

## 特別講演

# 透析患者における体液評価 Volume $\neq$ Hydration Status

花房規男

東京女子医科大学血液浄化療法科

### 【要 約】

血液透析患者では、血圧低下の頻度が高く、予後との関連もある。このため、血液量（血管内容量）を適正にコントロールする必要があるが、体重は総体液量の指標であるという問題がある。血管内容量を適正に保つために、ドライウエイト（DW）が便宜上、用いられる。DWの設定は総合的に評価する必要があるが、症状、所見とならび、血液量の指標・血液濃縮の指標が頻用される。血液濃縮の指標にも関連する plasma refilling（血管外から血管内への水の移動）が血液透析による除水には不可欠であるが、血圧低下の予防ということで考えた際には、血圧低下を起こさないような plasma refilling と除水速度との関連によって適正な DW が規定される。さらに、時間的な経過（lag phenomenon）、気温など血圧経過に影響する因子、血管内外の水の分布に影響する因子（術後、炎症の存在など）をはじめ様々な因子を考慮し、適正な DW の設定が行われる。いずれにしても、血圧低下予防のためには、総体液量よりも血管内容量を適正にコントロールすることが重要である。

### 【キーワード】

血管内容量、総体液量、血圧低下、ドライウエイト

### 血液透析による溶質・水の除去

腎臓の機能には、尿を作る機能と、内分泌臓器としての機能がある。このうち、透析で補助できる機能は、前者であり、しかも補助できる程度は、最低限・間欠的ではない。このため、透析患者における様々な合併症の原因となり、

その中の一つとして、血液の量の異常とそれに伴う血圧の異常が認められる。

なお、溶質の除去については、血液透析では、主に拡散と濾過によって行われており、拡散は小分子、濾過は水と大分子物質の除去に利用されている。拡散によるクリアランスは、血流量、透析液流量、ダイアライザの性質（膜の性質である総括物質移動係数  $K_0$  と、ダイアライザの膜面積  $A$  の積である総括物質移動面積係数  $K_0A$  がダイアライザの性質を決めている）によって決まっている。さらに、拡散によるクリアランスはこれらの3つの値の最も小さなものを超えないという性質がある。尿素などの小分子に対しては、 $K_0A$  は数百から千数百 ml/min であり、血流量がクリアランスの規定因子となる。一方、 $\beta 2$  ミクログロブリンなどの大きな分子については、 $K_0A$  はせいぜい数十 ml/min であるため、 $K_0A$  が規定因子となる。こうしたことから、小分子量物質の除去を増加させるためには、血流量を増加させる必要があり、大分子物質の除去を増加させるためには、効率のよい材質あるいは大きな膜面積を持ったダイアライザが用いられる。いずれにしても、生体同様に血液透析の溶質除去の効率はほぼ一定の条件として治療が行われる。

体液量のコントロールは、体重を治療前後で測定し、透析後にドライウエイト（DW）あるいは目標体重まで除水する。体重で測定されるのは、総体液量であって、血管内外の分布までは評価することができない。一方、血液透析の合併症として問題となる血圧低下などの血圧異常は、血管内容量が大きくかかわっている。こうしたことから、血液透析では、除水量の設定は特に重要であり、特に血管内外の水の分布が

変化するような炎症・感染がある場合には、血圧変化がしばしばみられる原因となる。つまり、血液透析で特に重要なのは、総体液量と血管内容量とは必ずしも並行して動かないということである (hydration status ≠ volume status)。

### 透析患者における血圧低下

血圧低下と予後との関連については、1244 人の維持血液透析患者を対象とした研究で検討されている。透析中に血圧低下がみられた患者では、特に開始時の血圧が低い患者で2年間の予後が悪いことが示されている<sup>1)</sup>。血液透析中には、胸痛・腹痛、不整脈、下肢つり、血管痛など様々な症状がみられる。こうした血液透析中にみられる症状の多くは、実際に血圧低下と関連が深いことが知られており、安定した透析を行う上でも、血圧の維持は大きな課題となる。

一般的に血圧は図1に示すように、血液量、心収縮力、末梢血管抵抗の3つの要素が決定している。それぞれにおいて、血液透析患者では、血圧低下をきたし易い要因が存在することが明らかであり、本稿のテーマである血液量の減少が、末梢血管抵抗の減少と並び、その中で大きなウェイトを占めている。逆に、血圧低下患者においては、血液量が多いのか少ないのかを評価する必要がある。実際には、除水により血液量が減少しているため、発熱、アレルギーなどの末梢血管抵抗が減少している場合にはもちろん、血液量の減少に対する生体反応としての血管収縮反応が破綻した場合にも、血圧が低下するため、血液量の減少は血圧低下の病態において大きな影響を持っている。なお、除水経過に

より交感神経活動が、さらなる除水により抑制され、副交感神経優位となる反応はBezold-Jarisch反射と名付けられており<sup>2)</sup>、血圧低下にもかかわらず、心拍数も減少していることが特徴である。血管内容量の大きな減少から心臓のから打ちが起きている状態で、速やかな透析終了・大量補液を必要とする状態である。

### 血管内容量をどのように評価するか

血管内容量をどのように評価するかということは、血液透析患者ではDWをどのように評価するかということに便宜上は換言される。表1には、透析医学会の心血管合併症ガイドラインに示されるDWに関連する記述をまとめた<sup>3)</sup>。いずれにしても、様々な指標があり、それらを総合的に評価して決定することが必要であることを示している。

実際のDWの設定においては、①症状、②理学所見、③検査所見の順番に評価を進めていく。症状においては、血管内容量が多い症状としては、起坐呼吸などの心不全症状が重要となり、血管内容量が少ない症状としては、起立性低血圧、立位による脈拍の増加などが挙げられる。理学所見として重要なのは、浮腫・血圧がある。

浮腫は間質における細胞外液の増加によるが、血管内容量よりは総体液量により重点を置いた指標といえる。このため、浮腫があるからといって、低アルブミン血症や炎症の存在など血管透過性の亢進がみられるような場合には、血管内容量が多いとは限らないことには注意する必要がある。また、アクセス側の上肢は、細胞外液量が多いことが知られており<sup>4)</sup>、片側性

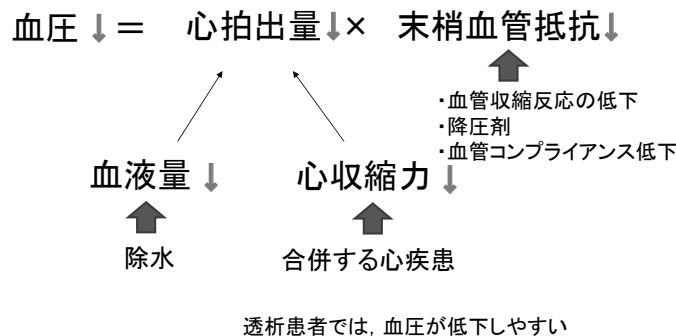


図1. 透析患者における血圧低下の原因

表1. ドライウェイトの定義

- 体液量が適正で、透析中に過度の血圧低下を生じることなく、かつ長期的にも心血管系への負担が少ない体重。
- 臨床的に設定する方法は明らかではない。
- ドライウェイトが適正に維持されれば透析患者には降圧剤は不要である(Scribner)。
- 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。
- 一般に採用されているDW設定の指標
  - 1) 透析中に著明な血圧低下がみられない,
  - 2) 透析後血圧が透析前血圧より高くない,
  - 3) 浮腫がみられない,
  - 4) 胸部X線写真上胸水がなく、うっ血もみられない。心胸比は50%未満(女性では53%未満)

の浮腫が見られる場合には、静脈高血圧症などアクセス不全が背景にある可能性もあり<sup>5)</sup>、注意する必要がある。また、下肢の浮腫においても、深部静脈血栓症のような静脈血の還流障害がみられる場合があるため、特に片側性の浮腫を見た場合には、その評価については、慎重になる必要がある。

血圧はDWに密接な関連がみられるため、DWを決定する上での所見として大きな位置を占める。一般的には透析前後で血圧を測定すると、透析後がやや血圧は低く、大規模な観察研究においても、透析後に10～20mmHgの血圧低下がみられる患者の予後が最も良いことが示されている<sup>6)</sup>。さらに、透析前後で血圧を比較して、透析後に血圧が10mmHg以上上昇した患者群では、それ以外の群に比較して、バイオインピーダンス法による過剰体液量が有意に多いことが示された<sup>7)</sup>。このように、透析中の血圧は軽度低下する経過がよく、透析後半の血圧上昇は、DWを低下させる指標となる可能性が示唆される。さらに、透析後に自宅で血圧が低下する場合もある。自宅での血圧の測定も踏まえた総合的な血圧の評価がもとめられている。

DWを設定するための検査所見には、血液量の指標(1回の測定で評価が行われるため、静的な指標とも呼ぶことができるかもしれない)と、血液濃縮の指標(血液透析による除水によって血管内容量がどう変化するかを見る指標

で、動的な指標とも呼ぶことができるかもしれない)とに分けられる。表2には、それぞれの指標についてリストアップした。

血液量の指標は、検査を行った時点での血液量を推測するための指標といえる。これらには、心胸比、下大静脈径、血液検査としてhANP、BNPがある。いずれも値の大小が、血管内容量と直接的に関連があることを利用して、値が過大であれば、DW低下の、値が過小であれば、DW増加の指標として用いる。

例えば、下大静脈径の基準値としては、呼気時の径(IVCe)と、IVCeと吸気時の径(IVCi)とから計算される虚脱指数(collapsibility index, CI) = (IVCe - IVCi) / IVCeを基にして設定されている。透析前IVCe 14.9 ± 3.2mm、CI 0.68 ± 0.24、透析後IVCe 8.2 ± 2.3mm、CI 0.94 ± 0.09が標準値として挙げられており、IVCe > 22mm、CI < 0.22はうっ血のリスクがあるとしている<sup>8)</sup>。さらに、別の検討では、インドシアニングリーンを用いた循環血液量と、下大静脈径の関連が調べられている。その結果、血液透析患者・健康成人のいずれにおいても、高い相関がみられたとしている<sup>9)</sup>。

一方、hANP、BNPも血液量と関連することが知られており、血液量の指標として用いられる<sup>10)</sup>。また、バイオインピーダンス法で測定した細胞外液量と総体液量との比(ECW/TBW)とBNPとの間には関連があることが示された。

表2. ドライウェイトを評価するための検査

指標の種類	指標
血液量の指標	心胸比 下大静脈径 hANP, BNP
血液濃縮の指標	連続ヘマトクリットモニタ法 PWI (plasma water index)
その他(体液量の指標)	バイオインピーダンス法

この検討では、血清アルブミン濃度の平均値は4g/dlを超えており、こうした条件下では、血管内容量と総体液量とは関連があることがわかる<sup>11)</sup>。なお、これらの指標が低下する状態は血管内容量が過少である場合のみであり、DWを増加させるための根拠となる。しかし、心機能低下患者、心房細動の患者では、BNP、hANPが上昇するため、こうした患者ではいずれの指標が高値であっても、血管内容量過剰の指標とはならない可能性があることには注意する必要がある。

これら血液量の指標に関しては、表3に示すような透析前で測定するか、透析後で測定するかという問題点が存在する。それぞれの意義・特徴を考慮して、これらの値を評価する必要がある。

血液濃縮の指標は、plasma refillingが総体液量の多寡と関連することを利用している。除水を行い、plasma refillingがどのように反応するかを測定し総体液量の多寡を推測するものである。透析間には、血管内外に均等に水・ナトリウムは貯留するが、血液透析中には血管内から

しか除水することはできない。このため、血管外に貯留した水は、plasma refillingによって血管内に移動する必要がある。血管外に水が少ないか、あるいは低アルブミン血症などによってrefillingが少なくなっている状況では、除水に伴い、血管内容量は大きく減少する。一方、血管外に水が多い場合には、除水を行ってもplasma refillingによって血液が希釈するため、血管内容量はあまり減少しない。こうした血管内容量の変化を、ヘマトクリット、総蛋白の変化で評価するものである。

ヘマトクリットを利用するものとしては、いくつかの装置メーカーから市販されているが、血液生化学検査で総蛋白を透析前後で測定することで、評価を行うplasma water index (PWI)が提唱されており、血液濃縮を評価するための指標として用いられている(図2)<sup>12)</sup>。標準値は2~4と設定されており、値が大きいほど血液濃縮が大きいことを示している。値が小さい場合には、DWを低下させる根拠となり、値が大きい場合には、DWを増加させる根拠となる。

いずれにしても、DWの評価、血管内容量の

表3. 血液量の指標を評価するタイミングとその問題点

	透析前	透析後
利点	血液量が安定している 当日の除水に反映可 うっ血の有無の評価	設定した体重で 測定可能
欠点	透析毎に体重増加 が異なる	血液量が安定していない ⇒plasma refilling↓の 場合、過小評価

$$\text{Plasma Water Index (PWI)} = \frac{\frac{\text{透析後TP} - \text{透析前TP}}{\text{透析後TP}}}{\frac{\text{透析前BW} - \text{透析後BW}}{\text{透析前BW}}}$$

図2. Plasma Water Index (PWI)

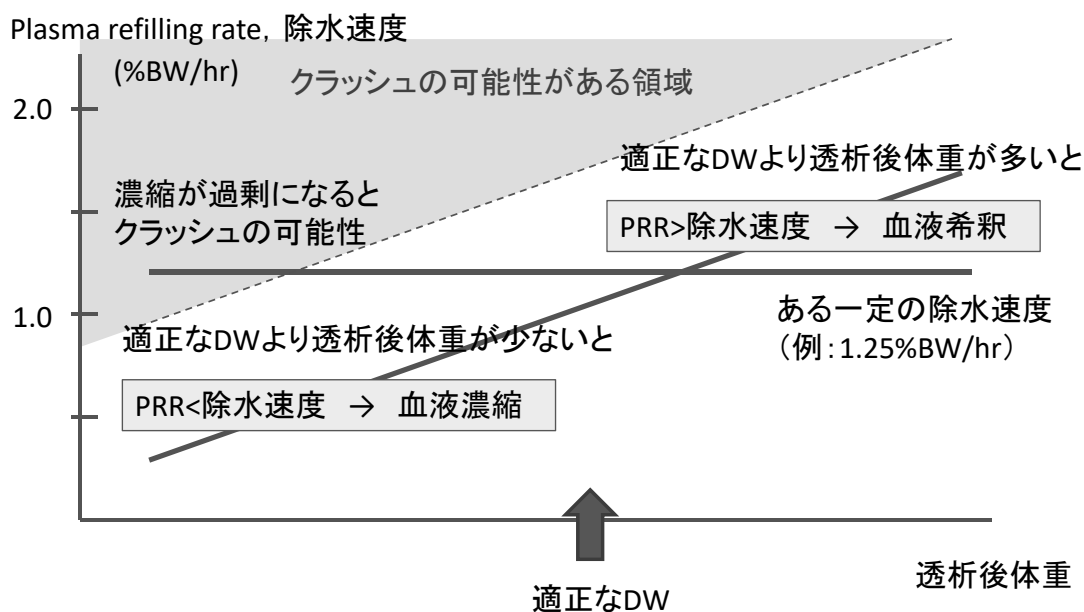
評価においては、唯一絶対の指標はなく、複数の指標が血管内容量過多・過少のどちらを指し示しているのかを総合的に考慮し、DW を評価していく必要がある。

### ドライウェイトの設定に影響を与える因子

透析患者の血圧だけではなく DW 自体についても、様々な因子が影響を与える。これらには、例えば除水速度の影響がある。血液透析中にはしばしば体重の5%の除水が行われる。体内の水分画を考えた際に、体重の約60%が総体液量であり、1/3が細胞外液に、さらに細胞外液の1/4（総体液量の1/12）が血漿に存在する。このため、体重の5%の除水は血漿と同じ量の水が体内から除去されることを示している。およそ適正な血液濃縮の状態である PWI 3 を考慮

すると、体重の5%の除水で15%の血管内容量の減少が起きている。これは、透析前のヘマトクリット値を30%とすると、 $15\% / (1 - 0.3) = 21\%$ であり、約20%の血漿の減少に相当する。つまり、血管外から血漿中の水の約80%（体重の4%の水に相当）が移動することにより、血液透析中に行われる血漿とほぼ同じ量の除水に対して代償を行っていることになる。このように血漿中の水を考慮した際には、血液透析中には非常にダイナミックな水の移動が起きていて、plasma refilling の存在が血液透析では不可欠であることがわかる。

先述のように、plasma refilling が体内水分量と関連する。つまり、体内水分量が少なくなると、plasma refilling も少なくなり、体内水分量が多くなると、plasma refilling も多くなる。図



同じ除水速度でも、目標体重が低くなると、クラッシュの可能性が増加する。

図3. Plasma Refilling と除水速度からみたドライウェイト

3には、こうした関連を示した。さらに図3には、同じスケールで除水速度も同時に描いた。図に示すように、plasma refilling よりも、除水速度が過大となると、血液濃縮から血圧が破綻（クラッシュ）する可能性がありその領域が左上方に示されている。このように、同じ除水速度であれば、DW を下げようとすればするほど血圧破綻のリスクが増加する。体重増加が大きければ大きいほど（つまり除水速度が速いほど）、逆説的にDW を増加させざるを得ないこともわかる。

一方、図4には、透析時間の延長あるいは体重増加の抑制によって除水速度を低下した際のDW への影響を模式的に示した。この図に示すように、除水速度を抑えることで、より少ないplasma refilling でも血圧低下のリスクが回避されるため、もともとの適正なDW よりも低いDW を設定することが可能であることが示唆される。実際に、フランスのTassinで8時間透析を行ったCharraらによる歴史的な報告によっても、時間を4時間から8時間に延長することで、ほとんどの患者で降圧薬が不要となることが示されている<sup>13)</sup>。我が国では、67%の患者で降圧薬が必要である<sup>14)</sup>ことを考えると、

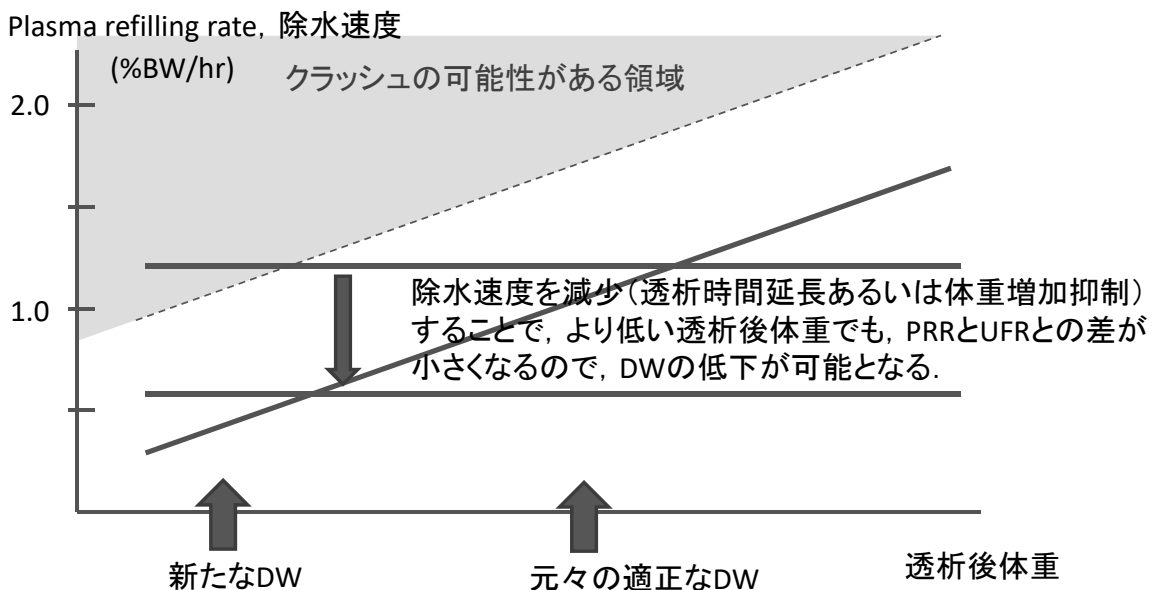
こうした透析時間の延長・除水速度の抑制が大きく関連していることを示している。

このように考えると、DW は平素の体重増加を安全に除水できるために必要なplasma refilling が生じる最低の体重と定義することができのかもしれない。いずれにしても、唯一絶対の指標がDW にはないことの例といえる。

#### その他考慮すべき要因

その他、血管内容量を評価するため、あるいは最終的な目的である血圧を適正にコントロールするために考慮すべき要因としては、① lag phenomenon、② 気温、③ 炎症・術後変化の存在などがある。

Lag phenomenon は、DW を減少した後、実際に血圧が低下するまでにはタイムラグがあるというもので、先述のTassinのCharraらによって提唱された概念である。実際に彼らは、導入期に1ヶ月でDW を2kg程度減少させ（ECWで体重の7%に相当）たが、実際に6か月程度まで血圧は徐々に低下したというものである<sup>13)</sup>。このため、DW の低下と同時に作用発現まで時間がかかる長時間作用型の降圧薬を開始すると、数週間後に過降圧が生じる可能性がある



除水速度を低下させることで、少ないPRRでも血圧低下しない。DWを低下させることが可能となり、高血圧のコントロールが容易になる可能性。

図4. 除水速度を低下させることによるDW の変化

ため注意する必要がある。

気温については、血圧に影響する可能性がある。気温と血圧との関連を見た検討では、夏季には血圧が低下し、冬季には血圧が上昇することが示されている<sup>15)</sup>。また夏季に午前中の透析を受ける場合には、帰宅途中にも発汗による体液量の減少が進行するため、こうした過剰な「除水」を考慮したDWの設定が過降圧の予防のためには必要とされることもある。

炎症・術後変化などは、前半で述べたように、血管内外の体液量の分布に影響を与え、血管内容量の指標と、総体液量との指標との間に差を生む要因となる。つまり、血管外へ水が移動する病態である感染・炎症、術後、紅皮症（全身の皮疹）がみられる場合には、体重としては重い（総体液量は多い）が、透析で除水できる（血管内の）水は少ない（血管内容量は少ない）ため、ドライウェイトを上げる必要がある。日本透析医学会の心血管合併症ガイドラインにおいても、心臓手術周術期管理として、「術後早期に術前のドライ・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」とされている<sup>3)</sup>。

さらに、臨床経過を考慮することも重要であり、DWは日々変化する体重を人為的にある一定の値として設定したものに過ぎない。このため、体調不良、食事量の減少、絶食などやせてきていることが疑われる場合には、DWを下げる必要があり、体調不良からの回復過程、食事により体重増加が多い過食の患者では、太ってきていることを疑い、DWを増加させる必要がある。臨床経過を考慮する場合には、DWは仮の体重に過ぎないため、透析をしていなければ体重はどう変化するかを考えるとわかりやすい。

### 【まとめ】

血圧低下予防のためには、体重を指標とした総体液量の評価よりもいかに血管内容量を適正に評価しコントロールするかが求められている。

### 【文 献】

- 1) 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.
- 2) Barnas MG, Boer WH, Koomans HA: Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 10:2577-2584,1999.
- 3) 平方秀樹, 新田孝作, 友雅司ほか: 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. *日本透析医学会雑誌.* 44:337-425,2011.
- 4) Booth J, Pinney J, Davenport A: The effect of vascular access modality on changes in fluid content in the arms as determined by multifrequency bioimpedance. *Nephrol Dial Transplant.* 26:227-231,2011.
- 5) Kim H, Seo HM, Kim JY, Kim M: Prediction of hemodialysis vascular access failure using segmental bioimpedance analysis parameters. *Int Urol Nephrol.* 50:947-953,2018.
- 6) Park J, Rhee CM, Sim JJ, et al.: A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int.* 84:795-802,2013.
- 7) Nongnuch A, Campbell N, Stern E, et al.: Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis outpatients. *Kidney Int.* 87:452-457,2015.
- 8) 安藤康宏, 浅野泰: 【腎不全】透析患者の体液量評価法. *Annual Review 腎臓.* 1997:132-138,1997.
- 9) Morishita Y, Ando Y, Ishii E, et al.: Comparison of markers of circulating blood volume in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 9:233-237,2005.

- 10) 石井恵理子, 安藤康宏, 山本尚史ほか: 血液透析 (HD) 患者の血中心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 値によるドライウェイト (DW) の判断基準に関する検討. 日本透析医学会雑誌. 37:1417-1422,2004.
- 11) Fagugli RM, Palumbo B, Ricciardi D, et al.: Association between brain natriuretic peptide and extracellular water in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 95:c60-66,2003.
- 12) 大河原晋, 斎藤幹郎, 鈴木昌幸ほか: ドライウェイト設定の新たな指標 循環血漿量変化率の有用性. 日本透析医学会雑誌. 32:1051-1057,1999.
- 13) Charra B, Bergstrom J, Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis.* 32:720-724,1998.
- 14) 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況 2017年12月31日現在. <https://member.jsdt.or.jp/member/contents/cdrom/2017/main.html>.
- 15) Argiles A, Mourad G, Mion C: Seasonal changes in blood pressure in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. *N Engl J Med.* 339:1364-1370,1998.