ノルアドレナリン負荷時のPWV増加による 血液透析患者の動脈壁硬化進行度の評価

塩 田 潤 伊 藤 浩 二 中 村 雄 二 片 江 正 治
富 田 英 明 増 田 美 央 村 寄 範 康 島 本 透 子
藤 原 康 昌 山 口 隆
浦安市川市民病院内科

key words : 動脈壁硬化, 血液透析, PWV, ノルアドレナリン, 循環血液量

〈要旨〉

動脈硬化の進行に伴いノルアドレナリン(NA)負荷時の血管収縮性が亢進するとの報告をもとに, 血液透析(HD)患者の動脈壁硬化をNA負荷時の脈波速度(PWV)増加度で検出した。13例のHD患者で中1日の透析開始時に無除水ECUMを行いNA負荷前, 100 $\mu\text{g/hr}$ および 200 $\mu\text{g/hr}$ 負荷時の血漿NA濃度(pNA)およびPWV(baPWV, hbPWV)を測定した。また, 8例のHD患者で中2日および中1日の透析開始時に無除水ECUMを行いNA負荷前および200 $\mu\text{g/hr}$ 負荷時のpNAおよびPWVを測定した。その結果NA 200 $\mu\text{g/hr}$ 負荷時のpNA増加量, baPWV増加量間に有意な正相関を認めたがpNA増加量, 血圧増加量間の相関は認めなかった。一方, 透析間の体重増加率「大」, 「小」の2群間でNA 200 $\mu\text{g/hr}$ 負荷時の血圧増加率に差はなかったが, baPWVおよびhbPWV増加率は「大」が「小」より有意に小さかった。以上より, 中1日の透析開始時の無除水ECUM施行中のNA負荷(200 $\mu\text{g/hr}$)に伴うPWV増加度でより鋭敏に動脈壁硬化が検出できる可能性が考えられた。

Evaluation of arterial stiffness in hemodialysis patients by increased pulse wave velocity during noradrenaline load

Jun Shiota, Koji Ito, Yuji Nakamura, Masaharu Katae, Hideaki Tomita, Mio Masuda, Noriyasu Murasaki, Toko Shimamoto, Yasumasa Fujiwara, Takashi Yamaguchi
Department of Internal Medicine, Urayasu-Ichikawa City Hospital

We tried to evaluate arterial stiffness in hemodialysis patients based on increased pulse wave velocity (PWV) during noradrenaline (NA) load, since it has been reported that vasoconstriction by NA load was accelerated following the development of atherosclerosis. We measured plasma NA level (pNA) and PWV (baPWV, hbPWV) before, 100 $\mu\text{g/hr}$ and 200 $\mu\text{g/hr}$ NA load during ECUM without ultrafiltration one day after dialysis in 13 patients. In addition, we measured pNA and PWV before and 200 $\mu\text{g/hr}$ NA load during ECUM without ultrafiltration one and two days after dialysis in 8 patients. We found a significant positive correlation between the increase of pNA and that of baPWV during 200 $\mu\text{g/hr}$ NA load. The % increase of baPWV and hbPWV during 200 $\mu\text{g/hr}$ NA load in the dialysis session with larger body weight gain was significantly decreased in that with smaller gain. In conclusion, it was possible to evaluate the degree of arterial stiffness by the increased PWV after 200 $\mu\text{g/hr}$ NA load during ECUM without ultrafiltration one day after dialysis.

緒 言

末期腎不全患者において大動脈の脈波速度 (PWV) は心血管合併症死の独立した予測因子であり¹⁾, 左室肥大との相関も報告されているが²⁾, 血液透析 (HD) 患者では年齢, 血圧³⁾および循環血液量⁴⁾の影響を受け易いため, その絶対値で動脈硬化を評価するには難がある。そこでわれわれは慢性腎不全患者の抵抗血管⁵⁾やウサギの動脈硬化モデルの頸動脈⁶⁾においてノルアドレナリン (NA) 負荷に対する血管収縮性が亢進するとの報告に着目し, NA 負荷時の PWV の増加度が HD 患者の動脈硬化をより鋭敏に検出できる可能性を考え, 血圧上昇を介さず PWV が増加する NA 負荷量および NA 負荷による PWV 変化の検出に適した循環血液量を検討した。

I. 対象と方法

a. PWV による動脈硬化の検出に適した NA 投与量の検討

対象は当院通院中の慢性血液透析 (HD) 患者 13 例 (男性 9 例, 女性 4 例) で, 慢性腎不全の原疾患は慢性糸球体腎炎 (CGN) 6 例, 糖尿病 (DM) 4 例および腎硬化症 3 例である。平均年齢は 60 歳, 平均透析歴は 42 か月であり, 透析間のドライウェイト (DW) からの体重増加率は 3.5%/3 日間以内であった。血清コレステロール (TC), 血清 HDL-コレステロール (HDL-C) は正常範囲で, 血清補正カルシウム (Ca), 血清リン (iP), Ca・P 積および血清アルカリフォスファターゼ (ALP) は HD 患者として適正であった (表 1)。NA が透析低血圧時に用いられる薬剤であり, 今回の投与量は昇圧効果は乏しいことおよび検査の趣旨を説明し了解を得, 施行にあたってはヘルシンキ宣言を遵守した。方法は当日の降圧薬, 利尿薬は中止し, 中 1 日の透析を無除水の ECUM (平均血流量 147 mL/min, 平均膜面積 1.9 m²) で開始し 10 分後採血 {血漿 NA 濃度 (pNA) 測定}, 血圧, 脈拍および PWV 測定を行い, 続いて透析回路の静脈側から 100 μ g/hr および 200 μ g/hr の NA 投与後に, NA 投与前と同様の採血, 測定を行った。なお PWV 測定は日本コーリン社製 form PWV/ABI を用い, マンシエットは両足関節およびシャント反対側の肘部に装着し, ba-PWV は上腕脈波と左右足背脈波の立ち上がりの時間で距離を除し, 一方 hb-PWV は II 音の立ち上がりと上腕脈波の特徴点の時間で距離を除して算出した (図 1)。

b. NA 投与による PWV 変化に及ぼす循環血液量の影響の検討

対象は 8 例の HD 患者 (男性 4 例, 女性 4 例) で, 原疾患は CGN 3 例, DM 3 例, 腎硬化症 2 例である。平均年齢は 68 歳, 平均透析歴は 63 か月であり, 透析間のドライウェイト (DW) からの体重増加率は 3.5%/3 日間以内であり, a の検討の症例と年齢, 透析歴, TC, Ca, iP, Ca・P 積, ALP に有意差は認めず, HDL-C のみ有意に低値であった ($p < 0.05$) (表 1)。本検討でも前述と同様のインフォームドコンセントを行った。方法は症例毎に中 1 日および中 2 日のそれぞれの透析時に a の検討と同様に施行したが, NA の投与量は, a の検討において pNA 増加量と baPWV 増加量の間に有意な正相関が認められた (後述) 200 μ g/hr を採用した (図 1)。負荷試験が施行された異なる透析日のうち DW からの増加量が多い方を「大」, 小さい方を「小」と定義し「大」, 「小」2 群を比較した。な

表 1 Comparison of characteristics between the study for the optimal dose of noradrenaline load (a) and that for the effect of circulating blood volume (b)

	a	b
n (DM)	13 (4)	8 (3)
age (years)	60 $\pm$ 16	68 $\pm$ 11
透析歴 (months)	42 $\pm$ 49	63 $\pm$ 68
TC (mg/dL)	160 $\pm$ 51	156 $\pm$ 57
HDL-C (mg/dL)	39 $\pm$ 17	27 $\pm$ 6*
補正 Ca (mg/dL)	8.9 $\pm$ 0.7	9.1 $\pm$ 0.6
iP (mg/dL)	5.9 $\pm$ 1.7	5.4 $\pm$ 1.4
Ca・P 積	52 $\pm$ 17	49 $\pm$ 13
ALP (IU/L)	235 $\pm$ 64	272 $\pm$ 77

* $p < 0.05$ vs a ; mean $\pm$ SD

図 1 The methods for noradrenaline (NA) load. a : Investigation for optimal loading dose of NA. b : Investigation for the effect of circulating blood volume. arrows : The points of measurement for blood pressure, pulse rate, plasma NA level and PWV

表 2 The effect of loading dose for noradrenaline (NA) on plasma NA level, blood pressure, pulse rate and PWV

	NA 投与量 ($\mu\text{g/hr}$)		
	0	100	200
pNA (pg/mL)	439 $\pm$ 308	842 $\pm$ 523*	1,976 $\pm$ 893*
sBP (Torr)	146 $\pm$ 17	145 $\pm$ 17	151 $\pm$ 20
dBp (Torr)	85 $\pm$ 13	81 $\pm$ 15	83 $\pm$ 14
PR (/min)	70 $\pm$ 11	69 $\pm$ 11	70 $\pm$ 11
baPWV (cm/s)	1,898 $\pm$ 321	1,860 $\pm$ 259	1,930 $\pm$ 371
hbPWV (cm/s)	678 $\pm$ 110	652 $\pm$ 109	685 $\pm$ 101

* $p < 0.05$ vs pre NA load ; mean $\pm$ SD

お、当院では DW は心胸郭比、血漿 hANP 濃度および心臓超音波検査所見をもとに総合的に決定している。

各測定値は平均値 (mean) $\pm$ 標準偏差 (SD) で示した。対応のない 2 群間の有意差は Mann-Whitney の U 検定で、対応のある 2 群間の有意差は Wilcoxon の符号付順位検定で判定し $p < 0.05$ を有意とした。2 指標間の相関は Pearson の相関係数で判定し $p < 0.01$ を有意とした。

II. 結 果

a. PWV による動脈壁硬化の検出に適した NA 投与量の検討

NA 負荷前の平均 baPWV 1,898 cm/s は中年の健康人の上限値を上回っていた⁷⁾。NA 負荷前の pNA は平均 439 pg/mL と正常で 100 $\mu\text{g/hr}$, 200 $\mu\text{g/hr}$ 負荷に伴い有意に上昇したが、血圧、脈拍および PWV (左右差がなかったため左下肢のデータのみ記載) の有意な変化は認めなかった (表 2)。なお、NA 負荷前の左下肢の ABI は 1.2 $\pm$ 0.18 と正常であった。NA 100 $\mu\text{g/hr}$, 200 $\mu\text{g/hr}$ 負荷後それぞれで pNA の増加量と収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、baPWV および hbPWV の増加量の相関を検討した結果、200 $\mu\text{g/hr}$ 負荷時の baPWV との間のみで有意な正相関を認め ($p = 0.0020$) (図 2)、hbPWV との間にも弱い相関を認めたが ($p = 0.0402$)、拡張期血圧増加量との間には有意な相関はなかった (図 2)。

b. NA 投与による PWV 変化に及ぼす循環血液量の影響の検討

透析前の体重および DW からみた体重増加率に有意差を認めた ($p < 0.05$)。拡張期血圧は「大」が「小」より高値であったが ($p < 0.05$)、pNA、収縮期血圧、脈拍、baPWV および hbPWV の有意差は認めなかった (表 3)。なお、8 症例の心臓超音波所見は LVDd 46 $\pm$

図 2 The significant positive correlation between the increase of plasma noradrenaline level (pNA) and that of baPWV after 200 $\mu\text{g/hr}$ noradrenaline load during ECUM without ultrafiltration after one day dialysis interval in 13 patients.

3 mm, LVM 311 $\pm$ 62 g, E/A 0.69 $\pm$ 0.14, EF 0.64 $\pm$ 0.14 であり、左室拡張障害および左室肥大は認めるものの左室収縮機能は保たれていた。NA 200 $\mu\text{g/hr}$ 負荷前後の pNA、血圧および脈拍の増加率に「大」「小」間で有意差はなかった。しかし、baPWV および hbPWV の増加率は「大」は「小」より有意に小さかった ($p < 0.05$) (表 4)。

III. 考 察

末期腎不全患者は透析導入時すでに健康者より動脈壁硬化の進行に伴う PWV の増加を認める⁸⁾。透析導入後の動脈壁硬化進行度の評価にも PWV は有用と考えられるが、安静時の PWV の絶対値は血圧の影響で不安定であるため、動脈壁硬化度を血圧変化がなるべく排除された条件下の NA 負荷時の PWV 増加度により鋭敏に捉えられないかを検討した。われわれと同様に form PWV/ABI を用いた Nakamura ら⁹⁾の報告から収縮期血圧も baPWV を増加させる独立因子と考えられるため、NA 負荷時の PWV 増加が動脈の α 受容体を介した直接作用¹⁰⁾であるか血圧上昇を介した間接作用であるかが常に問題となる。無除水の ECUM では心臓の前負荷の変化は乏しく、また投与した NA は心拍出量を少なくとも増加させない投与量なので¹¹⁾、NA 200 $\mu\text{g/hr}$ の負荷時 pNA 増加量が血圧増加量よりむしろ PWV 増加量と正相関した事実は NA の直接的な動脈収縮作用が PWV の増加として検

表 3 The effect of circulating blood volume on plasma noradrenaline (NA) level, blood pressure, pulse rate and PWV before NA load

	循環血液量増加		p
	小	大	
BW (kg)	55.3±13.1<	56.5±13.4	0.0116
ΔBW (%)	3.1±1.6 <	5.3±1.8	0.0117
pNA (pg/mL)	456±275	488±258	0.3517
sBP (torr)	140±21	152±15	0.2076
dBp (torr)	74±11 <	82±6	0.0352
PR (/min)	70±12	72±13	0.2065
baPWV (cm/s)	2,147±550	2,386±636	0.0929
hbPWV (cm/s)	631±128	682±79	0.2626
mean±SD			

出される可能性を示唆している。さらに、動脈硬化に伴う動脈への α 作用の過剰発現¹²⁾および慢性腎不全患者における NO 産生抑制物質の増加による血管収縮反応の亢進⁹⁾は NA 200 μ g/hr 負荷時の PWV 増加度を増幅し動脈壁硬化の検出感度増加に寄与する可能性も考えられた。

従来 HD 患者における PWV の報告は多数あるが、その測定タイミングは透析前^{13,14)}、透析中¹⁵⁾、非透析日⁸⁾とさまざまである。本検討で循環血液量が増加した透析日には NA 投与時の PWV 増加が緩慢になる事実が判明した。正常ラットにおいて昇圧効果を示さない濃度のアンジオテンシン (AT) II は post-junctional レベルで AT 1 受容体を介して phenylephrine による α_1 アドレナリン受容体刺激を増強するとの報告¹⁶⁾および動脈内皮機能障害による NO 産生低下あるいは NO 作用抑制物質増加を認める慢性腎不全患者⁹⁾のように NO 産生を阻害した高血圧ラットにおいて α_1 阻害薬 (prazosin) のみでは不十分で AT 1 阻害薬の併用が降圧に効果的であったとの報告¹⁷⁾を勘案すると、循環血液量増加時には内因性の AT II 分泌が抑制されるため、NA の動脈収縮作用が減弱する可能性が考えられた。理論的には PWV を DW 時に検討すれば NA に対するより大きな変化が観察されると推測されるが、HD 中のイオン化 Ca 変化が PWV に影響する可能性もあり¹⁸⁾、中 1 日の HD 開始時が妥当と考えられた。

以上より、NA 負荷は心血管合併症が目立たない透析導入症例の動脈壁硬化進行の検出に特に有用と考えられた。

結 論

安定した HD 患者において、中 1 日の透析開始時の

表 4 The effect of circulating blood volume on % increase of plasma noradrenaline (NA) level, blood pressure, pulse rate and PWV during 200 μ g/hr NA load

	循環血液量増加		p
	小	大	
% Δ pNA	398±284	362±266	>0.9999
% Δ sBP	5.9±14.4	2.0±15.6	0.8886
% Δ dBp	4.9±10.7	0.5±7.7	0.0929
% Δ PR	0.1±5.5	0.5±8.3	0.3972
% Δ baPWV	8.2±10.7 >	-1.2±5.2	0.0357
% Δ hbPWV	2.3±14.8 >	-0.8±10.5	0.0499
mean±SD			

無除水 ECUM 下の NA 負荷 (200 μ g/hr) に伴う PWV 増加度により、より鋭敏に動脈壁硬化が検出できる可能性が考えられた。

文献

- 1) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Sofar ME, London GM : Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99 : 2434-2439, 1999
- 2) Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Otsubo Y, Takei T, Ogawa T, Yumura W, Kabaya T, Nihei H : Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 27 : 47-52, 2004
- 3) Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe H, Glunizia Z, Yamamoto Y, Hori S : Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. *Hypertens Res* 26 : 801-806, 2003
- 4) 佐々木信博, 安藤康宏, 井岡 崇, 有坂弘明, 島野靖正, 高野隆一, 増永義則, 草野英二, 浅野 泰 : 透析患者における大動脈一末梢動脈の脈波速度の検討ー超音波パルスドプラ法による検討ー. *透析会誌* 34 : 249-256, 2001
- 5) Morris STW, McMurray JJ, Spiers A, Jardine AG : Impaired endothelial function in isolated human uremic resistance arteries. *Kidney Int* 60 : 1077-1082, 2001
- 6) Tesfamariam B, Weisbrod RM, Cohen RA : Augmented adrenergic contractions of carotid arteries from cholesterol-fed rabbits due to endothelial cell dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 13 : 820-825, 1989
- 7) Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hirayama Y, Yamamoto Y, Hori S : Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk.

- Hypertens Res 26 : 615-622, 2003
- 8) 田村忠司, 川口良人, 杉本健一, 大田 真, 東條克能, 細谷龍男: 透析患者における大腿動脈血流速波形の解析—パルスドプラ法による検討—. 透析会誌 32 : 1299-1304, 1999
 - 9) Nakamura U, Iwase M, Nohara S, Kanai H, Ichikawa K, Iida M : Usefulness of brachial-ankle pulse wave velocity measurement : Correlation with abdominal aortic calcification. Hypertens Res 26 : 163-167, 2003
 - 10) Cavalli A, Lattion AL, Hummler E, Nenniger M, Pedrazzini T, Aubert JF, Michel MC, Yang M, Lembo G, Vecchione C, Mostardini M, Schmidt A, Beermann F, Cotecchia S : Decreased blood pressure response in mice deficient of the alpha 1b-adrenergic receptor. Proc Natl Acad Sci USA 94 : 11589-11594, 1997
 - 11) Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, van Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ : Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. J Physiol 530 : 541-550, 2001
 - 12) O'Malley MK, Cotecchia S, Hagen PO : Altered catecholamine receptor affinity in rabbit aortic intimal hyperplasia. J Surg Res 51 : 148-153, 1991
 - 13) London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM : Aortic and large artery compliance in end stage renal failure. Kidney Int 37 : 137-142, 1990
 - 14) 湯沢由紀夫, 渡辺有三, 吉田 太, 平松武幸, 青井直樹, 松尾清一, 坂本信夫: 慢性透析患者における動脈硬化の評価—大動脈脈伝播速度を用いて—. 日腎会誌 29 : 1261-1269, 1987
 - 15) 村野俊一, 西出敏雄, 篠宮正樹, 森崎信尋, 白井厚治, 斎藤 康, 本吉光隆, 吉田豊彦, 吉田 尚 : Pulse Wave Velocity (PWV) と代謝性疾患—糖尿病, 家族性高コレステロール血症, 腎透析患者における PWV—. 動脈硬化 15 : 1687-1690, 1988
 - 16) Marano G, Argiolas L : Postjunctional regulation by angiotensin II of alpha 1-adrenoceptor-mediated pressor responses in the rat. Eur J Pharmacol 261 : 121-126, 1994
 - 17) Qiu C, Engels K, Baylis C : Angiotensin II and alpha 1-adrenergic tone in chronic nitric oxide blockade-induced hypertension. Am J Physiol 266 : R1470-1476, 1994
 - 18) Marchais S, Guerin A, Safar M, London G : Arterial compliance in uraemia. J Hypertens 7 : S 84-85, 1989