

「心腎連関の主因は何か」

磯部 光章

Mitsuaki ISOBE, MD, FJCC

東京医科歯科大学循環器内科

症 例：57歳，女性．身長146 cm，体重86 kg，BMI 40.3.

主 訴：呼吸困難．

既往歴：2006年突発性難聴．

家族歴：父-腎不全（透析中），母-糖尿病，腎不全（透析中）．

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし．

現病歴：2002年より糖尿病と高血圧にて近医に通院し内服加療を受けていた．2006年頃より労作時呼吸困難を感じるようになった．2007年8月よりインスリンが導入された．HbA1cは6.5%前後で安定していた．この頃より呼吸困難が増悪し数百メートルの歩行が困難となった．2007年年末より下腿の浮腫が増強した．2008年1月には自宅で1階から2階へあがることも困難となった．2月には腎機能障害を指摘された．3月には臥床でも呼吸困難を感じるようになり，夜間も座位で過ごすようになった．呼吸困難のため浅眠であった．6月に入って尿が少なくなり，近医で利尿薬の処方を受けたが，約1カ月で10 kg体重が増加した．夜も眠れない状況が続き，6月24日呼吸困難が著明となり，救急要請，当院へ搬送された．

現 症：血圧130/93 mmHg，脈拍109/分，不整，体温37.2℃，意識清明，NYHAクラスIV，貧血なし，黄疸なし，高度の肥満を認め，腹部は膨満．頸静脈怒張著明，心音はI音，II音とも正常，III音を聴取，心雑音なし，両側肺野全体に喘鳴とcoarse cracklesを聴取．

四 肢：下腿浮腫あり．

入院までの処方（近医より）：ニフェジピン（徐放薬）20 mg，エナラプリル5 mg，フロセミド40 mg，スピロラクトン25 mg，インスリン計38 U/日．

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 201-207

入院時検査所見

1. **胸部X線（図1）**：心陰影の拡大あり，肺うっ血像を認める．

2. **心電図（図2）**：頻脈性心房細動である．胸部誘導のR波の減高がある．

3. **心エコー**：入院時は肥満と起座呼吸，頻呼吸，頻脈のため良好な心エコーを記録することが困難であったが，心腔の拡大は比較的軽度であり，全周性に左室収縮の不良を認め，左室駆出率25%であった．僧帽弁逆流，三尖弁逆流とも軽度であった．**図3**は第35病日に除細動を行って洞調律となった後の心エコー図である．左室拡張末期径54 mm，収縮末期径46 mm，左室駆出率29%，左室壁厚は

12 mm，左房径43 mm，左室流入血流のE/A 0.81，E波の減速時間（DcT）295 ms，E/E' 27．左室収縮不良と，左室弛緩障害を示す所見であった．

4. **血液学的検査**：入院時の血液・尿検査を表に示す．

5. **入院後経過（図4）**：糖尿病性腎症を基盤とする慢性心不全の急性増悪として急性期治療を開始した．急性に増悪する高カリウム血症があり，外来で処方されていたエナラプリル，スピロラクトンを中止すると同時にイオン交換樹脂，グルコース-インスリン療法により治療した．うっ血性心不全に対してはカルベリチド，ドブタミンを点滴した．呼吸はBiPAP管理とした．頻脈性心房細動が増悪要因と考え，Vasolanの点滴を行った．K値の低下を待って，ACE阻害薬，スピロラクトンを順次始めたが，カルベリチドの減量，中止とともに，乏尿となり再び腎機能が悪化した．経過中非持続性心室頻拍を認めたためアミオダロンを開始した．ド

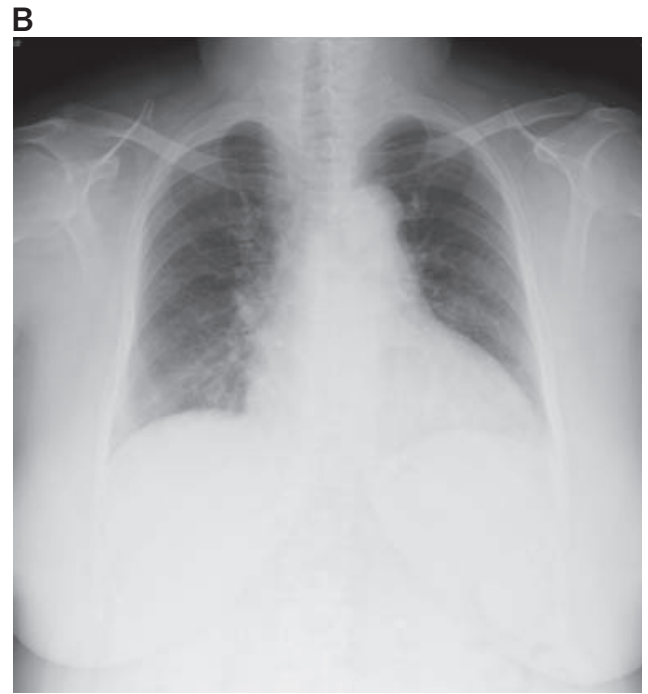


図1 胸部X線.
A:入院時(腹背方向, 座位), B:入院30日目.

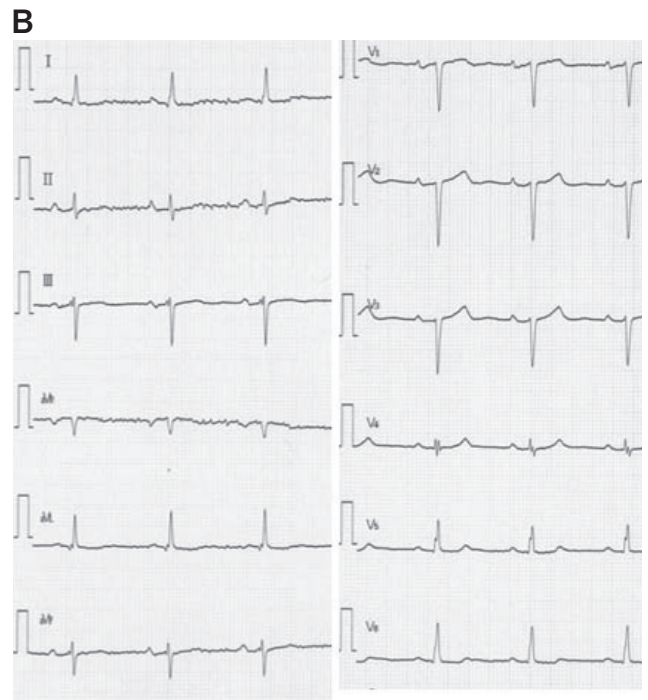


図2 心電図.
A:入院時, B:入院30日目, 電気除細動後.

ブタミンの中止は困難を極め, 使用期間は約4週間に及んだ. 安定した後, 30病日に心房細動の電気除細動を行ったとこ

ろ, 当日より著明な利尿を得た. 体重はさらに5 kg 減少し, 自覚症状が改善した. NYHAはクラスIIとなった. 入院期

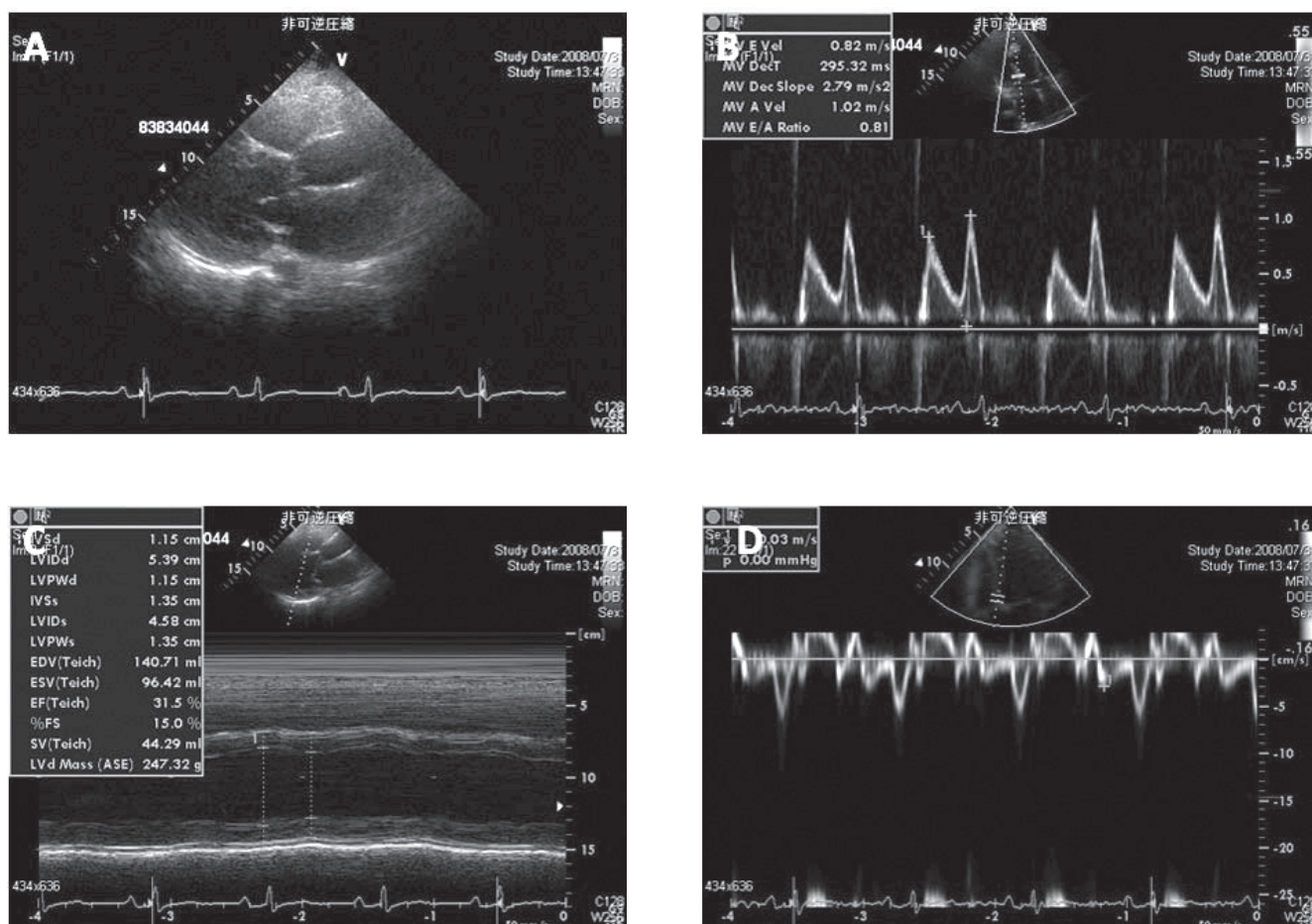


図3 心エコー図 (入院 35 日目)。

A: 左室長軸, B: 左室流入血流, C: 左室レベルの M モード, D: 組織ドプラー法による僧帽弁輪部移動速度。

間中の体重減少は 17 kg に及んだ。

8月4日に行った心臓カテーテル検査では、右房圧 13/9/11, 右室圧 42/8/21, 肺動脈圧 42/20/30, 肺動脈楔入圧 26/17/21, 心拍出量 6.86 l/分であり、冠動脈には狭窄性病変を認めなかった。心不全の原因の一つとして睡眠時無呼吸症候群が疑われたため、終夜睡眠ポリグラフ (PSG) 検査を経て持続陽圧呼吸 (CPAP) 療法を導入した。

症例についての考察 (図5)

1. 病態生理: 糖尿病性腎症を基盤に持つ難治性心不全の症例である。本例が急性心不全に至った要素は複雑である。要因として挙げられるのは、高度の肥満とそれに伴う閉塞型睡眠時無呼吸症候群、長期にわたる高血圧の結果としての心収縮、拡張障害がある。さらに糖尿病性腎症が増悪要因として関与している。急性心不全に至る誘因となったのは、

心房細動であり、頻脈誘発性の心機能障害もある。初期の治療は高カリウム血症への対処に難渋し、またその後はドブタミンの減量に困難を極めた。心不全の発症および治療経過に腎機能障害が大きな影響を与えた症例である。

2. 心不全: 心機能面では当初収縮不全が目立った症例である。左室は全周性に収縮が不良であり、後日行った冠動脈造影では狭窄・閉塞所見を認めなかった。弁膜疾患も認めず、心筋疾患が疑われた。高度ではないが長期にわたる高血圧、高度の肥満に伴う閉塞型睡眠時無呼吸症候群、肥満が心機能低下の基盤にある。回復期に行った洞調律下での心エコーで認めた拡張障害もそのことを支持する所見である。拡張機能の評価では、左室流入血流パターンは典型的な弛緩障害型であり、組織ドプラーを用いて測定した E/E' は 27 と著明高値であり、同時期に行った右心カテーテル検査で肺動脈楔入圧が 21 mmHg と高値であったことを反映し

表 入院時検査所見.

血液		尿	
WBC	9400/ μ l	TP	2+
RBC	487 \times 104/ μ l	Glu	-
Hb	14.8 g/dl	比重	1.011
Ht	48.5%	pH	5.0
Plt	21.6 \times 104/ μ l	Uro	\pm
TP	6.7 g/dl	Bil	-
Alb	3.2 g/dl	Ket	-
BUN	59 mg/dl	WBC	< 1hpf
Cre	1.98 mg/dl	RBC	50-99 hpf
UA	11.2 mg/dl	硝子円柱	+
Na	133 mEq/ ℓ	上皮円柱	+
K	6.7 mEq/ ℓ	尿中アルブミン	434 mg/dl
Cl	103 mEq/ ℓ	NAG	6.6 U/ ℓ
Ca	8.3 mg/dl	尿中 β_2 ミクログロブリン	70 > μ g/ ℓ
AST	32 IU/ ℓ	動脈血液ガス (酸素51投与下)	
ALT	38 IU/ ℓ	pH	7.346
T-Bil	0.5 mg/dl	PaO ₂	125 mmHg
BNP	551 pg/ml	PaCO ₂	39.2 mmHg
CRP	0.8 mg/dl	HCO ₃ ⁻	20.9 mEq/ ℓ
TG	89 mg/dl	BE	-3.9 mEq/ ℓ
Tchol	122 mg/dl		
HDL-C	25 mg/dl		
LDL-C	76 mg/dl		
HbA1c	6.2%		
eGFR	21.3 ml/min/1.73 m ²		

ている。頻脈性心房細動による頻脈誘発性心筋症の要素もあると考えられる。

治療では頻脈を抑制するためにVasolanの点滴を行い、160前後あった心拍数が90-100程度に低下した。利尿をはかるためにループ利尿薬とhANPを使用した。ドブタミン2-3 μ g/kg/分も奏功したが、同程度の心不全の症例に比較すると、hANPとドブタミンの減量・中止は困難を極めた。腎機能不全の合併が深く関わっていると考えられる。

3. 高カリウム血症：入院時のカリウム値は6.7 mEq/ ℓ であり、一時7.2に及んでいる。イオン交換樹脂、グルコース-インスリン療法により速やかに低下した。原因としては心不全、腎不全による尿量の減少に加えて、外来で処方されていたエナラプリルとスピロラク톤の影響がある。いずれも難治性心不全には必須の治療薬であるが、腎機能が低下した本症例では副作用が前景にたち治療が難渋する一因となった。治療開始2週間ほどで腎機能の再増悪を認めている。hANPの中断による尿量低下が主な原因と考えられるが、

CRPの上昇、再開をしたスピロラク톤、ACE阻害薬の影響も無視できないところである。

4. 腎不全：本症例の腎不全は糖尿病を原因として発症した慢性腎機能障害である。インスリン治療により血糖のコントロールは比較的良好であったが、1日尿タンパク量は2gを超えており、eGFRは21とCKD（慢性腎臓病）ステージ4となっている。低タンパク血症もあり、ネフローゼ症候群への移行が懸念される状況である。本例ではすでにACE阻害薬が使用されており、血糖値、血圧のコントロールも行われていた。本人の治療コンプライアンスは必ずしも良好ではなく、特に体重のコントロール不良が病態悪化に深く関わっていたと思われる。治療経過中は利尿とともに腎機能の改善をみたが、hANPの中止などを契機に尿量が減少すると、容易にCrとカリウム値の上昇がみられる状態であった。心不全が改善して安定した状況でeGFRは37に回復しているが、今後の見込みについては予断を許さない状況であり、治療の強化が必要である。特に本例は両親が透析治療

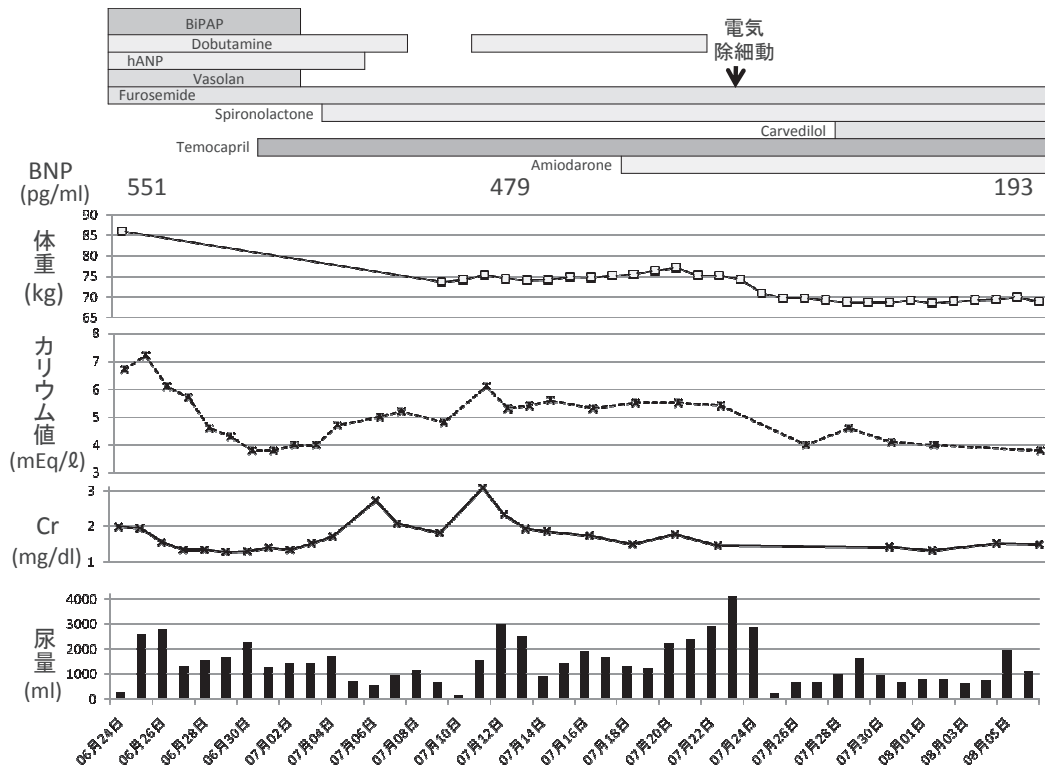


図4 治療経過.

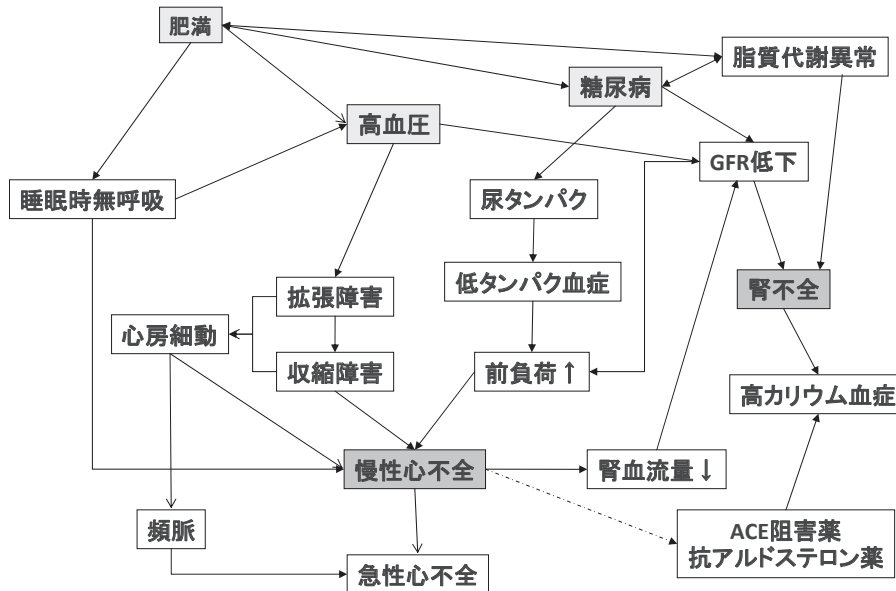


図5 本症例における病態生理.

を受けており、腎機能低下に関して強い遺伝的負荷があることも予想される。

5. 除細動：本症例の経過を通じて最も有効だった治療は心

房細動の電気除細動である。除細動後2日間で7ℓの利尿があり、体重がさらに6kg減少している。β遮断薬の導入が可能となり、BNP値も顕著に減少した。本症例の心不全

に頻脈性心房細動が深く関わっていることを示す結果であり、特に拡張障害を持つ心不全における心房細動の重要性を再認識する経過であった。

私の考える心腎連関の主因

心血管リスクとしての腎機能障害がクローズアップされている^{1,2)}。心血管疾患の進行と腎不全の進行は、高齢、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙など様々な要因が重なっている。この新たな展開は心血管疾患と腎機能障害を統一の病態の基盤で考え、予防を含めた診療体系を再構築するという視点を背景に起きているものである。

慢性左心不全症例の生命予後における腎機能と左心機能の関係についての検討で、腎機能の低下は左心機能と独立に生命予後の悪化に関わっており、両者は相乗的に予後を悪化させることが示されている³⁾。702例の心不全女性を対象とした予後調査では予後予測因子で最も重要なのはクレアチニンクリアランスが60 ml/分以下であることであり、糖尿病の存在、70歳以上の高齢者、NYHAクラス分類がIIIまたはIVであることより死亡への寄与度が高かった⁴⁾。

心不全の増悪、動脈硬化の促進を介して心機能障害と腎機能障害が相互に悪循環をなしていることを示すデータであるが、その要因は未解明の部分も含めて多岐にわたる。ここでは特に本例を通じて考えられる心不全における心腎連関の要因を挙げて考察した。

1. 腎不全が心不全に及ぼす影響

高血圧を基盤として左室肥大をもたらす、まず拡張障害を来すと考えられる。本例においても心エコーで左室弛緩障害パターンを示しており、収縮機能低下に加えて拡張機能障害が心不全発症に関わっている。一方慢性腎不全における糸球体濾過量の低下は循環血漿量の増加を介して心臓への前負荷を増加させる。タンパク漏出がもたらす低タンパク血症も前負荷を増加させる。拡張障害は左房への負荷を増加させ、心房細動の誘因となる。本例で入院直前に発症した急性増悪の誘因も頻脈性心房細動と、それによる心筋障害であったと推測される。

本症例の腎不全は糖尿病を原因として発症した慢性腎機能障害である。糖尿病性腎症によるタンパク喪失、血漿浸透圧低下が前負荷増加を助長するだけでなく、糖尿病による微小循環障害、コラーゲンの蓄積による心筋コンプライア

ンスの低下自体も拡張障害をもたらす。このように拡張機能障害から始まる心機能障害であるが、さらに諸種の要因が心機能障害を悪化させる。即ち高血圧、糖尿病に加えて、肥満とそれに伴う睡眠時無呼吸、換気障害、運動制限による骨格筋障害などが挙げられ、本例では認められないが腎性貧血の存在も大きな増悪要因となる。急性心不全を誘発する因子として、心房細動をはじめとする不整脈、過飲、過食、逆に食欲低下、感染、ストレスなどである。これらは一般に心不全の増悪因子であるが、特に腎機能障害患者で予備能が低下した心機能低下患者では決定的な増悪因子となり得ると考えられる。

2. 心不全が腎不全に及ぼす影響

逆に心機能低下が腎機能の低下に及ぼす主要な因子は、腎血流量の低下に伴う糸球体濾過率の低下である。これに伴う病態には交感神経系とレニンアンジオテンシン系が大きな役割を担っている。心拍出量の低下は交感神経系を緊張させる。本例でも慢性心不全状態から急性心不全に至る過程で最も重要な役割を果たしたのは頻脈性心房細動であった。急性期にはワソランの点滴により心拍数を抑制することが奏功し、また利尿が得られた後は電気除細動をすることにより劇的に状態が改善している。

一方腎血流量の低下はレニン分泌を亢進させる。ノルエピネフリンやアンジオテンシンII (ATII)ともナトリウム再吸収を増加させ、糸球体メサングウム細胞を収縮させ濾過面積を減少させる。ATIIは輸出細動脈を収縮させ、糸球体内圧を亢進させる。これらの変化はいずれも糸球体濾過率の低下に帰結する。ATIIはアルドステロンの分泌を亢進させ、ナトリウムの再吸収はさらに促進される。糸球体内圧の増加は尿タンパクの増加や糸球体硬化を招来し、病態悪化に関与する。本例のように糖尿病が基盤にある腎症ではこれらの変化がより顕著に現れると考えられる。

さらに局所および全身性の炎症がこの病態を悪化させていると思われる。本例では急性期の治療中に一過性のCRPの増加と同時に腎機能の悪化を認めている。その原因は明らかにできなかったが、全身性の炎症が心腎連関の病態をさらに悪化させていることが推測される。

3. その他の要素

その他にも関与する要素は多い。本症例については、**図5**

にも示したような諸因子が複雑に関わっている。すなわち脂質代謝異常（本例ではHDLコレステロール値が25 mg/dlと著明な低値）、低アルブミン血症、高カリウム血症などの電解質異常などが挙げられる。

1) 脂質代謝異常

慢性腎臓病ではLDLコレステロールは上昇しないことが多いが、LDLの質的变化がみられ、より血管壁に親和性が高いsmall dense LDLやIDLが増加すると言われている。またリポタンパクが糸球体メサンギウム細胞やその基質に沈着するとされ、脂質代謝異常そのものが腎機能低下を促進する。腎不全における低HDLコレステロール血症の病態には不明の点もあるが、本例では今後動脈硬化の促進についても注意を払う必要がある。このような脂質代謝異常症にスタチンが有効であるかどうかは明確なデータがなく、今後の検討が必要である。

2) 肥満

本例は著明な肥満を合併している。肥満は心不全そのものの原因・誘因であり、糖尿病、高血圧の発症・増悪因子となっているだけでなく、換気障害や睡眠時無呼吸を介して心機能をさらに低下させる。本例では急性期の酸素療法中にPaCO₂が50 mmHg程度まで上昇している。肥満による換気障害によるものであり、治療が難渋する一因となった。肥満では巣状糸球体硬化や糸球体肥大を来すことが報告されており、腎機能障害の一因でもある。

3) 治療薬

治療と治療薬についても一考が必要である。一般に心不全の治療、腎不全発症進展抑制にACE阻害薬の使用が推奨されている。病態にはレニンアンジオテンシン系が深く関わっており、またレニンアンジオテンシン系抑制薬の有効性は多数のエビデンスで支えられている。本例では発症数カ月前からエナラプリルとスピロラクトンが使用されていた。しかし入院当初の臨床的問題点の一つは高カリウム血症であり、その原因は腎不全に加えてこれらの薬剤にあっ

たと考えられる。ACE阻害薬、スピロラクトンの使用は長期的には有効であるが、このように短期的には電解質異常や低血圧などで病態を悪化させることも銘記しなければならない。フロセミドなどの利尿薬やhANP、β遮断薬も同様である。特に心腎連関の観点から、投与量も含めて個々の患者の病態に応じたこまめな設定が重要である。

まとめ

本症例でみられたように、心機能低下と腎機能障害は相互に悪影響を及ぼし、病態を悪化させる。その病態は極めて多様であり、未解明の点も多い。従来、心臓・腎臓に共通する病態を基盤とした考え方が十分でなかった面は否めないところである。病態を基礎面、臨床面から総合的に理解する中で、心臓、腎臓といった臓器を縦糸、高血圧、糖尿病、動脈硬化、肥満という病態を横糸として患者管理、発症予防にあたる必要がある。

文献

- 1) 磯部光章. 心腎相関: パラダイムシフト. 磯部光章, 佐々木成編. 心腎相関の病態理解と診療. 東京: 羊土社; 2008. p. 14-23.
- 2) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2005; 108: 2154-2169.
- 3) Hillege H, Girbes ARG, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-210.
- 4) Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1593-1600.