高血圧を有する維持血液透析患者における 血圧日内変動の解析と背景因子に関する検討

湯浅 健司 天野 慎二 島崎 修行 大田 和道
増田 秀作 横田 欣也 宮本 信昭 寺尾 尚民
高知高須病院腎センター

key words : 血液透析, 24 時間 ABPM, 脈圧亢進, 蛋白摂取量低下, 貧血

〈要旨〉

今回、高血圧を有する慢性血液透析患者 20 例を対象に 24 時間血圧測定 (ABPM) を施行しその解析および血圧日内変動パターンと臨床的パラメーターとくに動脈硬化危険因子/透析関連予後不良因子との関連について検討した。患者は夜間血圧低下率により 2 群に分けられた (dipper 型と non-dipper 型)。Non-dipper 型が 55% (11/20) にみられた。non-dipper 型では, dipper 型と比して有意に Ht 値が低かった (28 ± 3 vs 32 ± 2 , $p < 0.01$)。また non-dipper 型では, 脈圧亢進群 ($PP \geq 85$ mmHg) および蛋白摂取量低下 ($PCR < 0.9$) が高頻度に見られた (各々 55%, 64%, ともに $p < 0.05$)。結論として, 透析患者における non-dipper 型への危険因子として蛋白摂取量低下および貧血が示唆された。

Ambulatory blood pressure pattern, risk factors for atherosclerosis and prognosis in hemodialysis patients with hypertension

Kenji Yuasa, Shinji Amano, Nobuyuki Shimasaki, Kazumichi Oota, Shyusaku Masuda, Kinya Yokota, Nobuaki Miyamoto, Naotami Terao
Department of Urology, Kochi-Takasu Hospital

In this study, we used ambulatory blood pressure monitoring to study the relationship between the nocturnal blood pressure (BP) pattern and clinical parameters, especially risk factors for atherosclerosis and dialysis-related factors. The patients were divided into two groups according to the magnitude of the nocturnal fall in BP : dippers and non-dippers. The groups were similar in gender, age, duration of hemodialysis, body mass index, class and number of antihypertensive drugs used per patient. Eleven of 20 patients (55%) showed a non-dipper pattern. Non-dippers showed significantly lower hematocrit than dippers ($28 \pm 3\%$ vs $32 \pm 2\%$, $p < 0.01$). In non-dippers, high pulse pressure ($PP \geq 85$ mmHg) and low protein intake ($PCR < 0.9$ g/kg/day) were significantly more frequent.

緒 言

透析患者における重要な合併症である高血圧の正確な評価と管理に, 最近 24 時間血圧測定 (ABPM : ambulatory blood pressure monitoring) の有用性が, 報告されつつある¹⁾。睡眠中の不十分な血圧低下 (non-

dippers) は, 透析患者など腎疾患における高血圧の特徴とされており, 心血管系疾患の予後における重要な危険因子として示唆されている^{2,3)}。今回, 高血圧を合併している慢性維持血液透析患者を対象に 24 時間 ABPM 解析による血圧日内変動の解析を行った。また血圧日内変動パターン (dipper 型および non-dipper 型) と各臨床的パラメーター, とくに動脈硬化危険因

子(古典的および透析関連), 透析予後不良因子との相関についても検討した。

I. 対 象

24 時間 ABPM 施行し, 昼間平均血圧 (昼間 MBP) が 100 を超える高血圧を呈した維持血液透析患者 20 例を対象とした。全て週 3 回昼間 4 時間透析患者である。男 12 例, 女 8 例, 非糖尿病 12 例, 糖尿病 8 例, 平均年齢 61 ± 9 ($43 \sim 79$) 歳, 平均透析歴 82 ± 85 ($7 \sim 285$) か月であった。

II. 方 法

血圧測定は携帯式血圧測定装置 (TERUMO 社製 ABPM: ES-H 531) を内シヤントと反対側の上腕に装着し, 全例血液透析終了時から 24 時間にわたり昼間 (AM 7~PM 9), 夜間 (PM 9~AM 7) 各々 1 時間ごとに血圧を測定し記録した。ABPM の解析および個々の症例の血圧日内変動パターン (dipper 型および non-dipper 型) と各パラメーターとの相関について比較検討した。基礎的因子として性別, 糖尿病の有無, 年齢, 透析歴, 臨床的パラメーターとして血圧日内変動解析 {24 時間, 昼間および夜間における収縮期血圧 (SBP), 拡張期血圧 (DBP), 平均血圧 (MAP), 脈圧 (PP: pulse pressure), 夜間血圧降下率, morning surge 率}, Body Mass Index (BMI: kg/m^2), 透析効率 (Kt/V for urea), 蛋白摂取量 (PCR (protein catabolic rate): $\text{g}/\text{kg}/\text{day}$), 血清アルブミン (Alb: g/dL), ヘマトクリット (Ht: %), 透析前体重増加率 ($\Delta\text{BW}/\text{DW}$: %), 透析前心胸比 (CTR: %), 総コレステロール (TC: mg/dL), HDL コレステロール (HDL-C: mg/dL), LDL コレステロール (LDL-C: mg/dL), ALP (IU/L), intact-PTH (pg/mL), 補正 Ca (mg/dL), 血清リン (P: mg/dL), Ca · P 積, rHuEPO 投与量 (単位/週), 1 日 10 本以上の喫煙の有無, 降圧剤の種類, 数について検討した。つぎに血圧日内変動パターンと動脈硬化危険因子 (古典的および透析関連因子) および透析予後不良因子との関連について危険因子あり/なしについて検討した。危険因子および危険因子あり (括弧内) は以下とした。脈圧亢進 ($\text{PP} \geq 85 \text{ mmHg}$), 高 TC 血症 ($\text{TC} \geq 180 \text{ mg}/\text{dL}$), 高 LDL-C 血症 ($\text{LDL-C} \geq 100 \text{ mg}/\text{dL}$), 10 本以上喫煙 (あり), 透析効率低下 ($\text{KT}/\text{V} < 1.2$), 蛋白摂取量低下 ($\text{PCR} < 0.9$), 低 Alb 血症 ($\text{Alb} < 3.5 \text{ g}/\text{dL}$), 貧血 ($\text{Ht} < 30\%$), 体重増加率大 ($\Delta\text{BW}/\text{DW} \geq 5\%$), 二次性副甲状腺機能

亢進症 ($\text{i-PTH} \geq 720 \text{ pg}/\text{mL}$), 副甲状腺機能低下症 ($\text{i-PTH} \leq 60 \text{ pg}/\text{mL}$), 高リン血症 ($\text{P} \geq 6.5 \text{ mg}/\text{dL}$), Ca · P 積高値 ($\text{Ca} \cdot \text{P 積} \geq 65$), 長期透析歴 (透析歴 15 年以上)。

Dipper 型高血圧の定義は, 昼間の SBP が夜間に 10% 以上低下するもの, non-dipper 型高血圧は夜間血圧低下が昼間 SBP の 10% 未満のものとした。また夜間血圧降下率は, $\{\text{昼間 SBP} - \text{夜間 SBP}\} / \text{昼間 SBP}$, morning surge 率は, $\{\text{朝方 SBP 平均値 (AM 3~AM 7)} - \text{昼間 SBP}\} / \text{昼間 SBP}$ として算出した。2 群間の統計処理は, Mann-whitney の U 検定および chi-square test を用いた。

III. 結 果

1. 24 時間 ABPM 解析 (表 1)

昼間 SBP, 昼間 DBP, 昼間 MBP, 昼間脈圧は, 両群間に有意差はみられなかった。夜間 SBP, 夜間 MBP および夜間脈圧は, dipper 型が non-dipper 型より有意に低かった (130 ± 14 vs 161 ± 24 , $p < 0.01$; 94 ± 6 vs 107 ± 12 , $p < 0.01$; 54 ± 16 vs 81 ± 26 , $p < 0.05$)。夜間血圧降下率および morning surge 率も dipper 型のほうが non-dipper 型より有意に良好な結果を示した (16 ± 6 vs 1 ± 5 , -16 ± 7 vs -1 ± 5 , ともに $p < 0.01$)。

動脈硬直の現象としての脈圧との関連について検討した。夜間血圧降下率と夜間脈圧の相関をみると有意の負の相関を示し (図), non-dipper 型では脈圧 85 mmHg 以上の脈圧亢進群が有意に高頻度に (54.5%) 認められたが, dipper 型においては脈圧亢進は 1 例もみられなかった (表 2)。

2. 血圧日内変動パターンと基礎的因子および臨床的パラメーター (表 3)

Non-dipper 型では dipper 型よりも Ht が有意に低かった (28 ± 3 vs 32 ± 2 , $p < 0.01$)。基礎的因子, 透析前体重増加率, 透析前 CTR, 透析量, 蛋白摂取量および降圧剤の数・種類など他の因子については両群間 (dipper 型 vs non-dipper 型) に有意差はみられなかった。

3. 血圧日内変動パターンとアテローム動脈硬化危険因子および透析予後不良因子 (表 4)

Non-dipper 型では dipper 型よりも, 蛋白摂取量低下 ($\text{PCR} < 0.9$) が有意に高頻度に認められた (64% vs 11% , $p < 0.05$)。また non-dipper 型に貧血 ($\text{Ht} < 30\%$) が多い傾向がみられた (54.5% vs 11.1% , $p = 0.057$)。

表 1 Hemodynamic characteristics of dippers and non-dippers

		Dippers (N=9)	Non-dippers (N=11)	Significance
Ambulatory full time BP	systolic BP (mmHg)	145±11	162±21	p<0.05
	diastolic BP	81±6	82±10	n. s
	mean arterial BP	102±3	109±9	n. s
	pulse pressure	63±17	80±24	n. s
Ambulatory day time BP	systolic BP (mmHg)	155±11	163±20	n. s
	diastolic BP	86±8	83±9	n. s
	mean arterial BP	109±4	110±8	n. s
	pulse pressure	69±18	79±22	n. s
Ambulatory night time BP	systolic BP (mmHg)	130±14	161±24	p<0.01
	diastolic BP	76±6	80±12	n. s
	mean arterial BP	94±6	107±12	p<0.01
	pulse pressure	54±16	81±26	p<0.05
Magnitude of the nocturnal fall of BP (%)		16±6	1±5	p<0.01
Magnitude of morning pressor surge (%)		-16.6±7.4	-1.2±5.9	p<0.01

significance : Mann-whitney U

n. s : not significance

表 2 Ambulatory BP pattern and high pulse pressure (PP≥85 mmHg)

High pulse pressure (PP≥85 mmHg)		Dippers	Non-dippers	Significance
		(+)/(-)	(+)/(-)	
ABPM	full time PP (mmHg)	1/8	6/5	n. s
	day time PP (mmHg)	3/6	6/5	n. s
	night time PP (mmHg)	0/9	6/5	p<0.05

significance : chi-square test

n. s : not significance

図 Magnitude of the nocturnal fall of BP and night pulse pressure

IV. 考 案

睡眠中の不十分な血圧降下 (non-dippers) は、透析患者など腎疾患における高血圧の特徴であり、心血管

系疾患の予後における重要な危険因子とされている。腎機能低下とともに夜間血圧降下が鈍くなり non-dipper 型の頻度も増加してくる。透析患者においても透析歴が長期になるほど多く認められ、文献から平均すると約 55% (22~80~100%) と報告されている¹⁾。自験例では、高血圧を有する慢性維持血液透析患者のうち non-dipper 型が 55% (11/20) に認められ、諸家らの報告とほぼ同様であった。動脈硬直 (Arterial stiffness) が加齢、高血圧、糖尿病、アテローム動脈硬化および腎不全において亢進することは知られており²⁾、SBP 上昇、DBP 低下すなわち脈圧亢進として明らかになってくる。Blacher ら³⁾は、本態性高血圧患者 710 名を対象にアテローム動脈硬化変性を有する例では動脈伝達速度 (PWV) および PP が有意に高値であり、アテローム動脈硬化変性のない群の PP 60 mmHg と比して変性ありのそれは 69 mmHg と有意に高く、また透析患者 241 名の検討でも PWV 高値群においては PWV 低値群と比べて PP および心血管系致死率が有意に高値であり、その PP 平均値は 88 mmHg であったと報告している⁵⁾。また自験例でも dipper 型では 1 例も脈圧亢進をみなかったが、non-dipper 型にお

表 3 Clinical characteristics of dippers and non-dippers

Parameters	Dippers	Non-dippers	Significance
	(N=9)	(N=11)	
Gender (M/F)	7/2	5/6	n. s
Diabetes mellitus (+/-)	3/6	5/6	n. s
Age (years)	64±7	60±10	n. s
Duration of hemodialysis (M)	66±65	95±100	n. s
Smoker (+/-)	4/5	2/9	n. s
BMI (Body Mass Index)	21±2	22±2	n. s
Intradialytic weight gain (%)	3.5±1.7	4.6±1.9	n. s
pre-HD CTR (%)	49±2	51±3	n. s
Albumin (g/dL)	3.9±0.3	3.8±0.2	n. s
PCR (g/kg/day)	0.98±0.12	0.90±0.24	n. s
KT/V for urea	1.16±0.10	1.17±0.22	n. s
Dose of rHuEPO (IU/week)	4,333±2,750	5,590±2,690	n. s
intact-PTH (pg/mL)	324±294	203±234	n. s
adjusted Ca (g/dL)	8.8±0.5	9.0±0.7	n. s
Phosphate (mg/dL)	5.8±1.4	5.4±1.4	n. s
CaXP (integration)	52±15	49±13	n. s
ALP (IU/L)	248±168	258±65	n. s
Hematocrit (%)	32±2	28±3	p<0.01
Total cholesterol (TC : mg/dL)	150±29	185±61	n. s
HDL-cholesterol (mg/dL)	40±14	41±10	n. s
LDL-cholesterol (mg/dL)	84±20	109±34	n. s
number of antihypertensives	2.2±1.7	2.5±2.1	n. s
ACE inhibitors	1.0±0.7	1.0±1.1	n. s
Calcium antagonists	0.7±0.6	0.8±0.6	n. s
α antagonists	0.3±0.5	0.1±0.4	n. s

significance : chi-square and Mann-whitney U

n. s : not significance

表 4 Ambulatory BP pattern and risk factor of atherosclerosis and prognosis in hemodialysis patients

	Risk factor	Dippers	Non-dippers	Significance
		(+)/(-)	(+)/(-)	
Classical factor	Hypercholesterolemia	2/7	5/6	n. s
	High LDL-cholesterolemia	2/7	5/6	n. s
	Aging	9/0	7/4	n. s
	Smoker	4/5	2/9	n. s
	Diabetes mellitus	3/6	5/6	n. s
Dialysis-related factor	Low dose dialysis	5/4	7/4	n. s
	Low protein intake	1/8	7/4	p<0.05
	Hypoalbuminemia	0/9	2/9	n. s
	Anemia	1/8	6/5	n. s
	Large intradialytic weight gain	1/8	4/7	n. s
	Secondary hyperparathyroidism	2/7	2/9	n. s
	Hypoparathyroidism	0/9	2/9	n. s
	Hyperphosphatemia	3/6	4/7	n. s
	High integration of CaXP	3/6	1/10	n. s
	Long duration of hemodialysis	1/8	2/9	n. s

Hypercholesterolemia : TC≥180 mg/dL, High LDL-cholesterolemia : LDL-C≥100 mg/dL

Aging : Male≥45 yrs, Female≥56 yrs, Smoker : smoking over 10 cigarettes/day

Low dose dialysis : KT/V<1.2, Low protein intake : PCR<0.9, Hypoalbuminemia : Alb<3.5 g/dL,

Anemia : Ht<30%, Large intradialytic weight gain : ΔBW/DW≥5%, Secondary hyperparathyroidism :

i-PTH≥720 pg/mL, Hypothyroidism : i-PTH≤60 pg/mL, Hyperphosphatemia : P≥6.5 mg/dL, High

integration of CaXP : 65≥, Long duration of dialysis : over 15 years

significance : chi-square test, n. s : not significance

いては脈圧亢進群 (PP $\geq$ 85 mmHg) が有意に高頻度 (54.5%) 認められている。SBP 上昇, DBP 低下のために脈圧が増大し, その結果左室に後負荷がかかり, 冠動脈への灌流変更を生じさせ, 心血管系罹病率・致死率の独立した危険因子となることが認識されている^{6,7)}。今回の検討で, non-dipper 型では夜間脈圧が高く動脈硬直が亢進された状態であることが示唆された。Non-dipper 型では, 動脈伝達速度 (PWV) が有意に高く⁸⁾動脈壁のストレスが亢進し動脈内膜肥厚をそして動脈硬直が進行する。逆に dipper 型では頸動脈径が広がり脈圧が低下しており, 動脈壁進展性低下が血圧日内変動に影響を与えていると報告されている^{8,9)}。臨床的パラメーターの中で血圧日内変動に影響を与えた因子となったのは, 蛋白摂取量低下 (PCR $<$ 0.9) および Ht 30%未満の貧血であった。栄養状態不良がアテローム動脈硬化ひいては心血管系致死の重要な危険因子であることは知られている¹⁰⁾。Covic ら¹¹⁾は uremic toxin あるいは透析不足からくる食欲不振や蛋白摂取量低下からの慢性的栄養不良, 貧血が何らかのメカニズムで心血管の構造異常たとえば左室肥大, 頸動脈の内・中膜肥厚, 大きな動脈の硬直, 臓器の石灰化などを惹起し non-dipper 型が増加しているのではと推察している。血圧日内変動と Ht 値に関する報告として Berns ら¹²⁾は rHuEPO 投与で Ht 値を 30% から 42% に上昇させても血圧変動パターンに変化がなく, むしろ Ht 値正常例では夜間 DBP が昼間 DBP より有意に低かったと報告している。rHuEPO 投与で赤血球容積が伸展し血圧日内変動に変化をきたすという報告¹²⁾もあるが問題はないとの報告のほうが多い。自験例では, non-dipper 型において dipper 型よりも有意に Ht 値が低く, また貧血 (Ht $<$ 30%) 多くみられる傾向が認められた。睡眠中の十分な血圧低下をめざすためには Ht 30%以上を目標にするべきではないかと考えられた。血圧日内変動の他の要因として透析患者においては volume の問題があり, 透析日と非透析日で日内の体重変動が大きく異なり, 血圧変動パターンも異なる可能性がある。しかし今回の検討では全例透析終了後からの ABPM 解析を行っており, 透析間の体重増加率および透析前 CTR において non-dipper 型, dipper 型両群間に有意差を認めなかった。また降圧剤数およびその種類については両群間に有意差はなかった。

結論として, 脈圧亢進 (脈圧 $\geq$ 85 mmHg), 蛋白摂取量低下 (PCR $<$ 0.9), 貧血 (Ht $<$ 30%) が, non-dipper 型への危険因子であった。透析患者においては, 十分な透析量とともに十分な蛋白摂取 (PCR $\geq$ 0.9) そして

貧血の是正 (Ht 30%以上) に努めることが血圧日内変動に良い影響を与えたと考えられた。

結 語

1) 高血圧を有する慢性維持血液透析患者 20 例における血圧日内変動について 24 時間 ABPM を用いて解析し, 血圧日内変動パターンと動脈硬化危険因子/透析関連因子との関連について検討した。

2) Non-dippers 型では, 夜間における脈圧亢進群が高頻度に (54.5%) 認められた。

3) Non-dipper 型では dipper 型と比して有意に Ht 値が低かった。

4) 動脈硬化危険因子/透析関連因子との関連では, non-dipper 型において蛋白摂取量低下 (PCR $<$ 0.9) が有意に高頻度であった。

文献

- 1) Covic A, Goldsmith D JA : Ambulatory blood pressure monitoring in nephrology : focus on BP variability. *J Nephrol* 12 : 220-229, 1999
- 2) Redon J, Oliver V, Zaragoza MD, Galindo MJ : Ambulatory blood pressure during diseases of the kidney. *Blood Pressure Monitoring* 4 : 267-274, 1999
- 3) Amar J, Vernier I, Rossignol E, Lenfant V, Conte JJ, Chamontin B : Influence of nycthemeral blood pressure pattern in treated hypertensive patients on hemodialysis. *Kidney Int* 51 : 1863-1866, 1997
- 4) Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME : Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 33 : 1111-1117, 1999
- 5) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM : Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99 : 2434-2439, 1999
- 6) Parfey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE : Outcome and risk factor of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 49 : 1428-1434, 1996
- 7) Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, Nishime K, Uehara H, Shiohira Y, Sunagawa H, Yoshihara K, Yoshi S, Toma S, Kowatari T, Wake T, Oura T, Fukiyama K : Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 51 : 1212-1217, 1997
- 8) Amar J, Richardi G, Bonnemazou E, Railhac JJ, Salvador M, Chamontin B : Circadian blood pressure variability and common carotid artery intima-

- media thickness in hypertensive patients. *Circulation* 92 (Suppl 1) : 745, 1995
- 9) Kool MJ, Wijnen JA, Hoeks AP, Struyker-Boudier HA, Van Bortel LM : Diurnal pattern of vessel-wall properties of large arteries in healthy men. *Journal of hypertension* 9(Suppl 6) : S 108-S 109, 1991
- 10) Bergstrom J, Lindholm B : Malnutrition, Cardiac disease, and mortality : An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 32 : 834-841, 1998
- 11) Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM, Bower JD, Wood BC : Effects of normal hematocrit on ambulatory blood pressure in epoetin-treated hemodialysis patients with cardiac disease. *Kidney Int* 56 : 253-260, 1999
- 12) Jones MA, Kingswood JC, Dollyn PE, Andrew M, Cheetham A, Burwood R, Sharpstone P : Changes in diurnal blood pressure variation and red cell and plasma volumes in patients with renal failure who develop erythropoietin-induced hypertension. *Clin Nephrol* 44 : 193-200, 1995