交感神経の活動亢進が疑われた維持血液透析患者の 繰り返す急性心不全の1例

西川 真那¹ 宮川 一也² 玉田 直己² 前川 浩一²
三木 隆²

¹製鉄記念広島病院透析科 ²製鉄記念広島病院循環器内科

キーワード：肺水腫，うっ血性心不全，血管不全，拡張性心不全，交感神経

〈要旨〉

50歳女性，血液透析（HD）歴6年．急性心不全で入院しdry weightの減量と降圧薬の調整を行い退院した．退院4日後に突然の呼吸苦が出現し，血圧263/99 mmHg，脈拍109 bpm，SpO₂（室内気）41%であった．胸部単純写真は肺水腫像であったが，心エコーでは明らかな体液過剰はなく拡張障害を認めた．動静脈の収縮による体液の末梢から心肺へのシフト（vascular failure）が主病態と考え，酸素化とニトログリセリンの投与を行い改善した．入院後も心不全を繰り返し同様の治療を要したが，β遮断薬とα₁遮断薬の追加後は再発を認めなかった．Vascular failureによる急性心不全ではHD患者においても血管拡張薬による初期治療が有用であり，またHD患者で報告の多い交感神経の活動亢進が誘因の一つとされる．交感神経活動に留意し治療することはHD患者の急性心不全の予後改善につながると考えた．

A case of acute heart failure recurrence in a hemodialysis patient suspected of hyperactivity of the sympathetic nervous system

Mana Nishikawa¹, Kazuya Miyagawa², Naoki Tamada², Koichi Maekawa², Takashi Miki²

¹Department of Dialysis, Steel Memorial Hirohata Hospital

²Department of Cardiovascular Medicine, Steel Memorial Hirohata Hospital

Key words : pulmonary edema, congestive heart failure, vascular failure, diastolic heart failure, sympathetic nervous system

〈Abstract〉

A 50-year-old woman undergoing hemodialysis presented sudden onset of dyspnea and was diagnosed as having pulmonary edema related to acute heart failure. After admission, she lost weight and began antihypertensive drug treatment. Four days after discharge, she experienced respiratory distress and returned to our hospital. On arrival, she presented respiratory failure and severe hypertension. Plain chest radiographs showed marked pulmonary edema, but echocardiographic findings did not show fluid retention. Our diagnosis was acute heart failure driven by shifting of body fluids to the heart and lungs due to blood vessel contraction (vascular failure). She received supplemental oxygen and nitroglycerin as primary treatment, and her respiratory status rapidly improved. After admission, acute heart failure recurred. After beginning to take alpha-1 blockers in addition to beta blockers, acute heart failure did not recur. In cases of acute cardiac failure due to vascular failure, even in HD patients, primary treatment with vasodilators is useful. Vascular failure was caused by hyperactivity of the sympathetic nervous system. Hyperactivity of the sympathetic nervous system was widely reported in HD patients. Noting acute heart failure due to hyperactivity of the sympathetic nervous system could improve the prognosis of dialysis patients.

西川 真那 現 倉敷中央病院腎臓内科 〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

Mana Nishikawa Tel : 086-422-0210 Fax : 086-421-3424

〔受付日：2014年10月20日，受理日：2015年2月2日〕

はじめに

急性心不全では肺うっ血を認めていても体液量の増加が主体ではない症例が存在する¹⁾。動静脈の収縮による体液の末梢から心肺へのシフト (vascular failure) が原因とされ、血管拡張薬により体液を心肺から末梢へ再分布させることが初期治療となる²⁾。また vascular failure の誘因の一つに、透析患者で報告の多い交感神経の活動亢進³⁾があげられる⁴⁾。

今回無尿の維持血液透析患者における vascular failure を介した急性心不全に対して、血管拡張薬を投与することで効果的に初期治療を行うことができ、また β 遮断薬に α_1 遮断薬を加えることで再発を認めなくなった1例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：50歳，女性。

主訴：呼吸苦。

現病歴：6年前よりIgA腎症にて血液透析が開始された。入院2か月前より急性心不全で入退院を繰り返したが、体液過剰を疑う明らかな所見はなく透析後の心房性ナトリウム利尿ペプチド (human atrial natriuretic peptide：hANP) 値は20~30 pg/mLで推移していた。入院14日前に突然の呼吸苦があり当院に救急搬送され、搬送時血圧245/101 mmHg、脈拍130 bpm、SpO₂ 47% (室内気) であった。胸部単純写真にて著明な肺水腫を認め、酸素化とニトログリセリンの静脈内投与で呼吸状態と血圧は改善した。Dry weight (DW) の減量や降圧薬の追加を行い、血圧は130-150/60-70 mmHgで退院となった。しかし退院4日後の19時ごろ横になっていたところ再び突然の呼吸苦が起こり、当院救急外来に再度搬送された。

既往歴：36歳 統合失調症、49歳 2型糖尿病。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長149 cm、体重約72 kg、意識清明、血圧263/99 mmHg、脈拍109 bpm、SpO₂ 41% (室内気)、体温37.2度、呼吸回数30回/分。心音 清、呼吸音 湿性ラ音を聴取する。腹部 平坦、軟。下腿浮腫 なし。

入院時内服薬：ニフェジピン CR 60 mg、オルメサルタン 20 mg、カルベジロール 10 mg、リスベリドン 1 mg、クエチアピン 25 mg、トリアゾラム 0.5 mg、ゾルピデム 5 mg、アロプリノール 50 mg、イコサペント酸 900 mg、ボラプレジンク 150 mg、炭酸ランタン 750 mg、

表 1 救急外来での血液検査所見

【動脈血ガス分析 (室内気)】	CHE	170 IU/L	
pH	7.22	T-Bil	0.40 mg/dL
pCO ₂	53.3 mmHg	AST	49 IU/L
pO ₂	32.2 mmHg	ALT	34 IU/L
BE	-5.4 mmol/L	γGTP	111 IU/L
HCO ₃ ⁻	18.5 mmol/L	CPK	44 IU/L
乳酸	4.9 mmol/L	LDH	540 IU/L
【血液学検査】	BUN	43.9 mg/dL	
WBC	6,900 /mL	Cre	10.6 mg/dL
RBC	358×10 ⁴ /mL	Na	136 mEq/L
Hb	11.0 g/dL	K	4.5 mEq/L
Ht	34.0 %	Cl	104 mEq/L
Plt	8.1×10 ⁴ /mL	Ca	8.4 mg/dL
【生化学検査】	P	5.4 mg/dL	
TP	8.1 g/dL	CRP	1.0 mg/dL
Alb	4.3 g/dL	PG	154 mg/dL
	BNP	380.6 pg/mL	

ビルダグリプチン 50 mg、ニトログリセリン貼付剤。

入院時検査所見：救急外来受診時、室内気での動脈血液ガス分析ではpO₂ 32.2 mmHg、pCO₂ 53.3 mmHg、pH 7.22、HCO₃⁻ 18.5 mmol/Lであった。胸部単純写真上、著明な肺水腫を認めた。心電図は95回/分の洞調律であり、ST-T変化はみられなかった。心エコー図検査ではLVDd 55 mm、LVDs 39 mm、IVST 7 mm、PWT 8 mm、%FS 29%、EF 55.2%、LAD 39 mm、E/A比0.89であり、拡張障害を認めた。明らかな壁運動低下や弁膜症、左室肥大はなくIVC径は20 mmで呼吸性変動は50%であった。血液検査(表1)ではBNPは380.6 pg/mLであり、貧血や明らかな電解質異常は認めなかった。

入院後経過：救急外来搬送後(図1)、リザーバーマスク15 L/分で酸素投与を行いながら、ニトログリセリンの点滴静注を1 μ g/kg/minで開始した。呼吸状態と血圧は比較的速やかに改善し、SpO₂が95%を保てるように酸素を漸減し受診約9時間後には経鼻2 L/分に減量できた。その後前回の血液透析終了時からの体重増加分1.0 kgに加えて0.4 kgを血液透析で除水した。入院後(図2)DWを減量しながら、入院前より内服していたカルベジロールを徐々に15 mgに増量し、ニフェジピンCRとオルメサルタンの内服に加え第17病日にアリスキレンを追加した。しかし徐脈となったためカルベジロールを第25病日に中止し、第28病日よりグアナベンズを開始した。第45病日(図3)の夕食後に突然の呼吸苦があり、血圧は202/104 mmHgに上昇しSpO₂は測定不能となった。全身浮腫などの体液過剰を示す所見はみられなかったが、胸部単純写真で再び著明な肺水腫を認めた。リザーバーマスク15 L/分で酸素投与を行いながらニトログリセリ

図 1 救急外来搬送後の経過
SpO₂が95%以上を保てるように酸素を漸減した。

図 2 入院後経過
上段は入院後の降圧薬を示す。下段のグラフでは、—は血液透析前の血圧を、◆…◆は血液透析前の体重を示す。↓は酸素投与を要した急性心不全の発症日である。

ンスプレーを2回舌下噴霧した後、ニトログリセリンの点滴静注を行った。その後 noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) も開始し、酸素化は徐々に改善し、酸素投与開始後11.5時間で酸素を中止できた。緊急透析を要する体液過剰を認めず、翌朝に血液透析を行い前回の血液透析終了時からの体重増加分1.0 kgに加え0.6 kgを除水した。透析後の胸部単純写真では肺水腫は著明に改善した。二次性高血圧について検索したところノルアドレナリンが512 pg/mL (基準範囲100~450 pg/mL) と軽度高値を認め、腹部CTに加え¹³¹I-MIBG シンチも行ったが褐色細胞腫を疑う所見は認めなかった。そのほか、クッシング症候群、原発性アルドステロン症、甲状腺疾患、睡眠時無呼吸

症候群は除外した。また虚血性心疾患は運動負荷Tc心筋シンチと冠動脈造影から否定し、24時間ホルター心電図も施行したが明らかな異常は認めなかった。透析間の体重増加率±SDは中2日で2.9±0.6%、中1日で1.9±0.8%程度であり食事や水分摂取量に特に問題はなく、hANP値は70~100 pg/mLで推移した。第59病日にアムロジピンを追加したが、第60病日、第63病日も酸素投与と血管拡張薬を要する急性心不全を認めた。第66病日にグアナベンズを中止し第68病日にカルベジロールを少量から再開した。第69病日、第71病日も同様の急性心不全を繰り返し、第75病日に α_1 遮断薬であるドキサゾシンを追加したところ、急性心不全の再発を認めなくなった。試験的に外

図3 第45病日の経過

(A) 第45病日の心不全発症時と透析後の胸部単純写真を示す。(B) 入院時と同様に SpO₂が95%以上を保てるように酸素を漸減した。下段の P/F 比は PaO₂/FiO₂である。

泊を行いながら家族の支援体制が整うのを待ち、第161病日に退院となった。

II. 考 察

当患者は著明な高血圧を伴う突然の肺水腫を認めたが明らかな体液過剰はなく、心エコー図検査上も心収縮能は保たれており、動静脈の収縮による体液の末梢から心肺へのシフト (vascular failure) が主病態の急性心不全と考えた。無尿の維持血液透析患者であったが、初期治療として除水ではなく酸素化と、心肺にシフトした体液を末梢へ再分布させる血管拡張薬の投与を行い奏効した。さらにはβ遮断薬に加えてα₁遮断薬を追加し交感神経作用を抑制することで頻回に繰り返していた急性心不全の再発を認めなくなった。

Vascular failure を介した急性心不全に対する血管拡張薬投与の有効性は、血液透析患者⁵⁾での報告は少

ないが非透析患者では広く示されている^{1,2)}。Vascular failure を介した急性心不全は一般的に当患者のように心収縮能が保たれているが拡張障害を持つ、拡張性心不全と呼ばれる患者に多い⁶⁾。拡張性心不全では拡張能の障害から前負荷予備能が低下しており¹⁾、vascular failure による前負荷の増加で肺水腫をきたしやすいことが推測される。また拡張性心不全は明確な診断基準は定められていないが糖尿病や高血圧、高齢女性、慢性腎臓病患者に多い (表2A)¹⁾。慢性腎臓病患者や透析患者には拡張性心不全を生じる特有の危険因子があり (表2B)、拡張性心不全は心収縮能が低下した心不全よりも頻度が高いとされる⁷⁾。非透析患者と同様に透析患者においても、拡張性心不全をもつ患者がなんらかのきっかけを介して vascular failure を介した急性心不全をきたす可能性があり、初期治療として血管拡張薬が有効であると考えられる。

また当患者は急性心不全を頻回に繰り返していた

表 2 拡張性心不全の(A)一般的な患者背景と(B)慢性腎臓病患者や透析患者における危険因子

(A) 一般的な患者背景	(B) 慢性腎臓病患者や透析患者における危険因子
高齢女性 高血圧 糖尿病 慢性腎臓病 (CKD) 心房細動	前負荷の影響 血管内容量負荷 貧血 高流量の透析 AV シャント 後負荷の影響 全身の動脈血管抵抗 (収縮期および拡張期の高血圧) 大血管の弾性 (血管の石灰化) 血行動態によらないもの 炎症 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進 貧血 ミネラル代謝異常 (高リン血症, 副甲状腺機能亢進) ビタミン D の低下

(A) 拡張性心不全と透析患者の背景には共通する部分が多い。(B) 左室肥大や心臓の線維化に関わる因子が危険因子とされる ((A) は文献1より, (B) は文献7より作成)。

が、交感神経作用を阻害する α_1 ・ β 遮断薬の追加後、再発を認めなくなった。 β 遮断薬に α_1 遮断薬を追加したことで、透析患者の推奨される血圧管理である週初めの透析前血圧での 140/90 mmHg 未満⁸⁾を達成することができた。透析患者では交感神経活性の亢進が存在するため、 α_1 遮断薬は降圧薬の二次的選択としてあげられている⁸⁾。このような血圧管理に加えて、容量血管の収縮を起こす α 作用⁹⁾を遮断できたことも vascular failure の抑制に効果があった可能性が考えられる。Vascular failure の誘因の一つに、なんらかの軽微なきっかけを介して交感神経が活性化することがあげられる⁴⁾。主に α 作用を介して動脈に比べ約5倍のアドレナリン終末をもつ静脈系が収縮することで、総血液量の70%が含まれている静脈系から血液が数秒の間で800 mL以上も心肺にシフトし肺うっ血をきたすとされる⁴⁾。 α_1 遮断薬単剤では心不全を抑制しないとされる¹⁰⁾、一方で α_1 受容体は血管平滑筋細胞膜に多く含まれるため¹¹⁾、 α_1 遮断薬が α_1 受容体を阻害することで動静脈血管を拡張させることや、前負荷を下げることで報告されている¹²⁾。Vascular failure を防ぐ確立された治療はないが adrenergic blockade が最も有効とされ、当患者のような β 遮断薬と α 遮断薬の組合せや、交感神経除神経術も交感神経の活動を伝える求心性の線維を遮断するため有効である可能性が示唆されている⁴⁾。

α_1 ・ β 遮断薬の追加により血圧の管理と、vascular failure を介した急性心不全の再発を認めなくなったという経過から、当患者では交感神経の活動亢進があったと推測した。透析患者では交感神経の活動亢進が存在するとの報告は多い³⁾。交感神経活動を評価する確立された方法はないが、血漿ノルアドレナリン濃度の測定や心拍数の変動解析、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラ

フィなどがあげられる¹³⁾。当患者の血漿ノルアドレナリン濃度は 512 pg/mL (基準範囲 100~450 pg/mL) と軽度高値であり、交感神経の活動亢進を示唆している可能性がある。しかし血漿ノルアドレナリン濃度の測定は交感神経の活動亢進を推定するうえで簡便であるが鋭敏な方法ではなく¹³⁾、また血液透析患者では血液透析による交感神経の活動亢進¹⁴⁾も影響するため、評価は難しいと考えられた。経過中に使用した交感神経抑制薬については、 α_1 遮断薬を早期に追加していればより早く急性心不全が管理できた可能性がある。中枢性交感神経抑制薬であるグアナベンズでは降圧もできず効果は不十分であった。 β 遮断薬であるカルベジロールは 10 mg から 15 mg に増量した後、徐脈をきたしたため一旦中止せざるをえず、また β 遮断薬単剤で交感神経作用を遮断するには現在臨床で使用される投与量では不十分とする報告もみられた⁴⁾。

急性心不全の管理に影響したその他の因子に DW の減量がある。透析患者の心不全では体液管理が治療の原則であり⁸⁾、拡張性心不全では適正な体液量の幅が狭いことも報告されている⁷⁾。当患者では救急外来受診前の hANP 値は適正な DW 達成時とされる 50~100 pg/mL 以下⁸⁾であり、救急外来受診時の心エコーでは IVC 径は 20 mm で呼吸性変動は 50%と、推定右房圧は 3 mmHg 程度¹⁵⁾であった。入院時に明らかな体液過剰はないと考えたが、入院後に DW をさらに減量し、退院時とほぼ同じ DW となった第 55 病日以降にも急性心不全を繰り返した。これらの経過からは DW の減量が一定の効果を示した可能性はあるが、DW の減量のみでは心不全の管理はできなかったと考えた。また vascular failure を介した急性心不全は、全身の体液量の増加が主体ではない²⁾ため、入院後行っていた

IVC 径や呼吸性変動，心エコー所見などの血管内容量のモニタリングでは発症予測はできなかった。

本邦の透析患者における死因の第一位は心不全であり¹⁶⁾，原因の一つに透析患者に多い交感神経の活動亢進があげられる¹⁷⁾。β遮断薬のうちα遮断作用を併せ持つカルベジロールのみが透析患者での心予後や生命予後を改善するとされる¹⁷⁾が，透析患者での交感神経の活動亢進を誘因とした vascular failure に対するα・β遮断薬を組み合わせた治療についてのまとまった報告はない。また vascular failure を介した急性心不全に多く認める拡張性心不全は高齢者に多いため，今後の超高齢社会において対策の確立が急務とされ¹⁸⁾，65歳以上が増加を続ける透析患者においても¹⁶⁾さらに増加してくる可能性がある。透析患者での vascular failure を介した急性心不全は，交感神経の活動亢進が誘因となることや拡張性心不全の頻度が高いことから決してまれな病態ではないと推測される。交感神経活動に留意し治療することは透析患者の急性心不全の予後改善につながると考えられるが，今回も1例からの報告であり透析患者の vascular failure について症例の蓄積が待たれる。

結 語

無尿の維持血液透析患者での繰り返す vascular failure を介した急性心不全に対し，初期治療として血管拡張薬の投与が著効し，またβ遮断薬にα₁遮断薬を追加することで再発を認めなくなった1例を経験した。

著者全員の COI (conflict of interest) 開示：特になし。

文献

- 1) 日本循環器学会，他(編)．急性心不全治療ガイドライン(2011年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_izumi_h.pdf.
- 2) 安村良男．【急性心不全症候群管理のパラダイムシフト】急性心不全症候群治療における薬剤選択 水分負荷と血管不全に配慮して．ICU と CCU 2011; 35: 51-4.
- 3) Di Daniele N, De Francesco M, Violo L, Spinelli A, Simonetti G. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of difficult-to-control or refractory hypertension in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1689-90.
- 4) Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 669-75.
- 5) Chandra A, Otero R, Freeman D, Cairns CB. BNP-mediated vasodilatation for dialysis-dependent patient with acute heart failure syndrome in the emergency department. *Ren Fail* 2008; 30: 45-50.
- 6) Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure—is it all about fluid accumulation? *Am Heart J* 2008; 155: 9-18.
- 7) Pecoits-Filho R, Buchares S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial* 2012; 25: 35-41.
- 8) 平方秀樹，新田孝作，友雅司，他．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: 337-425.
- 9) Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 485-95.
- 10) Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003; 42: 239-46.
- 11) 石光俊彦，松橋論宜，柴田佳優．【腎と交感神経】交感神経抑制薬の効果．腎・高血圧の最新治療 2014; 3: 40-7.
- 12) Grimm RH Jr, Flack JM. Alpha 1 adrenoreceptor antagonists. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 654-7.
- 13) 牛島龍一，城宝秀司．【心不全の最前線】診る 交感神経活性を評価する．Heart View 2014; 18: 35-41.
- 14) Christensen JH. Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients assessed by heart rate variability. *Minerva Urol Nefrol* 2012; 64: 191-8.
- 15) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.
- 16) 中井滋，花房規男，政金生人，他．図説わが国の慢性透析療法の現況(2012年12月31日現在)．透析会誌 2014; 47: 1-56.
- 17) 長谷弘記．透析患者に対する薬の使い方 疾患別・病態別【循環器】心不全．腎と透析 2013; 74(増刊): 470-4.
- 18) 坂田泰彦，下川宏明．【2025年を見すえた心不全診療ロードマップ 突破口はどこにあるのか】心不全の実態と未来予想図．内科 2014; 113: 419-24.