maneuver in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* **9:** 251-256, 1972.
- 25) **Henrich, W.L.:** Autonomic insufficiency. *Arch. Intern. Med.* **142:** 339-344, 1982.
- 26) **Zoccali, C., Ciccarelli, M. and Maggiore, Q.:** Defective reflex control of heart rate in dialysis patients: Evidence for an afferent autonomic lesion. *Clin. Sci.* **63:** 285-292, 1983.
- 27) **Lilley, J.J., Golden, J. and Stone, R.A.:** Adrenergic regulation of blood pressure in chronic renal failure. *J. Clin. Invest.* **57:** 1190-1200, 1976.
- 28) **Brodde, O-E. and Daul, A.:** Alpha- and beta-adrenoceptor changes in patients on maintenance hemodialysis. *Contr. Nephrol.* **41:** 99-107, 1984.
- 29) **Campese, V.M., Romoff, M.S., Levitan, D., Lane, K. and Massry, Sh.G.:** Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int.* **20:** 246-253, 1981.
- 30) **Weidmann, P.:** Pathogenesis of hypertension associated with chronic renal failure. *Contr. Nephrol.* **41:** 47-65, 1984.
- 31) **Vertes, V., Cangiano, J.L., Berman, L.B. and Gould, A.:** Hypertension in end-stage renal disease. *New Engl. J. Med.* **280:** 978-981, 1969.
- 32) **Losse, H., Wehmeyer, H. and Wessels, F.:** Der

- Wasser-und Elektrolytgehalt von Erythrocyten bei Arterieller Hypertonie. *Klin. Wschr.* **38**: 393-395, 1960.
- 33) **Devynck, M.-A., Pernollet, M.-G., Rosenfeld, J.B. and Meyer, P.**: Measurement of digitalis-like compound in plasma: application in studies of essential hypertension. *Br. Med. J.* **287**: 631-634, 1983.
- 34) **Canessa, M., Adragna, N., Solomon, H.S., Connolly, Th.M. and Tosteson, D.C.**: Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *New Engl. J. Med.* **302**: 772-776, 1980.
- 35) **Welt, L.G., Sachs, J.R. and McManus, T.J.**: An ion transport defect in erythrocytes from uremic patients. *Trans. Assoc. Am. Phys.* **77**: 169-181, 1964.
- 36) **Boero, R., Guarena, C., Berto, I.M., Deabate, M.C., Rosati, C., Quarello, F. and Piccoli, G.**: Erythrocyte Na, K pump activity and arterial hypertension in uremic dialyzed patients. *Kidney Int.* **34**: 691-696, 1988.
- 37) **Corry, D.B., Tuck, M.L., Brickman, A.S. and Yanagawa, N.**: Sodium transport in red blood cells from dialyzed uremic patients. *Kidney Int.* **29**: 1197-1202, 1986.
- 38) **Kangawa, K. and Matsuo, H.**: Purification and complete amino acid sequence of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **118**: 131-139, 1984.
- 39) **Anderson, J.V., Raine, A.E.G., Proudler, A. and Bloom, S.R.**: Effect of haemodialysis on plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in adult patients with chronic renal failure. *J. Endocr.* **110**: 193-196, 1986.
- 40) **Hasegawa, K., Matsushita, Y., Inoue, T., Morii, H., Ishibashi, M. and Yamaji, T.**: Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **63**: 819-822, 1986.
- 41) 安藤享一, 石田雄二, 前川 清, 松田 治, 三宅祥三, 吉山直樹, 高橋弘一, 川越正孝: 透析患者における血中ヒト心房性 Na 利尿ペプチド. *透析会誌* **21**: 607-612, 1988.
- 42) 成瀬光栄, 成瀬清子, 鎮目和夫: 心房性 Na 利尿ペプチド: 腎と透析 **24**: 913-919, 1988.
- 43) 平沢由平, 田尻正記, 相沢義房: 透析低血圧. *腎と透析* **10**: 177-185, 1981.