

腎血管性高血圧

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 奥山明彦教授)

市丸 直嗣, 土岐 清秀, 田中 俊之, 王 晶釘
高原 史郎, 小角 幸人, 奥山 明彦

RENOVASCULAR HYPERTENSION

Naotsugu ICHIMARU, Kiyohide TOKI, Toshiyuki TANAKA, Jing-Ding WANG,

Shiro TAKAHARA, Yukito KOKADO and Akihiko OKUYAMA

From the Department of Urology, Osaka University Medical School

Renovascular disease is one of the most common causes of secondary hypertension. Recent technical advances have changed the management principles, which include a more aggressive approach to the diagnosis and treatment of renovascular hypertension (RVH).

We experienced a total of 95 cases with RVH between 1958 and 1999. The mean age of all patients was 31.8 years old, ranging from 3 to 64 years. The three major basal diseases that caused RVH were fibromuscular dysplasia (34/95), arteriosclerosis (26/95), and aortitis (12/95). Ninety-two kidneys were treated in 79 of the 95 patients. The major therapeutic modalities performed were reconstruction of renal artery (6/79), nephrectomy (21/79), autotransplantation (26/79), and percutaneous transluminal angioplasty (PTA) (25/79).

PTA is now the treatment of choice for the initial management of patients with RVH. Surgical treatment is generally reserved for patients in whom PTA fails. Pharmacotherapy is used on patients awaiting angioplasty or revascularization, those who are too ill for intervention, and those who have failed to respond to intervention.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 657-661, 2000)

Key words : Renovascular hypertension, Percutaneous transluminal angioplasty, Autotransplantation

緒 言

腎血管性高血圧 (RVH) は片側または両側の腎動脈の閉塞あるいは狭窄による腎虚血のため生じる二次性高血圧である。高血圧成立の機序が比較的明瞭であることと近年の検査法の進歩によりその診断は比較的容易となったが、現在においても虚血により生じる腎障害から腎不全へと陥る症例も多くみられる。今日では RVH の診断に有意義で非侵襲的な検査が開発されており、高血圧を呈する患者にスクリーニング検査を積極的に行えるようになってきている。本症は手術により治療が望めることが特徴であり、積極的にこの疾患を疑って診断し治療することが、進行性腎障害を防ぐために重要である。また本疾患に関しては泌尿器科単独で診断から治療まで行われることはむしろ少なく、内科あるいは放射線科などの他診療科と共同で患者の診療に当たることが多い。他診療科との連携の重要性を強調し、泌尿器科医の本疾患への役割を再認識したい。本稿においては RVH の診断と治療についてわれわれの施設での知見を中心に述べる。

対象と方法

1958年から1999年までの42年間に、大阪大学医学部泌尿器科を受診した RVH の95例を対象に、その治療法を検討した。

患者年齢の分布は3歳から64歳までの範囲で、平均31.8歳であった。男女の内訳は男性45例、女性50例であった。原因疾患は線維筋性異形成が34例と最も多く、ついで動脈硬化が26例、大動脈炎が12例、腎動脈瘤が5例、外傷が1例の順で、残る17例は原因疾患不明であった (Table 1)。これら95例中79例92腎に対して当施設で治療が行われた。

RVH に対する治療としては、無機能腎や腎の高度

Table 1. Causes of renovascular hypertension

Fibromuscular dysplasia	34
Arteriosclerosis	26
Aortitis	12
Aneurysm	5
Trauma	1
Unknown	17
Total	95

Table 2. Changes in the methods of treatment for renovascular hypertension in our hospital

	Arteri- olysis	Revascu- larization	Nx	Autotransplantation			PTA			Total
				Unilateral	Bilateral	Unilateral+Nx	Unilateral	Bilateral	Unilateral+Nx	
1958-1964	1	3	3	0	0	0	0	0	0	7
1965-1969	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4
1970-1974	0	3	4	1	0	0	0	0	0	8
1975-1979	0	0	5	3	1	1	0	0	0	10
1980-1984	0	0	2	10	1	2	2	0	0	17
1985-1989	0	0	1	3	1	0	12	3	0	20
1990-1994	0	0	1	1	2	0	2	0	0	6
1995-1999	0	0	1	0	0	0	4	1	1	7
Total	1	6	21	18	5	3	20	4	1	79

Table 3. Results of treatment in hypertension

	Cured	(%)	Improved	(%)	Failed	(%)	Total
Arterioly- sis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100.0)	1
Revascularization	0	(0.0)	2	(33.3)	4	(66.7)	6
Nephrectomy	18	(85.7)	3	(14.3)	0	(0.0)	21
Autotransplantation	18	(69.2)	6	(23.1)	2	(7.7)	26
PTA	9	(36.0)	9	(36.0)	7	(28.0)	25
Total	45	(57.0)	20	(25.3)	14	(17.7)	79

の萎縮, poor risk, 修復不可能な多数の狭窄などの症例には腎摘除術を選択した。腎保存が可能な症例に対する治療は, 原因疾患, 病状, 年齢や全身状態などを考慮した上で, 血行再建術, 自家腎移植術, 経皮経管血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty: PTA) などの中からその当時に応じた治療方針にしたがった。当施設の特性上, ほぼ診断がついた後に治療目的で紹介された患者がほとんどを占めていたため, 薬物療法を選択した症例は本集計にはなかった。

結 果

当施設における RVH の治療法は時代の推移につれて大きく変遷した。やむなく腎摘除術を施行した症例を除き, 初期にはバイパスによる血行再建術を行った。1974年以降は, 視野が良好なこと, 灌流冷却後の bench surgery により複雑な血行再建を時間の制約なく行えることや術式に慣れ親しんでいることを理由に自家腎移植を中心に行った。1981年よりは PTA が導入され, 低侵襲であることや適応が広いこと, 必須検査として行われていた血管造影に引き続いて行えることなどから第一選択として行われた。PTA 導入以降は原則的には PTA が第一選択の治療法となり, 動脈瘤や閉塞など PTA 困難例あるいは PTA 後の再発例を対象に自家腎移植術あるいは腎摘除術を行った。ごく最近ではバルーン拡張による PTA 後の再狭窄の予防あるいは治療としてステント留置が行われるようになり観血的手術は特に減少した。また, ここ数年にお

いては PTA が広く普及し当施設で紹介される症例が減少したため, あるいは内科的薬物療法でコントロールされる症例が増加したためか, 当施設における症例数は減少傾向にあった (Table 2)。

治療効果の評価は術後に降圧薬が不要になった症例を治癒, 降圧薬が減薬できた症例を改善, 変化がなかった症例を失敗とした。治癒ないし改善した症例は, 腎摘除術が21例中21例 (100.0%), 自家腎移植術が26例中24例 (92.3%), PTA が25例中18例 (72.0%) であった (Table 3)。症例の選択が異なるため, 選択した治療法間の成績の比較は困難であった。

考 察

RVH は, 腎動脈の狭窄のため腎血流が減少することにより生じる二次性高血圧であり, 二次性高血圧の中では腎実質性高血圧について頻度が高いとされている。手術により治癒が望めることが特徴であるが, 進行性に腎障害をきたす症例も多い¹⁾

RVH の病態の主役は強力な水・電解質調節システムであるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系である。肝で合成され血中に分泌されたアンジオテンシノーゲン (レニン基質) に, 腎の傍糸球体細胞で合成分泌されたレニン酵素が作用して, 不活性ペプチド, アンジオテンシン I が産生される。ついでアンジオテンシン I は肺を中心に全身の血管内皮と血中に存在するアンジオテンシン変換酵素によってすみやかにアンジオテンシン II に変換される。アンジオテンシン

IIはきわめて強力な血管平滑筋収縮作用を有し、かつ副腎皮質球状層に働いて水・ナトリウム貯留作用をもつアルドステロンの合成を刺激することで血圧を上昇させる。レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の律速酵素はレニンであり、レニン分泌が過剰になると高血圧をきたす。レニン分泌は数多くの物質により刺激または抑制を受けているが、最も強力なレニン分泌刺激は、腎動脈進展受容器を介した腎血流量の低下、食塩摂取低下(減塩食)、交感神経(β)刺激である。RVHでは腎動脈狭窄によって腎血流量が低下することがレニン分泌の引き金になる。RVHの急性期においては血漿レニン活性が上昇し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が昇圧に強く関与している。慢性期においては血漿レニン活性は必ずしも高くなく、水・ナトリウム貯留による体液貯留型高血圧を呈する。さらに、近年ではアンジオテンシンIIは細胞増殖や間質線維化への関与が報告されており、進行性腎障害の一因として示唆されている²⁻⁴⁾。

本邦におけるRVHの三大原因は動脈硬化、線維筋性異形成、大動脈炎である⁵⁾。動脈硬化は50歳以上の男性に多く、病変は腎動脈入口部1/3に多発し大動脈も蛇行や壁不整などの病変を呈し、進行性で予後不良のことが多い。線維筋性異形成は50歳未満の女性に多く、末梢側2/3に好発する。腎動脈造影では数珠状あるいは平滑な狭窄を示す。腎動脈局所性の病変であり、比較的予後良好である。大動脈炎は欧米では頻度の低い疾患で、本邦では30歳代を中心にした女性に多く大動脈と腎動脈両方に病変が存在する。大動脈炎の活動性が病変の進行の有無に大きく影響する。

RVHの診断は病歴や身体所見に加えて、血漿レニン活性や血中アルドステロン濃度などの内分泌学的検査、カプトプリル負荷試験などの特殊検査、静脈性腎盂造影やレノグラムなどの画像検査により行われる。中でも腎動脈造影と腎静脈レニン活性は確定診断および治療適応の有力な根拠となる。また近年では、腎動脈狭窄の非侵襲的評価が精力的に行なわれている。中でも造影MRアンギオグラフィーは最も有力な手段であり、hemodynamicに有意な狭窄の評価が試みられている^{6,7)}。さらにごく最近ではマルチスライスCTが注目されている。従来と比較して薄いスライスの画像で広範囲を高速に撮影でき、精細な画像が得られるため、術前あるいは術後経過観察中のより有用な病変評価の手段として期待されており、今後の報告が待たれる(Fig. 1)。近年ではこのような非侵襲的検査法が開発されており、高血圧を呈する患者を対象に、積極的にRVHのスクリーニングを行うことができるようになってきた。

RVHの治療も近年大きく進歩した。以前は動脈硬化、線維筋性異形成によるRVHいずれにおいても、



Fig. 1. Multislice computed tomography revealed a 50% stenotic lesion at the proximal end of right renal arterial stent.

降圧薬による内科的治療よりは外科的治療のほうが血圧のコントロール、生存率ともに優れているとされていたため⁸⁾、降圧薬による内科的治療は待機的あるいは外科治療不能例を中心に行われていた。しかしアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬、 β 遮断薬、利尿薬などの優れた降圧薬の開発により、薬物療法も治療の重要な部分を占めてきており、事実、降圧薬による治療を受けている患者も多い⁵⁾。ただし、両側の腎動脈狭窄のある症例で、過度の降圧により、急激に腎機能の悪化をみることがあるので注意が必要なのはもちろんのことである。本疾患は腎動脈の狭窄を是正すれば治癒が期待されるため、降圧薬を生服し続ける必要性やPTAの低侵襲性を考慮した場合、原則的には狭窄解除を目的としたPTAが可能なかぎり選択される。PTAは腎動脈造影による確定診断に引き続いて行われることが多い。適応が広く、低侵襲であり、繰り返し施行可能である。症例の選択が異なるため他の治療法と治療成績を厳密に比較するのは困難だが、観血的外科治療と遜色なく良好である⁹⁾。ただしPTAの大きな問題点は再狭窄である。残存狭窄や血管壁の修復過程で起こる

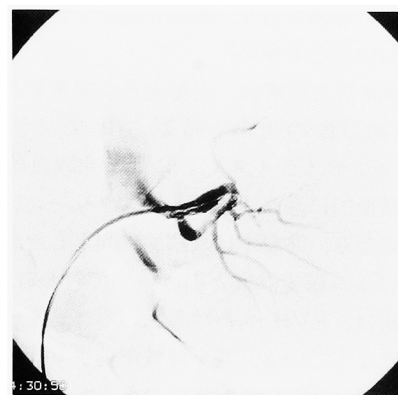


Fig. 2. Treatment with renal arterial stent in the treatment of a renal artery stenosis.

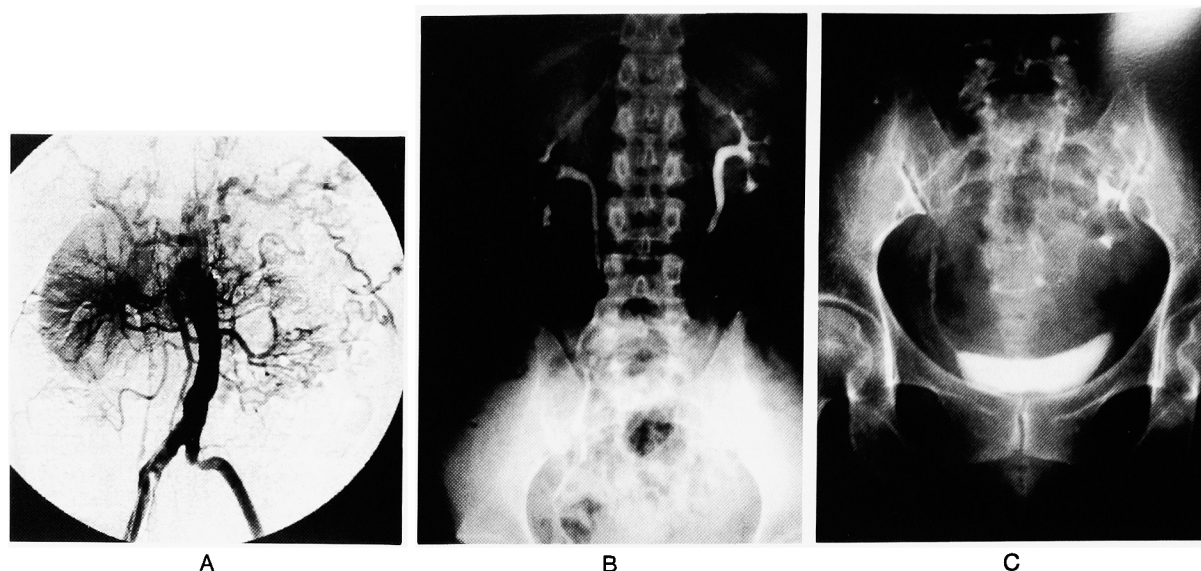


Fig. 3. Arteriography revealed an occlusion of left renal artery (A). Preoperative DIP revealed that left kidney had atrophic change with good excretion of contrast medium (B). Postoperative DIP revealed good excretion of contrast medium after autotransplantation (C).

内膜の過形成が原因とされている。このため PTA 導入初期はバルーンによる拡張のみが行われていたが、現在では症例によっては再狭窄の予防を目的としてステント留置が行われている (Fig. 2)。PTA 不適應あるいは不成功例は観血的外科治療の適應となり、原則として腎保存が可能な自家腎移植術あるいはバイパス術が行われる。当科においては、腎移植を積極的に行っており手技に慣れていること、良好な視野が得られ手術操作が安全かつ確実であること、腎を灌流冷却できるため複雑な血行再建術も時間の制限なく体外手術をおこなえること、などの理由から自家腎移植術を好んで選択している。腎摘除術が行われるのは腎保存手術が不可能な症例あるいは腎機能が廃絶した症例である。腎動脈が完全に閉塞していても豊富な側副血行路により腎が保存されている症例もあるため血管造影だけでなく腎シンチグラムや排泄性腎盂造影などにより腎機能の評価を十分に行う必要がある (Fig. 3)。ただし実際には腎の血行再建を行うまで腎機能の回復を評価できない症例もあり、術後腎機能を術前に評価するのは難しいことも多い。

RVH の診断と治療は、近年大きな変革をとげた。有益な補助診断の進歩と造影 MR アンギオグラフィやマルチスライス CT による非観血的血管造影により積極的に高血圧の患者にスクリーニングを行えるようになり、診断率は飛躍的に向上した。また、血管造影による確定診断と引き続いて行われる PTA による治療は、RVH への対応としてゴールドスタンダードとなっている。さらに数年前より始められたステント留置は PTA 後再狭窄の予防あるいは治療として有用で、観血的手術療法の適應は減少傾向にある。RVH においては放射線的アプローチが診断と

治療の中心となりつつはあるが、PTA の適應がない症例や失敗例など観血的手術療法が適應となる症例も多い。本疾患の患者は最初から泌尿器科を受診することは稀なため、日頃から他科と十分に連携して RVH の治療に積極的に参加する姿勢が、今日の泌尿器科医には求められている。

結 語

1958年から1999年までの42年間に大阪大学医学部泌尿器科においては95例のRVHを経験した。年齢は3歳から64歳まで平均31.8歳であった。三大原因は線維筋性異形成(34/95例)、動脈硬化(26/95例)、大動脈炎(12/95例)であった。95例の症例のうち79例92腎に治療が行われた。行われたおもな治療は血行再建術(6/79例)、腎摘除術(21/79例)、自家腎移植術(26/79例)、経皮経管血管形成術(PTA)(25/79例)であった。

本症は手術により治癒が望めることが特徴であり、積極的にスクリーニングしてみつけたことが進行性腎障害を防ぐために重要である。また本疾患に関しては泌尿器科単独で診断から治療まで行われることはむしろ少なく、内科あるいは放射線科などの他診療科と共同で患者の診療に当たることが多い。他診療科との連携の重要性を強調し、泌尿器科医の本疾患への役割を再認識したい。

文 献

- 1) Strandness DE Jr: Natural history of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* **24**: 630-635, 1994
- 2) Mai M, Geiger H, Hilgers KF, et al.: Early interstitial changes in hypertension-induced renal

- injury. *Hypertension* **22**: 754-765, 1993
- 3) Eng E, Veniant M, Floege J, et al.: Renal proliferative and phenotypic changes in rats with two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension. *Am J Hypertens* **7**: 177-185, 1994
 - 4) Stoll M, Meffert S, Stroth U, et al.: Growth or antigrowth: angiotensin and the endothelium. *J Hypertens* **13**: 1529-1534, 1995
 - 5) 小出桂三: 腎血管性高血圧の全国疫学調査. *脈管学* **29**: 971, 1989
 - 6) Gilfeather M, Yoon HC, Siegelman ES, et al.: Renal artery stenosis: evaluation with conventional angiography versus gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology* **210**: 367-372, 1999
 - 7) Prince MR, Schoenberg SO, Ward JS, et al.: Hemodynamically significant atherosclerotic renal artery stenosis: MR angiographic features. *Radiology* **205**: 128-136, 1997
 - 8) Hunt JC and Strong CG: Renovascular hypertension. mechanisms, natural history and treatment. *Am J Cardiol* **32**: 562-574, 1973
 - 9) Ramsay LE and Waller PC: Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: an overview of published series. *Br Med J* **300**: 569-572, 1990
(Received on May 16, 2000)
(Accepted on June 14, 2000)