血圧異常と腎移植

篠田 昭 石川 勲 玉井 譲 石井 博史 中沢 哲也
堀口 孝泰 森本 幸子 斉藤 正 桝崎 繁喜 杉下 尚康
立石 圭太 北田 博久 由利 健久

(昭和62年10月1日受付)

金沢医科大学腎臓内科

key words : blood pressure, hypertension, hypotension, hemodialysis, renal transplantation, 血圧と腎移植

〈要旨〉

腎移植前の血液透析療法時の血圧と術後の血圧の関連、およびこれに関与する因子について検討した。1975年3月以降生体腎移植を受け、2カ月以上生着して3年間経過を観察し得た72例を対象とした。術前の週3回の入院透析中は30例(42%)に高血圧が、8例(11%)に低血圧をみられた。腎移植後は48例(67%)に高血圧が出現したが、術前高血圧があった例は術後もひき続き高血圧を示すことが多かった。急性拒絶反応のepisodeが0~1回と2回以上では2回以上に有意に高血圧が多く、また慢性拒絶反応がみられたものは3例を除き18例が高血圧を呈した。

腎移植前の血漿レニン活性(PRA)と移植後の血圧の間には関連がなかったが、移植後高血圧のある群はないものよりPRAが高値を示した。少数例での分腎レニン活性測定ではすべて原病腎からのPRAは移植腎のそれを上回り、原病腎からのレニン分泌増加を示唆した。

移植後腎動脈狭窄で治療を要したものは1例のみであった。移植後の高血圧は難治例が少なく、約2/3の症例が2剤以内の降圧薬でよくコントロールされた。

移植前に低血圧を示した例が8例あり、うち4例は両側腎摘除を受けていた。5例に術後、乏尿性急性腎不全が起きたが、8例とも手術の翌日には血圧が正常化していた。

以上より、高血圧は腎移植後の頻度の高い合併症であり、その原因としては術前の高血圧の持続と慢性拒絶反応が重要である。術前より高血圧が持続する例ではレニン分泌過剰が主要機序と考えられる。術前の低血圧はとくに無腎例に多くみられ、腎移植により速やかに正常化し、その過程よりみて健常腎組織に関連する体液性因子の関与が考えられる。

Blood pressure changes and renal transplantation

Akira Shinoda, M. D., Isao Ishikawa, M. D., Yuzuru Tamai, M. D., Hirofumi Ishii, M. D., Tetsuya Nakazawa, M. D., Takayasu Horiguchi, M. D., Sachiko Morimoto, M. D., Tadashi Saito, M. D., Shigeki Masuzaki, M. D., Naoyasu Sugishita, M. D., Keita Tateishi, M. D., Hirohisa Kitada, M. D., Takehisa Yuri, M. D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University

Blood pressure changes before and after renal transplantation and the factors contributing to them were studied in 72 living-related allograft recipients with a follow-up of 3 years.

Of patients on 3-times-a-week, in-hospital dialysis, 30 (42%) had hypertension and 8 (11%) hypotension. After renal transplantation, 48 (67%) developed hypertension in 3 years. The hypertensives on dialysis tended to remain so, in spite of successful renal transplantation. The incidence of hypertension was higher in those with 2 or more acute rejection episodes than in those with none or one. Twenty-one patients developed chronic rejection, and all but 3 had hypertension.

After renal transplantation, plasma renin activity (PRA) of the hypertensives was higher than that of the normotensives. Split renal vein renin activity was measured in several patients. In all, PRA from the original diseased kidneys was higher than that of the graft.

篠田 昭 金沢医科大学腎臓内科

〒920-02 石川県河北郡内灘町大字1-1 (0762-86-2211)

Renovascular hypertension due to graft artery stenosis

was seen in only one patient who required by-pass surgery.

Two-thirds of the postoperative hypertensives were well controlled with one or two anti-hypertensive drugs.

Eight patients showed hypotension on dialysis, 4 of whom had undergone bilateral nephrectomy mainly because of small renal cell carcinoma complicated with acquired cystic disease of the kidney.

Despite the development of oliguric acute renal failure in 5 of 8 patients after surgery, blood pressure returned to the normal level soon after transplantation in all patients. This process was far quicker than the recovery of uremic neuropathy, suggesting that some humoral factor (s) from the normal kidney tissue was involved.

はじめに

高血圧は末期腎不全の主要な症状であり、血液透析患者の死亡率、有病率に大きく影響している。一方、3年以上の透析例においては血圧が正常以下に低下し、そのため透析中の除水が困難になるばかりでなく日常生活にも支障をきたし、透析困難症の一因となっている。

今回、われわれは移植後3年間経過を観察した例でこれらの血圧異常がどのように変化したか、またそれに関与する因子について retrospective に検討したので報告する。

対象と方法

金沢医科大学病院において1975年3月から1984年1月までに生体腎移植を行い、3年以上経過した78例から2カ月以内に移植腎機能を喪失した6例を除外し、72例(男53例、女19例、平均年齢28.7歳)を対象とした。

高血圧は平均血圧がおおむね110 mmHg 以降降圧薬服用例、低血圧は最大血圧100 mmHg 未満か、2剤の昇圧薬併用例とした。移植前の血圧は移植の目的で当院腎臓内科入院中で、週3回、通常15時間の透析中の値をとった。

慢性腎不全の原因疾患は67例(93%)で2次性を含め糸球体腎炎であった。

移植後の免疫抑制療法は azathioprine または mizoribine の単独または併用に副腎皮質ステロイドを加えたいわゆる conventional therapy で、急性拒絶反応に対しては初回は methylprednisolone を1,000 mg/回、3回点滴静注し、2回目以降は同量または500 mg に減量して3回投与した。

移植前と移植後3カ月、および1年、3年目の follow up 入院時に血漿レニン活性(PRA)と血清クレアチニン測定を行い、降圧薬投与状況を調べた。

有意差については Fisher 補正を行った χ^2 検定と、PRA については測定値のパラツキが大きく正規分布をとらないため中央値をとり、Wilcoxon 検定を行った。

結果

術前の血圧は34例(47%)が正常であったのに対し、高血圧が30例(42%)に、低血圧が8例(11%)にみられた。一方、腎移植後は低血圧をみるものではなく、3年

図1 腎移植前後の血圧

表1 対象患者の分類

群	n	血 圧		年 齢	性 別	
		前	後		男	女
I	13	正	正	31.5±7.9	11	2
II	21	正	高	29.2±6.2	15	6
III	3	高	正	25.3±5.1	1	2
IV	27	高	高	27.3±6.0	23	4
V	8	低	正	29.1±4.4	3	5
計	72			28.7±6.3	53	19

間に48例(67%)に高血圧が出現した(図1)。

移植前後の血圧の推移は表1に示すごとくで、5群に分けられた。I群は術前、術後とも正常血圧の13例、II群は術前正常血圧で術後高血圧が出現した21例、III群は術前の高血圧が術後正常化した3例、IV群は術前、術後ともに高血圧を認めた27例、V群は術前低血圧があり、術後正常化した8例である。少人数のIII、V群で女性が多いほか、年齢、性別に有意の差はなかった。

高血圧出現の時期は図2のごとく手術直後には24例(33%)とやや減少したが、その後急速に高血圧が増加した。II群とIV群の比較(図3)ではIV群に術直後から高

図3 腎移植後の高血圧出現時期

図2 腎移植後の高血圧出現の推移

血圧をみるものが多かったがII群では6ヵ月以内に高血圧が出現したものが多かった。両群ともに1年以降の高血圧出現もみられた。

HLA-A, B, C locus の適合が identical か haploidentical かによる高血圧の頻度には有意差はなかったが ($0.1 > p > 0.05$)、術後の高血圧のないI+III群と、高血圧のあるII+IV群で、急性拒絶反応が0~1回と2回以上 ($p < 0.01$) および慢性拒絶反応の有無 ($p < 0.01$) との間に有意差があった(表2)。しかしステロイド使用量の多い3回以上の急性拒絶反応 episode 例でとくに高血圧が多いことはなかった ($\chi^2 = 2.02$)。

慢性拒絶反応を呈したものはIII群の1例とV群の2例を除き、18例(II群9, IV群9)で高血圧がみられた。

移植前のPRAは各群間に有意差がなく、移植後はI群で低下傾向がみられたのに対し、II, IV群は高値を維持しており、術後3ヵ月では、I, IV群の間、1, 3年

表2 拒絶反応と高血圧(I+III vs II+IV)

1 急性拒絶反応

		急性拒絶反応		計
		1回以下	2回以上	
高血圧	-	13	3	16
	+	18	30	48
計		31	33	64

$$\chi^2 = 7.52 \quad p < 0.01$$

2 慢性拒絶反応

		慢性拒絶反応		計
		-	+	
高血圧	-	15	1	16
	+	30	18	38
計		45	19	64

$$\chi^2 = 4.22 \quad p < 0.01$$

目ではIとII, IV群間に有意差がみられた(図4)。

少数例で分腎レニン測定を行ったが、すべて原病腎からのPRAは移植腎からのものを上回り、原病腎よりのレニン分泌増加を示唆した。図5にそのうちの2例を示す。

移植腎動脈狭窄による腎血管性高血圧は稀で、1例にバイパス術を施行したのみであった。

移植術後の高血圧には難治例が少なく、 β -blocker や captopril 単独または小量の利尿薬併用でよくコントロールされた(表3)。著しい高血圧は慢性拒絶反応例にみられたが、血液透析再導入および移植腎摘出によりコントロール可能であった(図6)。高血圧のため原病腎摘出が必要な例はなかった。

移植腎に低血圧を示した8例中4例が両側、1例が片側の腎摘出を受けていた(表4)。腎摘出の理由は多のう

図4 各群の血漿レニン活性 (median, Wilcoxon test)

表3 腎移植後の降圧薬療法

群	単剤	2剤	3剤	4剤	5剤	計
II*	9	7	2	2	0	20
IV	10	6	7	3	1	27
計	19	13	9	5	2	47

* 投薬なしの1例を除外

図5 分腎レニン活性 (ng/ml/hr)

胞化萎縮腎に伴う腎癌のためが多く、著しい高血圧のため腎摘したものなかった。8例中5例に術後、乏尿性急性腎不全が出現したが、全例、術翌日より昇圧剤を使用せずに最大血圧が100 mmHg以上となり、以後正常血圧を維持した。以前に検討した末梢神経伝導速度でみた尿毒症性神経症の回復過程は術後6カ月までの急速相とそれ以後の緩徐相より成っていたが、血圧の正常化は即時的で末梢神経の急速回復に先行していた。

考 察

腎移植後の高血圧の頻度は諸家の報告により異なる

が、50～60%とするものが多い¹⁻⁴⁾。われわれの症例の67%はこれよりやや多いが、高血圧の基準を平均血圧110 mmHg以上または降圧投与としたため、移植後に平均血圧が110未満で降圧薬とくにβ-blocker投与が行われた例があったためとも考えられる。

腎移植後の高血圧の原因としては、これまで急性および慢性拒絶反応、^{2,3,5,6)}原病腎の存在、^{1,2,4,7,8)}移植腎動脈狭窄^{2,3,5,6,9,10)}、再発性腎炎、^{11,12)}死体腎移植、¹³⁾ステロイド投与、^{3,13)}高血圧提供者¹⁴⁾などがあげられており、最近シクロスポリン投与¹⁵⁾が加えられている。

図 6 高血圧例の血圧の推移

表 4 V群の臨床経過

LD No	年齢/性	原疾患	腎摘	血 圧				術後急性腎不全	S-Cr mg/dl (3年目)
				術 前	術 後	1 日	1 年	3 年	
14	28 M	? CGN	—	80/50	100/60	102/60	108/80	+	1.6
26	25 F	CGN	両側	86/58	100/68	102/64	100/60	—	1.1
30	28 F	CGN	両側	108/50*	110/70	120/60	—	+	H.D.
32	32 F	CGN	—	94/40	110/60	112/78	130/80	+	1.0
34	32 F	? Toxemia	右	96/70	108/80	120/54	106/80	—	1.1
38	28 M	FGS	両側	106/70*	100/60	120/54	—	—	H.D.
41	29 M	CGN	両側	90/48	116/62	120/70	100/50	+	1.1
48	37 F	CPN	—	58/30*	106/50	136/80	130/80	+	3.2

CGN：慢性糸球体腎炎 Toxemia：妊娠中毒症 FGS：巣状糸球体硬化症

CPN：慢性腎盂腎炎 *：カルニゲン・エホチール投与例 HD：血液透析再導入

今回の対象症例は生体腎移植で従来の免疫抑制法を用いており、死体腎、高血圧提供者、シクロスポリン投与の因子は除外されている。また観察期間が3年であるため再発性腎炎による高血圧はみられず、明らかな腎血管性高血圧も1例のみであった。

われわれの症例での高血圧の主因は拒絶反応と原病腎の存在と考えられる。術前正常血圧で術後しばらく期間をおいて高血圧が出現する例が多いII群では拒絶反応が、術前の高血圧が術後もそのまま持続することが多かったIV群は原病腎の存在が主要原因と考えられたが、

原因により画然と2群に分けることはできなかった。

原病腎が高血圧の原因となる場合、その機序は原病腎よりのレニン分泌^{2,4,6-8,12)}であるとされている。われわれの症例でも少数例ではあるが分腎レニン測定で原病腎よりのPRAの高値がみられており、上記の説を支持するものであった。しかしながら腎移植後の高血圧は比較的小量の薬剤でコントロールされることが多く、高血圧のために原病腎摘出が必要になることは稀と考えられている⁴⁾。

血液透析患者の低血圧は透析困難症の一因となっている。今回の8例中4例に両側腎摘出が行われており、著しい高血圧以外の理由で両側腎摘出をした場合、血圧低下が著しいとされているが^{16,17)}、腎摘をうけない例ではPRAはむしろ高値であり、交感神経系の末梢神経症が原因として挙げられている^{18,19)}。今回の8例はすべて移植翌日には血圧が正常化しており、原病腎が残っていて術前高レニン血症を呈した例では術後3ヵ月目のPRAは低下していた。また血圧正常化が末梢神経症の回復に先行することより、健常腎組織に関連した体液性因子が血圧正常化に関与していると考えられる。

結 論

1) 腎移植後、2/3の症例に高血圧がみられた。高血圧の原因としては術前の高血圧の持続と慢性拒絶反応が重要であった。

2) 術前より高血圧が持続する例では、高レニン血症特に原病腎よりのレニン分泌過剰が主要機序と考えられる。

3) 術後高血圧は2/3の例が2剤以内の降圧薬でコントロール可能であり、原病腎摘出が必要なことは稀と考える。

4) 術前低血圧はとくに無腎例に多く、腎移植により即時的に正常化した。

本論文の要旨は昭和62年7月12日、第32回日本透析療法学会総会、シンポジウム2 腎移植—内科医よりみた腎移植—において発表した。

文 献

- 1) Cohen, S. L. : Hypertension in renal transplant recipients : role of bilateral nephrectomy. *Br. Med. J.* 3 : 78-81, 1973.
- 2) Grünfeld, J. P., Kleinknecht, D., Moreau, J. F., Kamoun, P., Sabto, J., Garcia-Torres, R., Osorio, M., Kreis, H. : Permanent hypertension after renal homotransplantation in man. *Clin. Sci. Molec. Med.* 48 : 391-403, 1975.
- 3) Bachy, C., Alexandre, G. P. J. van Ypersele de Strihou, C. : Hypertension after renal transplantation. *Br. Med. J.* 2 : 1287-1289, 1976.
- 4) Pollini, J., Guttman, R. D., Beaudoin, J. G., Morehouse, D. D., Klassen, J., Knaak, J. : Late hypertension following renal allotransplantation. *Clin. Nephrol.* 11 : 202-212, 1979.
- 5) Kirkman, R. L., Strom, T. B., Weir, M. R., Tilney, N. L. : Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation*, 34 : 347-351, 1982.
- 6) Curtis, J. J., Luke, R. G., Jones, P., Diethelm, A. G., Whelchel, J. D. : Hypertension after successful renal transplantation. *Am. J. Med.* 79 : 193-200, 1985.
- 7) McHugh, M. I., Tanboga, H., Marcen, R., Liano, F., Robson, V., Wilkinson, R. : Hypertension following renal transplantation : The role of the host's kidneys. *Quart. J. Med.* 69 : 395-403, 1980.
- 8) Castaneda, M. A., Garvin, P. J., Codd, J. E., Carney, K. : Selective posttransplantation bilateral native nephrectomy. Indication and results. *Arch. Surg.* 118 : 1194-1196, 1983.
- 9) Lacombe, M. : Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man. A study of 38 cases. *Ann. Surg.* 181 : 283-288, 1975.
- 10) Kornerup, H. J., Pedersen, E. B. : Plasma renin, plasma aldosterone and exchangeable sodium in normotensive and hypertensive kidney transplant recipients with and without transplant renal artery stenosis. *Acta Med. Scand.* 202 : 509-516, 1977.
- 11) Posborg, P. V., Steen, O. T., Kissmeyer-Nielsen, F., Bohman, S.-O., Hausen, H. E., Hausen, E. S., Skov, P. E., Sølling, K. : Late failure of human renal transplants. *Medicine*, 54 : 45-71, 1975.
- 12) Luke, R. G., Curtis, J. J., Jones, P., Whelchel, J. D., Diethelm, A. G. : Mechanisms of posttransplant hypertension. *Am. J. Kidney Dis.* 5 : A79-A84, 1985.
- 13) Jacquot, C., Idatte, J.-M., Bedrossian, J., Weiss, Y., Safar, M., Bariety, J. : Long-term blood pressure changes in renal transplantation. *Arch. Intern. Med.* 138 : 233-236, 1978.
- 14) Strandgaard, S., Hausen, U. : Hypertension in

- renal allograft recipients may be conveyed by cadaveric kidneys from donors with subarachnoid haemorrhage. *Brit. Med. J.* 292 : 1041-1045, 1986.
- 15) Hamilton, D. V., Carmichael, D. J., Evans, B. D. : Hypertension in renal transplant recipients on cyclosporin A and corticosteroids and azathioprine. *Transplant. Proc.* 14 : 597-600, 1982.
- 16) White, B. P., Sealey, J., Reidenberg, M., Stenzel, K. H., Sullivan, J. F., David, D. S., Laragh, J. H., Rubin, A. L. : Mechanisms of blood pressure control in anephrics : plasma renin and dopamine β hydroxylase activity. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 22 : 420-424, 1976.
- 17) Dehaneffe, J., Cuesta, V., Briggs, J. D., Brown, J. J., Leckie, B. J., Lever, A. F., Morton, J. J., Semple, P. F., Robertson, J. I. S., Tree, M. : The renin-angiotensin system in anephric man. *Proc. Europ. Dial. Transpl. Assoc.* 13 : 495-505, 1976.
- 18) Kersh, E. S., Kronfield, S. J., Unger, A., Popper, R. W., Canter, S., Cohen, K. : Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *N. Engl. J. Med.* 290 : 650-653, 1974.
- 19) Lilley, J. J., Golden, J., Stone, R. A. : Adrenergic regulation of blood pressure in chronic renal failure. *J. Clin. Invest.* 57 : 1190-1200, 1976.