

アンジオテンシンⅡアナログテスト陰性であった 腎血管性高血圧症の1例

(付) 本テスト施行16例(腎性および腎血管性高血圧症例)の検討

京都大学医学部泌尿器科学教室(主任: 吉田 修教授)

西 淵 繁 夫・川 村 寿 一

岡 田 裕 作・吉 田 修

京都大学医学部第Ⅱ内科学教室(主任: 井村裕夫教授)

河 野 剛・池 田 文 武

RENOVASCULAR HYPERTENSION WITH NEGATIVE RESPONSE TO ANGIOTENSIN II ANALOGUE TEST: REPORT OF A CASE

Shigeo NISHIBUCHI, Juichi KAWAMURA,

Yusaku OKADA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

(Director: Prof. O. Yoshida)

Tsuyoshi KONO and Fumitaka IKEDA

From the Department of the Second Internal Medicine, Faculty of Medicine,

Kyoto University, Kyoto, Japan (Director: Prof. H. Imura)

A case of renovascular hypertension initially diagnosed after injury was reported.

The patient was a 52-year-old man who fell down from the second floor and suffered from multiple bone fractures and gross hematuria. Hypertension (180/100 mmHg) and left non-visualizing kidney were found several weeks later, and referred to our hospital 5 months after trauma with chief complaints of headache and sleeplessness. Peripheral plasma renin activity was high (3.72 ng/ml/hr), and the renal vein renin ratio was 3.97 (left/right).

Severe stenotic lesion of the left renal artery was shown on renal angiogram. Angiotensin II Analogue test, however, did not show any decrease pattern of blood pressure as had been expected, even after furosemide load. Left nephrectomy was performed and the patient became normotensive.

We reviewed 16 cases of hypertension of renal origin in which Angiotensin II Analogue test was performed in our department. This case was the only case of renovascular hypertension with negative response even in the state of activated renin-angiotensin-aldosterone system.

I. 緒 言

アンジオテンシンⅡアナログテスト(以下AⅡAテストと略)は、腎血管性高血圧など、レニン-アンジオテンシン系の関与する高血圧症において手術適応の判断上有意義な検査として一般に普及してきてい

る^{1~5)}。しかし、腎血管性高血圧症の中には、AⅡAテストにより降圧を示さないが、手術により治癒する例もまれではあるが報告されており、本テストの問題点の1つと考えられる。われわれは、AⅡAテスト陰性の腎血管性高血圧症例で、手術により正常血圧に復した症例を経験したので報告し、あわせて当教室にお

いて AIIA テストを施行した16例について若干の検討と総括を行なったので報告する。

II. 症例および AIIA テスト施行 16例の臨床成績

(1) 症 例

患者：52歳，男性，農業。

主訴：頭痛，不眠。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1979年2月8日，飲酒時2階より転落，左肋骨，左大腿骨，第I，II横突起骨折，受傷2日後肉眼的血尿をきたし，10日後施行したIVPでは左無機能腎を示した。2月末高血圧指摘（160～180 mmHg/90～100 mmHg）5月頭痛増強，不眠，視力障害出現，8月降圧剤による血圧コントロール困難となる。

末梢血レニン活性上昇（3.72 ng/ml/hr）のため，腎性高血圧精査目的に当科受診。なお，受傷以前高血圧を指摘されたことはなかった。

入院時現症：体格中等度，栄養状態良好，血圧（左）190/110（mmHg），（右）180/105（mmHg）軽度心肥大あり，腹部血管雑音（－），浮腫（－）。

血液所見：H.b. 16.2 g/dl，RBC 480×10^4 /ml，WBC 6700/ml，PLT 23.6×10^4 /ml

血液生化学：T.P. 6.7 g/dl，クレアチニン 1.2 mg/dl，BUN 15 mg/dl，尿酸 7.3 mg/dl，GOT 49 mU/ml，T.Bili. 0.5 mg/dl，コレステロール 242 mg/dl，ALP 90 mU/ml，Ca 9.1 mg/dl，Na⁺ 143.0 mEq/L，K⁺ 4.5 mEq/L，Cl⁻ 103.0 mEq/L

尿所見：蛋白（－），糖（－），沈渣異常なし，VMA定性（－），17OHCS 4.8 mg/day，17KS 39 mg/day，Na⁺ 102.6 mEq/day，K⁺ 55.3 mEq/day，Cl⁻ 124.0 mEq/day

心電図，胸部 Xp：正常

その他

PSP：32%（15分値）

眼底所見：右眼 小出血斑（＋） K.W. III°

左眼 白斑（＋） K.W. III°

腎シンチ：^{99m}Tc-DMSA uptake（右）23%
（左）0%

X線所見

IVPでは，左無機能腎，右腎に代償性肥大みとめず，腎血管造影では，左腎動脈分岐部狭窄と左腎の萎縮をみとめる（Fig. 1）。

腎静脈レニン活性

下大静脈上 3.00 ng/ml/hr

下大静脈下 2.24 ng/ml/hr

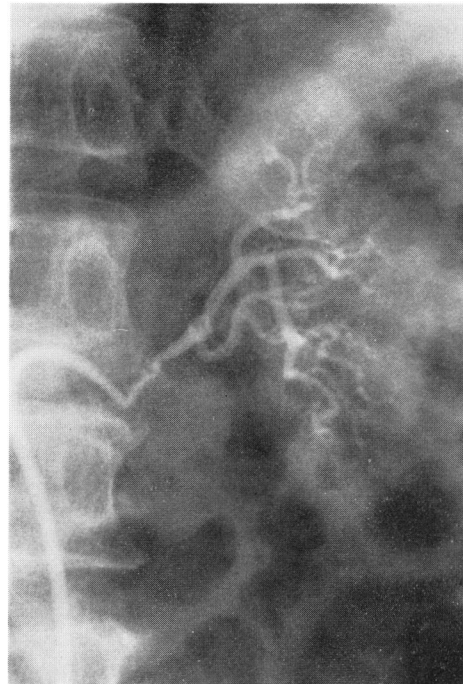


Fig. 1. Left selective renal arteriogram.

右腎静脈 2.52 ng/ml/hr

左腎静脈 10.00 ng/ml/hr

分腎レニン比（左／右）3.97

末梢血レニン活性

安静時 4.20 ng/ml/hr

Lasix 40 mg 静注，

1時間立位歩行後 19.50 ng/ml/hr

AIIA テスト（Fig. 2）

無処置および Lasix 80 mg 3日間負荷による，循環血漿量減少処置後も昇圧パターンを示し，AIIA テストは陰性。

以上の結果から左腎摘除の効果に疑問が持たれたが，すでに左は無機能腎であり，左腎静脈レニン活性値が高値のため，左腎摘除術を施行した。

手術所見

腎周囲組織と腎被膜の癒着は著明であり，肉眼的には，萎縮腎の形態を示し，黄褐色の変性組織が散在，一部器質化していた。

組織学的所見

腎動脈壁は，中膜の肥厚が著明で線維筋性増殖の狭窄像を示し（Fig. 3），一方腎実質には，線維性変化や，硝子様変化をみとめた（Fig. 4）。

術後経過

Fig. 5 に示すごとく，術後まもなく正常血圧に安

術前 AⅡA 試験結果

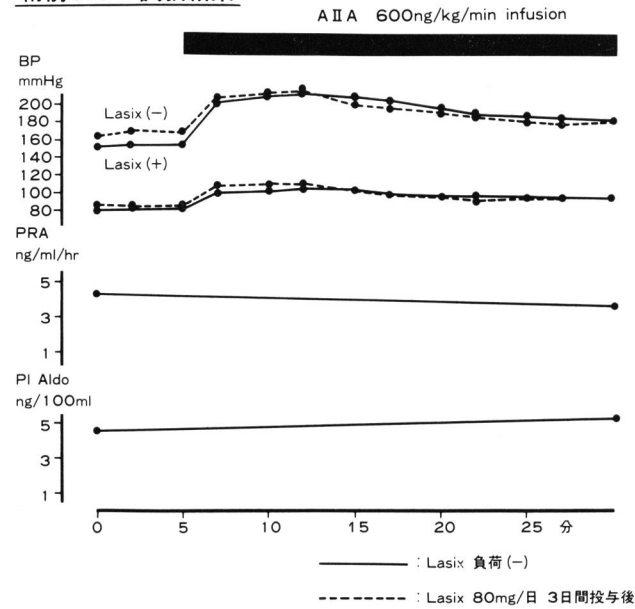


Fig. 2. Blood pressure during AIIA test (preoperative).

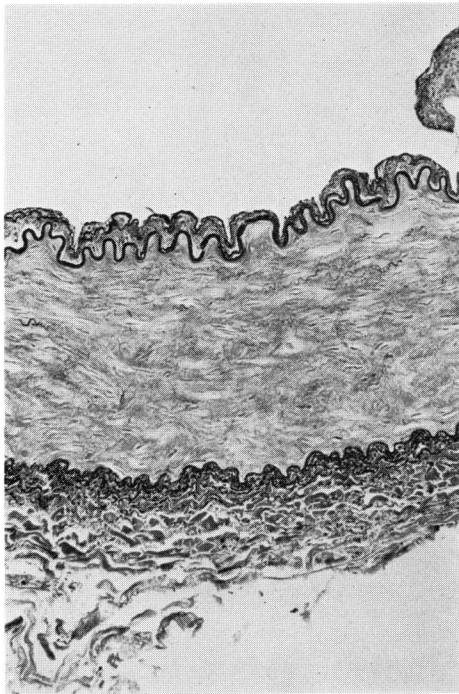
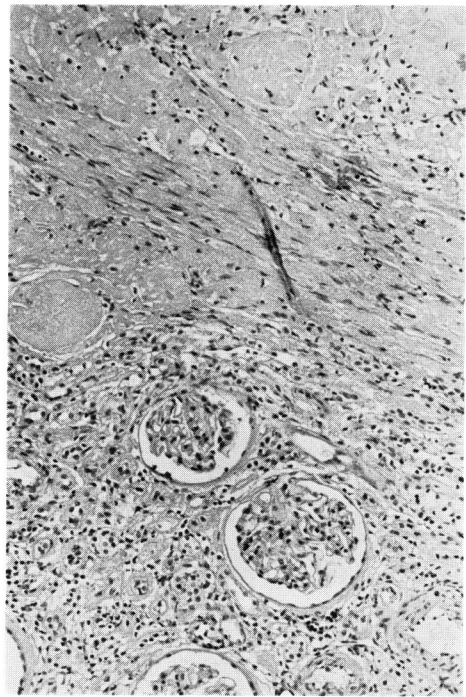
Fig. 3. Microscopic finding of left renal artery (Elastic Van Gieson stain $\times 100$).

Fig. 4. Microscopic finding of the extirpated kidney. Fibrous scar formation in the right half and arteriosclerotic changes in the left half.

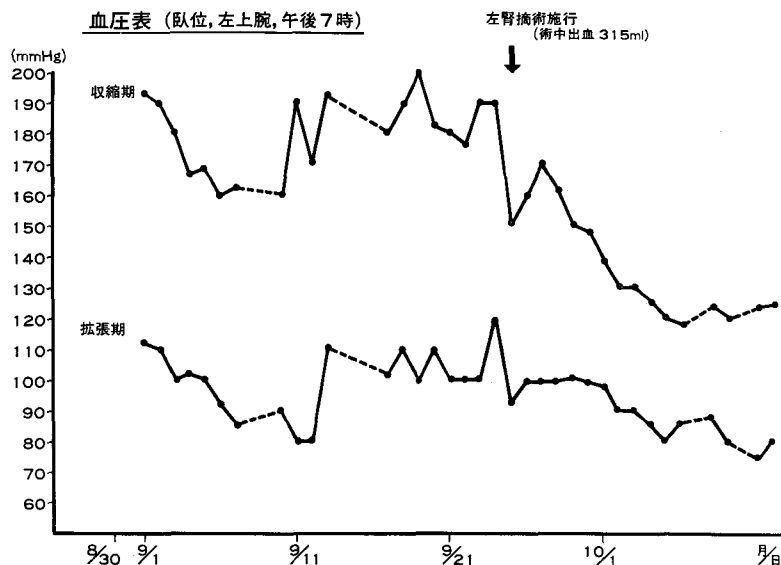


Fig. 5. Alteration of the blood pressure during hospitalization.

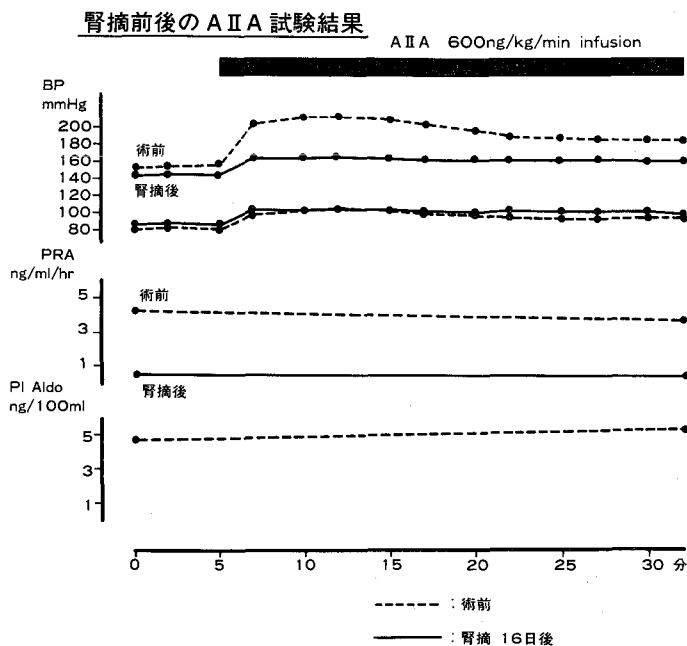


Fig. 6. Blood pressure during AIIA test (postoperative).

定し、4ヵ月後も、126/70 mmHg と正常である。頭痛、不眠などの全身症状も術後著明な改善をみとめた。術後施行した AIIA テストは、昇圧パターンを示し、正常者の反応に一致している (Fig. 6)。

末梢血レニン活性は、安静時 0.41 ng/ml/hr, Lasix 40 mg i.v. 1 時間立位歩行後 0.45 ng/ml/hr とむしろ

低値低反応を示した。

(2) AIIA テスト施行16例の臨床成績

当教室では、すでに16例の腎血管性高血圧あるいは、末梢血レニン活性高値を伴う片腎性高血圧症例について AIIA テストを施行している。この結果、AIIA テストに対する反応と、外科手術あるいは SQ

Table 1. Patient data and results of treatment.

症 例	年 齢	性	病 因	P R A	術前AⅡAテスト		治 療	血圧変化 治療前→治療後	術後AⅡA テスト
					Lasix 負荷(-)	Lasix 負荷(+)			
1	47	男	梅毒性腎動脈狭窄	8.0	降 圧		食事制限, 一般降圧剤	206/130 → 210/130	
2	52	男	腎動脈狭窄	4.0	降 圧		手術不能 食事制限, 一般降圧剤	240/130 → 240/120	
3	23	男	右腎萎縮	3.0	昇 圧		食事制限, 一般降圧剤	130/ 85 → 120/ 80	
4	7	男	両側VUR	11.8	昇 圧		膀胱尿管新形成術	180/120 → 176/132	
5	30	男	左VUR	2.7	昇 圧	降 圧	S Q 14225	190/130 → 160/120	
6	54	女	右腎萎縮	0.69	昇 圧		一般降圧剤	150/ 86 → 144/ 80	
7	62	女	粥状硬化性腎動脈狭窄	4.10	無変化	降 圧	S Q 14225	190/100 → 180/ 80	
8	35	男	腎 奇 形	0.7	昇 圧		一般降圧剤	170/ 90 → 140/100	
9	36	男	腎石灰化症 慢性腎不全	3.0	昇 圧	軽度降圧	一般降圧剤	196/115 → 150/ 96	
10	29	男	腎動脈狭窄 (大動脈炎症候群)	3.60	降 圧		腎 摘	180/ 98 → 130/ 80	
11	37	男	粥状硬化性腎動脈狭窄	4.40	一過性昇圧	降 圧	腎 摘	220/130 → 120/ 62	
12	36	男	右腎結石, 右腎水腎症	3.30	昇 圧	降 圧	腎 摘	180/110 → 130/ 80	昇 圧
13	15	男	右腎奇形	4.00	一過性昇圧	降 圧	S Q 14225	160/100 → 130/ 80	
14	51	男	粥状硬化性腎動脈狭窄	3.62	昇 圧	降 圧	腎 摘	190/100 → 120/ 80	昇 圧
15	56	男	粥状硬化性腎動脈狭窄	3.65	降 圧		S Q 14225	206/130 → 140/ 90	
本症例	52	男	腎動脈狭窄 (線維筋性増殖)	4.2	昇 圧	昇 圧	腎 摘	180/100 → 120/ 80	昇 圧

14225⁶⁾の使用などによる末梢血レニン活性の効果を下げる処置の治療効果の間には、諸家の報告することく、正の相関をみとめることができる (Table 1). したがって、AIIAテストはこれらの疾患において、手術効果などの予知に十分な意義を持っていた。なお、初期の症例においては、ラシックス負荷によるAIIAテストの再検は行なわれていない。

一方、Fig. 7に示すごとく、PRAレベルとAIIA投与後の拡張期圧差には、正の相関をみとめ、PRA 5.0以上では、ほぼ全例にAIIA陽性の所見を得た (Fig. 7). 無処置下AIIAテスト陰性を示したPRA 1.0以上の9症例に対してフロセマイド3日間投与による循環血漿量減少処置を行なった後、AIIAテストを再検すると (Fig. 7 黒丸印)、PRAは上昇し、したがって陰性あるいはボーダーライン上にあった症例では降圧すなわち陽性の反応を示した。

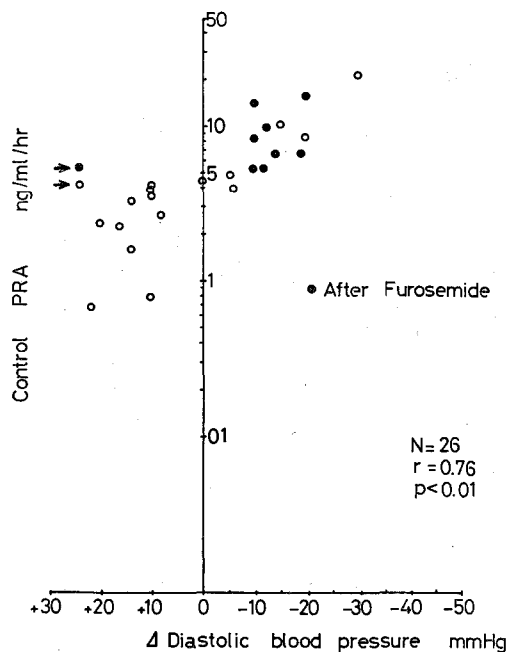


Fig. 7. Relationship between the control level of plasma renin activity and change of diastolic blood pressure during infusion AIIA. The data of this case are showed with arrows.

Fig. 8は、腎静脈1.5をさかいに、左右差の有無で分類してみたが、レニンが、5.0以上のものでは、レニン比左右差の有無に関係なくAIIAテストに反応している。

R: responders to saralasin
NR: nonresponders to saralasin

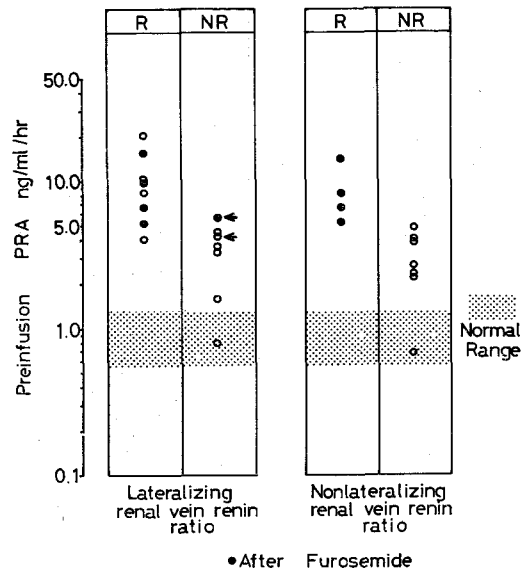


Fig. 8. Relationship between peripheral plasma renin activity (PRA, log scale), presence or absence of lateralizing renal vein renin ratio and response to AIIA infusion. The data of this case are showed with arrows.

Fig. 7, 8における矢印は、本症例を示すが、いずれにおいてもその反応は特異的である。

Ⅲ. 考 察

本症例では、受傷前高血圧の指摘なく、受傷後急速に頭痛、不眠などの症状が出現し、一方腎摘後早期にこれらの症状が改善した点、さらに、右腎の代償性肥大をみとめず、手術時所見では腎被膜と腎周囲組織の癒着がみとめられ、組織学的に腎実質にも外傷を思わせる所見を有し、外傷を契機として、急速に高血圧が進行増悪したと考えられる。しかし、腎血管の変化は、組織学的に線維筋性増殖性腎血管病変であり、外傷とは直接的な関係を示さず、これが本症発症の主たる要因と考えられる。

本症例のAIIAテストに対する特異的な反応を説明するためには、複雑な臨床経過とAIIAテストの持つ問題点について考えてみなければならない。

本症例はいわば、二腎性Goldblatt型高血圧とPage型高血圧が同側に生じたとも言え、高血圧状態が急性期にあったのか、慢性期にあったのか明確には判定しがたい。慢性期二腎性Goldblatt型高血圧にお

けるレニン—アンジオテンシン系の原因的役割については、すでに否定的意見も多く、急性期においてさえも、高血圧の維持に関与している可能性は少ないとするものもある⁷⁾。

一般に急性期には PRA は上昇するが、本症例では Table 1 に示すごとく、PRA では他の症例と著変を示さない。また、その他の血液生化学的検査においても同じく、他の症例と大差はみとめなかった。今後の問題として、高血圧の持続の期間や病像の進行程度、速度などに対する明細な把握、健側腎の機能や二次的变化に対する精査、あるいは、プロスタグランディンなどの新たな化学物質の測定などが必要だと考えられる。

一方、腎血管性高血圧患者における AIIA テストの成績と手術効果については、すでにいくつかの報告がなされている⁸⁾。

また、フロセמיד負荷などによる循環血漿量減少処置後も降圧を示さず、外科処置後に降圧を示した症例は、一段には少ないが、Thomas その他いくつかの報告がある^{9,10)}。しかし、これらの多くはナトリウムバランスに異常があったり、循環血漿量減少処置が不十分であったりしたためであり、本症例のごとく十分な処置後に行なった AIIA テストの結果と外科的処置が矛盾した例は報告されていない。

腎血管性高血圧において、AIIA テストが陰性の反応を示す理由として、ナトリウムバランスの問題や AIIA の agonistic な作用¹¹⁾、血中のアンジオテンシン II レベル¹²⁾の問題などが考えられている。しかし、本症例は上記のいずれにおいても説明困難である。

正確な AIIA テストの判定あるいは、false negative な結果を除外するために、Fig. 7 の結果からも十分な前処置が必要であることが言えるし、また、すでにいくつかの報告もなされている¹³⁾。しかし、実際的な問題として、“adequate sodium depletion”を標準化するのは困難である¹⁰⁾。

さらに、Fig. 8 に示すごとく末梢血レニンが、5.0 以上のものではレニン左右差の有無に関係なく AIIA テストに反応していることより、高レニン活性を伴う腎血管性高血圧症においては、AIIA テスト陽性の症例でも腎静脈採血による病側の正確な判定が必要である。

しかし、AIIA テストにはこのような、いくつかの問題点が残されているが、SQ 14225 などの有効な薬剤の開発は手術不能な症例に対しても治療可能となり、それらの適応を決める上で、AIIA テストは今後

ますます重要な検査となるであろう。

また、腎血管性高血圧の成立機序に、レニン—アンジオテンシン—アルドステロン系以外に、プロスタグランディンやカリクレイン—キニン系の腎性降圧系、あるいは、その他の因子が複雑に関与していることが、AIIA テストに対する本症例の反応からも想像できる。

IV. 結 語

52歳男性にみられた、外傷を契機に発見された腎血管性高血圧で、AIIA テストに反応せず腎摘除が著効を示した症例を報告した。

あわせて、当科にて AIIA テストを施行した16例について若干の考察を加えた。

なお、本稿の内容は第89回関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Kono, T., Ikeda, F., Oseko, F., Shimbo, S., Imura, H., Endo, J. and Nanno, M.: Biological activities of various angiotensin analogues in man. *Proceedings of the 6th Asia and Oceania Congress of Endocrinology (Singapore)*, **1**: 324, 1978.
- 2) Brunner, H. R., Garras, H., Laragh, J. H. and Keenan, R.: Angiotensin-II blockage in man by SAR/-ALA/-Angiotensin-II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet*, **2**: 1045, 1973.
- 3) Keenan, R. E.: Test for role of angiotensin in hypertension. *New Engl. J. Med.*, **291**: 258, 1974.
- 4) Streeten, D. H. P., Anderson, G. H. and Dalakos T. G.: Angiotensin Blockade: Its clinical significance. *Am. J. Med.*, **60**: 817, 1976.
- 5) Streeten, D. H. P., Anderson, G. H., Freiberg, J. M. and Dalakos, T. G.: Use of an angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of “angiotensinogenic” hypertension. *New Engl. J. Med.*, **292**: 657, 1975.
- 6) 河野 剛：アンジオテンシン II 誘導体の臨床応用，ホルモンと臨床，**26**: 751, 1978.
- 7) 海老原昭夫：血中レニンと高血圧，内科，**37**: 591, 1976.
- 8) 河野 剛・池田文武・大迫文磨・井村裕夫・遠藤治郎：アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤とアン

- ジオテンシン II 拮抗剤. 日本臨床, **11**: 3613, 1978.
- 9) Thomas, R. D., Ball, S. G., Lee, M. R.: Failure of saralasin to predict a response to surgery in renovascular hypertension. *Lancet*, **2**: 724, 1977.
- 10) Eugene, B., Trainin, Vinod, R. Lala, G. Gomez-Leon and Theodore, W. AvRuskin: Negative saralasin response in correctable renovascular hypertension. *J. Pediatrics*, **9**: 460, 1978.
- 11) Case, D. B., Wallace, J. M., Keim, H. J., Sealey, J. E., Laragh, J. H.: Usefulness and limitations of saralasin, a partial competitive agonist of angiotensin II, for evaluating the renin and sodium factors in hypertensive patients. *Am. J. Med.*, **60**: 825, 1976.
- 12) Kono, T., Oseko, F., Ikeda, F., Nanno, M. and Endo, J.: Biological activity of high dose of DES-ASP/-ILEU/-Angiotensin II in man. *Acta, Endocr.*, **86**: 151, 1977.
- 13) Ogihara, T., Hata, T., Mikami, H., Nakamura, M., Maruyama, A., Mandai, T. and Kumahara, Y.: Sodium depletion and blood pressure response to 1-sarcosine, 8-isoleucine angiotensin II in hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **23**: 566, 1978.

(1980年6月25日受付)