冠動脈病変を合併した腎動脈狭窄症の治療戦略

中村 正人

Masato Nakamura: **Treatment strategy for renal artery stenosis complicating by coronary artery disease.** J Jpn Coron Assoc 2013; 19: 43-47

I. はじめに

腎動脈狭窄症を有する症例は冠動脈を含む他の血管床にも動脈硬化性病変を有することが多く、心臓に機能的、構造的な変化をもたらす。結果として、冠動脈疾患で腎動脈狭窄症を合併する症例の予後は不良であると報告されている。従って、ステントを用いた腎動脈拡張術は心臓に構造的または機能的な改善をもたらすと推測されるが、今日の標準的な薬物治療に勝る効果があるか否かは結論が得られていない。しかしながら、腎動脈拡張術は電撃性肺水腫をはじめ一定の病型では極めて有効な治療戦略である。本稿では、冠動脈疾患を合併した粥状硬化性腎動脈狭窄症を中心に腎動脈狭窄症の治療戦略について概説する。

II. 粥状硬化性腎動脈狭窄症とは

一昔前は、粥状硬化性腎動脈狭窄症は高血圧の成因であり、腎機能障害を来す独立した疾患として捉えられてきた。しかし、冠動脈疾患、腸骨動脈疾患などに合併することがまれではなく、今日は全身の動脈硬化性疾患の一病変形態として捉えられるようになった。実際、他の血管病変評価時にあわせて診断される腎動脈狭窄の合併頻度は11~28%と高率である (Table 1)¹⁾。また、腎動脈狭窄症と診断される症例は経年的に増加しており、65歳以上870例の検討では60%以上の腎動脈狭窄が6.8%に観察されたと述べられている。Table 2に腎動脈狭窄症の合併を疑うリスク因子を示す²⁾。腎動脈狭窄症が呈する病態は無症候性の腎動脈狭窄、腎血管性高血圧症、虚血性腎症、cardiac disturbance syndromeの4つに大別される (Fig. 1)。同程度の腎動脈狭窄であっても呈する病態が均一ではなく、この複雑性が血行再建適応決定を困難にしている。

III. 冠動脈疾患と腎動脈狭窄症

1. 冠動脈疾患における腎動脈狭窄合併頻度

1990年代に粥状硬化性腎動脈狭窄症と狭心症や心筋梗塞との関連性について相次いで報告された。代表的な報告は、Duke大学からのものである。冠動脈造影時に実施された腹部大動脈造影で11%に片側性の腎動脈狭窄、4%に両側の腎動脈狭窄が認められた³⁾。また、冠動脈の重症度と腎動脈狭窄の有病率との関連性も明らかにされた。同グループは前向き検討を実施し、冠動脈疾患の予後が腎動脈狭窄合併の有無ならびに腎動脈狭窄の重症度で異なることも明らかにした⁴⁾。

2. 腎動脈狭窄では虚血性イベントが増加するか？

腎動脈狭窄を有すると心血管イベントリスクが高くなる。米国Medicareの研究によると腎動脈狭窄症の有無で虚血性心疾患発症は30%対7%、心不全発症は20%対6%、脳卒中発症は18%対5%と発症リスクが著しく異なる⁵⁾。

3. 腎動脈狭窄症と電撃性肺水腫

急激に肺水腫を呈するうっ血性心不全を電撃性肺水腫 (flash pulmonary edema) と称するが、腎動脈狭窄症は電撃性肺水腫の代表疾患である。1988年Pickeringらによって初めて報告されて以来多くの症例が報告され⁶⁾、腎動脈狭窄による電撃性肺水腫は独立した疾患概念として確立されている。肺水腫を来す腎動脈狭窄症は両側腎動脈狭窄が85~100%を占める。重症の腎動脈狭窄症の10%に電撃性肺水腫を発症し⁶⁾、逆に心不全例の53%に腎動脈狭窄の合併を認めたと報告されている⁷⁾。腎動脈狭窄症は電撃性肺水腫の予備軍であり、急激な血圧上昇、Na貯留に伴う血管内容量増加、交感神経亢進に加えて過剰なレニン-アンジオテンシン系賦活による内皮機能障害、No産生障害、エンドセリン上昇、肺毛細血管の透過性亢進などが複合的に作用して急激な肺水腫へと至る。このリスクは高度左室肥大、拡張障害、冠動脈疾患、弁疾患などが併存すると高くなる。心筋虚血は収縮、拡張障害を来し、症例によっては僧帽弁閉鎖不全を来す。さらに、神経体液性因子の亢進などから酸素消費の増加が生じ、心

東邦大学医療センター大橋病院 (〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6)
doi: 10.7793/jcoron.19.003

Table 1 各種病態における腎動脈狭窄症合併率

対象	頻度
選択的腎動脈造影の適応がない症例における冠動脈造影時	
一側狭窄 >50%	6.3~11%
一側狭窄 >75%	1.8~4.8%
両側狭窄	0.8~4.0%
CKD	15%
透析前	12~40.8%
腹部大動脈瘤	33.1%
末梢動脈疾患	25%
糖尿病を有する高血圧	20%
治療抵抗性高血圧例における造影検査時	3.2%

Table 2 ACC/AHA における腎動脈ステントガイドライン

クラス I	クラス IIa	クラス IIc
1. 血行動態有意狭窄で再燃する，原因説明困難な肺水腫例(エビデンス B)	1. 血行動態的に有意狭窄で高血圧症の悪化，薬物コントロール不良(3剤以上)，悪性高血圧，腎サイズ縮小を伴う片側腎動脈狭窄(対側と比較<1 cm)，薬物服薬困難例(エビデンス B) 2. 両側腎動脈狭窄，片腎の狭窄で進行性の腎機能悪化を認める(エビデンス B) 3. 有意狭窄であり不安定狭心症を呈した症例(エビデンス B)	1. 無症候性の血行動態的に有意な両側狭窄，片腎の狭窄(エビデンス C) 2. 無症候性の血行動態的に有意な片側の腎動脈狭窄(エビデンス C) 3. 片側腎動脈狭窄で慢性の腎機能障害を有す(エビデンス C)

Fig. 1 腎動脈狭窄が示す病態

筋の酸素需要のミスマッチを来し，虚血はさらに増悪する⁸⁾。心筋虚血の程度，部位が肺水腫発生のスピードを規定することとなる。前述のごとく心不全発症リスクは両側の腎動脈狭窄，機能的片腎狭窄で高く，この病態におけるエビデンスは十分ではないが，腎動脈狭窄拡張術の最も有効な適応であると認識されている (Table 3)。

IV. 腎動脈狭窄に対するカテーテル治療

1990年代に始まった腎動脈拡張術は外科手術と比較し低侵襲で同等の効果が期待できることから急速に普及した。さらに，冠動脈疾患例の予後が腎動脈狭窄合併例では不良であることから，冠動脈造影などの血管造影時に腎動脈を評価し拡張する手技(driven-by)が導入され米国における腎動脈拡張術の症例数は一気に増加した⁹⁾。当初は，バルーンにより拡張術であったが，粥状硬化に伴う病変は入口部病変が主体であり，弾性リコイルが大きく手技成功率，再狭窄の点で大きな限界があった。このため，ステントの登場は腎動脈形成術においても大きな役割を担うことになった。初期のステントはプロファイルが大きく剛性であり，大口径のガイドカテーテルが必要であり合併症発生リスクが問題視された。現在，ステントの改良により小径のカテーテルで手技が可能となり手技の安全性は高まっている (Fig. 2)。

1. 症候に対する腎動脈拡張術の効果

腎動脈狭窄症は心血管の症候と直接的，間接的に関係するため，腎動脈拡張術は根本的な治療になりえると推測されるが，その効果は画一的ではない。

Table 3 腎動脈ステントと薬物療法の比較検討試験

臨床試験	登録症例	結果
ASTRAL N=806	有効性が明確でない RAS End point は腎機能の 20% 変化	33 カ月の時点で BP, creat, 死亡, 心不全すべてに差異なし 20~22%に腎イベント 49~51%に心血管イベント GFR の低下スピードに差異なし
STAR N=106	>50% 狭窄 GFR <80 ml/min/1.73 m ² End point は >GFR の変化 20%	
Uzzo et al N=52	>75% 狭窄 Creat <4 mg/dl	74 カ月で BP, creat 2 倍, CV イベント, 死亡の複合評価で差異なし
DRASTIC N=106	2 剤以上内服の難治性 DBP >95 mmHg または ACEI 投与で creat 上昇, >50% 狭窄 除外 腎サイズ ≤8 cm, Creat >2.3, 片腎	3 カ月で BP に差異なし PTRA 群で投薬数は少 (p<0.01) Ccr は高値 (p=0.03), レノグラム正常は高率 (p=0.002)
Plouin et al 片側性 RAS N=49	<75 歳 対側正常腎 >75% または左右差を認めた >60% 狭窄	BP, Ccr に差異なし PTRA 群で投薬数少 (P<0.01)
Webster et al N=55 片側性 27	DBP >95 mmHg, 2 剤服薬	片側狭窄例 BP に差異なし 両側狭窄では有意に Bp 低値 (p<0.01)

Fig. 2 腎動脈ステント

左腎動脈に 99% 造影遅延を認める高度狭窄がステントによって良好な拡大を得た(左:術前, 中:ステント留置, 右:術後).

a. 狭心痛

腎動脈拡張術で不安定狭心症が寛解するという報告がある。メカニズムは定かではないが、レニン-アンジオテンシン系を介するストレスの減少と推測されている。

b. 心不全(cardiac disturbance syndrome)

カテーテル治療で最も効果が期待できる病態であり、ガイドラインにおいてもクラス I の適応とされる (Table 3)。この場合、腎動脈狭窄の拡張のみで狭心症、心不全の改善が得られることが知られている¹⁰⁾。再燃する、原因説

明困難な肺水腫例は本疾患の存在を必ず検討するべきである。両側の腎動脈狭窄で電撃性肺水腫を来す症例はステント治療によって血圧の改善が 94~100%, 腎機能の改善が 77~91%, 肺水腫の再発防止が 77~100% で可能であると報告されている¹¹⁾。また、腎動脈ステントによってアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) を使用しやすくなることが心不全の予後改善につながると報告されている。

c. 形態、機能の改善

多くの報告は後ろ向き研究ではあるが、左室肥大の改善が報告されている。しかし、否定的な報告もあり詳細はまだ不詳である。

d. 死亡率

粥硬化性腎動脈狭窄症を有する症例の予後は不良であり、ベースラインの腎機能、血圧のコントロール、冠動脈疾患の重症度に生命予後は依存する¹²⁾。残念ながら、腎動脈拡張術の生命予後に対するインパクトは定かではない。

e. 薬物治療との優劣

薬物療法も ACE 阻害薬、ARB の登場など多くの進歩が認められ、高血圧の管理は容易になり予後も著しく改善した。ASTRAL 研究における厳格な血圧管理下のイベント発生率は 8% であり¹³⁾、これは米国での疫学データ 16.3% の半分であった⁵⁾。このため依然として薬物療法、血管内治療の優劣は大きな争点となっている。これまでに実施された比較検討試験の要約を Table 4 に示す。スタチンの内服は腎動脈狭窄の進行を遅延させるとの報告も

Table 4 腎動脈ステントが有効であると考えられる症例

- ・利尿剤を含む3剤以上の薬物療法で難治性高血圧
- ・再燃性の電撃性肺水腫
- ・レニン-アンジオテンシン系阻害薬導入後の急性腎障害
- ・腎機能の急激な悪化
- ・新規発症高血圧, または急激な高血圧の悪化
- ・Resistive index <0.8

Fig. 3 冠動脈造影で左前下行枝, 右冠動脈に高度狭窄を認めた. 冠動脈ステントによる右冠動脈は良好な拡張を得た. **Fig. 4** 不安定狭心症に対する冠動脈形成術
左前下行枝に対しステントを留置し, 良好な拡張を得た.

ある¹⁴⁾. 生命予後への効果が期待できる症例は限定的ではあるが, 電撃性肺水腫, 急性腎障害からの離脱, 薬剤抵抗性高血圧, 腎サイズの維持などで効果が期待できると考えられている.

V. 腎動脈拡張術, 冠血行再建のタイミングについて

冠動脈疾患を合併する腎動脈狭窄症に対する治療を考える際に幾つかのシナリオが想定される.

- 1) 臨床的に腎動脈狭窄が高度ではない場合: 通常通り冠血行再建を優先して施行する.
- 2) 冠動脈病変, 腎動脈狭窄の両者が高度の場合: 腎動脈狭窄症の症候と心筋虚血のどちらが優位であるか検討

Fig. 5 MRI, 腎血管エコーによる腎動脈狭窄の診断
MRIで右腎動脈入口部の狭窄が疑われ(上段), 腎血管エコーではPSV 552 cm/s, RAR 6.9であり高度狭窄と診断された(下段).

し, 高度な方の治療を優先する.

以下, 冠動脈病変, 腎動脈狭窄に対し異なった経過で治療した2症例を提示する.

症例1: 70歳代の女性. 高血圧に対し3剤の降圧薬(β 遮断薬, Ca拮抗薬, ARB)で加療されていた. 1カ月前から労作時に胸部不快感出現, 頻回となり, 心電図でST低下と, 心不全合併を認めたため紹介入院となった. 入院時のクレアチニン値は2.2 mg/dlであったが心不全の治療で3.0 mg/dlに上昇. この時点で, 腎血管エコーで腎動脈狭窄症と診断. 腎動脈形成術を造影剤25 ccで実施した(Fig. 2). 術後クレアチニン値が1.91 mg/dlに低下した2週間後に待機的に右冠動脈99%狭窄に対しPCIを実施した(Fig. 3). 腎機能増悪なく軽快退院した.

症例2: 70歳男性. 不安定狭心症とうっ血性心不全で入院. 緊急冠動脈造影で左前下降枝に99%狭窄を認め, 同病変に対し冠動脈形成術を施行(Fig. 4). 狭心痛は消失したが, 血圧のコントロールは5剤にても不良であり(β 遮断薬, Ca拮抗薬, ARB, 利尿薬, α 遮断薬), 入院中に2度の急性左心不全を合併. クレアチニン値は1.56 mg/dlから1.88 mg/dlへと上昇した. 心臓超音波では中等度の左室肥大を認め左室収縮能は正常であった. MRI, 腎血管エコーで腎動脈狭窄症と診断され(Fig. 5), 腎動脈形成術を実施(Fig. 6). 血圧のコントロールは良好となり, 1年後降圧薬は3剤に減じ, クレアチニン値は1.3 mg/dlと改善した. 心不全による入院歴もない.

Fig. 6 腎動脈ステント留置術
(左：術前，中：ステント留置，右：術後)

適応に関しては，Mitchell らはクレアチニン値の 0.1 mg/ml/month 以上の上昇が改善の予知因子になりえると報告し¹⁵⁾，ガイドラインでは両側腎動脈狭窄例，機能的片腎狭窄例で進行性の腎機能悪化を認める場合を適応と挙げている。すなわち，急激な腎機能悪化が認められる場合に適応が考慮され，慢性の経過は適応となりがたい。腎動脈ステントと PCI のタイミングが問題となるが，比較検討試験はなく明確な診療指針はない。①虚血症状の優位性，②治療の緊急性，③手技の複雑性，④予想される造影剤使用量，などから総合的に判断される。いずれの治療を優先するにしても造影剤腎症に対する予防的処置を十分に行うことが重要である。

VI. 終わりに

冠動脈疾患に腎動脈狭窄症を合併することはまれではない。この腎動脈狭窄に対し早すぎるカテーテル治療の介入，逆にタイミングを逸したステント留置術は無効であるばかりか有害にもなりえる。従って今日，適応を逃すことなく適切に治療を行うことが妥当と考えられるが，本治療の適応は総合的に判断されるべきものであり，施行のタイミングは経時的な観察から判断するのが妥当である。

文 献

- 1) Simon JF: Stenting atherosclerotic renal arteries: time to be less aggressive. *Cleve Clin J Med* 2010; **77**: 178–189
- 2) Cohen MG, Pascua JA, Garcia-Ben M, Rojas-Matas CA, Gabay JM, Berrocal DH, Tan WA, Stouffer GA, Montoya M, Fernandez AD, Halac ME, Grinfeld LR: A simple prediction rule for significant renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J* 2005; **150**: 1204–1211
- 3) Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L: Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 1604–1609
- 4) Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB: Severity of renal

vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001; **60**: 1490–1497

- 5) Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Ishani A, Collins AJ, Foley RN: Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005; **68**: 293–301
- 6) Pickering TG, Herman L, Devereux RB, Sotelo JE, James GD, Sos TA, Silane MF, Laragh JH: Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet* 1988; **2**: 551–552
- 7) de Silva R, Loh H, Rigby AS, Nikitin NP, Witte KK, Goode K, Bhandari S, Nicholson A, Clark AL, Cleland JG: Epidemiology, associated factors, and prognostic outcomes of renal artery stenosis in chronic heart failure assessed by magnetic resonance angiography. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 273–279
- 8) Beohar N, Erdogan AK, Lee DC, Sabbah HN, Kern MJ, Teerlink J, Bonow RO, Gheorghiade M: Acute heart failure syndromes and coronary perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 13–16
- 9) Murphy TP, Soares G, Kim M: Increase in utilization of percutaneous renal artery interventions by medicare beneficiaries, 1996–2000. *AJR Am J Roentgenol* 2004; **183**: 561–568
- 10) Drieghe B, Madaric J, Sarno G, Manoharan G, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B: Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J* 2008; **29**: 517–524
- 11) Kane GC, Xu N, Mistrik E, Roubicek T, Stanson AW, Garovic VD: Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 813–820
- 12) Wright JR, Shurrah AE, Cheung C, Waldek S, O'Donoghue DJ, Foley RN, Mamtara H, Kalra PA: A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 1153–1161
- 13) 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
- 14) Cheung CM, Patel A, Shaheen N, Cain S, Eddington H, Hegarty J, Middleton RJ, Cowie A, Mamtara H, Kalra PA: The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract* 2007; **107**: c35–42
- 15) Mitchell JA, Subramanian R, White CJ, Soukas PA, Almagor Y, Stewart RE, Rosenfield K: Predicting blood pressure improvement in hypertensive patients after renal artery stent placement: renal fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; **69**: 685–689