

「心腎連関の主因は何か」

武田 裕* 木村 玄次郎

Yutaka TAKEDA, MD*, Genjiro KIMURA, MD
名古屋市立大学医学研究科心臓・腎高血圧内科学科

症 例：29歳，男性。

主 訴：高血圧精査目的。

既往歴：20歳頃から血圧高値であったが放置していた。

家族歴：姉と祖母が高血圧。

生活歴：喫煙習慣（15本/日）。

現病歴：約1カ月前，急性心不全，高血圧，腎機能障害のため他院に緊急入院した。症状の軽快後，精査のため当院に転院した。

現 症：身長177 cm，体重80 kg，血圧146/102 mmHg（左右差なし），脈拍80/分，整，心音正常，呼吸音正常，腹部平坦，軟，圧痛なし，浮腫なし。

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 220-225

検査所見

1. 胸部X線写真（図1）：心胸郭比47%。
2. 12誘導心電図（図2）：正常洞調律，心拍数81/分，完全右脚ブロック。
3. 血液生化学検査：白血球数10,200/ μ l（好中球72.7%，リンパ球19.9%，単球4.0%，好酸球2.7%，好塩基球0.7%），赤血球数517万/ μ l，Hb 15.0g/dl，血小板数29.5万/ μ l。総蛋白7.2 g/dl，CRP 0.53 mg/dl，AST 23 U/l，ALT 27 U/l，LDH 224 U/l，ALP 219 U/l，Cre 1.6 mg/dl (H)，尿酸7.1 mg/dl (H)，尿素窒素19 mg/dl，グルコース84 mg/dl，総コレステロール222 mg/dl (H)，トリグリセリド190 mg/dl (H)，HDL-コレステロール44 mg/dl，LDL-C 140 mg/dl (H)，Na 142 mEq/l，K 4.1 mEq/l，Cl 103 mEq/l，総ビリルビン0.8 mg/dl，尿中アルブミン/クレアチニン比107 mg/g・Cre，尿タンパク 0.2 g/日。クレアチンクリアランス78 ml/min。〈尿沈渣〉赤血球1-4/HP，白血球5-9/HP，硝子円柱100>/WF，顆粒円柱1-4/WF。TSH 0.511 μ IU/ml，FT4 1.03 ng/dl，FT3 3.59 μ g/dl，コルチゾール11.1 pg/ml，レニン活性5.1 ng/ml/hr，随時アルドステロン96.7 pg/ml，ノルアドレナリン317 pg/ml，ドーパミン

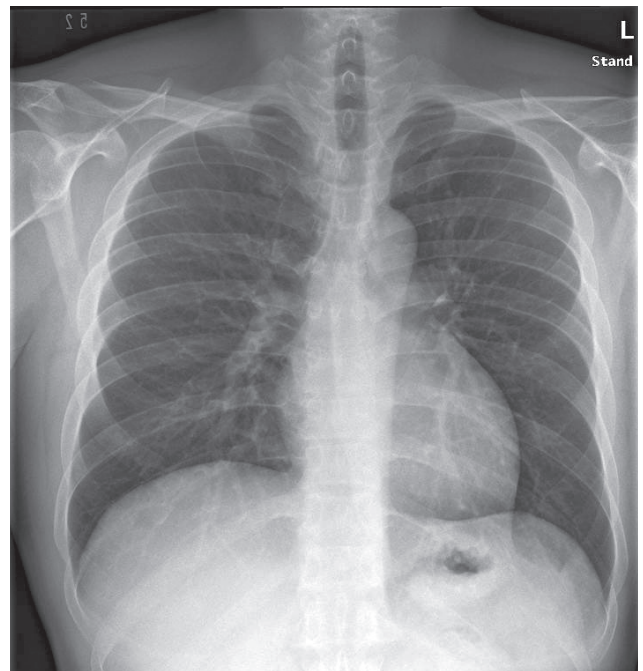


図1 胸部X線写真。

15 pg/ml，BNP 2.6 pg/ml。

4. 心臓エコー検査（図3）：左室拡張末期径56 mm，収縮末期径41 mm，心室中隔壁厚13 mm，左室後壁厚14 mm，左室駆出率（Simpson変法）43%。左室重量 331 g，左心房径48 mm，左室流入血流E/A 0.9，DcT 220 ms。

*名古屋市立大学医学研究科心臓・腎高血圧内科学科
467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
E-mail: takeday@med.nagoya-cu.ac.jp

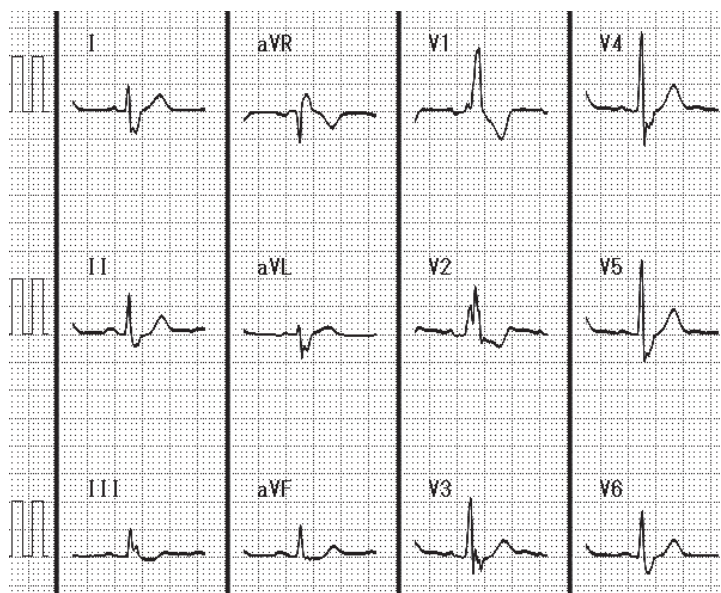


図2 12誘導心電図.
完全右脚ブロックを認める.

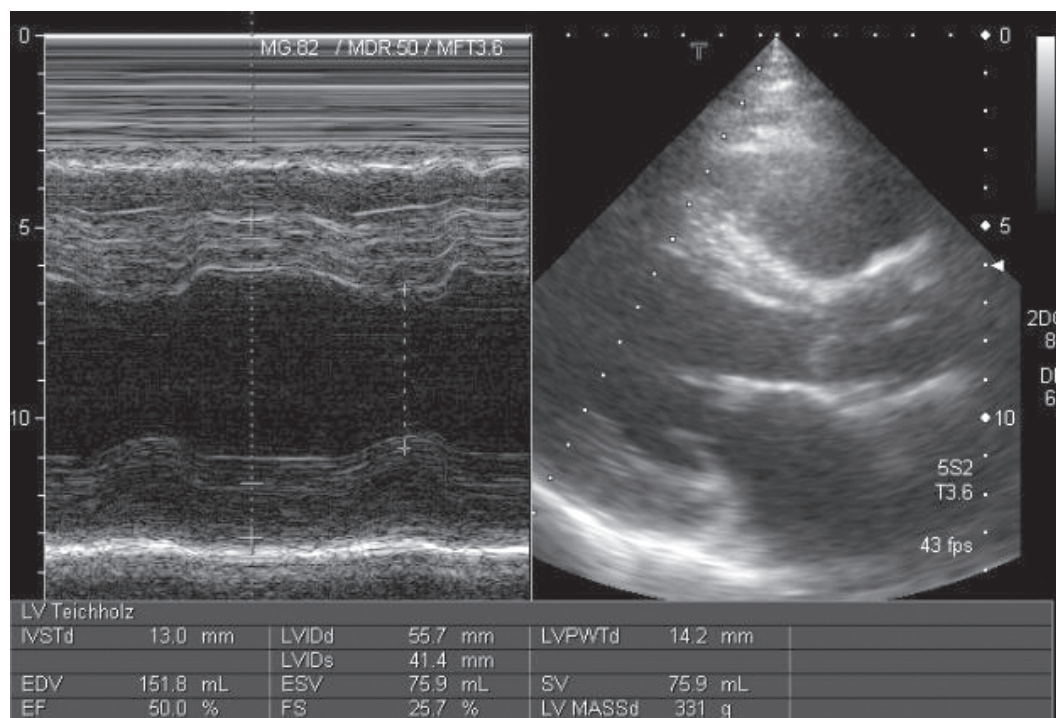
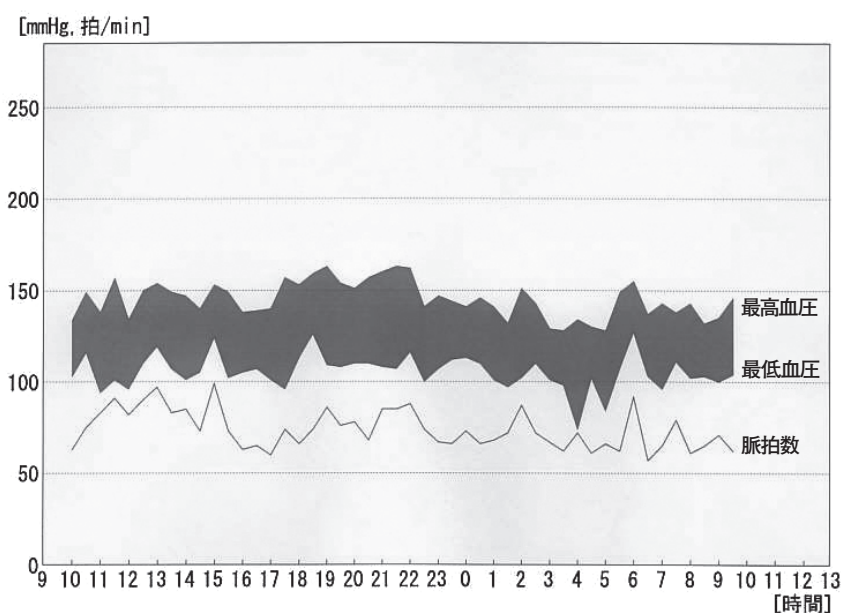


図3 Mモード心エコー図.
左室肥大と駆出率の低下を認める.

5. 眼底所見：H3S2.

6. 腹部：〈CT〉両腎に左右差なく、萎縮や嚢胞なし。副腎腫大（-）。〈MRA〉両側腎動脈は中枢・末梢ともに狭窄なし。

7. 心肺運動負荷試験（自転車エルゴメータ）：最大負荷132 W，最大酸素摂取量44.1 ml/kg/min，血圧164/114 mmHg→234/106 mmHg，心拍数83/分→191/分；有意な心電図変化なし。



		昼	夜	24時間
最高血圧	平均値	147 mmHg	143 mmHg	145 mmHg
	SD	8.7 mmHg	11.2 mmHg	9.9 mmHg
	最大値	163 mmHg	163 mmHg	163 mmHg
	最小値	132 mmHg	128 mmHg	128 mmHg
最低血圧	平均値	106 mmHg	104 mmHg	105 mmHg
	SD	8.0 mmHg	11.1 mmHg	9.4 mmHg
	最大値	126 mmHg	127 mmHg	127 mmHg
	最小値	94 mmHg	74 mmHg	74 mmHg
脈拍数	平均値	75 拍/min	72 拍/min	74 拍/min

図4 自由行動下血圧モニター。
30分間隔で24時間計測。Non-dipper型を示した。

8. 自由行動下血圧モニター(図4): 日中平均147/106 mmHg, 夜間平均143/104 mmHg, 全日平均145/105 mmHg, non-dipper型。

その後の経過

二次性高血圧を示唆する所見はなく, 本態性高血圧と考えられた。栄養指導の後, テルミサルタン40 mg, トリクロルメチアジド 1 mg (分1・朝食後), 塩酸ベニジピン8 mg (分2・朝夕食後) の処方にて退院し, 外来でカルベジロールを導入, 漸増した (20 mg, 分2・朝夕食後)。1年後, 服

薬コンプライアンスの悪化を契機に高血圧性緊急症 (心不全) を発症, 緊急入院した。ニトログリセン・フロセミドによる初期治療に続いて, 順次もとの処方薬を再導入し, 退院となった。

考察

本例は, 若年に発症し放置されていた本態性高血圧症患者が, 心肥大と腎硬化症を生じ, 心不全を来したものであり, ありふれているが心・腎連関について示唆に含む症例である。そこで, 本例を用いて, 当教室が考える心・腎連

関の一側面を解説したい。

1. 心不全と腎機能障害

心疾患と腎疾患では、血圧、血中脂質、血糖、肥満の程度など、危険因子の多くが重複している。従って、これら危険因子が、心と腎とに並行して臓器障害を生じ、結果として見かけ上の心・腎連関を形成している場合も考えられる。事実、心血管リスクに対する腎機能低下のインパクトは、既知の危険因子を補正すると小さくなるとの報告がある¹⁾。これらと、心・腎が互いに因果関係を有する真の心・腎連関とは分けて論ずる必要がある。

冠動脈疾患リスクと糖尿病性腎症の関連に比べ、心不全の予後と腎障害の関連は、比較的明瞭である。心不全では、心機能指標よりも腎機能指標が予後を強く規定している^{2,3)}。なぜこのような関係が生じるかは未だ明らかではないが、我々は以下のような仮説を持っている。

心不全などで腎灌流圧が低下すると、糸球体濾過量を維持するために濾過率が上昇する。その結果、近位尿細管でのNa再吸収が増加し、Henle係蹄以後に達するNaClが減少、最終尿に排泄されるNa排泄も減少する。さらに、Henle係蹄に達するNaClの減少は緻密斑機序を介してさらにレニン分泌が増加させる。活性化されたレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA系）は、アンジオテンシンIIが一層濾過率を上昇させるとともに、近位尿細管におけるNa再吸収を増加させ、さらにアルドステロンが皮質集合管におけるNa再吸収を亢進させる。

2. Na貯留と血圧日内リズムの異常を介する心・腎連関の可能性

こうして心不全では、Na貯留が生ずるが、それは血圧日内リズムをnon-dipper型へ移行させる。我々は、腎症患者において、腎機能が低下するほど、血圧の夜間/日中比が上昇し、同時にNa排泄量の夜間/日中比も上昇することを報告した⁴⁾(図5)。健常人では、dipper型血圧日内リズムを呈し、血圧が低下する夜間はNa排泄も低下するのに対し、日中だけではNa排泄が不十分な患者では夜間もNa排泄を続ける必要があり、そのために圧利尿関係に応じて夜間も血圧が低下しなくなると推定される。心不全患者でも、同じ機序により血圧日内リズムが破綻しやすいと推定される。このような夜間降圧の欠如は、心臓・血管系にとって負荷となることは想像に難くない。事実、高血圧患者では、non-dipper型血圧日内リズムを呈する患者が高率に

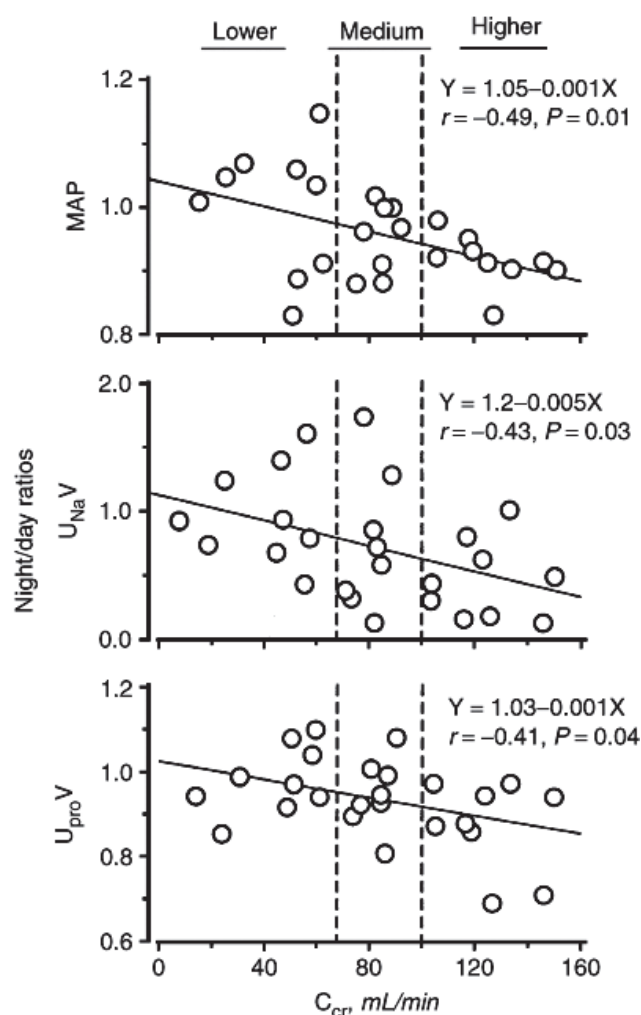
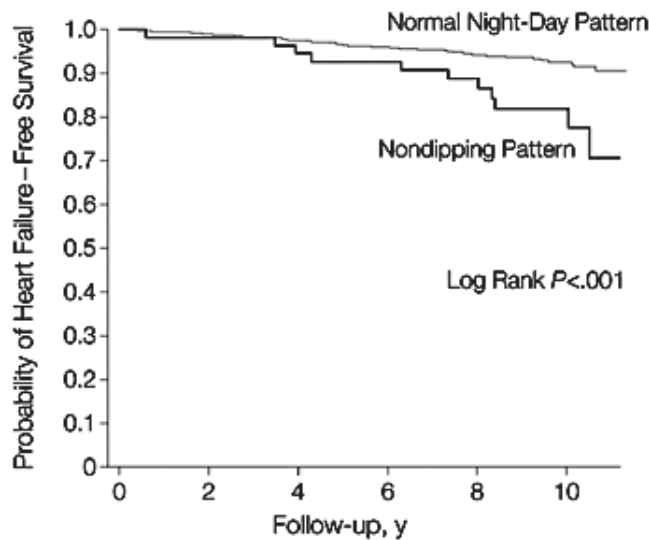


図5 腎症患者におけるクレアチニンクリアランス (CCr) (ml/min) と平均血圧 (MAP) (mmHg)、尿中Na排泄速度 (U_{NaV}) (mmol/hr)、尿たんぱく排泄速度 (U_{proV}) (mg/hr) の夜間値/昼間値比関係 (文献4より)。

心血管事故を生じることは知られており、心不全だけを取り上げてみてもやはり発症しやすい^{5,6)}(図6)。こうしたことから、心不全患者において、RAA系の活性化に加えて、Na貯留を介する血圧日内リズムの破綻を基盤とした心・腎連関が成立している可能性が十分考えられるのである。

以上のような心・腎連関についての考察から、Na制限や利尿薬の適切な使用によって、血圧日内リズムの異常を緩和することで、心臓・血管系への負荷を軽減できることが期待される。我々は、高血圧患者において、食塩制限や利尿薬が血圧日内リズムをnon-dipper型からdipper型に正常化させることを報告してきた⁷⁻⁹⁾。また、RAA系阻害薬の臨



No. at Risk		0	2	4	6	8	10
Normal Night-Day Pattern		895	872	838	792	690	335
Nondipping Pattern		56	55	52	50	40	18

図6 血圧日内リズムと心不全リスク。
高齢男性 ($n = 951$) を平均 9.1 年追跡 (文献 5 より)。

床研究のほとんどで利尿薬が併用されていることにも注目したい。特に、TRACE 研究において、利尿薬を併用しなかった群では RAA 系抑制薬の臓器保護効果が確認できなかった事実は注目に値するであろう¹⁰⁾。

本症例は、若年に発症し、すでに心と腎とに臓器障害を生じた本態性高血圧症の症例である。血圧日内リズムは non-dipper を呈し、服薬コンプライアンスの悪化を契機にしたとはいえ、1年以内に心不全を伴う高血圧性緊急症による心事故を生じており、心不全患者における心・腎連関の発現に血圧日内リズムの異常が関与することを示唆するものであった。心・腎連関については現在幅広く研究されており、その理解から新しい治療理論が導かれることを期待する。

文 献

- 1) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. 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* 2003; 108: 2154-2169.
- 2) Hillege HL, Girbes AR, 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.
- 3) McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004-1009.
- 4) Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y, Yoshida A, Kimura G. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 621-625.
- 5) Ingelsson E, Björklund-Bodegård K, Lind L, Arnlöv J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006; 295: 2859-2866.
- 6) Goyal D, Macfadyen RJ, Watson RD, Lip GY. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 149-156.
- 7) Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96: 1859-1862.
- 8) Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635-1638.
- 9) Uzu T, Harada T, Namba T, Yamamoto R, Takahara K, Yamauchi A, Kimura G. Thiazide diuretics enhance noctur-

- nal blood pressure fall and reduce proteinuria in immunoglobulin A nephropathy treated with angiotensin II modulators. *J Hypertens* 2005; 23: 861-865.
- 10) Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.