

中心血行動態と腎臓

— 透析医療への応用も含めて —

橋本潤一郎

宮城教育大学保健管理センター

key words : 中心血圧, 大動脈スティフネス, 大動脈血流, 慢性腎臓病, 透析医療

要 旨

中心大動脈の血圧は、透析患者の長期予後や健常者の腎機能低下を上腕血圧よりも的確に予測する。中心脈圧は高血圧患者のアルブミン尿や腎抵抗指数と関連し、腎障害の進行に伴って増大するため心脳血管疾患の原因となる。大動脈硬化に伴う大動脈逆流の増加は腎機能低下と関連する。降圧治療による中心血圧の低下は心血管病の予防に寄与すると推測され、透析管理における中心血行動態評価の有用性に関してさらなる検証が期待される。

はじめに

高血圧と腎臓病の間には密接な相互関連が存在する。高血圧は、慢性腎臓病 (CKD) の発症や進展を促進する最大の危険因子である。また降圧治療は、CKD や心血管疾患 (CVD) の発症・進展を抑制する最も有効な予防手段である。そのため血圧測定は、CKD の管理において必要不可欠なルーチン検査として汎用されている。

リバロッチ・コロトコフによるカフ聴診法の発明以来、血圧測定は一般に上腕動脈上で行われてきた。そのため、上腕血圧は全身血圧の代表とみなされることが少なくない。しかしながら実際には、血圧は動脈の部位によって異なり、特に大動脈と上腕動脈の間には大きな血圧差が存在しうる¹⁾。上腕動脈と比較して中心大動脈は硬化しやすく、上腕血圧と比較して大動脈

の血圧 (中心血圧) は動脈硬化の影響 (駆出波・反射波を介する作用) を受けやすい²⁾。また、全身動脈樹の幹を構成する中心大動脈の血行動態は、大動脈から分岐する主要動脈を介して灌流される標的臓器 (end organ) に大きな影響を及ぼす。

ごく最近まで、大動脈血行動態 (血圧および血流) の測定はもっぱら観血的方法に依存しており、その評価の対象となる疾患は限られていた。しかしながら近年、トノメトリ血圧計やデュプレックス超音波機器などが開発され、日常診療下で非侵襲的かつ簡便に中心血行動態を測定することが可能となり、その適用は拡大してきている。

本稿では自験例を中心に、中心血行動態の評価の臨床的意義について、主に CKD 管理の観点から概説する。

1 中心血圧の疫学

これまで、CKD を対象とした中心血圧と予後に関する複数の前向きコホート研究が実施されている。図 1 に、透析患者の長期予後を調べた Safar らによる研究結果を示す³⁾。180 人の患者を、中心大動脈の脈圧 (中心脈圧) または大動脈と上腕動脈の脈圧比 (脈圧増幅) によって 3 群に分類し、平均 52 カ月追跡したところ、これらの指標は心血管死亡を含む全死亡を有意に予測した。特記すべき点として、中心脈圧が有意な予後予測能を示した (1 SD [25 mmHg] 増加あたり補正ハザード比 : 1.4 [95% 信頼区間 1.1~1.8]) の

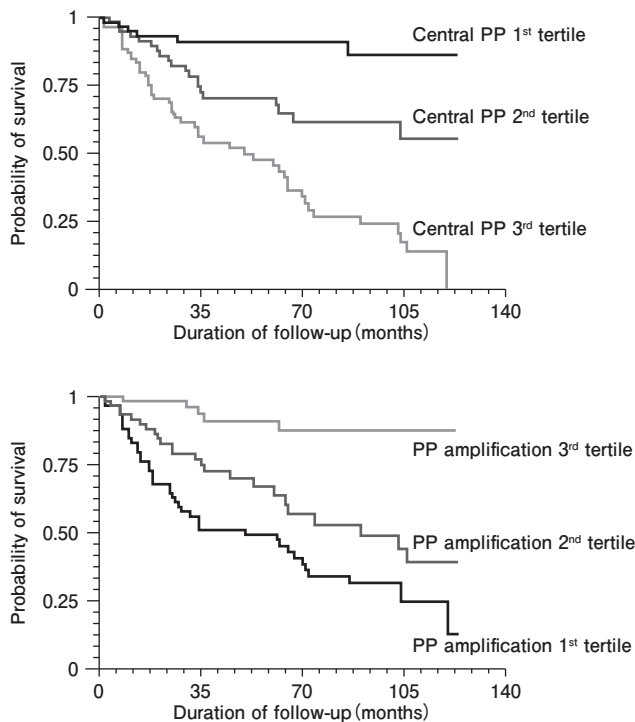


図1 中心脈圧（上段）または脈圧増幅（下段）のレベルにより3分位群に分類した末期腎不全（透析）患者における生存率
（文献3より引用）

に対して、上腕脈圧は有意な予測能を示さなかった（ハザード比：1.2 [0.9~1.5]）。また、脈圧増幅が16%増加するごとに全死亡のハザード比は0.5 [0.3~0.8]に減少することが示された。この結果は、透析患者の予後を規定する心血管系合併症の発症において、上腕血圧よりも中心血圧の上昇がリスクとなることを意味しており、中心血圧を指標とした降圧治療がその予後を改善する可能性を示唆する（後述）。

一方、CKDの進行に伴う透析導入率と中心血圧の関連に関する前向き研究も行われている。糸球体濾過率（GFR）の平均値が $32 \pm 16 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ を示すCKD患者180人を平均3.1年間追跡した研究において、41人の患者が末期腎不全のため透析導入に至った⁴⁾。末期腎不全への進展要因について多変量分析した結果、中心脈圧が他のリスクとは独立にその進展を予測し、中心脈圧が10 mmHg上昇するごとに末期腎不全の発症リスクが24%増加した。

また、末期腎不全によって腎移植手術を受けた患者の長期予後に及ぼす中心血圧の影響を検討した報告もみられる。平均推定GFR（eGFR）が $53 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ の腎移植患者を平均5年間追跡したVerbekeらの研究⁵⁾では、追跡期間中に512人中95人において心

血管イベントが発症した。年齢や性などで補正したCox回帰分析に基づけば、大動脈の脈波伝播速度（PWV）とともに、反射波による増大圧（augmented pressure）の上昇が独立したイベント発症リスクであったという（1 SD [8.6 mmHg] 上昇あたりの補正ハザード比：1.5 [95% 信頼区間 1.2~1.8]）。

さらに、腎機能が正常（ $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）な中国人地域コホート（3,153人）を対象として、腎機能の経年変化と中心血圧の関連を調べた研究が最近報告された⁶⁾。有意な腎機能低下は、①eGFRが基礎値から25%低下する場合、または、②1年間当たりのeGFR低下が $3 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ を超える場合と定義された。平均2.35年の追跡期間中において、全対象者のうち7.3%に①を、19.7%に②を認めた。中心血圧と上腕血圧はいずれも、他の交絡因子とは独立して腎機能低下を予測したが、両血圧を多変量モデルに同時投入すると、中心血圧のみが有意な予測能を示していた。この結果から、早期腎機能低下は上腕血圧よりも中心血圧と密接に関連することが推測された。

以上に述べた疫学的エビデンスを含めた過去の前向き研究の多くは、様々なCKDのステージにおいて、中心血圧が心血管疾患の発症や腎機能障害の進展と密接に関連することを示唆する。さらに加えて、中心血圧は上腕血圧に比較してより強い標的臓器障害の発症・進展要因となる可能性を示している。

2 中心血行動態の異常が腎障害を引き起こす病態機序

2-1 アルブミン尿

前述したように、中心血圧の上昇は腎障害を進展させるが、その根底に存在する病態メカニズムに関して、近年検討がなされてきている。

腎臓を灌流する腎動脈は腹部大動脈より分岐し、区域動脈、葉間動脈、弓状動脈、輸入細動脈を経て糸球体毛細管に至る。腎の血流量は心拍出量の20~25%を占めることから明らかなように、腎は生体の中で単位体積あたりの血流量が最も豊富な臓器といえる。この高血流特性は、腎臓の抵抗血管が相対的に拡張し、全体として末梢抵抗やインピーダンスが低いことに起因している。事実、微小穿刺法に基づいた基礎研究によれば、正常状態での糸球体毛細管内圧は約60/40 mmHgであり⁷⁾、他臓器の毛細管圧（通常約20 mmHg程度の定常圧）とは明らかに異なった、拍動性の高い

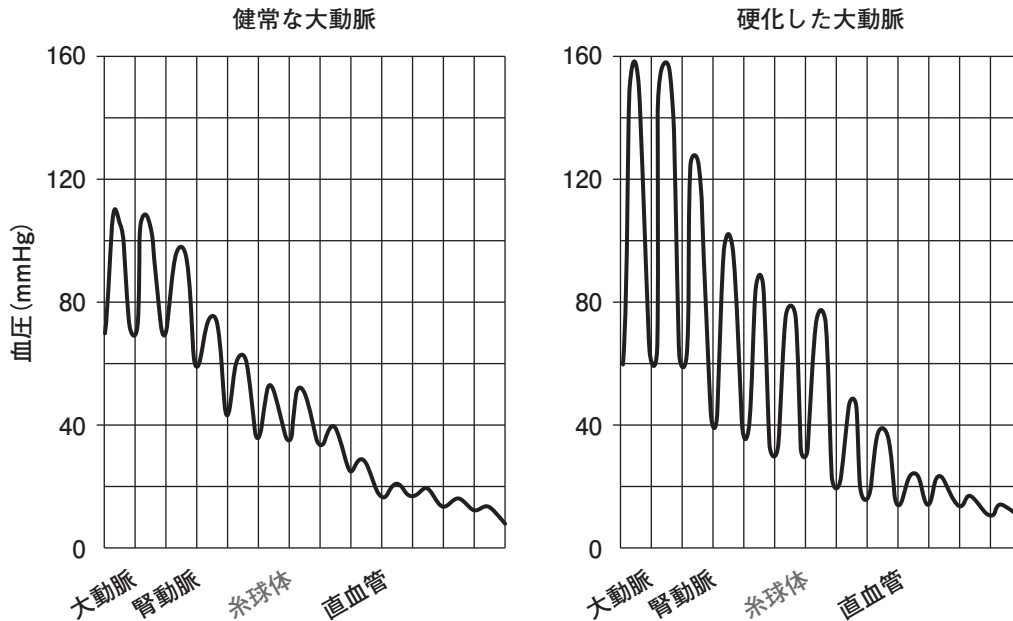


図2 中心大動脈から腎内微小血管にかけての拍動圧の変化（推定）
 左図は健常者，右図は大動脈硬化を伴う高血圧患者を示す。
 （文献1より引用）

血圧が脆弱な毛細血管壁にかかることが知られている（生理的には、この圧が尿の生成に重要である）。

図2¹⁾は、大動脈が健常な場合と硬化した場合の、大動脈から腎内微小血管にかけての拍動性血圧の変化を推定したものである。健常な状態では中心脈圧は小さく、輸入細動脈等を介して圧拍動はダンピングし糸球体内に至ると、血圧は（前述したように）60/40 mmHg程度に低下する。一方、大動脈が硬化すると中心脈圧は増大し、その拍動は腎内微小血管特有の低抵抗性のために深部まで伝わり、糸球体内の血圧拍動は増加する。その結果、脆弱な糸球体毛細管壁に強い拍動圧負荷がかかり、糸球体傷害^{注)}が誘発されるものと推測される¹⁾。

高血圧患者を対象に、糸球体傷害の指標であるアルブミン尿の規定因子を調べた臨床研究では、中心脈圧は他の交絡因子とは独立して尿中アルブミン・クレアチニン比を有意に予測した⁸⁾。中心脈圧 10 mmHg 上昇あたりのアルブミン尿出現の補正オッズ比は、2.1 倍（95% 信頼区間：1.3~3.3）であった。さらにこの研究⁸⁾では、腎動脈エコーによって評価される腎抵抗指数（resistive index; RI）についても検討され、腎 RI が中心脈圧および大動脈スティフネスと強い相関（それぞれ $r=0.62$ および $r=0.51$ ）を示すことが判明した。

腎 RI は、一般に腎内の末梢血管抵抗を反映するとされるが、その算出式（ $RI=1-\text{拡張末期最低流速}/$

収縮期最高流速）から明らかのように、実際には腎内血流の拍動を定量化した指標である^{8,9)}。したがって本研究の結果は、大動脈の血圧拍動（中心脈圧）が腎内の血流拍動（腎 RI）を直接的に規定することを示唆する。また本研究では、腎 RI が 0.1 増加するごとにアルブミン尿の陽性率が 5.4 倍に上昇していた。中心脈圧増大による腎血流拍動の増加は、糸球体内皮にかかる拍動性のせん断ストレスを増加させ、内皮傷害を惹起してアルブミン尿を出現させるものと考えられる。

注) 本稿では injury を「傷害」と記し、機能「障害」(dysfunction) と区別した。

2-2 GFR

GFR は、アルブミン尿とともに CKD の判定基準に用いられており、アルブミン尿とは異なる腎障害の指標である¹⁰⁾。すなわち、アルブミン尿が主に現在進行中の糸球体傷害を表すのに対して、GFR の低下は慢性・急性の糸球体傷害の結果としての腎機能障害のみならず、腎動脈血流の減少に起因する腎虚血等をも反映しうる。

最近、GFR を規定する因子として、大動脈血圧とともに中心血行動態の重要構成成分である大動脈血流（中心血流）に注目した検討が行われている。高血圧患者において、胸部下行大動脈の血流波形を記録すると、収縮期に腹部大動脈方向へ向かう順行性血流だけ

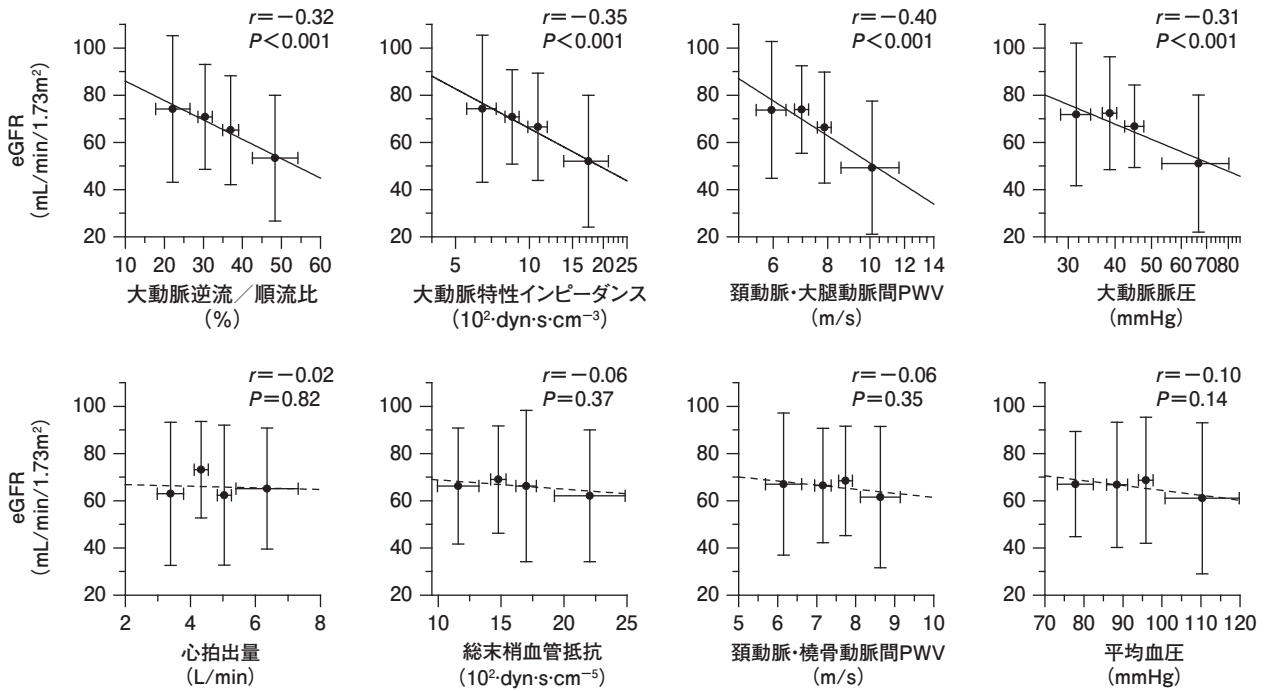


図3 様々な血行動態指標とeGFRの関係

■は血行動態指標四分位群の平均値、ヒゲはそのSD、直線は単回帰直線を表す。
(文献12より引用)

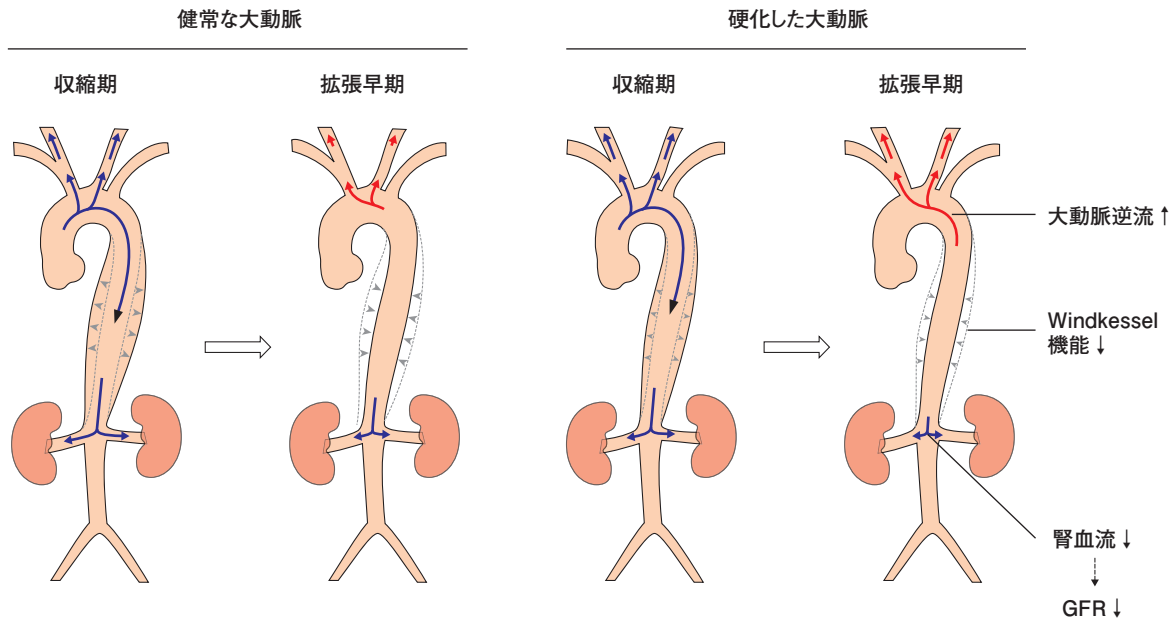


図4 収縮期および拡張早期における大動脈と腎動脈の推定血流パターン

健全な大動脈(左)または硬化した大動脈(右)を有する患者における大動脈順流および大動脈逆流の大きさをそれぞれ青矢印、赤矢印で示す。灰色矢印は胸部下行大動脈のウィンドケッセル(伸縮)機能を表す。
(文献12より引用)

でなく、拡張早期に大動脈弓方向へ向かう逆行性血流が認められる¹¹⁾。さらに、この拡張早期の逆流は、大動脈が硬化するほど増加することが知られている¹¹⁾。この大動脈拡張期逆流とeGFRの関係を調べた研究では、年齢や性、血圧などの交絡因子を調整した後も両

者の間に強い逆相関が認められた(図3)¹²⁾。中心脈圧や大動脈ステイフネスもeGFRと逆相関を示したが、これらの指標を考慮した場合でも、大動脈逆流はeGFRの独立した規定要因であった。さらに、大動脈の逆流が増加するほど、腎内(区域動脈)の拡張期・

収縮期血流が減少していた。

この研究結果から、加齢等に伴う大動脈硬化によるGFR低下の血行力学的機序として以下が考えられた(図4)^{12,13}。すなわち、①大動脈が硬化して胸部大動脈の逆流が増加すると、頸動脈や鎖骨下動脈への拡張期溢流(spillover)が増加するため、腹部大動脈方向への順流が減少し、②腎上部腹部大動脈から腎動脈内への血液流入が減少する結果、③腎血流量が低下し、GFRが低下する。

3 中心血行動態が心血管・脳血管疾患に与える影響

透析患者を含むCKD患者において、その予後を左右する心脳血管疾患の発症にも中心血圧は大きく関与する。心臓の直接的後負荷となる中心収縮期血圧の上昇や反射波の増大は、左室肥大を惹起し¹⁴、拡張機能障害や心不全の誘因となる¹⁵。一方、中心脈圧増大に伴う中心拡張期血圧の低下は、冠動脈血流を低下させ、心筋虚血を誘発する¹⁶。反射波による大動脈増大圧は、虚血性心疾患の有病率や重症度と相関する¹⁷。また近年注目されている心腎症候群の機序の一部には、心腎にとって共通のリスクである中心血圧の上昇が介在すると考えられる¹⁸。

ラクナ脳梗塞や白質病変など脳深部穿通枝領域の微小血管障害は、腎臓と同様の機序を介して、高い中心血圧が脳内の微小血管に伝播することによって生じると考えられる^{1,19,20}。また、皮質領域の大血管性脳梗塞の機序には、前述した大動脈の逆流によって剥離した大動脈壁の粥腫プラークが脳動脈内に運ばれ、逆行性脳塞栓を引き起こす可能性が指摘されている¹¹。特

にCKD患者においては、腎機能障害が進行するほど中心脈圧は増大(eGFRが10 ml/min/1.73 m²低下するごとに中心脈圧が約2.5 mmHg増大²¹)することが知られており、その結果、心・脳血管障害の危険性が高まると推測される。

4 中心血圧をマーカーとした降圧治療の有用性

心・脳・腎障害のリスクである中心血圧を低下させることが、予後の改善につながる可能性について、主に高血圧患者を対象とした検討がなされてきている。大規模無作為化比較試験であるCAFÉ研究²²では、アムロジピン治療群・アテノロール治療群間で上腕血圧は同等に低下したが、中心血圧の低下はアムロジピン群で有意に大きかった。母体研究であるASCOT研究²³では、アムロジピン群において心血管イベント率が有意に低かったことから、通常の上腕血圧測定では検出できない中心血圧の低下が心血管イベントの減少に寄与したものと推測されている。また自験例において、血管拡張性降圧薬によって反射波による大動脈増大圧を減じると左室肥大が退縮することが確認され^{24,25}、肥大退縮が心イベント抑制効果に結びつく可能性が考えられた。

一方、透析患者を対象として、中心血圧の低下による臓器障害・予後の改善について直接検討した研究は、筆者の知りうる限り未だ報告されていない。しかしながら、中心血圧と密接な関係にある大動脈スティフネスが予後に及ぼす影響について、降圧治療に伴う変化の観点から検討した報告が存在する(図5)²⁶。

透析患者150人を51±38カ月追跡し、その間の上

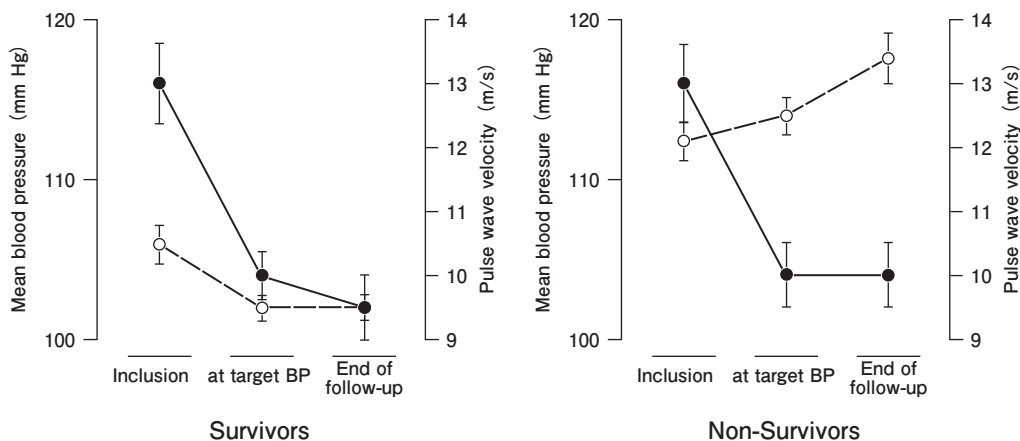


図5 透析療法下の生存者と非生存者における上腕平均血圧(●)ならびに大動脈脈波伝播速度(○)の研究登録時から追跡終了時までの変化
(文献26より引用)

腕平均血圧と大動脈 PWV の変化を調べたこの報告²⁶⁾では、生存者では降圧治療に伴って平均血圧と PWV が共に低下したが、非生存者では平均血圧のみ低下し PWV はむしろ上昇していた。この結果は、上腕血圧よりも中心血圧に対して強い影響を及ぼす大動脈 PWV を減少させることが透析患者の予後を良好させることを意味し、上腕血圧とは独立した中心血圧（とくに中心脈圧）の低下が予後を改善させる可能性を示唆する。

前述した Safar らによる観察研究（図 1）³⁾も考え合わせると、有効な降圧治療によって大動脈 PWV とともに中心脈圧を減少させることは、透析患者における心血管病の発症予防に寄与すると推測される。中心血圧を治療マーカーとした介入研究に基づくさらなる検証が必要である。

おわりに

透析診療を含む CKD 診療においては、腎のみならず心臓や脳を含めた広範な心血管系臓器への配慮が必要となる。中心大動脈の血行動態異常は全身臓器に有害な影響を及ぼし、一方その正常化は臓器障害の予防や予後の改善に貢献すると推測される。したがって、今後の CKD 管理において中心血行動態の評価を積極的に導入し、患者の動脈特性に応じた個別診療のためのガイドとして活用することが望まれる。

文 献

- 1) Hashimoto J : Central hemodynamics and target organ damage in hypertension. *Tohoku J Exp Med* 2014; 233 : 1-8.
- 2) Hashimoto J, Ito S : Some mechanical aspects of arterial aging : physiological overview based on pulse wave analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3 : 367-378.
- 3) Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. : Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39 : 735-738.
- 4) Briet M, Collin C, Karras A, et al. : Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 : 967-974.
- 5) Verbeke F, Marechal C, Van Laecke S, et al. : Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension* 2011; 58 : 833-838.
- 6) Fan F, Qi L, Jia J, et al. : Noninvasive central systolic blood pressure is more strongly related to kidney function decline than peripheral systolic blood pressure in a chinese community-based population. *Hypertension* 2016; 67 : 1166-1172.
- 7) Drummond MC, Deen WM : Analysis of pulsatile pressures and flows in glomerular filtration. *Am J Physiol* 1991; 261 : F409-419.
- 8) Hashimoto J, Ito S : Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics : pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension* 2011; 58 : 839-846.
- 9) O'Neill WC : Renal resistive index : a case of mistaken identity. *Hypertension* 2014; 64 : 915-917.
- 10) Levin A, Stevens PE : Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline : behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014; 85 : 49-61.
- 11) Hashimoto J, Ito S : Aortic stiffness determines diastolic blood flow reversal in the descending thoracic aorta : potential implication for retrograde embolic stroke in hypertension. *Hypertension* 2013; 62 : 542-549.
- 12) Hashimoto J, Ito S : Aortic blood flow reversal determines renal function : potential explanation for renal dysfunction caused by aortic stiffening in hypertension. *Hypertension* 2015; 66 : 61-67.
- 13) Hashimoto J, O'Rourke MF : Physical factors in arterial ageing. Michel JP, Beattie BL, Martin FC and Walston J (eds.). *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*, London : Oxford University Press, 2016. (In press)
- 14) Hashimoto J, Nichols WW, O'Rourke MF, et al. : Association between wasted pressure effort and left ventricular hypertrophy in hypertension: influence of arterial wave reflection. *Am J Hypertens* 2008; 21 : 329-333.
- 15) Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Jr., et al. : Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure : MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 : 2170-2177.
- 16) O'Rourke MF, Hashimoto J : Mechanical factors in arterial aging : a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 : 1-13.
- 17) Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. : Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109 : 184-189.
- 18) Hashimoto J, Ito S : Central pulse pressure links microalbuminuria with plasma B-type natriuretic peptide elevation : causal implication for cardiorenal syndrome in hypertension. *J Hypertens* 2014; 32 : 1665-1671.
- 19) Ochi N, Kohara K, Tabara Y, et al. : Association of central systolic blood pressure with intracerebral small vessel disease in Japanese. *Am J Hypertens* 2010; 23 : 889-894.
- 20) Shrestha I, Takahashi T, Nomura E, et al. : Association between central systolic blood pressure, white matter lesions in cerebral MRI and carotid atherosclerosis. *Hypertens Res* 2009; 32 : 869-874.
- 21) Townsend RR, Chirinos JA, Parsa A, et al. : Central pulse

- pressure in chronic kidney disease : a chronic renal insufficiency cohort ancillary study. *Hypertension* 2010; 56 : 518-524.
- 22) Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. : Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes : principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 : 1213-1225.
- 23) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. : Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 : 895-906.
- 24) Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF : Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens* 2007; 20 : 378-384.
- 25) Hashimoto J, Westerhof BE, Westerhof N, et al. : Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2008; 26 : 1017-1024.
- 26) Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. : Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103 : 987-992.