

「私の考える中心血圧」

—腎臓からみた中心血圧—

高田 英明* 河野 雄平

Hideaki TAKATA, MD*, Yuhei KAWANO, MD, PhD

国立循環器病研究センター-高血圧・腎臓科

症 例：78歳，男性。

主 訴：腎機能障害の増悪。

既往歴：48歳時—胃潰瘍，脂肪肝。
56歳—高血圧。
74歳—胆石→胆嚢摘出術。

家族歴：父—高血圧，母—高血圧，腎機能異常（詳細不明），姉—高血圧，弟—高血圧，脳出血にて死亡。

嗜好歴：酒—ビール350 ml/day，タバコ—80本×30年，40年前に禁煙。

アレルギー歴：特記事項なし。

現病歴：1980年頃検診にて尿潜血を指摘され近医を受診されたが，内服加療は行われず経過観察となっていた。1988年頃より高血圧を指摘され，降圧薬内服が開始されたが血圧のコントロールは不良であった。1998年頃より腎機能低下が出現。尿検査にて蛋白（3+）を認めたことから精査が行われたが，二次性高血圧症は否定的であり，尿蛋白の原因としては慢性糸球体腎炎によるものと考えられた。以後，candesartan, amlodipine, indapamideの内服にて経過観察されていたが，徐々に腎機能障害の進行を認めたことから2007年4月3日精査目的に当科入院となった。

入院時現症：意識清明，身長165.5 cm，体重67.5 kg，血圧170/60 mmHg，脈拍76 bpm整，体温36.2℃

結 膜：貧血（-），黄疸（-）。

胸 部：心音—第4肋間胸骨左縁にLevine 2/6の収縮期雑音（+），呼吸音—異常所見なし。

腹 部：平坦軟，圧痛なし。

四 肢：浮腫なし，足背動脈触知良好。

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 55 – 59

検査所見

1. 入院時血液検査：TP 6.8 g/dl, Alb 3.9 g/dl, AST 14 U/l, ALT 16 U/l, ALP 184 U/l, CPK 102 U/l, Na 137 mEq/l, K 4.8 mEq/l, Cl 107 mEq/l, BUN 61 mg/dl, Cr 4.10 mg/dl, UA 6.5 mg/dl, Ca 9.2 mg/dl, P 4.8 mg/dl, Fe 127 μg/dl, BS 90 mg/dl, HbA1c 5.5%, CRP 0.08 mg/dl, T-Chol 252 mg/dl, TG 249 mg/dl, HDL-Chol 34 mg/dl, LDL-Chol 150 mg/dl,

ANA < 40倍, IgG 1,323 mg/dl, IgA 74 mg/dl, IgM 97 mg/dl, Renin 13.6 ng/ml/hr, Aldo 30.6 ng/dl, BNP 21.1 pg/ml, WBC 6,500/μl, RBC 373 × 10⁶/μl, Hb 12.0 g/dl, Ht 36.1%, MCV 96.8 fl, Plt 162 × 10³/μl.

2. 入院時尿検査所見：Prot (2+), Sug (-), O.B. (1+), RBC 1-3/F, WBC 0-1/F, 硝子円柱 (1+), 顆粒円柱 (-), 移行上皮 (-).

画像所見

1. 胸部Xp (図1)：CTR 51%，肺野に異常所見なし。

2. 心電図 (図2)：HR 58 sinus, NAD, ST-T change (-),

* 国立循環器病研究センター
565-8565 吹田市藤白台 5-7-1
E-mail: htakata@hsp.ncvc.go.jp



図1 胸部正面レントゲン写真(入院時).

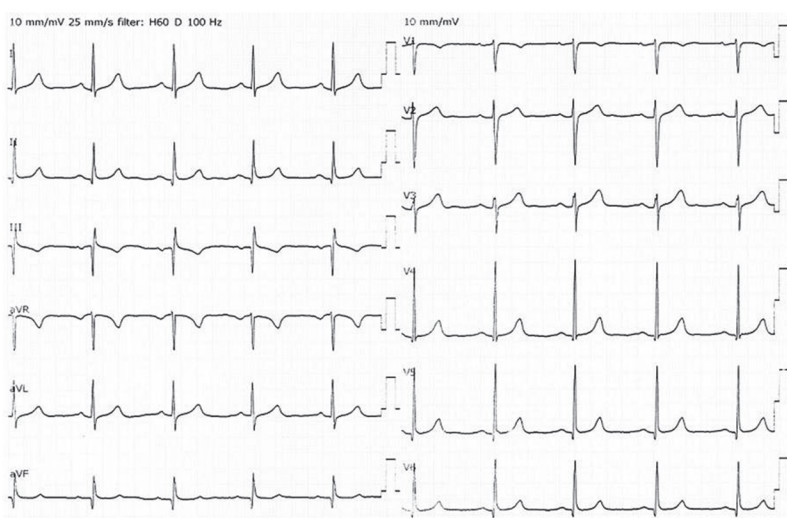


図2 心電図(入院時).

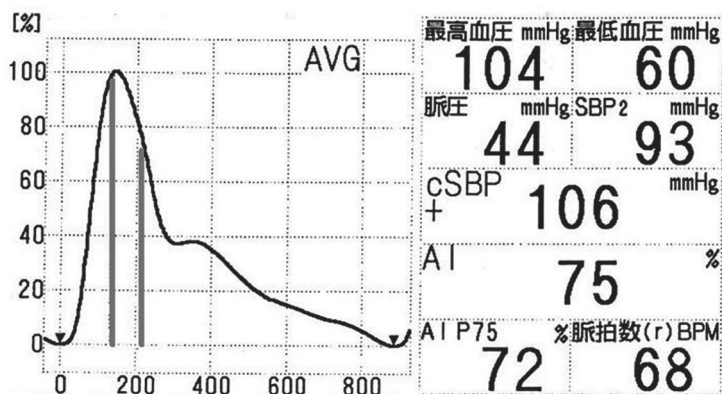


図3 脈波速度検査(入院第6病日).

LVH(-).

3. 脈波検査(入院第6病日, 図3): 75%, cSBP 106 mmHg, ABI 1.25/1.17, PWV 1758/1898.
4. 心エコー: LVDd/Ds 46/31 mm, FS 33%, mild LVH, trivial Ar, LV delayed relaxation.
5. 腎ドップラー: 両腎萎縮 (rt 80 mm, lt 82 mm), 右腎内血流はpost stenotic pattern, 右腎動脈近位部描出不良. 左腎内血流はdysfunction pattern→右腎動脈狭窄疑い, 左腎機能障害.
6. 腎レノグラム(図4): T max rt 18.08/lt 3.08 min. 右著明延長, 左正常範囲内. T1/2 両側とも著明延長. →右腎動脈高度萎縮に矛盾しない. 左は排泄遅延型の機

能障害パターン.

7. 腎血管MRA(図5): 右腎動脈近位に90%の狭窄あり. 腹部大動脈から両総腸骨動脈に壁不整あり. 右腎嚢胞.

入院後経過

各種画像所見より, 本例の腎機能障害は慢性腎不全に動脈硬化性の腎動脈狭窄が加わったことが原因であると考えられた. また慢性腎不全の原因は高血圧症による腎硬化症と考えられたが, 尿蛋白が比較的多いことと軽度ながら血尿を伴うことから, 慢性糸球体腎炎も否定できない. 右腎動脈は90%狭窄であったが, 既に高度の腎機能障害を呈していることから血管形成術の適応はないものと判断された.

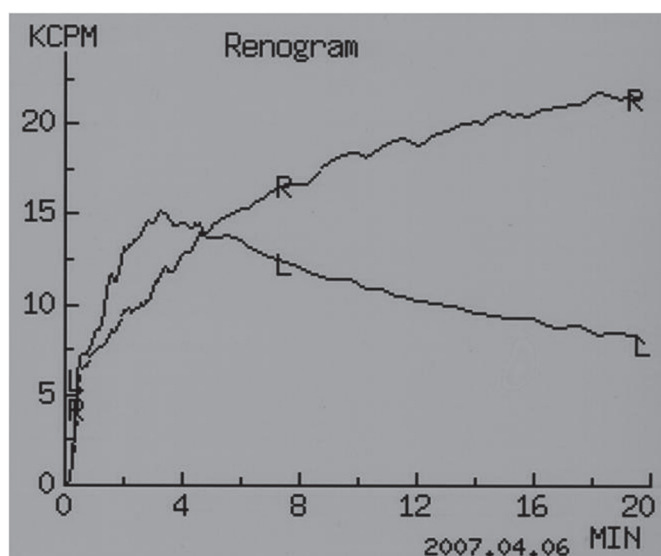


図4 腎レノグラム検査 (入院第3病日).



図5 腎血管 MRA 検査 (入院第6病日).

入院時はBP 165/90 mmHg程度であり、腎機能障害を呈していることから、indepamideをfurosemideに変更し降圧治療を強化した。以後血圧は低下し、脈波検査を施行した時の血圧は110/60 mmHg程度であった。その後も血圧は低く、Cr上昇が続いたことから利尿薬を中止し退院となった。

退院後近医にてCa拮抗薬増量、利尿薬再開などが行われていたが、血圧コントロールは不良であり2008年10月頃より、夜間臥床にて呼吸困難感が出現した。同年11月に当院入院の上精査を行ったところ、虚血性心疾患による心不全は否定的であり、高血圧に伴う心不全と診断された。腎レノグラムにて右は腎機能障害パターン、左はほぼ無機能腎の状態に増悪しており、腎ドプラでも右腎動脈狭窄、両側腎萎縮の進行が認められた。このときも血管形成術は行わず、doxazosin, guanabenzを追加するなど降圧薬の調整を行い、引き続き外来にて内科的加療を行う方針となった。

退院後のBUN, Crの推移を図6に示す。現在はCa拮抗薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬、利尿薬の併用による降圧療法を行うことにより外来血圧は120～130/70 mmHg程度にコントロールされ、腎機能障害の進行もなく安定して経過している。

考 察

本例は右腎動脈狭窄により慢性腎不全の急性増悪を認めた症例である。腎動脈狭窄に対しては経皮的腎動脈形成術(PTRA)が選択されることが多いが、本例においては、高齢であることや腎機能障害、腎萎縮を来していることなどから、PTRAは行わず降圧を中心とした保存的加療を行った。またrenin, aldosteroneとも高値であり、降圧療法としてレニン・アンジオテンシン(RAS)系阻害薬を使用した。本例においては加療により速やかに降圧され、入院中に測定された中心血圧も低値であった。良好な血圧コントロール、腎機能の改善が得られたが、経過中に左腎の機能障害や腎萎縮を来したことから、左腎動脈狭窄の可能性を疑いRAS系阻害薬からCa拮抗薬へ変更した。その後Ca拮抗薬および α 遮断薬、 β 遮断薬、利尿薬を併用し降圧療法を行うことにより、良好な血圧コントロールと腎機能障害の進行抑制が得られている。

前述の如く腎血管性高血圧に対しPTRAが行われることが多いが、PTRAは降圧には有効であるものの、腎機能については有意差を認めなかったという報告¹⁾や改善を認めたという報告²⁾があり一致していない。そのためPTRAの適応については、現時点では十分なコンセンサスは得られておら

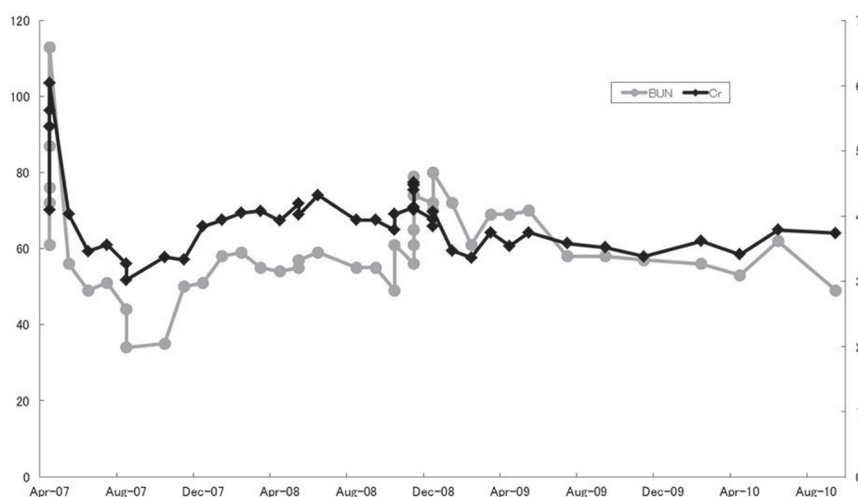


図6 当院入院後から現在までのBUN・Cr推移。

ず、十分に吟味したうえで施行すべきである。腎血管性高血圧に対しPTRAと内服加療のどちらが有用か、という点について議論が行われていたが、2009年に報告されたASTRAL試験で、5年間のフォローアップの結果PTRA群と内服加療群で血圧・腎予後ともに有意差はなかった、との結果が得られた³⁾。この結果より、腎血管性高血圧に対しPTRA治療後に得られる血圧まで十分に降圧療法を行うことにより、PTRAと同等の腎予後が期待できるものと考えられる。

PTRA等による血行再建が行われない症例に対しては降圧薬による治療が中心となり、その場合RAS系を阻害するβ遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が選択されることが多い。ACE-Iは腎血管性高血圧の治療に対し用いられ、ACE-I内服群は非内服群と比較し有意に死亡率を減少させるとの報告がある⁴⁾。またCa拮抗薬はRAS系への影響が少なく安全性が高い。ただし両側腎動脈狭窄においてはARB、ACE-Iは原則として禁忌であることから、Ca拮抗薬やβ遮断薬、利尿薬などが使用される。

高血圧症は慢性腎臓病(CKD)の原因となる一方、CKDが高血圧の原因ともなり、さらに心血管病(CVD)の危険因子となることも知られている。CKD患者においては血圧が高いほど予後が悪く、脳卒中や心筋梗塞、総死亡リスクが高くなる⁵⁾。近年心腎連関が言われるようになり、その大

きな因子であるCKDに対し早期発見、早期介入することによりCVD発症や末期腎不全への移行を抑制しようとする取り組みが行われている。

CKD患者の降圧目標としては、CKD進行の抑制およびCVD発症リスク、死亡リスクの軽減の観点から130/80 mmHg未満が推奨されている。また尿蛋白自体が腎機能を悪化させる要因となり、尿蛋白量が予後と相関することが知られている。そのため尿蛋白1g/日以上の場合にはさらに降圧目標を低く設定し、125/75 mmHg未満まで降圧することが望ましいとされる⁵⁾。

CKD患者における降圧薬としてはARBやACE-Iが第一選択となる。その大きな理由としては、RAS系阻害薬は糖尿病性腎症、非糖尿病性CKDのいずれにおいても尿蛋白の減少作用を認め、腎機能障害の進行を抑制する作用があることがあげられる。RAS系阻害薬における腎機能障害抑制作用は腎機能に関係なく認められ、末期腎不全患者においても腎機能保護目的に使用される。またCa拮抗薬においても、L型とT型またはN型チャネル阻害作用を合わせもつcilnidipine, benidipine, efonidipineなどは、輸入細動脈と輸出細動脈の両方を拡張し、尿蛋白を減少させることから、CKD患者に対し有用であると考えられる。

近年、心血管疾患における中心血圧の重要性が明らかとなり、ASCOT-CAFE試験において中心血圧は上腕血圧とは独立した心血管イベントの予測因子となることが示された⁶⁾。

中心血圧やAugmentation Index (AI) は心臓など主要臓器にかかる圧負荷を反映し、上腕血圧より密接に高血圧性臓器障害と関連することが推測されている⁷⁾。またAI高値はCKD進行の危険因子であり、その原因としてAIの上昇が糸球体内圧の上昇と相関している可能性が考えられている。中心血圧についても、これが上腕血圧より腎機能や心血管予後に強く関連することが示されている⁸⁾。ここで示した症例は腎動脈狭窄に伴い腎不全と高血圧の増悪を来したが、降圧治療の強化により上腕血圧とともに中心血圧も低値となった。この中心血圧の低値が、以後長期にわたり腎機能が安定していることの理由であろうと考えられる。

また、脈波速度 (pulse wave velocity: PWV) は腎機能障害が進行するにつれ高値を示し⁹⁾、血液透析患者においては予後予測因子となることが知られている¹⁰⁾。RAS系阻害薬を使用することによりPWVが抑制され、腎機能障害の進行も抑制されることも示されている。

CKDが高血圧症と密接に関係していることを考えると、その評価として中心血圧やAI、PWVの測定が重要となってくるものと思われる。今後は中心血圧をターゲットとしたCKDと高血圧の治療を行っていくことが望ましいであろうと考えられる。ただ中心血圧が臨床的に容易に測定できるようになったのは最近であり、長期予後などのエビデンスや各臓器への影響などを検討した研究はまだ少ない。今後の更なるデータの蓄積や研究の進展により、臨床的意義が確立されていくことが期待されている。

文 献

- 1) van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1007-1014.
- 2) Zeller T, Frank U, Müller C, Bürgelin K, Sinn L, Bestehorn HP, Cook-Bruns N, Neumann FJ. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 2003; 108: 2244-2249.
- 3) ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1953-1962.
- 4) Hackam DG, Spence JD, Garg AX, Textor SC. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 998-1003.
- 5) 日本腎臓学会編, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 東京: 東京医学社; 2009.
- 6) Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
- 7) 日本高血圧学会編, 高血圧治療ガイドライン2009. 東京: 日本高血圧学会; 2009.
- 8) Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, Yin FC, Chou P, Chen CH. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27: 461-467.
- 9) Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 494-501.
- 10) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.