

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」

Clinical Guidelines for the Evaluation and the Treatment of
Cardiovascular Complications in Hemodialysis Patients

序

わが国の慢性透析患者の年間粗死亡率は 10% 未満に留まり、世界的に最も良好な治療成績を維持しています。長期透析患者の増加、高齢化、糖尿病患者の著しい増加という過酷な状況でこの成績を維持していることは驚異的と言わざるを得ません。我々はもっと誇るべきです。アンジオテンシン II 阻害薬、カルシウム拮抗薬、 β 遮断薬などによる高血圧治療、エリスロポエチン製剤による貧血治療、活性型ビタミン D 製剤、カルシミメティックス、新しいリン吸着薬などによる CKD-MBD の治療など、透析患者に適用される治療法もめざましく進歩しました。しかし、この良好な治療成績を達成している背景には、透析療法に携わる医師、看護師、臨床工学技士など治療スタッフによる計り知れないほどきめの細かい対応の積み重ねがあることを忘れてはなりません。

死因では感染症死が増加していますが、約半数が心血管死であることに大きな変化はなく、透析患者の合併症管理において、心血管障害への対策は最も重要な臨床的課題であり続けています。心血管系合併症は、これまで、主として心臓と脳を中心に体系づけられてきましたが、近年では、下肢末梢動脈の動脈硬化性閉塞性疾患の頻度が増加し、カテーテルを使用した血管内治療が導入されて新しい展開を示しています。使用デバイスの開発はすさまじく、適応領域の拡大とともに専門医が増加しています。慢性透析患者にも適応が拡大し、その恩恵に浴す患者の増加が期待されています。これら心血管障害の病態には全身性動脈硬化症の腎障害による重篤化が関与し、スタチン製剤など非透析例と同様の薬剤が予防手段として適用されはじめました。

さて、臨床ガイドラインの作成となると、その基礎となるエビデンスは極めて乏しいのが現状です。高血圧の血圧管理目標についても明らかではないのです。そのため、欧米のガイドラインでは高血圧管理の目標値も提示されていません。我々はどうすべきか、議論は紛糾しました。最終的に委員会意見として目標値を提示することにしました。この値が適切なのか、今後の検証が必要です。エビデンスが乏しい現状では、臨床ガイドラインが提示したステートメントは、そのことが適切であるのか、「clinical question のテーマ」の提示にはほかなりません。エビデンスレベルの高い前向きの検証作業がいくつも必要になります。そこで、我々、JSDT にはすばらしい機関が機能していることにふれなければなりません。それは統計調査委員会です。今回のガイドライン作成に際しても委員会で得られたデータを利用しました。これは全会員が提出したデータの集積です。長年にわたって蓄えられてきたデータを近年の統計手法を活用して検証作業を行いました。今後も、この「財産」を十分に生かして、ガイドラインの作成や改訂に備えなければなりません。

今回のガイドラインではいくつかの章で「透析医向け」と「循環器医向け」の項を設けました。心不全、虚血性心疾患、不整脈、弁膜症、脳血管障害、末梢動脈疾患の項です。我々、透析医がなすべきこと、循環器医にまかせるべきことを示して両者の連携強化をめざしています。慢性透析療法において世界に誇るべき治療成績を築いてきたのは、個々の施設で日常的に行われている診療行為です。それらには、医学的エビデンスに基づいたものもあれば経験に由来するものもあります。多くのレベルで専門医と連携した結果でもあります。これらの行為を検証し、成文化された治療指針を提示することが求められています。我々が現時点で受け入れることができる最良の対策をガイドラインとして提供する。今回の「心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」が日々の実践の範となれば幸いです。

しかしながら、完成までに時間がかかりすぎました。取り扱った範囲が広すぎました。一つ一つの章だけでも、それぞれにガイドラインが必要なくらいに細分化され、専門性が高まっています。

できるだけ多くの会員の先生方からのコンセンサスを得るために、3年連続、学術総会でコンセンサス・カンファレンスを企画しました。これも時間を要した原因です。斎藤元理事長に指示されて以後、足かけ4年もかかってしまいました。日本循環器学会からご参画頂いた島本和明先生（札幌医科大学学長）と久木山清貴先生（山梨大学第二内科教授）をはじめ、総勢23名の委員の先生方、本当にご苦労さまでした。学術総会の会長の先生方、平成20年、第53回総会の水口潤先生、第54回の佐中孜先生、第55回の川西秀樹先生、ありがとうございました。会員諸氏には長いことお待たせしましたこと、深くお詫び申し上げます。

「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」

作成委員会委員長 平方 秀樹

(社)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」
 作成ワーキンググループグループ委員名簿 (敬称略, 五十音順)

委員長	平方 秀樹	福岡赤十字病院
副委員長	新田 孝作	東京女子医科大学第四内科
委員・ガイドライン作成小委員会委員長		
	友 雅司	大分大学総合内科第二
委員	秋葉 隆	東京女子医科大学血液浄化療法部
委員	伊莉 裕二	東海大学循環器内科
委員	井関 邦敏	琉球大学血液浄化療法部
委員	稲葉 雅章	大阪市立大学代謝内分泌病態内科学
委員	井上 亨	福岡大学脳神経外科
委員	尾崎 重之	東邦大学医療センター大橋病院外科
委員	熊田 佳孝	名古屋共立病院循環器センター
委員	小林 修三	湘南鎌倉総合病院
委員	常喜 信彦	東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科
委員	庄司 哲雄	大阪市立大学代謝内分泌病態内科学
委員	椿原 美治	大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
委員	鶴屋 和彦	九州大学包括的腎不全治療学
委員	田部井 薫	自治医科大学附属さいたま医療センター
委員	西村 真人	桃仁会病院循環器科
委員	長谷 弘記	東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科
委員	平田 純生	熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター・臨床薬理学分野
委員	藤井 秀毅	神戸大学腎臓内科, 腎・血液浄化センター
委員	藤元 昭一	宮崎大学附属病院血液浄化療法部
委員	横井 宏佳	小倉記念病院循環器科

外部委員：日本循環器学会から

島本 和明	札幌医科大学
久木山清貴	山梨大学第二内科

委員会・コンセンサスカンファレンスなどの開催記録

1. ワーキンググループグループ委員会開催

第1回	平成19年 8月 8日
第2回	平成19年12月 5日
第3回	平成20年 3月 5日
第4回	平成20年 6月 4日
第5回	平成20年10月29日
第6回	平成21年 3月18日
第7回	平成21年10月 9日
第8回	平成22年 4月 7日
第9回	平成22年 5月26日

2. コンセンサスカンファレンス開催

1) 平成20年6月21日

第53回 日本透析医学会学術集会コンセンサスカンファレンス (2)

2) 平成21年6月6日

第54回 日本透析医学会学術集会コンセンサスカンファレンス (1)

3) 平成22年6月18日

第55回 日本透析医学会学術集会コンセンサスカンファレンス (2)

略語表

ABI	ankle-brachial systolic pressure index	足関節-上腕血圧比
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	携帯式血圧モニタリング
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACI	aortic calcification index	大動脈石灰化指数
AED	automated external defibrillator	自動体外式除細動機器
AF	atrial fibrillation	心房細動
AFL	atrial flutter	心房粗動
Apo (a)	apolipoprotein (a)	アポリポ蛋白 (a)
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ASO	arteriosclerosis obliterans	閉塞性動脈硬化症
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AURORA	“A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis : An Assessment of Survival and Cardiovascular Events”	
baPWV	brachial-ankle pulse wave velocity	上腕・足首脈波伝導速度
BMI	body mass index	体格指数
BMIPP	beta-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid	β メチル-p-ヨードフェニルペンタデカン酸
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
Ca	calcium	カルシウム
CABG	coronary artery bypass graft surgery	冠動脈バイパス術
CACS	coronary artery calcification index	冠動脈石灰化指数
CAS	carotid artery stenting	頸動脈ステント留置術
CEA	carotid endarterectomy	頸動脈内膜摘除術
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-MBD	chronic kidney disease-mineral bone disorder	慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常症
CLI	critical limb ischemia	重症虚血肢
CNS	central nervous system	中枢神経系
CPK-MB	MB form creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ MB
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CVD	cardiovascular disease	心血管障害
DC	direct current	直流電流
DW	dry weight	目標体重, 乾燥体重, 基礎体重
EBCT	electron beam computed tomography	電子線コンピュータ断層撮影

EPA	eicosapentaenoic acid	エイコサペンタエン酸
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FH	familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (German Diabetes and Dialysis Study)	
hANP	human atrial natriuretic peptide	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポ蛋白質
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
H-FABP	heart-type fatty acid binding protein	心臓型脂肪酸結合タンパク質
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込型除細動器
IDL	intermediate density lipoprotein	中間型比重リポ蛋白質
IMT	intima-media thickness	内膜-中膜厚
ISLS	Immediate Stroke Life Support	脳卒中初期診療
IVC	inferior vena cava	下大静脈
JSDT	Japanese Society for Dialysis Therapy	(社)日本透析医学会
K/DOQI	Kidney/Dialysis Outcomes Quality Initiative	
LCAT	lecithin cholesterol acyltransferase	レシチンコレステロールアシル転移酵素
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白質
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
Lp (a)	lipoprotein (a)	リポ蛋白 (a)
MBs	microbleeds	微小脳出血
MDCT	multi-detector computed tomography	多列検出器コンピュータ断層撮影
MRA	magnetic resonance angiography	核磁気共鳴血管撮影
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NNT	number needed to treat	必要治療患者数
NO	nitric oxide	一酸化窒素
Non-HDL	non-high density lipoprotein	非 HDL リポ蛋白質
Non-HDL-C	non-high density lipoprotein cholesterol	非 HDL リポ蛋白コレステロール
NSF	nephrogenic systemic fibrosis	腎性全身性線維症
Nt-ProBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
P	phosphate (phosphorus)	リン
PAD	peripheral arterial disease	末梢動脈疾患
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty	経皮的冠動脈形成術
PT-INR	prothrombin time international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
PWV	pulse wave velocity	脈波伝導速度
QOL	quality of life	生活の質
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

RAS	renin angiotensin system	レニン・アンジオテンシン系
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator	遺伝子組換え組織プラスミノゲン活性化因子
SHARP	Study of Heart and Renal Protection	
SPECT	single-photon emission computed tomography	単一光子放出型コンピュータ断層撮影法
SPP	skin perfusion pressure	皮膚毛細血管還流圧
TAO	thromboangitis obliterans	閉塞性血栓性血管炎
TASC	TransAtlantic Inter-Society Consensus	
TBI	toe-brachial pressure index	足趾上腕血圧比
TC	total cholesterol	総コレステロール
tcPO ₂	transcutaneous PO ₂	経皮酸素分圧
TG	triglycerides	中性脂肪
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
VF	ventricular fibrillation	心室細動
VFL	ventricular flutter	心室粗動
VLDL	very low density lipoprotein	超低比重リポ蛋白質
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍

目 次

1. 序	339
2. ガイドライン作成ワーキンググループ委員名簿	341
3. 委員会開催記録・学術総会コンセンサスカンファレンス開催記録	342
4. 略語表	343
5. 本論	
第1章 脂質異常症・動脈硬化	347
第2章 血圧異常	358
第3章 心不全	369
第4章 虚血性心疾患	375
第5章 不整脈・心臓弁膜症	383
第6章 外科的治療	392
第7章 脳血管障害	400
第8章 末梢動脈疾患	412
第9章 透析患者における循環器系薬剤の使用	419

第 1 章 脂質異常症・動脈硬化

I. 脂質異常症 (ステートメント)

1. 透析患者においても、脂質異常症は心血管疾患、特に心筋梗塞発症の独立した危険因子である (B)。
2. ルーチン評価には、透析前 (随時採血) の LDL-C, Non-HDL-C, HDL-C, TG でよい (1B)。
3. 管理目標値は、虚血性心疾患の一次予防では、LDL-C 120 mg/dL 未満、あるいは Non-HDL-C 150 mg/dL 未満、二次予防では LDL-C 100 mg/dL 未満、あるいは Non-HDL-C 130 mg/dL 未満とする (2C)。
4. 食事・運動療法にて脂質管理目標に達しなければ、スタチンの投与を考慮する (2B)。
5. 低脂血症を呈する場合は、栄養状態の評価と対策を考慮することが望ましい (2C)。

解 説

1. 疫学

日本透析医学会 (JSDT) 統計調査委員会からの報告¹⁾に示されるように、心筋梗塞発症をエンドポイントにすると、LDL-C 高値、HDL-C 低値、TG 高値は高リスクの予測因子である。同じ報告で、脳梗塞発症との関連は、LDL-C 高値でハイリスク傾向 (非有意)、HDL-C 低値でハイリスク、TG 高値で高リスクである (表 1)。一方、脳出血発症は LDL-C 低値で高リスク、HDL-C との関連は有意でなく、TG 150~175 mg/dL 群でリスクが低かった。また、大動脈脈波速度 (PWV)²⁾や頸動脈内膜中膜厚度 (IMT)³⁾を代替指標とした断面的研究では、Non-HDL-C 高値は高度の動脈壁変化と関連している。したがって、これらの観察研究からは、脂質異常症は透析患者においても動脈硬化と関連し、心血管疾患発症の予測因子であり、脳血管障害よりも冠動脈疾患との関連が強いものと考えられる。

一方、透析患者における観察コホート研究では、総コレステロール (TC) が低いほど、総死亡⁴⁾あるいは心血管死亡⁵⁾のリスクが高く、一般住民の疫学データと逆転している。透析患者を栄養障害・炎症の有無で層別解析した米国の報告⁶⁾では、この逆転は栄養障害・炎症のある群で生じているが、栄養障害・炎症のない群では TC と心血管死亡のリスクは正相関していた。わが国の透析患者においても、血清アルブミン 4.5 g/dL 以上のサブグループでは TC が高いほど総死亡リ

スクが高い⁴⁾。また、日本透析医学会の統計調査⁷⁾によると、低アルブミン血症や低 BMI 状態では心筋梗塞または心不全で死亡するリスクが高いが、心筋梗塞の新規発症リスクはアルブミンや BMI とは関連しない。これらのデータは、低アルブミン血症、低 BMI 状態、低コレステロール血症としてとらえられる栄養障害は、イベント発症後の死亡リスク (致死率) を高めているものと理解できる⁸⁾。実際、急性冠症候群を発症した透析患者 7,213 例の生存曲線は、BMI 低値群は BMI 高値群より不良であったとの報告⁹⁾がある。また、45,390 例の血液透析患者のデータを解析した本学会統計調査委員会の報告¹⁰⁾によると、心筋梗塞発症リスクは Non-HDL-C 高値、HDL-C 低値で高く、一方、心血管イベント (心筋梗塞・脳梗塞・脳出血) 発症後の死亡リスクは低 BMI 状態、高 CRP で高い。

したがって、透析患者の虚血性心疾患予防のためには、一般住民と同様に LDL-C あるいは Non-HDL-C を低下させることが有効であると考えられ、この際、低栄養にならないように注意することが重要と考えられる。

2. 原因

脂質異常症はその原因で、原発性脂質異常症と二次性脂質異常症に区別される。原発性脂質異常症には、家族性高コレステロール血症 (Familial hypercholesterolemia : FH)、家族性複合型高脂血症 (Familial combined hyperlipidemia : FCHL) などがあり、わが国における頻度はそれぞれ 500 人に一人、100 人に一

表 1 わが国の透析患者における血清脂質と動脈硬化, 心血管疾患発症, 死亡リスクとの関連

報告	研究方法と対象	エンドポイント	脂質との関連	調整因子
日本透析医学会 統計調査委員会 ¹⁾	観察コホート研究, 心筋梗塞既往のない週 3回の血液透析患者 (N=137,214)	心筋梗塞発症	LDL-C 高値で高リスク HDL-C 低値で高リスク TG 高値で高リスク	年齢, 性別, 透析 歴, 糖尿病
	観察コホート研究, 脳梗塞既往のない週 3回の血液透析患者 (N=128,715)	脳梗塞発症	LDL-C 高値で高リスク傾向 HDL-C 低値で高リスク TG 高値で高リスク	年齢, 性別, 透析 歴, 糖尿病
	観察コホート研究, 脳出血既往のない週 3回の血液透析患者 (N=140,474)	脳出血発症	LDL-C 低値で高リスク HDL-C と関連なし TG 低値と高値で高リスク	年齢, 性別, 透析 歴, 糖尿病
日本透析医学会 統計調査委員会 ¹⁰⁾	観察コホート研究, 心筋梗塞・脳梗塞・ 脳出血のいずれも既 往のない週3回の血 液透析患者 (N= 45,390)	心筋梗塞発症	TC 高値で高リスク TG 高値で高リスク LDL-C 高値で高リスク Non-HDL-C 高値で高リスク HDL-C 低値で高リスク	年齢, 性別, 透析 歴, 糖尿病, BMI, 血清アルブミン, CRP
		脳梗塞発症	TC 高値で高リスク TG 高値で高リスク LDL-C 高値で高リスク Non-HDL-C 高値で高リスク HDL-C 低値で高リスク	年齢, 性別, 透析 歴, 糖尿病, BMI, 血清アルブミン, CRP
		脳出血発症	脂質と一定の関連なし	年齢, 性別, 透析 歴, 糖尿病, BMI, 血清アルブミン, CRP
		上記3疾患発症 後の死亡	Non-HDL-C, HDL-C とは関 連なし (低 BMI, 高 CRP で高 リスク)	年齢, 性別, 透析 歴, 糖尿病, BMI, 血清アルブミン, CRP
Iseki K, et al. ⁴⁾	観察コホート研究, 血液透析患者 (N= 1,167)	総死亡	全体では TC 低値で高リスク, 血清アルブミン >4.5 g/dL の みのサブ解析では, TC 高値で 高リスク	年齢, 性別, 透析 歴, 糖尿病, 血清 アルブミン, BMI
Nishizawa Y, et al. ¹⁶⁾	観察コホート研究, 血液透析患者 (N= 525)	心血管系死亡	Non-HDL-C 高値で高リスク	年齢, 性別, 透析 歴, 糖尿病, 血圧, 血清アルブミン, CRP, BMI
Shoji T, et al. ²⁾	断面的研究, 血液透 析患者 (N=265)	大動脈 PWV	Non-HDL-C と正の関連あり HDL-C とは有意な関連なし	年齢, 性別, 透析 歴, 糖尿病, 血圧, 喫煙, 血清 Cr, TP, Ht
Shoji T, et al. ³⁾	断面的研究, 血液透 析患者 (N=345), 保存期腎不全 (N= 110), 健常群 (N= 302) すべて糖尿病除外	頸動脈 IMT	Non-HDL-C と正の関連あり HDL-C とは負の関連傾向	年齢, 性別, 喫煙, 血圧, 腎不全の有 無, 血液透析の有 無

人の頻度とされる。二次性脂質異常症は、糖尿病、内分泌疾患（甲状腺、副腎）、肝疾患、腎疾患、薬剤などが原因で生じるものである（表2）。腎疾患ではネフローゼ症候群に伴う高コレステロール血症、慢性腎不全に伴う高 TG 血症、低 HDL-C 血症がよく知られている。

慢性腎不全では、リポ蛋白リパーゼ作用の低下（ア

ポ C-III の増加）が超低比重リポ蛋白（VLDL）やカイロミクロンレムナントの増加を、肝性リパーゼレベルの低下が中間比重リポ蛋白（IDL）の増加をきたし、これら TG-rich リポ蛋白の増加は血清 TG の上昇としてとらえられる。慢性腎不全における HDL-C の低下には、血清 TG の上昇、レシチンコレステロールアシル転位酵素（LCAT）活性の低下が寄与している。

表 2 二次性脂質異常症の主な原因

原因疾患	関連検査
代謝・内分泌疾患 糖尿病 甲状腺機能低下症 クッシング症候群 先端肥大症 褐色細胞腫 など	血糖, HbA1c, グリコアルブミン Free T ₃ , Free T ₄ , TSH ACTH, コルチゾール GH, カテコラミン
肝疾患 閉塞性黄疸 原発性胆汁性肝硬変 原発性肝がん など	肝機能検査, 画像診断 肝機能検査, 高 HDL-C 血症, 抗ミトコンドリア抗体 肝機能検査, αFP, 画像診断
腎疾患 ネフローゼ症候群 慢性腎不全 など	尿たんぱく, 血清アルブミン BUN, Cr
薬剤性 副腎皮質ステロイド薬 経口避妊薬 アルコール過飲 など	

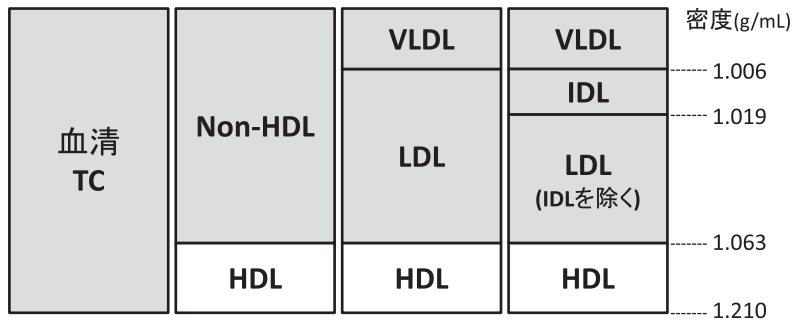


図 1 血清総コレステロールとその内訳

血清には密度（比重）の異なる複数のリポ蛋白が混在しており、それぞれが含有するコレステロールの総和が血清総コレステロールである。リポ蛋白の分画法は複数ある。動脈硬化防御的な HDL に対し、それ以外の分画を Non-HDL と呼び、そのコレステロールは Non-HDL-C と記載される。Non-HDL-C は動脈硬化促進的なリポ蛋白のコレステロールの合計に当たる。

3. 診断

日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」¹¹⁾によると、高 LDL-C 血症を LDL-C \geq 140 mg/dL, 低 HDL-C 血症を HDL-C $<$ 40 mg/dL, 高 TG 血症を TG \geq 150 mg/dL で定義し、総コレステロール (TC) は診断基準から削除された。これらは空腹時採血を前提としているが、透析の日常診療では空腹時採血が困難な場合が多い。一般的には、食後には TG が高くなり、Friedewald 式で求める LDL-C は低くなる。直接法 (Homogenous assay) で測定した LDL-C も、食後やや低下し、また測定キットにより多少測定値が異なる¹²⁾などの問題が残る。日本透析医学会統計調査委員会の報告では、食後から採血までの時間と TG 値との間に有意な相関は認められていない。これ

は個人個人の値を経時的に比較したものではないため、食事の影響を否定するものではないものの、ルーチンの評価に透析前の随時採血を許容してよいものと考えられる。Non-HDL-C (=TC マイナス HDL-C) は、LDL と TG-rich リポ蛋白のもつコレステロールを合計した値であり (図 1)、非絶食時でも評価可能であり、LDL-C よりも透析医療に適した指標と考えられる。なお、血液透析患者ではヘパリンにより血清脂質値が修飾されるため、透析後の採血による血清脂質値に基づく判断は望ましくない。

CKD 診療ガイドライン 2009¹³⁾では、HDL-C と TG については特に管理目標値は設定されていない。透析患者の解析ではないが、108 の RCT を統合した約 30 万症例でのメタ解析¹⁴⁾で、脂質治療による HDL-C の上昇は心血管リスク低下と関連しないとの結果が示さ

表 3 海外・国内の診療ガイドラインにおける脂質管理目標値

診療ガイドライン	対象	脂質指標と管理目標値 (単位は mg/dL)
K/DOQI 診療ガイドライン	CKD stage 5	TG \geq 500 ならば TG<500, LDL<100 ならば LDL<100, TG \geq 200 の場合, LDL<100 であっても Non-HDL \geq 130 であれば Non-HDL<130
日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」	一次予防高リスク群	LDL-C<120, TG<150, HDL-C \geq 40
	二次予防群	LDL-C<100, TG<150, HDL-C \geq 40
日本腎臓学会「CKD 診療ガイドライン 2009」 ¹³⁾	CKD	LDL-C \leq 120 (可能なら \leq 100)
日本透析医学会ガイドライン (本ガイドライン)	成人血液透析患者	LDL-C<120 (二次予防で<100) または Non-HDL-C<150 (二次予防で<130)

れている。また、TG と関連する心血管リスクは、Non-HDL-C を指標とすることで総合的に評価できるため、随時採血が中心となる透析患者において TG の目標値を設定する意義は大きくないと考えられる。これらを考慮し、またよりシンプルにするため、本ガイドラインにおいても、HDL-C と TG の管理目標値は設定しなかった。

4. 治療

一般的な脂質異常症の治療としては、まず、治療可能な二次性脂質異常症を鑑別し、数か月の食事・運動療法で管理目標値に達しない場合に薬物療法を考慮する。ただし、冠動脈疾患を有する場合には、早期の薬物療法を考慮する。治療目標値については、冠動脈疾患は未発症であるがリスクが高い群では厳格な目標値を設定し、すでに冠動脈疾患を有する場合 (二次予防群) には、最も厳格なレベルを設定する。

腎不全患者における脂質管理目標値について、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」¹¹⁾では特に言及していない (表 3)。米国 K/DOQI 診療ガイドライン¹⁵⁾では、標準的絶食採血による TG の値により治療目標を TG<500 mg/dL, LDL-C<100 mg/dL, Non-HDL-C<130 mg/dL に設定している。日本腎臓学会の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」¹³⁾では、目標 LDL-C を 120 mg/dL 以下 (可能なら 100 mg/dL 以下) に設定している。これは CKD 患者を一次予防高リスク群または二次予防群に相当すると考え、日本動脈硬化学会のガイドラインに当てはめた値で、特に透析患者を対象にしたものではない。

JSDT 統計調査¹⁾によると、心筋梗塞の新規発症リスクは、LDL-C \geq 100 mg/dL (対照 80~99 mg/dL 群)、TG \geq 200 mg/dL (対照 100~124 mg/dL 群)、HDL-C<40 mg/dL (対照 40~49 mg/dL 群) で統計学的に有

意に高い。また、わが国の透析患者の観察的コホート研究¹⁶⁾で、Non-HDL-C 低値群 (<100 mg/dL) に比較して高値群 (\geq 130 mg/dL) では、心血管死亡リスクが有意に高く、相対リスクは 3.62 (95% 信頼区間 1.24-10.56) と報告されている。これらの観察研究の結果を参考にして、本ガイドラインでは、成人血液透析患者における虚血性心疾患の予防において、一次予防では LDL-C 120 mg/dL 未満、あるいは Non-HDL-C 150 mg/dL 未満、二次予防では LDL-C 100 mg/dL 未満、あるいは Non-HDL-C 130 mg/dL 未満を管理目標とすることを提案する。

脂質低下療法が心血管イベント発症リスクを有意に低下させるかどうかについて、透析患者における RCT のエビデンスは不十分である。CKD におけるスタチンの心血管イベント抑制効果についての最近発表されたメタ解析¹⁷⁾では、スタチン治療は心血管イベント抑制に作用しており、CKD 病期 (保存期、透析療法期、移植後) によらないものであるとの結果が示されている。一方、2 型糖尿病血液透析患者 1,255 名を対象に、アトルバスタチン 20 mg/day の効果をプラセボと比較した 4D 試験¹⁸⁾では、心血管死亡、非致死的心筋梗塞、脳血管障害の複合 1 次エンドポイントのリスクは 8% のみの低下で有意ではなかった。また、透析患者 2,776 名を対象に、ロスバスタチン 10 mg/day とプラセボを比較した AURORA 試験¹⁹⁾では、心血管死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳血管障害の複合エンドポイントのリスクは 4% 低下したものの、有意ではなかった。これらの結果から、透析療法期に入った患者に対し、新たにスタチン投与を開始しても、心血管疾患全般のリスク低下は期待できないと考えられる。

しかし、4D 試験では、スタチン投与により 2 次エンドポイントである虚血性心事故 (心臓死、非致死的心筋梗塞、PTCA、CABG、その他の冠動脈疾患に対するインターベンションの合計) のリスクは 18% 有意

表 4 透析患者におけるスタチン治療と予後に関する海外からの報告

報告	研究方法と対象	エンドポイント	結果
Seliger SL, et al. ²⁰⁾ (USRDS DNNS Wave-2 研究)	観察コホート研究 透析導入患者 (PD を含む) (N=3,354)	総死亡	多変量調整モデル (詳細な記載なし) で、透析導入時にスタチンを処方されていた患者は総死亡リスクが 34% 低かった。
Mason NA, et al. ²¹⁾ (DOPPS 研究)	観察コホート研究 維持透析患者 (N=7,365)	総死亡	スタチン処方群は、総死亡リスクが 31% 低く、心イベント発症リスクが 22% 低く、心臓死のリスクが 23% 低かった。 調整因子：年齢、性別、人種、BMI、血清アルブミン、Hb、透析歴、nPCR、合併症要約値
Wanner C, et al. ¹⁸⁾ (4D 試験)	アトルバスタチン 10 mg の効果をプラセボと比較した RCT 維持透析中の 2 型糖尿病患者 (N=1,255)	心臓死、非致死的心筋梗塞、および脳卒中の複合エンドポイント	アトルバスタチン群で 8% リスク低下 (非有意)。二次エンドポイントである虚血性心事故のみをみると、18% の有意な低下あり。脳卒中はアトルバスタチン群で増加
Fellström BC, et al. ¹⁹⁾ (AURORA 試験)	ロスバスタチン 10 mg の効果をプラセボと比較した RCT 維持透析患者 (N=2,776)	心血管死、非致死的心筋梗塞、および脳卒中の複合エンドポイント	ロスバスタチン群で 4% 低下 (非有意)

に低下している。これは、上述のわが国の透析患者における疫学データとも適合する。また、治療前平均 LDL-C 値 (Non-HDL-C 値) をみると、4D のプラセボ群で 127 (184) mg/dL、アトルバスタチン群で 125 (182) mg/dL であったのに対し、AURORA のプラセボ群は 99 (129) mg/dL、ロスバスタチン群で 100 (131) mg/dL であり、4D 試験の対象患者で LDL-C 値や Non-HDL-C 値は高く、本ガイドラインで提示している管理目標レベル以上である。以上より、虚血性心疾患リスクを低下させる目的で、LDL-C や Non-HDL-C の高い透析患者にスタチンを投与開始することには、一定の根拠があると考えられる。また、透析導入期²⁰⁾あるいは維持透析期²¹⁾にスタチン投与を受けている患者は、そうでない群に比較して、死亡率が低いとの観察研究もあり、すでに投与中のスタチンを中止する医学的根拠も乏しい (表 4)。

薬物治療を行う場合は、スタチンが第一選択となる。薬剤にもよるが、LDL-C 低下作用は 25~40% である。上記の 4D 試験¹⁸⁾や AURORA 試験¹⁹⁾において、有害事象の発現頻度はスタチン群とプラセボ群で同等であったことから、安全性に問題はないと考えられる。わが国で使用できるフィブラート薬は、クリノフィブラートを除き腎排泄性であり、腎不全患者では横紋筋融解症をきたしやすく、禁忌である。胆汁酸結合レジ、EPA 製剤、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬は、透析患者でも使用可能である。ニコチン酸製剤であるニセリトロールは、血清リン値の低下作用を有するが、貧血・血小板減少症をきたすことがあり、

透析患者では慎重投与である。安全な治療のために、自覚症状、CK、AST、ALTなどを監視することが重要である。また、多剤使用中の患者が多いことから、薬物相互作用についても配慮すべきである。

疫学の項でも述べたように、低脂血症を示す場合は栄養障害を疑い、栄養改善を考慮すべきである。今後の検討課題として、著しい TG 高値は透析患者でも急性膵炎のリスクとなるのか、腹膜透析患者や小児腎不全患者に関して成人血液透析患者と同様で良いかどうかという点があげられる。脂質低下療法の透析患者における有用性について、SHARP²²⁾の論文文化が待たれ、更なるエビデンスが得られるものと期待されている。

文献

- 1) 日本透析医学会：図説 わが国の慢性透析療法の実況 (2004 年 12 月 31 日現在)。p50-55, 日本透析医学会, 東京, 2005
- 2) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y : Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 12 : 2117-2124, 2001
- 3) Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K, Maekawa K, Kawagishi T, Tahara H, Ishimura E, Nishizawa Y : Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. Kidney Int 61 : 2187-2192, 2002
- 4) Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S : Hypocholesterolemia is a significant predictor of death

- in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 61 : 1887-1893, 2002
- 5) Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas P, Jacobs C : Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 31 : 103-110, 1982
 - 6) Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ : Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients : role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 291 : 451-459, 2004
 - 7) 日本透析医学会 : わが国の慢性透析療法の現況 (2001年12月31日現在). p567-597, 622-648, 日本透析医学会, 東京, 2002
 - 8) 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
 - 9) Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore MH : Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15 : 733-742, 2004
 - 10) Shoji T, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y : Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* (in press)
 - 11) 日本動脈硬化学会 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン. 東京, 協和企画, 2007
 - 12) Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Nilsson G, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT : Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 56 : 977-986, 2010
 - 13) CKDと脂質異常症. In : 日本腎臓学会 (ed), エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. p148-157, 東京医学社, 東京, 2009
 - 14) Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, Alves da Silva S, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH : Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality : systematic review and meta-regression analysis. *Brit Med J* 338 : b92, 2009
 - 15) K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41 : I-IV, S1-91, 2003
 - 16) Nishizawa Y, Shoji T, Kakiya R, Tsujimoto Y, Tabata T, Ishimura E, Nakatani T, Miki T, Inaba M : Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int (Suppl)* : S117-120, 2003
 - 17) Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC : Effects of statins in patients with chronic kidney disease : meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Brit Med J* 336 : 645-651, 2008
 - 18) Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E : Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353 : 238-248, 2005
 - 19) Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F : Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360 : 1395-1407, 2009
 - 20) Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, Stehman-Breen CO : HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 61 : 297-304, 2002
 - 21) Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, Bragg-Gresham JL, Akiba T, Akizawa T, Combe C, Rayner HC, Saito A, Gillespie BW and Young EW : HMG-coenzyme A reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 : 119-126, 2005
 - 22) Baigent C and Landry M : Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int (Suppl)* : S207-210, 2003

II. 動脈硬化 (ステートメント)

1. 透析患者の心血管死亡リスク評価のためには、古典的危険因子に加え、腎不全特有の危険因子（貧血、炎症・低栄養、ミネラル代謝異常など）も含めるべきである（1C）。
2. 心血管リスク評価に、動脈壁肥厚度、動脈壁硬化度、血管石灰化なども利用する（委員会意見）。

解 説

1. 疫学

透析患者では、虚血性心疾患・脳血管障害・心不全などの心血管疾患（CVD）による死亡リスクが著しく高く、一般住民と比較した相対リスクは10～30倍と示されている¹⁾。CVDリスクの上昇は透析導入前から認められ、慢性腎臓病（CKD）のステージが高いほど段階的に上昇する²⁻⁵⁾。

透析患者では、CVD イベント発症リスクが高く、また発症後の生存率が低い（致死率が高い）ことが特徴である。透析患者における急性心筋梗塞発症リスクは、一般住民に比較して2～5倍高く、急性心筋梗塞後の生存曲線も透析患者で不良である⁶⁾。脳血管障害についても同様であり⁷⁾、高い発症率と高い致死率が相乗的にCVD死亡リスクを高めているものと考えられる⁸⁾。

2. 原因

透析患者でCVDリスクが高い原因のひとつとして、透析導入前に動脈硬化が進展している症例が多いことが考えられている。動脈硬化促進因子と腎障害促進因子とは共通したものが多く⁹⁾、慢性腎臓病（CKD）のステージが進展した患者ほど動脈硬化も高度になる¹⁰⁾。透析導入時には約半数の患者に有意な冠動脈狭窄が認められ^{11,12)}、透析導入時の冠動脈疾患の有無は、透析導入後の心血管イベントの強力な予測因子である¹³⁾。

血管石灰化が高度で高頻度に認められることも、透析患者の大きな特徴である。血管石灰化は、粥状動脈硬化巣の内膜石灰化とメンケベルグ型中膜石灰化とに大別され、後者の頻度が透析患者で特に高い。この背景には、尿毒症という環境に加えて、高カルシウム（Ca）血症と高リン（P）血症が石灰化促進因子として作用することが考えられている。そのため、CKDに

伴う血管石灰化を含めたミネラル・骨代謝異常はCKD-MBDという新しい概念で統一され¹⁴⁾、透析患者を診療する上で重要視されている。

透析患者でのCVDリスクは、高血圧、脂質異常、糖尿病などの古典的危険因子で補正しても有意であり、CKD特有の要因がCVDリスクに関与していると考えられる⁹⁾。CKDにおける「非古典的危険因子」を「古典的危険因子」とともに列記する（表1）³⁾。

古典的危険因子である糖尿病や高齢は、動脈硬化の重要な危険因子であり、心血管死亡率を上昇させる因子である。わが国の透析導入患者の原因疾患として、糖尿病性腎症が43.2%（2008年）と最多であり、今後増加する見込みである。また、透析導入時年齢も67.2歳（2008年）と高齢化が進んでいる。これらから、わが国の透析患者の心血管系合併症は、重要な予後規定因子であり続けることが予測される。

非古典的危険因子のひとつとされる低栄養（消耗状態）は、日常診療では血清アルブミン低値やBMI低値などで評価される。JSDTの報告によると、低BMI状態は総死亡・CVD死亡の予測因子であるが、心筋梗塞発症の予測因子とはならない¹⁵⁾。一方、米国の報告¹⁶⁾によると、急性冠症候群を発症した透析患者のその後の生存曲線は、高BMI群に比較して低BMI群で不良である。これらを総合すると、低BMI状態でCVD死亡リスクが高い原因に、致死率が高いことが関与すると推測される。

表1に挙げられた危険因子について、必ずしも無作為比較試験（RCT）による介入効果の証明はなされていない。例えば、血管疾患を有する患者を対象にビタミンB6、B12、葉酸投与の効果のみたRCT¹⁷⁾では、血清ホモシステイン値は減少したが、CVDリスクは有意には低下しなかった。また、透析患者におけるスタチンによる脂質低下療法は、CVDリスクを有意には低下できなかった^{18,19)}。

表 1 CKD における心血管リスクに対する古典的・非古典的危険因子

古典的危険因子	非古典的危険因子
高齢	アルブミン尿
男性	ホモシステイン
高血圧	Lp(a), apo(a) アイソフォーム
LDL コレステロール高値	リポ蛋白レムナント
HDL コレステロール低値	貧血
糖尿病	Ca/P 代謝異常
喫煙	細胞外液過剰
運動不足	電解質バランス異常
閉経	酸化ストレス
心血管疾患家族歴	炎症 (CRP)
左心肥大	栄養障害
	血栓促進因子
	睡眠障害
	一酸化窒素 (NO)/エンドセリンバランス異常

Sarnak らの文献 3) を和訳して引用

表 2 動脈硬化・血管石灰化の臨床的評価方法

評価内容	評価項目	測定方法
動脈壁肥厚	頸動脈内膜中膜厚 (IMT), プラーク有無	超音波 B モード
動脈壁硬化	脈波速度 (cfPWV, hfPWV, baPWV) CAVI, Augmentation index (AI)	脈波解析
	コンプライアンス, Stiffness parameter β など	超音波変位法
動脈石灰化	石灰化有無, 石灰化半定量化	単純 X 線撮影
	大動脈石灰化指数 (ACI)	単純 CT
	冠動脈石灰化スコア	EBCT, MDCT
血管内腔狭窄	狭窄の有無, 病変枝数, Gensini score	造影 CT, 冠動脈造影
心筋虚血	ST-T 変化	心電図
	虚血部位, 冠血流予備能	心筋シンチ (SPECT)

動脈壁肥厚, 動脈壁硬化, 動脈石灰化は, 動脈硬化による動脈壁自身の変化を表すのに対し, 血管内腔狭窄や心筋虚血は動脈硬化の結果生じる変化であることに注意。

3. 診断

動脈硬化は, 病理学的には粥状動脈硬化, メンケベルク型中膜石灰化, 細動脈硬化に分類されるが, 臨床的には動脈壁肥厚, 動脈壁硬化, 血管石灰化として定量的・定性的にとらえることができる (表 2)。これらの計測値は, 危険因子と CVD イベントとの中間に位置する「代替指標」となる可能性がある。

超音波 B モード法による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) の計測は, 動脈壁肥厚度を定量評価するもので, 透析患者の CVD 死亡・総死亡リスクの予測因子となる²⁰⁾。

大動脈の脈波速度 (cfPWV, hfPWV) は, 動脈壁硬化度の代表的指標であり, 透析患者の CVD 死亡・総死亡リスクの予測因子となる²¹⁾。上腕-足関節間で測定した baPWV 高値も透析患者の予後予測因子とな

る²²⁾が, 下肢に閉塞性動脈硬化症があると baPWV 値が低下するので, 足関節上腕血圧比 (ABI) と併せ, 評価には注意を要する。その他, cardio-vascular index (CAVI) や augmentation index (AI) も, 動脈壁硬化度の新しい指標として用いられている。

血管石灰化の評価法として, electron beam computed tomography (EBCT) は, 時間分解能に優れ, 心臓や大血管に特化した検査法である。一般的に冠動脈石灰化の評価には Agatston 法を用いて算出した冠動脈石灰化スコア (coronary artery calcification score: CACS) が用いられる。この CACS が心血管事象と関連することが報告されている。最近では, 汎用性に優れた multi-detector CT (MDCT) による検出感度が向上し, 空間分解能が改善して心臓の拍動や呼吸によるブレを軽減できるようになり, 冠動脈 CT の中心となっている。腹部単純 CT では, 総腸骨動脈分

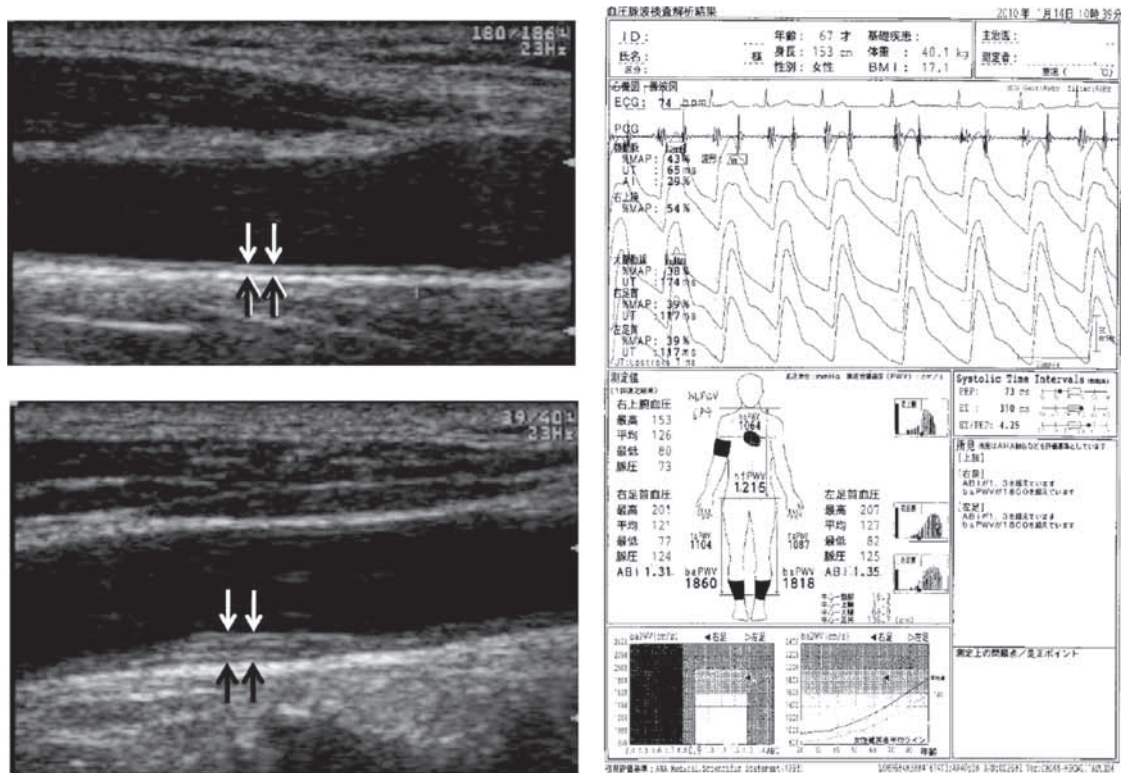


図 1 動脈硬化検査の実例

左上：頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) 計測 肥厚なし, 左下：同 肥厚あり, 右：脈波測定 (PWV) 計測

岐部から上方に 1 cm 間隔の 10 スライスを用い、大動脈石灰沈着の面積を、大動脈石灰化指数 (aortic calcification index : ACI) で表して評価することが可能である。透析患者において、ACI と冠動脈石灰化は強く相関する²³⁾。胸部・腹部単純 X 線撮影による血管石灰化の有無^{24,25)}も、総死亡・CVD 死亡の独立した予測因子となることが透析患者でも示されており、日常診療に応用できる方法と考えられる。

これらの非侵襲的な代替指標の評価は、CVD 危険因子の管理の参考になる可能性があるものの、判断基準値や適切な測定頻度については確立されていない。大動脈石灰化は透析歴と正相関する²⁶⁾。一方、冠動脈石灰化²³⁾、頸動脈 IMT²⁷⁾ や大動脈 PWV²¹⁾ は透析歴と有意な相関がないとの報告もあり、透析患者における経年的変化は明らかではない。個々の症例や各施設の実情も考慮しつつ、評価項目を決めて、可能なら年 1 回程度の測定を提案する。

4. 治療

各危険因子を是正するための治療法およびそれらが動脈硬化抑制に及ぼす効果に関してはそれぞれの章で詳述されるのでここでは省略することとする。それ以外

では、喫煙習慣の中止、個々の患者での適切な強度の運動の励行などの生活習慣の改善が大切であり、何よりも CVD の早期発見、および可能であれば早期の治療が、透析患者においては重要と考えられる。

文献

- 1) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ : Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 9 : S16-S23, 1998
- 2) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39 : S1-S266, 2002
- 3) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW : Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 108 : 2154-2169, 2003
- 4) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY : Chronic kidney disease and the risks of death,

- cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351 : 1296-1305, 2004
- 5) K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 : S1-S153, 2005
 - 6) Iseki K, Fukiyama K : Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 36 : 820-825, 2000
 - 7) Iseki K, Fukiyama K : Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1808-1813, 2000
 - 8) Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Morii H : Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia : is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? *Am J Kidney Dis* 38 : S4-S7, 2001
 - 9) Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF : Chronic kidney disease : effects on the cardiovascular system. *Circulation* 116 : 85-97, 2007
 - 10) Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Hatsuda S, Mori K, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Okuno Y, Nishizawa Y : Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 17 : 2245-2252, 2006
 - 11) Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T : Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 718-723, 1997
 - 12) Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, Saito S : High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy : an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1141-1148, 2005
 - 13) Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y, Takahashi Y, Imamura Y, Ishikawa H, Inishi Y, Joki N : Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int* 70 : 1142-1148, 2006
 - 14) Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69 : 1945-1953, 2006
 - 15) 日本透析医学会 : 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2001 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会, 東京, 2002
 - 16) Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore MH : Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15 : 733-742, 2004
 - 17) Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J, Jr. : Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 354 : 1567-1577, 2006
 - 18) Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E : Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353 : 238-248, 2005
 - 19) Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F : Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360 : 1395-1407, 2009
 - 20) Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, Emoto M, Ishimura E, Nakatani T, Miki T, Inaba M : Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41 : S76-79, 2003
 - 21) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y : Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2117-2124, 2001
 - 22) Kitahara T, Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Shinohara M, Ishii Y, Koyanagi H, Noguchi T, Matsumoto T, Sekihara T, Watanabe Y, Kanai H, Ishida H, Nojima Y : Impact of brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial blood pressure index on mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46 : 688-696, 2005
 - 23) Nitta K, Akiba T, Suzuki K, Uchida K, Ogawa T, Majima K, Watanabe R, Aoki T, Nihei H : Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res* 27 : 527-533, 2004
 - 24) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM : Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38 : 938-942, 2001
 - 25) Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Fujino Y, Kohno K, Maeno Y, Maekawa K, Yamakawa T, Imanishi Y, Inaba M, Nishizawa Y : Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 49 : 417-425, 2007
 - 26) Honkanen E, Kauppila L, Wikstrom B, Rensma PL, Krzesinski JM, Aasarod K, Verbeke F, Jensen PB, Mattelaer P, Volck B : Abdominal aortic calcification

- in dialysis patients : results of the CORD study.
Nephrol Dial Transplant 23 : 4009-4015, 2008
- 27) Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K,
Maekawa K, Kawagishi T, Tahara H, Ishimura E,
Nishizawa Y : Advanced atherosclerosis in predialy-
sis patients with chronic renal failure. Kidney Int 61 :
2187-2192, 2002

第2章 血圧異常

I. 高血圧

(ステートメント)

1. 透析患者における血圧は、透析室における血圧のみならず家庭血圧を含めて評価すべきである (1B).
2. 心機能低下がない、安定した慢性維持透析患者における降圧目標値は、週初めの透析前血圧で 140/90 mmHg 未満とする (オピニオン).
3. 目標血圧の達成にはドライウエイト (DW) の適正な設定が最も重要である (1B).
4. DW の達成/維持後も降圧が不十分な場合に降圧薬を投与する (1B).

解 説

1. 疫学

日本透析医学会による 2005 年末の「わが国の慢性透析療法の現況報告」では、透析患者の週初めの透析開始前収縮期血圧の平均は 154 mmHg¹⁾、日本高血圧学会の 2004 年版高血圧治療ガイドライン (JSH2004)²⁾における収縮期血圧基準を当てはめると、全透析患者の 74.5%が高血圧となる。日本高血圧学会の 2009 年版高血圧治療ガイドラインでは透析患者はリスク第三層に分類され高リスク群に分類される。一般住民において高血圧の持続は左室肥大、虚血性心疾患、心不全および死亡の有意の危険因子で、透析患者においても高血圧管理は最も重要な治療である³⁾。

透析患者の血圧は透析操作に伴う除水による体液量減少、次回透析までの体重増加による影響を強く受け、短期 (1 日, 1 週間)⁴⁾、長期 (1 年, 季節的)⁵⁾に変動する。血圧の測定条件によって血圧の値が異なり、透析前血圧⁶⁾、透析後血圧⁷⁾、24 時間自由行動下血圧 (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)⁸⁾、週平均化血圧^{4,9)}などさまざまな測定指標がある。少なくとも家庭血圧を加味し^{4,9~11)}、血圧の測定時期を明記して同一条件下で評価することが重要である。また、どの測定時も、1 回より複数回測定した平均値で対処すべきである^{4,9)}。

また、non-dipper 型は dipper 型にくらべて心血管障害による死亡の危険度が高いことが知られている¹²⁾。さらに、透析患者でも血圧が変動しやすいほど生命予後が不良である^{13,14)}。透析患者では、血圧の変動要因に透析操作が大きく関与し、透析中の急な血圧

低下は予後に重要な影響を与える¹⁵⁾。透析患者で頻度が高い大動脈石灰化は脈圧増大に寄与し、そのことも予後に影響し^{4,16~18)}、同じ収縮期血圧であれば拡張期血圧が低いほど、同じ拡張期血圧であれば収縮期血圧が高いほど予後は不良となる¹⁷⁾。また、Moriya ら⁴⁾は、家庭血圧を利用した週平均化血圧の脈圧が 70 mmHg を超えると全死亡が有意に高くなると報告した。

一方、透析患者では、透析前の血圧と生命予後を検討した多くのコホート研究で、高血圧群の生命予後がむしろ良好で、血圧低値の患者群が不良である (reverse epidemiology)。しかし、血圧低値群では栄養不良や重症慢性心不全の頻度が高いことが影響していることが指摘されている。日本透析医学会の報告でも、高血圧患者の方が血清アルブミン、BMI、総コレステロール等が高めで、栄養状態が良好である¹⁹⁾。高血圧患者を対象にした前向き介入研究による検討^{20~22)}、および統計調査委員会報告でも高血圧治療群の予後が良好である²³⁾。

2. 病態

透析患者における高血圧の成因には、1) 体液量 (細胞外液量) 過剰、2) renin-angiotensin system 系の異常 (容量負荷に対する不適切なアンジオテンシン II の反応性)、3) 交感神経活性の亢進、4) 内皮依存性血管拡張の障害、5) 尿毒素、6) 遺伝因子、7) エリスロポエチン、などの関与が指摘されている。特に、体液量過剰は主因として寄与し、その是正によって 60%以上の患者で血圧を正常化できることが報告されている^{24,25)}。すなわち、透析患者における降圧治療の原則はドライウエイト (DW) の適正化が最も重要で、そ

の達成と維持によっても降圧が不十分な場合に降圧薬投与が有効となる。

3. 診断

血圧異常の診断にあたっては、血圧測定の標準化が必要である。

1) 血圧測定の標準化

透析患者の血圧測定については、場所(待合室かベッドサイドか)、時期(透析開始時と終了時、穿刺直前か否か、家庭血圧、ABPM、終了時は返血前か後か、など)、体位(坐位か臥位か)、血圧計(水銀、アネロイド、自動血圧計)、安静、食事の状況など多彩な要因を考慮しなければならない。

2) 血圧測定時の注意点

血圧測定法を一律に決定することは困難である。現時点では以下のように行うことを奨める。

(1) 通常、血圧測定は非シャント側上腕で行い、上肢での測定が困難な場合には下肢で測定する。本ガイドラインは上肢で測定された血圧について記載する。

下肢での血圧測定は一般的には下肢血圧が上肢血圧より高いが、動脈硬化の強い場合には下肢血圧が上肢血圧より低いことがあり、注意を要する。

(2) 水銀圧力計、アネロイド計を用いた聴診法、あるいは水銀圧力計を用いた聴診法と同程度の精度を有するオシロメトリック法自動血圧計を用いる。

(3) 聴診法では、コロトコフ第 I 音を収縮期、第 V 音を拡張期とするが、聴診間隙を認める場合には触診法も併用する。

(4) 血圧測定の体位について、坐位か臥位かは問わない。しかし、測定条件を一定にした状態で評価すべきである。測定時期については、穿刺に伴うストレスによる影響を避けるために穿刺直前は適切ではない。透析開始時の血圧測定は、透析開始 5 分以上前に、5 分以上の安静後に測定すべきである。また、測定 30 分以内のカフェイン含有物の摂取や喫煙は禁止すべきである。

(5) 透析中、定期的に(少なくとも 1 時間に 1 回)脈拍とともに測定する。

(6) 透析終了時の血圧測定は、終了返血直前とともに返血を終了し抜針止血後 5 分以内にも同様に行った方がよい。なお、透析終了血圧とは返血直前の血圧をさす。

(7) DW 設定後あるいは設定変更後は透析終了後に立位でも測定すべきである。

(8) 家庭血圧の測定法は日本高血圧学会ガイドライ

ンに準ずる。早朝起床時および就寝時の測定を奨める。

(9) ABPM も有用と報告されているが^{8,26)}、内シャントによって測定上肢が限られることに留意すべきで、積極的には奨められない。

(10) 透析によって体液量が周期的に変動するので、家庭での血圧を含めた評価が重要で^{4,9-11)}、透析日との開きによって中 1 日や中 2 日など透析の影響が異なるので、非透析日を含めた 1 週間単位で評価することも考慮すべきである^{4,9)}。血圧は週初めから週末にかけて次第に低下する。家庭血圧の評価・利用の仕方についての報告は極めて乏しいが、週あたりの平均血圧(weekly averaged blood pressure: WAB)は週 3 回の透析前後の血圧と毎日の起床時と就寝時の家庭血圧の合計の平均値を利用して求める。Moriya ら^{4,9)}は、この WAB は週初めの透析前あるいは後のワンポイント血圧測定にくらべて、前向き観察研究で左室肥大や心血管障害発生に重要な予測因子になると報告している。

4. 治療

1) 降圧目標値

透析患者では血圧と生命予後との間に U 字型現象がみられ、HD 後収縮期血圧 110 mmHg 未満および 180 mmHg 以上は、140~149 を基準とした場合、心血管死亡率が、それぞれ、2.8 倍、2 倍増加する^{18,27-28)}。また、透析期間が短い場合には血圧の低値(拡張期血圧が 75 mmHg 以下)が、透析期間が長くなると血圧の高値(収縮期血圧が 160 mmHg 以上)が予後不良に相関する²⁸⁾。降圧目標値の決定はその対象と目的の明確化が重要である。

降圧目標値は安定した慢性維持透析患者で、長期的に心血管障害の発症を予防することを目的に決められる²⁹⁾。したがって、心機能低下例などはこの限りではなく、高度に左室駆出率が低下した例、高度左室肥大によって拡張機能が低下した症例などでは、個々の例で心機能を評価した上で総合的に血圧の目標値を決定すべきである。とくに、大動脈石灰化が高度で大動脈壁が硬化(aorta stiffness の増大)している例では拡張期血圧は過度に低下して脈圧が増大する。以上の例は、いずれも生命予後は不良と報告され、慢性心不全や冠血流に及ぼす拡張期血圧の影響を考慮すれば過度の降圧はかえって危険で注意を要する。1,000 例以上を対象としたわが国における大規模観察研究¹⁵⁾でも、過度の降圧の危険性が示され、収縮期血圧が 139

mmHg 以下、拡張期が 69 mmHg 以下では死亡率が高い。しかしながら、この研究¹⁵⁾では心血管障害に関する併存疾患の記載がなく、既存の心血管障害が予後に影響した可能性がある。したがって、患者の併存疾患を考慮せずに、血压管理基準をすべての患者に一律に規定することには問題がある。これらを踏まえて、本ガイドラインでは、明らかな心機能低下がなく、安定して外来透析治療をうけている患者についての血压管理基準を示す。

目標となる血压値を明記するにはエビデンスが不足している。しかし、一般的には、週初めの透析前血压値として 140/90 mmHg 未満を目標とすべきである。これまで、透析前の平均血压値（拡張期血压 + 脈压の 1/3）が 99 mmHg 以上は予後不良³⁰⁾や、合併症のない透析患者で、昼間 135/85 mmHg 未満、夜間 120/80 mmHg 未満を目標とすべし³¹⁾との報告があり、これらを参考にすれば、透析中の血压低下、過度な起立性低血压がない限り、透析開始時の収縮期血压 140 mmHg 未満、拡張期血压 90 mmHg 未満は受け入れ可能な値と考えられる³²⁾。そのほかの報告としては、透析前収縮期血压 160 mmHg 以下にすれば予後が良い³³⁾という報告や、家庭血压を用いた週平均化血压（WAB）の前向き検討⁴⁾などで透析前血压がおおよそ 140/90 mmHg が妥当との報告も、140/90 mmHg を支持する報告である。同様に、透析室ではなく家庭血压を用いた収縮期血压で 125~145 mmHg が最も透析患者の予後が良いとの報告がある¹¹⁾。最近報告されたメタアナリシス³⁴⁾では、1,679 人を含む 8 報の報告から^{35~42)}、降圧薬（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬、β 遮断薬）によって、収縮期血压を 4.5 mmHg、拡張期血压を 2.3 mmHg 低下させることにより心血管障害発生の risk reduction (RR) が 0.71 (95% CI : 0.55-0.92, P=0.009)、全死亡では RR 0.80 (95% CI : 0.66-0.96, P=0.014)、心血管障害死は RR 0.71 (95% CI : 0.50-0.99, P=0.044) との結果であった。このことから、透析患者の薬物による積極的降圧は心血管障害を予防する上で当然考慮されるべきで、粗死亡率 10% とすると 100 人・年あたり透析患者の 10 人の死亡のうち 2 人の死亡を減らせると結論している。日本透析医学会の調査でも降圧薬使用群が透析前の血压値によらず生命予後が良好であり、降圧薬自体の効果も示唆される²³⁾。ただし、透析中の急激な血压低下（収縮期血压 30 mmHg 以上）^{15,43)}や透析終了後の起立性低血压は予後不良との報告があるので今後の検討も必要である。一方で、透析中の血压低下に及ぼす影響に透析前血压は無関係であったとする観察研究もあ

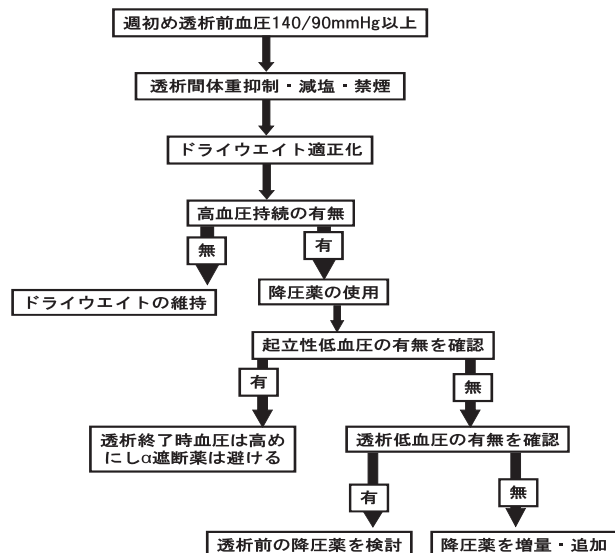


図 1 高血圧治療のアルゴリズム

る⁴⁴⁾。

以上示した降圧目標値は安定した慢性維持透析患者で、その長期的な心血管障害の発症を予防する目的で設定する値である。よって、すでに心血管障害が明らかな例における降圧目標値とは意義を異にする。心血管障害の危険性がより高い患者の場合には、透析中の最低血压が 110/60 mmHg 以下になると 5 年間の死亡率と有意に相関したと報告されているので注意を要する¹⁵⁾。

2) 高血圧治療の実際

透析患者における高血圧治療の実際を図 1 のようなアルゴリズムで示す。高血圧治療には必要量の透析が確保されていること（適正透析）が前提条件で、透析時間、回数、血液流量、透析膜などの透析条件を再考すべきである。その上で DW の適切な設定・達成・維持をめざすべきである。それでも降圧が得られない場合に降圧薬を投与することになる。逆に、透析中に高度の血压低下が発生し、降圧薬の影響が考えられる場合には、降圧薬の減量・中止を考慮し、DW を再度設定し直して経過観察した後に適切な降圧薬を選択すべきである。

(1) 体液量の管理

透析患者の高血圧治療の基本的治療は体液量過剰の是正することで、減塩を基礎として透析間の体重増加を抑制した上で適切な DW 設定を行う。日本透析医学会の統計調査委員会によれば、透析間の体重増加量が体重の 2% 以下と 6% 以上で予後が不良であった⁴⁵⁾。USRDS でも 4.8% 以上の体重増加では予後不良であると報告している⁴⁶⁾。透析間の体重増加を抑制するこ

とは透析中の血圧低下を防ぐためにも有効に作用し、中1日でDWの3%、中2日では5%を限度とすべきである。一方、透析中の血圧低下を防止するためにDWを安易に上げることは避けるべきである。

(2) 適正なドライウエイト (DW) 設定のための指針

① DW の定義

DWとは「体液量が適正で、透析中に過度の血圧低下を生ずることなく、かつ長期的にも心血管系への負担が少ない体重」と定義する。臨床的に設定する方法は明らかではない。また、臨床的に、体液量過剰状態が明らかでなくても、透析患者では常に体液量は過剰である (silent overhydration)⁴⁷⁾。Scribnerは、DWが適正に維持されれば透析患者には降圧薬は不要であると指摘した⁴⁸⁾。しかし、高齢者や導入前にすでに動脈硬化性病変が高度な患者ではDWを厳格に設定することは困難なことが多い。

一般的に採用されているDW設定の指標としては、透析中の著明な血圧低下がない、透析終了時血圧は開始時血圧より高くなっていない⁴³⁾、末梢に浮腫がない、胸部X線で胸水や肺うっ血がなく、心胸郭比が50%以下 (女性では53%以下) などがあげられる。

② 体液量の評価

透析患者の体液量を理学的に評価する場合、浮腫の存在と高血圧は体液量過剰の最も鋭敏な指標である。理学的所見のほかに繁用される指標として心胸郭比 (cardiothoracic ratio : CTR) がある。CTRには体液量の変動以外に、貧血、腹水、肥満、心肥大、弁膜症・心筋梗塞・心房細動などの心障害、シャントの過剰発達、心嚢液貯留などが影響することに注意しなければならない。また、透析前後、体重の増減によって変化するので、DW設定を目的としたCTR測定のための胸部レントゲン撮影は、体重が最も増加している週初めの透析前に行うべきである。ただし、目的に応じて適宜撮影される。CTRは、胸部レントゲンで最大心胸郭径と最大心横径の比率を用いる。

心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) を体液量の評価として用いることがあり、保険でも月に1回の測定が認められている。しかし、その基準は報告によりさまざま、DW達成時には50~100 pg/mL以下である⁴⁹⁾。しかしながら、器質的な心疾患では高値を示し、hANPはDWの指標とはならない。

下大静脈径は、超音波で上腹部矢状断で下大静脈 (IVC) を描出し、肝静脈合流部から遠位2 cmで測定した下大静脈径である。IVC径は呼吸による変動し、呼気時最大径をIVCe、吸気時最小径をIVCiとして、

その絶対値と虚脱係数 (collapsibility index : CI = IVC_i/IVC_e) を指標とする⁵⁰⁾。多くの症例で、除水によりIVC径は減少し、IVCiは透析後2時間程度で完全虚脱状態となる。その後、IVCeは7 mm程度で安定する。個々の患者においてIVC径やCIは体液量ないしは循環血液量の変化を反映する。

そのほかDWの指標として用いられる指標にはクリットラインで得られる血管内容量の変化や、body impedance analysisでは細胞内外の体液量を含めた指標が得られることが報告されている⁵¹⁾。

③ DW 達成までの期間

透析中の血圧低下を回避しながら除水して降圧されていくのを観察することになる。降圧が目標値に到達する、すなわち、体液量の是正のみで目標血圧値となる時の体重 (DW) を達成するまでには、通常、4~12週間が必要で、症例によっては、6~12か月を要することもあり、慎重に経過を観察することが重要である⁵²⁾。DW達成と降圧効果の出現との間には時間差があるためと考えられ、ADMA (asymmetric dimethylarginine) やジギタリス様物質 (DLIS) などの関与が推定されている⁵³⁾。DWを変更する際は、透析ごとに0.3~0.5 kg程度毎に徐々に変更していき、週後半でDWに達するように緩徐に行うべきである。

④ 体重増加について

腎機能が廃絶し無尿・乏尿の透析患者では透析間に体重が増加する。その増加量は食塩摂取量と尿量に依存する。血清Na濃度140 mEq/Lは食塩水に換算すると8.2 g/Lに相当するので、無尿の患者では8.2 gの食塩が体内に蓄積すると、透析患者でも浸透圧上昇に伴う口渴中枢の刺激と抗利尿ホルモンの分泌系は保たれていると仮定すると、浸透圧を等張にすべく1 Lの水を飲水し、理論的には1 kgの体重増加が生じる。実際には汗と便を合わせて1日1 gの食塩が排泄されるため、週末の透析後、1日15 gの食塩摂取で体内には14 gが蓄積し1.7 kgの体重増加となる。

口渴によらない飲水行動にも留意する必要がある。その原因としては、高血糖、お粥の摂取、点滴、お茶などである。透析間体重増加量をどの程度にすべきかに関してはいくつかの報告がある。USRDSでは、4.8% (体重70 kgで3.4 kg) 以上の体重増加は予後不良であると報告している⁴⁶⁾。透析間体重増加量は、週末でも1.5~2.0 kgにすべきことが推奨されている⁵⁴⁾。

K/DOQIでは1日食塩摂取量は5 g以下を推奨している⁵⁵⁾。1日5 gの食塩摂取では体重70 kgの人で最大透析間体重増加が1.5 kgになる⁵⁶⁾。日本高血圧学

会では高血圧治療として 6 g の 1 日食塩摂取量を推奨している⁵⁷⁾。しかしながら、塩分制限が強いあまりに、食欲低下から低栄養状態になることを避ける必要がある。

(3) 降圧薬の選択

適切な DW を設定し、それが達成されても降圧が得られない場合に降圧薬投与を考慮する。透析患者における降圧薬選択についてのエビデンスは乏しいが、非透析例で得られた成績を参考にして適用することになる。血圧の評価は、1 週間単位で、家庭血圧も参考にし、降圧薬を透析日は投与しないなど画一的な指導に終わらず工夫し、1 週間にわたって血圧管理が良好に行われることをめざす。降圧薬の選択にあたっては、心肥大抑制など臓器保護効果があることを優先する、作用時間の長短を組み合わせる、透析性と血圧変動を考慮して服薬時間を決定する、透析後に服薬する場合には帰宅後、家庭において降圧が過度に陥る危険性があることに注意する、など留意すべきである。また、降圧が不十分な場合、患者が服薬していない可能性も考慮しなければならない。

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) やアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) などのレニン・アンジオテンシン阻害薬は左室肥大抑制効果など心血管系保護効果が明らかで、透析患者についても第一選択薬となる降圧薬である^{39,58-63)}。とくに、ARB は胆汁排泄が主体で、透析性もなく、咳嗽などの副作用もないので投与しやすい。しかしながら、Tai ら⁶⁴⁾は、メタ解析によって、ARB には左室肥大抑制効果はあっても心血管イベント発症を有意に抑制していないと報告し、厳密には今後も大規模な検討が必要である。

β 遮断薬は、心筋梗塞の既往例や有意な冠動脈疾患を有する例で積極的な適応となる^{35,42,46)}。DOPPS 研究では、 β 遮断薬使用群の生存率が最も良好であったと報告されている⁶⁵⁾。カルシウム拮抗薬の投与も奨められる。いくつかの前向き観察研究で、全死亡や心血管障害死亡を有意に減少させた^{32,66,67)}。透析患者では交感神経活性の亢進も存在し、以上の降圧薬で管理できない場合に中枢性交感神経作動薬や α 遮断薬も考慮される。しかし、起立性低血圧など、副作用も多いことから 2 次的選択薬となる。

II. 透析関連低血圧 (ステートメント)

1. 透析関連低血圧は、透析中の血圧低下（透析低血圧：intradialytic hypotension：IDH）、起立性低血圧（orthostatic hypotension）、常時低血圧（chronic sustained hypotension）に分けられる（オピニオン）。
2. 透析時の急な血圧低下や透析終了後の起立性低血圧は予後不良の危険因子である（B）。
3. 低栄養（低アルブミン血症）は plasma refilling rate を低下させて血圧維持が困難となる要因となる（オピニオン）。
4. 最近生じた急激な透析中の血圧低下では、心臓超音波検査などで心機能を評価し、循環器医へ相談すべきである（オピニオン）。
5. 透析中の血圧低下を避けるためには時間あたりの除水量を軽減することが必要で、そのためには透析時間の延長も考慮されるべきである（1B）。

解 説

1. 透析関連低血圧の分類

透析患者にみられる低血圧、すなわち、透析関連低血圧は、透析中の急激な血圧低下（透析低血圧：intradialytic hypotension：IDH, crash）、起立性低血圧（orthostatic hypotension）、常時低血圧（chronic sustained hypotension）に分けられる。本項では、透析操作とも関連し、心血管合併症の危険因子として重要な透析低血圧について述べる。

2. 疫学

K/DOQI ガイドライン⁵⁶⁾では、透析中の急激な血圧低下とは、透析中に収縮期血圧が 20 mmHg 以上あるいは症状を伴って平均血圧が 10 mmHg 以上低下する場合と定義しているが、その根拠は明らかでない。透析中の急激な血圧低下時には臓器・組織灌流が急激に低下し、特に、冠血流や脳血流の減少は致命的で危険な合併症であると理解すべきである。わが国では、Shoji ら¹⁵⁾の 1,000 例以上を対象とした観察研究でも、透析中の急激な血圧低下（収縮期血圧 30 mmHg 以上）^{15,43)}や透析終了後の起立性低血圧は予後不良と関連していることが報告されている。また、透析中に説明困難な急激な血圧低下が生じた場合は、心筋梗塞など急性冠症候群を鑑別する必要がある。

3. 病態

透析中の血圧低下に影響する因子の中では DW の下方設定の要因は大きい。また、体液量が過剰で、透析による除水量が大きい場合にも血圧低下を惹起しやすい。高血圧の管理の中で述べたように、血圧の管理には体液量を適正に評価することが最も重要であるが、一方で、DW の過度の下方設定は低血圧を惹起し、DW 達成をめざして除水量を大きく設定することも透析低血圧や持続性低血圧の要因として大きい。透析時間の延長や、危険でなければ DW 達成までの期間に配慮し、緩徐な是正を心がけることが重要である。ほかの重要な要因としては、栄養不良などによる低アルブミン血症では膠質浸透圧が低値となり plasma refilling rate が減少し、除水に伴う間質から血管内への体液移動が不十分となって血圧低下を惹起する可能性がある。

1) 心機能低下

透析中の血圧低下の最大要因は循環血漿量の減少である。近年、クリットライン[®]など、透析中に循環血液量の変化を観察できる方法が開発され臨床的にも応用されている。これらを参考にすると透析中の循環血液量減少をより早期に発見し、血圧低下などの有害事象を予防できる可能性がある。しかし、除水速度も通常通りで、循環血漿量の減少も顕著でないのに血圧が低下する場合があります。このような例では、心機能障害を問題にすべきである。心機能低下例では、透析開始直後および除水操作によって血圧が容易に低下する。冠動脈疾患の有無について循環器医に相談すべきである。

2) 自律神経機能障害

循環を制御する自律神経機能の障害も透析低血圧や起立性低血圧の成因として重要である。このことは特に糖尿病患者で顕著である。生理的には、除水によって循環血液量が減少すると、血圧低下を防止する代償性の自律神経反射が生じて抵抗血管が収縮するが、障害例では、その反射が機能せずに血圧が低下する。起立試験やバルサルバ試験などで評価することも有用である。

3) その他

透析液の温度（高温）、貧血、透析中の食事摂取、薬剤（メシル酸ナファモスタット、ACE阻害薬など）によるアナフィラキシーショック、透析膜によるいわゆる first use 症候群、滅菌に用いられる EOG などによる血圧低下、アセテート透析液なども原因として重要で、説明困難な低血圧発作については鑑別すべき要因である。最近、臓器虚血がアデノシン産生を促進してノルエピネフリン分泌を抑制する結果、末梢血管抵抗の減少をきたす機序⁶⁸⁾や、Converse ら⁶⁹⁾が提唱した「paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction」（逆説的反射性血管収縮障害）といわれる機序も興味深い。後者は、除水によって左室内への血流流入量が減少し、心拍の「から打ち状態」が生じ、結果として交感神経刺激が抑制され心拍数の低下と末梢血管抵抗の減少に伴って血圧が急激に低下する機序である。

4. 診断

透析低血圧とは、K/DOQI ガイドラインと同様に、透析中に血圧が収縮期血圧として 20 mmHg 以上、あるいは症状を伴って平均血圧が 10 mmHg 以上、急激に低下した場合と定義する。このような血圧変動が頻繁に生じると DW をめざした除水が困難になるので、透析低血圧例では、その発症原因を検索することが重要になり、低アルブミン血症、栄養障害、貧血に対する治療は基本的な事項である。また、心機能低下は重大な要因の一つで、心臓超音波検査など非侵襲的な検査による評価、循環器医へのコンサルテーションを進めるべきである。

5. 治療

1) 除水速度の軽減

透析低血圧の原因として除水量過多は最も頻度が高い。一方、DW 達成をめざすことを優先すると低血圧発作を防止しながらの除水が必要となり高 Na 透析法

などが適用されやすくなる。これに対して K/DOQI は高 Na 透析の安易な適用を回避すべきであると明確に提示している。除水量の軽減のためには時間除水量を軽減することが最も重要で、そのためには透析時間の延長も考慮すべきで、緩徐な除水を心がけるべきである。

透析中の循環血漿量の変動には、除水速度、細胞外液量、血管透過性、血清蛋白、血清 Na 濃度、血糖（糖尿病患者における低血糖は低血圧発作の誘因となる）、透析中の食事摂取などさまざまな因子が寄与し、さらに、間質から血管内への refilling process の影響も考慮しなければならない。K/DOQI ガイドライン⁶⁰⁾では最大除水速度を 15 mL/kg/時以下にすることを推奨している。透析中の食事摂取は腹部内臓への血液量の再分布を促し、胃液分泌亢進によって血圧低下の原因となる。よって、透析低血圧の予防には透析中の食事摂取は控えることも有用である。

2) 昇圧薬

循環血漿量の減少が明らかでないにもかかわらず透析低血圧が生じる場合、特に、糖尿病患者では、自律神経機能障害が原因として最も考えやすい。このような症例ではドロキシドーパ^{70,71)}、メチル硫酸アメジニウム⁷²⁾などの経口昇圧薬の投与が発症予防に有効な場合がある。なお、透析低血圧の発作時には血圧の回復のためには生理食塩水の補液が有効な場合が多いが、不十分な場合にはドーパミンやエホチールなどを投与する。しかしながら、透析低血圧発作の予防策を講ぜず、これらの昇圧薬投与で漫然と対処することは問題である。

3) 低温透析液

Nicholas ら⁷³⁾は、論文 22 編（症例数 408 例）を systematic review してメタアナリシスした結果を報告した。その結果、透析液温が 34.0~35.5℃の低温透析を使用した群にくらべ、透析液温が 36.5~38.5℃の対照透析液を使用した群における透析低血圧の発生頻度が 7.1 倍（95% CI 5.3-8.9）と高く、低温透析液使用群における透析後の平均血圧が 11.3 mmHg（95% CI 7.7-15.0）も高かった。これらの結果から、透析低血圧の発生予防策として低温透析液使用も考慮されるべきかも知れない。

4) 血液濾過法

血液濾過透析法（hemodiafiltration method : HDF）では施行中の血圧低下の発生率が低下する。その有効性の機序は明らかではないが、置換液量が 4~6 L と少量の HDF でも血圧が安定する症例も報告されている⁷⁴⁾。また、酢酸透析液では透析低血圧が発生し易く、

明らかな酢酸不耐症例では使用すべきでない。また、血液濾過法 (hemofiltration method) の併用や acetate free biofiltration 無酢酸透析液も有効とされる^{75,76)}。

6. 起立性低血圧と常時低血圧

透析患者では透析低血圧のほかにも、低血圧の臨床症候として起立性低血圧と常時低血圧がある。前者は、糖尿病患者で頻度が高く、自律神経障害が主因として関与し、DW の上方修正や昇圧薬投与で対処することになる。後者は透析前の収縮期血圧が 100 mmHg 未満と低く、症例によっては 60~70 mmHg 程度の場合もある。成因は明らかでなく、除水不全に陥り、体液量が過剰となってうっ血性心不全を惹起する予後不良の病態である。ノルアドレナリン作動性神経機能改善剤ドロキシドーパ^{70,71)}やノルアドレナリン作用を増強させるメチル硫酸アメジニウム⁷²⁾などを投与することになる。DW 設定を慎重に行い、低栄養や心機能障害を評価する必要がある。

文献

- 1) 中井 滋, 政金生人, 秋葉 隆, 井関邦敏, 渡邊有三, 伊丹儀友, 木全直樹, 重松 隆, 篠田俊雄, 勝二達也, 庄司哲雄, 鈴木一之, 土田健司, 中元秀友, 濱野高行, 丸林誠二, 守田 治, 両角國男, 山縣邦弘, 山下明泰, 若井建志, 和田篤志, 椿原美治: わが国の慢性透析療法の実況 (2005 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 40 : 1-30, 2007
- 2) 高血圧治療ガイドライン 2004 (JSH2004). 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集. ライフサイエンス出版, 東京, 2004
- 3) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ : Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute : National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee : Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 42 : 1206-1252, 2003
- 4) Moriya H, Oka M, Maesato K, Mano T, Ikee R, Ohtake T, Kobayashi S : Weekly averaged blood pressure is more important than a single-point blood pressure measurement in the risk stratification of dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 3 : 416-422, 2008
- 5) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Morita O, Yoshi S, Fukiyama K : Seasonal variation of blood pressure and body weight in patients on chronic hemodialysis. Am J Nephrol 19 : 660-667, 1999
- 6) Conion PJ, Walshe JJ, Heinle SK, Minda S, Krucoff M, Schwab SJ : Predialysis systolic blood pressure correlates strongly with mean 24-hour systolic blood pressure and left ventricular mass in stable hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 7 : 2658-2663, 1996
- 7) Kooman JP, Gladziwa U, Böcker G, Wijnen JA, Bortel L, Luik AJ, de Leeuw PW, van Hoff JP, Leunissen KM : Blood pressure during the interdialytic period in haemodialysis patients : estimation of representative blood pressure values. Nephrol Dial Transplant 7 : 917-923, 1992
- 8) Agarwal R, Lewis RR : Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 60 : 1982-1989, 2001
- 9) Moriya H, Ohtake T, Kobayashi S : Aortic stiffness, left ventricular hypertrophy and weekly averaged blood pressure (WAB) in patients on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 22 : 1198-1204, 2007
- 10) Agarwal R, Andersen MJ, Bishu K, Saha C : Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. Kidney Int 69 : 900-906, 2006
- 11) Alborzi P, Patel N, Agarwal R : Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. Clin J Am Soc Nephrol 2 : 1228-1234, 2007
- 12) Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, Watanabe M, Toriyama T, Kawahara H, Matsuo S : Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 18 : 563-569, 2003
- 13) Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y : Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. Hypertens Res 28 : 1-7, 2005
- 14) Tozawa M, Iseki K, Yoshi S, Fukiyama K : Blood pressure variability as an adverse prognostic risk factor in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 14 : 1976-1981, 1999
- 15) Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E : Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 66 : 1212-1220, 2004
- 16) Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM, Owen WF : Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. JAMA 287 : 1548-1555, 2002

- 17) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S : Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 61 : 717-726, 2002
- 18) 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 a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 51 : 1212-1217, 1997
- 19) Iseki K, Nakai S, Shinzato T, Morita O, Shinoda T, Kikuchi K, Wada A, Nagura Y, Akiba T for The Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy : Prevalence and determinants of hypertension in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 11 : 183-188, 2007
- 20) Agarwal R : Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients—Past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 67 : 1-13, 2005
- 21) Toto RD : Improving outcomes in hemodialysis patients : the need for well-designed clinical trial. *Am J Kidney Dis* 52 : 400-402, 2008
- 22) Iseki K, Tokuyama K, Shiohira Y, Higa A, Hirano H, Toma S, Kohagura K, Ueda S : Olmesartan Clinical Trial in Okinawan Patients Under OKIDS Group (OCTOPUS) : design and methods. *Clin Exp Nephrol* 13 : 145-151, 2009
- 23) Iseki K, Shoji T, Nakai S, Watanabe Y, Akiba T, Tsubakihara Y for The Patients Registration Committee of Japanese Society for Dialysis Therapy : Higher survival of chronic hemodialysis patients on antihypertensive drugs. *Nephron Clin Pract* 113 : c183-c190, 2009
- 24) Zucchelli P, Santoro A, Zuccala A : Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 8 : 163-168, 1988
- 25) Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP : Dry-weight reduction in hypertensive patients (DRIP). A randomized, controlled trial. *Hypertension* 53 : 500-507, 2009
- 26) Tripepi G, Fagugli RM, Dattolo P, Parlongo G, Mallamaci F, Buon cristiani U, Zoccali C : Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients. *Kidney Int* 68 : 1294-1302, 2005
- 27) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH, Teredesai P : "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc.* *Kidney Int* 54 : 561-569, 1998
- 28) Mazzuchi N, Carbonell E, Fernández-Cean J : Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 58 : 2147-2154, 2000
- 29) Takeda A, Toda T, Fujii T, Shinohara S, Sasaki S, Matsui N : Discordance of influence of hypertension on mortality and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 : 112-118, 2005
- 30) Charra B, Caemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G : Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41 : 1286-1291, 1992
- 31) Mailloux LU, Haley WE : Hypertension in the ESRD patient : pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis* 32 : 705-719, 1998
- 32) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE : Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49 : 1379-1385, 1996
- 33) Tomita J, Kimura G, Inoue T, Inenaga T, Sanai T, Kawano Y, Nakamura S, Baba S, Matsuoka H, Omae T : Role of systolic blood pressure in determining prognosis of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 25 : 405-412, 1995
- 34) Heerspink HJL, Ninomiya T, Zoungas S, Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, Gallagher M, Roberts MA, Cass A, Neal B, Perkovic V : Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis : a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 373 : 1009-1015, 2009
- 35) Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, Russo PE, Golino P, Calabrò R : Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy : a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 41 : 1438-1444, 2003
- 36) Zannad F, Kessler M, Lehert P, Grünfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, Lechat P : Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease : results of a randomized trial of fasinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 70 : 1318-1324, 2006
- 37) Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC : Effects of an angiotensin-converting inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 139 : 105-112, 2003
- 38) Cice G, Di Benedetto A, D'Isa S, D'Andrea A, De Gregoria P, Calabro R : Effect of telmisartan added to angiotensin converting enzyme inhibitors in reducing morbidity and mortality in haemodialysis patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 56 : 1701-1708, 2010
- 39) Takahashi A, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Kurita Y, Ueda R, Dohi Y : Candesartan, an angiotensin II type I receptor blocker, reduces cardiovascular

- events in patients on chronic hemodialysis- a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 21 : 2507-2512, 2006
- 40) Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Ikeda N, Shoda J, Takenaka T, Inoue T, Araki R : Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis : an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 52 : 501-506, 2008
- 41) Tepel M, Hpfenmueller W, Scholze A, Maier A, Zidek W : Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 3605-3612, 2008
- 42) Nakao N, Hasegawa H, Fujimori A, Seno H, Toriyama T, Kawahara H : Effects of cardiovascular prevention in patients receiving maintenance dialysis. *J Am Soc Nephrol* 18(Suppl) : 709A, 2007
- 43) Inrig JK, Oddone EZ, Hasselblad V, Gillespie B, Patel UD, Reddan D, Toto R, Himmelfarb J, Winchester JF, Stivelman J, Lindsay RM, Szczech LA : Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int* 71 : 454-461, 2007
- 44) Takeda A, Toda T, Fujii T, Sasaki S, Matsui M : Can predialysis hypertension prevent intradialytic hypotension in hemodialysis patients? *Nephron Clin Pract* 103 : c137-c143, 2006
- 45) 新里高弘, 佐中 孜, 菊池健次郎, 北岡建樹, 篠田俊雄, 山崎親雄, 坂井瑠実, 大森浩之, 守田 治, 井関邦敏, 秋葉 隆, 中井 滋, 久保和雄, 田部井薫, 政金生人, 伏見清秀 : わが国の慢性透析療法の現況 (1999年12月31日現在). *透析会誌* 34 : 1-33, 2001
- 46) Foley RN, Herzog CA, Collins AJ : United States Renal Data System : Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients : USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 62 : 1784-1790, 2002
- 47) Dorhout Mees EJ, Ozbash C, Akcicek F : Cardiovascular disturbances in hemodialysis patients : The importance of volume overload. *J Nephrol* 8 : 71-78, 1995
- 48) Scribner BH : Can antihypertensive medications control BP in haemodialysis patients : yes or no? *Nephrol Dial Transplant* 14 : 2599-2601, 1999
- 49) 赤井洋一, 草野英二, 古谷裕章, 大野修一, 江幡 理, 手塚俊文, 安藤康宏, 鈴木宗弥, 田部井薫, 浅野 泰 : 透析患者の ANP は体液貯留の指標となりうるか? *透析会誌* 24 : 1143-1148, 1991
- 50) 安藤康宏, 田部井薫, 椎名 明, 浅野 泰, 細田瑛一 : 超音波断層法による血液透析中の下大静脈内径変化の検討—特に除水量との関係について—. *人工透析研究会誌* 18 : 173-179, 1985
- 51) 前島俊一, 岩本忠彦, 小林修三 : CRIT-LINE と body composition analyzer を併用した透析患者の体液変動についての検討. *透析会誌* 32 : 199-203, 1999
- 52) Chazot C, Charra B, Vo Van C, Jean G, Vanel T, Caemard E, Terrat JC, Ruffet M, Laurent G : The Janus-faced aspect of 'dry weight'. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 121-124, 1999
- 53) Khosla UM, Johnson RJ : Editorial : Hypertension in the hemodialysis patient and the "Lag Phenomenon" : Insights into pathophysiology and clinical management. *Am J Kidney Dis* 43 : 739-751, 2004
- 54) Campese VM, Tanasescu A : Hypertension in dialysis patients. In "Principles and Practice of Dialysis (ed 3)". ed Henrich WL, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, pp227-256, 2004
- 55) K/DOQI Workgroup : K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 (4 Suppl 3) : S1-153, 2005
- 56) Shaldon S : What clinical insights from the early days of dialysis are being overlooked today? *Semin Dial* 18 : 18-19, 2005
- 57) 高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009). 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集. ライフサイエンス出版, 東京, 2009
- 58) Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, Beberashvili I, Sharist M, Averbukh Z, Golik A, Weissgarten J : ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40 : 1023-1029, 2002
- 59) Matsumoto N, Ishimitsu T, Okamura A, Seta H, Takahashi M, Matsuoka H : Effects of imidapril on left ventricular mass in chronic hemodialysis patients. *Hypertens Res* 29 : 253-260, 2006
- 60) London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL : Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 90 : 2786-2796, 1994
- 61) Paoletti E, Cassottana P, Bellino D, Specchia C, Messa P, Cannella G : Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis* 40 : 728-736, 2002
- 62) Shibasaki Y, Masaki H, Nishiue T, Nishikawa M, Matsubara H, Iwasaka T : Angiotensin II type I receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 90 : 256-261, 2002
- 63) Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M, Kotaki S, Mimura T, Takane H, Suzuki H : Angiotensin receptor antagonist regresses left ventricular hypertrophy associated with diabetic nephropathy in dialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 43 : 380-386, 2004
- 64) Tai DJ, Lim TW, James MT, Manns BJ, Tonelli M, Hemmelgarn BR : Cardiovascular effects of angioten-

- sin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis : a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 623-630, 2010
- 65) Nakao K, Makino H, Morita S, Takahashi Y, Akizawa T, Saito A, Asano Y, Kurokawa K, Fukuhara A, Akiba T : β -blocker prescription and outcomes in hemodialysis patients from the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract* 113 : c132-c139, 2009
- 66) Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, Seliger S, Ball A, Stehman-Breen C : Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 61 : 2157-2164, 2002
- 67) Kojima M, Taniguchi M, Sato K, Ueda R, Dohi Y : Antihypertensive effects of long-acting calcium channel blockers on hemodialysis days--a randomized crossover trial between benidipine and nifedipine CR. *Nephron Clin Pract* 97 : c49-c53, 2004
- 68) Shinzato T, Miwa M, Nakai S, Morita H, Odani H, Inoue I, Maeda K : Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol* 4 : 1987-1994, 1994
- 69) Converse RL Jr, Jacobsen TN, Jost CM, Toto RD, Grayburn PA, Obregon TM, Fouad-Tarazi F, Victor RG : Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis induced hypotension. *J Clin Invest* 90 : 1657-1665, 1992
- 70) Akizawa T, Koshikawa S, Iida N, Marumo F, Akiba T, Kawaguchi Y, Imada A, Yamazaki C, Suzuki M, Tsubakihara Y : Clinical effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients. *Nephron* 90 : 384-390, 2002
- 71) Iida N, Koshikawa S, Akizawa T, Tsubakihara Y, Marumo F, Akiba T, Kawaguchi Y, Imada A, Yamazaki C, Suzuki M : Effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 22 : 338-346, 2002
- 72) Watari H, Mizuno K, Niimura S, Kanno R : Antihypertensive and hormonal effects of amezinium metilsulfate in hypotensive hemodialysis patients. *Curr Ther Res* 53 : 367-374, 1993
- 73) Nicholas M, McIntyre CW : A systemic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 21 : 1883-1898, 2006
- 74) Ronco C, Cruz D : Hemodiafiltration history, technology, and clinical results. *Adv Chronic Kidney Dis* 14 : 231-243, 2007
- 75) Santoro A, Guarnieri F, Ferramosca, Grandi F : Acetate-free biofiltration. *Contrib Nephrol* 158 : 138-152, 2007
- 76) Galli G, Panzetta G : Acetate free biofiltration (AFB) : from theory to clinical results. *Clin Nephrol* 50 : 28-37, 1998

第3章 心不全

(ステートメント)

1. 心不全とは、心室の収縮・拡張能力を損なう構造的、機能的な障害に由来する複合的臨床症候群であり、その主症状は諸臓器のうっ血である (A)。
2. うっ血症状は、問診、理学的所見、胸部レントゲン写真で診断するが、透析開始前の評価を推奨する (1C)。
3. 原因として非心臓性浮腫の頻度も稀ではないが、特に虚血性心疾患が高率である (B)。
4. 治療の原則は、厳格な塩分制限に基づく体液量管理の徹底である (1A)。
5. 原因疾患の内科的治療の主体としてレニン・アンジオテンシン系阻害薬や β 遮断薬の投与を積極的に考慮する (1B)。

解 説

1. 疫学

心不全は心室の充満（拡張機能）・駆出能力（収縮機能）を損なう構造的、機能的な心臓障害に由来する複合的臨床症候群である。心不全の主症状は、運動耐容性を制限することがある呼吸困難と疲労、および肺うっ血や末梢性浮腫などの体液貯留である。日本透析医学会 (JSDT) の統計調査委員会報告¹⁾によると、慢性透析患者における死因の第1位は心不全であり、全体の約25%を占めている。透析患者では非透析例とくらべて心不全の原因となる構造的・機能的な心疾患を高率に合併し、透析導入時における心機能正常者は16%に過ぎない²⁾。一方、透析患者では容易に体液量が過剰となる。この二つの要素によって、透析導入時にすでに30%近くの患者でうっ血性心不全を合併している。また、透析導入時には心不全がない患者でも、年間7%の割合で心不全を新規に発症し³⁾、心不全を合併した透析患者の5年生存率は12.5%と劣悪である⁴⁾。

2. 原因

透析患者では、虚血性心疾患、心臓弁膜症、高血圧性心筋症、代謝性心筋症、長時間持続する徐脈性・頻脈性不整脈、心膜炎など多彩な心疾患を合併し、心不全を発症した場合には、これらの原疾患を鑑別することが重要になる。一方、明らかな器質的・機能的な心疾患を伴わないが、相対的に体液量が過剰となって発症

する非心臓性浮腫がある。原因としては、1) 過剰な塩分摂取による体液量過剰状態、2) 重症貧血、3) 過大血流量内シャント、4) 高血糖などが重要である⁵⁾。透析患者におけるうっ血症状の約25%が非心臓性浮腫とする報告もある⁴⁾。これらは従来、高心拍出性心不全として理解されているが、心機能障害を伴わないことが原則であることから、「noncardiac circulatory failure」（あえて訳せば、非心臓性循環不全）という概念を当てはめることが主流になりつつある⁶⁾。透析患者における体液量過剰状態は心血管死の重要なリスクであることを強く認識すべきである⁷⁾。“非心臓性浮腫”という用語は、日本循環器学会用語集に記載されている正式用語である。一方、前述したとおり、米国の代表的な教科書である“Hurst's The Heart”は、高心拍出性心不全と腎不全時の体液過剰をあわせて、“noncardiac circulatory failure”という定義を当てはめている⁶⁾。この定義は本ガイドラインで提唱したい、心臓に構造的、機能的異常を認めないうっ血症状には“心不全”という言葉を用いないとする考えに一致し、“非心臓性循環不全”という訳語を用いることにより区別した。“非心臓性浮腫”という用語が、この概念と一致しているとは言い切れず、あえて分けて表現したものである。

3. 診断

心不全の診断においては、主要臓器のうっ血症候を明らかにするための問診と理学的所見による評価が最も重要である。透析患者の場合、体液量が最も増加している透析前に行うことを推奨する。心不全の診断過

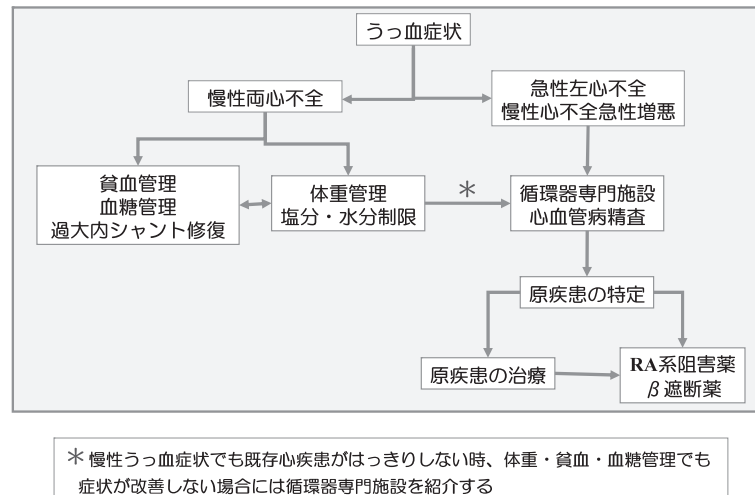


図 1 透析患者における心不全診療

程は非透析患者と同様である^{8,9)}。

1) 問診と理学的所見

心不全症状は、左心不全に伴う肺うっ血と血圧低下、右心不全に伴う末梢組織の浮腫、肝腫大、頸静脈怒張、胸・腹水貯留などである。肺うっ血が軽度な場合には労作時呼吸困難を訴える。重症化に伴って安静時あるいは夜間発作性の呼吸困難、起座呼吸が出現する。問診のポイントは呼吸困難の有無と労作との関連性、四肢冷感やチアノーゼの有無である。体重増加量と症状の有無にも常に注意を払う。

呼吸音における湿性ラ音、喘鳴、心音におけるⅢ音・Ⅳ音の聴取、酸素分圧の低下(80 mmHg 未満)や酸素飽和度の低下(95% 未満)、胸部レントゲン写真の肺うっ血像は左心不全の特徴である。肝触知、胸・腹水貯留、頸静脈怒張、体幹・四肢の浮腫は右心不全の特徴である。左心不全症状が単独で認められる場合には急性心不全を、両心不全症状が認められる場合には慢性心不全を考える。

血液透析患者特有の所見として、透析中に繰り返す低血圧発作や、透析中に血圧が低下するために除水が困難となりドライウエイト(DW)達成に支障をきたしている状況、心胸比が急激に拡大した場合などはうっ血症状が明らかでなくても心不全の発症を考えて心機能を評価すべきである¹⁰⁾。

2) 脳性ナトリウム利尿ホルモンの意義

ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)ないし同前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)は、循環血液量の増加や心室壁への圧負荷が増大した際に心筋細胞から分泌される。非透析患者では心不全の診断マーカーとして有用である^{8,9)}が、その代謝が腎機能の影響を受けるので、透析患者では心不全が存在しない場合

でも高値を示す。しかしながら、透析患者においても、BNPとNT-proBNPは、両者とも、左室心筋重量や左室駆出率と良好な相関関係を示すため、透析患者においても、心不全診断¹¹⁻¹³⁾、心不全の重症度評価^{11,14)}、心血管イベント発症予測^{15,16)}、生命予後予測因子^{16,17)}としても有用である。透析患者において心不全を診断するためには基準値を設定することが重要となり、適正なDWにあり、心不全症候を認めない時点で測定した値を基準とする。有症候時には、この基準値からの相対的変化量を求めて心負荷の程度を推測する¹⁸⁾。BNP、NT-proBNPともに、透析前にくらべて透析後には低値となるが^{19,20)}、両者の予後予知能に大きな差はないと報告されている¹⁷⁾。

3) 危険因子

加齢、糖尿病、冠動脈疾患の既往、左室収縮機能低下、拡張期血圧の上昇、血清アルブミン濃度の低下、Hb濃度の低下は、透析患者における心不全の新規発症リスクを増大させる要因として重要である^{3,21)}。

4) 原因疾患の診断

心不全の原因検索には、心雑音の有無とタイプ、不整脈の有無、標準12誘導心電図異常の有無、心エコー検査における局所壁運動異常や弁疾患の有無が重要である。図1に大まかな診断プロセスを示す。

非透析患者における急性心不全の約60%は虚血性心疾患由来で^{22,23)}、透析患者でも40~60%に冠動脈疾患を合併し²⁴⁻²⁸⁾、急性冠症候群が心不全として発症する頻度が極めて高い²⁹⁾。適切な治療により心機能の改善が期待できる疾患であることを考慮すると、急性心不全の原因として冠動脈疾患を鑑別することが最も重要である(虚血性心疾患の項を参照)。大動脈弁狭窄症や感染性心内膜炎は心雑音や心エコー検査で診断可

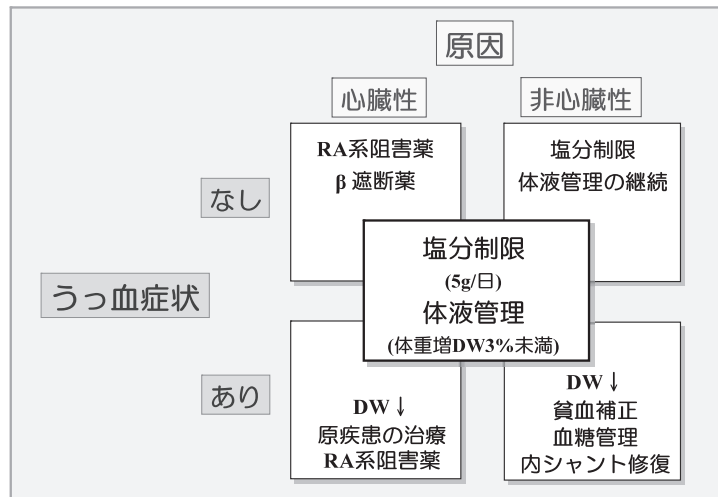


図 2 透析患者における心不全治療

能である（弁膜症の項を参照）。

慢性心不全では、まず非心臓性浮腫をきたす要因の有無を検討する。体液量増加による肺うっ血の場合、症状の発現と体液増加量には再現性が認められる。DWの適正化や体液増加量が少ないにもかかわらずうっ血症状がみられる場合には、器質的心疾患の合併を鑑別すべきである。

【透析医向け】 透析患者の心不全では、体液量過剰に起因する「非心臓性」の機序を過大評価し、虚血性心疾患に代表される器質的心血管疾患の評価が不十分になりがちである。急性心不全の発症に際しては循環器医と緊密に連携し、器質的心血管疾患の診断と治療を進めるべきである。慢性心不全に関しても、器質的心疾患が合併していることを常に念頭におくべきである。器質的心疾患の合併がない場合には、体液量過剰の是正、貧血の改善、血糖管理、過大血流量内シャントの修復などで症状の軽減をはかることを推奨する。

【循環器医向け】 透析患者では心不全の75%が何らかの器質的な心疾患に起因する。特に、虚血性心疾患に伴う心不全が高率で、症候が非典型的であっても冠動脈造影を含めたスクリーニング検査を行うことを推奨する。

4. 治療

1) 一般管理

厳密な塩分制限（5g/日）に基づく体液量管理が治療の原則で、透析間の体重増加を中1日でDWの3%

未満、中2日で5%未満に留めるように指導する。うっ血症状に対しては、体液量過剰状態に対するDWの下方修正で治療を開始し、貧血の改善、内シャント流量の是正、血糖管理も重要である。

2) 薬物治療

左室収縮機能や拡張機能が低下した慢性心不全では、心拍出量の低下を代償するために左室リモデリングが生じる。左室内腔の拡張（遠心性左室肥大）と左室壁厚の増加（求心性左室肥大）である。しかし、左室リモデリングによる代償は収縮機能と拡張機能をさらに悪化させる要因となる。このような代償機能が破綻した状態が非代償性うっ血性心不全で、放置すれば心不全死に至る予後不良の病態である。この悪循環を断ち切ることが生命予後を改善させる上で最も重要である。左室リモデリングを促進する主因は、交感神経系やレニン・アンジオテンシン（RA）系の賦活化など神経内分泌系の著しい亢進である³⁰⁾。これらの神経内分泌系の亢進を抑制する目的で、RA系阻害薬およびβ遮断薬を使用する⁹⁾。図2に治療の要約を示す。

以下、代表的な心不全治療薬をあげるが、血液透析患者に限定されるエビデンスは少ないので非透析患者で得られた成績をふまえて記述する。なお、非透析患者では有効とされる薬剤が、透析患者では十分に適用されていない現状があり、このことが透析患者における心不全の予後不良の要因として寄与している可能性が指摘されている³¹⁾。

(1) ジギタリス

左室収縮機能障害を伴う非透析患者に対するジゴキシン治療に予後改善効果は認められていない³²⁾。透析患者に対するジゴキシン治療は死亡リスクを28%増大させること、血中ジゴキシン濃度の上昇や血中カリ

ウム濃度が 4.3 mEq/L 以下の状態で死亡リスクが増大する³³⁾ことを考慮すると、透析患者の心不全治療にジゴキシンを積極的に投与することには問題がある。

(2) レニン・アンジオテンシン系阻害薬 (RA 系阻害薬)

非透析患者では、RA 系阻害薬が左心機能不全に基づく心不全患者、あるいは、心筋梗塞後の生命予後を改善することがいくつかの大規模臨床試験で確認されている³⁴⁻³⁶⁾。左心機能低下患者では原疾患を問わず、積極的な RA 系阻害薬による心不全治療が推奨されている⁹⁾。しかし、透析患者を対象とした RA 系阻害薬の心不全治療効果についての報告は数少ない。心筋梗塞を合併した透析患者に対する ACE 阻害薬治療は 3 か月後の死亡リスクを 42%³⁷⁾、ACE 阻害薬および ARB 治療が 1 年後の死亡リスクを 30%低下させたことが報告された³⁸⁾。一方、ACE 阻害薬および ARB 治療には心血管イベント抑制効果を認めないとする報告もある³⁹⁾。現時点で、RA 系阻害薬が透析患者の心不全悪化を抑制するとのエビデンスには乏しいが、RA 系阻害薬が心不全や心血管イベント発症を促進するとの報告もない。なお、ACE 阻害薬には一部の透析膜 (デキストラン硫酸セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール、ポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスや AN 69 膜を使用した血液透析) でアナフィラキシー様ショックを惹起する⁴⁰⁾ことは留意しなければならない。

(3) β 遮断薬

心不全患者における β 遮断薬の有益性は、非透析患者においては十分に確立している。カルベジロール⁴¹⁾、ビソプロロール⁴²⁾、メトプロロール⁴³⁾、いずれの薬剤も、生命予後ないしは心不全悪化の予防効果が示されている。また、NYHA IV 度の重症心不全を対象とした試験でも、カルベジロールは死亡率を有意に低下させた⁴⁴⁾。

Cice ら⁴⁵⁾は、NYHA II から III 度の心不全を合併した拡張型心筋症を有する透析患者における β 遮断薬の有用性を報告した。すなわち、ジギタリス、RAS 系阻害薬を標準治療として、カルベジロール (α 遮断作用を含む) を追加投与した際の効果をプラセボ群と比較した無作為比較試験で、カルベジロール投与群で心血管イベントが有意に減少した。また、Berger ら³⁷⁾は、観察的コホート研究でも、 β 遮断薬が心筋梗塞後の透析患者の死亡リスクを 22%低下させたと報告した。わが国からは、Nakayama ら⁴⁶⁾は、低容量 (5 mg) のカルベジロール投与が、無症候の左室収縮能不全を

呈した透析患者で、1) 左室収縮能、2) 左室形態学的異常、3) 血漿 BNP 値を有意に改善したことを報告した。以上のように、透析患者においても、 β 遮断薬の心不全における予後改善効果は期待できる。

3) 限外濾過法の適用

薬物治療に対する反応が不良な場合、前負荷の軽減を目的に、通常透析に加えて限外濾過法を適用する場合もある。

【透析医向け】 厳密な塩分制限にもとづく体液量の管理が治療の大原則である。うっ血症状を改善させるには DW の下方修正を試み、非心臓性の機序として、貧血の改善、過大血流量内シャントの是正、血糖値の適正化も積極的に考慮する必要がある。以上の一般的治療でうっ血症状が改善しない場合は、循環器医と連携し、器質的な心血管疾患、特に、虚血性心疾患を鑑別する必要がある。その評価をもとに原疾患の治療が可能かどうか検討することが望ましい。

【循環器専門医向け】 原因となっている心疾患の治療を可能な限り試みる。非透析例と同等レベルの治療が適用されていないことが、透析患者の予後不良に寄与している可能性も示唆されている。薬物治療では、レニン・アンジオテンシン系阻害薬に対する過大な評価を慎むとともに、カルベジロールを代表とする β 遮断薬を積極的に使用することには何ら問題がない。

文献

- 1) Nakai S, Masakane I, Akiba T, Shigematsu T, Yamagata K, Watanabe Y, Iseki K, Itami N, Shinoda T, Morozumi K, Shoji T, Marubayashi S, Morita O, Kimata N, Shoji T, Suzuki K, Tsuchida K, Nakamoto H, Hamano T, Yamashita A, Wakai K, Wada A, Tsubakihara Y: Overview of regular dialysis treatment in Japan as of 31 December 2006. *Ther Apher Dial* 12: 428-456, 2008
- 2) Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1277-1285, 1996
- 3) Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995
- 4) Banerjee D, Ma JZ, Collins AJ, Herzog CA: Long-term survival of incident hemodialysis patients who

- are hospitalized for congestive heart failure, pulmonary edema, or fluid overload. *Clin J Am Soc Nephrol* 2 : 1186-1190, 2007
- 5) Tzamaloukas AH, Rohrscheib M, Ing TS, Siamopoulos KC, Elisaf MF, Spalding CT : Serum tonicity, extracellular volume and clinical manifestations in symptomatic dialysis-associated hyperglycemia treated only with insulin. *Int J Artif Organs* 27 : 751-758, 2004
 - 6) Francis GS GJ, Sonnenblick EH : Pathophysiology and diagnosis of heart failure. In : Fuster V AW, O'Rourke RA, ed. *The heart 10th edition*. New York : McGRAW-HILL ; 2001 : 655
 - 7) Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB, Fonarow GC : Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 119 : 671-679, 2009
 - 8) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2004-2005 年度合同研究班. 急性心不全治療ガイドライン (2006 年改訂版). *Circulation Journal* http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_maruyama_h.pdf. 2006
 - 9) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2004 年度合同研究班. 慢性心不全治療ガイドライン (2005 年改訂版). *Circulation Journal* http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005_matsuzaki_h.pdf. 2005
 - 10) K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 : S1-S153, 2005
 - 11) Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Stancanelli B, Malatino LS : Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 59 : 1559-1566, 2001
 - 12) Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, Brecker SJ : Raised plasma n-terminal pro-b-type natriuretic peptide concentrations predict mortality and cardiac disease in end-stage renal disease. *Heart (British Cardiac Society)* 92 : 1518-1519, 2006
 - 13) Takami Y, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Inenaga T, Kangawa K, Kawano Y : Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent crf. *Am J Kidney Dis* 44 : 420-428, 2004
 - 14) David S, Kumpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D : Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 1370-1377, 2008
 - 15) Winkler K, Wanner C, Drechsler C, Lilienthal J, Marz W, Krane V : Change in N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *Eur Heart J*, 2008
 - 16) Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS : Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 : 1508-1515, 2001
 - 17) Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D : N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 71 : 548-554, 2007
 - 18) Wang AY, Lai KN : Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 19 : 1643-1652, 2008
 - 19) Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W : Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. *Clin Chem* 50 : 1071-1074, 2004
 - 20) Dautin G, Boudjeltia S, Soltani Z, Gambert P, Duvillard L : The changes in NT-proBNP plasma concentrations during dialysis are highly dependent of the dialysis membrane ultrafiltration coefficient. *Clin Chim Acta* 376 : 237-239, 2007
 - 21) Abbott KC, Trespalacios FC, Agodoa LY, Taylor AJ, Bakris GL : Beta-blocker use in long-term dialysis patients : Association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med* 164 : 2465-2471, 2004
 - 22) Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP : Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the united states : Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (adhere). *Am Heart J* 149 : 209-216, 2005
 - 23) Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, Turner RM, Poole-Wilson PA, Davies SW, Sutton GC : Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 22 : 228-236, 2001
 - 24) Soubassi LP, Papadakis ED, Theodoropoulos IK, Poulos GD, Chaniotis D, Tsapakidis IP, Zerefos SN, Douli M, Chiras T, Kouvelis A, Daglas GK, Soubassi SP, Valis DN, Zerefos NS : Incidence and risk factors of coronary artery disease in patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 30 : 253-257, 2007
 - 25) Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, Ramires JA, de Lima JJ : Screening for significant coronary artery disease in

- high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis* 18 : 553-558, 2007
- 26) Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y, Takahashi Y, Imamura Y, Ishikawa H, Inishi Y, Joki N : Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int* 70 : 1142-1148, 2006
- 27) Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T : Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 718-723, 1997
- 28) Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, Saito S : High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy : An angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1141-1148, 2005
- 29) Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M : Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the united states : A collaborative project of the united states renal data system and the national registry of myocardial infarction. *Circulation* 116 : 1465-1472, 2007
- 30) Jessup M, Brozena S : Heart failure. *N Engl J Med* 348 : 2007-2018, 2003
- 31) Wetmore JB, Shireman TI : The ABCs of cardioprotection in dialysis patients : A systematic review. *Am J Kidney Dis* 53 : 457-466, 2009
- 32) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The digitalis investigation group. *N Engl J Med* 336 : 525-533, 1997
- 33) Chan KE, Lazarus JM, Hakim RM : Digoxin associates with mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 21 : 1550-1559, 2010
- 34) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study (consensus). The consensus trial study group. *N Engl J Med* 316 : 1429-1435, 1987
- 35) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The solvd investigattors. *N Engl J Med* 327 : 685-691, 1992
- 36) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The solvd investigators. *N Engl J Med* 325 : 293-302, 1991
- 37) Berger AK, Duval S, Krumholz HM : Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 42 : 201-208, 2003
- 38) Winkelmayer WC, Charytan DM, Levin R, Avorn J : Poor short-term survival and low use of cardiovascular medications in elderly dialysis patients after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 47 : 301-308, 2006
- 39) Tai DJ, Lim TW, James MT, Manns BJ, Tonelli M, Hemmelgarn BR : Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis : A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 623-630, 2010
- 40) Ebo DG, Bosmans JL, Couttenye MM, Stevens WJ : Haemodialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Allergy* 61 : 211-220, 2006
- 41) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH : The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol heart failure study group. *N Engl J Med* 334 : 1349-1355, 1996
- 42) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : A randomised trial. *Lancet* 353 : 9-13, 1999
- 43) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353 : 2001-2007, 1999
- 44) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL : Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344 : 1651-1658, 2001
- 45) Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, Russo PE, Golino P, Calabro R : Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy : A prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 41 : 1438-1444, 2003
- 46) Nakayama M, Ishii A, Takeguchi F, Nakano H : [efficacy of additional low-dose carvedilol in maintenance hemodialysis patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction]. *J Cardiol* 47 : 285-291, 2006

第4章 虚血性心疾患

(ステートメント)

1. 無症候性心筋虚血の頻度が高く、透析導入時より積極的な虚血性心疾患のスクリーニングを推奨する (1B).
2. 息切れなどの症状、心不全、透析時の血圧低下、心電図、胸部レントゲンの変化などから心筋虚血の可能性を考慮する (1C).
3. 心筋虚血が疑わしい場合には、心臓超音波検査を施行し、さらに心筋シンチグラフィなど非侵襲的検査による精査を進めることが望ましい (2B).
4. 非侵襲的治療では心血管系薬物療法とともに、糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙など冠危険因子の是正が望ましい (2B).
5. 急性心不全では急性冠症候群を鑑別すべきである (1B). 心筋虚血のバイオマーカーは疑陽性を呈することが多く、診断には注意を要する (1B).

解 説

1. 疫学

一般人と比較して、透析患者では心血管死が10~20倍多く¹⁾、冠動脈疾患の有病率が高いためと考えられる²⁾。The United States Renal Data System (USRDS)では、透析患者の死因の約50%が心血管病変に起因し³⁾、透析患者3374例における急性冠症候群の発生頻度は年あたり2.9%⁴⁾であった。透析患者1,846例を登録した米国のHEMO studyでは、登録時の虚血性心疾患の罹患率は約40%に達し、平均2.8年の観察期間中、心疾患に由来する入院の63%が虚血性心疾患であった⁵⁾。Rostandら⁶⁾は、1989年に血液透析例の73%に50%以上の冠動脈狭窄が存在すると報告した。日本透析医学会の統計調査でも、透析患者の死因の中で、心不全23.9%、急性心筋梗塞4.1%、突然死4.7%で、心臓死は死因の32.7%を占め、最も高頻度である⁷⁾。

透析患者の冠動脈疾患例では、無症候性もしくは症状が非特異的な場合が多い。わが国における検討で、Jokiら⁸⁾は、透析導入1か月以内に冠動脈造影を施行した無症状透析例の50%以上に有意の冠動脈狭窄を認め、Ohtakeら⁹⁾は、透析導入時に無症状患者の53%に冠動脈造影上50%を超える有意の冠動脈狭窄の存在を報告した。海外でも、Charytanら¹⁰⁾は、無症状透析例の42%に50%を超える有意の冠動脈狭窄を認め、うち29%は狭窄が冠動脈中樞近位部に存在すると報告した。

以上より、透析患者の冠動脈疾患罹患率は非透析例とくらべて極めて高率で、透析導入時から高度の冠動脈狭窄が無症候性に存在している場合があり、重篤な心事故、心臓死につながる可能性がある。透析患者が急性心筋梗塞を発症すると、その予後は極めて不良で、発症1, 2, 3年後の心臓死の割合は、それぞれ、41, 52, 70%¹¹⁾、心筋梗塞後の年間死亡率は53%¹²⁾に達する。透析患者を冠動脈疾患の高リスク群ととらえ、積極的な冠動脈疾患のスクリーニングを推奨する。

2. 病態

透析患者では、糖尿病、高血圧、左室肥大、低HDLコレステロール血症など古典的冠危険因子の合併率が高い¹³⁾。また、腎不全そのものが重要な冠危険因子で¹⁴⁾、酸化ストレス、炎症、一酸化窒素産生低下、カルシウム・リン代謝異常など、透析患者に特有の多くの因子が冠動脈硬化の促進に関与している。透析患者の冠動脈疾患の特徴として、高度の冠動脈石灰化、心筋微小循環障害、無症候性心筋虚血が多いことなどがあげられる。

3. 診断

1) 明らかな狭心症状がある場合

前胸部の痛み・圧迫感、左肩への放散痛、背部痛、心窩部痛など、狭心症状が明らかな場合には循環器医へただちに紹介すべきである。

表 1 虚血性心疾患の存在を示す症状, 検査所見

1. 症状
a. 非特異的な症状 労作時の息切れ, 動悸, 胸部・心窩部・背部の不快感, 下肢のだるさなど
b. 新たに出現した心不全
c. ドライウエイトの減量に反応しない心不全
d. 反復する透析時の低血圧
e. 持続する低血圧
2. 定期心電図での新たな異常
a. ST-T 変化 (非特異的な変化を含む)
b. Q 波の出現
c. 不整脈
3. 定期胸部レントゲン検査での新たな異常
a. 心胸比の増加 (5%以上)
b. 肺うっ血
c. 間質性肺浮腫 (カーリー A, B, C ライン)

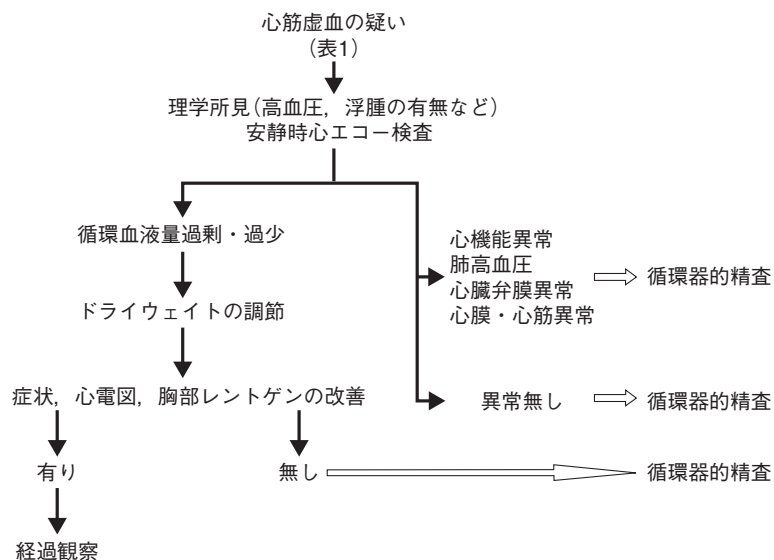


図 1 透析患者における虚血性心疾患診断のすすめ方

2) 狭心症状が明らかでない場合

透析患者では明らかな心筋虚血症候を示さない場合が多い。非特異的な症候としては労作時の息切れ, 動悸や心不全症状が多く, うっ血症状に対してドライウエイトの下方修正に反応しない場合は虚血性心疾患を疑うべきである。また, 心電図, 胸部レントゲン検査における変化が心筋虚血を示している可能性がある。このような症候や検査所見の変化は, 不適切なドライウエイト設定, 過大血流内シャント, 循環血液量過多や過少, 弁石灰化で進行した心臓弁膜症, 尿毒症性心膜炎からの心嚢液貯留, 肺高血圧, 左室肥大などによっても生じる。そのため, 血圧や浮腫の有無などの理学所見の確認とともに安静時心臓超音波検査を施行し, 心機能, 循環血液量の評価, 弁膜症, 肺高血圧,

心膜・心筋疾患の有無などを検索し, 症候や心電図ないしは胸部レントゲンの変化が, 何に起因しているのかを鑑別する必要がある。これらの症候や検査所見の変化について表 1 に示す。

理学所見ならびに心臓超音波検査などで循環血液量の過剰ないしは過少所見が明らかな場合にはドライウエイトの修正が必要となる。それでも, 症候や, 心電図, 胸部レントゲンなどの異常所見が改善しない場合には循環器的精査を推奨する。心機能障害, 肺高血圧, 弁膜・心膜・心筋疾患の可能性がある場合も循環器的精査を推奨する。また, 心臓超音波検査で異常所見を認めなくても虚血性心疾患の可能性は否定できないので, 循環器的精査が望ましい。透析患者における虚血性心疾患診断の進め方について図 1 に図示する。

表 2 慢性腎不全患者における虚血性心疾患の非侵襲的検査法

	注意点
運動負荷心電図	充分な運動負荷困難, 左室肥大による ST-T 変化の存在
負荷心エコー	
運動負荷	充分な運動負荷困難
薬剤負荷	薬剤 (ドブタミンなど) の禁忌, 副作用 (発作性心房細動など)
心筋血流シンチグラフィ	
運動負荷	充分な運動負荷困難
薬剤負荷	薬剤 (アデノシンなど) の禁忌, 副作用 (喘息, 徐脈性不整脈など)
心筋脂肪酸代謝シンチグラフィ	検査前の絶食必要
冠動脈 CT	造影剤による容量負荷, 冠動脈石灰化による影響
冠動脈 MRI	造影剤使用禁忌, 有用性不明

3) 診断のための検査

(1) 心電図

安静時 12 誘導心電図の変化は, 心筋虚血を疑う上で重要である。急性もしくは陳旧性心筋梗塞を示す所見はもちろん, 非特異的な ST-T 変化も心筋虚血を疑う所見となり得る。心電図は, 過去の所見との比較が重要で, 定期的な施行が望ましい。

(2) 心臓超音波検査

安静時心臓超音波検査は, 循環血液量の評価, 収縮性ならびに拡張性心機能障害の診断, 弁膜症, 肺高血圧, 心膜・心筋疾患の評価に有用である。定期的な施行が望ましい。

(3) 心臓核医学検査

透析患者では運動負荷を十分につけられずに, 運動負荷心筋血流シンチグラフィの実施が困難な場合が多い。そのため, 一般的にはアデノシンによる薬剤負荷心筋血流シンチグラフィが推奨されている。実施に際しては, 使用薬剤に対する禁忌や副作用についての注意が必要である。また, 負荷を必要としない脂肪酸代謝心筋シンチグラフィの有用性が報告されている^{15,16)}。

(4) 冠動脈 CT

冠動脈造影 CT は, 造影剤による容量負荷の問題がある。冠動脈の石灰化が高度な例では冠動脈狭窄・閉塞病変の診断が困難であることなどから, 透析患者では, 評価する上で困難な場合がある。

(5) 冠動脈 MRI

透析患者における冠動脈疾患への適用については報告が乏しく, その有用性については不明である。また, 透析患者における MRI 造影剤の使用は原則的に禁忌である。

表 2 に透析患者における冠動脈疾患に対する非侵襲的診断方法の注意点を示す。

4) 冠動脈疾患診断のための検査時期

冠動脈疾患の評価や検査時期については, 症状, 検査所見, 冠危険因子, 冠血行再建の有無などにより考慮し, 主として, 循環器医の判断に基づいて施行する。また, 透析導入時にも冠動脈疾患についての評価が望ましく, 心臓超音波検査を中心に, 非侵襲的な検査方法を優先することを推奨する。心電図および心臓超音波検査は年に 1 回は施行することが望ましい。

5) 急性冠症候群の診断

不安定狭心症, 急性心筋梗塞など急性冠症候群の診断は, 臨床症状, 心電図, 血液生化学検査, 心臓超音波検査所見など基本的には非透析例と同様であるが, 透析患者に特有の注意点もある。すなわち, 透析患者では, 非透析例にくらべて, 糖尿病, 高血圧, 末梢動脈病変, 心不全を高頻度に合併し, 急性心筋梗塞を発症した場合の心電図 Q 波の出現頻度が低い。また, 左肩痛, 胸痛, 背部痛は少なく, 呼吸困難, 咳が主症状であることが多い¹⁷⁾。USRDS と National Registry of Myocardial Infarction databases のデータを用いた急性心筋梗塞の観察的コホート研究では, 非透析患者と比較して透析患者では, 発症時急性心筋梗塞の診断率が低く (44% vs. 22%), 胸痛が少なく (68% vs. 44%), ST 上昇も少なかったが (36% vs. 19%), 肺水腫で発症することが多かった (8% vs. 15%)¹⁸⁾。透析患者では, 急性冠症候群の主要症状が心不全であることが多く, 溢水との鑑別が必要で, 逆に, 透析患者が心不全症状を呈した時は急性冠症候群を鑑別することが重要となる。

4. 治療

1) 非侵襲的治療

非透析患者と同様に, 抗血小板薬, β 遮断薬, 亜硝酸薬, Ca 拮抗薬, アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE)

阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB), ニコランジルなどを用いる. β 遮断薬, ACE 阻害薬では用量調節が必要な場合があり, 投与には注意を要する. 冠動脈インターベンション (PCI) で薬剤溶出性ステントの使用頻度が増加したため抗血小板薬の長期服用が必要な場合も多く, 定期的な肝機能・末梢血液検査, 出血傾向など副作用の監視が重要である.

透析患者における心血管系薬剤の心事故抑制効果についての報告は少ない. わが国では, ARB が透析患者の心血管事故の発生を抑制したとの報告がある¹⁹⁾. しかしながら, ARB を含めレニン-アンジオテンシン系阻害薬は, メタアナリシスの結果では, 血液透析患者の致死性・非致死性心事故の抑制には有効ではなかった²⁰⁾. 亜硝酸薬とカリウムチャネル開口薬のハイブリッドであるニコランジルは, 無症候の透析患者において心事故を抑制し²¹⁾, PCI 後の心事故や心臓死を抑制したこと^{22,23)}が報告されている.

貧血や高血圧などの冠危険因子の是正も重要である. 日本透析医学会の「2008 年版腎性貧血治療ガイドライン」では, 一般の透析患者の目標 Hb 値を 10~11 g/dL, 活動性の高い比較的若年者で 11~12 g/dL を推奨している²⁴⁾. 最近発表された透析導入前の慢性腎臓病患者における Hb 値正常化をめざした腎性貧血治療では, 高 Hb 値をめざした群の有益性は明らかでなく, かえって死亡, 心筋梗塞, 心不全による入院, 脳卒中などの発症率が有意に高く, 有害な結果も報告された^{25,26)}. これまでのところ, 透析患者で目標 Hb 値をわが国のガイドラインで提示された以上に高めに設定する有用性を示すエビデンスはない. 現状では, 貧血の是正治療が不十分な患者を減少させる意味でも, ガイドラインの下限値である 10~11 g/dL 以下にならないように治療を徹底することが重要である. さらに, Hb 値の変動を避け安定した値を保つように管理することが望ましい. 心血管病変を有する透析患者の目標 Hb 値については, 今後の検討が必要である.

HMG-coenzyme A reductase inhibitor (スタチン) による脂質低下療法の有効性に関してはエビデンスが乏しい. 透析例を対象とした大規模介入試験は 2 件 (German Diabetes and Dialysis Study²⁷⁾, AURORA Study²⁸⁾) あり, いずれも, 1 次エンドポイントである心血管病発症のリスクは有意に低下しなかった. しかしながら, 高 LDL-コレステロール血症合併例を多くエントリーした German Diabetes and Dialysis Study では, スタチン投与により 2 次エンドポイントである虚血性心事故発症を有意に低下させた. 高 LDL-コレステロール血症もしくは高 non-HDL-コレステロー

ル血症合併例において, 食事・運動療法で血清 LDL-コレステロールもしくは non-HDL-コレステロール濃度が管理目標値に達しない場合, スタチン投与を考慮すべきかも知れない.

2) 冠動脈血行再建

冠動脈疾患に対しては侵襲的血管再建術が有効である. 血管再建術には, 冠動脈インターベンション (PCI) と冠動脈バイパス術 (CABG) の二つの方法があり, 前者では薬剤溶出性ステント, 後者ではオフポンプ冠動脈バイパス術などにより治療成績は向上している. しかしながら, 透析患者において PCI か CABG かの適応基準に確立したものはなく, 症例毎に循環器医により決定されているのが現状である. 薬剤溶出性ステントを含めて透析例における PCI の治療成績は非透析例に比べて不良であることが知られている.

3) 急性冠症候群の治療

急性冠症候群は突然死が多く, 発症時には救急車を用いて直ちに循環器疾患の専門施設へ緊急搬送すべきである. 急性冠症候群は予後不良であるが非透析例においては, 血栓溶解療法や PCI によってその治療成績は向上している. 透析患者の成績は非透析例にくらべて不良であるが²⁹⁾, 緊急時には通常 PCI が考慮される.

5. 循環器医対象

1) 冠動脈疾患の非侵襲的診断

(1) 運動負荷心電図

透析患者では, 閉塞性動脈硬化症などの末梢動脈疾患, 透析アミロイドーシスなどの骨・関節疾患, 頸椎・腰椎ヘルニア, 脊柱管狭窄症など脊椎疾患を高率に合併し, さらに, 心臓自律神経障害のため運動耐容能も低下し, 適切な運動負荷をかけることが困難な例が多い. また, 左室肥大例では ST-T 変化を判読しにくい. 以上より, 透析患者では運動負荷心電図の判定に困難する場合が多い.

(2) 負荷心臓超音波検査

負荷心臓超音波検査としては, 運動負荷ならびにドブタミン, ジピリダモールなどの薬剤負荷心臓超音波検査がある. Reis ら³⁰⁾は, 透析患者 30 例を対象とした検討で, ドブタミン負荷心臓超音波検査の冠動脈狭窄診断能は, 感度 95%, 特異度 86%, 正診率 90% で, 透析患者の心筋虚血を高い精度で診断し得ると報告した. また, Dahan ら³¹⁾は, 66 例の透析患者を対象に運動負荷+ジピリダモール負荷心臓超音波検査を施行

し、冠動脈狭窄診断の感度 83%、特異度 84%、正診率 84%と良好な成績を示した。しかしながら、ドブタミン負荷心臓超音波検査では、検査中の発作性心房細動の発生率が非透析例では 0.5%であるのに対し、透析患者では 2~4%と数倍高いことが問題である。また、わが国では医療保険上、通常の心臓超音波検査に加算ができないことも実施を困難にしている。

(3) 心臓核医学検査

① 運動・薬剤負荷心筋血流シンチグラフィ

Holley ら³²⁾の糖尿病合併末期腎不全患者での検討では、運動負荷心筋血流シンチグラフィの冠動脈疾患診断能は、感度 67%、特異度 62%と不良であった。十分な運動負荷をかけることが困難なことが診断能を低下させていると考えられる。血管拡張薬であるジピリダモールを用いた薬剤負荷心筋血流シンチグラフィの慢性腎不全患者における冠動脈疾患診断能は、感度 80~86%、特異度 73~79%^{33,34)}と良好とする報告があるが、感度 37%、特異度 73%とスクリーニング検査として不十分とする報告³⁵⁾もあり、一定していない。現状では、ジピリダモールよりも副作用が少ないアデノシンを用いた薬剤負荷心筋シンチグラフィが施行されているが、アデノシン負荷心筋血流シンチグラフィの末期腎不全例における冠動脈疾患診断能についての報告はない。

一方、心臓死や急性冠症候群などのリスク予測に、心筋シンチグラフィは有用である。運動負荷タリウム心筋血流シンチグラフィの心事故予測は感度 88%、特異度 70%、陽性予測率 73%³⁶⁾と報告されている。透析患者 82 例で心筋血流シンチが異常であった例の心事故（心臓死、心筋梗塞、不安定狭心症）発症のリスクは 4.5 倍³⁷⁾と高く、アデノシン負荷心筋血流シンチグラフィを施行した透析患者 49 例を追跡した検討では、心事故発生率は、心筋血流シンチ正常例の 4%に対して異常例で 67%と高率であり³⁸⁾、心事故高リスク群の検出に有用である。

② 脂肪酸代謝心筋シンチグラフィ

わが国における脂肪酸代謝心筋シンチグラフィ（BMIPP-SPECT）の透析患者を対象とした報告¹⁵⁾では、冠動脈疾患診断能は、感度 98.0%、特異度 65.6%で、運動または薬剤負荷が困難な透析患者における虚血性心臓病の早期検出に有用である可能性がある。また、脂肪酸代謝心筋シンチグラフィで示される心筋脂肪酸代謝の高度障害は透析患者の心臓死の高リスクとなる可能性が報告され¹⁶⁾、現在、多施設共同研究（B-SAFE）が進められている。

(4) 冠動脈 CT

冠動脈 CT には、①冠動脈石灰化の評価には良いが、石灰化部位と冠動脈病変との関係が不明、②造影剤使用量が多い（100 mL 以上）、③頻脈、不整脈時には撮影困難、という欠点がある。以上より、透析患者では、冠動脈 CT による冠動脈病変の診断には限界がある。一方、急性冠症候群の原因となりうる冠動脈プラークを検出できるなど、他の検査方法にはない利点もある。

(5) 冠動脈 MRI

非造影心臓 MRI ではシネ画像として心筋壁運動や冠動脈形態の評価が可能で、また、造影心臓 MRI では、心筋梗塞部位や負荷灌流による心筋虚血の評価が可能である。しかしながら、本法の普及が不十分であること、透析患者における冠動脈疾患診断についての報告が乏しいことから、現時点でその有用性については明らかでない。平成 18 年 12 月 22 日、FDA は、腎不全患者におけるガドリニウム系造影剤使用が、NSF（nephrogenic systemic fibrosis）発症に関与する可能性を指摘した。透析患者における MRI 造影剤の使用は原則的に禁忌である。

2) 急性冠症候群の診断

(1) 臨床症状

持続する胸部絞扼痛など典型的な胸部症状を呈さず、労作時の息切れ、呼吸困難など心不全症状が主症状となることがあり、注意を要する。透析患者の心不全症候については常に急性心筋梗塞を念頭において鑑別すべきである。

(2) 心電図

典型的な Q 波を呈さないいわゆる非 Q 型の急性心筋梗塞の割合が多い。左室肥大のため高度の ST-T 変化を既に有している場合も多く、新たな心電図変化の検出が困難な場合も多い。心電図変化が非特異的であっても、臨床症状や血液生化学所見とあわせて診断すべきである。

(3) 心筋虚血バイオマーカー

心筋虚血傷害の発症初期に上昇するバイオマーカーとしては、心筋トロポニン、心筋型脂肪酸結合タンパク、CPK-MB 分画（CPK-MB）などがある。しかし、透析患者では疑陽性が多いことに注意すべきである。

① 心筋トロポニン

Apple ら³⁹⁾は、胸部症状のない透析患者で、心筋トロポニン T のカットオフ値 0.01 ng/mL で 82%、0.03 ng/mL で 53%、0.1 ng/mL で 20%が陽性となり、透析患者における急性心筋傷害のマーカーとしての意義は小さいと指摘した。また、簡易トロポニン T

検査は、心筋梗塞発症後 3~5 時間以内では陽性とならないため、測定時期を配慮する必要がある。よって、簡易トロポニン T 検査を急性冠症候群の診断マーカーとして用いる際には、疑陽性と発症早期の疑陰性について注意を要する。

一方、トロポニン I と急性心筋梗塞との関係を検討した報告では、トロポニン I 濃度 0.8 ng/mL をカットオフ値とすると急性心筋傷害診断の感度 94%、特異度 100%であった⁴⁰⁾。透析患者において、心筋トロポニン I 濃度の測定は急性心筋梗塞の診断に有用と考えられるが、測定可能施設が少なく、また、簡易検査もないので臨床的な応用は困難な状況である。

② 心筋型脂肪酸結合タンパク (H-FABP)

細胞膜が傷害される比較的初期の段階で血液中出现してくる H-FABP も、急性冠症候群で早期に上昇する。ただし、腎不全例では高率に疑陽性を呈するため推奨されない。腎機能低下時には血中に逸脱した H-FABP の尿中への排泄が遅延し血中濃度が上昇することが疑陽性を生じる主因と考えられる。

③ CPK-MB

CPK の MB 分画は、通常総 CPK の 5% 未満であるが、透析患者の 30~50% では心筋障害がなくても CPK-MB 分画が 5% 以上と上昇している^{41,42)}。また、CPK-MB 分画の急性心筋障害診断の感度は 44%、特異度は 56%⁴¹⁾と不良である。

文献

- 1) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ : Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9(Suppl 12) : S16-S23, 1998
- 2) Stack AG, Bloembergen WE : Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States : a cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol* 12 : 1516-1523, 2001
- 3) Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, Grimm R, Liu J, Louis T, Manning W, Matas A, McBean M, Murray A, St Peter W, Xue J, Fan Q, Guo H, Li S, Li S, Roberts T, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Johnson R, Sheets D, Forrest B, Berrini D, Constantini E, Everson S, Frederick P, Eggers P, Agodoa L : Cardiovascular special studies. Excerpts from United States Renal Data System 2004 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 45(Suppl 1) : S167-S178, 2005
- 4) Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Abbott KC : Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients in the United States. *Kidney Int* 62 : 1799-1805, 2002
- 5) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS : Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients : Results of the HEMO Study. *Kidney Int* 65 : 2380-2389, 2004
- 6) Rostand SG, Rutsky EA : Ischemic heart disease in chronic renal failure : Management considerations. *Semin Dial* 2 : 98-101, 1989
- 7) 日本透析医学会統計調査委員会 統計解析小委員会 : 中井 滋, 井関邦敏, 伊丹儀友, 尾形 聡, 風間順一郎, 木全直樹, 重松 隆, 篠田俊雄, 庄司哲雄, 鈴木一之, 谷口正智, 土田健司, 中元秀友, 西 裕志, 橋本整司, 長谷川毅, 花房規男, 濱野高行, 藤井直彦, 政金生人, 丸林誠二, 守田 治, 山縣邦弘, 若井建志, 和田篤志, 渡邊有三, 椿原美治 : わが国の慢性透析療法の実況 (2009 年 12 月 31 日現在). *透析会誌* 44 : 1-36, 2011
- 8) Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T : Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 718-723, 1997
- 9) Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, Saito S : High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy : An angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 70 : 1142-1148, 2005
- 10) Charytan D, Kuntz RE, Mauri L, DeFilippi C : Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 49 : 409-416, 2007
- 11) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ : Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients with long-term dialysis. *N Engl J Med* 339 : 799-805, 1998
- 12) Chertow GM, Normand SL, Silva LR, McNeil BJ : Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease : results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis* 35 : 1044-1051, 2000
- 13) Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ : Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population : The CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 13 : 1918-1927, 2002
- 14) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summa-

- ry : a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 110 : 588-636, 2004
- 15) Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, Yamamoto N, Fujita H, Inoue T, Nishimura N, Ono T : Myocardial scintigraphy using a fatty acid analogue detects coronary artery disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 66 : 811-819, 2004
 - 16) Nishimura M, Tsukamoto K, Hasebe N, Tamaki N, Kikuchi K, Ono T : Prediction of cardiac death in hemodialysis patients by myocardial fatty acid imaging. *J Am Coll Cardiol* 51 : 139-145, 2008
 - 17) Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM : Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease : a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis* 47 : 378-384, 2006
 - 18) Herzog CA, Littrel K, Arko C, Frederick PD, Blaney M : Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States : a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 116 : 1465-1472, 2007
 - 19) Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H : Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis : an open-label randomized control trial. *Am J Kidney Dis* 52 : 501-506, 2008
 - 20) Tai DJ, Lim TW, James MT, Mannis BJ, Tonelli M, Hemmelgarn BR : Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis : A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 623-630, 2010
 - 21) Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, Imai R, Okino K, Iwamoto N, Takahashi H, Ono T : Clinical potential of nicorandil to inhibit major cardiac events in hemodialysis patients with suspected myocardial ischemia. *Nephron Clin Pract* 111 : c212-c221, 2009
 - 22) Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Yamada S, Kasuga H, Ichimiya S, Kanashiro M, Mitsuhashi H, Maruyama S, Matsuo S, Naruse K, Matsubara T, Murohara T : Efficacy of oral nicorandil in patients with end-stage renal disease : a retrospective chart review after coronary angioplasty in Japanese patients receiving hemodialysis. *Clin Ther* 29 : 110-122, 2007
 - 23) Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Imai R, Yamazaki S, Okino K, Iwamoto N, Takahashi H, Ono T : Oral nicorandil to reduce cardiac death after coronary revascularization in hemodialysis patients : a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 54 : 307-317, 2009
 - 24) 2008 年度版日本透析医学会「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 41 : 661-716, 2008
 - 25) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355 : 2071-2084, 2006
 - 26) Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355 : 2085-2098, 2006
 - 27) Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, Ritz E : Atrovastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353 : 238-248, 2005
 - 28) Fellström FC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae D-W, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving H-H, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F : Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360 : 1395-1407, 2010
 - 29) Bonello L, De Labriolle A, Roy P, Steinberg DH, Okabe T, Pinto Slottow TL, Xue Z, Torguson R, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R : Impact of optimal medical therapy and revascularization on outcome of patients with chronic kidney disease and on dialysis who presented with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 102 : 535-540, 2008
 - 30) Reis G, Marcovitz PA, Leichtman AB, Merion RM, Fay WP, Werns SW, Armstrong WF : Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 75 : 707-710, 1995
 - 31) Dahan M, Viron BM, Poiseau E, Kolta AM, Aubry N, Paillole C, Pessione F, Bonnin F, Logeart D, Gourgon R, Mignon FE : Combined dipyridamole-Exercise stress echocardiography for detection of myocardial ischemia in hemodialysis patients : an alternative to stress nuclear imaging. *Am J Kidney Dis* 40 : 737-744, 2002
 - 32) Holly JL, Fenton RA, Arthur RS : Thallium stress testing does not predict cardiovascular risk in diabetic patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation. *Am J Med* 90 : 563-570, 1991
 - 33) Dahan M, Legallier B, Himbert D, Faraggi M, Aubry N, Siohan P, Viron B, Gourgon R, Mignon F :

- Diagnostic value of myocardial thallium stress scintigraphy in the detection of coronary artery disease in patients undergoing chronic hemodialysis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 88 : 1121-1123, 1995
- 34) Boudreau RJ, Strony JT, duCret RP, Kuni CC, Wang Y, Wilson RF, Schwartz JS, Castaneda-Zuniga WR : Perfusion thallium imaging of type 1 diabetes patients with end-stage renal disease : comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. *Radiology* 175 : 103-105, 1990
- 35) Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA, Hobbs RE, Go RT, Swift C, Braun WE : Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 49 : 100-103, 1990
- 36) Brown JH, Vites NP, Testa HJ, Prescott MC, Hunt LP, Gokal R, Mallick NP : Value of thallium myocardial imaging in the prediction of future cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 8 : 433-437, 1993
- 37) Feola M, Biggi A, Ribichini F, Rovere A, Vado A, Camuzzini G, Uslenghi E : Predicting cardiac events with Tl201 dipyridamole myocardial scintigraphy in renal transplant recipients. *J Nephrol* 15 : 48-53, 2001
- 38) Hase H, Joki N, Ishikawa H, Fukuda H, Imamura Y, Saijyo T, Tanaka Y, Takahashi Y, Inishi Y, Nakamura M, Moroi M : Prognostic value of stress myocardial perfusion imaging using adenosine triphosphate at the beginning of haemodialysis treatment in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 1161-1167, 2004
- 39) Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA : Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 106 : 2941-2945, 2002
- 40) Martin GS, Becker BN, Schulman G : Cardiac troponin- I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 1030-1031, 1999
- 41) McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW : Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease : evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 43 : 976-982, 1997
- 42) Green TR, Golper TA, Swenson RD, Pulliam JP, Morris CD : Diagnostic value of creatine kinase and creatine kinase MB isoenzyme in chronic hemodialysis patients : a longitudinal study. *Clin Nephrol* 25 : 22-27, 1986

第 5 章 不整脈・心臓弁膜症

I. 心臓突然死と不整脈 (ステートメント)

1. 不整脈の誘発や治療効果の判定には運動負荷心電図やホルター心電図を施行する (1B).
2. 不整脈を合併した透析患者では器質的心疾患を有する可能性が高く、心臓超音波検査や心臓核医学検査、必要に応じて、冠動脈造影検査を施行する (1B).
3. 心室細動/粗動、持続性心室頻拍、洞不全症候群、洞房ブロック、高度房室ブロックは積極的に治療する (1A).
4. 心房細動に対する安易なワルファリン治療は行わないことが望ましいが、ワルファリン治療が有益と判断した場合には PT-INR < 2.0 に維持する (2C).
5. PT-INR の測定に用いる血液は血管 (静脈, 内シャント, グラフトシャント) より直接採取する (1C).

解 説

1. 疫学

透析患者における心臓突然死や致死性心室不整脈の発症頻度は 5~7%^{1,2)}であり、一般住民の 25~70 倍と高頻度である³⁾。致死性心室不整脈は、心不全、冠動脈疾患、糖尿病を合併した透析患者に多い²⁾。心臓突然死は、透析開始後 12 時間と前回の透析から 36~48 時間後に高頻度で発症し^{4,5)}、循環血液の増加、除水量の増加に伴う交感神経系の賦活、透析前高カリウム血症、透析後低カリウム血症が関連している可能性が高い。致死性心室不整脈は、心停止 (cardiac arrest)、心室細動 (ventricular fibrillation : VF)/粗動 (ventricular flutter : VFL)、心室頻拍 (ventricular tachycardia : VT) の総称である。重要な徐脈性不整脈には、洞不全症候群、洞房ブロック、高度房室ブロックが含まれるが、透析患者に高頻度で認められるとするエビデンスはない。

心房細動 (atrial fibrillation : AF) と心房粗動 (atrial flutter : AFL) は頻拍性急性うっ血性心不全や頻拍性心筋症 (tachycardia-induced cardiomyopathy) による慢性うっ血性心不全の原因となる⁶⁾ばかりではなく、頻拍時の血圧低下は透析困難症の原因としても重要である。透析導入患者の約 12% に AF が合併している反面、導入時に正常洞調律であった患者の 12% が 2 年以内に AF となる⁷⁾。AF 合併の透析患者では正常洞調律患者にくらべ、虚血性脳卒中発症率や死亡

率が極めて高い⁷⁾。心房細動は、1) 特に治療することなく自然に停止する発作性心房細動 (paroxysmal AF)、2) 薬物や電気刺激で停止する持続性心房細動 (persistent AF)、3) 薬物や電気刺激にても停止しない永続性心房細動 (permanent AF) に分類される。心房細動は加齢や透析期間が長くなるに従って合併頻度が増加し、70 歳以上の血液透析患者では 30% 以上に認められ、その多くは永続性心房細動である⁸⁾。加齢と透析期間以外に心房細動の発症リスクとして、左房拡大⁸⁾、弁石灰化、左室収縮機能低下、低ヘモグロビン濃度⁷⁾が重要である。透析間の過剰な体重増加は循環血液量を増加させるため、一過性僧帽弁逆流による左房拡大をもたらす。

2. 病態

透析患者に認められる不整脈の原因は、虚血性および他の心筋症、心臓弁膜症、電解質異常、循環血液量の急激な変化に伴う 2 次性不整脈であり、器質的心疾患を鑑別することを推奨する^{2,4,5,8)}。

3. 診断

1) 臨床症状

致死性不整脈の主症状としては、突然の心肺停止、失神、痙攣、急性うっ血性心不全、あるいは動悸がある。高度徐脈性不整脈の主症状としては、失神、痙攣、急性うっ血性心不全がある。頻拍性不整脈の主症状と

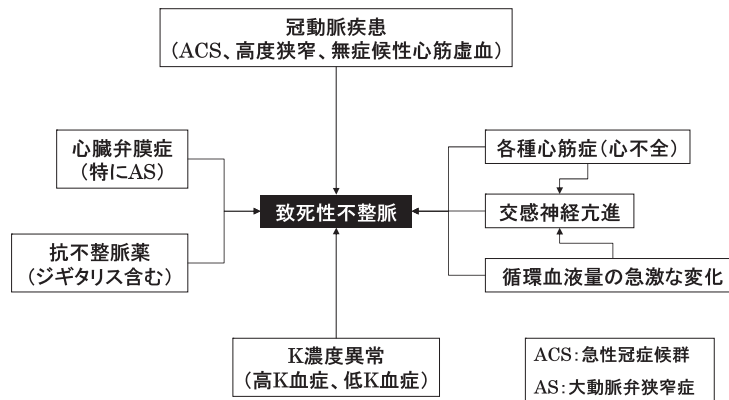


図 1 致死性不整脈発症の主な原因

しては、動悸、脈の結滞、うっ血性心不全がある。しかし、無症状に経過する透析患者も決して少なくはない。

2) 検査

心室不整脈および心臓突然死と関連する種々の先天性異常の確認だけでなく、電解質異常や基礎疾患（脚ブロック、房室ブロック、洞不全症候群、心房細動/粗動、心室肥大、虚血性心疾患など）を示す所見の確認も可能な標準安静時 12 誘導心電図を、導入時および定期的に施行することを推奨する⁹⁾。不整脈の誘発や診断の確定には運動負荷心電図を施行することが望ましく⁹⁾、不整脈のリスク評価や治療判断にはホルター心電図を施行することを推奨する⁹⁾。不整脈を有する透析患者では心エコー検査や心臓核医学検査を施行し、器質的心疾患を検出することが望ましい⁹⁾。これらの検査にて冠動脈疾患を強く疑う場合には冠動脈造影検査の施行が望ましい⁹⁾。

4. 治療

1) 致死性心室不整脈に対する予防治療

β 遮断薬は心室性期外収縮や他の不整脈発生の抑制、心臓突然死発症の抑制に有効であるとともに、安全性が高いために薬物治療の主軸とすることを推奨する^{10,11)}。左室収縮障害（左室駆出率 < 35%）の透析患者に対するカルベジロール投与は全心臓血管死のみならず、心臓突然死も有意に減少させる¹²⁾。カルベジロールには他の β 遮断薬と比較して、(1) α 遮断作用を有し、(2) インスリン抵抗性を改善、(3) 中性脂肪を減少、(4) HDL-コレステロールを増加するという特徴がある¹³⁾。心停止をきたした透析患者の心停止以前に服薬していた薬剤と心停止後の予後を検討した報告では、 β 遮断薬と RA 系阻害薬には用量依存性に予

後改善効果がみられ、Ca 拮抗薬も予後改善効果が期待された¹⁴⁾。I 群抗不整脈薬の使用は致死性不整脈による死亡率を増加させる可能性が高いため^{15,16)}、投与には慎重である必要がある。心室頻拍に対するカテーテル焼灼術は非透析患者に有用で¹⁷⁾、透析患者にとっても有用と考えられるが、これに関するエビデンスは存在しない。

2) 致死性心室不整脈発症時の緊急治療

自動体外式除細動器（AED：automated external defibrillator）は心室細動発現後数分以内に除細動ができれば、患者の生命を救うことが可能な装置である。心停止から AED 使用までの時間的ロスを減らすためには、透析部門に AED を設置することが望ましい¹⁸⁾とする報告がある一方、AED を設置した透析施設と非設置施設における心停止後の予後に有意差がないとの報告もあり¹⁹⁾、その有益性に関しては今後検討すべき課題である。

3) 致死性心室不整脈に対する植込み型除細動器治療

植込み型除細動器（ICD：implantable cardioverter-defibrillator）は致死性心室不整脈合併患者の予後改善効果を有する²⁾。しかし、正常腎機能患者に比較して透析患者を含むステージ 4~5 の CKD 患者では ICD 治療後の死亡リスクは約 40 倍と高く²⁰⁾、ICD 治療に際しては、患者自身や患者家族にその詳細を説明する必要がある。透析患者を対象とした小規模観察研究では、ICD 治療後 2 年間の死亡率は非透析患者に比較して透析患者で有意に高率であったとの報告もある²¹⁾。

4) 高度徐脈性不整脈に対する治療

恒久ペースメーカー植込みは生命予後の改善とともに、QOL の改善も目的として透析患者を含めて広く臨床的に用いられるが、一方で、過剰植込みによる医療経済上の問題も指摘されている。恒久ペースメー

カー植込みは、進行性の第2度または第3度の房室ブロック患者で、(1) 徐脈による明らかな臨床症状を認める場合、(2) 投与不可欠な薬剤による徐脈の場合、(3) 3秒間以上の心停止または覚醒時の心室拍数が40/分未満の場合、(4) 房室接合部のカテーテル焼灼術後の場合、(5) 心臓手術後の場合、(6) 進行性の神経筋疾患に伴う場合が絶対的適応である²²⁾。その他、失神、痙攣、うっ血性心不全が洞結節機能低下に基づく徐脈・洞房ブロック・洞停止によるものであることが確認された場合や、同様の症状が徐脈性AFによるものであることが確認された場合にも恒久ペースメーカー植込みの適応となる²²⁾。

5) 心房細動に対するワルファリン治療

AFの治療には、(1) 血栓形成予防、(2) 除細動、(3) リズムコントロール、(4) レートコントロールがある。非透析患者に合併したAFでは、血栓性合併症予防としてワルファリン投与が推奨されている²³⁾が、透析患者に対するワルファリン投与は原則禁忌である。透析患者においては、ワルファリンやアスピリン服用者では非服用者に比較して脳卒中の発症率が8.3倍増加するとの報告²⁴⁾がある一方、ワルファリン服用がAFにて入院した透析患者の死亡リスクを低下させたとの報告もある²⁵⁾。また、AF合併透析患者の48%では重篤な出血の既往歴があるために、抗凝固療法が禁忌であったとの報告²⁶⁾、AF合併透析患者1,671名を平均1.6年間観察した検討において、ワルファリン使用患者では非使用患者にくらべて新規脳卒中の発症リスクが1.93倍高く、PT-INR (international normalized ratio) モニターを行うことなくワルファリンを使用している患者では非使用患者に比較して脳卒中発症リスクが2.79倍に増加したとの報告もある²⁷⁾。さらに、DOPPS研究では、AF患者の16%にワルファリンが投与され、75歳以上の患者でワルファリン服用患者では脳卒中の発症リスクが2.17倍に増加した²⁸⁾ことが報告されている。いずれも観察研究で、ワルファリンの有用性を評価するには、今後より大規模な介入試験が必要であるが、AF合併透析患者ではワルファリン使用は慎重に行う必要がある。また、ワルファリン治療が有益と判断された透析患者 (TIA/脳梗塞の既往、左房内血栓の存在、人工弁置換術後、僧帽弁狭窄症合併)^{27,29)}ではPT-INRを定期的に測定することが重要であり、PT-INR<2.0に維持することが望ましい²⁷⁾。さらに、透析中の患者では偽性INR上昇を高頻度で認め、その原因として留置カテーテルからの採血が重要であるとの報告もある³⁰⁾。したがって、PT-INRの測定に用いる血液は血管 (静脈、内シャント、グラフ

トシャント) より直接採取することを推奨する。

6) 心房細動に対する除細動治療

除細動治療に関しては薬物療法による除細動と電気的除細動がある。電気的除細動の絶対的適応は、(1) 薬物療法に反応しない高頻拍性心房細動で、進行性の心筋虚血、症候性低血圧、狭心症、心不全を伴う患者、(2) 高頻拍性心房細動または血行動態が不安定な患者、(3) 血行動態的に不安定ではないが心房細動による臨床症状が耐え難い患者である²³⁾。相対的適応は、(1) 心房細動患者に対する長期管理戦略の一部として洞調律に回復することが有用な場合、(2) 症候性あるいは再発性心房細動を管理する上で患者自身が心房細動発生時に電気的除細動を繰り返すことを選択した場合である²³⁾。非透析患者では、除細動後の血栓・塞栓症発生予防のために一定期間の経口抗凝固療法を行うことが推奨されている²³⁾が、透析患者を対象とした報告はない。薬物療法による除細動には当ガイドラインに示す抗不整脈薬を用いることになるが、いずれの抗不整脈薬もQT延長やQRS幅拡大からの催不整脈作用を有するため、維持透析患者では投与量や投与後の血中濃度、心電図監視が必要である。非透析AF患者を対象としたリズムコントロールとレートコントロールを比較したメタ解析では、入院の必要率がレートコントロール群で有意に少ない ($p<0.01$) こと以外、死亡率、non-CNS bleeding 発症率、虚血性脳卒中発症率には有意差を認めていないのみならず、リズムコントロール群では心室頻拍や徐脈、QT延長を高率で合併するとしている³¹⁾。多様な降圧薬を服用し、透析治療に伴うカリウム濃度変化が著しい透析患者に関して、非透析患者におけるエビデンスを否定する理由がない。

7) 心房細動に対するレートコントロール治療

β 遮断薬 (カルベジロールなど) や非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬 (ジルチアゼム、ベラパミル) によるレートコントロール治療を中心とする。透析患者に対するジゴキシン投与は容易にジゴキシン中毒をきたすこと³²⁾、入院を要するAF関連因子であることが報告され³³⁾、血中消失時間が長く、他の薬剤との相互作用も多いので安易なジゴキシン投与は避けることが望ましい。レートコントロールの目標は、急性期では90~100/分以下とし、最終的には安静時心拍数を60~80/分、中等度の運動時心拍数を90~110/分とする⁹⁾。カテーテル焼灼術は、左房拡張を合併していない症候性・再発性心房細動患者には、薬物治療に代る治療法として合理的である²³⁾。透析患者における有用性に関するエビデンスは存在しないが、それを否定する理由

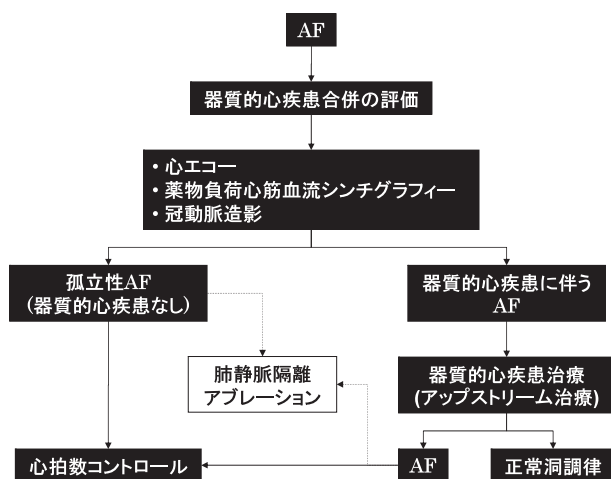


図 2 透析患者の AF に対する治療戦略

も存在しない (図 2)。

5. 循環器医向け

1) 致死性心室不整脈に対する治療

致死性心室不整脈を発症した透析患者に対しては、原疾患の治療が優先される。原疾患治療後も致死性心室不整脈が出現する場合、透析患者では多彩な薬剤を服用していることが多く、また血中濃度が増加することによる催不整脈作用に十分な注意が必要である。透析患者の生命予後や心血管予後を改善するエビデンスを有する薬剤は β 遮断剤と RA 系阻害薬である。ICD 植込み後の生命予後は非 CKD 患者に比較して著しく劣る。したがって、透析患者に ICD 植込みを行うに際しては 3 年以内に死亡する確率が高いことを十分に説明する必要がある。

2) 心房細動に対する治療

透析患者ではワルファリン投与は原則禁忌である。また、定期的なヘパリン投与が行われているため、ワルファリンの作用が増強するとされ、AF 合併透析患者に対するワルファリン治療の有益性がほとんど示されていない現状では、ワルファリン治療は慎重に行われなければならない。仮にワルファリン治療が有益であると考えられる場合には PT-INR < 2.0 の範囲に維持することが望ましい。 β 遮断薬やジルチアゼム、ベラパミルによるレートコントロール治療を原則とする。リズムコントロールを目的としてその他の抗不整脈薬を使用する場合には、血中濃度の測定や心電図検査を定期的に行う必要がある。また、透析患者に対する肺動脈隔離アブレーション治療を行うことを制限するエビデンスは存在しない。

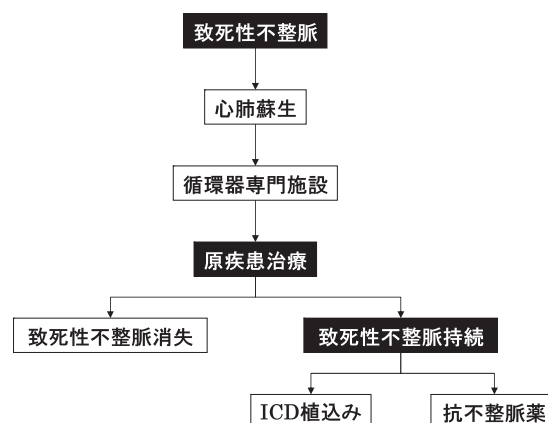


図 3 透析患者における致死性不整脈の治療

6. 透析医向け

1) 致死性心室不整脈に対する緊急治療

致死性心室不整脈が原因で心肺停止状態に陥った透析患者に対しては心肺蘇生法や DC ショックにて生命維持を図る。蘇生後は速やかに循環器専門施設への緊急搬送を行う必要がある (図 3)。また、失神、痙攣、急性うっ血性心不全を認めた透析患者に対しては速やかに 12 誘導心電図を撮り、致死性不整脈、高度徐脈性不整脈、高度頻拍性不整脈のいずれであっても速やかに循環器専門施設への緊急搬送を行う必要がある。

2) 心房細動に対する治療

緊急性のない AF 患者でうっ血性心不全を伴わない透析患者に対しては β 遮断薬やジルチアゼム、ベラパミルによるレートコントロール治療を試みることに問題はない。ただし、これらの薬物治療に抵抗性の患者や AF の原因が診断されていない患者に関しては、適切な時期に循環器専門施設への受診を勧めることが望ましい。

文献

- 1) Nakai S, Masakane I, Akiba T, Shigematsu T, Yamagata K, Watanabe Y, Iseki K, Itami N, Shinoda T, Morozumi K, Shoji T, Marubayashi S, Morita O, Kimata N, Shoji T, Suzuki K, Tsuchida K, Nakamoto H, Hamano T, Yamashita A, Wakai K, Wada A, Tsubakihara Y: Overview of regular dialysis treatment in Japan as of 31 December 2006. Ther Apher Dial 12: 428-456, 2008
- 2) Herzog CA, Li S, Weinhandl ED, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT: Survival of dialysis patients after

- cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int* 68 : 818-825, 2005
- 3) Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A Jr, Castellanos A : Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials : design features and population impact. *Circulation* 97 : 1514-1521, 1998
 - 4) Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG : Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55 : 1553-1559, 1999
 - 5) Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G : Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 69 : 2268-2273, 2006
 - 6) Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Garcia F, Castellano P, Garcia-Cortes MJ, Liebana A, Lozano C : Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int* 76 : 324-330, 2009
 - 7) Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano C, García-Cortés MJ, Borrego F, Guzmán M, Pérez P, Pagola C, Borrego MJ, Pérez V : Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol* 92 : 868-871, 2003
 - 8) Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, Acquistapace I, Stella A, Bonforte G, DeVecchi A, DeCristofaro V, Bucciatti G, Vincenti A : Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46 : 897-902, 2005
 - 9) Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL : American College of Cardiology/American Heart Association Task Force ; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines ; European Heart Rhythm Association ; Heart Rhythm Society : ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) : developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114 : e385-e484, 2006
 - 10) Reiter MJ, Reiffel JA : Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 82 : 9I-19I, 1998
 - 11) Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, Kellen J, Coromilas J, Stein KM, Lee KL, Buxton AE : Multicenter UnSustained Tachycardia Trial Investigators : Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation* 106 : 2694-2699, 2002
 - 12) Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, Russo PE, Golino P, Calabrò R : Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy : a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 41 : 1438-1444, 2003
 - 13) Bakris GL, Hart P, Ritz E : Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 70 : 1905-1913, 2006
 - 14) Pun PH, Leich RW, Smith SR, Middleton JP : Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2 : 491-500, 2007
 - 15) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324 : 781-788, 1991
 - 16) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators : Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 327 : 227-233, 1992
 - 17) Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, Gonzalez MD, Worley SJ, Daoud EG, Hwang C, Schuger C, Bump TE, Jazayeri M, Tomassoni GF, Kopelman HA, Soejima K, Nakagawa H : Multicenter Thermocool VT Ablation Trial Investigators : Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction : the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation* 118 : 2773-2782, 2008
 - 18) K/DOQI Workgroup : K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45(4 Suppl 3) : S1-S153, 2005
 - 19) Leich RW, Pun PH, Tanenbaum ND, Smith SR, Middleton JP : Automated external defibrillators and survival from cardiac arrest in the outpatients hemodialysis clinic. *J Am Soc Nephrol* 18 : 312-320, 2007

- 20) Cuculich PS, Sánchez JM, Kerzner R, Greenberg SL, Sengupta J, Chen J, Faddis MN, Gleva MJ, Smith TW, Lindsay BD : Poor prognosis for patients with chronic kidney disease despite ICD therapy for the primary prevention of sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol* 30 : 207-213, 2007
- 21) Hreybe H, Razak E, Saba S : Effect of end-stage renal failure and hemodialysis on mortality rate in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Pacing Clin Electrophysiol* 30 : 1091-1095, 2007
- 22) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW : American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) : American Association for Thoracic Surgery : Society of Thoracic Surgeons : ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Am Coll Cardiol* 51 : e1-e62, 2008
- 23) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijs HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B : American College of Cardiology : American Heart Association : European Society of Cardiology : ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 114 : e257-e354, 2006
- 24) Wiesholzer M, Harm F, Tomasec G, Barbieri G, Putz D, Balcke P : Incidence of stroke among chronic hemodialysis patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Nephrol* 21 : 35-39, 2001
- 25) Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY : Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States : Risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol* 4 : 1-10, 2003
- 26) To AC, Yehia M, Collons JF : Atrial fibrillation in haemodialysis patients : do the guidelines for anticoagulation apply? *Nephrology (Carlton)* 12 : 441-447, 2007
- 27) Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM : Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 20 : 2223-2233, 2009
- 28) Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PK, Young EW, Robinson BM : Atrial fibrillation in hemodialysis patients : clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 77 : 1098-1106, 2010
- 29) Sood MM, Komenda P, Sood AR, Rigatto C, Bueti J : The intersection of risk and benefit is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? *Chest* 136 : 1128-1133, 2009
- 30) Delate T, Witt DM, Jones JR, Bhardwaja B, Sencer M : Falsely elevated international normalized ratio values in patients undergoing anticoagulation therapy : a descriptive evaluation. *Chest* 131 : 816-822, 2007
- 31) Kumana CR, Cheung BM, Cheung GT, Ovedal T, Pederson B, Lauder IJ : Rhythm vs. rate control of atrial fibrillation meta-analysed by number needed to treat. *Br J Clin Pharmacol* 60 : 347-354, 2005
- 32) Kaneko T, Kudo M, Okumura T, Kashiwagi T, Turuoka S, Simizu M, Iino Y, Katayama Y : Successful treatment of digoxin intoxication by haemoperfusion with specific columns for beta2-microglobulin-adsorption (Lixelle) in maintenance haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 195-196, 2001
- 33) Abbot KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY : Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States : risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol* 24 : 4 : 1, 2003

II. 心臓弁膜症 (ステートメント)

1. 無症候性の心雑音, うっ血性心不全や失神, 狭心症, 動脈塞栓症, 透析困難症を伴う心雑音を聴取する透析患者では心臓弁膜症を鑑別することを推奨する (1A).
2. 心臓弁膜症の診断および重症度診断はドプラ心エコー検査にて行うことを推奨する (1A)*1).
3. 透析患者に合併した急性弁膜症では, 感染性心内膜炎を鑑別することが望ましい (2B).
4. 軽症および中等症患者では心エコー検査を定期的に行い, 重症で手術適応のある患者では手術治療時期を逃さないことを推奨する (1A).

解 説

1. 疫学

一般の大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis : AS) 患者における左室-大動脈圧較差は年間平均 7 mmHg, 弁口面積は 0.1 cm^2 の速度で進行する¹⁾. 透析患者では健康者に比較してより若年で AS が発症し, 石灰化の進行に伴って AS の重症化速度が早い. 透析患者における AS の発症率は 1.5~8.0%/年, 弁口面積狭窄速度は $0.23 \text{ cm}^2/\text{年}$ であるとされている²⁾. この進行速度は非 CKD 患者の 2~5 倍である. 弁石灰化の進展要因として, (1) 加齢, (2) 透析期間, (3) 糖尿病, (4) カルシウム・リン積, (5) 高血圧, (6) CRP 上昇, (7) カルシウム剤服用がある³⁻⁶⁾. これらのリスク因子でハザード比が 2 倍以上のものは, 糖尿病 (HR : 4.2), CRP (HR : 2.7), カルシウム剤 (HR : 2.7) である. また, 大動脈弁の石灰化によって弁の可動性が低下するのに伴って弁の接合不全が生じることが透析患者における大動脈弁逆流症 (aortic regurgitation : AR) の重要な原因である. したがって, AS 単独よりも AR を伴う AS が多い. 透析患者では交連部の癒合を認めず, 弁輪部の石灰化が顕著な僧帽弁狭窄症 (mitral stenosis : MS) を認めることがある. AS 同様, 透析患者では MS の進行も早いのが特徴である. シャント穿刺や静脈カテーテル留置などからの細菌感染が原因で起こる感染性心内膜炎は, 非透析患者の 17 倍の頻度で発生する⁷⁾.

2. 病態

かつては A 群溶連菌感染に続発するリウマチ熱が

心臓弁膜症の主要原因であったが, 最近では加齢変性を原因とする心臓弁疾患が増加している. 変性機序は弁最外層にある内皮細胞層の破壊, それに引き続く単球, T リンパ球などの炎症性細胞の弁内部への浸潤, 低比重リポプロテインの取り込み, 炎症性サイトカインの放出, 弁間質細胞の増殖, 細胞外基質のリモデリングおよび石灰化である⁸⁻¹⁰⁾. 透析患者に高頻度で認められる高度石灰化を伴う AS や MS も加齢変性が原因である. AR の原因は多彩であり, 加齢変性以外に感染性心内膜炎や大動脈解離, 二尖弁などがある. 一方, 僧帽弁逆流症 (mitral regurgitation : MR) は加齢変性以外に感染性心内膜炎や虚血性心筋症等による左室内腔の拡大によって僧帽弁輪が拡大することに加え, 弁尖を牽引している乳頭筋の拡張限界を超える (tethering) ために弁尖が閉鎖不能の状態となることによって生じる¹¹⁾. 透析患者に合併した急性 AR や MR の原因としては感染性心内膜炎を鑑別することが望ましい¹²⁾. さらに, 人工弁置換術後の患者に感染性心内膜炎を合併した場合には, より重篤な急性心機能不全 (心原性ショックやうっ血性心不全) に陥る. 抗生物質が効き難く弁輪膿瘍や心内膜膿瘍を生じることもある. 起炎菌としてはブドウ球菌や連鎖球菌, グラム陰性桿菌が多い. その他, ドライ・ウェイトの設定が不適切な場合にも機能的 MR を呈する.

3. 診断

1) 臨床症状

慢性弁膜症は長期間無症状に経過するが, 心雑音は早期より聴取される. 臨床症状としては, 自覚症状が発現する以前から心雑音が聴取される. 自覚症状としては, 狭心症発作, 失神, うっ血性心不全, 動悸 (不

*1) ドプラ心エコー検査はドライ・ウェイト達成時点で実施する.

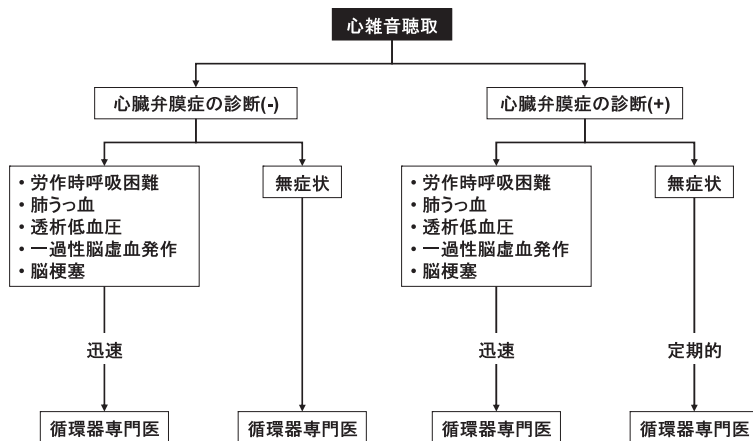


図 1 心雑音を有する透析患者の循環器専門医への紹介時期

整脈), 動脈塞栓症が一般的である^{1,13)}が, 透析困難症は透析患者特有の症状である. これらの症状は心拍出量の低下と肺高血圧によって起こる. 無症候性の心雑音, うっ血性心不全や失神, 狭心症, 動脈塞栓症, 透析困難症を伴う心雑音を有する透析患者では心臓弁膜症を鑑別することを推奨する^{1,13)}. MR 合併透析患者ではドライ・ウェイトを低下させることによってうっ血症状が軽減または消失するため, 手術時期を逸することがあるので, 十分な注意が必要である.

2) 検査

大動脈弁の正常弁口面積は 2.5~3.5 cm², 僧帽弁の正常弁口面積は 4.0~6.0 cm²である. 心臓弁膜症の診断および重症度診断はドプラ心エコー検査にて行うことを推奨する^{1,13)}. 弁口面積は心エコー短軸断層像を描出して弁口を直接トレースして求める方法と, 連続波ドプラ法で pressure halftime (PHT) から推定する方法とがある. しかし, 弁輪石灰化が著明な透析患者では弁口を正確にトレースすることが不可能であるため, PHT より弁口面積推定するのが適切である. ドライ・ウェイトの設定が不適切な場合には機能的 MR を呈することがあるため, ドプラ心エコー検査はドライ・ウェイト達成時点で実施する.

4. 治療

透析患者に合併した AS や MS, MR に対する有効な薬物治療法はないが, リン吸着薬として炭酸カルシウムを服用している石灰化を伴う弁疾患患者では塩酸セベラマーまたは炭酸ランタンに変更することが望ましい¹⁴⁾. 頻拍を伴っている場合には β 遮断薬や非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 (ジルチアゼム, ベラパミル) が頻拍の改善には有効である¹⁾. また, 高度石灰

化を伴うため, バルーンを使用した弁形成は勧められず, 外科的弁置換術の適応となる^{1,13)}.

非透析患者では, 他の心臓病または非心臓病要因のために手術が推奨されない自覚症状または左室収縮機能不全を示す重症 AR 患者に対する薬物治療法は血管拡張薬を投与することが推奨されている. その根拠は, ヒドララジンやニフェジピンを 1~2 年経口投与している少数の患者において, 左室拡張末期圧の減少と左室駆出率の上昇が認められると報告されているためである^{15,16)}. 透析患者を対象とした薬物治療に関する報告は皆無であるが, 透析患者であるがゆえに否定する根拠もなく, 手術適応のない AR 合併透析患者に試みることは容認される.

1) 専門医に対する治療指針

心雑音を理由に非専門医より依頼を受けた循環器専門医は心雑音の原因を特定し, 治療計画を立てることが必要となる. 手術が不必要と診断した患者に対しては適切な薬物治療や食事療法を非専門医に指導する. 透析患者の弁膜症は非 CKD 患者に比較して進行が著しく早いため, 適切な検査計画をたてて非専門医に連絡する. 手術治療が選択された場合, 機械弁と生体弁の特性を患者に十分説明し, インフォームドコンセントの下に弁置換術を行う. さらに, 透析患者に対するワルファリン投与が重篤な出血性合併症の原因となること, 石灰化を促進させることを十分に理解した上で, 適切なワルファリン投与量, INR 測定頻度などの詳細を非専門医に指導することが重要である.

2) 非専門医に対する治療指針

非専門医は適宜聴診して心雑音の有無や不整脈, 肺うっ血の有無を確認することが重要である. 心雑音の原因が特定されていない患者に対して, あるいは特定されている患者に対しても労作時呼吸困難, 肺うっ血,

透析低血圧, 一過性脳虚血発作, 脳梗塞などの症状が発現した場合には速やかに循環器専門施設への受診を勧めることが重要である。一方, 心雑音の原因が特定されていない透析患者に対しても循環器専門施設において原因特定がなされることが必要である。MR ではドライ・ウェイトを過度に低下させることによって, うっ血症状の軽減や消失することがある。過度なドライ・ウェイトが手術期を逸する原因となりうることを理解することも重要である。手術が不必要な患者では, 循環器専門医より処方された薬剤の継続投与と定期受診を透析患者に勧めることが重要である (図 1)。

文献

- 1) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS : American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines : 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 52 : e1-e142, 2008
- 2) Urena P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guédon-Rapoud C, Pétrover M : Evolution aortic stenosis in HD patients : analysis of risk factors. *Nephrologie* 20 : 217-225, 1999
- 3) London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP : Calcification of the aortic valve in the dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 11 : 778-783, 2000
- 4) Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, Cuppari L, Cendoroglo M, Draibe SA, Moyses RM, Neves KR, Jorgetti V, Blair A, Guiberteau R, Fernandes Canziani ME : Coronary calcification in hemodialysis patients : the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int* 67 : 1576-1582, 2005
- 5) Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, Negrao AP : A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 1480-1488, 2004
- 6) Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Jono S, Shoji T, Shioi A, Inaba M, Massry SG, Nishizawa Y : C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries. *Semin Nephrol* 24 : 408-412, 2004
- 7) Abbott KC, Agodoa LY : Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 91 : 203-209, 2002
- 8) Freeman RV, Otto CM : Spectrum of calcified aortic valve disease : pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 111 : 3316-3326, 2005
- 9) Rajamannan NM, Otto CM : Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 110 : 1180-1182, 2004
- 10) Osman L, Yacoub MH, Latif N, Amrani M, Chester AH : Role of human valve interstitial cells in valve calcification and their response to atorvastatin. *Circulation* 114 : I547-I552, 2006
- 11) Hung J, Chaput M, Guerrero JL, Handschumacher MD, Papakostas L, Sullivan S, Solis J, Levine RA : Persistent reduction of ischemic mitral regurgitation by papillary muscle repositioning. *Circulation* 116 : I259-I263, 2007
- 12) Nucifora G, Badano LP, Viale P, Gianfagna P, Allocca G, Montanaro D, Livi U, Fioretti PM : Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients : an increasing clinical challenge. *Eur Heart J* 28 : 2307-2312, 2007
- 13) Guideline for surgical and interventional treatment of valvular heart disease (JCS 2007). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/jcs2007> (Japanese)
- 14) K/DOQI Workgroup : K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 (Suppl 3) : S1-S153, 2005
- 15) Greenberg B, Massie B, Bristow JD, Cheitlin M, Siemenczuk D, Topic N, Wilson RA, Szlachcic J, Thomas D : Long-term vasodilator therapy of chronic aortic insufficiency. A randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Circulation* 78 : 92-103, 1988
- 16) Scognamiglio R, Fasoli G, Ponchia A, Dalla-Volta S : Long-term nifedipine unloading therapy in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 16 : 424-429, 1990

第 6 章 外科的治療

I. 虚血性心疾患 (ステートメント)

1. 慢性腎障害は冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting : CABG) の予後不良因子の一つである (1B).
2. 透析患者では, CABG が PCI (percutaneous coronary intervention) にくらべて遠隔期生存率が良好である (2B).
3. 透析患者では, 人工心肺使用を回避することが周術期合併症を軽減する (2B).
4. 透析患者では, グラフトに用いた大伏在静脈の劣化が早い可能性があり, CABG では内胸動脈を用いることが望ましい (2B).

解 説

1. 冠動脈血行再建術

わが国における透析患者での冠動脈バイパス術 (CABG) の院内死亡率は 9% と高いが¹⁾, 米国の 8.6% と同等である²⁾. さらに, 遠隔期成績についても, 術後 5 年生存率は 40~60%¹⁾ で, 米国の 2 年生存率 56%²⁾ と同等で, 非透析患者にくらべて不良である. 透析患者において人工心肺を用いた CABG は, 腎機能障害を伴わない患者とくらべ, 死亡率で 3.1 倍, 縦隔炎の発症率で 2.4 倍, 脳梗塞発症率が 2.1 倍と報告され³⁾, 近年では, 透析を施行していない腎機能低下患者でさえ, 周術期死亡の独立した危険因子であると報告された^{4,5)}. したがって, 透析患者では, CABG の周術期をいかに安全にのりきるかが最も重要と考えられる. 一方, CABG 術後の急性期以後, 心臓病に関する中期遠隔成績は, 非透析患者と差はないとの報告もある¹⁾.

一方, PCI の分野では, drug-eluting stent (DES) の登場により術後再狭窄が劇的に改善し, 新たな抗血小板治療薬も開発され, PCI が冠動脈治療の第一選択法に位置づけられる勢いである. しかし, 透析患者については, DES を使用した PCI でも再狭窄率が高率で⁶⁾, さらに, 透析患者では, 透析時の内シャント穿刺は不可避で, 消化管出血や脳出血など出血性合併症の頻度が高く, 透析患者の死因の約 2% は出血であることを考えると⁷⁾, 強力な抗血小板治療はかえって出血合併症の危険性を高める可能性も否定できず, 慎重な

対応が必要となる.

遠隔期成績を含め, 透析患者における DES の恩恵は未だ明らかでないが, 現時点では, 透析患者では CABG の方が PCI よりも遠隔期における生存率が高い^{2,8,9)}. わが国では遠隔期生存率は両者で同等との報告もあるが¹⁰⁾, 透析患者の原疾患では糖尿病が多いことから冠動脈血行再建術を繰り返し行うことが必要な患者も多いと予想され, 全身状態が許す限りは CABG を優先させるべきかも知れない.

2. CABG

透析患者では全身性に高度の動脈硬化症を有していることが多い. よって, 体外循環のための上行大動脈への送血管の挿入など, 粥腫塞栓を発生させる危険性が小さく, 周術期の水分管理を容易にする目的からも人工心肺の使用を回避する off-pump CABG が望ましく, 実際に, 死亡を含む周術期合併症を軽減することが報告されている^{11~15)}. 遠隔期生存に関しては, off-pump CABG が良好であったとの報告¹⁵⁾がある. しかしながら, off-pump CABG によって術死が減少したものの, 遠隔期ではかえって on-pump CABG の方で死亡率が低かったとの報告もある¹⁴⁾. Off-pump CABG でいかに on-pump CABG 同等の手技が保てるかがむしろ重要と考えられている.

Shroff ら¹⁵⁾は, 透析患者で内胸動脈を使用した群で, 在院死, 術 3 年後の死亡率が有意に低かったと報告した. このことから, 左前下行枝へのバイパスには, 可能な限り内胸動脈を用いることが推奨される. 透析患

者では、鎖骨下動脈に石灰化を伴う狭窄を認めることがあり、術中、内胸動脈を採取する前に拍動を確認することがより重要である。また、術前は、CTなどで上行大動脈や鎖骨下動脈の石灰化の有無にも注意すべきである。特に、閉塞性動脈硬化症を有する透析患者では全身の動脈硬化症が高度で、より注意が必要で、ときに大伏在静脈にも硬化が及んでいることもある。全身動脈硬化が進行している例では、グラフトの in-flow と outflow を確保することが困難な場合があり、CABG や PCI の利点を最も活用できる冠動脈血行再建を考案すべきである。

急性冠症候群では PCI が優先される。また、虚血性心筋症で左室形成を考慮しなければならない例があるが、透析患者では、冠動脈の多領域に病変を有する心筋梗塞例での左室機能低下が多く、off-pump CABG あるいは on-pump beating CABG のみなど、初期手術に伴う死亡が回避できるかどうか十分に考慮して手術法を選択すべきである。

文献

- 1) Endo M : Coronary artery bypass grafting in patients on chronic hemodialysis in Japan. *Artif Organs* 25 : 237-238, 2001
- 2) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ : Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 106 : 2207-2211, 2002
- 3) Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH, Morton JR, Henriques HF, Lahey SJ, Dow RW, Maloney C, DiScipio AW, Clough R, Leavitt BJ, O'Connor GT : Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Circulation* 102 : 2973-2977, 2000
- 4) Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP : Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery : modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 67 : 1112-1119, 2005
- 5) Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA, Petersen R, Peterson ED : Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery : results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 113 : 1063-1070, 2006
- 6) Aoyama T, Ishii H, Toriyama T, Takahashi H, Kasuga H, Murakami R, Amano T, Uetani T, Yasuda Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T : Sirolimus-eluting stents vs bare metal stents for coronary intervention in Japanese patients with renal failure on hemodialysis. *Circ J* 72 : 56-60, 2008
- 7) Nakai S, Masakane I, Shigematsu T, Hamano T, Yamagata K, Watanabe Y, Itami N, Ogata S, Kimata N, Shinoda T, Syouji T, Suzuki K, Taniguchi M, Tsuchida K, Nakamoto H, Nishi S, Nishi H, Hashimoto S, Hasegawa T, Hanafusa N, Fujii N, Marubayashi S, Morita O, Wakai K, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y : An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2007). *Ther Apher Dial* 13 : 457-504, 2009
- 8) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ : Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 56 : 324-332, 1999
- 9) Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA : Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators : Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation* 110 : 1890-1895, 2004
- 10) Aoki J, Ikari Y, Sugimoto T, Fukuda S, Hara K : Clinical outcome of percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy in patients with end-stage renal disease. *Circ J* 67 : 617-621, 2003
- 11) Nishida H, Uchikawa S, Chikazawa G, Kurihara H, Kihara S, Uwabe K, Tomizawa Y : Coronary artery bypass grafting in 105 patients with hemodialysis-dependent renal failure. *Artif Organs* 25 : 268-272, 2001
- 12) Papadimitriou LJ, Marathias KP, Alivizatos PA, Michalis A, Palatianos GM, Stavridis GT, Demesticha T, Koussi T, Agroyannis B, Vlahakos DV : Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting in chronic dialysis patients. *Artif Organs* 27 : 174-180, 2003
- 13) Beckermann J, Van Camp J, Li S, Wahl SK, Collins A, Herzog CA : On-pump versus off-pump coronary surgery outcomes in patients requiring dialysis : perspectives from a single center and the United States experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131 : 1261-1266, 2006
- 14) Dewey TM, Herbert MA, Prince SL, Robbins CL, Worley CM, Magee MJ, Mack MJ : Does coronary artery bypass graft surgery improve survival among patients with end-stage renal disease? *Ann Thorac Surg* 81 : 591-598, 2006
- 15) Shroff GR, Li S, Herzog CA : Survival of patients on dialysis having off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in the United States. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139 : 1333-1338, 2010

II. 心臓弁膜症 (ステートメント)

1. 透析患者の心臓弁膜症は、全身性の異所性血管石灰化の部分症候として捉える (2B).
2. 透析患者の弁膜症手術に際しては、術前、冠動脈造影、全身 CT、頸動脈超音波検査などによって動脈石灰化を評価することが望ましい (1C).
3. 透析時の血圧低下が頻繁にみられる際は、心臓弁膜症の可能性があり、心臓超音波検査を行うことが望ましい (1C).

解 説

透析患者の心臓弁膜症は、全身性に生じた異所性血管石灰化の部分症候として捉える。血管石灰化は、透析導入以前より進行し、血管内膜主体の粥状硬化性石灰化病変と中膜を主体としたメンケベルグ型石灰化病変がある。血管石灰化には、Ca-P 代謝異常、尿毒症性物質、酸化ストレス、慢性微小炎症など腎不全に特異的な、多彩な要因が関与し、透析患者における弁石灰化の進行は非透析例とくらべて非常に早い¹⁾。透析患者で頻度が高い弁膜症は大動脈弁の石灰化 (aortic valve calcification : AVC) と僧帽弁輪の石灰化 (mitral annular calcification : MAC) である²⁾。

透析患者では全身性に動脈硬化症が高度で石灰化病変を伴うことが多く、術前には、心機能、弁機能の評価だけでなく、冠動脈造影、頸動脈超音波検査、頭部 CT、頭部 MRI などによって頭頸部病変を評価するとともに、胸腹部 CT による大動脈の石灰化、腹部内臓の動脈硬化病変、ABI (ankle brachial index) などによる末梢性閉塞性動脈硬化症などの評価も重要で、人工心肺の確立 (特に、送血位置)、大動脈遮断が可能かどうかを判断する必要がある³⁾。

透析患者では菌血症を容易に併発し、弁尖の変性部位に菌が付着して感染性心内膜炎を発症しやすい。Brinkman ら⁴⁾は、透析患者の弁疾患の手術原因の第 1 位は弁石灰化、第 2 位は感染性心内膜炎と報告したが、

急性の弁膜症には感染性心内膜炎を常に念頭において対処する必要がある。

透析患者においても手術適応などは、日本循環器病学会が提示した「循環器病の診断と治療に関するガイドライン [2006 年度合同研究班報告 弁膜症の非薬物治療に関するガイドライン (2007 年改訂版)]⁵⁾ に準拠するものとする。ガイドラインのクラス分けは、AHA/ACC の形式が踏襲 (表 1) されている

1. 大動脈弁

1) 大動脈弁狭窄 (Aortic Stenosis : AS)

透析患者では上行大動脈の石灰化が進展すると大動脈弁も肥厚・石灰化し、弁は硬化し狭窄する。よって、弁自体だけでなく弁輪および大動脈基部 (バルサルバ洞) にも石灰化が及んでいることが多く、弁尖の動きが極めて不良となる。

自覚症状は、狭心症、失神、心不全で、これらの症状があれば絶対的な手術適応となる。しかし、透析患者は ADL が低下しているために症状が乏しいことが多い。しかし、石灰化の進行は極めて早く、透析患者では心臓超音波検査で最高血流速度が 4.0 m/秒以上、あるいは弁口面積 0.6 cm² 以下⁵⁾ であれば、早期の弁置換術を考慮すべきである。透析患者では、無症状の重症大動脈狭窄症の場合が多く、また、狭窄の進行が非常に早いため、(1) 左室収縮機能不全を伴うもの、(2)

表 1

クラス I	手技・治療が有用・有効であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している。
クラス II	手技・治療の有用性・有効性に関するデータ又は見識が一致していない場合がある。 クラス IIa : データ・見識から・有効である可能性が高い クラス IIb : データ・見識により有用性・有効性がそれほど確立されていない
クラス III	手技・治療が有用でなく、ときに有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見識が広く一致している。

表 2 大動脈弁狭窄症に対する AVR の推奨

クラス I	<ol style="list-style-type: none"> 1 症状を伴う高度 AS 2 CABG を行う患者で高度 AS を伴うもの 3 大血管または弁膜症にて手術を行う患者で高度 AS を伴うもの 4 高度 AS で左室機能が EF で 50% 以下の症例
クラス II a	<ol style="list-style-type: none"> 1 CABG, 上行大動脈や弁膜症の手術を行う患者で中等度 AS を伴うもの
クラス II b	<ol style="list-style-type: none"> 1 高度 AS で無症状であるが, 運動負荷に対し症状出現や血圧低下をきたす症例 2 高度 AS で無症状, 年齢・石灰化・冠動脈病変の進行が予測される場合, 手術が症状の発現を遅らせると判断される場合 3 軽度な AS を持った CABG 症例に対しては, 弁の石灰化が中等度から重度で進行が早い場合 4 無症状でかつ弁口面積 $< 0.6 \text{ cm}^2$, 平均大動脈-左室圧較差 $> 60 \text{ mmHg}$, 大動脈弁通過血流速度 $> 5.0 \text{ m/sec}$
クラス III	<ol style="list-style-type: none"> 1 上記の Class II a 及び II b に上げられている項目も認めない無症状の AS において, 突然死の予防目的の AVR

表 3 大動脈弁閉鎖不全症に対する手術の推奨

クラス I	<ol style="list-style-type: none"> 1 胸痛や心不全症状のある患者 (但し LVEF $> 25\%$) 2 冠動脈疾患, 上行大動脈疾患または他の弁膜症の手術が必要な患者 3 感染性心内膜炎, 大動脈解離, 外傷などによる急性 AR 4 無症状あるいは症状が軽微の患者で左室機能障害 (LVEF 25~49%) があり, 高度の左室拡大を示す
クラス II a	<p>無症状あるいは症状が軽微の患者で</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 左室機能障害 (LVEF 25~49%) があり, 中等度の左室拡大を示す 2 左室機能正常 (LVEF $> 50\%$) であるが, 高度の左室拡大を示す 3 左室機能正常 (LVEF $> 50\%$) であるが, 定期的な経過観察で進行的に, 収縮機能の低下/中等度以上の左室拡大/運動耐容能の低下を認める
クラス II b	<ol style="list-style-type: none"> 1 左室機能正常 (LVEF $> 50\%$) であるが, 軽度以下の左室拡大を示す 2 高度の左室機能障害 (LVEF $< 25\%$) のある患者
クラス III	<ol style="list-style-type: none"> 1 全く無症状で, かつ左室機能も正常で左室拡大も有意でない

運動負荷に対し, 血圧低下を示すもの, (3) 弁口面積が 0.6 cm^2 以下, (4) 心室頻拍を伴うもの, (5) 著明な左室肥大を伴うものは, 手術を検討すべきと思われる。AS に対する手術推奨を表 2⁵⁾ に示す。

心臓カテーテル検査における引き抜き圧では, カテーテルの太さの分だけ過小評価されることがあるので注意を要する。透析患者の AS は非常に進行が早いこと, 上行大動脈の石灰化も進行して弁輪から大動脈壁への石灰化が高度になると, 弁置換術が困難になって手術リスクも増悪する。よって, 全身状態を評価しながら, 病態が許す, できるだけ早期の手術を考慮すべきである。

弁置換術に関しては, 可能な限り弁輪部の石灰化部を切除する必要がある。石灰化した組織が遺残すると人工弁周囲逆流を惹起して溶血の原因となる。また, バルサルバ洞, 弁輪部の硬化などで十分なサイズの人工弁が使用できない場合に安易に弁輪を拡張させるこ

とは危険で, 狭小弁用の人工弁の使用を試みるのも一考である。さらに, 重要なのは, 上行大動脈の状態をよく把握することで, 術中に大動脈の超音波検査などを施行し, 送血管の挿入位置, 大動脈遮断の位置に十分な注意を払う必要がある。陶器様大動脈に対しては, 上行大動脈以外からの送血, 大動脈遮断不能例には, 低体温下循環停止, バルーンによる遮断等を考慮する必要がある。

2) 大動脈弁閉鎖不全 (逆流) (Aortic Regurgitation: AR)

急性に発症した AR では, 超音波検査で比較的軽症でも心不全を発症することがあり, 保存的治療で管理が困難であれば外科治療を考慮する。慢性 AR では, 左室収縮機能障害が生じる前に, できれば左室拡張が認められる時点で手術を考慮したい。透析患者では, 基本的には AsR の状態が多く, 石灰化病変が多い。AR に対する手術の推奨を表 3⁵⁾ に示す。

表 4 僧帽弁狭窄症に対する MVR の推奨

クラス I
1 NYHA 心機能分類Ⅲ～Ⅳ度で中等度～高度 MS の患者で、PTMC または OMC の適応と考えられない場合
2 NYHA 心機能分類Ⅰ～Ⅱ度で高度 MS (MVA \leq 1.0 cm ²) と重症肺高血圧 (収縮期肺動脈圧 50 mmHg 以上) を合併する患者で、PTMC または OMC の適応と考えられない場合

表 5 僧帽弁閉鎖不全症に対する手術適応と手術法の推奨

クラス I
1 高度の急性 MR による症候性患者に対する手術
2 NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の症状を有する、高度な左室機能低下を伴わない慢性高度 MR の患者に対する手術
3 軽度～中等度の左室機能低下を伴う慢性高度 MR の無症候性患者に対する手術
4 手術を必要とする慢性の高度 MR を有する患者の多数には、弁置換術より弁形成術が推奨され、患者は弁形成術の経験が豊富な施設へ紹介されるべきであること
クラスⅡa
1 左室機能低下が無く無症状の慢性高度 MR 患者において、MR を残すことなく 90% 以上弁形成術が可能である場合の経験豊富な施設における弁形成術
2 左室機能が保持されている慢性の高度 MR で、心房細動が新たに出現した無症候性の患者に対する手術
3 左室機能が保持されている慢性の高度 MR で、肺高血圧症を伴う無症候性の患者に対する手術
4 高度の左室機能低下と NYHA 心機能分類Ⅲ～Ⅳ度の症状を有する、器質性の弁病変による慢性の高度 MR 患者で、弁形成術の可能性が高い場合の手術
クラスⅡb
1 心臓再同期療法 (CRT) を含む適切な治療にもかかわらず NYHA 心機能分類Ⅲ～Ⅳ度にとどまる、高度の左室機能低下に続発した慢性の高度二次性 MR 患者に対する弁形成術
クラスⅢ
1 左室機能が保持された無症候性の MR 患者で、弁形成術の可能性がかなり疑わしい場合の手術
2 軽度～中等度の MR を有する患者に対する単独僧帽弁手術

左室機能 (LVEF または LVDs による)

正常: LVEF \geq 60%, LVDs $<$ 40 mm, 軽度低下: LVEF 50～60%, LVDs 40～50 mm, 中等度低下: LVEF 30～50%, LVDs 50～55 mm, 高度低下: LVEF $<$ 30%, LVDs $>$ 55 mm, 肺高血圧症

収縮期肺動脈圧 $>$ 50 mmHg (安静時) または $>$ 60 mmHg (運動時)

2. 僧帽弁

1) 僧帽弁狭窄 (Mitral Stenosis: MS)

透析患者では、弁尖、乳頭筋、腱索すべてに石灰化を認め、さらに、僧帽弁輪石灰化 (MAC: mitral annular calcification) が生じて MS が惹起されることが多い。MAC の好発部位は後尖側で、通常、これだけでは弁機能が失われることはないが、弁尖にまで石灰化が進展すると、弁の開放が制限され MS となる。透析時の血圧低下、溢水を繰り返すこと、心房細動の出現などがみられる場合には心臓超音波検査を施行すべきである。僧帽弁異常は大動脈弁異常にくらべて緩徐に心機能障害を生じるので、ドライ・ウェイトの調整など内科的治療が優先される。それでも体液管理が困難な場合には、心臓超音波検査で弁口面積が 1.0 cm² 以下になれば手術を考慮する。MS に対する弁置換手術の推奨を表 4⁵⁾ に示す。しかしながら、高度な MAC を伴う弁置換術は技術的に難しく、手術のリスクは高い。

2) 僧帽弁閉鎖不全 (逆流) (Mitral Regurgitation: MR)

弁石灰化による MsR のほかに、虚血性 MR を念頭において精査する必要がある。弁の変性が軽度であれば、弁形成が可能なることもあるが、その際には、冠動脈バイパス術、あるいは左室形成術も考慮する必要がある。MR に対する手術適応と手術法の推奨を表 5⁵⁾ に示す。

3. 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン

日本循環器病学会が提示した「循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2006 年度合同研究班報告 弁膜症の非薬物治療に関するガイドライン (2007 年改訂版)」⁵⁾ に準拠する。

4. 機械弁置換後のワルファリン投与について

機械弁置換後のワルファリンコントロールには人種

表 6 抗凝固・抗血小板療法

クラス I

- 1 人工弁置換術後（3 か月未満）の症例に対する PT-INR 2.0~3.0 でのワルファリン療法.
- 2 僧帽弁形成術後（3 か月未満）の症例に対する PT-INR 2.0~3.0 でのワルファリン療法.
- 3 以下の症例（術後 3 か月以降）に対するワルファリン療法.

機械弁

- AVR（二葉弁または Medtronic Hall 弁），危険因子*なし PT-INR 2.0~2.5
 他のディスク弁，または Starr-Edwards 弁，危険因子なし PT-INR 2.0~3.0
 AVR+危険因子 PT-INR 2.0~3.0
 MVR+危険因子 PT-INR 2.0~3.0

生体弁

- AVR+危険因子 PT-INR 2.0~3.0
 MVR+危険因子 PT-INR 2.0~3.0

弁形成術

- 僧帽弁形成術+危険因子*PT-INR 2.0~2.5

クラス II a

- 1 適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず，血栓塞栓症を発症した症例に対する PT-INR 2.5~3.5 でのワルファリン投与.
- 2 適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず，血栓塞栓症を発症した症例に対するアスピリン，またはジピリダモールの併用.

クラス III

- 1 機械弁症例にワルファリンを投与しない.
- 2 機械弁症例にアスピリンのみ投与する.
- 3 生体弁症例にワルファリン，アスピリンいずれも投与しない.

*危険因子：心房細動，血栓塞栓症の既往，左心機能の低下，凝固亢進状態

差があり，日本人での人工弁に対しての検討を中心に考慮する必要がある⁶⁻⁸⁾。また，出血と血栓塞栓症と相反したリスクを総合し PT-INR を指標に厳格に監視すべきである。循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン⁹⁾では，表 6 のように記載されている。透析患者では，出血性合併症や脳出血の発生が高率であるとの報告^{4,10)}があり，また，血中ビタミン K 濃度が低くワルファリン投与が過剰となりやすく，貧血や凝固能の低下も出血合併症には寄与しているものと考えられる。したがって，透析患者においては PT-INR を低めに維持することが必要である。また，術後に弁の縫着部が十分に内皮化するのに必要な術後数か月間は塞栓症のリスクが高いので¹¹⁾，少なくとも術後 3 か月間は専門医によるワルファリンコントロールが望ましい。

附記：本項で使用した表 1~5 は，すべて(社)日本循環器学会が発表した「弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン（2007 年改訂版）」から転載した。転載にあたっては同学会学術委員会の転載許可を得た。

文献

- 1) Urena P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guedon-

Rapoud C, Petrover M : Evolution aortic stenosis in hemodialysis patients : analysis of risk factors. *Nephrologie* 20 : 217-225, 1999

- 2) Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR : Aortic and mitral valve calcification in patients with end staged renal disease. *Lancet* 17 : 875-877, 1987
- 3) 大川育秀，他：弁膜症手術の適応と手術戦略 透析患者の循環器疾患に対する最新治療。p167-181，南江堂，東京，2006
- 4) Brinkman WT, Williams WH, Guyton RA, Jones EL, Craver JM : Valve replacement in patients on chronic renal dialysis : implications for valve prosthesis selection. *Ann Thorac Surg* 74 : 37-42, 2002
- 5) 松田 暉，他。循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006 年度合同研究班報告 弁膜症の非薬物治療に関するガイドライン（2007 年改訂版）（日本循環器病学会ホームページで公開 <http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>）。
- 6) Uetsuka Y, Hosoda S, Kasanuki H, Aosaki M, Murasaki K, Ooki K, Inoue M, Akiyama E, Kitada M : Optimal therapeutic range for oral anticoagulants in Japanese patients with prosthetic heart valves : a preliminary report from a single institution using conversion from thrombotest to PT-INR. *Heart Vessels* 15 : 124-128, 2000
- 7) Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, Nishizawa J, Yoshida K, Tokuda Y, Matsuo T : Anticoagulant therapy in Japanese patients with mechanical mitral

- valves. *Circ J* 66 : 668-670, 2002
- 8) 北村昌也, 小柳 仁, 工藤龍彦: 二葉ディスク機械弁置換術後の至適な抗凝血薬療法—多施設プロスペクティブ調査からの検討. *胸部外科* 52 : 1001-1004, 1999
- 9) 笠貫 弘, 他: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003 年合同研究班報告 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン *Circ J* 68(Suppl IV) : 1153-1219, 2004
- 10) Lucke JC, Samy RN, Atkins BZ, et al : Results of valve replacement with mechanical and biological prostheses in chronic renal dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 64 : 129-133, 1997
- 11) Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, Danielson GK, Orszulak TA, Pluth JR, Puga FJ : High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 25 : 1111-1119, 1995

追記：透析患者における心臓手術に対する周術期管理

1. 術前管理

- 1) 術前評価：冠動脈、弁膜症手術にかかわらず、心機能、弁機能の評価だけでなく、冠動脈造影、頸動脈超音波検査、頭部 CT、頭部 MRI などによって頭頸部病変を評価するとともに、胸腹部 CT による大動脈の石灰化、腹部内臓の動脈硬化病変、ABI (ankle brachial index) などによる末梢性閉塞性動脈硬化症などの評価も重要で、人工心肺の確立 (特に、送血位置)、大動脈遮断が可能かどうかを判断する必要がある。
- 2) 周術期透析計画：周術期における透析計画を関連各部署と綿密に計画する。
可能な限り手術前日に透析を行う。過除水の状態は、麻酔導入時に、循環血液量の減少により、低血圧になる可能性が高いので過剰な除水は回避すべきである。

2. 術中管理

- 1) 内シャント管理：手術室入室時、手術終了時には必ず、内シャントの血流を確認する。術中には、内シャントへの機械的圧迫などがないように十分に注意する。内シャントは、低血圧、低心拍出量などによっても閉塞する可能性があるため、それらが長期に持続しないように管理すべきである。
- 2) 容量負荷：透析患者では尿の排泄が障害されているので、過剰な輸液負荷はうっ血性心不全を惹起する可能性がある。しかし、循環血液量の過度な減少は、致死的な合併症をまねく危険性が高く、術中には循環血液量の厳重なモニタリングが不可欠である。
- 3) 貧血と低蛋白血症：透析患者は貧血が高度で、低蛋白血症を呈している場合が多い。さらに、出血あるいは手術侵襲による炎症性メディエーターの放出は間質浮腫を惹起して増悪する。よって、必

要に応じ、輸血や膠質液の使用を考慮することが必要である。しかし、人工膠質液は、腎排泄性で、透析患者では使用できない。

- 4) 人工心肺：人工心肺操作を使用する手術では、施行中の HD や ECUM などを考慮し、容量負荷をできるだけ少なくする。また、高カリウム血症を補正する。

3. 術後管理

- 1) ドライ・ウェイト：術後早急に術前のドライ・ウェイトをめざすと、循環血液量が減少し、低血圧、低心拍出量に陥りやすい。そのため、術後は1週間くらいかけて緩徐に除水して新たなドライ・ウェイトに達成するように計画する。
- 2) 循環血液量の保持：術後は至適な循環血液量を保持すべきである。循環血液量が少ない状態でノルアドレナリンなど、末梢血管収縮作用のある薬剤を使用すると NOMI (非閉塞性腸管虚血) など、致死的な合併症を惹起することがあり注意すべきである。透析患者では、心筋は拡張障害が多く、preload の低下によって、低血圧、低心拍出量に陥りやすく、特に、術後早期は、十分な循環血液量を保つ必要がある。
- 3) 透析方法：術後早期は連日透析あるいは CHDF などを考慮する。その際、出血予防のためにメシル酸ナファモスタットなど半減期の短い抗凝固薬を用いる。
- 4) 緊急透析：高カリウム血症、循環血液量過剰によるうっ血性心不全、肺うっ血、高度アシドーシスの際には、緊急透析を考慮する。
- 5) 感染予防：透析患者は免疫力が低下した状態にあり、術後感染症の頻度が高い。よって、より一層の清潔操作を心がけ、必要十分な確かな抗生剤使用を心がける。薬剤使用に際しては薬物動態を考慮して投与量や投与期間を計画する。

第7章 脳血管障害

I. 脳出血

(ステートメント)

1. 発症 24 時間以内は透析を回避すべきである (1C).
2. 発症早期の透析方法としては、持続血液透析濾過や腹膜透析、血流を減じた血液透析など、頭蓋内圧の上昇が小さい透析法を選択し、透析中にはグリセロールを投与し、抗凝固薬としてはメシル酸ナファモスタットを用いる (1B).
3. 血圧コントロールは、急性期から積極的に行うことが望ましい (2C).
4. 頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳出血の急性期治療では、外科手術を考慮する (2C).
5. 発症とともに、再発予防のために、厳正な血圧管理を行う (1B).

解 説

1. 疫学

透析患者の脳出血発症率は 1,000 人・年あたり 3.0~10.3 と報告され¹⁻⁶⁾、一般住民 (久山町研究: 1.2)⁷⁾に比べて極めて高い。好発部位は非透析患者の脳出血と同様に基底核が最も多く 50~80% を占めるが、皮質下出血の頻度も高いとの報告も散見される¹⁾。大部分が高血圧を原因とする脳出血で、非透析患者より血腫が大きく、予後不良であるのが特徴である。死亡率は 27~83% (平均 53%) と一般住民の 19%⁷⁾より高く、特に、血腫量が 50 mL 以上の例や脳室穿破例では極めて予後不良である^{1,2,4-6,8-28)}。また、入院翌日に血腫の増大が認められる例の予後も極めて不良である²⁵⁾。

2. 病態

脳出血急性期の病態は、血腫による脳実質破壊である一次損傷と、続発する頭蓋内圧亢進、脳循環代謝障害、脳浮腫による二次損傷に分けられる。

1) 一次損傷

血腫による脳実質破壊により局所的な神経脱落症状が出現する。一次損傷自体に対する治療手段はなく、出血の持続や再出血によって一次損傷が拡大すれば症候は増悪する。超急性期には、高血圧性脳出血の 14~46% で血腫増大を認め、血腫増大例の予後は極めて不良である^{29,30)}。

2) 二次損傷

脳出血後の血腫周囲は、single photon emission computed tomography (SPECT) による脳血流測定で低灌流を示し、positron emission tomography (PET) では血腫側の脳血流低下と酸素摂取率上昇を認め、脳出血では、血腫周囲で脳虚血が生じている³¹⁾。

3. 診断

脳卒中が疑われる患者では、呼吸・循環の確保を最優先し、その後、神経学的に評価する。頭部 CT による出血性と虚血性病変の鑑別は簡便で、極めて有用である。頭部 CT で脳実質内に高吸収域が認められれば脳出血の診断は確定する。出血性梗塞との鑑別が必要な場合や脳動脈瘤、脳動静脈奇形や腫瘍性出血が疑われる場合には MRI や MR angiography (MRA)、脳血管造影による評価が必要となる³²⁾。また、発症直後、CT 上の血腫サイズが小さくても、その後に増大する可能性があり、以後も定期的に CT による血腫増大に関する追跡評価が重要となる³²⁾。最近、腎不全患者において、MRI で使用されるガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis: NSF) が問題となり、GFR 30 mL/分/1.73 m²未満の患者では、原則としてガドリニウム造影剤を使用しないように注意喚起が行われている³³⁾。

表 1 脳血管障害急性期の血圧管理
急性期脳梗塞患者の血圧管理

血栓溶解療法 適応外	SBP<220 mmHg または DBP<120 mmHg	積極的な降圧は行わない (高血圧性脳症, 大動脈解離, 急性腎不全, 急性肺水腫, 急性心筋梗塞等の全身合併症を除く)
	SBP>220 mmHg または DBP>120 mmHg	降圧目標: 前値の 85-95% 降圧薬 (ニカルジピン, ジルチアゼム, ニトログリセリンやニトロプルシドの点滴静注)
血栓溶解療法 適応	SBP>185 mmHg または DBP>110 mmHg	降圧目標: <180/105 mmHg 降圧薬 (ニカルジピン, ジルチアゼム, ニトログリセリンやニトロプルシドナトリウムの点滴静注)
急性期脳出血患者の血圧管理		
	SBP>180 mmHg または MBP>130 mmHg	降圧目標: 前値の 80% 降圧薬 (ニカルジピン, ジルチアゼム, ニトログリセリンやニトロプルシドの点滴静注)

4. 治療

(脳卒中専門医向け)

1) 急性期の脳浮腫管理

頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳出血の急性期治療において、グリセロールの静脈内投与が救命に有効であったという本邦の報告があり^{34,35)}、その使用が推奨されている³⁶⁾。しかし、透析患者では尿の排泄が期待できないので、グリセロール投与は体液量への過剰負荷となるので除水による排泄が期待できる透析中投与が望ましい。

重篤な意識障害例、血腫推定量が 30 mL を超える場合、さらには、血腫の脳室穿破で水頭症を併発した場合には、脳外科的な緊急処置 (血腫除去術, 脳室ドレナージ) が必要となる³⁶⁾。透析患者における開頭手術の成績は不良である¹⁴⁾が、被殻出血に対する定位的血腫除去術に関しては、血腫量が 30~50 mL であれば、非透析患者における外科手術とくらべ、死亡率や機能予後に差はないとの報告³⁷⁾もあり、その適応は、非透析患者と同様でもよいのかもしれない³⁶⁾。

2) 急性期の血圧管理

脳出血では発症直後より血圧上昇が高度で、再出血、血腫拡大、脳浮腫増悪の予防のためには血圧管理が重要となる。脳出血急性期の降圧療法としては、収縮期血圧を 180 mmHg (平均血圧 130 mmHg) 以下に保つよう推奨されているが^{38,39)}、透析患者では、体液量過剰により血圧管理に難渋する場合も少なくない。降圧療法の開始基準は脳梗塞より低値で、降圧薬の非経口投与 (塩酸ジルチアゼムあるいは塩酸ニカルジピンの点滴投与) による降圧が推奨されている。しかし、過度の降圧は脳虚血を惹起する危険性があり、前値の 80% を目標として緩徐に降圧をはかるよう推奨されている^{38,39)}。最近、発症 6 時間以内の超急性期脳出血患

者を対象とした INTERACT (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial) 研究のパイロット試験⁴⁰⁾が行われ、収縮期血圧の目標値から 140 mmHg 群と 180 mmHg 群に分けて比較した結果、140 mmHg 群で血腫拡大が有意に防止できたことが報告された。予後の差は明らかでなかったが、今後、脳出血超急性期における厳格な降圧の是非に関する検討が必要と考えられる (表 1)。

3) 無症候性微小脳出血の確認

MRI T2* (スター) 強調画像では、撮像領域の磁場の均一性がきわめて敏感に捉えられ、均一性に影響を与える脳内のヘモジデリンが低信号病変として鋭敏に描出される。この低信号病変は、病理学的に動脈硬化を伴った小血管周囲へのヘモジデリン沈着が主体であることから、動脈硬化に伴う微小出血と考えられ、microbleeds (MBs) と称される。長期高血圧例や脳血管障害既往例で高頻度に認められるが、透析患者でも MBs を有する頻度 (19~35%) が一般住民 (数%) とくらべて極めて高いことが報告され、その意義が注目されている^{41,42)}。また、最近、一般住民 200 例を対象に三次元 MRI による検討が行われ、二次元 MRI よりも MBs の検出頻度が著明に高かったことが明らかにされた⁴³⁾。

MBs の有無は脳出血の発症に影響することが指摘されている^{44~46)}。MBs を有する症例に抗血小板薬や抗凝固薬を投与することにより脳出血のリスクが増加するかどうかは、まだ明らかにされていない。

(透析医向け)

1) 急性期の腎不全管理

脳出血発症後 24 時間以内は血腫増大のリスクが高いため⁴⁷⁾、透析を避けるほうが望ましい。血液透析による溶質除去と除水によって頭蓋内圧亢進が増強する

ので、透析施行が必要と判断される場合には頭蓋内圧への影響が極力小さい方法を選択すべきである。Krane⁴⁸⁾は、脳出血例において頭蓋内圧変動の程度を血液透析と腹膜透析とで比較し、前者では頭蓋内圧が急激に上昇するのに対し、後者では上昇なく安定して経過したと報告した。また、北村ら⁴⁹⁾は、間欠的血液透析と持続的血液透析濾過を比較し、前者では頭蓋内圧は上昇したが、後者ではほとんど上昇しなかったことを報告した。間欠的血液透析においても、血流を低く保って透析効率を下げることによって頭蓋内圧亢進は抑制される⁵⁰⁾。これらのことより、急性期には腹膜透析か持続的血液透析濾過、あるいは透析効率を低下させた短時間の連日血液透析を行うことが推奨される。また、渡部ら¹⁷⁾は、死亡例では、透析療法開始前の尿素窒素や血清クレアチニン値が高かったことを報告し、これらの数値が高い患者では脳浮腫の増悪を予防するために、透析療法施行中のグリセロール投与が望ましいと提唱している。

2) 二次予防としての血压管理

脳出血の二次予防としての血压管理は極めて重要である。血压コントロール不良例では再発率が高く、再発予防のためには、拡張期血压を 90 mmHg 以下に降圧するように勧められている³⁶⁾。74 例の高血圧性脳出血患者（非透析例）を対象とした検討で、拡張期血压 90 mmHg 以上の患者の再発率が 10% と高かったのに対し、拡張期血压 90 mmHg 未満の患者の再発率は 1.5% 未満と著明に少なかったことが報告されている⁵¹⁾。また、PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) 研究^{52,53)}でも、積極的な降圧治療によって脳出血の発症および再発が半減したことが報告されている。

3) 一次予防としての血压管理

日本透析医学会の統計調査委員会の解析⁵⁴⁾では、脳出血の新規発症リスクとして血压が強く影響することが明らかにされた。透析前収縮期血压と脳出血の発症リスクとの相関は糖尿病患者では有意ではなかったが、非糖尿病患者では、収縮期血压が 180 mmHg 以上で有意にリスクが増大した。一方、拡張期血压に関しては、糖尿病、非糖尿病ともに低値で脳出血のリスクが減少した。Iseki ら⁵⁵⁾も、収縮期血压と脳出血の関係について検討し、160 mmHg 以上では 140 mmHg 未満とくらべて発症率が 3 倍高かったと報告した。また、Kawamura ら⁴⁾は、透析前収縮期血压と血腫量が有意に正相関し、収縮期血压の値自体が脳出血の程度に影響すると報告した。脳出血の発症予防で、血压管理は極めて重要である。

文献

- 1) Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, Tsuruda H, Tomooka S, Motomura K, Fujishima M : Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J* 127 : 685-691, 1986
- 2) Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K : Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44 : 1086-1090, 1993
- 3) 平方秀樹, 井関邦敏, 井林雪郎, 和田 晃 : 透析患者の脳血管障害に関する研究. 平成 8 年度厚生科学研究費補助金 長期慢性疾患総合研究事業 (慢性腎不全) 研究報告書, pp.49-54, 1997
- 4) Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T : Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 31 : 991-996, 1998
- 5) Iseki K, Fukiyama K : Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1808-1813, 2000
- 6) 野田恒彦, 鈴木正司, 宮崎 滋, 高江洲義滋, 萩野下丞, 青池郁夫, 桜林 耐, 甲田 豊, 湯浅保子, 酒井信治, 高橋幸雄, 鈴木一夫, 平沢由平 : 維持透析患者の脳血管障害—臨床病型の特徴を中心として—. *透析会誌* 33 : 1389-1399, 2000
- 7) Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Wada J, Kawano H, Kato I, Fujii I, Yanai T, Omae T, Fujishima M : Intracerebral hemorrhage in a Japanese community, Hisayama : incidence, changing pattern during long-term follow-up, and related factors. *Stroke* 19 : 48-52, 1988
- 8) Onoyama K, Ibayashi S, Nanishi F, Okuda S, Oh Y, Hirakata H, Nishimura Y, Fujishima M : Cerebral hemorrhage in patients on maintenance hemodialysis. CT analysis of 25 cases. *Eur Neurol* 26 : 171-175, 1987
- 9) 谷本邦彦, 大林誠一, 大林 幸, 内海清温 : 透析患者の脳血管障害の治療 脳出血. *臨牀透析* 10 : 1375-1382, 1994
- 10) 亀山正邦, 阪口勝彦, 西中和人, 辻村崇浩, 宇高不可思, 伏見尚子 : 慢性腎透析と脳血管障害. *透析会誌* 27 : 1363-1371, 1994
- 11) 川畑信也 : 血液透析に伴う脳出血—頭部 CT 所見の検討—. *脳卒中* 16 : 79-86, 1994
- 12) 満生浩司, 久保信二, 鶴屋和彦, 武田一人, 原田篤実 : 慢性透析療法症例における脳血管障害の検討. *松山赤十字医誌* 20 : 53-57, 1995
- 13) Lin CL, Kwan AL, Howng SL : Prognosis of spontaneous intracerebral hemorrhage in hemodialysis patients. *Kaohsiung J Med Sci* 15 : 484-490, 1999
- 14) 権藤学司, 山中祐路, 藤井 聡, 山本勇夫, 高木信嘉,

- 鈴木範行, 杉山 貢, 細田浩道: 腎不全を合併した脳卒中患者の治療戦略. 脳卒中の外科 28: 248-253, 2000
- 15) 下條貞友, 海老沢俊浩: 脳卒中急性期における腎不全管理—内科の立場から. 脳と循環 55: 239-242, 2000
- 16) 野村威雄, 三股浩光, 今川全晴, 傳 淑霞, 野村芳雄, 亀川隆久, 酒本貞昭, 末友祥正, 菅 淳一, 谷川龍彦, 堤 智昭, 和田瑞隆, 内田一郎: 透析患者における脳血管障害についての臨床的検討—脳出血と脳梗塞の比較を中心として—. 透析会誌 33: 1093-1099, 2000
- 17) 渡邊紳一郎, 副島一晃, 町田二郎, 右田 敦, 田尻さえ子, 町田健治, 副島秀久: 脳出血を生じた慢性透析患者の急性期管理および予後の検討. ICU と CCU 26: S273-S275, 2002
- 18) 溝淵圭史, 宇野昌明, 河野 威, 泉谷智彦, 田村哲也, 永廣信治: 腎透析患者の脳出血の治療と予後の検討. 脳卒中の外科 31: 290-294, 2003
- 19) Pai MF, Hsu SP, Peng YS, Hung KY, Tsai TJ: Hemorrhagic stroke in chronic dialysis patients. Ren Fail 26: 165-170, 2004
- 20) Murakami M, Hamasaki T, Kimura S, Maruyama D, Kakita K: Clinical features and management of intracranial hemorrhage in patients undergoing maintenance dialysis therapy. Neurol Med Chir 44: 225-232, 2004
- 21) Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, Kumai Y, Tsuchimochi H, Ibayashi S, Iida M: Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. Am J Kidney Dis 45: 1058-1066, 2005
- 22) 大木 剛: 慢性透析患者における脳卒中の診断と治療の実際. Pharma Medica 24: 117-124, 2006
- 23) 池田耕一, 土持廣仁, 福島武雄: 血液透析患者の脳出血. 日本臨牀 64(増8): 542-545, 2006
- 24) 杉山達也, 佐藤 章, 小倉文司: 脳内出血を生じた慢性透析患者の急性期管理の検討. Neurosurg Emerg 12: 190-193, 2007
- 25) Miyahara K, Murata H, Abe H: Predictors of intracranial hematoma enlargement in patients undergoing hemodialysis. Neurol Med Chir 47: 47-51, 2007
- 26) 河野寛一, 有川章治, 落合秀信, 奥 隆充, 山下真治, 森田能弘, 牧原真治, 呉屋朝和: 易出血性要因を有する脳出血例の検討—抗血栓・抗凝固療法, 慢性腎不全透析, 易出血性基礎疾患—. 宮崎医学会誌 32: 12-17, 2008
- 27) Huang BR, Liao CC, Huang WH, Hsu YH, Hsu JC, Yen HC, Lin CL: Prognostic factors of spontaneous intracerebral haemorrhage in haemodialysis patients and predictors of 30-day mortality. Intern Med J 38: 568-574, 2008
- 28) Huang BR, Lo YL, Chang CH, Chen TY: Testing the outcome score of spontaneous intracerebral haemorrhage in haemodialysis patients. Intern Med J 39: 692-695, 2009
- 29) Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM, Tirschwell DL, Abouelsaad T, Cohen WA: Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral hemorrhage. Stroke 30: 2025-2032, 1999
- 30) Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O: Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurosurg 80: 51-57, 1994
- 31) Mayer SA, Lignelli A, Fink ME, Kessler DB, Thomas CE, Swarup R, Van Heertum RL: Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage: a SPECT study. Stroke 29: 1791-1798, 1998
- 32) ISLS コースガイドブック編集委員会. 日本救急医学会, 日本神経救急医学会: ISLS コースガイドブック—脳卒中初期診療のために. へるす出版, 東京, 2006
- 33) NSF とガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会 (日本医学放射線学会・日本腎臓学会). 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン (第2版: 2009年9月2日改訂)
- 34) 福内靖男, 平井秀幸, 伊藤圭史, 峯 徹, 村瀬活郎, 奈良昌治, 斉藤佳雄, 沢田 徹, 塩原隆造, 高木康行, 田村武司, 儀武三郎: 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療—1-10% (W/V) グリセロール加生理食塩液 (CG-A2P) の臨床効果について. 臨床と研究 55: 929-937, 1978
- 35) 後藤文男, 田崎義昭, 福内靖男: 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療—2-10% (W/V) グリセロール, 5% (W/V) フルクトース加生理食塩液 (CG-A30) の臨床効果について. 臨床と研究 55: 2327-2335, 1978
- 36) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2009, 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 他編, 協和企画, 東京, 2009
- 37) 鶴嶋英夫, 亀崎高夫, 山部日出子, 目黒琴生, 大橋教良, 能勢忠男: 慢性腎不全患者における被殻出血の検討. 脳神経外科 26: 897-901, 1998
- 38) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M: American Heart Association: American Stroke Association Stroke Council: High Blood Pressure Research Council: Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke 38: 2001-2023, 2007
- 39) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009, p 46-49, ライフサイ

- エンス出版, 東京, 2009
- 40) Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J ; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT) : a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 7 : 391-399, 2008
 - 41) Yokoyama S, Hirano H, Uomizu K, Kajiya Y, Tajitsu K, Kusumoto K : High incidence of microbleeds in hemodialysis patients detected by T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir* 45 : 556-560, 2005
 - 42) Watanabe A : Cerebral microbleeds and intracerebral hemorrhages in patients on maintenance hemodialysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 16 : 30-33, 2007
 - 43) Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, Krestin GP, Breteler MM, van der Lugt A : Cerebral microbleeds : accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology* 248 : 272-277, 2008
 - 44) Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Blanc-Lasserre K, Derex L, Honnorat J, Philippeau F, Dugor JF, Froment JC, Trouillas P : Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke : a gradient-echo T2*-weighted brain MRI study. *Stroke* 33 : 735-742, 2002
 - 45) Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, Niwa J : Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence : a prospective study. *J Neurosurg* 101 : 915-920, 2004
 - 46) Naka H, Nomura E, Takahashi T, Wakabayashi S, Mimori Y, Kajikawa H, Kohriyama T, Matsumoto M : Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. *AJNR* Am J Neuroradiol 27 : 830-835, 2006
 - 47) Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T : Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 27 : 1783-1787, 1996
 - 48) Krane NK : Intracranial pressure measurement in a patient undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 13 : 336-339, 1989
 - 49) 北村伸哉, 平沢博之 : 緊急血液浄化法 腎不全を伴う脳神経外科疾患急性期に対する血液浄化法. *救急医学* 17 : 207-209, 1993
 - 50) Yoshida S, Tajika T, Yamasaki N, Tanikawa T, Kitamura K, Kubo K, Lyden PD : Dialysis dysequilibrium syndrome in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 20 : 716-721, 1987
 - 51) Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujishima M : Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke* 29 : 1806-1806, 1998
 - 52) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
 - 53) Chapman N, Huxley R, Anderson C, Boussier MG, Chalmers J, Colman S, Davis S, Donnan G, MacMahon S, Neal B, Warlow C, Woodward M : Writing Committee for the PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history : the PROGRESS Trial. *Stroke* 35 : 116-121, 2004
 - 54) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2001年12月31日現在). 日本透析医学会, 東京, 2002
 - 55) Iseki K, Fukiyama K : Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int* 50 : 1672-1675, 1996

II. 脳梗塞

(ステートメント)

1. 発症早期には、持続血液透析濾過や腹膜透析、血流を低下させた血液透析など、頭蓋内圧の上昇が小さい透析方法を選択すべきである (1B).
2. 抗血栓療法を行う場合、出血性合併症を予防するためには、透析時のヘパリン減量などの対策を行う (2C).
3. 心房細動に対するワルファリン治療は安易に行うべきではないが、有益と判断される場合には PT-INR < 2.0 に維持することが望ましい (2C).
4. 高度の頸動脈狭窄に対する頸動脈内膜摘除術や血管内治療の適応については慎重な検討が必要である (2C).

解 説

1. 疫学

透析患者の脳血管障害は、以前より、一般人とくらべると、脳梗塞よりも脳出血の頻度が高いことが特徴とされてきた¹⁻⁷⁾。しかし、近年、脳梗塞が増加傾向にあることが明らかにされ、その背景には、新規導入患者の高齢化、糖尿病患者の増加、透析機器の進歩に伴うヘパリン使用量の減量や低分子ヘパリンの開発、遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン製剤の導入に伴う貧血改善（血液粘稠度の上昇）などの要因が関与していると示唆されている⁷⁾。

2. 病態

脳梗塞は発症機序により、アテローム動脈硬化性プラーク上に血栓が形成され、血管が閉塞して生じる血栓性機序 (thrombotic)、栓子が血流によって流れてきて血管を閉塞させる塞栓性機序 (embolic)、主幹動脈に高度狭窄が存在している場合、何らかの原因によって血圧が低下した際に、狭窄部よりも末梢の灌流圧が低下し、十分な側副血行からの血流が得られない場合に梗塞病変を生じる血行力学性機序 (hemodynamic) の3機序に分類され、臨床病型は、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓、ラクナ梗塞に分けられる⁸⁾。臨床病型によって、予後、再発や進行の予測、急性期の治療選択が異なるので、発症時に病型を鑑別診断することは極めて重要である⁹⁾。

脳梗塞の発症時期は透析終了後6時間以内に多く¹⁾、透析終了後早期の発症例のほうが6時間以降の発症例よりも血圧低下の程度が大きいことが報告され

ている¹⁰⁾。血液透析が脳梗塞を誘発する機序としては、除水に伴う血液濃縮と血圧低下、透析後の坐位・立位時の起立性低血圧による脳血流量低下の影響が考えられる¹¹⁾。透析中の急激な血圧低下時に、血圧低下に先行して脳血流量が減少することが報告され、脳血流量の自動調節機構の障害も一因と考えられる^{4,12)}。

3. 診断

(脳卒中専門医向け)

発症3時間以内の脳梗塞に対する組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA; アルテプラゼ) の保険適用化を契機に脳梗塞の早期診断の重要性が再確認され、日本神経救急学会と日本救急医学会の監修のもと、60分以内の治療方針決定と薬剤投与開始を目標としたISLS (Immediate Stroke Life Support) アルゴリズムが作成された¹³⁾。脳卒中疑いの患者が到着したら、まず呼吸・循環の確保を最優先し、その後神経学的評価を行い、頭部CTで出血性と虚血性病変の鑑別を行う。頭部CTで脳梗塞と診断した場合、MRIとMRAを施行して脳梗塞病型を推定し、治療方針を決定する。必要に応じて頸動脈エコー、心エコー (経胸壁、経食道)、ホルター心電図、脳血管造影などを追加し、発症機序を診断する¹⁴⁾。

(透析医向け)

透析医は、専門的精査・加療が可能になるまでの間、患者を観察し、適切な処置を行うことが求められる。脳血管障害が疑われる患者に対しての初期診療は、意識の確認と気道の確保、呼吸・循環評価、神経症状の評価である。意識障害がある場合は、他の原因を鑑別し、頭部CTを施行する。頭部CT撮影ができない施設

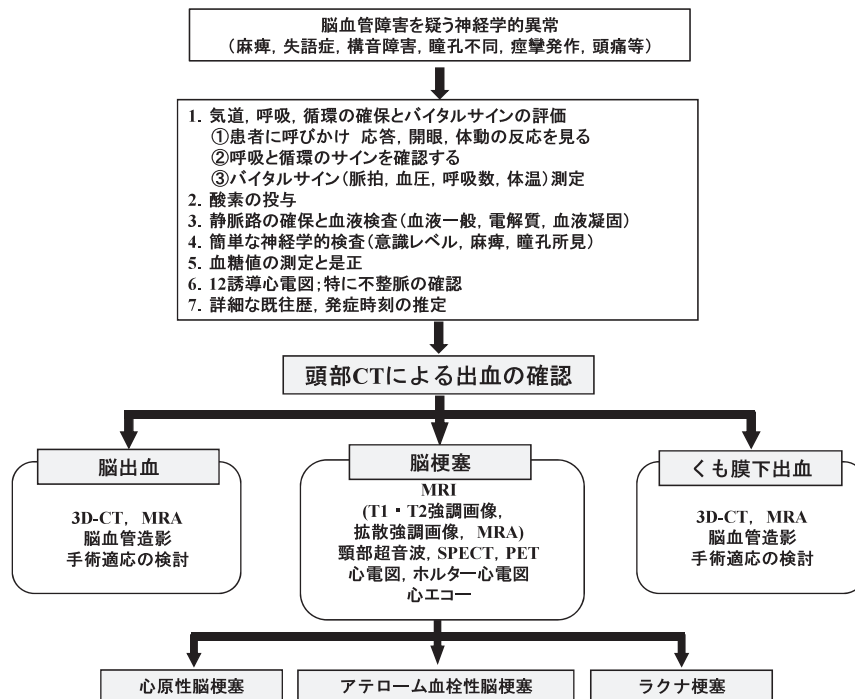


図 1 脳血管障害診断のアルゴリズム

設では、CT 撮影が可能な施設への迅速な移送をはかる (図 1)。

4. 治療

(脳卒中専門医向け)

1) 急性期治療

(1) 血圧管理

脳梗塞の発症急性期には降圧によって病巣部およびその周辺のペナンプラ領域の局所脳血流はさらに低下し、病巣の増大をきたす可能性がある¹⁵⁾。また、虚血部は血管麻痺の状態にあり、血管拡張作用を有する薬物は健常部の血管のみ拡張し、病巣部の血流は逆に減少し、いわゆる脳内スチール現象を生ずることがある¹⁶⁾。Osaki ら¹⁷⁾は、脳梗塞後の血圧上昇が神経学的な改善と正相関することを報告した。これらのことから、急性期には積極的な降圧療法は原則として行わないことが推奨されている¹⁸⁾。

しかしながら、近年、急性期に抗血栓薬が積極的に用いられるようになり、抗血栓薬を使用しながら血圧を高く保つことによる出血性合併症が懸念され、収縮期血圧 220 mmHg または拡張期血圧 120 mmHg 以上の場合には降圧治療を行うよう推奨されている^{18,19)}。ただし、血栓溶解療法を予定する患者では、収縮期血圧 185 mmHg または拡張期血圧 110 mmHg 以上での降圧治療が必要である^{18,19)}。また、降圧目標は前値の

85~90%程度とし、緩徐に降圧することが推奨されている^{18,19)}。

(2) 脳浮腫管理

グリセロールの静脈内投与は脳浮腫を軽減し、頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞例の救命に有効である²⁰⁾。マンニトールの有効性については科学的根拠に乏しい²¹⁾。透析患者では、透析療法による脳浮腫の増悪に留意して腎不全管理を行うことが重要となる。

(3) 抗血栓療法

抗血栓療法としては、抗血小板薬 (アスピリン・オザグレルナトリウム) や抗凝固薬 (ヘパリン・アルガトロバン) が使用される (表 1)^{22~24)}。オザグレルナトリウムは、トロンボキサン A₂ 合成酵素阻害作用により血小板凝集や血管収縮を抑制することを目的とする薬剤で、わが国のみで用いられている。点滴投与で、発症 5 日以内の脳血栓症患者の転帰改善に有効なことが報告された²⁵⁾。しかし、本剤は未変化体の尿中排泄率が高く、透析患者では減量が必要で、通常量の半量を目安とすべきである²⁶⁾。

アスピリンはいくつかの大規模臨床試験で脳梗塞急性期での有用性が示され、最もエビデンスが確立され、広く用いられている薬剤である。IST (International Stroke Trial) 研究²⁷⁾ や CAST (Chinese Acute Stroke Trial) 研究²⁸⁾ で、発症早期 (48 時間以内) の患者で 160~300 mg を経口投与した結果、早期死亡や急性期再発を有意に抑制した²⁹⁾。

表 1 脳血管障害に対する治療薬剤

薬剤名	商品名	尿中未変化体 排泄率 (%)	Ccr (mL/分)			透析性	
			>50	10~50	<10 または透析		
抗血小板薬	アスピリン	バイアスピリン バファリン 81 mg	2~30% 尿のアルカリ化で 排泄が増加する	100 mg 81 mg	腎機能正常者と同量を慎重投与		○
	塩酸チクロピジン	パナルジン	0.01~0.02%	200~600 mg	腎機能正常者と同じ		×
	硫酸クロピドグレル	プラビックス	尿中排泄 41% 糞中排泄 51%	50~75 mg	腎機能正常者と同じ		×
	シロスタゾール	プレタール	3.47%	200 mg	腎機能正常者と同じ		×
	オザグレルナトリウム	カタクロット キサソボン	61.1%	80~160 mg	40~80 mg	20~40 mg	不明
抗凝固薬	アルガトロバン	ノバスタン スロンノン	22.8%	60 mg/日×2日 + 20 mg/日×5日	腎機能正常者と同じ		×
	ヘパリンナトリウム	ヘパリン ナトリウム	0~50%	適量 (APTT 2~3 倍延長)	腎機能正常者と同じ		×
	ワルファリンナトリウム	ワーファリン	2%以下	適量 (PT-INR で投与量決定)	腎機能正常者と同量を慎重投与		×
血栓溶解薬	アルテプラゼ	アクチバシン グルトバ	0%	34.8 万 IU/kg	腎機能正常者と同じ		×
脳保護薬	エダラボン	ラジカット	0.68%	1 回 30 mg	腎機能正常者と同じ	原則禁忌	×

わが国で開発された選択的抗トロンビン薬のアルガトロバンは発症 48 時間以内の脳梗塞(特に、皮質梗塞)に有用で、病変の最大径が 1.5 cm 超の脳梗塞への使用が推奨されている⁹⁾。心原性脳塞栓症は適応外で、アテローム血栓性脳梗塞の治療薬として使用される。本剤は主に胆道系排泄で、腎不全患者でも減量が不要とされている²³⁾。しかしながら、20~40 mg/日の用量で至適 APTT 値に達している例が多いとの報告²⁵⁾があり、透析患者では APTT を頻回に測定しながら細かな用量設定が必要である。

一方、脳梗塞の急性期症例に対する抗凝固療法は、脳梗塞の再発、静脈血栓症、肺塞栓の発症を減少させるが、出血性合併症を増加させる³⁰⁾可能性があり、安易な使用は推奨されない⁹⁾。2005 年 10 月に認可された rt-PA (アルテプラゼ)による血栓溶解療法は、発症 3 時間以内の超急性期症例に対して使用可能であるが、ヘパリン投与後の患者で APTT が延長している(前値の 1.5 倍以上または正常範囲を超える)患者、収縮期血圧 185 mmHg 以上または拡張期血圧 110 mmHg 以上の患者、血糖値異常 (50 mg/dL 未満または 401 mg/dL 以上)の患者では禁忌である。透析患者の脳梗塞は透析中または透析終了後早期の発症率が高く、高血圧や高血糖の合併率も高いので本剤の適応判断は困難な場合が多い。透析患者では、発症早期の

患者を速やかに、日本脳卒中学会が提唱する施設基準³¹⁾を満たす専門施設に患者を搬送できるよう、体制を整えておくことが推奨される。

(4) 脳保護療法

フリーラジカルスカベンジャー(活性酸素の消去薬)のエダラボンは、脳保護薬としてわが国で開発され、2001 年の発売開始以降、脳梗塞急性期の治療薬として汎用されている。しかし、合併症として急性腎不全の報告が相次ぎ、翌年には重篤な腎機能障害者での使用が禁忌となった。

2) 慢性期治療・再発予防(二次予防)

脳梗塞発症 1 か月以降の慢性期は、脳血管障害の再発予防を目的とした抗血小板薬や抗凝固薬の投与および降圧療法が主体となる。抗血小板薬は非心原性脳梗塞の予防に、抗凝固薬は心原性脳塞栓症の予防に有効である⁹⁾。

抗血小板薬にはアスピリン、チクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾールなどがあり、非透析患者と同様に使用できる(表 1)²²⁻²⁴⁾。チクロピジンは、出血性合併症とともに好中球減少、肝機能障害、血栓性血小板減少性紫斑病などの副作用に注意する必要がある³³⁾。クロピドグレルはチエノピリジン系の新規誘導体として低用量でもチクロピジンにくらべて凝集抑制作用が強力で、副作用の頻度は少ない薬剤で、本邦で

は虚血性脳血管障害の再発抑制を目的として2006年に保険適用となった²⁴⁾。また、シロスタゾールは、凝集抑制作用のほかに内皮細胞保護作用など多面的作用を有し、出血合併症が少ない薬剤であるが、副作用として頭痛、動悸、頻脈がある。

3) 一次予防

(1) 心房細動における抗血栓療法

心房細動に対する抗血栓薬としてはワルファリンが代表的で、心原性脳塞栓症の原因となる血栓形成を抑制する。一般住民で、心房細動は脳梗塞発症リスクを2~7倍高める独立した危険因子で⁹⁾、ワルファリンは、心房細動に伴う心原性脳塞栓症の二次予防とともに一次予防としても有効と報告されてきた³⁴⁾。しかしながら、わが国では高度腎機能障害患者におけるワルファリン使用は原則的に禁忌である。透析患者では、心房細動の罹患率が著しく高いが^{35~44)}、心房細動の脳卒中発症への関与については、脳梗塞のリスクが上昇するという報告^{37,39,44)}と影響しないとする報告^{42,43,45)}があり、結論がでていない。また、ワルファリンによる脳梗塞抑制効果に関するエビデンスはほとんどなく、むしろ、出血性合併症の危険が増加することから、使用を控えるべきとの意見が多い^{45~47)}。最近、Chanら⁴⁸⁾は、血液透析に導入した41,425例を対象に、ワルファリン、クロピドグレル、アスピリンの抗血栓薬内服と死亡率の関係について検討し、抗血栓薬を服用していない患者にくらべ、いずれかの薬を服用した患者では死亡率が有意に高かったと報告した。また、透析導入期に心房細動を合併していた1,671例を対象に、抗血栓薬と脳卒中発症の関係について検討し、ワルファリンの服用によって脳卒中の発症が有意に増加したことを示し、ワルファリン投与の危険性を報告した⁴⁹⁾。抗血栓薬を服用していない患者の脳卒中発症率(2.9/100人年)は、腎疾患のない心房細動例(4.4/100人年)よりも低かったことから、血液透析患者では、心房細動を合併しても、血小板機能の低下や透析時のヘパリン使用により脳梗塞が発症しにくいと考えられている。また、ワルファリン治療が有益と判断し使用する場合には、出血性合併症のリスクを増加させないためにはINRを定期的に測定し、INR<2.0に維持することが重要であると強調されている⁴⁹⁾。

(2) 頸動脈狭窄に対する頸動脈内膜摘除術と血管内治療

非透析例で、狭窄率60%以上の頸動脈狭窄病変を有する患者では、内科的治療単独よりも頸動脈内膜摘除術(carotid endarterectomy:CEA)を併用した方が脳卒中予防効果が優れていた^{50~53)}。よって、高度の頸動

脈狭窄例に対しては、抗血小板療法を含む内科的治療に加え、手術および周術期管理に熟達した施設においてCEAを行うことが推奨されている⁹⁾。しかし、腎不全患者ではCEA後の予後が不良であることが報告されている^{54~56)}。最近、NASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)研究のサブ解析で、症候性の高度頸動脈狭窄例に対するCEAの有効性が慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)の有無別に検討され、CKD患者においてもCEAの有効性が報告された⁵⁷⁾。非CKD患者のNNT(number needed to treat:必要治療患者数)が10人であったのに対しCKD患者では4人と極めて少なく、CEAの有効性は非CKD患者よりもCKD患者で高かった⁵⁷⁾。CKD患者に対するCEAに慎重な姿勢であったこれまでの報告とは対照的で注目すべき結果ではあるが、これらの報告におけるCKD患者はほとんどがステージ3と軽症であったことから、同様の効果をステージ4~5の高度腎機能障害例や透析患者に期待できるのかどうかについてはさらなる検討が必要である。

近年、血管内治療の技術が進歩し、頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting:CAS)の安全性と有効性が証明され^{58,59)}、わが国でも2008年4月に保険収載された。しかし、透析患者では、高度の動脈硬化によりアクセスルートが確保できない、全周性高度石灰化により十分な拡張が得られない、頸動脈の高度屈曲によりステントが挿入できないなどの問題、一般的にCKD患者において成績が不良である⁶⁰⁾ことなどから、本法の適応決定にあたっては慎重でなければならない。

(透析医向け)

1) 急性期治療における腎不全管理

発症直後は頭蓋内圧の自動調節能が破綻し¹²⁾、頭蓋内圧亢進が急速に進行して脳浮腫が増強する危険性がある。そのため、発症当日は透析を避けるべきである。以後も透析の必要性を慎重に検討し、施行する場合は頭蓋内圧への影響が小さく、脳灌流圧が維持できる腹膜透析や持続的血液透析濾過、血流を減じた血液透析を選択する。透析法の選択には、発症機序とともに臨床病型を考慮することも必要である。また、血液濃縮は脳血流量をさらに減少させて脳虚血を増悪させる可能性があるため、透析においては急速で大量の除水は避けるべきである。

2) 慢性期治療・再発予防（二次予防）としての血压管理

血压と脳血管障害の間には J カーブ現象⁶¹⁾や U カーブ現象⁶²⁾がみられると報告され、過剰降圧に対して注意が喚起されてきた。しかし、最近では、そのような現象を否定する報告も散見される⁶³⁾。通常、治療開始後 1 か月以降に降圧療法を開始し、1~3 か月かけて徐々に降圧することが重要で、最終降圧目標は、両側内頸動脈高度狭窄例や主幹動脈閉塞例を除き、140/90 mmHg 未満が推奨されている¹⁸⁾。降圧治療中に、めまい、ふらつき、だるさ、頭重感、しびれ、脱力、気力低下、神経症候の増悪などを訴えた場合は、降圧による脳循環不全症状の可能性を鑑別すべきで、降圧薬の減量や変更を考慮すべきである。

3) 一次予防としての血压管理

透析患者において、高血圧は脳梗塞発症の危険因子であることが報告されているが、脳出血にくらべるとその関与は小さく、限定的である⁶⁴⁾。降圧治療により脳梗塞発症が抑制されるかどうかについてはエビデンスがなく不明である。

附記：透析患者の脳血管障害ガイドラインを、脳出血と脳梗塞について作成した。くも膜下出血については、透析例でのエビデンスがほとんど存在しないため作成を見送った。

文献

- 1) Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, Tsuruda H, Tomooka S, Motomura K, Fujishima M : Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J* 127 : 685-691, 1986
- 2) Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K : Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44 : 1086-1090, 1993
- 3) Iseki K, Fukiyama K : Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int* 50 : 1672-1675, 1996
- 4) 平方秀樹, 井関邦敏, 井林雪郎, 和田 晃 : 透析患者の脳血管障害に関する研究. 平成 8 年度厚生科学研究費補助金 長期慢性疾患総合研究事業 (慢性腎不全) 研究報告書, pp.49-54, 1997
- 5) Kawamura M, Fujimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T : Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 31 : 991-996, 1998
- 6) Iseki K, Fukiyama K : Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1808-1813, 2000
- 7) Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, Kumai Y, Tsuchimochi H, Ibayashi S, Iida M : Stroke in patients on maintenance hemodialysis : a 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis* 45 : 1058-1066, 2005
- 8) National institute of neurological disorders and stroke : Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 9) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2009, 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 他編, 協和企画, 東京, 2009
- 10) 南雲清美, 河村 満 : 慢性透析患者における脳梗塞—発症時間と病態機序. *日本神経救急学会雑誌* 18 : 17-19, 2005
- 11) Ishida I, Hirakata H, Sugimori H, Omae T, Hirakata E, Ibayashi S, Kubo M, Fujishima M : Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 34 : 1096-1104, 1999
- 12) Rose JC, Mayer SA : Optimizing blood pressure in neurological emergencies. *Neurocrit Care* 1 : 287-299, 2004
- 13) ISLS コースガイドブック編集委員会. 日本救急医学会, 日本神経救急医学会 : ISLS コースガイドブック—脳卒中初期診療のために. へるす出版, 東京, 2006
- 14) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007 年度合同研究班報告). 脳血管障害, 腎機能障害, 末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン. *Circ J* 72 : 1465-1518, 2008
- 15) Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, Mancia G, Neal B, Whitworth J, Zanchetti A : International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH) : statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 21 : 665-672, 2003
- 16) Hudetz AG, Conger KA, Eke A, Halsey JH Jr : A mathematical model of the intracerebral steal phenomenon in regional and focal ischaemia. *Neurol Res* 15 : 117-127, 1993
- 17) Osaki Y, Matsubayashi K, Yamasaki M, Okumiya K, Yoshimura K, Yoshimura K, Hamashige N, Doi Y : Post-stroke hypertension correlates with neurologic recovery in patients with acute ischemic stroke. *Hypertens Res* 21 : 169-173, 1998
- 18) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009, pp.58-49, ライフサイエンス出版, 東京, 2009

- 19) Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijedicks EF : American Heart Association ; American Stroke Association Stroke Council ; Clinical Cardiology Council ; Cardiovascular Radiology and Intervention Council ; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 38:1655-1711, 2007
- 20) Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S : Glycerol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000
- 21) Bereczki D, Liu M, Prado GF, Fekete I : Cochrane report : A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 31 : 2719-2722, 2000
- 22) 高橋良知, 宮嶋裕明 : 各臓器における新たな薬物—神経疾患. *臨牀透析* 22 : 51-58, 2006
- 23) 平田純生 : 腎不全と薬の使い方 Q & A, じほう, 東京, 2005
- 24) 平田純生, 和泉 智, 古久保拓 : 透析患者への投薬ガイドブック, じほう, 東京, 2009
- 25) 大友英一, 香沢尚之, 小暮久也 : 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性. プラセボを対象とした多施設二重盲検試験. *臨床医薬* 7 : 353-388, 1991
- 26) 豊田一則 : 維持透析患者の脳梗塞急性期治療—抗血栓療法の有効性. *血管医学* 5 : 293-298, 2004
- 27) The International Stroke Trial Collaborative Group. a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349 : 1569-1581, 1997
- 28) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 7 : 349 : 1641-1649, 1997
- 29) Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC : Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008
- 30) Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK : Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 1999
- 31) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法指針部会. rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法適正治療指針. *脳卒中* 27 : 327-354, 2005
- 32) 豊田一則 : 維持血液透析患者における脳梗塞急性期のエダラボン治療. *Geriatr Med* 41 : 673-679, 2003
- 33) Buur T, Larsson R, Berglund U, Donat F, Tronquet C : Pharmacokinetics and effect of ticlopidine on platelet aggregation in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 37 : 108-115, 1997
- 34) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 : 492-501, 1999
- 35) Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, Sloman G : Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J* 131 : 1137-1144, 1996
- 36) Fabbian F, Catalano C, Lambertini D, Tarroni G, Bordin V, Squerzanti R, Gilli P, Di Landro D, Cavagna R : Clinical characteristics associated to atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 54 : 234-239, 2000
- 37) Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, García-Cortés MJ, Lozano C, Guzmán M, Gil JM, Borrego MJ, Pérez V : Influence of atrial fibrillation on the morbidity-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J* 140 : 886-890, 2000
- 38) Atar I, Konaş D, Açikel S, Kùlah E, Atar A, Bozbaş H, Gülmez O, Sezer S, Yildirim A, Ozdemir N, Müderrisoğlu H, Ozin B : Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol* 106 : 47-51, 2006
- 39) Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY : Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States : risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol* 4 : 1-14, 2003
- 40) Vázquez-Ruiz de Castroviejoa E, Sánchez-Perales C, Lozano-Cabezas C, García-Cortés MJ, Guzmán-Herrera M, Borrego-Utiel F, López-López J, Pérez-Bañasco V : Incidence of atrial fibrillation in hemodialysis patients. A prospective long-term follow-up study. *Rev Esp Cardiol* 59 : 779-784, 2006
- 41) Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, Acquistapace I, Stella A, Bonforte G, DeVecchi A, DeCristofaro V, Buccianti G, Vincenti A : Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46 : 897-902, 2005
- 42) To AC, Yehia M, Collins JF : Atrial fibrillation in haemodialysis patients : do the guidelines for anticoagulation apply? *Nephrology* 12 : 441-447, 2007
- 43) Genovesi S, Vincenti A, Rossi E, Pogliani D, Acquista-

- pace I, Stella A, Valsecchi MG : Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 51 : 255-262, 2008
- 44) Sánchez-Perales C, Vázquez E, García-Cortés MJ, Borrego J, Polaina M, Gutiérrez CP, Lozano C, Liébana A : Ischaemic stroke in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 25 : 3343-3348, 2010
- 45) Wiesholzer M, Harm F, Tomasec G, Barbieri G, Putz D, Balcke P : Incidence of stroke among chronic hemodialysis patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Nephrol* 21 : 35-39, 2001
- 46) Vázquez E, Sánchez-Perales C, García-Cortés MJ, Borrego F, Lozano C, Guzmán M, Gil JM, Liébana A, Pérez P, Borrego MJ, Pérez V : Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J Cardiol* 87 : 135-139, 2003
- 47) Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM : Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients : a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 50 : 433-440, 2007
- 48) Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM : Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 20 : 872-881, 2009
- 49) Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM : Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 20 : 2223-2233, 2009
- 50) NASCET Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 325 : 445-453, 1991
- 51) Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ : Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion : results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *J Neurosurg* 83 : 778-782, 1995
- 52) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis : final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351 : 1379-1387, 1998
- 53) Cina CS, Clase CM, Haynes BR : Refining the indications for carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis : A systematic review. *J Vasc Surg* 30 : 606-617, 1999
- 54) Sternbergh WC 3rd, Garrard CL, Gonze MD, Manord JD, Bowen JC, Money SR : Carotid endarterectomy in patients with significant renal dysfunction. *J Vasc Surg* 29 : 672-677, 1999
- 55) Tarakji A, McConaughy A, Nicholas GG : The risk of carotid endarterectomy in patients with chronic renal insufficiency. *Curr Surg* 63 : 326-329, 2006
- 56) Mathew A, Devereaux PJ, O'Hare A, Tonelli M, Thiessen-Philbrook H, Nevis IF, Iansavichus AV, Garg AX : Chronic kidney disease and postoperative mortality : a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 73 : 1069-1081, 2008
- 57) Mathew A, Eliasziw M, Devereaux PJ, Merino JG, Barnett HJ, Garg AX : North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Carotid endarterectomy benefits patients with CKD and symptomatic high-grade stenosis. *J Am Soc Nephrol* 21 : 145-152, 2010
- 58) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K : Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351 : 1493-1501, 2004
- 59) Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE : SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 358 : 1572-1579, 2008
- 60) Saw J, Gurm HS, Fathi RB, Bhatt DL, Abou-Chebl A, Bajzer C, Yadav JS : Effect of chronic kidney disease on outcomes after carotid artery stenting. *Am J Cardiol* 94 : 1093-1096, 2004
- 61) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T : The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24 : 1844-1849, 1993
- 62) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH, Teredesai P : "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54 : 561-569, 1998
- 63) Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B : PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke : the PROGRESS trial. *J Hypertens* 24 : 1201-1208, 2006
- 64) Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, Wasse H, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO : Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14 : 2623-2631, 2003

第 8 章 末梢動脈疾患

(ステートメント)

1. 透析患者は糖尿病の有無にかかわらず PAD の独立した危険因子となる (B).
2. PAD 患者では同時に心血管障害の評価を行うことを推奨する (1B).
3. 透析患者では膝関節以下の末梢で、高度の石灰化病変を伴う頻度が高い (B) が、症状が乏しく、早期発見に努めることが重要である (オピニオン).
4. 足関節一上腕収縮期血圧比 (ankle-brachial systolic pressure index : ABI) を少なくとも年 1 回測定することを推奨する (1C).
5. 治療では虚血の病態について十分に評価することが重要である (1B).

解 説

末梢動脈疾患 PAD (peripheral arterial disease : PAD) は、下肢の閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans : ASO) と閉塞性血栓血管炎 (Burger 病, thromboangitis obliterans : TAO) に分けられるが、ASO の頻度が圧倒的に高く、狭義には ASO をさすことが多い。また、慢性に経過する ASO が多く、本項では慢性下肢 ASO を対象とする。

1. 疫学

1) 発症頻度

慢性腎臓病は PAD の独立した危険因子と位置づけられ、糖尿病の有無にかかわらず GFR 30 mL/分/1.73 m²未満では注意すべきである。しかしながら、症状が乏しく進行も早いことから重症虚血肢 (Critical Limb Ischemia : CLI) で発見され、治療抵抗性となることが多い。また、病変は膝関節以下の末梢で、高度の石灰化病変を伴う例が多い。

慢性腎臓病患者における PAD の有病率についての大規模調査は少ない。2004 年、O'Hare ら¹¹⁾は、非透析の慢性腎臓病患者で PAD の有病率を調査した。彼らは、冠動脈疾患を有する閉経後女性 2,763 人で 8 年間にわたって前向きに追跡調査し、新規 PAD 発症率 (下肢切断, 下肢動脈形成術, 下肢動脈バイパス術) が、クレアチニンクリアランス (Ccr) 30 mL/分/1.73 m²未満では 2.73% で、Ccr 60 mL/分/1.73 m²以上の 0.55% とくらべて有意に高く、Ccr 60 mL/分/1.73 m²以上の患者群と対比した場合の PAD 発症ハザード比は 3.24 であったこと、腎機能障害が新規の PAD 発

症の独立した危険因子であったことを報告した。

透析患者についての成績では、単一施設で新規に血液透析に導入した患者 322 名を評価した Koch らの検討¹⁰⁾では、血管造影検査で有意狭窄がみられるか、あるいは下肢潰瘍・壊死病変がある CLI 患者は、透析導入期には 322 名中 34 名 (10.5%)、5 年間の追跡調査では、導入時に病変がなかった 288 名中 25 名 (8.9%) で CLI をあらたに発症した。日本人を対象とした成績では、Okamoto ら^{9,12)}が、維持血液透析患者 140 名 (年齢 67.4±10.2 (SD) 歳, 透析期間 7.1±4.7 年) で、ABI および皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure : SPP) を用いて横断的に検討した結果、ABI 0.9 未満を 16.7%, SPP 50 mmHg 未満を 41.4% の下肢に認め、SPP の診断感度・特異度から血液透析患者の 37.2% で PAD を有し、その約半数が無症状であったことを報告した。

以上のように、透析患者の PAD 罹患率は一般人口と比較し高い¹⁾。臨床症状による PAD 頻度は 15~23% でみられ^{2~4)} (表 1), ABI を用いた検討では、ABI <0.9 を PAD の基準とした場合、欧米で 33.0~38.3%^{5~7)}, わが国では 16.6~16.7% であった^{8,9)} (表 2)。

2) 透析患者における危険因子

O'Hare らは高齢、男性、糖尿病、喫煙など、非透析患者と同様の古典的危険因子とともに、冠動脈疾患は透析患者の PAD 発症を 2.85 倍高め、糖尿病透析患者は非糖尿病患者よりも 4.18 倍高い。透析期間、低栄養と発症率は正相関し、透析前拡張期血圧や PTH レベルと負の相関関係を認め、血液透析導入患者および維持透析患者、それぞれで、PAD の発症因子を検討し、導入期と維持期で差はなかったと報告した²²⁾。

表 1 透析患者の PAD 有病率

著者	患者数 (人)	対象	PAD 頻度 (%)
USRDS (2000) ²⁾	35,438	透析導入患者	15.0
Webb, et al (1993) ³⁾	325	維持透析患者	19.0
Hemo study (2000) ⁴⁾	936	維持透析患者	23.0

PAD の診断：PAD の既往 (切断/血行再建), 歩行時疼痛, 安静時疼痛, 潰瘍/壊疽

表 2 ABI でみた場合の血液透析患者の PAD 罹患率

著者	患者数 (人)	対象	ABI<0.9 の患者 (%)
Fishbane, et al (1996) ⁵⁾	132	米国	35.0
Al Zahrani, et al (1997) ⁶⁾	60	サウジアラビア	38.3
Testa, et al (1998) ⁷⁾	226	フランス	33.0
Ono, et al (2000) ⁸⁾	774	日本	16.6
Okamoto, et al (2006) ⁹⁾	140	日本	16.7

2. 診断

1) PAD の診断

(1) 足の観察 (視診・触診)

視診や触診による評価は最も基本的な診断手技である。しかし、足背動脈や後脛骨動脈の拍動が触知できたとしても PAD は否定できないことを忘れてはならない。理学的診断法の中で Ratschow の下肢挙上ストレス試験は有用である¹³⁾。本検査では、患者をベッド上で臥位とし、両下肢を屈曲させ、足底が白くなるまで足関節を 20~40 回回転させる。その後、直ちに座位にして両下肢を下垂させ、約 2 分後の足背の色の変化をみる。病変側はいつまでも皮膚に赤みがささないことで虚血ありと診断する (図 1)。

(2) 足関節—上腕収縮期血圧比 (ankle-brachial systolic pressure index : ABI)

ABI は最も重要なスクリーニング検査である。透析患者では症状の有無にかかわらず ABI を年 1 回測定することを推奨する。しかし、透析患者では血管石灰化が高度で、末梢病変が多く、非透析例の基準をそのまま当てはめることは問題であり、透析患者の診断基準の作成が必要である。

通常、ABI は左右で測定し、上腕の収縮期血圧の高い方の値に対して左右それぞれの後脛骨動脈か足背動脈の収縮期血圧の高い方の値との比で求める。透析患者の上腕値は非シャント側で測定する。ABI 1.3 以上は石灰化病変の可能性を示唆する。非透析患者において、血管造影と対比した検討では、ABI 0.9 未満では

特異度 100%、最大 95% の感度と報告された¹³⁾。透析患者では、MDCT 所見と対比させた結果、ABI 0.9 未満でも特異度は 100% であるが感度は 29% と、かなり低かったことが報告された^{9,12)}。すなわち、透析患者では、ABI の正常範囲が 1.02~1.42 と右に変位している可能性がある指摘され^{9,12)}、ABI 0.9 未満では PAD は確実と考えられる。

そのほかの検査法としては、皮膚毛細血管還流圧 (skin perfusion pressure : SPP)、足趾上腕血圧比 (toe-brachial pressure index : TBI)、経皮酸素分圧 (transcutaneous PO₂ : tcPO₂) などの皮膚微小循環の生理検査法があり、末梢組織の虚血評価に有効であると報告されている (表 3)¹²⁾。Castronuovo ら¹⁴⁾ が報告した SPP は、レーザーを用いて毛細血管レベルでの赤血球の流入を測定する評価法で、健常人では 79±14 (SD) mmHg である。形態学的な診断法として、血管エコーを用いた血流波形の描出、マルチスライス CT (multidetector-row CT : MDCT) や MRI も有用であるが、局在診断には血管造影が重要となる。この場合、特に足関節まで十分に描出することが必要である。

(3) PAD の重症度分類

PAD の重症度は Fontaine 分類によって判定する (表 4)。透析患者では骨関節障害などを有し歩行距離の判定が困難な場合が多いので間歇性跛行の評価が困難となることに留意する必要がある。CLI とは Fontaine 分類の III/IV 度をいう。

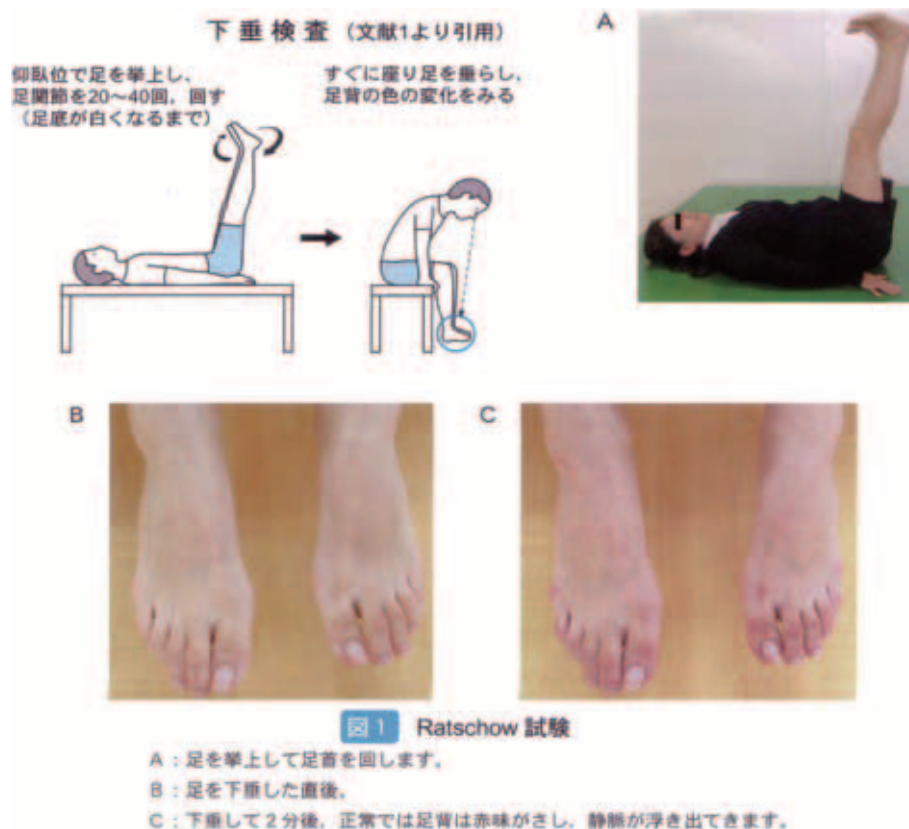


図1 透析患者の末梢動脈疾患とフットケア (医薬ジャーナルより引用)

表3 Fontaine 分類

分類	臨床所見
I	無症状
II	間歇性跛行
II a	200 m 以上で出現
II b	200 m 以下で出現
III	安静時疼痛
IV	潰瘍・壊死

表4 皮膚末梢組織の虚血評価検査のカットオフ値、感度、特異度

検査	カットオフ値	感度	特異度
ABI	0.9	29.9	100
TBI	0.6	45.2	100
tcPO ₂	50	61.1	70.0
SPP	50	78.6	91.6

3. 治療

1) 一般的な治療

すべての治療の基本となるのは、爪・皮膚のケア、足浴、禁煙、運動療法などの一般的な治療法である。また、CLI でなければ治療はフットケア、薬物療法、運動療法から開始し、改善傾向が明らかでなく、増悪するようであれば血管造影などで虚血を評価して治療段階をあげていく。運動療法は、非透析患者では1週間3回、1回30~45分、12週間で有効であったことが報告されている^{26~28)}。禁煙の指導は特に重要である^{24,25)}。足の状態を継続的に観察し、虚血と感染の有無を評価することが重要である。創傷に対しては適切

なデブリドマンやドレッシング技術で対処することが重要である。これらの保存的治療で救肢を心がけることは重要であるが、切断の時期を逃して生命予後を悪化させることがないように注意しなければならない。しかしながら、透析患者では下肢切断術後の生命予後は極めて不良で、切断部位の軽減など慎重に検討しなければならない。

2) 薬物療法

わが国で抗血小板薬として保険適応となっているのは、シロスタゾール、サルボグレラート、ベラプロスト、チクロピジン、エイコサペンタン酸、ユベラニコチネートがある。いずれも非透析患者で得られた成績をもとに認可された。シロスタゾールの経口投与

(50~100 mg 1 日 2 回) は、症状および歩行距離の改善、間歇性跛行に有効であると報告されている²⁹⁻³¹⁾。しかしうっ血性心不全には禁忌であり、透析患者では注意を要する。ペラプロスト (PGL₂誘導体) は、一定運動負荷による歩行距離に改善を認めたという RCT が存在する³²⁾。チクロピジンは肝障害や TTP などの副作用が危惧されるが、有効とした RCT が存在する^{33,34)}。メタ解析によると、CLI の患者に対するプロスタグランディン E₁ の血管内投与は、潰瘍治療と疼痛緩和に有効であったと報告されているが³⁵⁾、透析患者についての報告ではない。HD 中のプロスタグランディン投与は血圧低下に注意をしながら行う。終了時投与は透析終了後の血圧低下をきたす可能性も高く注意を要する。

3) 透析医向け

治療は、救肢、生命予後および生活の質を総合的に考慮して進めることになる。また、創傷治療を行う形成外科、皮膚科、血管外科などとの連携体制や、単一の施設で困難な場合には、地域的な集学的治療連携体制を利用することが望ましい。

治療効果の判定には、TASC (TransAtlantic Inter-Society Consensus) のガイドラインが有用であるが²³⁾、トレッドミルによる勾配 12% で時速 3.5 km/時 (わが国では 2.4 km/時) の判定基準は、透析患者では骨関節障害などの合併症により達成が困難な場合が多いので実際的ではなく、透析患者を対象として判定基準が必要である。

CLI では、できるだけ早期の血行再建術が必要であるが、その適応や、外科的治療か血管内治療の選択は、心血管系合併症、病変部位、病変長、病変分布、狭窄か、閉塞か (TASC 分類)²³⁾ などにより、救肢、生命予後および生活の質に配慮して総合的に判断されることになり、主として専門医に委ねられる。

4) PAD 専門医向け

治療の概要 (適応、血管内治療、血行再建術など) については非透析患者と同様に取り扱って問題はない。概ね以下のような原則があろう。

(1) 腸骨動脈病変は血管内治療 (primary stenting) を第一選択とする²³⁾。

(2) 大腿~膝窩動脈領域は病変長 15 cm 未満の TASC A, B 病変は血管内治療を第一選択とする。長区域閉塞性病変や複雑性病変では外科的治療を第一選択とするが、改訂 TASC II では、内膜下再疎通法による内膜下血管形成術などの手技が開発され、長区域完全閉塞性病変でも血管内治療の適応となりうると記載された²³⁾。

(3) CLI の場合、膝下動脈の限局性病変では血管内治療を考慮する。一方、慢性長区域病変や閉塞性病変では外科的治療を考慮するが、手術の高リスク患者では血管内治療を考慮する。

(4) 創傷に感染を合併している CLI 症例では、感染症治療とともに、何らかの血行改善の治療を考慮しなければならない。

(5) 血管内治療あるいは外科的治療による血行再建術を行った場合、アジュバンド薬物治療としての抗血小板薬投与を継続して行うべきである^{23,36)}。また、LDL アフェレーシスなどその他の治療の併用も考慮される。

PAD、特に、高度の間歇性跛行や CLI を有する患者では、血行再建術を考慮する。血行再建術の適応と治療戦略は病変部位により異なり、腸骨動脈領域では血管内治療の有用性が確立している一方で、大腿~膝窩動脈領域、膝下領域の動脈においても TASC 分類により血行再建術の選択基準が示されている。しかし、CLI の血行再建術の治療方針に関しては、透析患者での報告は少なくエビデンスが不足している。膝下領域の動脈における血行再建の治療方針については最新のガイドラインでも明文化されていない。唯一の CLI の治療の比較検討試験である BASIL trial³⁷⁾ では、開存率と生存率は血管内治療と外科的血管再建で成績は同等であったが、膝下領域の動脈病変に限定した比較検討試験ではない。

透析患者の PAD に対する血管内治療については、Aulivola ら³⁸⁾、Brosi ら³⁹⁾、Graziani ら⁴⁰⁾ の報告がある。このうち、Aulivola ら³⁸⁾、Brosi³⁹⁾ らは、膝下領域の動脈病変への治療成績について、初期成功率は 92~97% で、30 日死亡率は 6.3~10%、1 年救肢率 53~73%、1 年生存率 80~94% で、PTA は透析患者における PAD 治療として有用であると報告した。Brosi ら³⁹⁾ は、PTA 後の開存率を報告したが、膝下領域の動脈では 3 か月で 17%、1 年で 11% と不良であった。ただし、1 年救肢率は 73% と良好で、PTA によって血流が改善しているうちに潰瘍や壊死が改善できれば、その後再開塞しても必ずしも下肢切断を必要としない可能性が生じると示唆した。

透析患者 CLI に対する外科的血管再建術では術後 30 日以内の死亡率が高く、Kimura ら⁴¹⁾、Georgopoulos ら⁴²⁾ は、ともに 18% と報告した。死因としては急性心筋梗塞や心不全などの心臓関連死が多く^{43,44)}、外科的血管再建術に際しては心合併症について術前に十分に評価することが重要である。外科的血管再建術症例における開存率は 1 年で 62~85%、2 年後で 56~

81%と、比較的良好な成績が報告されている。救肢率は、1年で56~77%、2年で50~71%、生存率は1年で39~73%、2年で33~65%と報告されている^{41,44,45}。

透析患者PADについて、PTAと外科的血行再建とを比較した報告は少ないが、Jaarら⁴⁶は、800例の透析患者での治療成績（PTA292例、外科的血行再建術508例）を比較検討した結果、30日死亡率、2年生存率はPTA、外科的血行再建術で、それぞれ、7.5%対12.6%、57%対37%で、肢切断率は、外科的血行再建術で22.6/100患者・年、PTAで5.7/100患者・年で、前者での肢切断率がPTAの4倍と高く、死亡率も外科的血行再建術群で高かった。しかし、この報告は後ろ向きの検討で、外科的血行再建術群の方が重症であった可能性は否定できない。

5) その他の治療法

救肢をめざす血管内治療や外科的血行再建術の補助的治療法として、これらの治療法での効果が十分でないと判断された場合にLDLアフェレーシス、高気圧酸素療法などが適応となる。LDLアフェレーシスは脂質代謝異常例で適応があり、その作用機序としてLDL除去とは直接関係はないと認識され⁴⁷、血管拡張作用、レオロジック的改善、抗炎症作用などが報告されている。LDLアフェレーシスは比較的早期の例で有効例が多い⁴⁷。ACE阻害剤は使用膜と反応しブラディキニン生成を亢進してショックを惹起する可能性があるため、適用7~14日以上前に休薬しなければならない。また、フィブリノーゲンなど凝固因子も低下するので、眼底出血などに注意する。高気圧酸素療法（hyperbaric oxygen therapy：HBO）は、難治性潰瘍を有するPAD患者に適用される。糖尿病患者での有効性が報告されているが^{48,49}、透析患者での報告はない。HBOの効果発現機序は、組織への酸素供給の増加、抗菌作用（白血球殺菌能の改善）、血管新生作用などを介する下肢虚血改善効果と考えられている。炭酸泉浴が有効であるとの報告がある。一定以上（1,200 ppm）のCO₂濃度の温浴は血流改善に役立つといわれる⁵⁰。

そのほか、十分な疼痛緩和ケア、マッサージ（皮膚保湿剤を使用したマッサージ）を行うことが必要である。透析中の安静は非常な苦痛を与え、透析に伴う血圧変動や血流量に関連して生じる下肢虚血に伴う症状の増悪にも注意を要する。また、たとえ切断にいたっても非切断肢についての十分な観察・予防・治療を継続することが重要である。

4. 予後

1) 四肢切断と予後

血行再建治療を行ってもその後100人年あたり16件の下肢切断がある²。2000年の日本透析医学会の統計調査では、わが国の透析患者100人・年あたりの四肢切断率は0.62人、米国のそれは4.3人と非常に高い¹。一方、わが国で、下肢切断をうけている透析患者の比率は、2000年末で1.6%であったのが、2003年末で2.2%、2005年末統計では2.6%（183,492人中4,755人）と年々増加し、患者の70%は糖尿病透析患者である¹⁹。

透析患者の下肢切断後の生命予後は非常に不良で^{20,21}、在院死亡率が高い²⁰。Dossaら²⁰は、下肢切断術後の在院死亡率は、非透析患者が7%で、透析患者では24%と極めて高いと報告した。特に、膝上での下肢大切断術後の在院死亡率は約40%と非常に高率であった。下肢切断術後の2年生存率は、非透析患者で79%、透析患者では27%と著明に不良であった。Aulivolaら²¹は、下肢大切断術後の1年および5年生存率を検討し、非透析患者の75.4%、42.2%とくらべ、透析患者では、それぞれ、51.9%、14.4%と報告し、透析患者におけるPADでの下肢切断後（特に大切断後）の生命予後は極めて不良である。

2) 生命予後

PADを有する透析患者は、入院率¹⁵、死亡リスク^{5,7,10}が高く、透析導入後6か月以内の死亡¹⁶、急性心筋梗塞後の死亡が多い¹⁷と報告されている。

ABIと生命予後の関連については、ABIが1.1~1.3未満に比べ、0.9未満や1.3以上は、それぞれ、7.09倍、2.20倍の全死亡リスクがあり、心血管障害による死亡についても、0.9未満は10.6倍、1.3以上は3.1倍の有意にリスクが高い¹⁸。

文献

- 1) O'Hare AM, Johansen K : Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2838-2847, 2001
- 2) United States Renal Data System : Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Division of Kidney, Urologic, and Hematologic Diseases, pp 339-348, 2000
- 3) Webb AT, Franks PJ, Reaveley DA, Greenhalgh RM, Brown EA : Prevalence of intermittent claudication and risk factors for its development in patients on

- renal replacement therapy. *Eur J Vasc Surg* 7 : 523-527, 1993
- 4) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS : Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58 : 353-362, 2000
 - 5) Fishbane S, Youn S, Flaster E, Adam G, Maesaka JK : Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27 : 668-672, 1996
 - 6) Al Zahrani HA, Al Bar HM, Bahnassi A, Abdulaal AA : The distribution of peripheral arterial disease in a defined population of elderly high-risk Saudi patients. *Int Angiol* 16 : 123-128, 1997
 - 7) Testa A, Ottavio JN : Ankle-arm blood pressure index (AABPI) in hemodialysis patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 91 : 963-965, 1998
 - 8) Ono K, Yano S, Nojima Y : Ankle-arm blood pressure index as a marker of atherosclerosis in hemodialysis patients [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 11 : A1535, 2000
 - 9) Okamoto K, Oka M, Maesato K, Ikee R, Mano T, Moriya H, Ohtake T, Kobayashi S : Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis : Comparison with the findings of multi-detector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis* 48 : 269-276, 2006
 - 10) Koch M, Trapp R, Kulas W, Grabensee B : Critical limb ischemia as a main cause of death in patients with end-stage renal disease : a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 2547-2552, 2004
 - 11) O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG : Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease : Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 15 : 1046-1051, 2004
 - 12) 岡本好司, 岡真知子, 真柴里恭子, 真野 勉, 池江亮太, 守矢英和, 大竹剛靖, 小林修三 : 透析患者における下肢閉塞性動脈硬化症～無侵襲診断法について. *脈管学* 46 : 829-835, 2006
 - 13) Bernstein EF, Fronek A : Current status of noninvasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am* 62 : 473-487, 1982
 - 14) Castronuovo JJ Jr, Adera HM, Smiell JM, Price RM : Skin perfusion pressure measurement is valuable in the diagnosis of critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 26 : 629-637, 1997
 - 15) Rocco MV, Soucie JM, Reboussin DM, McClellan WM : Risk factors for hospital utilization in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7 : 889-896, 1996
 - 16) Barrett BJ, Parfrey PS, Morgan J, Barré P, Fine A, Goldstein MB, Handa SP, Jindal KK, Kjellstrand CM, Levin A, Mandin H, Muirhead N, Richardson RM : Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 29 : 214-222, 1997
 - 17) Chertow GM, Normand SL, Silva LR, McNeil BJ : Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease : results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis* 35 : 1044-1051, 2000
 - 18) Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, Yano S, Kawada T, Nojima Y : Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14 : 1591-1598, 2003
 - 19) 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況 (2005年12月31日現在). *透析会誌* 40 : 1-30, 2007
 - 20) Dossa CD, Shepard AD, Amos AM, Kupin WL, Reddy DJ, Elliott JP, Wilczwski JM, Ernst CB : Results of lower extremity in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 20 : 14-19, 1994
 - 21) Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, Sheahan MG, Veraldi JR, Skillman JJ, Campbell DR, Scovell SD, LoGerfo FW, Pomposelli FB Jr. : Major lower extremity amputation. *Arch Surg* 139 : 395-399, 2004
 - 22) O'Hare AM, Hsu CY, Bacchetti P, Johansen KL : Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 13 : 497-503, 2002
 - 23) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Rutherford RB ; TASC II Working Group. : Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 26 : 81-157, 2007
 - 24) Law M, Tang JL : An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med* 155 : 1933-1941, 1995
 - 25) Olin JW : Thromboangitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 343 : 864-869, 2000
 - 26) Regensteiner JG : Exercise in the treatment of claudication : assessment and treatment of functional impairment. *Vasc Med* 2 : 238-242, 1997
 - 27) Gardner AW, Poehlman ET : Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain : A meta-analysis. *JAMA* 274 : 975-980, 1995
 - 28) Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG : Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 90 : 1866-1874, 1994
 - 29) Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. : Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication : results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circula-*

- tion 98 : 678-686, 1998
- 30) Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, Forbes WP : Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 27 : 267-274, 1998
 - 31) Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Standness DE Jr, Bortey EB, Forbes WP : A new pharmacological treatment for intermittent claudication : results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 159 : 2041-2050, 1999
 - 32) Lièvre M, Morand S, Besse B, Fiessinger JN, Boissel JP : Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I (2) analogue, for intermittent claudication : a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. Circulation* 102 : 426-431, 2000
 - 33) Balsano F, Coccheri S, Libretti A, Nenci GG, Catalano M, Fortunato G, Grasselli S, Violi F, Hellemans H, Vanhove P : Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication : a 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* 114 : 84-91, 1998
 - 34) Arcan JC, Blanchard J, Boissel JP, Destors JM, Panak E : Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology* 39 : 802-811, 1988
 - 35) Creutzig A, Lehmacher W, Elze M : Meta-analysis of randomized controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stage III and IV. *Vasa* 33 : 137-144, 2004
 - 36) Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Yamada S, Yasuda Y, Yuzawa T, Maruyama S, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T : Cilostazol improves long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in hemodialysis patients with peripheral artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1034-1040, 2008
 - 37) Adam DJ, Beard JD, Cleveland T : Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (BASIL) : multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 365 : 1925-1934, 2005
 - 38) Aulivola B, Gargiulo M, Bessoni M, Rumolo A, Stella A : Infrapopliteal angioplasty for limb salvage in the setting of renal failure : do results justify its use? *Ann Vasc Surg* 19 : 762-768, 2005
 - 39) Brosi P, Baumgartner I, Silvestro A, Do DD, Mahler F, Triller J, Diehm N : Below-the-knee angioplasty in patients with end-stage renal disease. *J Endovasc Ther* 12 : 704-713, 2005
 - 40) Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Alicandri A, Parrinello G, Manganoni A : Percutaneous transluminal angioplasty is feasible and effective in patients on chronic dialysis with severe peripheral artery disease. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 1144-1149, 2007
 - 41) Kimura H, Miyata T, Sato O, Furuya T, Iyori K, Shigematsu H : Infringuinal arterial reconstruction for limb salvage in patients with end-stage renal disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25 : 29-34, 2003
 - 42) Georgopoulos S, Filis K, Vourliotakis G, Bakoyannis C, Papapetrou A, Klonaris C, Papalambros E, Bastounis E : Lower extremity bypass procedures in diabetic patients with end-stage renal disease : is it worthwhile? *Nephron Clin Pract* 99 : 37-41, 2005
 - 43) Whittemore AD, Donaldson MC, Mannick JA : Infringuinal reconstruction for patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 17 : 32-39, discussion 39-41, 1993
 - 44) 山村光弘, 宮本裕治, 向井資正, 田中宏衛, 良本政章, 吉岡良晃, 鍛冶正範 : 慢性血液透析症例の閉塞性動脈硬化症に対する下肢血行再建術後成績. *日血外会誌* 14 : 99-103, 2005
 - 45) Albers M, Romiti M, Braganca Pereira CA, Fonseca RL, da Silva Júnior M : A meta-analysis of infringuinal arterial reconstruction in patients with end-stage renal disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 22 : 294-300, 2001
 - 46) Jaar BG, Astor BC, Berns JS, Powe NR : Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 65 : 613-620, 2004
 - 47) Kobayashi S : Applications of LDL-apheresis in Nephrology. *Clin Exp Nephrol* 12 : 9-15, 2008
 - 48) Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A : Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 19 : 1338-1343, 1996
 - 49) Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT : The role of hyperbaric oxygen therapy in ischemic diabetic lower extremity ulcers : a double-blind randomized-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25 : 513-518, 2003
 - 50) Toriyama T, Kumada Y, Matsubara T, Murata A, Ogino A, Hayashi H, Nakashima H, Takahashi H, Matsuo H, Kawahara H : Effect of artificial carbon dioxide foot bathing on critical limb ischemia (Fontaine IV) in peripheral arterial disease patients. *Int Angiol* 21 : 367-373, 2002

第9章 透析患者における循環器系薬剤の使用

(ステートメント)

1. 透析患者では腎排泄性薬物は、その排泄が遅延して血中濃度が上昇し、中毒性副作用が発現しやすい(A)。よって、可能な限り肝代謝性薬物を選択すべきである(オピニオン)。
2. 腎排泄性薬物を投与する場合は、腎機能と薬物の尿中排泄率を考慮し、適切に減量した用量設定を行い、定期的に副作用をモニターする(1A)。
3. 禁忌の薬剤を投与せざるを得ない場合がある。その際は、その有益性が副作用の危険性よりも高いと予測される場合を除いて投与すべきではない(1A)。
4. MRI のガドリニウム造影剤は Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) を惹起する可能性があり、透析患者では使用すべきではない(1C)。

解 説

薬物の有効かつ安全な投与を考える上で、薬物の血中濃度が変動する最大要因となる薬物動態(吸収、体内分布、代謝、排泄)を理解することが重要である。透析患者では、腎排泄低下があり、薬剤の吸収、分布、代謝も影響される可能性が高く、血中濃度が上昇して中毒性副作用が発現しやすい。よって、使用する薬剤の尿中活性体(多くは未変化体)排泄率、総クリアランス、生物学的利用率(bioavailability)、蛋白結合率、分布容積、薬物の透析性を考慮して投与量を調節し、可能であれば主として肝代謝で、その代謝産物に活性がない薬剤を使用すべきである(表1)。

ステートメント1で「可能な限り肝代謝性薬物を選択すべきである」と記載したが、肝代謝性薬物はもともと代謝酵素の遺伝子多型、肝・小腸の代謝酵素発現量の個人差などにより、同用量を投与しても数倍～100倍以上の血中濃度の個人差が大きいのが問題となる。一方、腎排泄性薬物では、腎機能がほぼ等しく廃絶した透析患者に尿中活性体排泄率に応じて減量し、もちろん体重や筋肉量なども考慮して投与する場合、一定の投与方法で、ほぼ同じ血中濃度になると考えられる。しかし、現状で、腎排泄性薬物を減量して使用することは、誤って常用量投与した場合に副作用などが生じる危険性が高く、その場合の医師の責任を考慮すると推奨することはできない。

以下、主な薬剤について、透析患者に使用する場合の注意点を概説する。

1. 抗不整脈薬

循環器系薬剤として最も問題となる。透析患者ではこれらの薬剤の排泄性と透析の影響によって、その血中濃度を至適に調節することは非常に困難である。The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)¹⁾でも示されたように、抗不整脈薬の安易な投与は、かえって予後を悪化させる可能性もあるので、薬剤投与の必要性を慎重に考慮すべきである。シベンゾリンは腎排泄性で透析患者には禁忌であり、腎不全患者に使用した場合には致死性不整脈や重篤な低血糖を惹起することがある²⁾。

透析患者の抗不整脈薬の使用で最も問題になるのは心房細動の治療である。非透析患者ではリズムコントロールとレートコントロールでは予後や脳梗塞の発症率に差がないことが報告されているが³⁾、透析施行によって血行動態が変化しやすい透析患者では、基本的にリズムコントロールは難しい。このことをふまえた上で抗不整脈薬を含めた薬剤の使用を考慮すべきである。ジギタリス製剤やアミオダロンなどの薬剤は分布容積が大きく、透析によって除去されにくいものの、その投与設定は非常に難しい。これらの薬剤は血中消失時間が長く、他の薬剤との相互作用も多いので特に注意が必要である。

抗不整脈薬の必要性がある場合は、使用開始時、透析患者の半減期の4～5倍の時間が経過して定常状態に到達したと考えられる時点で週1回の血中濃度測定と心電図検査を行い、安定後は、これらを月1回は監視すべきである。

表 1 抗不整脈薬の排泄経路, 透析性, 投与量 (Vaughan Williams 分類; 2011 年 3 月現在)

本表に示したデータは編集時点の添付文書や文献調査によって得られた情報を簡潔に収載している。そのため本データが普遍的ではない可能性があることに留意し、詳細は最新の添付文書や最新の文献情報を確認されたい。

	薬剤名		主要消失経路	透析性	通常常用量 (mg/day)	透析至適用量 (mg/day)
	一般名	商品名				
I a	アジマリン	アジマリン	肝	-	150-450	常用量
	キニジン	硫酸キニジン	肝 (腎 15-40%)	-	維持量: 200-600	常用量
	ジソピラミド	リスモダン	腎 50-60%	±	300	100-150
		リスモダン R			300	禁忌
		リスモダン P 静注			50-100 mg/回	100
	シベンゾリン	シベノール	腎 60% 肝 40%	-	300-450	禁忌
		シベノール静注			1 回 1.4 mg/kg	
ビルメノール	ピメノール	肝 (腎 17-31%)	-	200	100-150	
プロカインアミド	アミサリン	腎 50-60% (活性代謝物:80%)	+	750-2000	投与間隔を 4 倍に延長	
	アミサリン注			1 回 200-1000 mg 静注または 1 回 500 mg を 4-6 時間ごとに筋注		1 回 200-400 を 1 日 1-2 回
I b	アプリンジン	アスピノン	肝	-	40-60	常用量
		アスピノン静注用			1 回 100 mg まで	常用量
	メキシレチン	メキシチール	肝	±	300-450	常用量
メキシチール点滴静注		添付文書参照			常用量	
リドカイン	静注用キシロカイン	肝	-	1 回 50-100 mg, 300mg/hr まで	常用量	
I c	ビルジカイニド	サンリズムカプセル	腎 80%	±	150~225	25
		サンリズム注射液			最大用量 1.0 mg/kg	不明
	フレカイニド	タンボコール	肝 70% 腎 30%	-	100-200	50-100
タンボコール静注		1 回 1.0-2.0 mg/kg 1 日 150 mg まで			投与間隔を 2 倍に延長	
II	プロパフェノン	プロノン	肝	-	450	常用量
	アセプトロール	アセタノール	腎 36%	-	200-600	100-400
	アテノロール	テノミン	腎 90%	+	25-100	週 3 回透析後に 25
	アルプレノロール	レグレチン/スカジロール	不明	不明	75-150	不明
	アロチノロール	アルマール	肝	-	20-30	常用量
	エスモロール	プレビブロック注	肝 (腎 10%未満)	-	0.15 mg/kg/min	常用量
	オクスプレノロール	トラサコール	肝	不明	60-120	常用量
	カルテオロール	ミケラン	腎 60-70%	-	10-30	2.5-15
	ナドロール	ナディック	腎 90%	-	30-60	週 3 回透析後に 30-60
	ビソプロロール	メインテート	腎 50%	-	5	2.5
	ビンドロール	カルビステン	腎 35-54%	+	5-15	5-10
	ブフェトロール	アドビオール	不明	不明	15	不明
	プロプラノロール	インデラル	肝	-	30-120	常用量
	メトプロロール	セロケン/ロブレソール	肝	-	60-240	常用量
	ランジオロール	注射用オノアクト	肝 (腎 8.7%)	+	添付文書参照	常用量
III	アミオダロン	アンカロン	肝	-	導入期は 400, 維持期は 200	常用量
		アンカロン注			添付文書参照	
	ニフェカレント	シンビット静注用	肝 (腎 28-37%)	-	単回 0.3 mg/kg/5 min 維持 0.4 mg/kg/hr	単回 0.1 mg/kg/5 min 維持 0.15-0.2 mg/kg/hr
IV	ソタロール	ソタコール	腎 80%	+	80-320	禁忌
	ジルチアゼム	ヘルベッサ-注 10/50	肝	-	1 回 10 mg/約 3 分間	常用量
	ベプリジル	ベプリコール	肝	-	1 日 100-200 mg を分 1-2	常用量
	ベラパミル	ワソラン	肝	-	120-240	常用量 (非腎 CL 低下するため 1/2 に減量という報告もある)
ワソラン静注		必要に応じて 1 回 5 mg				
適応なし	ジゴキシン	ジゴシン	腎 75%	-	維持量 0.25-0.5	維持量 0.125 mg を週に 2-4 回
		ジゴシン注			維持量 0.25	維持量 0.1-0.125 mg を週に 2-4 回
	デスラノシド	ジギラノゲン注	腎 60%	-	維持量 1 日 1 回 0.2-0.3 mg	減量が必要だが不明
	メチルジゴキシン	ラニラビッド	腎 40% (活性代謝物 45%)	-	維持量 0.1-0.2	維持量 0.05 mg を週に 2-4 回
以下は不整脈に適応なし (ジルチアゼムで不整脈の適応があるのは注射薬 10 mg, 20 mg 製剤のみ, アデノシン 3 リン酸 2 Na にも適応はなく, β 遮断薬の一部にも不整脈に適応がないものがある)						
適応なし	アデノシン 3 リン酸 2 Na	アデホス-L コーワ注	各細胞	+ ?	静注: 1 回 5-40 を 1-2 回 点滴静注: 4-80	常用量
	アモスラロール	ローガン	肝 (腎 30%)	-	20-60	10-40
	カルベジロール	アーチスト	肝	-	2.5-20	常用量
	ジルチアゼム	ヘルベッサ錠	肝	-	90-180	常用量
		ヘルベッサ-R			100-200	
		ヘルベッサ注射用 250			1 回 10 mg/約 3 分間	
	セリプロロール	セレクトール	肝 (腎 10-20%)	不明	100-400	常用量
	チリソロール	セレカル	腎 50%	不明	10-30	5-15
	ニプラジロール	ハイバジールコーワ	肝	-	6-18	常用量
	ベタキソロール	ケルロング	腎 26-27%	-	5-20	2.5-15
	ペバントロール	カルパン	肝	不明	100-200	常用量
	ペンプトロール	ペータプレシン	肝	-	20-40	常用量
	ポビンドロール	サンドノーム	肝	+	1-2	常用量
	ラベタロール	トランデート	肝	-	150-450	常用量

アジマリン, アプリンジン, シベンゾリン (禁忌), フレカイニド, プロカインアミド, プロパフェノン, メキシレチンなどの抗不整脈薬およびカルベジロール (適応なし), ビンドロール, プロプラノロール, プロプラノロール, ペンプトロール, メトプロロールなど, β 遮断薬の多くは CYP2D6 によって代謝されるため, 強力な CYP2D6 阻害薬であるシナカルセット (レグパラ*), パロキセチン (パキシル*), キニジンなどによって, 血中濃度が急上昇する可能性がある。特にアプリンジン, プロパフェノンは代謝酵素が飽和して非線形の薬物動態を取るため, 併用時にはこれらの抗不整脈薬の血中濃度のモニタリング (TDM) を実施することを推奨する。

2. 降圧薬

透析患者では多種の降圧薬を使用する機会が多い。なかでもレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用頻度は高く、降圧とともに臓器保護効果を期待して使用する。投与に際しては薬剤の排泄経路を考慮することが重要になるが、腎排泄性の薬剤が多い ACE 阻害薬についても用量依存性の有害事象はまれで、本剤を透析患者で減量すべきか否かについては明らかではない(表 2)。一方、アンジオテンシン受容体拮抗薬は基本的には減量の必要はない。使用頻度が高いカルシウム拮抗薬や、 α_1 受容体遮断薬に関しても投与量の調節は必要ない。 β 遮断薬は、その代謝経路が主として肝臓から、腎排泄性薬剤まで多種多様な薬剤があるので注意して使用すべきである(表 2)。非透析患者において心不全治療における有効性のエビデンスがある β 遮断薬は、カルベジロール、ビソプロロール、メトプロロールの 3 剤で⁴⁻⁶⁾、カルベジロールに関しては拡張型心筋症を合併した透析患者でのエビデンスがある⁷⁾。このように β 遮断薬は、降圧薬を超えた効果も期待され、心保護作用、レートコントロールなど、その目的に応じて、可能であれば、主として肝代謝の薬剤を使用すべきである。

3. 脂質異常症治療薬

脂質異常症治療薬としては、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)、胆汁酸結合レジン、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、フィブラート系薬、ニコチン酸製剤、EPA 製剤、プロブコールなどがある。透析患者では、腎排泄性のフィブラート系薬(フェノフィブラート、ベザフィブラートなど)は禁忌である。クリノフィブラートは例外的に胆汁排泄性のフィブラート系薬であるが、腎不全では慎重投与となる。ニコチン酸製剤であるニセリトロールには高リン血症を改善する作用が報告され¹²⁾、透析患者での副次的なメリットも期待されるが、血小板減少症をきたした報告があるので¹³⁾慎重投与である。プロブコールは通常量の投与が可能であるが、心電図上で QT 延長をきたすことがあり注意を要する¹⁴⁾。

ロスバスタチンを除くスタチン(アトルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン)、胆汁酸結合レジン(コレステミド、コレステラミン)、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬(エゼチミブ)、EPA 製剤(イコサペント酸エチル)は、透析患者においても通常量が使用可能

である。

4. 造影剤およびその他の禁忌薬剤

高度の腎機能障害患者では、ガドリニウム造影剤の使用後、腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis: NSF)を発症する可能性がある⁸⁻¹⁰⁾。その発症までの期間については数日後から数年後と多様である。死亡率は 20~30%と極めて高い。未だ治療法が確立されていない現状では、その発症を防ぐことが最も重要である。日本腎臓学会、日本医学放射線学会、日本透析医学会は 3 学会合同で本剤使用のガイドラインを作成し、透析患者を含めて eGFR が 30 mL/分/1.73m²未満の腎障害患者では、ガドリニウム造影剤の使用は控えるべきと提示した¹¹⁾。その使用による有益性が NSF 発症の危険性を凌駕すると予測されて使用する場合は、十分なインフォームドコンセントを取得した上で、NSF 発症報告が少ないガドリニウム製剤を選択すべきである。

ヨード系造影剤や蛍光造影剤に関しては、排泄は遅延するものの透析患者における使用は多くの場合問題ない。

そのほかの循環器系薬剤に関して、透析患者に禁忌とされている薬剤は原則として使用すべきではない。しかし、投与する有益性の方が、投与しない危険性を上回ると判断される際は慎重に使用すべきである。たとえば、経口抗凝固薬のワルファリンは、腎不全患者(重篤な腎障害患者)においては禁忌で、透析患者において心房細動に対するワルファリンによる抗凝固療法に関しては明らかな有益性は示されていない。しかしながら、ワルファリンを投与すべきであると考えられる場合もあり、その際は、PT-INR を定期的に測定し、その値が 2.0 を上回らないように厳重に監視しながら投与すべきである。シロスタゾールについても、うっ血性心不全の患者に対しては禁忌で、透析患者では注意して使用すべきである。そのほかの使用可能な薬剤に関して、代謝・排泄経路、透析性を考え、その有益性を十分に考慮した上で、副作用に注意しながら投与量を決定しなければならない(表 3)。

脂質異常症治療薬および糖尿病治療薬について、それぞれ表 4、表 5 を示す。

表 2 降圧薬の排泄経路, 透析性, 投与量 (2011 年 3 月現在)

本表に示したデータは編集時点の添付文書や文献調査によって得られた情報を簡潔に収載している。そのため本データが普遍的ではない可能性があることに留意し、詳細は最新の添付文書や最新の文献情報を確認されたい。

薬効分類	薬剤名		主要消失経路	透析性	通常常用量 (mg/day)	透析至適用量 (mg/day)
	一般名	商品名				
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)	アラセプリル	セタプリル	腎 (活性体 59.2%)	+	25-100	25-50
	イミダプリル	タナトリル/ノバロック	腎 25.5%	+	2.5-10	5
	エナラプリル	レニベース	腎 (活性体 88%)	+	2.5-10	25-50%に減量
	カプトプリル	カプトリル	腎 40-75%	+	12.5-150	12.5-75
	キナプリル	コナン	腎 (活性体 30-96%)	-	5-20	2.5-10
	シラザプリル	インヒベース	腎 (活性体 70-80%)	+	0.25-2	0.25
	テモカプリル	エースコール	腎 35%以下	-	2-4	75%に減量
	デラプリル	アデカット	不明	-	15-120	7.5 から開始
	トランドラプリル	プレラン/オドリック	腎(活性体 14-29%), 糞便 66%	-	1-2	0.5 から開始
	バナゼプリル	チバセン	腎 (活性体 17-21%)	-	2.5-10	2.5 から開始
	ベリンドラプリルエルブミン	コバシル	腎 (活性体 3-10%)	+	2-4	50%に減量
リシノプリル	ロンクス/ゼストリル	腎 88-100%	+	5-20	25-50%に減量	
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)	肝代謝によって消失するため、すべて減量の必要なし					
直接的レニン阻害薬(DR I)	アリスキレン	ラジレス	糞便中	-	150-300	常用量
カルシウム拮抗薬 (CCB)	肝代謝によって消失するため、すべて減量の必要なし					
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)/カルシウム拮抗薬(CCB) 配合剤	肝代謝によって消失するため、すべて減量の必要なし					
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)/ヒドロクロチアジド (HCTZ) 配合剤	無尿患者、透析患者には禁忌					
β 遮断薬 β_1 非選択性 ISA(-)	プロプラノロール	インデラル	肝	-	30-120	常用量
	プフェトロール	アドピオール	不明	不明	15	不明
	ナドロール	ナディック	腎 90%	-	30-60	週 3 回透析後に 30-60
β 遮断薬 β_1 選択性 ISA(+)	アルブレノロール	レグレチン/スカジロール	不明	不明	75-150	不明
	オクスブレノロール	トラサコール	肝	不明	60-120	常用量
	カルテオロール	ミケラン	腎 60-70%	-	10-30	2.5-15
	ビンドロール	カルビスケン	腎 35-54%	+	5-15	5-10
	ペンプトロール	ベータプレシン	肝	-	20-40	常用量
β 遮断薬 β_1 非選択性 ISA(-)	ボピンドロール	サンドノーム	肝	+	1-2	常用量
	アテノロール	テノミン	腎 90%	+	25-100	週 3 回透析後に 25
	ビソプロロール	メインテート	腎 50%	-	5	2.5
	ベタキソロール	ケルロング	腎 26-27%	-	5-20	2.5-15
	メトプロロール	セロケン/ロプレソール	肝	-	60-240	常用量
β 遮断薬 β_1 非選択性 ISA(+)	ランジオロール	注射用オノアクト	肝 (腎 8.7%)	+	添付文書参照	常用量
	アセプトロール	アセタノール	腎 36%	-	200-600	100-400
	エリスモロール	プレビブロック注	肝 (腎 10%未満)	-	0.15 mg/kg/min	常用量
	セリプロロール	セレクトール	肝 (腎 10-20%)	不明	100-400	常用量
β 遮断薬 血管拡張作用あり	チリソロール	セレカル	腎 50%	不明	10-30	5-15
	ニプラジロール	ハイバジールコーワ	肝	-	6-18	常用量
$\alpha\beta$ 遮断薬	アモスラロール	ローガン	肝 (腎 30%)	-	20-60	10-40
	アロチノロール	アルマール	肝	-	20-30	常用量
	カルベジロール	アーチスト	肝	-	2.5-20	常用量
	ベバントロール	カルバン	肝	不明	100-200	常用量
	ラベタロール	トランデアト	肝	-	150-450	常用量
利尿薬	チアジド系、ループ利尿薬には腎排泄性のあるものが、一般的には減量しないが、無尿患者には禁忌。スピロラクソンは無尿患者・高カリウム血症患者には禁忌。エフレノンでは中等度以上の腎機能障害、高カリウム血症には禁忌。					
α 遮断薬	肝代謝によって消失するため、すべて減量の必要なし					
中枢性 α_2 作動薬	α メチルドパ	アルドメット	腎 20-60%	+	250-2000	50%に減量
	グアナベンズ	ワイテンス	肝	-	4-8	常用量
	クロニジン	カタプレス	腎 40-62%	-	225-450 μ g	50%に減量
血管拡張薬	ヒドララジン	アプレゾリン	肝	-	30-200	常用量
	ブドララジン	ブテラジン	不明	不明	90-180	不明

ACE-I は本表では尿中活性体排泄率によって用量調節しているが、透析患者では減量しなくても顕著な副作用は起こらないため、維持投与量は減量の必要がないという考えもある。

表 3 その他循環器系薬剤の排泄経路, 透析性, 投与量 (2011 年 3 月現在)

本表に示したデータは編集時点の添付文書や文献調査によって得られた情報を簡潔に収載している. そのため本データが普遍的ではない可能性があることに留意し, 詳細は最新の添付文書や最新の文献情報を確認されたい.

薬効分類	薬剤名		主要消失経路	透析性	通常常用量 (mg/day)	透析至適用量 (mg/day)	
	一般名	商品名					
冠血管拡張薬	一硝酸イソソルビド	アイトロール	肝	+	40-80	常用量	
	ジビリダモール	アンギナール/ベルサンチン	肝	-	75	常用量	
	ジラゼブ	コメリアン	肝	-	150-300	常用量	
	トラビジル	ロコルナール/エステルノール	肝	不明	300	常用量	
	硝酸イソソルビド	ニトロール R/フランドル	肝	±	40	常用量	
		フランドルテープ	肝	±	40 (1 枚)	常用量	
	トリメタジジン	バスタレル F	腎 60%	不明	9	1/2 に減量	
	ニコランジル	シグマート	肝	+	15	常用量	
	ニトログリセリン	ニトロペン舌下錠/ミオコールスプレー	肝	-	適量	常用量	
		ミスステープ	肝	-	2 枚	常用量	
ニトログラム TTS		肝	-	1 枚	常用量		
ミスロール注/バソレーター注		肝	-	適量	常用量		
強心薬 強心配糖体	ジゴキシ	ジゴシン	腎 75%	-	維持量 0.25-0.5	維持量 0.125 mg を週に 2-4 回	
		ジゴシン注			維持量 0.25	維持量 0.1-0.125 mg を週に 2-4 回	
	メチルジゴキシ	ラニラビッド	腎 40% (活性代謝物: 45%)	-	維持量 0.1-0.2	維持量 0.05 mg を週に 2-4 回	
デスラノシド	ジギラノゲン注	腎 60%	-	維持量 1 日 1 回 0.2-0.3 mg	減量が必要だが動態の詳細は不明		
強心薬 カテコラミン	アドレナリン	ボスミン注/エビネフリン注	肝	+	添付文書参照	常用量	
	イソプロテレノール	プロタノール L 注	腎 40-50%	+	0.2-1.0	1/2-2/3 に減量	
	デノバミン	カルグート	非腎	-	15-30	常用量	
	ドカルバミン	タナドーバ	肝, 小腸, 血中	+	2250	常用量	
	ドバミン	イノバン注	肝	+	1-5 µg/kg/min (20 µg/kg/min まで)	常用量	
	ドブタミン	ドブトレックス注・点滴静注用	肝 (胆汁)	+	1-5 µg/kg/min	常用量	
ノルアドレナリン	ノルアドリナリン注	肝 (腎 16% 以下)	+	添付文書参照	低用量より開始		
強心薬 ホスホジエステラーゼ III 阻害薬	オルプリノン	コアテック注	腎 70-80%	不明	初回 10 µg/kg/5 min 持続 0.1-0.4 µg/kg	1/3 に減量	
	ビモベンダン	アカルディ	腎 (活性体 20-40%)	-	2.5-5	1.25-2.5 で開始	
	ミルリノン	ミルリーラ注	腎 95%	-	添付文書参照	0.25 µg/kg/min より開始	
強心薬 サイクリック AMP	ブクラデシン	アクトシン注	腎 16.6%	不明	0.005-0.2 µg/kg/min	常用量	
強心薬 その他	コルホルシン	ダロバート	アデル点注静注用	腎 10.8-17.8%	不明	0.5-0.75 µg/kg/min	常用量
その他 α 型 hANP 製剤	カルベリチド	ハンブ注射用	非腎	不明	0.1-0.2 µg/kg/min	1/2 に減量	
血栓溶解薬	アルテプラナーゼ	アクチバシン注	肝	-	添付文書参照	常用量	
	ウロキナーゼ	ウロキナーゼ静注用	肝	-	初期 1 日量 6 万 (24 万単位まで), 以後は漸減し約 7 日間投与	常用量	
	バトロキサピン	デフィブラーゼ点滴静注液	非腎 (腎 1% 未満)	-	1 回 10-20 バトロキサピン単位/hr を隔日投与	常用量	
	パミテプラナーゼ	ソリナーゼ注	非腎	-	3.5 万 IU/kg/min	常用量	
	モンテプラナーゼ	クリアクター静注用	非腎	-	13,750-27,500 IU/kg	常用量	
	アスピリン	バイアスピリン	肝	+	100	常用量	
抗血小板薬	アスピリンダイアルミネート	バファリン	肝	+	81	常用量	
	オザグレナトリウム	キサンボン注/カタクロット注	腎 61.1%	+	80-160	1/2 に減量, HD 日は HD 後に投与	
	クロピドグレル	プラビックス	肝	-	50-75	常用量	
	サルボグレラート	アンブラーグ	肝	-	300	常用量	
	シロスタゾール	プレタール	肝	-	200	常用量 (うっ血性心不全には禁忌)	
	チクロピジン	バナルジン	肝	-	200-600	常用量	
	リマプロスト アルファデクス	オバルモン/プロレナール	肺	-	30 µg	常用量	
末梢閉塞性動脈疾患治療薬 (プロスタグランジン製剤)	アルプロスタジルアルファデクス	注射用プロスタンディン	肺	-	40-120 µg	常用量	
	アルプロスタジル	リブル注/バルクス注	肺	-	5-10 µg	常用量	
	ベラプロストナトリウム	ドルナー/プロサイリン	肝	-	120 µg	常用量	
	アルガトロバン	ノバスタン HI 注/スロノン HI 注	肝	-	添付文書参照	常用量	
抗凝固薬	遺伝子組み換えトロンボモジュリンアルファ	リコモジュリン点滴静注	腎	-	1 日 1 回 380 U/kg/30 min	130 U/kg	
	乾燥濃縮人アンチトロンビン III	アンスロピン P 注/ノイアート静注用注	不明	-	1,000-3,000 U/日 (20-60 U/kg) DIC: 1,500 U/日 (30 U/kg)	常用量	
	乾燥濃縮人活性化プロテイン C	注射用アナクト C	不明	-	添付文書参照	常用量	
	ダナバロイド	オルガラン静注	腎	-	2,500 抗第 Xa 因子活性単位	禁忌	
	ダビガトラン	ブラザキサップセル	腎	+	1 回 110-150 mg を 1 日 2 回	禁忌	
	フォンダパリヌクス	アリクストラ皮下注	腎	-	2.5	禁忌	
ワルファリンカリウム*	ワーファリン	肝	-	適量	常用量 (重篤な腎障害には禁忌)		
脳保護薬	エダラボン	ラジカット	肝 (腎 1% 未満)	不明	60	常用量 (重篤な腎障害には禁忌)	
	昇圧薬	エチレフリン	エホチール 5 mg 錠	肝 (腎 7%)	-	15-30	常用量
エホチール 10 mg 注			1 回 2-10			常用量	
ドロキシドパ		ドプス	肝 (腎 15-20%)	+	100-900	常用量	
フェニレフリン		ネオシネジンコーワ注	不明	不明	1 回 2-10	設定されていない	
ミドドリン	メトリジン	肝	+	4-8	常用量		
メチル硫酸アミノニウム	リズミック	腎 77%	-	20	透析開始時 10 mg		

へパリン製剤, 抗へパリン製剤, 肺高血圧症治療薬は本表から除いた.

*: NSAIDs による胃障害・抗血小板作用によりワルファリンによる消化管出血のリスクが高くなる. またメロキシカム, ロルノキシカム, セレコキシブ, イブプロフェン, インドメタシン, メフェナム酸, プロクロム, ピロキシカム, テノキシカムなどの NSAIDs はワルファリンの主要代謝酵素 CYP2C9 を阻害することによりワルファリンの作用をさらに増強する可能性がある 1). ロルノキシカムは S-ワルファリン濃度 (AUC) を 1.58 倍上昇させ 2), セレコキシブ併用により正常域にコントロールされていた INR 値が 10 に上昇し重度の貧血に陥った症例が報告されているが 3), 他の NSAIDs に関する情報は乏しい. 前述以外の NSAIDs もプロクロム, ترامアールをはじめ, すべて併用注意になっている. フッ化ビリミジン系抗がん薬 (ティーエスワン, カベシタピン, テガフル, 5-FU など), 抗菌薬のスルファメトキサゾール (ST 合剤の主成分), 抗不整脈薬のアミオダロンもワルファリンの血中濃度を上昇させ, INR が著明に上昇するため, 併用は避けるべきである.

一方, 抗結核薬のリファンピシン, 抗てんかん薬のフェノバルビタール, カルバマゼピン, プリミドンは CYP2C9 を誘導することによりワルファリンの効果を減弱することがある. これらのほかにもワルファリンとの相互作用を起こす薬物は多々あるため, 詳細についてはワルファリンの添付文書を参照されたい.

- 1) Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL : Lexi Comp's Drug Information Handbook 18 ed. 2009-2010. Hudson, Ohio, 2009
- 2) Malhi H, Atac B, Daly AK, Gupta S : Warfarin and celecoxib interaction in the setting of cytochrome P450 (CYP2C9) polymorphism with bleeding complication. Postgrad Med J 80 : 107-109, 2004
- 3) Kohl C, Steinkellner M : Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from In vitro data : interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants. Drug Metab Dispos 28 : 161-168, 2000

表 4 脂質異常症治療薬の排泄経路, 透析性, 投与量 (2011 年 3 月現在)

本表に示したデータは編集時点の添付文書や文献調査によって得られた情報を簡潔に収載している。そのため本データが普遍的ではない可能性があることに留意し、詳細は最新の添付文書や最新の文献情報を確認されたい。

薬効分類	薬剤名		主要消失経路	透析性	通常常用量 (mg/day)	透析至適用量 (mg/day)
	一般名	商品名				
HMG-CoA 還元酵素 阻害薬	アトルバスタチン	リピトール	肝	-	10-40	常用量
	シンバスタチン	リポバス	肝	-	5-20	常用量
	ピタバスタチン	リバロ	肝	-	1-4	常用量
	プラバスタチン	メバロチン	肝	±	10-20	常用量
	フルバスタチン	ローコール	糞便	-	20-60	常用量
	ロスバスタチン	クレストール	肝 (腎 10% 以下-33%)	-	2.5-20	2.5-5
小腸コレステロールト ランスポーター阻害剤	エゼチミブ	ゼチーア	糞便中	-	10	常用量
フィブラート系	クリノフィブラート	リポクリン	糞便 (腎 1% 以下)	-	600	常用量
	クロフィブラート	クロフィブラート	腎?	-	750-1500	慎重投与
	ベザフィブラート	ベザトール SR	腎 50-70%	-	400	禁忌
	フェノフィブラート	トライコア/リピディル	肝	-	134-201	禁忌
ニコチン酸系	ニコモール	コレキサミン	非腎	該当せず	600-1200	常用量
	ニセリトロール	ベリシット	肝	該当せず	750	250
イオン交換樹脂	コレステミド	コレバイン	糞便	該当せず	3-4 g	常用量
	コレステラミン	クエストラン	糞便	該当せず	18-27 g	常用量
プロブコール	プロブコール	シンレスタール/ロレルコ	肝	-	500-1000	常用量
その他	イコサペント酸エチル	エパデール	不明	-	1800-2700	常用量

表 5 糖尿病治療薬の排泄経路, 透析性, 投与量 (2011 年 3 月現在)

本表に示したデータは編集時点の添付文書や文献調査によって得られた情報を簡潔に収載している。そのため本データが普遍的ではない可能性があることに留意し、詳細は最新の添付文書や最新の文献情報を確認されたい。

薬効分類	薬剤名		主要消失経路	透析性	通常常用量 (mg/day)	透析至適用量 (mg/day)
	一般名	商品名				
インスリン製剤	各種インスリン製剤		肝・腎・筋肉	-	必要量	必要量*
スルホニルウレア系経口血 糖降下剤	アセトヘキサミド	ジメリン	肝	-	250-1000	禁忌
	グリクラジド	グリミクロン	肝	-	40-160	禁忌
	グリクロピラミド	デアメリン S	腎 (ラット)	-	125-500	禁忌
	グリベンクラミド	オイグルコン/ダオニール	肝	+	1.25-10	禁忌
	グリメピリド	アマリール	肝	-	1-6	禁忌
	クロルプロバミド	アベマイド	肝 (腎 20%)	-	100-500	禁忌
	トルブタミド	ヘキストラステチノン	肝	-	0.5-2.0	禁忌
速効型食後血糖降下薬	ナテグリニド	スターシス/ファステック	肝 (腎 5-16%)	-	270-360	禁忌
	ミチグリニド	グルファスト	肝	-	30	慎重投与
ビッグアナイド系	ブホルミン	ジベトス B	腎 84.5%	+	100-150	禁忌
	メトホルミン	グリコラン/メルピン	腎 80-100%	+	500-750	禁忌
		メトグルコ	腎 80-100%	+	500-2250	禁忌
インスリン抵抗性改善薬	ピオグリタゾン	アクトス	肝	-	15-45	禁忌
	ピオグリタゾン・メ トホルミン配合剤	メタクト錠 LD・HD	メトホルミン腎 ピオグリタゾン肝	±	1 回 1 錠	禁忌
α グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース	グルコバイ	糞便	該当せず	150-300	常用量
	ボグリボース	ベイスン	糞便	該当せず	0.6-0.9	常用量
	ミグリトール	セイブル	腎 30%	+	150-225	慎重投与
選択的 DPP-4 阻害薬	アログリプチン	ネシーナ	腎	-	25	6.25
	シタグリプチン	ジャヌビア/グラクティブ	腎 79~88%	-	50-100	禁忌
	ビルダグリプチン	エクア	肝 (腎 33%)	-	50-100	50
GLP-1 アナログ	リラグルチド	ビクトーザ皮下注	非腎	-	0.3-0.9	常用量
	エキセナチド	バイエッタ皮下注	腎で分解	-	10-20 μg	禁忌
アルドース還元酵素阻害薬	エパルレストアット	キネダック	肝	-	150	常用量

*インスリンは腎で一部代謝されるため、透析患者では減量が必要であるが、基本的に血糖コントロールの状況を考慮して投与量を調節する。

文献

- 1) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, and the CAST Investigators : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324 : 781-788, 1991
- 2) Takahashi M, Echizen H, Takahashi K, Shimada S, Aoyama N, Izumi T : Extremely prolonged elimination of cibenzoline at toxic plasma concentrations in patients with renal impairments. *Ther Drug Monit* 24 : 492-496, 2002
- 3) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD ; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347 : 1825-1833, 2002
- 4) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH : The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334 : 1349-1355, 1996
- 5) CIBIS-II Investigators and Committees : The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet* 353 : 9-13, 1999
- 6) MERIT-HF Study Group : Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353 : 2001-2007, 1999
- 7) Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, Russo PE, Golino P, Calabrò R : Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy : a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 41 : 1438-1444, 2003
- 8) Swaminathan S, Shah SV : New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2636-2643, 2007
- 9) Swaminathan S, Horn TD, Pellowski D, Abul-Ezz S, Bornhorst JA, Viswamitra S, Shah SV : Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, and iron mobilization. *N Engl J Med* 357 : 720-722, 2007
- 10) Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE : Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 356 : 1000-1001, 2000
- 11) NSF とガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会 (日本医学放射線学会・日本腎臓学会) : 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン. 2009
- 12) Kuboyama N, Watanabe Y, Yamaguchi M, Sato K, Suzuki T, Akiba T : Effects of niceritrol on faecal and urinary phosphate excretion in normal rats. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 610-614, 1999
- 13) Wakasugi H, Futami T, Muso E, Ono T, Sasayama S, Inui K : Thrombocytopenia and anemia induced by niceritrol used for amelioration of hyperphosphatemia in a hemodialysis patient. *Nephron* 86 : 97-98, 2000
- 14) Browne KF, Prystowsky EN, Heger JJ, Cerimele BJ, Fineberg N, Zipes DP : Prolongation of the QT interval induced by probucol : demonstration of a method for determining QT interval change induced by a drug. *Am Heart J* 107 : 680-684, 1984
- 15) 五十嵐正男, 山科 章 : 不整脈の診かたと治療. 医学書院, 東京, 1997
- 16) 小川 聡, 大江 透, 井上 博 : 抗不整脈薬のすべて. 先端医学社, 東京, 2003
- 17) 平田純生, 和泉 智, 古久保拓 : 改訂 2 版 透析患者への投薬ガイドブック. じほう, 東京, 2009
- 18) 乾 賢一, 土井俊夫 : 改訂 3 版 腎機能別薬剤使用マニュアル. じほう, 東京, 2010
- 19) 臨牀透析編集委員会 : 腎不全時の薬物使用 原書第 5 版 成人および小児における適正投与法のガイドライン. *臨牀透析* 23(14), 2007
- 20) 製薬会社各社のインタビューフォーム