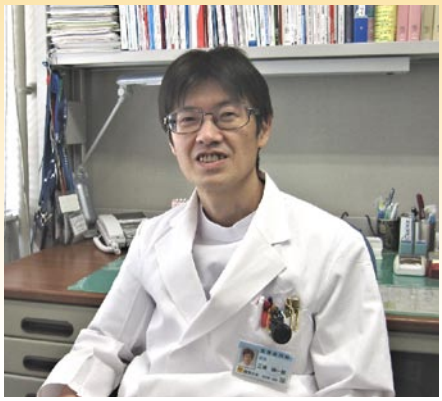
NPO法人 臨床応用科学
Clinical and Applied Science

Vascular Street

治療抵抗性高血圧症患者の新たな治療の紹介
～腎動脈内高周波焼灼術～

カテーテルで高血圧を治療する



【聞き手】
福岡大学医学部　心臓・血管内科学
主任教授　朔　啓二郎　先生

【話し手】
福岡大学病院　循環器内科
診療教授　三浦　伸一郎　先生

はじめに

最近の降圧療法では、多くの配合錠が発売され、降圧目標値まで到達する患者が多くはなってきたが、依然として治療抵抗性の高血圧患者が存在する。治療抵抗性高血圧患者では、多臓器障害を合併している頻度が高く、予後も悪い。最近、世界的に治療抵抗性高血圧患者カテーテルによる腎動脈内高周波焼灼術（腎交感神経アブレーション）が実施され有効で安全な降圧療法として注目されている。福岡大学病院循環器内科においても、新医療技術として臨床研究審査委員会の承諾を得て、腎動脈内高周波焼灼術が可能となった。そこで、三浦伸一郎先生に治療抵抗性高血圧症の治療法およびこの腎動脈内高周波焼灼術の将来展望について伺った。

朔　治療抵抗性高血圧症とはどのような患者のことをいうのでしょうか。

三浦　高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）では、利尿薬を含む3剤以上の降圧薬を服用しても血圧のコントロールが目標値に到達していない場合をいいます（表1）。したがって、診察室血圧が若年者・中年者では130/85 mmHg未満、高齢者では140/90 mmHg未満、糖尿病や慢性腎臓病合併者では130/80 mmHg未満へ達しない場合です（表2）。また、治療抵抗性高血圧の頻度は、本邦のJ-HOME研究では13%と報告されています。

治療抵抗性高血圧症（定義）
生活習慣の修正および利尿薬を含む3剤以上の降圧薬を服用しても血圧のコントロールが目標値に到達していない場合
（JSH2009より）

表1

NPO法人 臨床応用科学
Clinical and Applied Science

降圧目標	
若年者、中年者	130/85 mmHg未満
高齢者	140/90 mmHg未満
糖尿病、慢性腎臓病	130/80 mmHg未満
心筋梗塞後患者	
脳血管障害患者	140/90 mmHg未満

（JSH2009より）

表2

朔　治療抵抗性となる患者はどのような場合でしょうか。

三浦　JSH2009では、表3に示すように高血圧治療におけるコントロール不良と治療抵抗性の要因として、血圧測定上の問題、白衣高血圧、生活習慣の問題、体液量過多など様々な原因が挙げられています。また、二次性高血圧が隠れている場合もあります。したがって、まず、日常診療において治療抵抗性高血圧の患者を診た場合、これらの要因が無いかを再確認する必要があります。

高血圧治療における治療抵抗性の要因	
血圧測定上の問題	小さすぎるカフの使用 偽性高血圧
白衣高血圧、白衣現象	
アドヒランスの不良	
生活習慣の問題	肥満の進行、過度の飲酒
睡眠時無呼吸症候群	
体液量過多	食塩摂取の過剰、利尿薬の使い方が適切でない、腎障害の進行
降圧薬と拮抗するあるいはそれ自体で血圧を上昇させうる薬物の併用や栄養補助食品の使用	
作用機序の類似した降圧薬の併用	
二次性高血圧	

（JSH2009より改変）

表3

朔　治療抵抗性高血圧に対する対応方法はあるのでしょうか。

三浦　前述した要因が無いことを確認した後、治療抵抗性高血圧に対してのぞむことになります。まず、降圧薬の整理をすることです。表4に従って、レニン・アンジオテンシン抑制薬やジヒドロピリジン系のカルシウムブロッカー（CCB）といった血管拡張薬を基本として、根本的に作用機序の異なるβ遮断薬で心拍数の抑制を計り、そこに利尿薬を加えるということです。これによって、JSH2009にも記載されているように3つの作用カテゴリー間のバランスをとります。さらに、薬剤の量を増加、1日の投与回数を1回から2回とします。また、他に、α遮断薬、αβ遮断薬やアルドステロン拮抗薬、中枢性の交感神経抑制薬を併用することになります。しかし、多剤併用療法のどの組み合わせがどのような患者に適しているかを明確に示した臨床研究はありません。したがって、個々の患者に合わせて実施することになります。

利尿薬を含む3剤で目標血圧に達しない場合の対応
3つの作用カテゴリー間のバランスを図る —血管拡張薬 —心拍数抑制薬 —利尿薬
増量または1日1回投与を2回に
アルドステロン拮抗薬の追加
適切な時期に高血圧専門医に相談
さらなるなる併用療法 αβ遮断薬、α遮断薬、利尿薬間の2剤併用、 中枢性交感神経抑制薬

（JSH2009より改変）

表4

朔　治療抵抗性高血圧に対する治療法として腎動脈内高周波焼灼術が注目されていますが、それはどのような治療法で、降圧効果は確実なのでしょうか。

三浦　オーストラリアのKrumらは、図1のように、腎動脈内高周波焼灼術は電極カテーテルを経皮的に腎動脈に挿入後、8Wまでの出力で2分までの高周波通電を数か所で行うことで持続的な降圧が得られることを50例の治療抵抗性の高血圧症患者で示しました（Lancet.　2009）（図2）。さらに、Krumらは106例の患者を従来の薬物治療群と腎動脈内高周波通電群の無作為に割り付けた介入試験において、6か月の降圧効果が高周波通電群で有意に大きいとの結果を報告しました（Lancet.

Editor:Keijiro Saku,MD,PhD,FACP,FACC

NPO法人 臨床応用科学
Clinical and Applied Science

2010）（図3）。腎の交感神経系は、求心性交感神経系と遠心性交感神経系があります（図4）。腎の求心性交感神経系は、腎実質の障害や虚血により刺激され中枢性の交感神経系を亢進し、その結果として腎の遠心性交感神経系や全身の交感神経を活性化します。また、腎の遠心性交感神経系の活性化はレニン分泌・ナトリウム再吸収を増強し腎血流量を低下させます。したがって、降圧の機序としては、治療を受けた患者の一部で腎交感神経活性が低下していることなどから、腎動脈壁に存在する交感神経線維の高周波通電による傷害による交感神経抑制効果であると推定されています。

朔　腎動脈内高周波焼灼術は降圧効果のみならず様々な効果が報告されてきていますね。腎動脈内高周波焼灼術によって降圧効果が期待されているのはもちろんですが、心不全患者の心機能改善、虚血性心疾患の予後改善、頻脈性不整脈の抑制、耐糖能異常の改善など様々な病態の改善等ですが、良い効果ばかりのようですが、有害事象の発生はどうなのでしょうか。

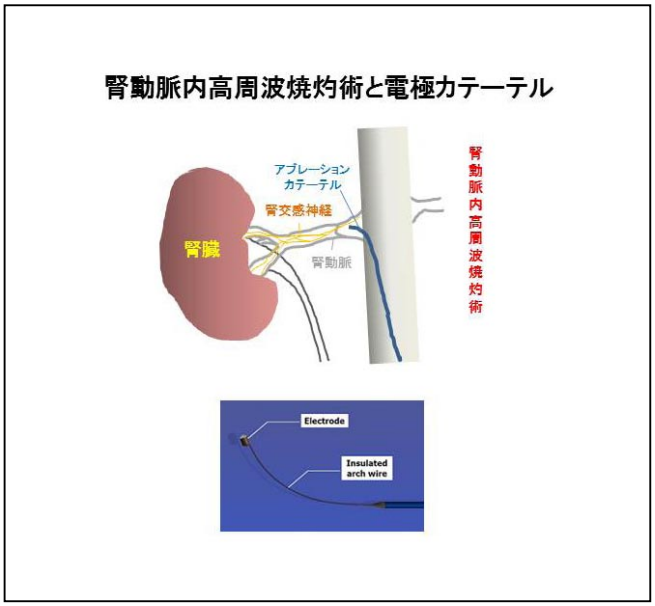


図1

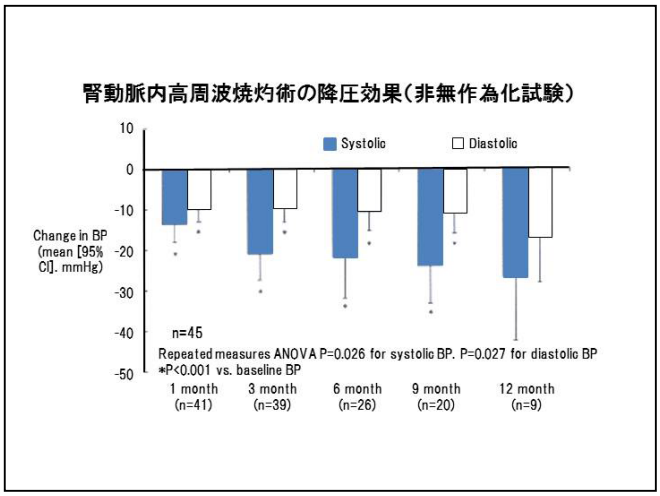


図2

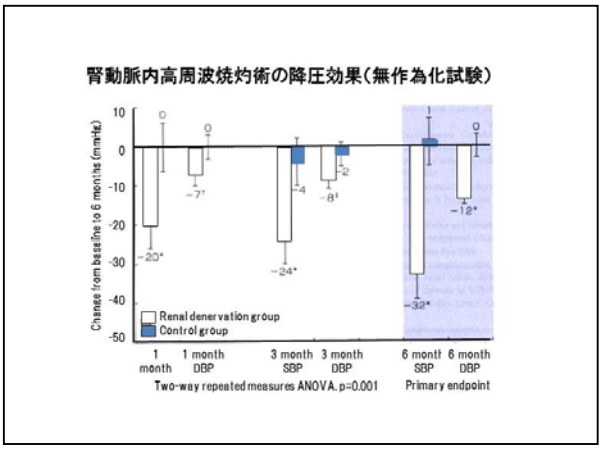


図3

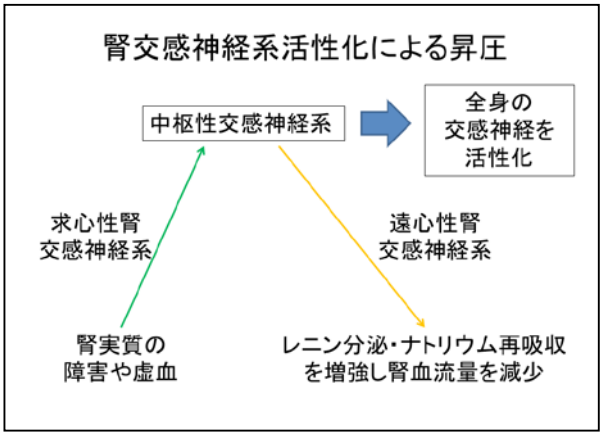


図4

NPO法人 臨床応用科学 Clinical and Applied Science

三浦　腎動脈解離、大腿動脈穿刺部仮性動脈瘤、また、腎機能障害や過剰な降圧、腎動脈狭窄などが考えられます。今までの報告からは何れの事象も重篤ではないようです。

朔　日本でも腎動脈内高周波焼灼術は施設を限定して幾つかの臨床研究が始まっています。私たちの施設でも、先に述べたように新医療技術として腎動脈内高周波焼灼術が可能となりました。どのような患者が適応ですか。

三浦　表5にあるように、1．20歳以上85歳以下の本態性高血圧患者、2．利尿剤を含め3剤以上の降圧薬処方中にもかかわらず、収縮期血圧が160mmHg 以上(糖尿病例：150mmHg 以上)、3．承諾書に署名していることです。また、除外基準が厳しく、特に、推定糸球体濾過率<45mL/min ではこの治療を受けることができません。したがって、適応者は厳格に決定する必要があります。そこで、私たちは、まず、腎動脈内高周波焼灼術に限らず、治療抵抗性高血圧症患者の治療法を広めるために、治療抵抗性高血圧専門外来を設置しました。お問い合わせは、福岡大学病院ハートセンター循環器内科外来へお願いします。受診日は火曜日午後１時より(要予約)です。

朔　日本でも腎動脈内高周波焼灼術は臨床研究として始まったばかりです。これから日本のデータを蓄積し、有用性と安全性を確認しなければなりません。また、長期的な効果、いわゆるイベント抑制につながるかも検討する必要があります。ぜひ、日本初のエビデンスへご協力いただき、適応患者または話だけでも聞きたい方がおられましたらご紹介いただきたいと思います。

当院における腎動脈内高周波焼灼術適格基準および除外基準

【適格基準】
1. 20歳以上85歳以下の本態性高血圧患者
2. 利尿剤を含め3剤以上の降圧薬処方中にもかかわらず、収縮期血圧が160mmHg以上（糖尿病例：150mmHg以上）
3. 被験者あるいは被験者の代諾者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、本学倫理審査委員会によって承認された承諾書に署名していること

【除外基準】
1. 腎動脈の解剖学的不適格（腎動脈狭窄、過去の腎動脈形成術、またはステント留置術、）片腎の複数動脈支配
2. 推定糸球体濾過率<45mL/min
3. 6か月以内の心筋梗塞、狭心症、脳血管障害
4. 1型糖尿病
5. 2次性高血圧患者
6. 明らかな出血性素因あるいは凝固障害を有する患者
7. 術前合併症によって余命が12ヶ月未満とされている患者
8. 現在、治験薬または他の医療機器の治験に参加している患者
9. 妊娠
10. その他、循環器内科医が当該試験の対象として不適当と判断した患者

表5

Editor:Keijiro Saku,MD,PhD,FACP,FACC