

第22回

難治性高血圧症の1例

▶ 国立国際医療研究センター病院 生活習慣病症例検討会から

平石尚久[†] 原久男¹⁾ 田守唯一¹⁾ 田中由利子¹⁾ 諸井雅男¹⁾
柴田真希²⁾ 安田和基³⁾ 岸本美也子⁴⁾ 野田光彦⁴⁾

IRYO Vol. 65 No. 5 (283-291) 2011

キーワード：腎血管性高血圧症（RVH），粥状動脈硬化性腎動脈狭窄，経皮経管的腎動脈形成術（PTRA）

Key Words：renovascular hypertension, atherosclerotic renal artery stenosis, percutaneous transluminal renal angioplasty

2011年2月24日に行われた国立国際医療研究センター病院 生活習慣病症例検討会の記録です。

司会

ただいまから、第14回生活習慣病症例検討会を始めます。今回は循環器内科が担当です。はじめに呼吸器内科所属の担当医が循環器科をローテート中に経験した、難治性高血圧の症例提示を行います。

症例提示

【症例】66歳 女性

【主訴】全身倦怠感

【現病歴】1997年、高血圧を指摘され、内服治療を開始。2009年5月結腸癌にて当院外科に入院中に収縮期血圧170mmHg台の高血圧および術後の腎機能悪化（クレアチニン値が1.3から1.8mg/dlに上昇）を認めた。2010年6月の時点でも高血圧は持続し、全身倦怠感も出現。2010年11月、高血圧および腎機

能悪化の精査目的で当院腎臓内科を受診。内服していたカルデサルタン中止後クレアチニン値は低下したが、高血圧は持続し、精査加療目的で腎臓内科に入院となる。

【既往歴】65歳時：結腸癌にて右半結腸切除術施行。術後化学療法として、5-FU+ホリナート療法を3クール施行

【家族歴】特記事項なし

【生活歴】喫煙歴なし、アルコールは機会飲酒

【入院時内服薬】ニフェジピン120mg/日、アゼルニジピン16mg/日、ピソプロロール5mg/日、トリクロルチアジド2mg/日、ドキサゾシン2mg/日、グアナベンズ4mg/日

【入院時現症】身長158cm、体重53kg（BMI 21.2）意識清明、体温：36.6℃、血圧：161/65mmHg 脈拍：52/分・整、SpO₂（経皮的酸素飽和度）：96%（室内気）眼瞼結膜貧血あり、表在リンパ節触知せず、甲状腺腫大認めず、皮膚に特記すべき所見なし、呼吸音正常、心音整で心雑音なし、腹

国立国際医療研究センター 呼吸器科 1) 循環器内科 2) 腎臓内科 3) 糖尿病研究センター代謝疾患研究部 4) 糖尿病・代謝・内分泌科 †医師

別刷請求先：河内正治 国立国際医療研究センター 麻酔科 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
（平成23年3月11日受付、平成23年6月10日受理）

A Case of Refractory Hypertension

Yoshihisa Hiraishi, Hisao Hara¹⁾, Yuuichi Tamori¹⁾, Yuriko Tanaka¹⁾, Masao Moroi¹⁾, Maki Shibata²⁾, Kazuki Yasuda³⁾, Miyako Kishimoto⁴⁾ and Mitsuhiro Noda⁵⁾, National Center for Global Health and Medicine

表1 血液検査・尿検査

<血算>			<生化学>		<内分泌検査>	
WBC	3390	/ μ l	Alb	3.9 g/dl	Renin	0.8 ng/ml
RBC	2.96×10^6	/ μ l	AST	14 IU/l	Aldosterone	10.8 ng/dl
Hb	9.3	g/dl	ALT	8 IU/l	Adrenaline	<0.01 ng/ml
Ht	27.6	%	LDH	182 U/l	Noradrenaline	0.41 ng/ml
MCV	93.2	fl	ALP	189 U/l	Dopamine	<0.01 ng/ml
MCHC	33.7	%	γ -GTP	32 U/l	Cortisone	10.6 μ g/d
Plt	17.5×10^4	/ μ l	BUN	32.5 mg/dl		
<尿定性・沈渣>			Cre	1.38 mg/dl		
比重	1.03		Na	142 mEq/l		
蛋白	(-)		K	4.3 mEq/l		
糖	(-)		Cl	106 mEq/l		
赤血球	<4	/HPF	CRP	0.13 mg/dl		
硝子円柱	2+	/HPF				

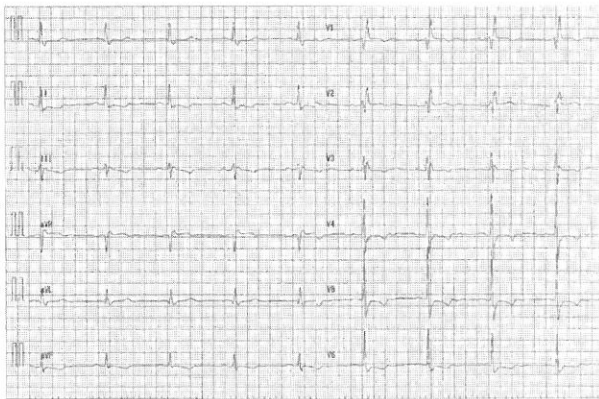


図1 安静時12誘導心電図

部は下腹部に手術痕あり，触診・聴診で異常所見なし，下肢に軽度の下腿浮腫を認める。

担当医

入院時検査所見です（表1）。Hb9.3台の正球性貧血を認め，BUN32.5mg/dl，クレアチニン1.38mg/dlと上昇を認めました。内分泌検査ですが，アンジオテンシンII受容体拮抗薬（Angiotensin II Receptor Blocker：ARB）やアンジオテンシン変換酵素阻害薬（Angiotensin Converting Engyme Inhibitor：ACE-I）を切り， α ブロッカーと β ブロッカーが入った状態で，レニン，アルドステロンの上昇を認めませんでした。

胸部レントゲン上，心胸郭比（cardio thoracic ratio：CTR）は54%と軽度の心拡大を認め，軽度の肺うっ血を認めました。安静時12誘導心電図です（図1）。洞調律で，心拍数は60でした。右脚ブロックを認めます。胸部誘導ではII，III，aVF，V2からV6にかけてT波の陰転化を認めました。経胸壁心エコーを行いました。左室収縮能は良好で，左室駆出率（ejection fraction：EF）は67%でした。I度の大動脈弁閉鎖不全（aortic regurgitation：AR）と，中隔壁厚13mm，後壁厚14mmの軽度の左室壁厚肥厚（left ventricular hypertrophy：LVH）を認めた以外は特記すべき所見はありませんでした。画像所見です。腹部のCTにて，右腎有意の両側腎皮質の萎縮を認め，両側腎動脈の描出が不良な状態でした（図2 a, b）。

司会

内分泌検査で甲状腺の検査は行っていますか？

担当医

行いましたが，とくに異常はありませんでした。

司会

心電図で異常が認められても，心エコーではあまり所見がなかったということですが，この結果はど

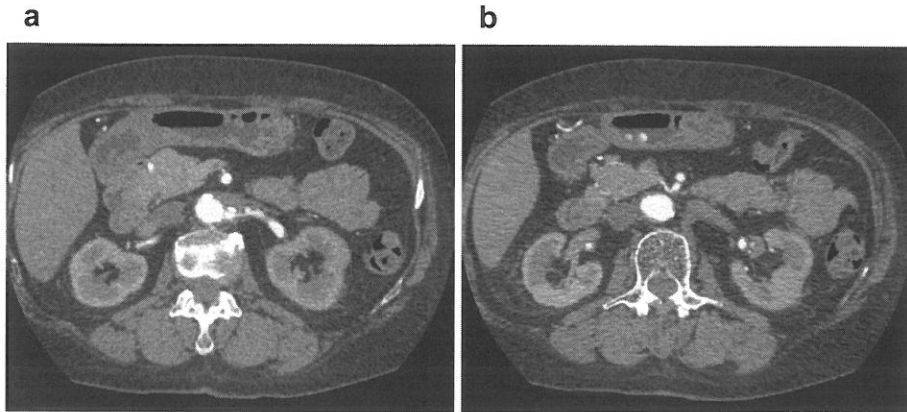
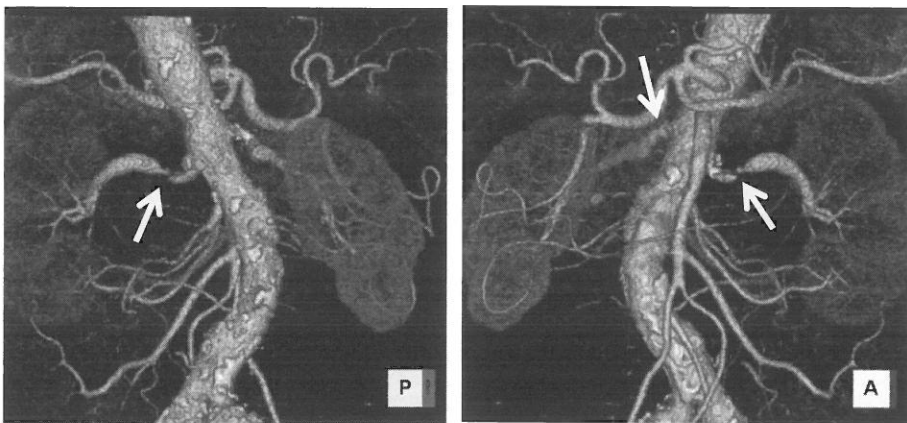


図2 腹部造影 CT 画像
大動脈の壁不整と両側の腎萎縮（とくに右で著明）を認めた



(背面像：左・右) (正面像：右・左)

図3 腹部造影 CT (再合成画像)
再合成画像では両側の腎動脈の高度狭窄を認めた

のように考えたらよいのでしょうか？

担当医

この方はCTの時点で腎動脈狭窄症が考えられました。とくに粥状硬化性の腎動脈狭窄症で心臓の器質的な疾患をともしない心不全の報告がありますので、この方も心臓に対する負荷や高血圧性の変化が心電図に現れたと考えています。

司会

その他、何かご質問やご意見はありますか？

ないようですので、続けてお願いいたします。

担当医

腹部造影CTの再合成画像をお示しします(図3)。両側の腎動脈、比較的起始部での狭窄が確認されま

した。この時点で高血圧症の原因として腎血管性高血圧症が疑われていたのですが、腎機能評価としてレノグラムを施行しました(図4)。萎縮が強いほうの右腎で取り込みの低下を認め、右腎に有意な血流の低下が示唆されました。また腎機能を反映するとされる排泄相では左腎の排泄低下があり、左腎の機能低下が示唆されました。以上より難治性高血圧症の原因として両側腎血管狭窄症が考えられましたが、すでに多量の降圧薬が投与され、経時的な腎機能悪化も認めていたため、経皮的腎血管形成術の適応について検討がされました。腎臓内科より循環器内科のほうに相談があり、入院第15病日に両側の腎血管造影を施行しました。

循環器科医師

この方は大動脈の石灰化も著明で非常に動脈硬化が強い所見でした。

(取り込み)

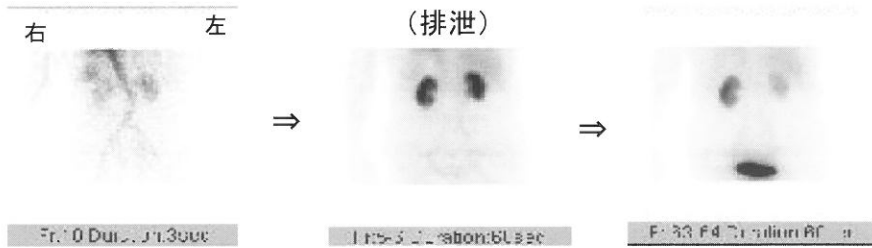
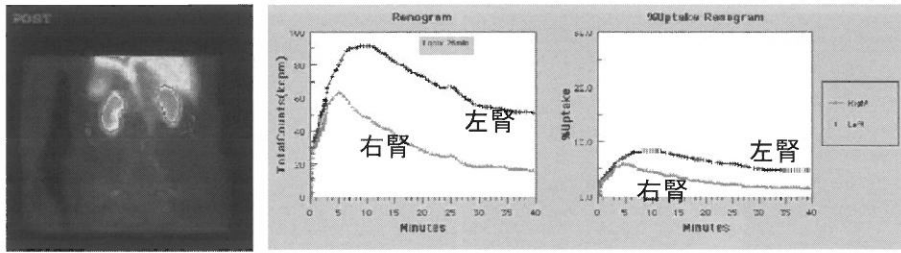


図4 レノグラム

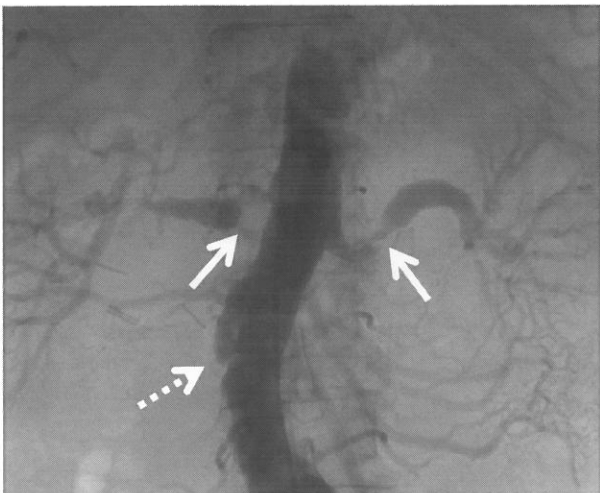


図5 腎動脈造影所見 (治療前)

両側腎動脈の高度狭窄 (矢印) と大動脈の一部に解離を認めた (点線矢印)

左右ともに高度狭窄があり、左の腎動脈はすでに局所的な解離をおこしています (図5)。また両側とも狭窄の後に腎動脈が非常に拡張しています。post stenotic dilatation といって、冠動脈でもみられる所見ですが、高度狭窄があった場合に、反応性に遠位部で血管が拡張反応します。これはおそらく長い期間、狭窄にさらされていたという判断をしました。

担当医

引き続き行った治療として、両側の腎血管に対して左、右の順で一期的にステントの挿入をいたしました。まず、バルーンで拡張した後に左腎動脈に関



図6 腎動脈造影所見 (治療後)

左腎には6 x 18mm, 右腎には6 x 15mmのGenesis STENT®を留置し、良好な血流を得ることができた

して6 x 18ミリメートル、右腎動脈に関して6 x 15ミリメートルのステントの挿入を行いました。造影剤は合計143ml使用しました。両側腎動脈ステントの挿入後の画像を供覧します (図6)。

循環器科医師

拡張した血管の径に合わせてステントを留置してしまうと、血管を損傷し亀裂を生じる場合がありますので、本来の血管径 (通常5-7mm) に合わせたサイズのステントを留置します。腎動脈狭窄のある方は、大動脈の硬化が非常に強い方が多いので、

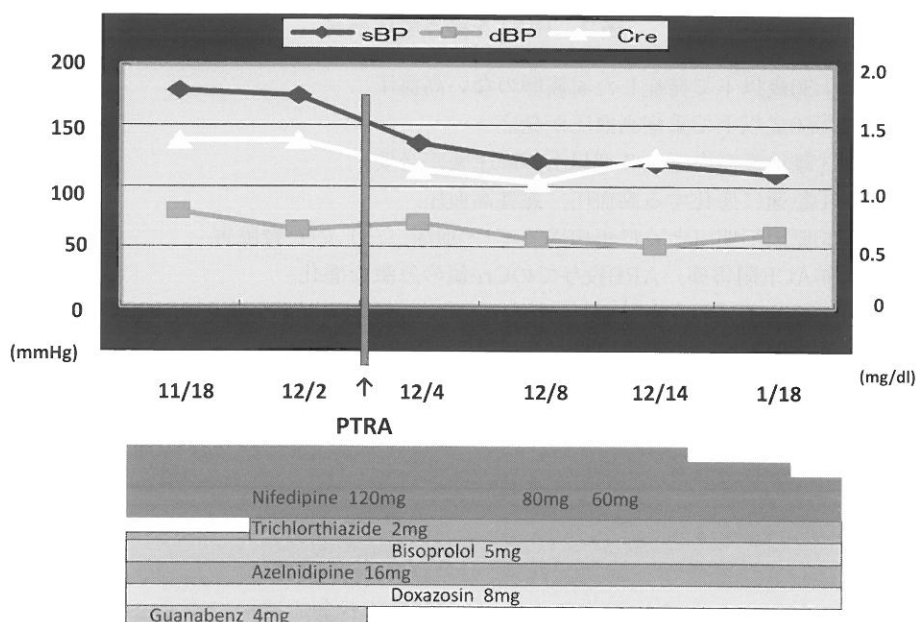


図7 経過表

カテーテル操作で大動脈壁を傷つけてコレステロール塞栓症をおこしてしまうことが多いため、大動脈壁を傷つけないようにプロテクトしながら行う手技となります。本症例では合併症なく、十分な拡張が得られました。

担当医

その後の経過です（図7）。11月18日に腎臓内科に入院後、降圧薬の調整を行いました。血圧は下がりにませんでした。12月3日に両側の腎血管形成術を施行後、平均で160から170mmHgあった収縮期血圧も順調に下がり、最終的には120から130mmHgまで低下しています。拡張期血圧も、80から90mmHg台が70mmHg台まで低下を認めております。降圧薬も減らすことができました。血清クレアチニン値につきましては、術後も明らかな変化はありませんでした。

担当医

本症例では術後翌日には血圧降下を認めていますが、効果はどのくらいで出てくるもののでしょうか？

循環器科医師

それは症例により異なります。

担当医

続いて考察を述べさせていただきます。

腎血管性高血圧症について、以下、RVH (reno-

vascular hypertension) と略させていただきます。RVHは、軽症から中等症の高血圧症では1%未満の頻度ですが、急性発症、または重症高血圧症の10%から45%占めるとされる重要な原因疾患となります。

RVHの成因としましては、アテローム性の粥状動脈硬化性腎動脈狭窄症、線維筋性異形成症、大動脈炎症候群（高安症候群）の3疾患が臨床的には重要となってきます。頻度としましては、アテローム性の動脈硬化性腎動脈狭窄が最も多く、この症例の場合には、中高年発症であること、比較的近位部の腎両側性の狭窄があったこと、動脈硬化性の変化が強かったことなどから、アテローム性の動脈硬化性腎動脈狭窄が原因として考えられました。

一般的にRVHを疑う臨床所見をスライドで示します（表2）。この方の場合、外来での検査で蛋白尿が認められていましたので、②から⑥までの項目が当てはまっています。

腎動脈狭窄症の治療目的としましては、降圧を得ること、腎機能障害の進行を抑制すること、また、全身の動脈硬化性病変が考えられますので、動脈硬化の進行を抑制することが重要となってきます。利尿薬、カルシウム拮抗薬、β遮断薬による降圧療法、および高脂血症の是正は、腎機能障害の進行抑制に有効であることが報告されています。両側の腎動脈狭窄症、また、単腎性の腎動脈狭窄症では、レニン・アンギオテンシン系の阻害薬等により短期間に腎機能障害が進行することがあります。この場合、

表2 RVHを疑う臨床所見

-
- ①30歳以下で発症した家族歴のない高血圧
 - ②50歳以上で重症高血圧が発症
 - ③難治性高血圧（3剤以上の降圧薬が必要）
 - ④急速に悪化する高血圧，悪性高血圧
 - ⑤原因不明（とくに蛋白尿（+）・血尿（-）の）腎障害
 - ⑥ACE阻害薬，ARB投与でのCre値の急激な悪化
 - ⑦腎サイズの左右差が1.5cm以上
 - ⑧原因不明の心不全（flash pulmonary edema）
 - ⑨末梢動脈疾患（ABI \leq 0.9目安）
 - ⑩多枝冠動脈疾患
 - ⑪腹部血管雑音
-

高血圧がマスクされることがあるため注意することが必要ですし，またそのような症例では腎動脈狭窄症を背景として疑うことが重要となります。次にカテーテル治療による血行再建療法，以下PTRA（Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty）についてお話しします。腎動脈狭窄症の治療適応につきましても，狭窄が有意であるかどうかの判断が重要となります。まずは，解剖学的な狭窄度評価ということになりますが，一般的に血管造影検査等で70%以上の狭窄がある場合は有意狭窄と判定されます。ただし，先ほどもお話しがありましたように，腎動脈は狭窄後拡張を高率に認めるということがありますので，過大評価に注意する必要があります。腎機能評価としましては，レノグラム以外にも腎血管エコーでの平均圧の圧較差が10ミリを超える場合はPTRAが検討されるという報告もあります。

PTRA施行に際しましては，血管内ステント留置後に，造影剤腎症，再狭窄による術後の腎機能低下，また，コレステロール塞栓症の発生等がおきやすいことが知られておりますので，とくに留意して施行する必要があります。ここ最近のPTRAの知見としましては，2009年の“New England Journal of Medicine”にASTRAL（Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions）試験の結果が発表¹⁾。これは明らかな腎動脈狭窄を有するが血管内治療の適応が明らかでない806例を，薬物療法をするだけの群と，薬物療法に加えてステント留置を行う群の2群に割りつけて，無作為化比較試験を行ったものです。結果は，主要評価項目である1/Crは両群で有意差がなく，また収縮期，また拡張期血圧の低下に関しても両群で有意差はありませんでした。

急性腎不全，透析に至ること，腎移植，死亡等の腎臓イベントに関しても，両群で有意差がありませんでした。ただし，サブ解析の結果，慢性腎臓病（CKD）がステージ3以上の患者群においては薬物療法単独群に比してステント留置群は有意な糸球体濾過量（GFR）の改善を認めました。とくにCKDステージ4，5の群ではより有意にGFRの改善を認めたという結果でした。

司会

ありがとうございました。

ASTRAL試験の主要評価項目では有意差がなかったけれども，CKDステージ3以上には有効であったし，本日提示していただいたような劇的な効果があった症例をみると，やはり適応を選べば有効な治療法と考えてもよいのでしょうか。

循環器科医師

そうですね。症例をしっかり選定するということが大切になってくると思います。経験的にこの治療を行っても腎機能に関しては改善を認めない人がほとんどですし，論文もあまり有効な結果を示しているものは少ないと思います。ただ，高血圧で多剤服用している方がその量を減らせる，心不全などを非常におこしやすい状態の方たちがこの治療をすることによって，心不全での入院の回数が減るというような状況があります。どれをもってこの治療が効果があったかと判定するのは非常に難しいのですが，今後いろいろ検討しなければいけないと考えています。

担当医

腎臓内科外来担当医の先生のご意見をお聞かせいただけますか？

腎臓内科医師

この方は、降圧薬が不要になったわけでもないですし、完全に回復したわけではないのですが、本当に劇的に改善して、降圧薬も減りましたし、いろいろと管理がしやすくなりました。この方はとくに、腎機能もどんどん悪化していましたし、高カリウムも管理ができなくて、このままであれば、多分、半年から1年後に透析になるかもしれないなとまで思っていた症例だったので、それをとめていただけたということで本当に助かりました。ただ、CTでみる限り、かなり動脈硬化病変が強くて、この方はたまたまうまくいきましたが、全例、本当にうまくいくのかなという心配はあります。

糖尿病・代謝・内分泌科医師

電解質の経過はその後どうだったのでしょうか？
以前は、いろいろとカリウムを下げる治療もしていたわけですね。

腎臓内科医師

そうです。ARBのせいもあって、カリウムがなかなか下がらなかつたのですが、その後電解質管理もとてもしやすくなりました。

循環器科医師

この治療をして、一般的に7%で、むしろ腎機能を悪化させてしまうという報告があるのですが、私の印象ではもう少し高いのではないかという気がします。

司会

その原因は为什么呢？

循環器科医師

PTRAをすることにより、造影剤腎症もそうですが、動脈硬化巣から塞栓物をそのまま腎臓に飛ばしてしまい、透析導入になってしまう症例もあるのです。今回、このように良い結果となりましたが、両側とも非常に狭窄が強い症例でしたので、ご本人にも透析導入ということをしかりとお話しして、患者とご家族の承諾を十分得た上で臨んだという経

緯がありました。

糖尿病・代謝・内分泌科医師

レニン、アルドステロンの経過はどのようなのでしょうか？

循環器科医師

一般的にいわれているのは、レニン、アルドステロン、その他カテコラミン3分画を含めホルモンの値が腎動脈狭窄で上がるかということ、変化しないことがほとんどです。ですから、ほとんど上がっていない状況で、変化をみるのは難しいです。

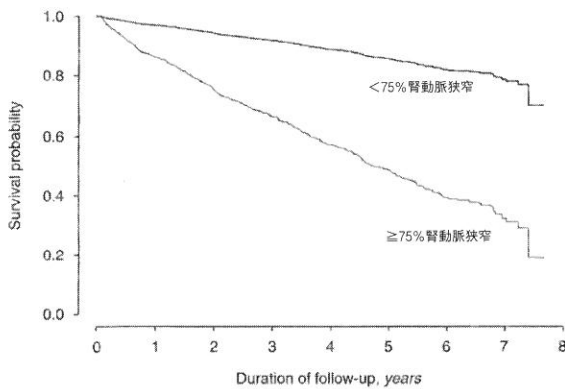
代謝疾患研究部医師

片側狭窄の場合と両側狭窄の場合で、PTRA適応やリスクは変わってきますでしょうか？

循環器科医師

基本的に片側の場合には、あまり積極的な治療の適応ということにはなりません。急速に腎障害が進行する場合には、腎臓のサイズがより小さい腎に対してレスキューのための拡張術とステント留置術というのが適応になってきます。実はこの領域の治療というのはcontroversialな面があります。2001年のKidney Internationalに、心臓の病気がある人たちに対してアンギオグラフィーをやったときに、腎動脈に75%以上の狭窄があるかないかで生命予後を見た場合、やはり狭窄があると圧倒的に生命予後が悪いという結果が報告されました²⁾ (図8)。これは、やはり何らかの介入が必要だということで、その後世界的にいろいろな方向から腎動脈狭窄の解除という話が進みました。しかし、2006年のAnnals of Internal Medicineには、いくつかのデータをまとめたところ、死亡、腎機能、心血管イベントといったものすべてで腎血管血行再建術と内科的な治療で差がなかったという結果が示されました³⁾。しかしながら、唯一、エビデンスが得られたのは、治療後の血圧低下です。両側の腎動脈狭窄があった症例に対する腎血管血行再建術で若干血圧がよくなったという結果が出ています。

これらのデータをもとに、2005年米国心臓協会(AHA)からperipheral artery diseaseの治療に関するガイドラインが出されました⁴⁾。この中でクラスIというのは、明らかに腎動脈狭窄があって、それが両側であり、繰り返し心不全をおこすという



(文献2より改変引用)

図8 生存率の推移

場合で、治療介入を検討します。今回の症例は、クラスⅡaになるのですが、非常にコントロール不良な高血圧、そして片側の小さい腎臓で高血圧をとまっている場合です。Ⅱbなどですと、あまり積極的な治療介入のエビデンスというものは乏しくなります。2009年の“Annals of Internal Medicine”に動脈硬化性腎動脈狭窄症例にステントを留置した場合の腎機能を評価した結果が出ています⁵⁾。creatinine clearanceが80ml/min/1.73m²以下、50%以上の狭窄がある方を対象としたところ、腎機能に関しても、生命予後に関しても、内服治療とステント治療では差がなかったという結果でした。先ほどのASTRAL試験でも大きな差が出なかったわけですが、しっかりと患者の適応を選んで、そして何をエンドポイントとするかを考えなければいけないと思います。生命予後であるとか、腎機能というのがエンドポイントとして出しやすいのですが、たとえば入院の回数が減少するとか、薬剤が減るなど、その患者のQOLの部分での評価というものに切りかえていけば、それなりの結果が出せるのではないかと思います。

司会

ありがとうございました。

何かご質問やご意見はありますか？

糖尿病・代謝・内分泌科医師

術前後で抗血小板療法はどうなっていたのでしょうか？

循環器科医師

ステントを留置していますので、必ず抗血小板療

法が必要です。ただ、心臓の血管のように、最近のDES (Drug Eluting Stent) のような薬剤を塗ったステントはまだ腎臓では使われていませんので、多剤の抗血小板薬を飲むという必要性はありません。

司会

PTRAの全国的傾向はどのようなのでしょうか？

循環器科医師

実は、全国的にもPTRAを積極的に行える施設というのはそれほど多くはありません。手技的にも、熟練が必要であり、普段どこでもやれるという治療ではないと思います。

司会

ほかに何かありますか？

代謝疾患研究部医師

今回は両側同時に、一期的にPTRAを行いました。一般的に両側の場合はやはり同時に行うのでしょうか？

循環器科医師

いろいろな考え方がありますが、本症例の場合、まず左でPTRAを行ったところ、合併症も腎血流の低下もとくになく終了しましたので、片方の腎臓の腎血流が温存されたという確認を取った上で、患者に対する侵襲を減らすため2回に分けずに1回で行いました。

代謝疾患研究部医師

再狭窄のチェックも含めてPTRA施行後のフォローの仕方などはどうなるのでしょうか？

循環器科医師

一般的には腹部エコーで腎血管の血流を測定します。治療直後の血流が維持されていれば、そこは拡張が維持されているということになりますが、むしろその血流の流速が速くなると、狭窄が進んでいるということになります。実際に腎血管エコーでは、腎動脈血流を計測し、血流速度から狭窄を判断します。狭窄後の収縮期血流(PSV)が、180cm/sec以上、または腎動脈PSV/大動脈PSV比(PAR)が3.5以上のとき、血行動態的に有意な狭窄と判断します。さらに腎サイズや腎内動脈血流パターンなども参考

になります。この方に関しては、腎機能がやや悪いので簡単には造影剤は使えません。腎障害が少しでも進行してくるようであれば、その段階でしっかりとエコー、その上でCTも含めた検討が必要だと思います。

腎臓内科医師

狭窄がおきた場合は、再度治療をするべきでしょうか？

循環器科医師

再狭窄の場合には、風船で拡げるだけです。

腎臓内科医師

それは、やはり治療したほうがいいのでしょうか？経過観察という選択肢もあるのではないかと思うのですが。

循環器科医師

この方の場合、血圧の問題もありますが、透析導入を少しでも先延ばしにするという意味では治療すべきだと思います。

腎臓内科医師

わかりました。

司会

これからもどんどん適応があれば介入するという方針でいらっしゃるでしょうか。

循環器科医師

そうですね。適応症例があれば介入していくべき

だと考えております。

司会

ほかにありますでしょうか？

ないようでしたら、第14回生活習慣病症例検討会を終わらせていただきます。

本日はどうもありがとうございました。

[文献]

- 1) The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1953-62.
- 2) Conlon PJ, Little MA, Pieper K et al. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1490-7.
- 3) Balk E, Raman G, Chung M et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: A systematic review. *Ann Intern Med* 2006 ; 145 : 901-2.
- 4) ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 2006 ; 113 : e463-654.
- 5) Bax L, Woittiez AJJ, Kouwenberg HJ et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 840-8.