トピックス

IV. 治療の進歩

4. 腎動脈

山下 武廣¹⁾ 筒井 裕之²⁾

要 旨

腎動脈狭窄は循環器疾患患者にしばしば潜在し、予後に悪影響する重大な病態であるが、特異的症状に乏しいため見逃されやすい。動脈硬化性が最多であり、患側腎の低灌流によって、腎血管性高血圧症、虚血性腎症、cardiac disturbance syndrome等の病態を呈する。診断には腎臓エコー法が繁用される。腎動脈ステント術が血行再建法の第一選択であるが、その適応は依然議論の対象となっている。

〔日内会誌 102 : 381~391, 2013〕

Key words 腎動脈狭窄, 腎動脈ステント術, 腎血管性高血圧, 虚血性腎症, cardiac disturbance syndrome

1. はじめに：腎動脈狭窄症とは

腎動脈狭窄は腎動脈内腔の狭窄と定義されるが、これによって臨床的問題を生じるのが腎動脈狭窄症(renal artery stenosis : RAS)である。腎動脈狭窄症というと腎血管性高血圧症を思い浮かべがちであるが同義ではない(図1)¹⁾。腎動脈狭窄と高血圧症、慢性腎不全は一部ずつオーバーラップした病態である。腎動脈狭窄によって生じる高血圧が腎血管性高血圧症(renovascular hypertension : RVH)であるが、血圧が高くなくても、慢性の腎虚血によって腎機能が低下する虚血性腎症(ischemic nephropathy)をもたらす。これら腎血管性高血圧と虚血性腎症は、心血管イベントの発生を介して予後を悪化させ

る。虚血性腎症が診断されずに悪化すると、最終的には末期腎疾患(end-stage renal disease : ESRD)となり人工透析が必要になる。一方で、高度の腎動脈狭窄があっても高血圧も腎症もない、いわゆる無症候性腎動脈狭窄が比較的高頻度に潜在することが知られるようになった。たとえ無症候性であっても、腎動脈狭窄の存在自体が生命予後を悪化させることも報告されている²⁾。腎動脈狭窄症とは、これら腎血管性高血圧症と虚血性腎症ならびに無症候性腎動脈狭窄のすべてを含んだ疾患概念である。

腎動脈狭窄による神経体液性因子の変化で生じる心不全や不安定狭心症はcardiac disturbance syndromeと呼ばれ、腎動脈狭窄症の特殊な臨床表現型である。腎動脈狭窄が診断されないと反復して生じ、とくに急性肺水腫の場合には致命

¹⁾ 心臓血管センター北海道大野病院循環器内科, ²⁾ 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

Atherosclerosis : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : IV. Progress in Treatments of Atherosclerosis ; 4. Renal artery stenosis.

Takehiro Yamashita¹⁾ and Hiroyuki Tsutsui²⁾ : ¹⁾ Department of Cardiology, Cardiovascular Center Hokkaido Ohno Hospital, Japan and ²⁾ Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan.

トピックス

(SafianRD, et al. NEJM 2001 ; 344 : 431-442)

図 1

的となることもある。

本稿では、全身の動脈硬化性疾患のなかで腎動脈狭窄がもつ特殊性にまず触れ、原因、病態生理、潜在頻度と関連因子、自然歴と予後への影響、診断法に関し概説した後に、治療法の進歩および問題点を詳述する。

2. 全身の血管病における腎動脈狭窄診療の特殊性

末梢血管インターベンション治療は基本的に症候性病態の症候の改善および再発予防を目的に行われる。頸動脈狭窄や下肢動脈狭窄の場合、症候自体が部位特異性を持っているため、当該動脈狭窄がある症候の責任病変となっているか否かの診断は比較的容易である。これに対し腎動脈狭窄で生じ得る高血圧や慢性腎不全は、頻度でみると腎動脈狭窄以外で生じている場合の方が圧倒的に多く、cardiac disturbance syndromeに至っては、積極的に疑わない限り病因として腎動脈狭窄を思い浮かべることさえ困難であろう。さらに、それらの症候が真に腎動脈狭窄に由来するか否かを明確に診断する方法も未確立である。つまり、腎動脈狭窄診療は、元来特異的症候に乏しく、たとえ存在診断ができて

表 1. 腎動脈狭窄の原因

1. 粥状（動脈）硬化性
2. 線維筋性異形成
3. 動脈瘤
4. 大動脈炎症候群
5. 塞栓症
6. Williams 症候群
7. 神経線維腫症
8. 動静脈奇形・瘻
9. 外傷
10. 腹部放射線治療後

(Hirsch et al. ACC/AHA PAD Guidelines 2005)

も症候の真の病因か否かを確定するのが難しいという、他末梢血管疾患とは異なった条件のもとで、いまだ発展途上にある特異な領域といえる。

3. 原因

腎動脈狭窄を生じる原因には動脈硬化性（粥状硬化性atherosclerotic）、線維筋性異形成（fibromuscular dysplasia：FMD）、大動脈解離、大動脈炎症候群、血栓塞栓症などがある（表1）。頻度的には動脈硬化性が90%と最多であり¹⁾、大動脈壁に生じたプラークが腎動脈に進展（spill-over）して狭窄することが多いため、必然的に腎動脈本幹の中樞側に頻発する。本稿の内容も基本的に粥状硬化性腎動脈狭窄症（atherosclerotic renal artery stenosis：ARAS）を対象としている。

4. 病態生理

血行動態的に有意な腎動脈狭窄は患側腎に低灌流をもたらし、さまざまな病態生理学的反応を惹起する³⁾。短期的には、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）が賦活化されるため、動脈系が収縮し、ナトリウム利尿が

図 2

抑制され、水分貯留が生じる(図 2⁴⁾。低灌流がさらに長期にわたると、患側腎に萎縮・線維化が生じてくる⁵⁾。腎動脈血行再建術はこれら内分泌的異常を是正し、腎障害の進行も阻止して、さらには生命予後を改善することを目標として行われる⁶⁾。

5. 潜在頻度と関連因子

従来から高血圧患者の1~6%に腎動脈狭窄が潜在するとされてきた⁷⁾。欧米にくらべて本邦では動脈硬化性疾患が少ないと考えられてきたが、従来考えられていたよりも高頻度に心血管疾患患者に動脈硬化性腎動脈狭窄が潜在していることが報告された(表 2^{8~13)}。筆者らの検討では、循環器疾患が疑われて心臓カテーテル検査を行った連続 289 症例において腎動脈狭窄が、片側性が 18 例(6%)、両側性が 3 例(1%)、計 21/289(7%)に腎動脈狭窄が潜在していた⁸⁾。罹患冠動脈枝数別では、1 枝、2 枝、3 枝病変の各々 5%、10%、9% に腎動脈狭窄が認められ、わが国においても少なくない頻度で潜在している。

6. 自然歴と予後への影響

他の動脈硬化性疾患と同様に、動脈硬化性腎動脈狭窄も基本的に進行性である。放置すると、無症候性に、しかし腎機能低下は腎萎縮を伴って時間とともに狭窄度は進行し^{14,15)}、生命予後をも悪化させる²⁾。さらに腎動脈狭窄は、左室機能不全、慢性腎不全、心不全よりも強力な予後悪化因子とされた²⁾。高度狭窄であるほど予後が悪く、片側狭窄よりも両側狭窄の方が予後はより悪い。冠動脈疾患合併例においては、冠インターベンションあるいは冠動脈バイパス術で血行再建がなされた場合であっても腎動脈狭窄の合併例は予後が悪い¹⁶⁾。

7. 診断法

1) 腎動脈狭窄の潜在を疑わせる臨床因子(表 3¹⁷⁾)

これら因子の一つ以上を有する場合、腎動脈狭窄の潜在頻度は 70% 近いとされているため¹⁸⁾、

トピックス

表 2

著者, 年	国・対象	数	方法	頻度	独立危険因子	関連因子
Tanemoto M, Ito S 2005	日本 40 歳以上, 危険因子を有する	202	MRアンジオ >50%	42 (21%) 片側 31 両側 11	高齢 腎機能障害	年齢, 脈圧 尿酸, Cr 尿タンパク, 冠動脈疾患
Saleh AA 2004	ヨルダン 冠動脈疾患患者	354	大動脈造影 >50%	27 (5%)	NA	高齢冠動脈疾患 収縮期高血圧, 喫煙, 糖尿病 心電図左室肥大所見
Lin BC 2004	中国 冠動脈疾患 (疑い) 患者	141	腎動脈造影 >50%	26 (18%)	NA	高血圧, 冠動脈 3 枝病変 腎不全, 脂質異常症 低K血症
Ravichandru R 2003	インド 心カテ施行患者	NA	血管造影 NA	NA (12%)	年齢, 糖尿病 高血圧, BUN	NA
Wang Y 2003	香港 冠動脈疾患患者	230	大動脈造影 NA	34 (15%)	年齢 冠動脈多枝病変	高血圧, 腎不全 頭蓋外心血管疾患 女性
Yamashita T 2002	日本 心カテ施行患者	289	大動脈造影 >50%	21 (7%) 片側 18 両側 2	高血圧 年齢 冠動脈疾患	NA

MR : magnetic resonance, Cr : クレアチニン, K : カリウム, BUN : 尿素窒素, NA : not available

積極的にスクリーニングする必要がある。

2) 確定診断

上記臨床像から疑った後は各種検査で診断を行う。カプトプリル負荷試験を含む血漿レニン活性や選択的腎静脈レニン活性などの機能的検査の、動脈硬化性腎動脈狭窄診断における役割は極めて限定的である¹⁷⁾。よって以下の画像診断によって診断する。非侵襲的画像診断法でスクリーニングを行い、最終的に侵襲的（経カテテル的）造影法で診断を確定する。

(1) 非侵襲的画像診断法

①腎臓エコー法

腎動脈狭窄の診断に最も有用な画像検査が腎臓エコー法である。断層像で腎サイズを評価し、ときに狭窄自体を描出できることもあるが、腎動脈のドップラー法の臨床的有用性がとくに高い。最大収縮期血流速度 (peak systolic velocity : PSV) が 180~200 cm/sec 以上で、かつ腎動脈-大動脈血流速度比 (renal-aortic ratio : RAR) が

3.5 以上である場合に有意な腎動脈狭窄と診断する^{19, 20)}。

金属製ステントがMRI (magnetic resonance imaging) でアーチファクトを生じるのに対し、超音波はその制約を受けない。よって腎動脈ドップラー法は、腎動脈血行再建術後の開存性評価にも優れている^{21, 22)}。一方で、検者スキルへの依存、複数枝狭窄の検出能低下、肥満・腸管ガスによる描出困難等が短所である²²⁾。

②CT (computed tomography) アンジオグラフィ

近年のCTは高い空間分解能を有し、腎動脈狭窄の検出能力は感度 91~92%, 特異度 99% ときわめて高い²³⁾。腎動脈複数枝の検出にも優れ、腹部大動脈や腸管膜動脈等の評価も同時に行える利点がある。一方で、ヨード系造影剤の使用が必須であるため、腎機能低下例においては造影剤腎症のリスクがある。

表 3

1. 高血圧発症年齢 30 歳未満または 55 歳以上
2. 増悪傾向、薬剤抵抗性あるいは悪性高血圧
3. ACE阻害薬やARB薬使用で腎機能が悪化
4. 原因不明の腎萎縮もしくは腎サイズの左右差 (>1.5 cm)
5. 突然で原因不明の肺水腫
6. 原因不明の腎機能低下
7. 冠動脈多枝病変
8. 原因不明のうっ血性心不全
9. 難治性不安定狭心症

(Hirsch et al. ACC/AHA PAD Guidelines 2005)

③MRアンジオグラフィー (MRA)

非造影のMRAは腎動脈の狭窄度を過大評価する傾向にあった²⁴⁾。ガドリニウム造影MRAによって腎動脈狭窄の診断精度が向上した²³⁾が、機器および検査が高価であること、金属アーチファクトのためステント内再狭窄の診断が困難であることが依然として欠点である。ガドリニウムはヨード系造影剤に比べると腎毒性は低い、高度腎機能低下症例に使用した場合に腎性全身性線維症(nephrogenic systemic fibrosis: NSF)のリスクが増す。

(2) 侵襲的(経カテーテル的)動脈造影法

腎動脈狭窄の診断において経カテーテル的動脈造影法が“gold standard”とされてきたが、その侵襲性がゆえに近年は上述の非侵襲的画像診断がまず先行される。カテーテル造影法の適応は、(i)表3¹⁷⁾にある臨床的疑い因子(“clinical clues”)を有するが、非侵襲的画像診断法で十分な診断が行えない場合、(ii)“clinical clues”を有し、かつ冠動脈もしくは末梢動脈のカテーテル造影施行時に同時に行う場合(drive-by angiography)である。(ii)で行う腎動脈造影の追加リスクは、とくに大動脈造影法で行う場合はきわめて小さい²⁵⁾こと、冠動脈疾患・末梢動脈疾患患者での腎動脈狭窄潜在頻度が高いこと¹⁷⁾から、非侵襲的画像診断が発達した現在においてもdrive-by angiographyの臨床意義は認められてい

る。

8. 治療法と問題点

腎動脈狭窄の治療目標は、血圧コントロールの改善、腎機能悪化の阻止、長期予後の改善である。治療法には保存療法と血行再建法があるが、いかなる条件でいずれの治療法を選択すべきかはいまだ未確定の部分が多く、さらなるエビデンス構築が求められている。

1) 保存療法

高血圧治療薬は一般に、腎血管性高血圧症の血圧管理に有効である。(i)両側腎動脈狭窄にレニン・アンジオテンシン系阻害薬(ACE(angiotensin converting enzyme)阻害薬, ARB(angiotensin receptor blocker), 直接レニン阻害薬)を投与すると腎機能悪化のリスクがあること、(ii)器質的狭窄の進行防止には、血圧管理とともに糖代謝、脂質代謝、喫煙習慣などに対する包括的な抗動脈硬化対策が必要であること、に留意する必要がある。

2) 腎動脈血行再建術

前述のとおり、動脈硬化性腎動脈狭窄は基本的に進行性であり、保存療法には限界があるため血行再建の適応選択は重要である。血行再建は、血圧コントロールの改善や腎機能悪化の阻止、ひいては長期予後の改善を目的に行われる。血行再建法としては腎動脈ステントが第一選択であり、適応の決定にはACC/AHA(the American College of Cardiology/American Heart Association)のPAD(Peripheral Artery Disease)ガイドライン2005が参考になる¹⁷⁾。外科的血行再建術は、腎動脈に狭窄のみならず動脈瘤を合併するような複雑病変の場合、腹部大動脈瘤等が併存し元来開腹手術を要する場合等、きわめて限られた症例で施行される。

(1) 腎動脈ステント術の適応

ACC/AHA PADガイドライン2005¹⁷⁾の中に、

トピックス

表 4. ACC/AHA 2005 PAD ガイドライン

項目	クラス分類	適応（エビデンスレベル）
心機能障害の誘発	Class I Class IIa	繰返す原因不明の心不全や突然の肺水腫（B） 不安定狭心症（B）
高血圧	Class IIa	治療抵抗性高血圧，悪性高血圧，原因不明の腎萎縮を伴う片腎の狭窄（B）
腎機能	Class IIa Class IIb	両側もしくは，片腎しか残されていない患者に対する進行性の腎機能障害を伴った狭窄（B） 片側のRASを有するCKD患者（C）
無症候性狭窄	Class IIb Class IIb	血行動態的に有意な狭窄で，生存可能な片側しか残されていないRAS，もしくは両側のRAS（C） 血行動態的に有意な片腎に対するRAS（C）

(Hirsch, A. T. et al. J Am Coll Cardiol 2006 ; 47 : 1239-1312)

CKD : chronic kidney disease

末梢動脈疾患の一部として腎動脈ステント術の適応に関するガイドラインが示されており（表4），現在もっとも活用されている．これによると，いわゆるcardiac disturbance syndromeである心不全・肺水腫例がclass Iの積極適応，不安定狭心症がIIaの適応とされている．高血圧では難治性・薬剤抵抗性の場合，一側の腎が萎縮している場合，薬剤が十分に投与できない場合にclass IIaの適応，虚血性腎症では両側狭窄症例あるいは片腎症例の狭窄がclass IIaの適応とされている．これに対し，両腎の一側狭窄や，無症候性狭窄症例はいかなる場合もclass IIbとされており，厳格な適応が求められている．

(2) 腎動脈ステント術の手技

冠動脈インターベンション術と同様，経大腿動脈アプローチあるいは経上肢動脈（上腕動脈，橈骨動脈）アプローチで行う．腎動脈狭窄の病理解剖学的特徴として，本幹（腹部大動脈）から直角かそれ以上の鋭角に分岐する血管の，多くは入口部～中枢部に狭窄部が存在し，しばしば石灰化しているという困難さを内包する．また，腎動脈狭窄は，腹部大動脈に生じた動脈硬化性プラークが腎動脈側へ進展する，“spill-over型”に生じる場合が多いとされる．つまり腎動脈への治療を要する症例ほど腹部大動脈壁の動脈硬化性変化が強い，“shaggy aorta”のことが

多く，ガイドカテテル操作に際してこのプラークを掻き壊し末梢塞栓症を生じるリスクが大きいことになる．腎動脈狭窄が元来有するこれら不利な条件をいかに管理しながらステント留置できるかが手技の成否を左右する．ガイドカテテルを腎動脈にエンゲージする際，大動脈内にガイドワイヤーを1本出したままガイドカテテルを操作して入口部へ近づけ，もう1本のガイドワイヤーで腎動脈を選択した後に最初のガイドワイヤーを抜去するaortic non-touch techniqueが末梢塞栓発生予防に有用である．末梢保護デバイス併用の要否は評価が未確立である．

(3) 腎動脈ステントの成功率と再狭窄率

腎動脈ステント術の手技成功はおおむね98%前後で得られ，再狭窄率も15～20%と認識されている²⁶⁾．この再狭窄率はステント径に大きく依存しており，ステント径が6.0 mmを超える場合の再狭窄率が8%と低いのにに対し，径4.5～6.0 mmの場合には18%，径4.5 mm未満の場合には38%と，径が小さくなるほど高くなる²⁷⁾．これは，対照血管径が大きく6.0 mmを超える径のステントを留置できる好条件の症例においては低再狭窄率が期待できると解釈すべきであって，再狭窄率低減を目指してオーバーサイズのステントを留置することは，腎動脈穿孔のリスクを増すことから行ってはならない．

(4) 腎動脈ステント術に期待される効果

腎動脈ステント術の臨床効果は、(i) 血圧コントロール、(ii) 腎機能改善・保持、(iii) 予後改善に大別される。

①血圧コントロールへの効果

腎動脈ステント術後、血圧コントロールの改善がおおむね70%の症例で得られる²⁷⁾。しかしこれを予測する方法、換言するとレスポnderを確実に選出する良い方法がないことが、個々の症例でステント術の適応を決める上で大きな問題となっている。

②腎機能への効果

腎動脈ステント術後の腎機能の変動をみると、改善、増悪が鈍化し安定化、増悪の3パターンがあるが、おおむね70%の症例で腎機能は改善あるいは安定化を示す^{28, 29)}。血圧コントロールと同様に、術後に腎機能が改善あるいは安定化する症例を術前に予測する確実な方法がないことが問題である。術前にタンパク尿(>0.6 g/day)をみとめる症例では術後の腎機能保持効果が不良である³⁰⁾。

③予後への効果

腎動脈ステント術で生命予後が改善するか否かはきわめて重要な課題であるが、結論を出すに十分なエビデンスが蓄積されていないのが現状である。ともに2009年に報告されたASTRAL試験³¹⁾とSTAR試験³²⁾はいずれも腎動脈ステント術の予後改善効果を否定する結論になっているが、いずれの試験にも重大な欠陥が複数指摘されており普遍性に乏しいと考えられる³³⁾。これら二試験は後の項目【key論文】で詳細に解説する。腎動脈ステント術で生命予後が改善するか否かに関しては、CORAL試験³⁴⁾、RADAR³⁵⁾試験などの大規模研究が現在進行中であり、これらの結果が待たれている。

(5) 腎動脈ステント術成績向上のための方策

腎動脈ステント術が有効である症例、すなわちレスポnderをいかに確実に術前に検出でき

るかが今後重要な課題である。そのために、ACC/AHAのPADガイドライン¹⁷⁾を遵守することに加えて、新たな方策として、病変評価においては、(i) 狭窄末梢圧/大動脈圧比<0.9³⁶⁾、(ii) プレッシャーワイヤーで測定したfractional flow reserve (FFR) <0.8³⁷⁾、(iii) 過充血状態での病変前後圧較差translesional hyperemia gradient (THG) ≥21 mmHg³⁸⁾あるいは≥20 mmHg³⁹⁾、(iv) 術前renal frame countの延長とrenal blush gradeの低下⁴⁰⁾が、さらに患者評価としては、(i) 術前の腎機能低下が急速^{41, 42)}、(ii) タンパク尿を有さない^{43~45)}、(iii) 血中BNP値>80 pg/ml⁴⁶⁾あるいは>50 pg/ml⁴⁷⁾が、レスポnder予測因子として提唱されている。これら指標を用いた適応検討に基づいて腎動脈ステント術が適正に行われることが望まれる。

9. key論文とその意義

ACC/AHAのガイドライン¹⁷⁾には必ずしも従わず高血圧症・虚血性腎症に広くステント術を適応したASTRAL試験³¹⁾、STAR試験³²⁾の結果が2009年に報告された。その結果はいずれも、腎動脈ステント術の効果を否定する結論となっている。

1) ASTRAL試験 (New Engl J Med 2009 ; 361 : 1953-1962)³¹⁾

目的：高血圧あるいは腎機能障害を有する動脈硬化性腎動脈狭窄患者において、腎動脈ステント術が薬物療法のみと比べてより有効であるか検討する。

方法：動脈硬化性腎動脈狭窄を有し、担当医が血行再建すべきか否かを迷う症例806例を対象として、薬物療法に加え腎動脈血行再建術を行う群(血行再建群403例)と薬物療法のみ群(薬物療法群403例)に無作為割り付けした。一次エンドポイントをクレアチニン値の逆数でみた腎機能経過、二次エンドポイントを血圧、

トピックス

腎および重大心血管イベント発生までの時間および死亡率とし、5年間（中央値34カ月間）追跡した。

結果：一次エンドポイントである腎機能低下速度は、血行再建群の $-0.07 \times 10^{-3} \text{ l}/\mu\text{M}/\text{年}$ に対し、薬物療法群では $-0.13 \times 10^{-3} \text{ l}/\mu\text{M}/\text{年}$ と、血行再建群で $0.06 \times 10^{-3} \text{ l}/\mu\text{M}/\text{年}$ （95%信頼区間 $-0.02-0.13$ ； $P=0.06$ ）優っていた。経過中の平均クレアチニン値は、薬物療法群に比べて血行再建群で $1.6 \mu\text{M}/\text{l}$ （95%信頼区間 $-8.4-5.2 \mu\text{M}/\text{l}$ 〔 $0.02 \text{ mg}/\text{dl}$ ：95%信頼区間、 $-0.10-0.06$ 〕）低値であった。二次エンドポイントでは、収縮期血圧は両群間に差がなかったが、拡張期血圧の低下が薬物療法群にくらべて血行再建群で不良であった。腎イベント（血行再建群のハザード比 0.97 ：95%信頼区間 $0.67-1.40$ ； $P=0.88$ ）、重大心血管イベント（同ハザード比 0.94 ：95%信頼区間 $0.75-1.19$ ； $P=0.61$ ）、死亡（同ハザード比 0.90 ：95%信頼区間 $0.69-1.18$ ； $P=0.46$ ）はいずれも両群間で差がなかった。血行再建術に関連する重症合併症が23症例（死亡2例、足趾もしくは下肢切断3例）に生じた。

結論：動脈硬化性腎動脈狭窄症に対する血行再建術には臨床的効果が認められず、一方で、無視できない合併症リスクをもたらした。

2) STAR試験(Ann Intern Med 2009；150：840-848)³²⁾

目的：腎機能低下を合併する動脈硬化性腎動脈狭窄患者に対する腎動脈ステント術の有効性と安全性を検討する。

方法：クレアチニンクリアランス $80 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 以下、かつ、径狭窄度50%以上の動脈硬化性腎動脈狭窄を有する140例を対象とし、薬物療法に加え腎動脈血行再建術を行う群（ステント療法群64例）と薬物療法のみ群（薬物療法群76例）に無作為割り付けした。薬物療法としては、降圧薬、アスピリン、スタチンを使用した。一次エンドポイントをクレアチニンクリ

アランスの20%以上の低下、二次エンドポイントをステント留置術の安全性と、心血管イベントおよび心血管死とし2年間追跡した。

結果：ステント療法群に割りつけられた64例のうち46例が実際にステント留置を受けた。ステント療法群64例中の10例（16%）、薬物療法群76例中の16例（22%）が一次エンドポイントに達した（ハザード比 0.73 〔95%信頼区間 $0.33-1.61$ 〕）。重大合併症がステント療法群にのみ生じた（手技関連死2例〔3%〕、血腫感染による死亡1例、コレステロール塞栓症による透析導入後死亡1例）。その他の二次エンドポイントは両群間で差がなかった。

結論：動脈硬化性腎動脈狭窄に対するステント療法には、腎機能保持に対する明確な効果が認められないばかりか、少数とはいえ重大な手技合併症が伴う。本研究から、動脈硬化性腎動脈狭窄症に対する治療としてはステント留置術を可及的避け、心血管危険因子の管理に集中することが望ましい。

3) 両試験の問題点と限界

ASTRAL試験は動脈硬化性腎動脈狭窄症に対する血行再建術の効果を否定する結論となったが、本試験には以下に示す複数の重大な欠陥があることが指摘されている³³⁾。(i) 症例選択が不適切である：担当医が血行再建術で臨床効果が得られると考えた症例は除外されている。508例という多数を登録したある施設では、径狭窄度 $>60\%$ 以上の症例が283症例あり、そのうち71例はASTRAL試験にもとづいて無作為割り付けされたが、24例は薬剤抵抗性高血圧か腎機能の急速な悪化によって無作為割り付けできずに血行再建が行われた。これら24例はまさにASTRAL試験で検討されるべき症例であるが実際には除外されており、この事実は報告されていない⁴⁸⁾。(ii) 径狭窄度 $<70\%$ の非有意狭窄と考えられる症例が全体の40%を占めており、そもそも腎虚血の存在自体が否定的である。(iii) 狭窄

前後での圧較差が計測されていない。(iv) 血行再建がむしろ禁忌と考えられる腎サイズ<6cmの症例が含まれている。(v) コアラボが存在しない。(vi) プロトコル違反が多い：血行再建群 403 例中、実際に血行再建術が施行されたのは 359 例(ステント術 93%, バルーン形成術 7%)のみであり、逆に、内服療法群 403 例中の 24 例には血行再建が行われている。(vii) ステント後の残存径狭窄度>50%の不充分拡張症例が12%にものぼる。(viii) 合併症発生率が著しく高い：穿孔 4 例(1%), コレステロール塞栓症 3 例(1%), 術後 30 日以内死亡 2 例(0.5%), 腎不全悪化 10%を含む 7% と高率に合併症が発生している。(ix) 術者の経験症例数が乏しい：本試験には 7 年間で 58 施設が参加したが、平均登録症例数は 1 年間に一施設あたりわずか 2 例となる。2006 年 3 月時点で 648 例が登録されていたが、30 症例以上登録したのはわずか 5 施設のみであった。登録数 10 症例以下(その半数は内服治療に割り付け)が 45 施設に上った。(x) 手技成功率が、通常報告される 95% 以上と比べて、82% と非常に低い。(xi) 末梢血管保護が行われていない。

STAR試験にも複数の重大な問題点が指摘されている³³⁾。(i) 症例選択が不適切である：狭窄度を過大評価しがちな非侵襲的検査で登録を決めている上に、ステント術中に圧較差測定・血管内超音波法(IVUS)のいずれも行われていない。血行動態的有意狭窄と一般に考えられている径狭窄度は 70% 以上であるが、本研究では 50% 以上を有意としていることに加え、ACC/AHA ガイドラインで推奨されている軽度～中等度狭窄に対する評価法¹⁷⁾が行われていない。つまり、虚血性腎症を対象とした試験であるにも関わらず、登録されたものの多くが腎虚血のない、あるいは確認されていない症例ということになる。非有意狭窄症例が多ければ多いほど、ステント術の効果が認められにくく、一方、薬物療法中

に腎機能障害が進行する症例も少なくなるため、血行再建群に不利な結果となるのは当然である。(ii) ステント療法群に割りつけられた 64 例中、実際にステント留置を受けたのは 46 例のみであった：12 例は径狭窄度<50%, 22 例が径狭窄度 50～70% の血行動態的非有意狭窄、6 例は何らかの理由でステント留置が行われなかった。(iii) 術者の経験が乏しい：本試験は 5 年間、10 施設、20 名の術者で行われた。ステント留置患者が 46 例なので、平均すると 1 年間一施設あたりのステント術数が 1 症例未満となる。(iv) 合併症発生率が高い：致死的腎破裂 2 例、6 カ月後死亡に至った鼠径部感染症 1 例、透析に至ったコレステロール塞栓症 1 例、手技不成功 2 例が報告されている。(v) 末梢血管保護が行われていない。

4) 本邦の患者に適応する際の問題点

前項のとおり、ASTRAL試験³¹⁾、STAR試験³²⁾ともに、対象症例選択・治療技術・術者経験・結果解釈のすべてにおいて、重大な問題を数多く有する。これらの結論をそのまま本邦の実臨床に適用すると、腎動脈ステント術が本来有効な患者の治療機会を奪うことになってしまう。両試験から学ぶべきは、「腎動脈ステント術が全症例に無効」ということではなく、「不十分な治療技術をもって不的確に選択された症例に対し腎動脈ステント術を行った場合には、その効果が認められにくいばかりか、無視できないリスクが発生する」ということであろう。

まとめ

腎動脈狭窄は循環器疾患にしばしば潜在し、その経過に悪影響を与え、あるいはそれ自体が予後を悪化させる重大な病態である。しかし、特異的症状に乏しいため積極的に疑わなければ看過されやすく、さらに診断例に対していかなる治療をすべきかに関しても未知の部分が多い。今後、さらなるエビデンスの集積が求められる

トピックス

発展途上の領域といえよう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Safian RD, Textor SC: Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 344 (6): 431-442, 2001.
- 2) Conlon PJ, et al: Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 9: 252-256, 1998.
- 3) Lerman LO, et al: Mechanisms of tissue injury in renal artery stenosis: ischemia and beyond. *Prog Cardiovasc Dis* 52: 196-203, 2009.
- 4) Nishimura M, et al: Tissue rennin-angiotensin systems in renal hypertension. *Hypertension* 20: 158-167, 1992.
- 5) Caps MT, et al: Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 53: 735-742, 1998.
- 6) White CJ: Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 113: 1464-1473, 2006.
- 7) Ram CV, et al: Renovascular hypertension. *Sem Nephrol* 15: 152-174, 1995.
- 8) Yamashita T, et al: Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Hypertens Res* 25: 553-557, 2002.
- 9) Wang Y, et al: Prevalence and predictors of renal artery stenosis in Chinese patients with coronary disease. *Intern Med J* 33 (7): 280-285, 2003.
- 10) Ravichandran R, et al: Prevalence of renovascular abnormality in patients undergoing cardiac catheterization. *J Assoc Physicians India* 51: 175-177, 2003.
- 11) Liu BC, et al: A single Chinese center investigation of renal artery stenosis in 141 consecutive cases with coronary angiography. *Am J Nephrol* 24 (6): 630-634, 2004.
- 12) Saleh AA, Bustami BB: Prevalence of renal artery stenosis in patients undergoing routine cardiac catheterization. *Saudi Med J* 25 (1): 52-54, 2004.
- 13) Tanemoto M, et al: Predictors of undiagnosed renal artery stenosis among Japanese patients with risk factors of atherosclerosis. *Hypertens Res* 28 (3): 237-242, 2005.
- 14) Zierler RE, et al: A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 9: 1055-1061, 1996.
- 15) Crowley JJ, et al: Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J* 136: 913-918, 1998.
- 16) Conlon PJ, et al: Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 60 (4): 1490-1497, 2001.
- 17) Hirsch AT, et al: ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol* 47: 1239-1312, 2006.
- 18) Olin JW, et al: Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 88 (1N): 46N-51N, 1990.
- 19) Strandness DE Jr: Duplex imaging for the detection of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 24: 674-678, 1994.
- 20) Olin JW, et al: The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 122: 833-838, 1995.
- 21) Hudspeth DA, et al: Renal duplex sonography after treatment of renovascular disease. *J Vasc Surg* 18: 381-388, 1993; discussion 389-390.
- 22) Hansen KJ, et al: Renal duplex sonography: evaluation of clinical utility. *J Vasc Surg* 12: 227-236, 1990.
- 23) Willmann JK, et al: Aortoiliac and renal arteries: prospective intraindividual comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology* 226: 798-811, 2003.
- 24) Richter CS, et al: Assessment of renal artery stenosis by phase-contrast magnetic resonance angiography. *Eur Radiol* 3: 493-498, 1993.
- 25) Rihal CS, et al: Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 77: 309-316, 2002.
- 26) Lim ST, et al: Renal artery stent placement: indications and results. *Curr Interv Cardiol Rep* 2: 130-139, 2000.
- 27) Lederman RJ, et al: Primary renal artery stenting: characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am Heart J* 142: 314-323, 2001.
- 28) Harden PN, et al: Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 249: 1133-1136, 1997.
- 29) Watson PS, et al: Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Circulation* 102: 1671-1677, 2000.
- 30) Chrysochou C, et al: Proteinuria as a predictor of renal functional outcome after revascularization in atherosclerotic renovascular disease (ARVD). *QJM* 102: 283-288, 2009.
- 31) Wheatley K, et al: ASTRAL Investigators: Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med* 361: 1953-1962, 2009.
- 32) Bax L, et al: Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 150: 840-848, 2009.
- 33) Henry M, et al: Renal angioplasty and stenting: is it still indicated after ASTRAL and STAR Studies? *J Cardiovascular Surg* 51: 701-720, 2010.
- 34) Cooper CJ, et al: Stent revascularization for the preven-

- tion of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension : rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 152 (1) : 59-66, 2006.
- 35) Schwarzwaelder U, et al : RADAR—A randomized, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 10 : 60, 2009.
 - 36) De Bruyne B, et al : Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 48 : 1851-1855, 2006.
 - 37) Mitchell JA, et al : Predicting blood pressure improvement in hypertensive patients after renal artery stent placement : renal fractional flow reserve. *Cathet Cardiovasc Interv* 69 : 685-689, 2007.
 - 38) Leesar MA, et al : Prediction of hypertension improvement after stenting of renal artery stenosis : comparative accuracy of translesional pressure gradients, intravascular ultrasound, and angiography. *J Am Coll Cardiol* 53 : 2363-2371, 2009.
 - 39) Mangiacapra F, et al : Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 3 : 526-527, 2010.
 - 40) Mahmud E, et al : Renal frame count and renal brush grade : quantitative measures that predict the success of renal stenting in hypertensive patients with renal artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 1 : 286-292, 2008.
 - 41) Zeller T, et al : Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 108 : 2244-2249, 2003.
 - 42) Muray S, et al : Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 39 : 60-66, 2002.
 - 43) Davies MG, et al : Renal parenchymal preservation after percutaneous renal angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 51 : 1222-1229, 2010.
 - 44) Cianci R, et al : Ischemic nephropathy : proteinuria and renal resistance index could suggest if revascularization is recommended. *Ren Fail* 32 : 1167-1171, 2010.
 - 45) Chrysochou C, et al : Proteinuria as a predictor of renal functional outcome after revascularization in atherosclerotic renovascular disease (ARVD). *QJM* 102 : 283-288, 2009.
 - 46) Silva JA, et al : Elevated brain natriuretic peptide predicts blood pressure response after stent revascularization in patients with renal artery stenosis. *Circulation* 111 : 328-333, 2005.
 - 47) Staub D, et al : Use of B-type natriuretic peptide to predict blood pressure improvement after percutaneous revascularization for renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 40 : 599-607, 2010.
 - 48) Sos T : European renal artery trials. *Vascular News* 45 : 102, 2010.