

「心腎連関の主因は何か」

齋藤 能彦

Yoshihiko SAITO, MD, FJCC

奈良県立医科大学第一内科

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 208-213

心腎連関とは

昨今、心腎連関なる言葉が大変注目されている。心機能の低下している症例では、腎前性腎不全を合併することや、腎不全症例では溢水による心不全（肺水腫）を発症しやすいことなど、古来われわれはよく知っていた。しかし、昨今、尿蛋白が心血管イベントの独立した危険因子であることが証明されるほか、GFRが心不全の最も強力な予後規定因子であることが多くの施設から報告され、「心腎連関」という言葉が創られ、その言葉の新鮮さと、なにかわれわれが古来常識であった現象に対して的を得た言葉であったために、極めて短時間で多くの循環器医、腎臓内科医に受け入れられるとともに、その言葉がより深い意味が含まれているようなイメージを惹起させている。しかし、心腎連関はまだ現象論の域を出ておらず、その本質（分子機序）が理解されているとは言い難い。この言葉あるいは現象を正確に理解するためには、まずは1例1例をよく観察し、循環生理、腎生理、心臓の生化学、腎臓の生化学をよく勉強し、それに基づいて症例の現象を理解していくことの積み重ねが重要と思われる。

生命の上陸と心腎機能

生命の進化から考えると、海で生まれた生物が上陸すると、心臓も腎臓も特殊な任務を背負うことになった。つまり、重力に抗って血圧を脳まで供給するために心臓には強力なポンプ作用が求められた。陸上でも地面を這うような爬虫類ではそれほど強力なポンプは不必要であったため爬虫類は2心房1心室であるが、空を飛んだり、陸上を走る鳥類や哺乳類では2心房2心室に進化した。また、わずかなしか摂取できないナトリウムをなるべく体内に溜め込むよう

に、腎臓ではナトリウムを再吸収する仕組みが高度に発達する必要があった。これらの心臓・腎臓の作用を上位から強力に制御するのが、交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系であろうと筆者は考えている。心臓は交感神経やアンジオテンシンIIの心筋細胞は陽性変力、陽性変時作用により、心拍出量を増加させ、腎臓では腎交感神経によりレニン分泌が促進され、その結果産生されたアンジオテンシンIIにより近位尿細管で、アルドステロンの作用により皮質集合管でNaが再吸収される。このように、心臓と腎臓はそれらの上位に存在する制御系によってともに制御されている。このほかアンジオテンシンIIには中枢性に食塩嗜好性を惹起する作用も認められている。

心腎連関の分子機序としては、**図1**に示すように1) 交感神経系やRAA系のように心臓・腎臓の上位に位置する系により制御、2) 心臓から分泌されて腎臓に作用する分子で制御（この代表がANPファミリーである）、3) 最後は腎臓から分泌されて心臓や血管に作用する分子による制御が考えられる。心不全症例で腎不全が合併した場合は、これらの複雑な調節系によるホメオスタシスが破綻した状態と考えることができるが、それぞれの症例で、これらの系がどのように破綻しているかを正確に把握することが必要である。

陸上動物の血圧規定因子

地球上の動物にとって血圧は血液を全身に供給するために高く設定される必要があったが、血圧がどのように決定されているかをもう少し考えてみたい。

心臓は血液を頭まで押し上げる必要がある。したがって、単純に身長170 cmのヒトでは、心臓の位置が120 cmの所に位置していると仮定すると、最低50 cmH₂O (36.8 mmHg)の血圧を発生させることのできる心臓でないと、直立することができない。実際には収縮期血圧が60 mmHgぐらいまで低下すると立ちくらみや失神を生じはじめるので、約20

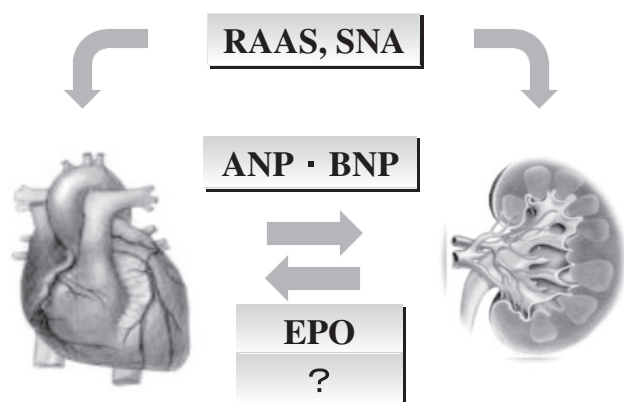


図1 心腎連関の分子機序.

mmHgの余裕が必要なのであろう。頭の位置が高いところにある動物ほど高い血圧が必要になってくるが、キリンでは身長が6mあるので、心臓の位置が仮に3mとしても、最低3mH₂O (220 mmHg)の血圧が必要となる。実際、キリンの血圧は260 mmHgである。水中を泳いでいる魚の血圧は10-15 mmHgであり、無重力に近い水中では血液を全身に供給するためにそれほど高い血圧が必要でない。このように血圧は各臓器に十分に血液を安定して供給できるように各々の動物で設定されている。

現在ヒトの至適血圧は120/80 mmHg未満とされているが、この範囲であれば久山町研究やその他の疫学研究より臓器合併症を生じる危険性がきわめて少ないことから決められている¹⁾。一方、現代でも原始的な食習慣で食塩を1日に0.5gほどしか摂取しないヤノモノインディアンでは、血中レニン活性は13.1/ml/hrであり尿中アルドステロン排泄量も74 mg/dayと亢進しているにもかかわらず、彼らの血圧は生涯を通じて収縮期が100 mmHg、拡張期が60 mmHgである²⁾。このように食塩摂取量の少ない部族はヤノモノインディアンだけではなく、マサイ族もそうであるが、彼らは食生活が都会化して食塩摂取量が増加するにつれて血圧も上昇してきている。ヒトは食塩の影響をほとんど受けない状態ではヒトの血圧は100/60 mmHgに設定されていると思われる。この血圧は脳に血圧を送るのに必要な血圧よりは高めに設定されていることになる。言い換えると、人類は現代を除いて食塩摂取量は少量であったために、その少量のナトリウムを保持するためにRAAが活性化して、血圧100を維持するように設定されているが、RAA系が活性化するだけでは高血圧を発症することはなく同時にナトリウムの過

剰摂取が加わることによって高血圧が発症することを意味している。

心機能と腎機能

心臓のパフォーマンスは大まかに言って、前負荷、後負荷、心筋の収縮力で決まるが、よくご存じのように、収縮特性が一定の場合は前負荷が増加するとFrank-Starlingの法則により心拍出量は増加し、後負荷が減少すると心拍出量は増加する。したがって収縮不全の心不全において、極めて単純化すると左室拡張末期圧を上昇させるか収縮期血圧を低下させると心拍出量は増加する。

一方、腎における尿の生成は、腎血流量、糸球体ろ過率(GFR)、ろ過圧、再吸収量等で規定される。GFRは単位時間にろ過される量であり、糸球体のろ過圧に左右される。糸球体のろ過圧は糸球体内血圧60 mmHgから血漿膠質浸透圧32 mmHgとボーマン嚢内圧18 mmHgを引いたもので10 mmHgである。全身の収縮期血圧が90-180 mmHgの間では、輸入細動脈と輸出細動脈の調節により糸球体内圧は60 mmHgに保たれている³⁾。

DCMの1症例

このようなわれわれヒトの仕組みを知って、次の症例を考えてみたい。大まかな経過は図2にまとめた。症例は、39歳男性、家族性拡張型心筋症である。1983年14歳時に拡張型心筋症の家族歴があることより、当院当科受診し、心電図上不完全左脚ブロックを指摘されたが(カルテ記載のみ)、心エコー上異常を認めず、症状もなかったため放置されていた。1994年、会社検診で心電図異常を指摘され、当科受診、その時の心電図(図3)では、左脚前枝ブロックと上室性期外収縮、ホルター心電図では発作性心房細動を認めた。心エコーでは壁運動異常なかったが、1996年心筋生検目的で入院し、その心筋細胞の肥大と委縮を散見し、筋原線維の粗鬆化を認め拡張型心筋症に矛盾しない所見と診断された。その後、Enalapril 5 mgとCarvedilol 10 mgで外来観察となっていた。

自覚症状はないものの、ECG上心房細動になり、房室ブロックが徐々に進行したためcarvedilolは中止になったが、2002年ごろには徐脈性心房細動となり、ついには完全房室ブロックを合併し脈拍は40-45となった(図3)。さらに、ホルター心電図ではnon-sustained VTを認めた。心エコーに

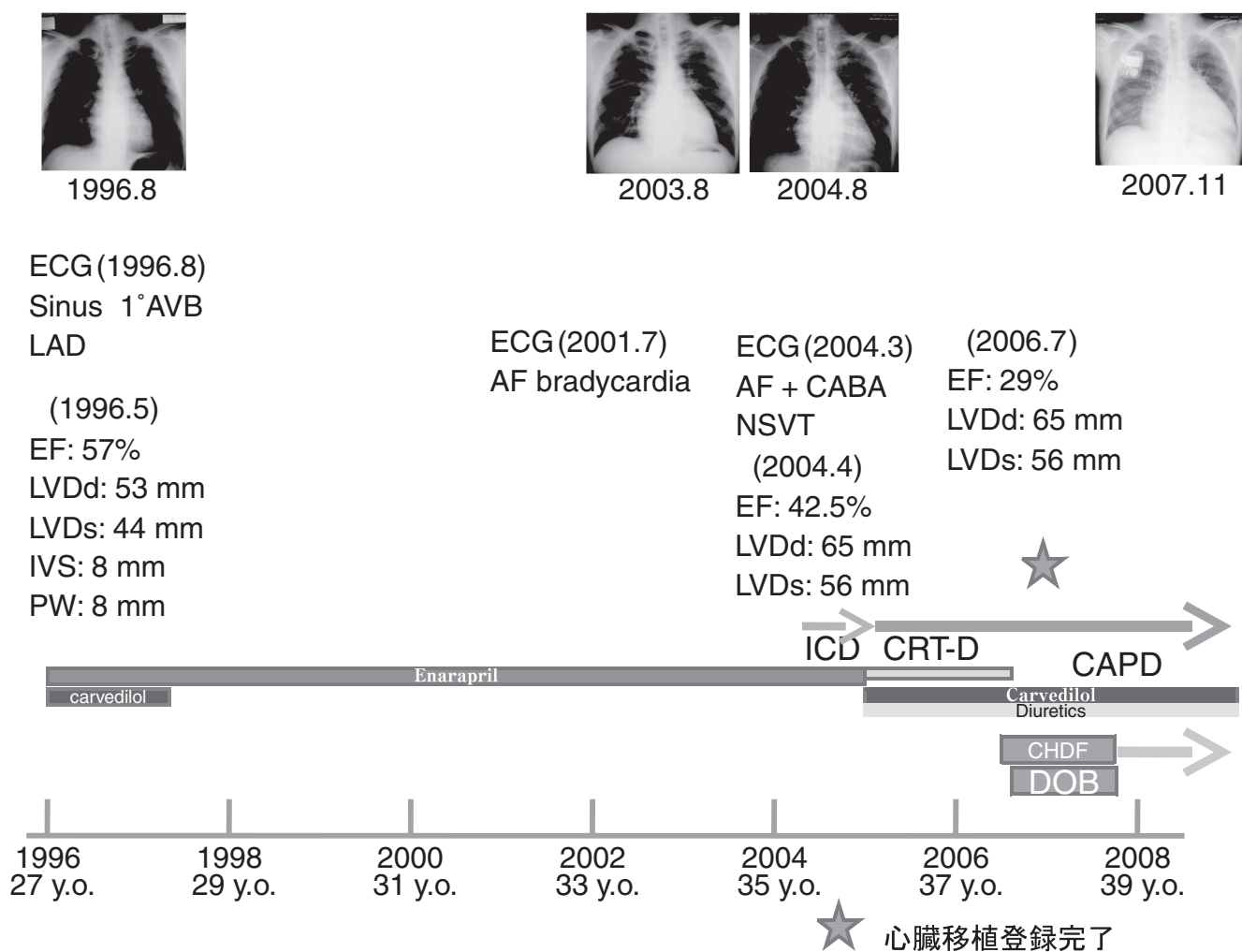


図2 DCM症例の経過.

ても収縮力が徐々に低下し、2002年では左室瀰漫性壁運動の低下を認め、EFは42.5%まで低下していた。以上の経過よりペースメーカーよりはICDの適応と考え、2004年3月にICD植込み術を施行した(図3)。しかし、不幸なことに退院後ICD埋め込み部のポケット感染を続発し、一端ICDを抜去し、対側よりサイドICD埋め込み術を施行した。この時点で、ICDが埋め込まれたために、Carvedilol 2.5 mgが再開され、Temocapril 5 mg, Spironolactone 25 mgで経過観察されていたが、徐々に右心不全症状が加わるとともに、血圧が低下し収縮期血圧は90台になり、ACE阻害薬、β遮断薬の増量は困難であった。その後心エコー上左室壁運動に非同期が認められたので左心不全を改善する目的で、2005年6月にCRT-Dにバージョンアップされた(図

3)。しかし、左心機能の大きな改善は認めずEFは29%まで低下した(図4)。2006年11月には日本循環器学会心臓移植適応委員会より心臓移植の適応ありと診断を受けた。その後の経過は図5に示すように、左心機能の低下とともに右心不全がより顕著になり、尿量の減少、腹水の貯留、体重増加を来たすようになり、腎機能が徐々に低下しはじめた。心筋症の右室への関与と高度の三尖弁閉鎖不全を合併したために、肺動脈圧はそれほど増加せず、肺うっ血はあまり認めず、腹水、浮腫、食欲不振、等の右心不全症状がさらに増悪した。利尿薬の投与量が増加すると、さらに、腎機能が低下し、少量のドーパミンを使用せざるを得なくなってきた。当初ドーパミンを低用量で投与することにより尿量は確保されていたが、徐々に必要量が増加

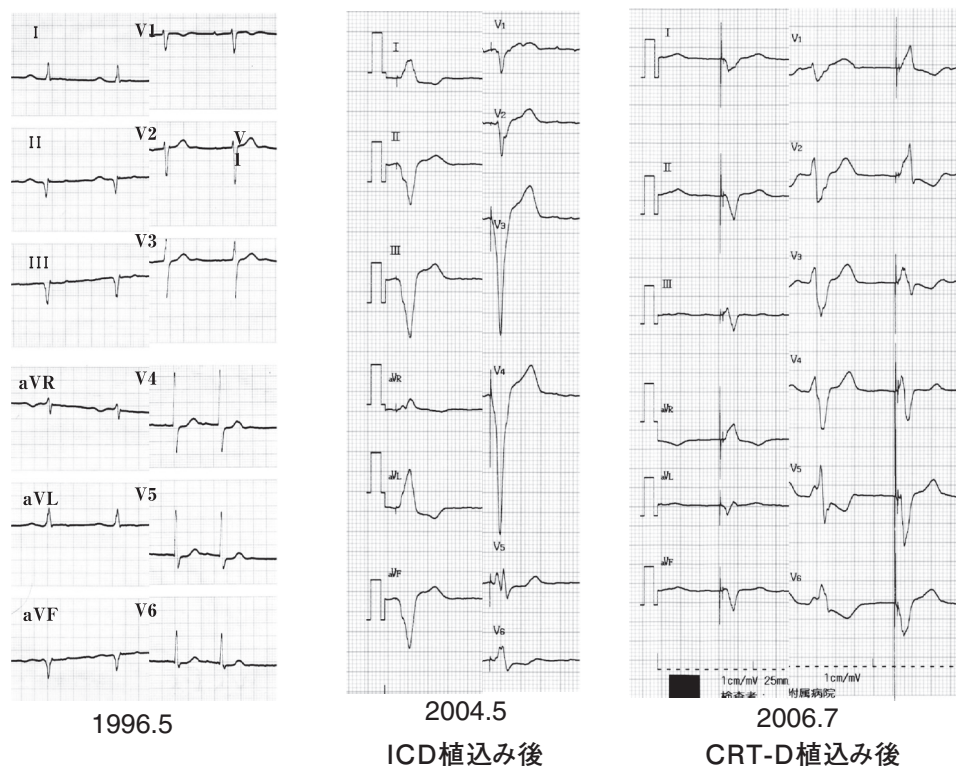


図3 心電図.

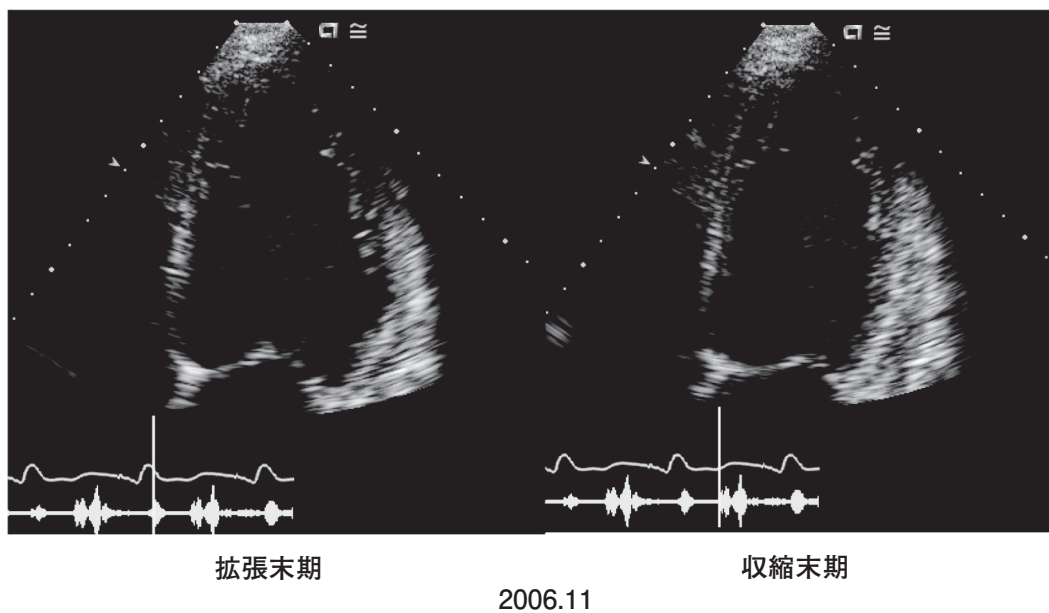


図4 心エコー図.

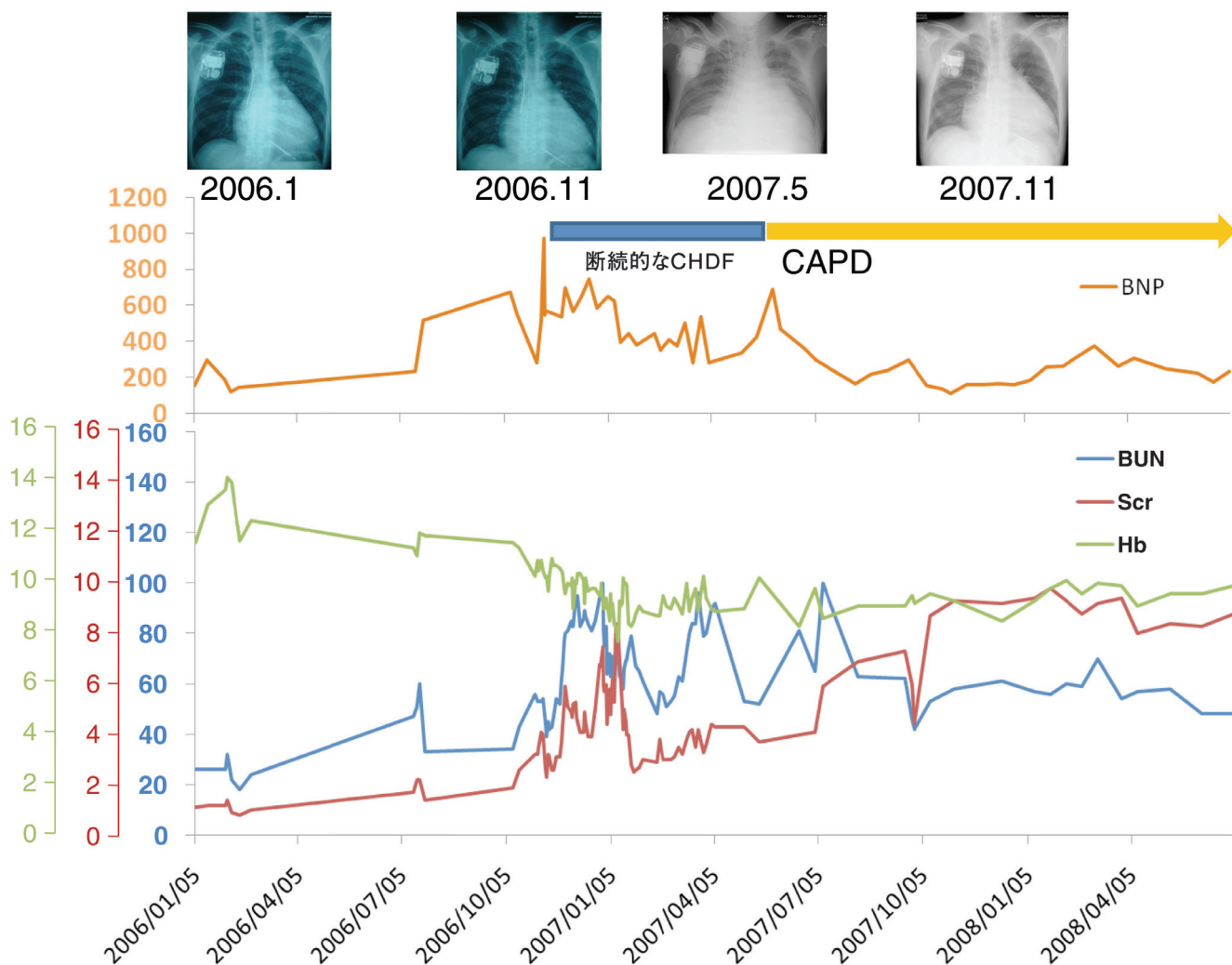


図5 CADD 導入前後の経過。

し、ドーパミンに依存するようになるとともに、血圧はさらに80台まで低下することも多くなってきた。右心不全であることからPDIII阻害薬も使用したが血圧のみ低下し良好な結果は得られなかった。ドーパミンを増量しても尿量の確保ができず、Scrが上昇し4 mg/dlを上回るようになったため、やむなくCHDFを断続的に併用するようになり、徐々にCHDFに依存するようになり、腎前性腎不全が顕著になった。CHDFからHDに移行することは血行動態より不可能であろうと考え、2007年6月ついにCAPDへの移行を決心した。CAPDに移行したことを契機に、退院を目標にドーパミンを離脱することを試み、最終的に収縮期血圧は60-65 mmHgぐらいになったが、ドーパミンから離脱し、退院することができた。また、CAPD導入により血中BNP濃

度は減少したが、Scrは結局上昇を続け、現在では8前後で推移している。現在の内服薬は、Temocapril 5 mg, pimobendan 2.5 mg, amiodalone 200 mgで、2週に1回元気に通院されているが、社会復帰するには至っていない。

重症心不全症例での薬物治療の限界

この症例を振り返って、現状ではいろいろな場面でより良いデジジョンがあったか否かと考えると、心臓移植の恩恵に与る症例数が少ないわが国では、途中の若干の違いはあるかもしれないが、退院を目指すことを考えると大きな差はないかもしれない。ただ、CRT-Dを入れる直後ぐらいで完全埋め込み型の補助心臓を装着することが可能であれば事情は異なっていただろう。EVAHEARTや新しいジャー

ビック2000の許可が期待される。

右心不全を合併した左心不全では利尿が得られない場合は、しばしば治療に難渋することは、多くの医師が経験していることと思う。一定以上の腎血流とろ過圧が得られない限りCFRは低下し、腎前性腎不全に陥る。腎血流量と血圧を維持するために、カテコラミンを使用せざるを得ないことは、しばしば遭遇するが、急性心筋炎などある時期を乗り切ればその後の心機能の回復が望まれる症例は別であるが、この症例のように進行性の疾病ではカテコラミンを一旦使用すると、依存性になり離脱できず退院もできなくなることがあり、カテコラミンの導入に慎重にならざるを得ない。つまり、心臓をとるか、腎臓をとるかかの選択に迫られる。確実な補助心臓があればここで、補助心臓装着である。

この症例から学ぶこと

この症例では結局心臓をとったわけだが、この症例から学んだことは、1) 右心不全は尿量（体液量）をコントロールすることが重要である、2) 血圧が60 mmHgでは腎臓の機能を維持することはやはりできない、3) 右心不全で前負荷が小さく、かつ、高度の収縮不全があっても、後負荷をできる限り低下させることにより、血圧が60 mmHgでも腎臓以外の臓器（脳も含めて）への血流を保つことができる、4) この症例の場合、おそらく、ろ過圧を保つところまで血圧を上昇させると、後負荷の増加により心臓は悪循環に陥ってしまうのであろう、ということである。陸上で生きるわれわれにとって、脳に十分に血液を送ることが最優先されていると私は想像していたが、この症例からは、もちろん脳も重要であるが、腎臓が全身の血圧を規定しているように思われてならない。

脳血流を維持するためには、圧受容体反射が極めて重要であるが、腎臓血流を維持するためには腎交感神経とレ

ニン分泌が極めて重要な役割を果たしていると思われる。もし、腎臓が脳と同じように60 mmHgまでGFRを保つようにセッティングされていれば、心不全の治療はもっと簡単になると思われる。ろ過圧を規定する因子、それが、心腎連関の最も重要な規定因子であろう。ろ過圧を規定する因子は先述したように輸入細動脈と、輸出細動脈の血管収縮性、血症高膠質浸透圧、ポウマン嚢であるが、輸入細動脈と輸出細動脈の血管緊張に関しては、多くの液性因子が関与していることが知られている。もちろん代表的なものは交感神経系とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系である。その他重要なものには、NO、プロスタグランジン、ANPなどが考えられるが、これら液性因子の産生分泌機序は心不全で変化しているが、これらの因子の心不全、腎不全における調節機構の異常を解明することが重要であろう。

最後に、このたび鄭忠和教授より、このように自由に自分の考えを述べさせていただく機会をいただき感謝しております。この考え方はもちろんエビデンスに裏打ちされたものではありません。重症心不全は、無作為前向き試験に組み入れること自体が大変困難であり、ある意味医師のさじ加減が最も求められている分野でもある。この症例を自宅に帰すことを優先して、このような治療方針を立てましたが、皆様からのご助言・ご批判をいただければ幸いです。

文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編, 高血圧治療ガイドライン 2004. 東京: ライフサイエンス出版; 2004. p.7-15.
- 2) Oliver WJ, Cohen EI, Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo indians, a 'no salt' culture. *Circulation* 1975; 52: 146-151.
- 3) Dworking LD, Brenner BM. The renal circulation. In: BrenneBM, Editor. *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2004. p.309-352.