

腎血管性高血圧に対し、罹患腎の摘出が有効であった若年女性の1例

小波津香織*¹ 櫻田 勉*¹ 工藤浩也*² 中澤龍斗*²
佐々木秀郎*² 柴垣有吾*¹ 力石辰也*²

Excision of a diseased kidney was effective in treating renovascular hypertension
in a young woman

Kaori KOHATSU, Tsutomu SAKURADA, Hiroya KUDO, Ryuto NAKAZAWA, Hideo SASAKI,
Yugo SHIBAGAKI, and Tatsuya CHIKARAISHI

*¹Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine,

*²Department of Urology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

要 旨

20歳代、女性。中学生の頃より高血圧を指摘されていた。X-3年、高レニン血症・高アルドステロン血症、造影CTで右腎動脈の75%狭窄を認め、線維筋性異形成による腎血管性高血圧と診断された。X-2年にバルーンによる拡張術を施行するも、4日後に99%の再狭窄、腎梗塞を認めたため、経皮的血管形成術(percutaneous transluminal renal angioplasty: PTR A)を行った。X-1年、造影CTでステント内閉塞を認め、妊娠希望のためRAS阻害薬からCa拮抗薬へ変更したが多剤・高用量を要した。治療抵抗性高血圧に関してセカンドオピニオン目的に、X年当科受診となった。右腎の高度萎縮、レノグラムで右無機能腎と診断、血管内治療による再狭窄のリスクを考慮し、腹腔鏡下右腎摘出術を施行した。術後はヒドララジン30mg/日にて良好な血圧コントロールを得て退院となった。腎血管性高血圧に対し薬物治療、PTR A、腎血管再建術などが主に行われるが、PTR A困難例でコントロール不良の高血圧、無機能腎、萎縮腎がある場合には腎摘出術が選択されることがある。線維筋性異形成は本症例のように若年女性に好発することから、治療方法を選択するにあたり妊娠との関連性を考慮しなければならない場合も多い。今回、不妊治療中の若年女性の線維筋性異形成による難治性高血圧に対し、妊娠前に腎摘出を行い血圧改善が得られた1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

The patient was a woman in her twenties. High blood pressure had been pointed out when she was a junior high school student. Hyperreninemia, hyperaldosteronism, and 75% stenosis of the right renal artery on contrast-enhanced CT were seen in X-3 year, and she was diagnosed with renovascular hypertension from fibromuscular dysplasia. Dilation with a balloon stent was performed in X-2 year, but after 4 days there was restenosis of 99% and renal infarction was seen. Percutaneous transluminal renal angioplasty (PTR A) was then performed. In X-1 year, occlusion was seen within the stent on contrast-enhanced CT. The patient was hoping to become pregnant, hence it was necessary to switch from multi-drug, high-dose treatment with an RAS inhibitor to a Ca antagonist. She was examined in our department for the purpose of a second opinion on resistant hypertension. Advanced atrophy of the right kidney and right nonfunctioning kidney on a renogram were diagnosed. Considering the risk of restenosis with endovascular treatment, laparoscopic right nephrectomy was performed. Postoperatively, good blood pressure control was obtained with hydralazine at the dose of 30 mg/day and the patient was discharged from the hospital. The main treatments for renovascular hypertension include drug therapy, PTR A, and renal revascular-

ization, but in cases when PTRA is difficult, nephrectomy may be selected if there is poorly controlled hypertension, nonfunctioning kidney, and kidney atrophy. Fibromuscular dysplasia occurs most commonly in young women like the present patient, and in many cases the possibility of pregnancy must be considered when selecting the method of treatment. In this case, nephrectomy was performed for refractory hypertension due to fibromuscular dysplasia prior to pregnancy in a young woman undergoing infertility treatment, and improved blood pressure was seen. The present report describes the case of this patient in the context of the existing literature surrounding renovascular hypertension.

Jpn J Nephrol 2018 ; 60 : 149-155.

Key words : renovascular hypertension, fibromuscular dysplasia, percutaneous transluminal renal angioplasty, hypertension in pregnancy

緒 言

腎血管性高血圧は二次性高血圧の一つであり、高血圧患者の1.0～2.0%を占める¹⁾。腎動脈狭窄の主な原因は粥状動脈硬化に伴うものが90%程度を占めるが、若年層では線維筋性異形成(fibromuscular dysplasia:FMD)や大動脈炎症候群などの病態を認めることもある。

FMDは、主に腎動脈に線維性狭窄をきたす原因不明の疾患で、経皮的血管形成術(percutaneous transluminal renal angioplasty:PTRA)が有効だが、FMDは15～50歳の女性に好発し²⁾、妊娠適齢期の女性も多く含まれることから、診断・治療方法の選択やタイミングを十分に検討して判断する必要がある。今回われわれは、降圧薬によるコントロールに難渋した妊娠を希望する若年女性のFMDに対し、患側腎摘出術を施行した結果、良好な血圧コントロールを得た1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 20歳代、女性

家族歴 : 父・母・父方祖母が高血圧

既往歴 : 高血圧、子宮内膜症、不妊治療中(受精卵移植前)、妊娠歴なし、出産歴なし

内服歴 : アムロジピン 10 mg/日、シルニジピン 20 mg/日、ニフェジピン徐放製剤 80 mg/日、カルベジロール 10 mg/日、ジエノゲスト 4 mg/日、塩化カリウム徐放製剤 3,600 mg/日

アレルギー歴 : パロキセチンで嘔気、甲殻類で口唇浮腫

生活歴 : 喫煙なし、飲酒なし、夫と同居、専業主婦

現病歴 : 中学生の頃より高血圧を指摘されていたが精査は行っていなかった。3年前に子宮内膜症の手術を行った際に高血圧を指摘され、近医で内服加療が開始された。血

圧コントロール不良、高レニン血症・高アルドステロン血症、造影CTで右腎動脈の75%を超える狭窄を認め、年齢、患者背景よりFMDによる腎血管性高血圧と考えられた。2年前に前医で経皮的バルーン拡張術(percutaneous old balloon angioplasty:POBA)を施行したが、4日後に99%の再狭窄、腎梗塞を認めたため、翌日同部位にステント留置を行い血流の改善が得られた(Fig.1)。しかし、約1年後の造影CTでステント内閉塞を認めた。以後レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬にて血圧管理は良好であったが、妊娠希望のためカルシウム(Ca)拮抗薬へ変更したところ、多剤・高用量を要するようになった。治療抵抗性高血圧に対し、セカンドオピニオン目的に当科外来を受診された。

入院時現症 : 身長 158 cm、体重 66 kg、BMI 22.6 kg/m²、意識清明、体温 36.4 °C、血圧 右前腕 135/87 mmHg、左前腕 140/84 mmHg、脈拍 78 回/分 整、呼吸回数 18 回/分、SpO₂ 100% (room air)、結膜に貧血、黄染を認めず、甲状腺腫大はなく頸動脈雑音は聴取されなかった。胸腹部理学的所見に異常はなく、腹部血管雑音も聴取されなかった。四肢に浮腫はなく、神経学的所見に異常はみられなかった。

入院時検査所見 : 血液・尿検査データを Table に示す。K 2.8 mEq/L と低カリウム血症がみられ、Cr は 0.66 mg/dL と腎機能障害は認めず、尿潜血、尿蛋白は陰性であった。内分泌検査では、甲状腺ホルモン異常はなく、レニン活性および血清アルドステロン値の上昇がみられた。

前医での腹部超音波検査では、右腎長径が 7.3 cm と萎縮を認め、右腎動脈起始部は描出できなかったが、右腎区域動脈の血流抵抗指数(resistance index:RI)は 0.44 と低下、加速時間(acceleration time:AT)は 125 msec と延長し、狭窄後波形パターンを呈し右腎動脈中部の狭窄が示唆された。左腎動脈やその他の動脈には異常を認めなかった。^{99m}Tc-MAG3 レノグラムは、右腎への血流遅延、集積低下を認めていた(Fig. 2)。

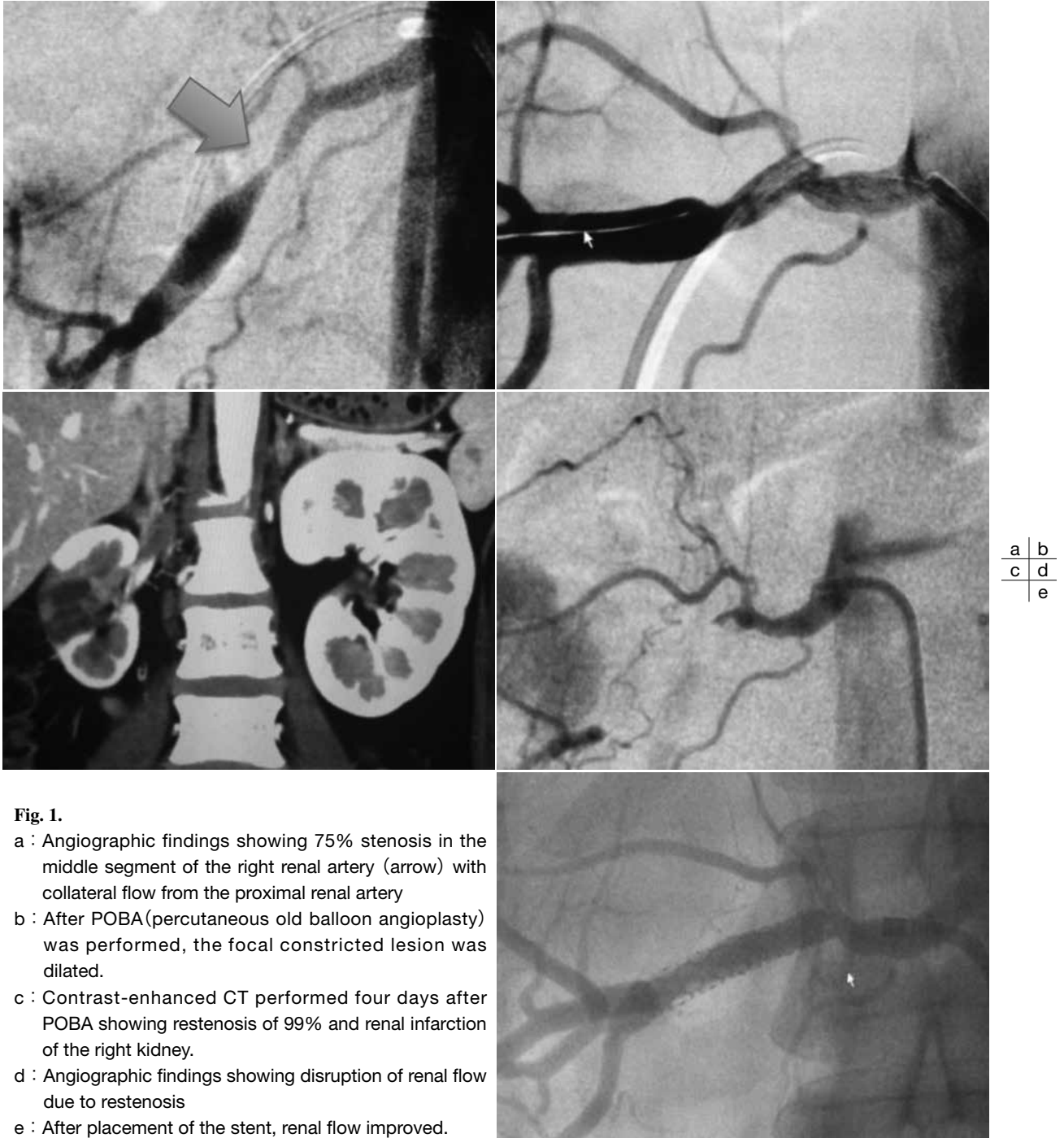


Fig. 1.

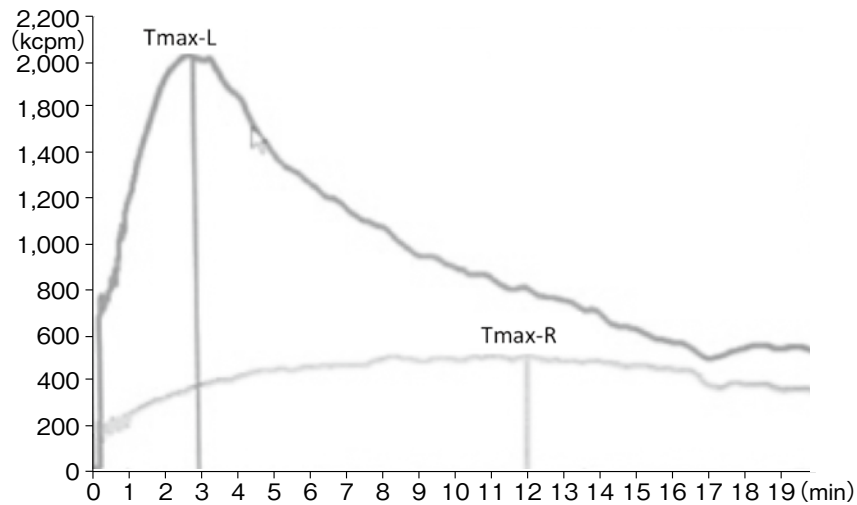
- a : Angiographic findings showing 75% stenosis in the middle segment of the right renal artery (arrow) with collateral flow from the proximal renal artery
- b : After POBA(percutaneous old balloon angioplasty) was performed, the focal constricted lesion was dilated.
- c : Contrast-enhanced CT performed four days after POBA showing restenosis of 99% and renal infarction of the right kidney.
- d : Angiographic findings showing disruption of renal flow due to restenosis
- e : After placement of the stent, renal flow improved.

入院後経過(Fig. 3) : 前医のレノグラムで右腎への著明な血流低下があり、右腎機能温存の意義は乏しいと考えた。Ca拮抗薬の多剤・高用量内服で130~140/80~90 mmHgと血圧コントロールは良好であったが、今後妊娠を希望し、妊娠時の血圧上昇のリスクを考え、血圧コントロールの改善を目的とし、泌尿器外科医師らとともに今後

の治療方針を検討した結果、腹腔鏡下右腎摘出術を施行する方針となり、第3病日に手術を施行した。摘出した右腎は60×40×35 mmで、病理標本では、皮膜直下の糸球体を中心に、広範囲に糸球体の虚脱を認めた。メサンギウム細胞を中心に細胞の消失が目立ち、尿細管損失糸球体も数多くみられ、腎動脈狭窄に伴う虚血性的変化として矛盾しな

Table. Laboratory data

| | | | | | |
|---------------|-----------------|------|---------------------------------|----------------|----------|
| WBC | 5,400 / μ L | BUN | 9.0 mg/dL | Urinalysis | |
| Hb | 13.7 g/dL | Cr | 0.66 mg/dL | Protein | (-) |
| Ht | 38.3% | eGFR | 82.7 mL/min/1.73 m ² | occult blood | (-) |
| MCV | 82 fL | Na | 138 mEq/L | Urine sediment | |
| PLT | 28.6 万/ μ L | Cl | 99 mEq/L | RBC | <1 /HPF |
| TP | 7.5 g/dL | K | 2.8 mEq/L | WBC | 1~4 /HPF |
| Alb | 4.3 g/dL | PRA | 15 ng/mL/hr | | |
| AST | 18 IU/L | PAC | 685 pg/mL | | |
| ALT | 16 IU/L | | | | |
| LDH | 177 IU/L | | | | |
| γ -GTP | 17 IU/L | | | | |
| T-Bil | 0.8 mg/dL | | | | |

Fig. 2. ^{99m}Tc-MAG3

いと考えられた。また、腎動脈、葉間、弓状動脈、小葉間動脈のすべての内膜の線維性肥厚を認めた (Fig. 4, 5)。術後は元々内服していた降圧薬4剤を中止した。血圧は150~160/90~100 mmHg 台で経過していたため第7病日よりヒドララジン 30 mg/日を追加し、120~130/60~80 mmHg と良好な血圧コントロールが得られた。術後の腎機能はCr 0.9 mg/dL で、尿潜血、尿蛋白は陰性のままであった。血清K値は、第10病日以降は塩化カリウム徐放製剤を中止したがKは4.4~4.6 mEq/L で経過した。第7病日の時点で血漿レニン活性は0.4 ng/mL/時、血漿アルドステロン濃度は352 pg/mL と入院時に比べて低下した。経過良好であったため第13病日に退院となった。術後1カ月後の外来でも同量のヒドララジン内服のみで120~130/60~70 mmHg 台と血圧コントロールは良好であった。また、血漿レニン活性<0.2

ng/mL/時、血漿アルドステロン濃度 117 pg/mL まで改善が認められた。

考 察

FMDは、原因不明だが、小~中型の動脈に非動脈硬化性、非炎症性の線維性狭窄をきたす疾患である。腎動脈狭窄は60~75%にみられ³⁾、腎動脈中部、もしくは遠位3分の1に好発し、CT angiography やMRIでの数珠状狭窄の所見が特徴的である。その他、侵される層によって、unifocal stenosis, tubular stenosis などのパターンを呈する^{4,5)}。本症例では、典型的な数珠状狭窄の所見は認められなかったが、腎動脈中部に1 cm未満の狭窄部位を認め、unifocal stenosis に近いと考えられた。鑑別疾患として、若年で動脈

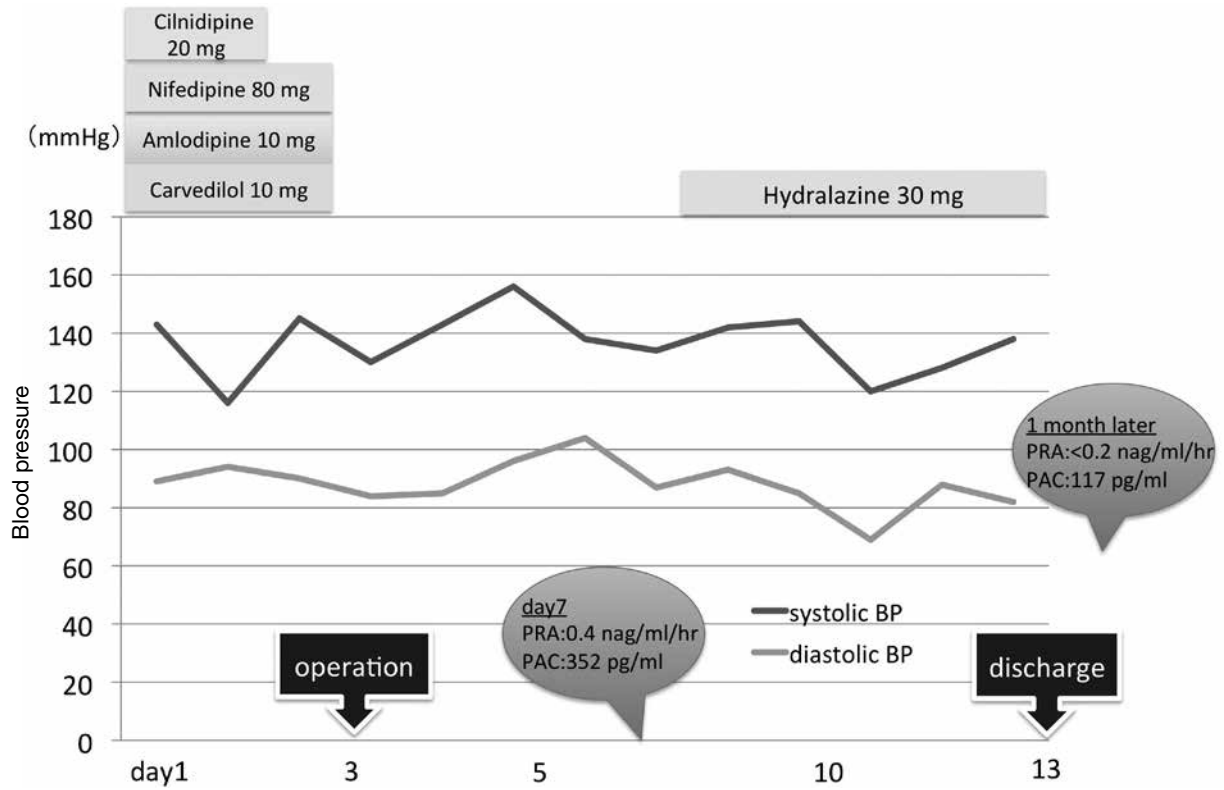


Fig. 3. Clinical course

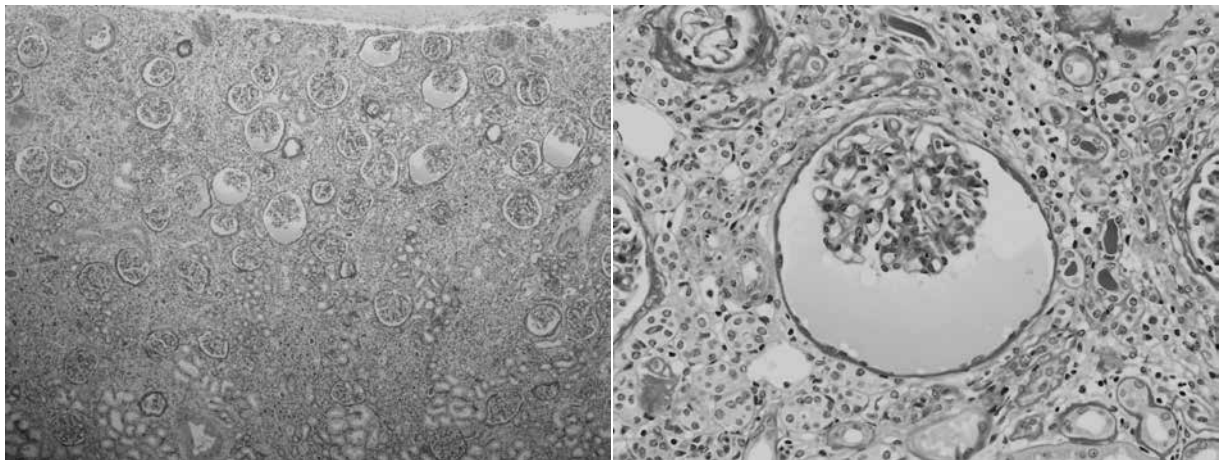


Fig. 4.

- a : Light microscopy findings of the kidney cortex. Atubular glomeruli and ischemic glomerular sclerosis with tubular atrophy were observed. (Periodic acid-Schiff stain, original magnification×40)
- b : Light microscopy findings. The glomeruli revealed an eosin-positive precipitate in the Bowman's space and dilation of the Bowman's space. (Periodic acid-Schiff stain, original magnification×200)

硬化性病変の既往が一切ないことから動脈硬化性腎動脈狭窄 (atherosclerotic renal artery stenosis : ARAS) は考えにくく、大動脈炎症候群を疑うような炎症反応上昇や全身性の

血管狭窄所見も認められなかったことから、FMD による腎動脈狭窄と判断した。

ARAS では、降圧薬内服単独治療と比較して PTRA を積

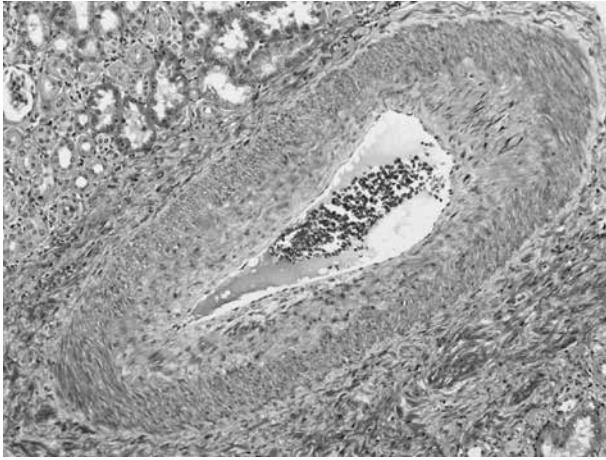


Fig. 5.

Light microscopy findings. Cortical radiate artery has moderate fibrous intimal thickening. (Masson's trichrome stain, original magnification×100)

極的に支持するエビデンスは乏しいのに対し、FMDに対するPTRAは成功率が高く第一選択となっている。本症例は75%以上の有意狭窄があり、4種類以上の降圧薬が必要な治療抵抗性高血圧であったため、前医でPTRAが選択された。PTRA施行後には降圧効果は得られていたが、その後再狭窄、ステント内閉塞を引き起こし、その間に徐々に患側腎の萎縮の進行、血圧上昇をきたした。このようなPTRAに伴う血栓性合併症はARASに比しFMDでは頻度が低いものの、報告によっては13~19%程度でPTRA後に再狭窄をきたし、ステント留置などの再血行再建が必要となっている^{6,7,9)}。また、萎縮腎に対するPTRAは、患側腎の長径が7.5 cm以下の場合では萎縮が不可逆的とされており⁸⁾、PTRA後に腎サイズや腎機能の改善が得られなかった例では、降圧作用も得られなかったとされている⁹⁾。

Whitehouse, Ramsayらは、血行再建による腎機能回復には、側副血行路によって腎動脈末梢部が開存していること、腎生検で正常な糸球体が保たれていること、腎長径が9 cm以上であること、IVPやレノグラムで腎機能が保持されていることが重要であると報告している^{10,11)}。

本症例は、造影CT上、側副血行路で腎動脈末梢部は開存しているものの、右腎の長径は7.3 cmまで萎縮し、レノグラムで右腎への血流低下の所見を認めていたことから、これ以上の更なる血行再建を行っても右腎機能の回復は見込めないと判断した。そこで、残存するレニン分泌による難治性高血圧の治療方針について循環器内科医と議論した。ステント内血栓除去は技術的には可能だが再閉塞のリ

スクがあり、今後抗血小板薬や抗凝固薬の内服が必要となりえることを考えると、妊娠を希望している状況で選択するのは難しいと判断された。また、側副血行路の塞栓は分岐の角度が急で手技的困難が予想された。患者および家族とも相談を重ね、腹腔鏡下右腎摘出術を施行することとなった。

腎摘出の適応に関しては、Kaplanは、患側腎の長径が8.5 cm以下の場合には血行再建術で腎機能の回復は見込めず、薬物療法や萎縮腎の摘出術を考慮し、1)重症高血圧、2)レノグラムにおける著明な腎機能の喪失、3)もう一方の健側腎の腎機能が正常、の3つの条件を満たす場合は、腎摘出術を選択すると報告している¹²⁾。また、対側の健常腎が高血圧や上昇したアンジオテンシンIIに長期に曝されると、糸球体硬化、広範囲の細動脈障害が起こり、狭窄解除や摘出を行っても血圧が正常化しにくいことも明らかとなっている¹³⁾。本症例では、Kaplanの3つの条件を満たしていた。

今回、対側の腎動脈に明らかな狭窄はなく、レノグラムでも血流は問題ないが、FMDは、約60%が両側に発症すると報告されており¹⁴⁾、理論的には、今後対側の腎動脈も狭窄を起こす可能性は否定できない。FMDで患側腎摘後に健側の腎動脈狭窄をきたした症例報告はわれわれが検索した限りでは認められなかったが、そのリスクなどについて更なる研究、報告が待たれるところである。また、腎摘出のデメリットとして、単腎となることによる腎機能悪化のリスクがあげられる。腎血管性高血圧(11%がFMD)で腎機能が喪失し萎縮した患側腎の摘出を行ったところ、79%で血圧の改善がみられ、腎機能は1年後のフォローアップ外来で全例保たれていたという報告¹⁵⁾がある。しかし、リスクについて術前の十分な説明と、慎重な術後のフォローアップが不可欠であろう。

また、本症例では治療方針を検討するうえで、妊娠を希望しているという点が重要なポイントであった。妊娠前、もしくは20週以前に高血圧を認め、分娩後12週以降も高血圧が持続する場合は高血圧合併妊娠とよばれ、ほとんどが本態性高血圧であるが、10%程度は二次性高血圧と報告されている。そのなかでも、腎血管性高血圧は、妊娠中の重症高血圧の原因の5~10%を占め¹⁶⁾、本態性高血圧と比較して加重型妊娠高血圧や早産、早期胎盤剝離、胎児死亡などの周産期合併症を起こすリスクが高いことが知られている¹⁷⁾。FMDによる腎血管性高血圧合併妊婦に関する報告自体は乏しいが、実際、血圧コントロールがつかず人工妊娠中絶を余儀なくされたり、子宮内胎児死亡に至る例もいくつか散見される^{18,19)}。

FMD の確定診断および治療には血管造影検査, PTRA が有効とされているが, 妊娠中の被曝は胎児へのさまざまな影響が危惧される。放射線曝露量を 50 mGy 以下に制限しできる限り胎児への悪影響を最小限にすることで, 血管狭窄解除による血圧適正化による有用性が勝り, 早産などの合併症のリスクを減らすという報告もあるが²⁰⁾, 実際には症例により被曝量が一定しないこと, 造影剤の胎児への影響も不明であることから, 必ずしも安全とはいえず, 家族の承諾が得られず実施困難な場合も多い。

したがって, 妊娠可能年齢に好発する FMD は, 妊娠後の診断や治療に難渋する可能性があること, 重症高血圧を伴った場合周産期合併症のリスクが高いことから, できることならば妊娠前に診断し, 可能な限り早期に血管形成術, 場合によっては腎摘出術などの治療計画を立てる必要があると考える。

結 語

今回, 妊娠を希望する若年女性の FMD による腎血管性高血圧に対し, 罹患腎の摘出が血圧コントロールに有効であった 1 例を経験した。高度な萎縮腎, 無機能腎で, PTRA などの血行再建術による腎機能回復, 血圧改善が見込めない場合は, 罹患腎摘出は有効と考えられる。ただし, 術後の腎機能悪化や, FMD の対側腎動脈への発症のリスクなどを理解し, 慎重な術後のモニタリングが重要である。FMD は, 妊娠適齢期の若年女性に好発し, 妊娠中の重症高血圧のリスクとなり, さまざまな周産期合併症が報告されているため, 妊娠前の早期の診断, 治療が望ましい。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

- Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, et al. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007 ; 2 : 28.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 431-442 .
- Gray BH, Young JR, Olin JW. Miscellaneous arterial diseases. In : Young JR, Olin JW, Bartholomew JR (eds). *Peripheral vascular diseases*. St. Louis : Mosby-Yearbook, 1996 : 425-440.
- Kincaid OW, Davis GD, Hallermann FJ, Hunt JC. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries. Arteriographic features, classification, and observations on natural history of the disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968 : 104 : 271-282.
- Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1862-1871.
- Yang YK, Zhang Y, et al. Clinical characteristics and treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with percutaneous transluminal angioplasty. *Clin Res Cardiol* 2016 ; 105 : 930-937.
- Davis MG, Saad WE, et al. The long-term outcome of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008 ; 48 (4) : 865-871.
- 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告). 脳血管障害, 腎機能障害, 末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン, 2008 : 1564-1565. URL : http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_hori_h.pdf
- Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia, a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010 ; 56 : 525-532.
- Whitehouse WM, et al. Chronic total renal artery occlusion. Effects of treatment on secondary hypertension and renal function. *Surgery* 1981 ; 89 : 753.
- Ramsay AG, et al. Renal function recovery 47 days after renal artery occlusion. *Am J Nephrol* 1983 ; 3 : 325.
- Kaplan NM. *Clinical hypertension*, 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002 : 38.
- Kimura G, et al. Glomerular hypertension in renovascular hypertensive patients. *Kidney Int* 1991 ; 39 : 966.
- Chrysant SG, et al. Treatment of hypertension in patients with renal artery stenosis due to fibromuscular dysplasia. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014 ; 4(1) : 36-43.
- Kane GC, et al. Revisiting the role of nephrectomy for advances renovascular disease. *Am J Med* 2003 ; 114 : 729-735.
- Le TT, Haskal ZJ, Holland GA, et al. Endovascular stent placement and magnetic resonance angiography for management of hypertension and renal artery occlusion during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 822-825.
- Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WN, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension : a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012 ; 206 (2) : 134, e1-8.
- Shigeyuki A, et al. A case of fibromuscular dysplasia revealed by the emergence of severe hypertension in the early phase of pregnancy. *Jpn Nephrol* 2009 ; 51 : 496-501.
- Thorsteinsdottir B, et al. Adverse outcome of renovascular hypertension during pregnancy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 ; 2(11) : 651-656.
- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion : guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Number 299, September 2004 (replaces No.158, September 1995). *Obstet Gynecol* 2004 ; 104 : 647-651.