

# 6

## 腎動脈狭窄症

### CQ 1

### 腎動脈狭窄症診断のための検査は何が推奨されるか？

- CKD の腎動脈狭窄症のスクリーニングには、腎動脈超音波ドプラ法、MR アンジオグラフィ (MRA) もしくは CT 血管造影を推奨する。
- 臨床所見や非侵襲的検査で確定診断に至らず、経皮的血管形成術の適応を検討する場合には、大動脈造影あるいは選択的腎動脈造影を推奨する。

### 背景・目的

腎動脈狭窄症に基づく腎血管性高血圧は、全高血圧患者の1%を占め、冠動脈疾患や脳血管疾患の剖検例では約10%に存在するとされる高頻度な疾患である。腎動脈狭窄から腎虚血を生じ虚血性腎症に至る例も多く、またCVDの合併も多いことが知られている。しかし日常診療では見逃されることも多く、治療抵抗性やRA系阻害薬での腎機能増悪の結果、診断に至ることも多い。適切な腎動脈狭窄症診断のための検査は何か、検索を行った。

### 解説

#### 1. 腎動脈超音波ドプラ法

腎動脈超音波ドプラ法は腎動脈造影と比較して、腎動脈狭窄の診断に対する感度は84~98%、特異度は62~99%とされている<sup>a)</sup>。メタ解析ではCT血管造影およびガドリニウム造影MRA、単純MRAと比較するとROCによるAUCで劣るが<sup>1)</sup>、その非侵襲性と低コストから有用性は高い<sup>2)</sup>。特にpeak systolic velocityを指標とすると、感度85%、特異度92%と高い精度が得られる<sup>3)</sup>。腎動脈超音波ドプラ法から得られる腎区域動脈の血流抵抗指数resistive

indexに関しては0.8以上の場合、腎血管形成術を行っても降圧や腎機能保護効果が得られないとの報告<sup>4)</sup>と0.8以上でも有益であるとの報告がある<sup>5)</sup>。また、resistive indexは将来的な腎病理組織像と有意に相関するとの報告もある<sup>6)</sup>。しかしながら、超音波法は、技術取得に時間を要し、評価が検者の技術力に影響されやすいという欠点がある。肥満や腸管ガスにより腎動脈の描出が困難であったり、20~30%の症例で認められる片側の腎動脈が2本以上ある亜型の場合、診断の精度が劣るなど、限界も踏まえねばならない<sup>7)</sup>。診断のためには、患者背景を加味したうえで、検査手技に習熟した者が行う必要がある。

#### 2. MRAとCT血管造影

ガドリニウム造影MRAは腎動脈造影と比較して、その感度は90~100%、特異度は76~94%であり<sup>a)</sup>、スクリーニングとして信頼性が高い<sup>1)</sup>。単純MRAは感度、特異度とも低下するが、eGFR 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満のCKDではnephrogenic systemic fibrosis(NSF)の危険性からガドリニウムの使用を避ける<sup>b)</sup>。ただし、単純MRAは、造影MRと同等の検出力があるとの報告もある<sup>8)</sup>。CT血管造影の感度は59~96%、特異度は82~99%だが、multidetector

CT を使用すると、腎動脈の詳細な情報が短時間で得られ、さらに感度は 91~92%、特異度は 99% まで向上する<sup>1,a)</sup>。以上より MRA と CT 血管造影は、検査手技でのばらつきが少なく、多くの病院で備わっている検査機器であり、汎用性は高い。ただしヨード造影剤使用のリスクと放射線被曝などが問題点となる<sup>c)</sup>。

臨床所見や非侵襲的検査によって確定診断に至らず経皮的血管形成術の適応が検討される場合は、カテーテルを用いた大動脈造影、あるいは左右の選択的腎動脈造影が推奨される<sup>9)</sup>。

### 3. 造影検査の利点と欠点

腎動脈超音波ドプラ法が可能な場合、まず施行を検討する。腎動脈超音波ドプラ法が施行し得ない場合もしくは施行しても結論が得られない場合は、個々の患者に応じて他の画像診断を検討する。適応や注意点については本ガイドライン第 21 章や、CKD におけるガドリニウム造影剤とヨード造影剤使用に関する指針に示されている<sup>b, c)</sup>。

本疾患の診断は疑うことがまず第一であり、高血圧の病歴や治療抵抗性、腹部血管雑音の聴取などから積極的検査オーダーを行うことが重要である。

### 文献検索

検索は PubMed (キーワード: renal artery stenosis, diagnosis, test, Doppler, MRA, CT, angiography) にて、2011 年 7 月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

### 参考にした二次資料

- a. Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; Society for Vascular Nursing ; Trans-Atlantic Inter-Society Consensus ; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006 ; 113 : e463-654.
- b. 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン第 2 版, NSF とガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会 (日本医学放射線学会・日本腎臓学会), 2009 年 9 月 2 日改訂.
- c. 日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会 共同編集, 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012, 東京: 東京医学社, 2012.

### 参考文献

1. Vasbinder GB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 401-11. (レベル 4)
2. Olin JW, et al. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 833-8. (レベル 4)
3. Williams GJ, et al. *Am J Roentgenol* 2007 ; 188 : 798-811. (レベル 4)
4. Radermacher J, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 410-7. (レベル 4)
5. Zeller T, et al. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003 ; 58 : 510-5. (レベル 4)
6. Ikee R, et al. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 603-9. (レベル 4)
7. Ng YY, et al. *J Chin Med Assoc* 2010 ; 73 : 300-7. (レベル 4)
8. Khoo MM, et al. *Eur Radiol* 2011 ; 21 : 1470-6. (レベル 4)
9. Vasbinder GB, et al. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : 674-82. (レベル 3)

## CQ 2

## 腎動脈狭窄症を伴うCKDに降圧療法は推奨されるか？

**推奨グレード A** 高血圧を伴う腎動脈狭窄症において、腎機能障害の進行を抑制するため、降圧療法を推奨する。

## 背景・目的

腎動脈狭窄症に対する治療方針は、内科的な降圧療法、スタチンなどによる動脈硬化抑制、抗血小板療法と、カテーテルやステントを用いた経皮的腎血管形成術から成る。治療の中心であり広く一般にも行われている降圧療法は、腎動脈狭窄症の加療として有効か検証を行った。

## 解説

## 1. 高血圧を伴う腎動脈狭窄症に対する降圧療法

腎動脈狭窄症に対する大規模な臨床試験は、内科的降圧療法を基礎として経皮的腎血管形成術の有無を比較するものが中心である。降圧療法群と非降圧療法群の経過を比較した大規模臨床試験は存在しない。今後も、以下で述べる降圧療法の有効性に基づく倫理的観点から、非降圧療法群を対照とした臨床試験が行われる可能性は極めて低い。

高血圧を伴うCKD一般に関し、適切な降圧療法が有効であることには異論はない。米国の公的医療保険制度のデータ(66歳以上の対象者1,600万人余り)を解析した報告では、動脈硬化性腎動脈狭窄症全患者に対する死亡率のハザード比は1992年2.25に対し、2004年1.66と大きく低下しており、より早期から降圧療法を中心とする効果的な治療が行われるようになったためであろうと説明されている<sup>1)</sup>。

## 2. 降圧薬の選択

現在までに評価されてきた薬剤は、RA系阻害薬、Ca拮抗薬、利尿薬および $\beta$ 遮断薬である。どの薬剤がより秀でているかを検証したRCTは存在しない。ACE阻害薬は、保健行政のデータベースのコホー

ト解析<sup>2)</sup>、降圧療法単独と経皮的腎血管形成術併用を比較したコホート解析にて、致死率や心血管イベントを減少させるとの報告がある<sup>3)</sup>。しかし両側性腎動脈狭窄症においてはACE阻害薬の使用が腎機能障害を増悪させるとの報告もあり<sup>4)</sup>、両側性腎動脈狭窄症への使用は原則禁忌となっている<sup>5)</sup>。作用機序からも片側性腎動脈狭窄症に対するRA系阻害薬の使用は利点があると考えられるが、少量より投与を開始し、過剰な降圧、高カリウム血症、血清Cr上昇などに注意しつつ、用量調節をしなければならない。Ca拮抗薬、利尿薬および $\beta$ 遮断薬に関しても、降圧療法単独と経皮的腎血管形成術併用を比較したRCTにおいては、一定の有効性と安全性が認められている<sup>a,b,d)</sup>(本章CQ3参考文献参照)。

現在米国で進行している過去最大規模のCORAL試験では、最適降圧療法としてARBを第一選択薬として用い、ARB不耐性の場合にACE阻害薬を使用している。RA系阻害薬の使用で著明なGFRの低下が認められれば、他の薬剤へ変更される。RA系阻害薬単独で良好なコントロールが得られない場合、血清Cr 2 mg/dL未満でサイアザイド系利尿薬を、血清Cr 2 mg/dL以上でループ利尿薬を追加している。Ca拮抗薬、 $\alpha$ 遮断薬、 $\beta$ 遮断薬および他の血管拡張薬は第三選択薬とされており、目標達成まで適宜降圧薬を増量する設計である<sup>5,6)</sup>。

## 文献検索

検索はPubMed(キーワード: renal artery stenosis, renal artery disease, atherosclerosis, therapy, drug)にて、2011年7月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本CQに関する論文を選択した。

## ■ 参考にした二次資料

a. Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; Society for Vascular Nursing ; Trans-Atlantic Inter-Society Consensus ; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006 ; 113 : e463-654.

- b. Dworkin LD. Controversial treatment of atherosclerosis renal vascular disease. The cardiovascular outcomes in renal atherosclerosis lesions trial. *Hypertension* 2006 ; 48 : 350-6.
- c. 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, 東京, 2009.
- d. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005-2008 年度合同研究班報告)末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン. *Circ J* 2009 ; 73(Suppl Ⅲ) : 1589-91.

## ■ 参考文献

1. Kalra PA, et al. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 37-43.(レベル 4)
2. Hackam DG, et al. *Am Heart J* 2008 ; 156 : 549-55.(レベル 4)
3. Losito A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1604-9.(レベル 4)
4. van de Ven PJ, et al. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 986-93.(レベル 4)
5. Cooper CJ, et al. *Am Heart J* 2006 ; 152 : 59-66.(レベル 2)

## CQ 3

# 経皮的腎血管形成術を降圧療法に併用することは、腎動脈狭窄症を伴う CKD に推奨されるか？

**推奨グレード C1** 経皮的腎血管形成術を降圧療法に併用することは、腎動脈狭窄症を伴う CKD に考慮してもよい。

## 背景・目的

腎動脈狭窄症に基づく腎血管性高血圧および虚血性腎症に対し、降圧療法が推奨される。近年、カテーテル技術の進歩に伴い、経皮的なバルーンによる血管拡張やステント留置などの治療が、腎動脈にも汎用されている。経皮的腎血管形成術を降圧療法に加えることの有用性を検討した。

## 解説

経皮的腎血管形成術を降圧療法に併用することは、降圧自体が容易になる利点や心不全抑制の利点と合併症発症の可能性の欠点を総合的に判断することにより、腎動脈狭窄症を伴う CKD に考慮してもよく、推奨グレードは C1 とする。具体的には、AHA と日本循環器学会のガイドラインで推奨されている、(I) 血行動態学的に有意な腎動脈狭窄症を有し、①利尿薬を含む 3 種類以上の降圧薬を使用しても目標の降圧を得られない治療抵抗性高血圧、②

増悪する高血圧、③悪性高血圧、④原因不明の片側萎縮腎を伴う高血圧、⑤突然発症した原因不明の肺水腫、⑥繰り返す心不全、⑦不安定狭心症、を有する患者、また、(II) 両側の腎動脈狭窄症、(III) 機能している単腎の腎動脈狭窄症を伴う進行性慢性腎疾患患者などに関し、経皮的腎血管形成術施行の適応を考慮してもよい<sup>a,d)</sup>。

### 1. 経皮的腎血管形成術の有用性

現在までの試験では、経皮的腎血管形成術の併用は明らかな有用性を認めていない。

複数の前向き試験やメタ解析において、経皮的腎血管形成術が降圧効果をもつことは明らかであり、腎機能保護効果や生命予後改善に関しても、一定の効果を認めている。しかし現在までの知見において、降圧療法単独に比して、降圧療法に加えて経皮的腎血管形成術を施行することの有益性は、両側性腎動脈狭窄症に対する降圧の利点を除き、認められない。降圧療法単独を上回る予後改善は明らかでは



なく、少ないながら経皮的腎血管形成術施行に伴う重篤な合併症を生じさせている。

1998～2000年にかけて行われた3件の小規模なRCTで降圧療法単独治療と経皮的腎血管形成術併用の比較が行われ、降圧および腎機能障害の進行抑制効果はほぼ同等であった<sup>1~4)</sup>。しかし、これらの試験では、降圧療法単独でも重症難治例では経皮的腎血管拡張術併用へのクロスオーバーが行われており、厳密な比較は困難である。それらの試験をもとに2000～2003年にかけて報告されたメタ解析、システマティックレビューでは、降圧療法単独と経皮的腎血管形成術併用では、後者が降圧、特に両側腎動脈狭窄症患者の降圧に若干優れているが、腎機能障害の進行抑制、CVDの合併予防および死亡率に関しては、両群間に有意差を認めなかった<sup>5,6)</sup>。

## 2. 臨床研究の問題点

2009年に降圧療法単独と経皮的腎血管形成術併用を比較した2つのRCT(STAR試験, ASTRAL試験)が報告された。特に、ASTRAL試験は806症例とこれまでの試験でも最大規模の症例を集め、平均2.6年間、最長5年の観察が行われた試験で注目を集めた。両者ともに降圧療法においてはRA系阻害薬も使用され、経皮的腎血管形成術にはステント治療も行われており、現在の標準的な治療の状況を反映している。結果はいずれも、降圧、腎機能予後、CVDの合併予防に関して、経皮的腎血管形成術併用に更なる抑制効果は認められないという結果であった<sup>7~9)</sup>。

しかしながら、STAR試験およびASTRAL試験を含む現在までの臨床研究には、降圧療法単独割り付け後のクロスオーバーによる経皮的腎血管形成術施行の評価困難が存在する。また、経皮的腎血管形成術の適応基準の曖昧さ、つまり適応上問題のある症例が含まれている可能性がある。また逆に急速な腎機能悪化例や急性肺水腫をきたしている例など、治療が有益であった症例の評価も困難である。

## 3. 降圧療法と経皮的腎血管形成術の併用

以上より経皮的腎血管形成術は、積極的にCKD進展を抑制するとは言い難いが、降圧自体を容易に

する利点や心不全抑制の利点は評価されるべきである。ワーキンググループ内での合議により、降圧療法に併用することをグレードC1で推奨することとした。

現在、米国で難治性動脈硬化性腎動脈狭窄症1,080例を対象とした大規模臨床試験CORAL試験が進行している。本試験は80%以上の狭窄もしくは60%以上の狭窄に20 mmHg以上の圧較差をもち、降圧薬2剤以上の内服でも155 mmHg以上の収縮期血圧の治療抵抗性を伴う患者を対象としており、症例の選択バイアスが少なくなる設計が図られている。さらに全例ステント留置し、末梢保護デバイスを原則使用するなど、最新の手技・デバイスが使われているため新たな方向性が見えてくると思われる<sup>b,10)</sup>。

## 文献検索

検索はPubMed(キーワード: renal artery stenosis, renal artery disease, atherosclerosis, therapy, revascularization)にて、2011年7月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本CQに関する論文を選択した。

## 参考にした二次資料

- a. Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; Society for Vascular Nursing ; Trans-Atlantic Inter-Society Consensus ; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006 ; 113 : e463-654.
- b. Dworkin LD. Controversial treatment of atherosclerosis renal vascular disease. The cardiovascular outcomes in renal atherosclerosis lesions trial. *Hypertension* 2006 ; 48 : 350-6.
- c. 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会, 東京, 2009.
- d. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005-2008年度合同研究班報告)末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン *Circ J* 2009 ; 73(Suppl Ⅲ) : 1589-91.

## ■ 参考文献

1. Plouin PF, et al. Hypertension 1998 ; 31 : 823-9.(レベル 2)  
EMMA 試験
2. Webster J, et al. J Hum Hypertens 1998 ; 12 : 329-35.(レベル 2)  
SNRASCg 試験
3. van Jaarsveld BC, et al. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1007-14.(レベル 2)  
DRASTIC 試験
4. Ives NJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 298-304.(レベル 1)
5. Losito A, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 1604-9.(レベル 4)
6. Balk E, et al. Ann Intern Med 2006 ; 145 : 901-12.(レベル 4)
7. Bax L, et al. Ann Intern Med 2009 ; 150 : 840-8.(レベル 2)  
STAR 試験
8. The ASTRAL Investigators. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1953-62.(レベル 2)  
ASTRAL 試験
9. Ronden RA, et al. J Hypertens 2010 ; 28 : 2370-7.(レベル 1)
10. Cooper CJ, et al. Am Heart J 2006 ; 152 : 59-66.(レベル 2)  
CORAL 試験