

特集：腎臓学この一年の進歩

腎と高血圧

Hypertension and kidney

阿部高明

Takaaki ABE

はじめに

2012 年は血圧と腎臓, CKD との関連性に関する臨床研究が本邦から多数出され, その密接な連関が明らかにされた。また, 腎除神経に関する話題が特に循環器科を中心に起きているが, 腎臓専門医はどのようにかかわっていくかという課題も生じた 1 年であった。

宮城良陵 CKD

末期腎不全 (ESKD) 患者数は年々増加し 2011 年には 387,893 人に達している¹⁾。

そこで CKD のどのような病態が心血管疾患 (CVD) に関連が強いのかを明らかにするため, 宮城良陵 (ごんりょう) CKD スタディが計画された。宮城県内 11 の腎臓関連外来を開設している医療機関の腎臓関連外来に通院中の患者 2,692 例が前向き観察研究に組み入れられた²⁾。12 カ月までの観察期間中に CVD イベント発生または死亡に至ったのは 69 例であり, その後 22.6±11.9 カ月までの間にさらに

増加し CVD イベント発生は 115 例, 死亡が 44 例となった。この結果を年齢, 性別, 心血管疾患または脳卒中の既往, 高脂血症, 糖尿病, 喫煙, ヘモグロビン, 蛋白尿, 収縮期血圧, レニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用, ステロイドの使用, eGFR を用いて多変量解析をすると, 腎炎・ネフローゼを原疾患とする CKD 群に比して, 高血圧 (ハザード比 3.33) や糖尿病 (ハザード比 5.93) を基礎疾患とする CKD 群では CVD イベント発生リスクが有意に高かった³⁾ (表)。したがって, 高血圧や糖尿病患者を CKD ステージ 3b まで至らせないように十分な包括的治療を行うという日常の基本が重要であることが再確認された。

一方, 欧米では CKD 患者は ESKD に至るよりも CVD イベントを発症することが多いとされており, また, CKD ステージの進展とともに死亡率が著明に増えることが明らかになってきて, CKD ステージ 2 で 19.5%, ステージ 3 で 24.3%, ステージ 4 で 45.7% とわが国に比べて非常に高い。なかでも心不全, 冠動脈疾患, 糖尿病, 貧血の合併は死亡例に高頻度に認められたが, その一方で高血圧との関連性は低かったとされている⁴⁾。

表 宮城良陵 CKD のイベント

CKD の原疾患	CVD	Stroke	Death	Univariate analysis		Multivariate analysis ^a	
				HR	95 % CI	HR	95 % CI
腎炎・ネフローゼ	11	4	10	1.00		1.00	
その他	12	12	9	3.17	1.78-5.62	2.22	1.22-4.05
高血圧	26	14	13	7.12	4.18-12.14	3.33	1.82-6.09
糖尿病	29	7	12	10.88	6.29-18.84	5.93	2.80-12.52

(文献 3 より引用)

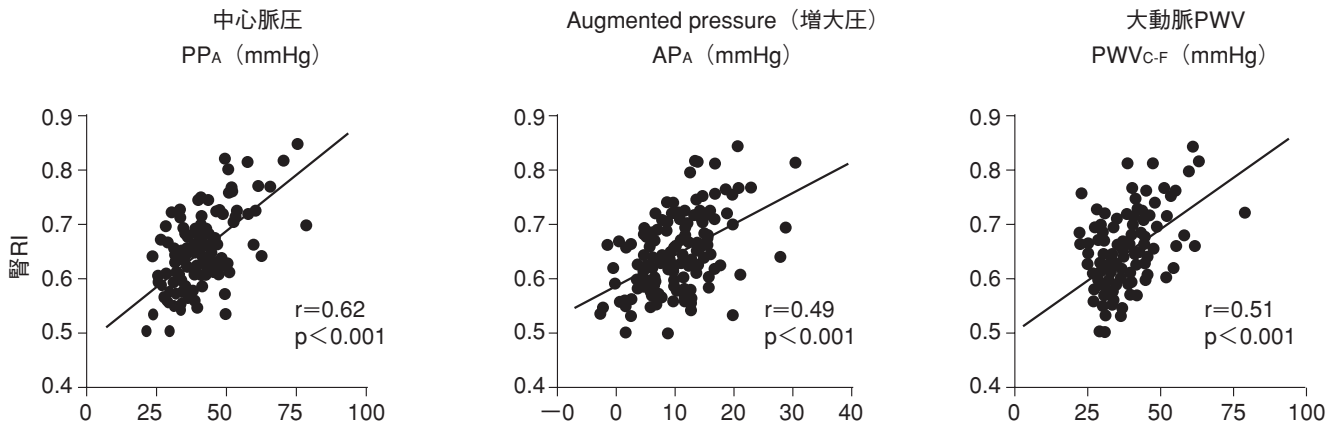


図 1 中心血圧と腎 RI の関係(文献 11 より引用)

今回の宮城長陵研究において、CKD ステージ 1~3 では 2,098 例中 8 例、ステージ 4 では 361 例中 41 例、ステージ 5 では 233 例中 143 例、合計 192 例が ESKD に至ったそのなかで CKD ステージ 3 のイベントは ESKD 2 例に対し CVD イベント 7、脳梗塞 1、死亡 6 例、CKD ステージ 4 のイベントは ESKD 8 例に対し CVD イベント 2、脳梗塞 1、死亡 2 例、ステージ 5 のイベントは ESKD 40 例に対し CVD イベント 0、脳梗塞 0、死亡 1 例であり、登録時の CKD ステージ 3 では確かに CVD イベントのほうが ESKD よりも多く発生しているものの、ステージ 4 以降では、ESKD に至った患者数が CVD イベント発生数を上回った。また、糖尿病や高血圧患者においては CVD の発生件数が腎炎・ネフローゼの群と比較して多いが、ESKD に至った患者数は腎炎・ネフローゼの群と同様に CVD イベント発生数を上回った³⁾。したがって、日本人の CKD 患者の背景が欧米人とかなり異なることが本研究からも示唆されるとともに、今後の更なる検討が期待される。

中心血圧と腎臓

腎臓は、心拍出量の 20~25%にあたる血流を受け取る臓器である。糸球体は濾過に必要な血圧と血流を維持するため、他器官における毛細血管とは大きく異なり、正常状態でも常に高い平均血圧と脈圧に曝されているが、常に糸球体内圧を 50 mmHg に保たなくてはならない⁵⁾。大動脈の硬化などによって中心血圧の拍動(中心脈圧)が増加すると腎の低抵抗性に従って、増加した拍動圧は腎動脈や小・細動脈を介して糸球体に達する。その結果糸球体の血管壁に過剰な拍動性の張力ストレスがかかり、糸球体の障害が生じると考えられてきた⁵⁾。

実際に、これまでの研究から微量アルブミンは IMT や随時血圧より baPWV と非常に強く相関しており、他の心血管リスクファクターとは独立していること⁶⁾や、顕性アルブミン尿のある高血圧患者ではアルブミン尿のない患者と比較して動脈の弾性が失われ augmentation index の増強は尿中アルブミン排泄と相関していることが示された⁷⁾。また、冠動脈疾患リスクを有する患者においてカテーテルを用いて実際に測定した上行大動脈圧(中心脈圧)は、末梢脈圧に比較して有意に顕性蛋白尿や血清クレアチニンと相関することが明らかにされた⁸⁾。

腎臓の血行動態に重要な役割を持つ血流に対しても中心血圧は直接的に関連することが次第に明らかになってきた。腎ドプラー血流波形から得られる抵抗指数(resistance index: RI)は蛋白尿と独立して腎予後を予測する指標として知られているが⁹⁾、281 例の CKD 患者の 4 年間のフォローアップ研究から、RI>0.7 を超えると event-free survival が極端に減ることから、RI が高いことが CKD の進展のリスクファクターであることが明らかにされた¹⁰⁾。

さらに最近の研究によって、腎 RI が中心血圧の拍動(中心脈圧)や大動脈 PWV に強く依存することが判明した。橋本らは高血圧患者 133 例の中心血圧と大動脈 PWV (PWV_{c-f})と腎血流量の指標となる resistance index (RI) の関係を検討した¹¹⁾。その結果、RI と中心脈圧(pulse pressure: PPA)、増大圧(augmented pressure: APA)、PWV_{c-f}の間にはいずれも強い相関が認められ(図 1)、さらに、RI が 0.1 上昇するごとにアルブミン尿を呈するリスクの補正オッズ比は 5.4 倍に上昇することを明らかにした¹¹⁾。また Briet ら¹²⁾は、CKD 患者を平均 3.1 年間追跡し、中心血圧が ESKD に移行する危険性を有意かつ独立に予測することを報告しており、Taal らは CKD ステージ 4~5 患者では、中

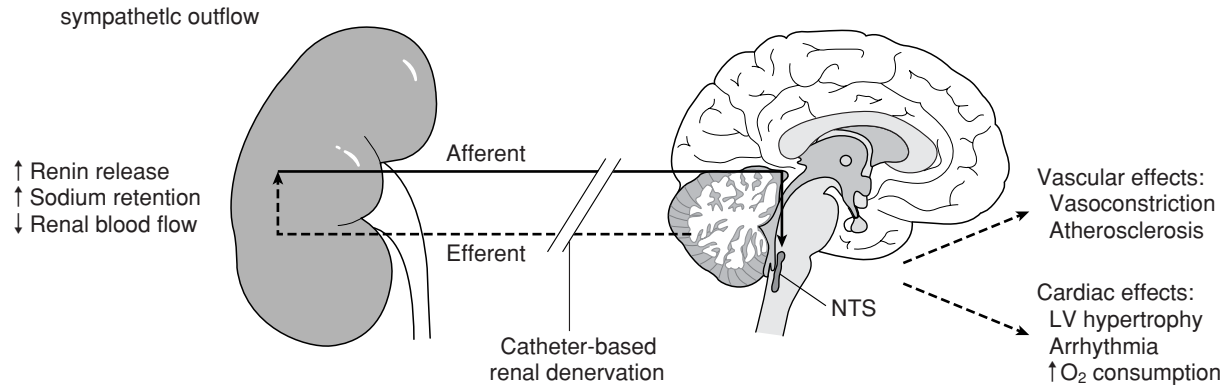


図 2 腎の求心性・遠心性神経支配(文献 28 より引用)

心血圧の AI が中央値を超えていた患者と中央値以下であった患者では透析に至るまでの時間が 17.5 倍も高いことを明らかにしている¹³⁾ことから、中心血圧の上昇は腎機能の独立した増悪因子として働き、腎障害進展を予測する重要な因子であると考えられ、今後の臨床現場への応用が期待される。

腎臓交感神経

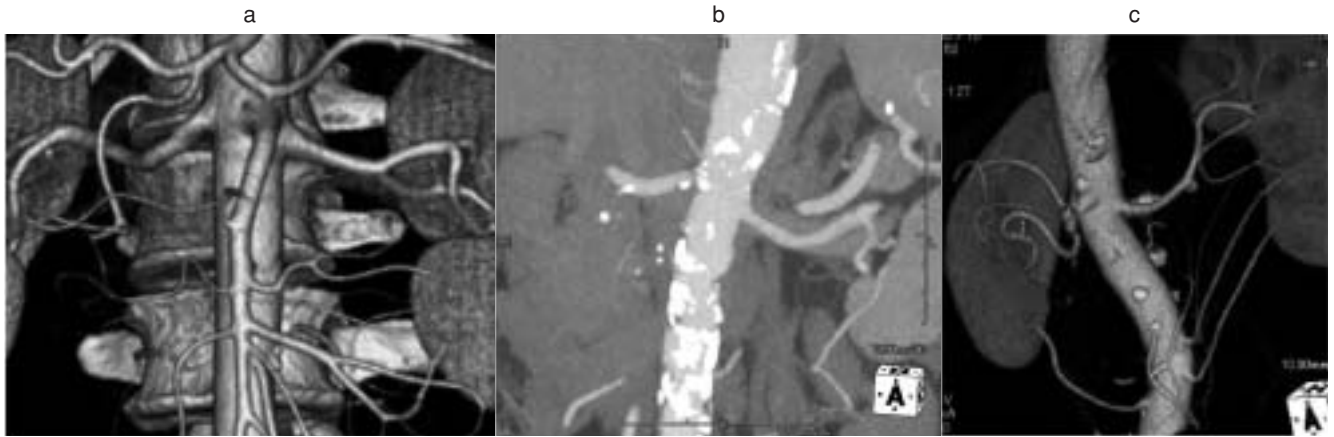
腎交感神経系は腎血行動態、水、ナトリウム(Na)の再吸収、レニン分泌の調節などに重要な役割を果たしている。腎神経は腎血管床に沿って、皮質および髄質外層の葉間、弓状、小葉間動脈、輸入、輸出細動脈に分布し、 $\alpha 1A$ アドレナリン受容体を介して血管のトーンを調節する。輸入細動脈の傍糸球体細胞への神経支配は $\beta 1$ アドレナリン受容体を刺激しレニン分泌を調節している。近位尿細管、ヘンレの太い上行脚、遠位曲尿細管などに豊富な神経終末があり、 $\alpha 1B$ アドレナリン受容体を介して水・Naの再吸収に関与している。腎への遠心性交感神経活動が亢進するとNa再吸収が増加し、有効循環血漿量が増加して血圧が上昇することが知られており、多くの高血圧モデルにおいては、腎神経の除神経によって高血圧の発症が阻止あるいは遅延することが知られていた¹⁴⁾。

有効な降圧薬がまだ開発されていなかった 1900 年代全般には、降圧療法として胸腰部交感神経切除術が行われていた。交感神経切除術は米国では 1925(大正 14)年に導入され、サイアザイド系利尿薬が普及した 1960(昭和 35)年まで続いたが、手術死亡率は 0~6.9%もあった。交感神経切除術の代用として開発された最初の薬剤が節遮断薬ヘキサメトニウムである。節遮断薬は“medical sympathectomy”と呼ばれて歓迎され、1955(昭和 30)年には節遮断薬は

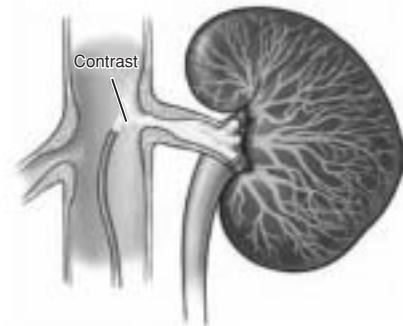
60%近くの患者に投与されていた。ヘキサメトニウムの薬理作用は自律神経節における神経伝達遮断であり、交感神経作用とともに副交感神経作用も遮断された。ヘキサメトニウムの節遮断作用は強力で降圧作用も強いが、交感神経遮断による起立性低血圧、副交感神経遮断による便秘、尿閉、インポテンスなどの副作用があり、投与率は次第に低下していった¹⁵⁾。

これまで主として腎への遠心性交感神経が注目されてきたが、最近では腎から中枢に向かう求心性の交感神経系が関心を集めている¹⁶⁾。腎は求心性腎神経の起始部であり、腎灌流圧や腎盂内圧の変化、腎虚血や低酸素状態、尿・間質の電解質成分の変化などさまざまな腎内環境の変化を求心性腎神経を経由して中枢神経系に伝達している。実験的にフェノールによる腎組織障害¹⁷⁾や虚血再灌流¹⁸⁾は遠心性腎神経活動の活性を伴った持続的な血圧上昇を引き起こし、この反応は腎神経切除で抑制されることから、腎組織障害による求心性腎神経活動の活性が高血圧の原因であると考えられ、また末期腎不全で血圧の高い血液透析患者では、筋肉の交感神経活動が亢進し腓腹筋の血管抵抗が上昇しているが、両側腎摘出によってこれらの異常が正常化し血圧も低下することが報告され、慢性腎不全状態では腎臓から交感神経求心路が活性化している状態にあることが報告された¹⁹⁾。

このように、脳と腎は交感神経によって情報を交換しながら全身の血圧、体液量などの各種生理機能の調節を担っている(図 2)。したがって、腎臓の除神経は血圧を低下させるだけでなく、交感神経の過剰な活動亢進が負担となっている心臓や血管、内分泌代謝機能に良い影響を与えることが考えられ、その治療効果が期待されていた。これらをふまえて、血管内カテーテルによって腎交感神経系を焼灼切断する新しい高血圧治療が試みられた(Simplicity HTN1²⁰⁾,

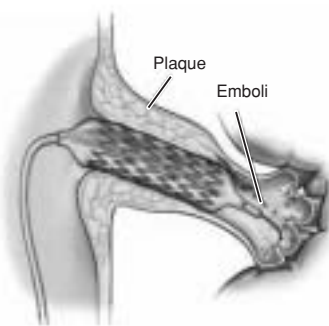


d. Contrast injury



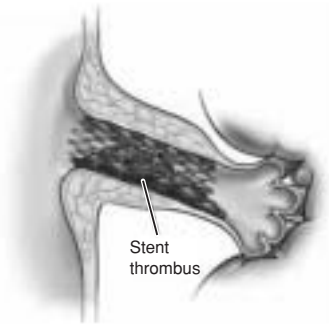
Contrast poses a risk especially in patients who have preexisting renal impairment.

e. Atheroembolism



Atheroembolism can occur as the stent crushes the plaque against the vessel wall.

f. Reocclusion



The renal artery can sometimes reocclude, either due to restenosis or stent thrombosis.

図 3 腎臓の血管とカテーテルによる合併症

a : 腎除神経を行った症例の大動脈(文献 29 より引用)

b : 動脈硬化の強い大動脈(大動脈 CT 自験例)

c : 重複腎動脈(大動脈 CT 自験例)

d, e, f : 腎臓カテーテルに伴う合併症(Simon SF. Cleareland Clin J Med 2010 ; 77 : 178. より引用)

Simplicity HTN2²¹⁾)。詳細は成書に譲るが、この方法は難治性高血圧のみならず心不全²²⁾、不整脈²³⁾、ステージ 3, 4 の CKD²⁴⁾、糖尿病^{19,25)}、多嚢胞性卵巣症候群²⁶⁾、睡眠時無呼吸症候群²²⁾などにも有効であると報告されている。

しかしその一方で、どのような患者に最も効果があるのかが不明である。Simplicity HTN1 では、クロニジンのような中枢性交感神経薬を内服していた患者では降圧度が高かったとの報告がある²⁷⁾。また、施行された患者の平均血圧が 178 mmHg であり降圧薬を平均 5 剤内服しており、すべての高血圧の患者に適応できるかどうか不明である。また完全に除神経された移植腎臓からも交感神経系の再生が起こり(多分遠心性)水電解質調節を行うことから、除神経後の神経再生については注意深く経過を観察する必要がある。

リスクに関しても、カテーテル手技による血栓塞栓症のリスクである一過性虚血や高血圧・低血圧イベントや狭心

症・嘔気の対策が求められる²⁸⁾。また報告されている症例の 3D-CT²⁹⁾やアンジオ³⁰⁾をみる限り、50 代後半の症例にもかかわらず大動脈や腎動脈にはプラークやアテローム、大動脈の蛇行などの動脈硬化病変は認められず、症例が選ばれている感じを受ける。また、ヒトの腎動脈の 2~3 割は重複腎動脈があることや(図 3)、次項でも述べるが、動脈硬化性血管病変がある患者のカテーテル操作はコレステロールシャワー、コレステロール塞栓症などのさまざまな副作用が起こりやすい(図 3)。したがって、患者の血管状態をいかに評価して危険なく行うかも重要な選択基準になるのではないと思われる。これらの観点から、腎臓の除神経を行うのが腎臓内科や循環器内科、放射線科、心臓外科であっても腎臓内科と密接な連携が患者のフォローのためにも必要と考えられる。

CKD と腎血管疾患

高血圧を引き起こす腎血管疾患としてすぐに頭に浮かぶのは腎動脈狭窄症であろう。また、虚血性腎症と腎血管性高血圧とは同じような概念で捉えられることが多いが、果たしてそうであろうか³¹⁾。腎動脈狭窄症は腎動脈の閉塞による腎血流低下に伴い糸球体濾過率(GFR)の減少と細胞が低酸素状態に陥る状態と考えられ、特に若年者に多い線維筋性異形性(FMD)による腎動脈狭窄症では、血漿レニン活性の上昇や側副血行路の発達、狭窄解除による著明な降圧と萎縮腎の改善が認められることが多く、狭窄解除の治療効果は高い。しかし血管の動脈硬化が患者背景にある場合、腎動脈狭窄病変の拡張が必ずしも治療後の降圧や内服薬減少、腎機能改善に結びつかないことが多く、また、腎動脈狭窄に対するステント留置の効果に関する大規模臨床研究の結果はあまり芳しくないのが現状である。粥状硬化性腎動脈狭窄症(ARAS)は、腎動脈本幹の狭窄に加え、腎内の微小血管の虚血や微小アテロームによる腎臓内の炎症が大きく影響しているのではないかと考えられる。現在までのRCTではPTRASの薬物療法に対する有意な有効性は明らかではない。このため、有意狭窄(70%以上)と血行動態的な有意所見(収縮期圧較 ≥ 20 mmHg)や腎動脈ドップラーエコーによる狭窄後の腎内エコー所見(RI低下 AcT延長)などの血行動態的指標をエントリー基準としたRCTが進行中である(NITER, RAVE, RADAR, CORAL)³²⁾。これらの試験はPTRASに適切な薬物療法を加えて、現在の最適化された薬物療法単独群と比較している。降圧、脂質、糖尿病の治療目的をより明確で厳格なものとしており、CORALは可能な限りARB/ACEIを降圧の第一選択薬としている。いずれのRCTも脂質管理のためスタチンの使用を奨励し、抗血小板薬はアスピリンを基本として、さらに他の抗血小板薬の併用も考慮するプロトコールとなっている。このように、ARASでは降圧、脂質管理、抗血小板薬の使用、糖尿病の管理、適切な減塩と禁煙の指導と包括的な内科的治療を行ったうえで、「適応のある患者」を選別して血行再建術を行うことが現在の考え方である³²⁾。

さらに近年の画像検査の発達により正常血圧者の3~5%に“incidental”で腎機能が一見、正常な腎動脈狭窄病変(?)が見つかる。しかし、その狭窄が本当に有意な狭窄なのかどうかを判断する手立ては少ない。バルーンを用いヒト腎血流を疎血した検討から、腎動脈狭窄部前後での圧格差が最低でも10~20%(圧格差でいうと15~25 mmHg、画像でいうと70~80%の狭窄度)ないとレニン分泌は起こら

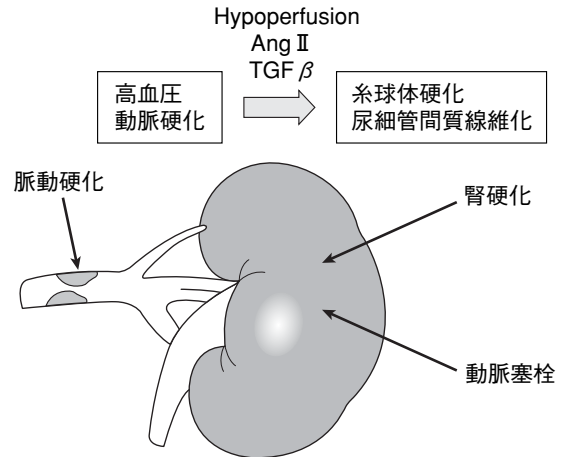


図4 虚血性腎症

ない³³⁾。また腎のサイズやレニン分泌を抑制する血流低下状態でも、腎臓の皮質・髄質の酸素化レベルは正常に保たれているとされている³⁴⁾。腎臓は全臓器のなかでも最も豊富な血流量を有する臓器であり、もし腎臓の機能を維持するための酸素需要が満たされてさえいけばよいのであれば、腎血流量の10%の血流でも不足しない。したがって、かなり高度狭窄にならない限り腎臓には問題ないはずである。

しかし腎臓は代謝的に必要以上の血流をもらっているとはいえ腎臓の中の血流分布は一様ではなく、虚血早期には腎臓の髄質外層からダメージを受ける。腎血流低下が緩徐に生じた場合、皮質血流を髄質外層に分配するために血流再分布が生じる³⁵⁾、この髄質血流低下は濾過率の低下とナトリウム再吸収活性を抑制し、酸素消費を抑制し、尿細管に対し保護的に働く³⁶⁾。しかしそれでも皮質より髄質のほうがより局所的に虚血になりやすい³⁷⁾。この虚血状態が長く続くと明らかな組織虚血が現われ、線維化と機能の喪失が起こる。この線維化には腎灌流圧が低下してレニン分泌が亢進し、アンジオテンシンIIが上昇することによって糸球体内圧が上昇して内皮障害を起こすと同時に、酸化ストレス³⁸⁾やTGF- β やPDGF- β の発現を促して、腎間質の細胞外基質やコラーゲンIVの増生を引き起こすと考えられてきた³⁹⁾(図4)。

しかしこれらの変化はFMDには少なくARASに多いことから考えると、ARASの基礎となる動脈硬化環境が影響していることが推察される。動物実験では、ARASの狭窄を解除した後にGFRを改善することはできても微小血管の構造を完全には回復させることが難しく⁴⁰⁾、また、コレステロール投与した腎臓では初期には微小血管の増生が起こり、慢性虚血状態になると微小血管の希薄化が起こる

ことが示されており⁴¹⁾、このメカニズムにはサイトカインや炎症メディエータ(TGF- β)の関与が指摘されている。

この腎リモデリングは抗酸化物質やスタチンによって阻害され、これら薬剤はさらに血管の統合性や低下した腎機能を改善する可能性が示されている。なかでもスタチンには動脈硬化性腎動脈狭窄症の腎障害進行を抑制し腎の間質線維化を抑制する可能性が報告されている⁴²⁾。これらはARASの腎障害の新たな機序の解明と治療法の開発に結びつくかもしれない。

目で見えるような狭窄はなくても、傷害されている腎内部の虚血や炎症・線維化の状態を表わすようなマーカーがあつて初めて虚血性腎症が定義され、また治療介入の目安になると思われる。臓器虚血の新たなマーカーの確立が急務であると考えられる。

まとめ

CKDの進展に血圧が非常に影響することが宮城長陵CKDスタディから明らかにされ、2012年のCKDガイドにも引用された。また、CKDの新転移は中心血圧やAIなど末梢の血圧もさることながら、大動脈レベルでの血圧が腎臓の血行動態に影響して腎予後に影響することが明らかになった。さらに、腎交感神経のカテーテルによる除神経が血圧のみならず心不全、不整脈、糖尿病などにも改善効果があるとされている。しかし、腎動脈に対するカテーテル操作のリスクは動脈硬化性変化が大動脈や腎血管病変がある場合に増大する恐れがあるが、あまり論点になっていないようである。さらに動脈硬化性腎動脈狭窄に対するエビデンスの乏しさが問題となっているが、目で見えるような狭窄はなくても腎実質は傷害されており、腎内部の虚血や炎症・線維化の状態を表わすようなマーカーがあつて初めて虚血性腎症が定義され、また治療介入の目安になると思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の実況. 2011年12月31日現在, 2012: 4.
2. Nakayama M, Sato T, Sato H, Yamaguchi Y, Obara K, Kurihara I, Sato K, Hotta O, Seino J, Miyata M, Takeuchi K, Nakayama K, Matsushima M, Otaka T, Kinoshita Y, Taguma Y, Ito S. Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 2010;

- 4: 333-339.
3. Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, Matsushima M, Sato H, Taguma Y, Ito S. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: the Gonryo study. *Hypertens Res* 2011; 34: 1106-1110.
4. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcome among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663.
5. Ito S, Nagasawa T, Abe M, Mori T. Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2009; 32: 115.
6. Ishikawa T, Hashimoto J, Morito RH, Hanazawa T, Aikawa T, Hara A, Shintani Y, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Kikuya M, Ohkubo T, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Association of microalbuminuria with brachial-ankle pulse wave velocity: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2008; 21: 413-418.
7. Tsioufis C, Tzioumis C, Marinakis N, Toutouzas K, Tousoulis D, Kallikazaros I, Stefanadis C, Toutouzas PTsioufis C. Microalbuminuria is closely related to impaired arterial elasticity in untreated patients with essential hypertension *Nephron Clin Pract* 2003; 93: c106.
8. Temmar M, Jankowski P, Peltier M, Mouquet V, Debicka-Dabrowska D, Hamida F, Kawecka-Jaszcz K, Safar ME. Intraortic pulse pressure amplification in subjects at high coronary risk. *Hypertension* 2010; 55: 327.
9. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2780-2785.
10. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 114-120.
11. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 839.
12. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, Stengel B, Houillier P, Froissart M, Boutouyrie P; Nephrotest Study Group. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 967.
13. Taal MW, Sigris MK, Fakis A, Fluck RJ, McIntyre CW. Markers of arterial stiffness are risk factors for progression to end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephron Clin Pract* 2007; 107: C177-181.
14. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75-197.
15. 藤井 潤. 降圧薬開発の裏話 1, ヘキサメトニウム(メトブロミン). *血圧* 2006; 13: 129-135.
16. DiBona GF, Esler, M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comb Physiol* 2010; 298: R245-R253.

17. Campese VM, et al. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26 : 861.
18. Salman IM, Ameer OZ, Sattar MA, Abdullah NA, Yam MF, Najim HS, Khan AH, Johns EJ. Role of the renal sympathetic nervous system in mediating renal ischaemic injury-induced reductions in renal haemodynamic and excretory functions. *Pathology* 2010 ; 42 : 259-266.
19. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1912-1918.
20. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension : a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009 ; 373 : 1275-1281.
21. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1903-1909.
22. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bieleń P, Michałowska I, Kabat M, Warchoł E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011 ; 58 : 559-565.
23. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, Schreieck J, Neuberger HR, Eick C, Sobotka PA, Gawaz M, Böhm M. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm : first-in-man experience. *Clin Res Cardiol* 2012 ; 101 : 63-67.
24. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, Sobotka PA, Böhm M, Cremers B, Esler MD, Schlaich MP. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1250-1257.
25. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension : a pilot study. *Circulation* 2011 ; 123 : 1940-1946.
26. Schlaich MP, Straznicki N, Grima M, Ika-Sari C, Dawood T, Mahfoud F, Lambert E, Chopra R, Socratous F, Hennebray S, Eikelis N, Böhm M, Krum H, Lambert G, Esler MD, Sobotka PA. Renal denervation : a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens* 2011 ; 29 : 991-996.
27. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension : durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011 ; 57 : 911-917.
28. Thomas G, Shishehbor MH, Bravo EL, Nally JV. Renal denervation to treat resistant hypertension : Guarded optimism. *Cleve Clin J Med* 2012 ; 79 : 501-510.
29. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 60 : 1163-1170.
30. Azizi M, Steichen O, Frank M, Bobrie G, Plouin PF, Sapoval M. Catheter-based radiofrequency renal-nerve ablation in patients with resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011 ; 243 : 293-299.
31. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010 ; 23 : 1159.
32. 鈴木健弘. 腎血管性高血圧真臨床に直結する腎疾患治療のエビデンス第2版. 東京 : 文光堂, 2012 : 352.
33. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48 : 1851.
34. Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, Misra S, Grande JP, Textor SC. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 2010 ; 55 : 961.
35. Lerman LO. Pressure dependency of canine intrarenal blood flow within the range of autoregulation. *Am J Physiol* 1995 ; 268 : F404-409.
36. Nielsen K, Rehling M, Henriksen JH L. Renal vein oxygen saturation in renal artery stenosis. *Clin Physiol* 1992 ; 12 : 179-184.
37. Warner L, Gomez SI, Bolterman R, Haas JA, Bentley MD, Lerman LO, Romero JC. Regional decreases in renal oxygenation during graded acute renal arterial stenosis : a case for renal ischemia. *Am J Physiol* 2009 ; 296 : R67-R71.
38. Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M, Krier JD, Schwartz RS, Napoli C, Romero JC. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. *Hypertension* 2001 ; 37 : 541-546.
39. Meyrier A, Hill GS, Simon P. Ischemic renal diseases : new insights into old entities. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 2-13.
40. Favreau F, Zhu XY, Krier JD, Lin J, Warner L, Textor SC, Lerman LO. Revascularization of swine renal artery stenosis improves renal function but not the changes in vascular structure. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1110-1108.
41. Lerman LO, Chade AR. Angiogenesis in the kidney : a new therapeutic target? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009 ; 18 : 160-165.
42. Cheung CM, Patel A, Shaheen N, Cain S, Eddington H, Hegarty J, Middleton RJ, Cowie A, Mamtora H, Kalra PA. The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract* 2007 ; 107 : c35-c42.