

腎血管性高血壓

預計外科手術的成功性

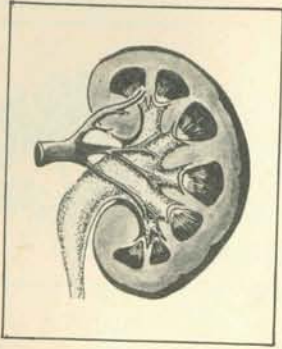
指導 劉俊治 醫師
作者 醫五 李景智

高血壓可分成原發性 (essential) 和繼發性 (Secondary) 兩種。原發性高血壓因其作用原理 (Mechanism)，目前仍不甚清楚，只能藉藥物治療來控制血壓，而繼發性高血壓某些種類可藉用外科手術加以完全治癒，而免除某些年青病人終生服藥的不便。繼發性高血壓的種種原因之中，腎血管性及腎實質性病變是其中最多的因素。Bulter⁽¹⁾ 在 1937 年即開始發表利用腎切除 (Nephrectomy) 手術來解除因腎萎縮 (Renal atrophy) 而造成高血壓的成功病例。往後引起大家的興趣而對此領域付與大量的心力。但是在 1956 年 Smith⁽²⁾ 注意到一件很不幸的事實即約有 20% 的病人在外科手術後僅能在一年之內維持正常血壓。因而轉移了大家的注意力至如何能尋找出高血壓和腎血管等病變的主從關係，進而預測手術後成功的可信度。因無論如何外科手術總是有其危險性的存在，所以在最近的研究報告中有 10% 的病人死亡，18% 完全未獲改善和 16% 的病人在適切的外科手術後，獲得改善而其問題是在手術前未得到有利的預測⁽³⁾。對於具有高度手術治癒率 (Surgical curability) 的病人，我們可以利用種種不同的衡量標準而將其選擇出如 peripheral renin level 和 differential renal renin

ratio analysis⁽⁴⁾ etc。有時此種測驗並不能完全沒有誤差的預測出。主要是由於 renin 在高血壓形成的過程中所扮演的角色從生理學的觀點看來，並未能全盤瞭解。Renin 的分泌量具有很大的變異，很難僅由其活性而決定它在血液中濃度的高低，必須和 24 小時鈉離子在尿中的排泄量同時考慮，才具有生理學上的意義。況且 renin 的 normal variability 在本態性高血壓病人中並未能算出，所以對於利用它的可信度也就受到某種程度的限制。

在很多腎實質並未明顯受損的本態性高血壓病人中分析其 renal vein 和 peripheral renin activity 發現了一些非常有興趣的事實—在各種不同 renin 值下同時抽取 renal vein renin (V) 和 renal artery renin (A) 結果 $V/A = 1.24$ 。由於這項事實我們可以做出以下的推論—(I) renal renin 的分泌量和 peripheral renin activity 成正比關係，而且可以由其值計算出。(II) renal blood flow 的變化可以預測出因為 renal blood flow 和 $V-A/A$ 成反比的關係⁽⁵⁾。

上面這些關係同時可用來證明未受損一側並沒有 renin 的分泌。($V-A/A \approx 0$)。這項指標是用來推測手術成功率的一項重要事實^{(6)、(7)}。



材料與方法：(Method and material)

病人來源：

這次所討論的三個病人均為有高血壓的病史，且從臨床症狀，理學檢查初步診斷為腎血管性高血壓，並且經過 renal angiography 證明。這是國泰醫院從民國 63 年以來內科診斷並經開刀成功的病例。

腎素活性的測定：(Quantitative analysis of renin activity)

腎素活性的定量採取 R I A (Radioimmunoassay) 的方法取腎素標本可分成三處各有不同的取法 (I) 週邊腎素 (peripheral renin) 由靜脈抽血，並配合 24 小時尿中鈉離子排泄量，依 Normogram for renin activity associated with 24 hours sodium excreting amount 而分成高，正常，低腎素活性三組 (II) renal arterial renin : 取 Inferior vena cava 在 renal vein 下端的部份代表 (III) renal vein 上端之 Inferior vena cava blood 代表 renal vein 。

手術成果的評估標準：

評估的標準採取由 Simon N, 和其同事所做出的標準。治癒 (Cured) : 平均舒張壓低於或等於 90mmHg, 且至少比手術前低 10 mmHg。進步 (Improved) : 比平均舒張壓低 15% 或更低，且舒張壓大於 90mmHg, 但小於

110mmHg。失敗 (Failed) : 和手術前平均舒張壓相較其差異小於 15%，且舒張壓大於 90mmHg。

週邊腎素活性量高低的標準：

利用謝博生醫師在台灣的正常人中依腎素活性和 24 小時鈉離子排泄量所訂出的標準圖 (Normogram)。可將腎素活性分成高、正常、低三個集團。

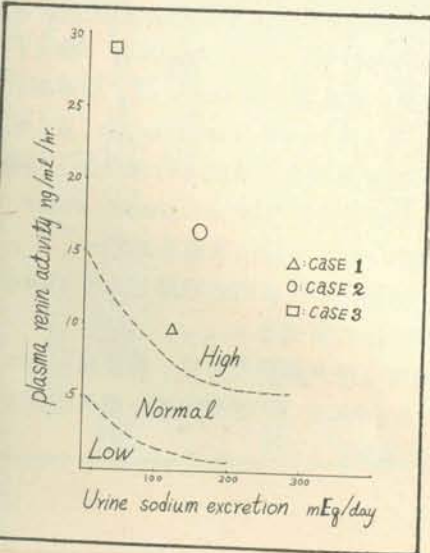
腎靜、動脈間腎素活性的關係

Laragh et al 在 43 個本質性高血壓的病人，取其腎動、靜脈血做腎素活性定量，而發現從動脈或低於腎臟之下腔靜脈所取得之腎素活性均相等；而在腎靜脈或高於腎臟之腔靜脈所取得者均較高。

而且腎靜脈腎素活性比腎動脈之量高出 24%。所以要維持週邊腎素的量，周邊腎靜脈輸出腎素的量均要比腎動脈輸入的量大 24%。若腎素僅由一邊的腎負責則其間的關係變成 48%。而且 V-A 的數值和腎血流量 (renal plasma flow) 成反比。若有一邊腎血流量降低其 V-A 值必定昇高，所以若有一邊的腎血流量降低必造成 $V_1 - A / A + V_2 - A / A$ 大於 0.48。

評分的標準 (Weighting score system) :

這次所採用的評分標準乃取材自 Laragh 所訂之 Weighting score (Table I)



F: female
M: male
RV: revascularization
NE: nephrectomy
UNa: 24 hours urinary Sodium amount.

Patient	Age and Sex	Blood Pressure (preoperative)	U Na (meq/day)	Peripheral renin (ng/ml/hr)
Case 1	24/F	192/140 left arm supine 216/150 Right arm supine	123	8.9
Case 2	40/F	154/90	131	16.2
Case 3	32/M	200/120	20	27.3

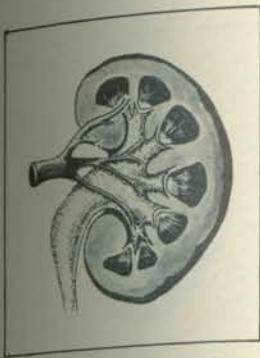


Table 1:

Criterion	Score
1. peripheral plasma renin activity	
Elevated	3
Normal	0
Subnormal	-3
2. Stenotic Kidney:	
$\frac{V-A}{A} > 0.70$	4
$\frac{V-A}{A} 0.48 - 0.69$	2
$\frac{V-A}{A} < 0.48$	-3
3. Contralateral Kidney	
$\frac{V-A}{A} \leq 0.23$	3
$\frac{V-A}{A} 0.24 - 0.38$	1
$\frac{V-A}{A} > 0.38$	-3

討論：(Discussion)

臨床在 3 0 歲以前或 5 5 歲以後出現快速進行性的高血壓或者本來血壓穩定的持久性高血壓病人忽然出現血壓迅速昇高的變化，腹部出現嘈雜音 (bruits)，眼底出現高血壓網膜病變，則必須考慮腎血管性高血壓存在的可能性。進而有規則的作以下一系列的檢查：(I) 迅速系列靜脈注射腎盂攝影 (rapid IVP)，(II) 末梢血液之腎素活性，並收集 2 4 小時之尿液做鈉離子的定量分析。(III) 選擇性腎動脈造影以證明腎動脈狹窄的存在 (IV) 分側腎靜脈腎素活性 (differential renal venous ren-

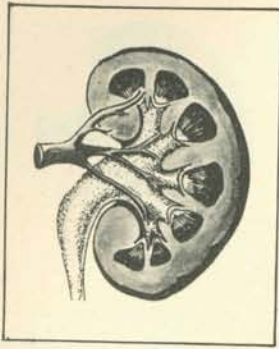
in activity) 測定。並且利用 Laragh 的 Weighting score，做簡單的分析以便預測外科手術成功的可能性。

對於預測手術治癒性的準則目前被認為有以下三點 (I) 末梢血液的腎素量和 2 4 小時鈉離子在尿中的排出量相較有明顯的升高 (II) 未受犯的腎其腎素分泌量受到壓制 (III) 在受損的一側其腎素的分泌量有不正常的升高。

腎素的分泌量直接影響到末梢血液的腎素活性，因在一般的情況下腎素的排清率是一定的，所以和 2 4 小時鈉排泄量相較，高腎素活性必定由於高腎素分泌量所致。在 Laragh et al 報告的論文中在 8 6 % 手術治癒的病人其末梢血液的腎素活性增高。而手術後並未獲得改善者，其腎素活性均是屬於正常值之內，但是其中仍是存有值得商榷之處—此正常值實在是由正常血壓之人所訂出，到底高血壓患者其腎素活性正常值應該是多少，仍是一個問題。而且腎素活性增高可能是由兩側之腎共同分泌，並非主要由於受損之側所分泌，所以單由末梢血液之腎素活性並不能完全預測手術之可行性。但無論如何此點可給我們一個重要的提示，即腎素活性在腎血管性高血壓的成因中佔了一個絕對重要的地位。

未受損側之腎素分泌受到極度壓制是一個最重要的特點，在由老鼠所做的實驗中若將一側的腎動脈紮緊，另一側仍留予正常功能，可見正常功能之腎中其 Juxta glo-

Renal renin Analysis	V-A/A			Score (Laragh et al.)	VR/VL	Operative Procedure	Blood Pressure (postoperative)	Follow up (months)	Pathology
	Contralateral	Arterial	Affected						
13.69	9.93	0.81	0.379	8	1.31	RV	130/84	15 under Treatment of Fluitran, Tenormin	Fibromuscular dysplasia
9.84	14.12	0.52	-0.30	8	2.1	NE	Normal BP	5	Fibromuscular dysplasia
51.36	28.25	2.0	0.81	4	1.66	RV	124/86	5	Fibromuscular hyperplasia



merular apparatus的顆粒有顯著的降低。由此現象推論出由單側的 $V-A/A$ 的值代表出單側腎素分泌量對週邊之腎素活性佔了多大的比率。在Laragh所發表15例成功病人中所有病人之 $V-A/A$ 在未受犯側均接近於零，這點表示了其腎素分泌由受犯側佔了絕大部分。

由以上二點一高腎素活性加上對側腎素活性的被壓制似乎可以解釋及預測出對於手術成功的可能性，但是由Laragh所發表8例失敗的病例中有3例為對側未被壓制，可是有4例其對側顯著的被壓制。可見二項只能推論出由單側所造成不正常的高腎素分泌群仍不足以證明出手術的成功性，仍須加入第三點一受損側腎臟缺氧(Ischemia)的程度。而要預測此項因素仍可由 $V-A/A$ 來推論，因此一數值和腎缺氧的程度成正比，缺氧情況愈嚴重，則腎素分泌量也愈多。由許多具本質性高血壓的病人其 $V-A/A$ 可得一平均數值為0.24。

由於周邊或動脈腎素活性量是由於兩邊腎臟所共同分泌，所以必須做個別的探討。因此若是一邊腎受到壓抑其 $V-A/A$ 接近於0，而另一側之 $V-A/A \geq 0.48$ 。在Laragh的研究中18例治癒或改善的病人中其中17例之未受損側之 $V-A/A \geq 48\%$ 。

從以上三點我們可得一大略性的結論即是以上三點均具有其在生理學上的特異性，但如將其分開個別考慮則往往有漏失的地方，因此必須將三點合併討論而由Laragh et al所提出的Score system。

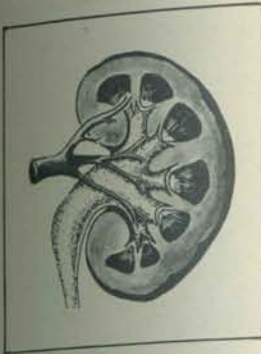
在1969~1972年之間更有許多學者欲尋求好方法來診斷腎血管性高血壓及手術的可行性。而發表了受損和未受損靜脈腎素活性(V_1/V_2)的比率大於1.5做為評估標準的方法。若單純使用此種方法時將暴露一個極大的缺點，乃是當二側腎均受損時，二側均有腎素的分泌，但是 V_1 的分泌量極高，就是在 V_2 和周側的動脈腎素量有明顯差異，它的比例仍可高於1.5。所以有學者主張將 V_1/V_2 改成大於2做手術標準，但這樣將會使許多可治癒的病人失去了治療的機會。 V_1/V_2 的介入使用有一個極大的優點即是有機會檢查 $V_1-A/A+V_2-A/A$ 小於

0.48時，因此時可能因導管放置的位置錯誤而引起技術上的錯誤。

以上所言及有關腎血管性高血壓的原理均集中於腎素的觀念。此種觀念可由實驗動物的結果得到支持，若將老鼠一側的腎動脈結紮，將造成高血壓，若此時給予Angiotension II blocker，則高血壓的情況將得到改善。但若將其另一側腎臟除去則此時Angiotension II blocker的降血壓作用將消失。須得控制其體內鈉含量至最低限度，高血壓的情況才能得到改善。所以由此項實驗可以給我們一個極有價值的暗示就是在Laragh score位於邊緣的病人，除了重新測腎素的活性外，尚可利用藥物的幫助做有效的評估，即給renin inhibitor— Inderal，或者使用Angiotension II blocker以證明此種高血壓的主要成因乃是由於腎素的作用。但是有一點仍須十分注意，即使此項測驗為有意義的反應，仍須想辦法證明其只有單側的腎臟受損。

在我們此次所報告的三個病例之中，第一例的score高達8分，但手術成功後對血壓的降低並未達預期的好效果，推測其原因可能為(I)可能為人為因素上的誤差(II)未受損一側的腎功能亦受到某種程度的損害(III)未受損一側其腎素的分泌亦有相當的程度(IV)腎血管阻塞並不是高血壓的原始原因，只是本質性高血壓，伴有腎動脈狹窄。由腎功能的數據及rapid IVP並不能完全排除(II)項可能因須腎臟受損至相當程度方能顯出其數字上的異常。此次，研究報告中最遺憾的一點乃是二邊腎素的取法，未能同時(Simultaneously)的抽取兩邊的標本，所以(I)並未能排除，病人的 $V-A/A=0.379$ —未受損的一側。及 $V_1/V_2=1.31$ 顯示出未受損一側其腎素分泌量亦達相當程度，且病人在給予Tenormin——種類似Inderal作用之renin inhibitor之後blood pressure的控制極其理想，所以(III)項之因素極可能為最主要之原因。

病例2得到最好的結果。除了其第3項得到了最高的分數可證明其是單側分泌腎素而且其未受犯一側腎素分泌量達到最低量，可能是此例最好的詮釋吧！



病例3的Laragh score 得到了四分，且第3項的分數極其不理想——3分，但是手術後的結果極其良好，似乎和我們的原則背道而馳。由未受犯一側之 $V-A/A=0.81$ 顯示此側之腎素分泌並未受壓制且高於正常值。（ $V-A/A=0.24$ ），此種情況之下似乎不合於手術標準，但由於我們對於抽取血液標本時並未能兩邊同時抽血可能造成許多情況，如血管因導管的伸入而使腎素的分泌量的增加或者種種人為因素上的誤差。此時 V_1/V_2 發揮了最大功效。 $V_1/V_2=1.66$ ，合乎 V_1/V_2 大於1.5的原則。加上rapid IVP，顯示出腎受損以右邊為主，而病人的鈉離子排泄量似嫌過低 $20\text{meq}/24\text{hrs}$ （正常 $80\text{meq}\sim 210\text{meq}/24\text{hrs}$ ）。或許可以解釋為此病人本來即屬於高腎素分泌群的正常人，而腎動脈受損之後因一側之腎產生缺氧（Ischemia）的變化而使腎素的分泌高達 $V-A/A=2.0$ 而除去此一因素之後，病人即可回復正常血壓，很可惜的是病人手術後未能重新做一次腎素的分析否則即可得到一個很好的解釋。 V_1/V_2 的值最大缺點即未能顯示出是否兩側腎臟受損，因可能兩邊均有

相當量之腎素分泌但 V_1/V_2 大於1.5的情形仍可出現。

Laragh et al 所發表手術成功的15例中有的人的Laragh score 僅得3分但其手術後極其良好，其血壓由 $190/140\text{mmHg}$ 降至 $125/70\text{mmHg}$ 其得3分的原因為(I)高腎素群一得3分(II)受損側之 $V-A/A=0.10$ 得3分(III)未受損側之 $V-A/A=-0.06$ 得3分(IV)兩側 $V-A/A$ 之和為 0.04 （小於 0.48 ）。而Laragh et al在1973年所發表之論文中提及若屬於高腎素群而兩側 $V-A/A$ 之和小於 0.48 為不可能存在的情形必須重新做腎素的分析。

這次所做的study中最可惜的是未能“Simultaneous”抽取二邊腎動、靜脈血來做分析。但是這樣在實際的操作上實在有無法克服的困難，在血管有限的空間中要插入四枝Catheter 實在是一件很危險的事。但是可以做到的一件事是在二邊同時抽取靜脈血或動脈血做分析，這一點未能做到以致造成許多引起爭論的情形，或許歸之為技術上的差異是一個較“合理”，但也較不負責任的說法。

（本文所採用的數據曾在民國67年台灣醫學會上由國泰醫院醫師發表過，於此採用特此致謝）。

參考資料

1. Butter AM: Chronic pyelonephritic and arterial hypertension, *J. Clin Invest* 16: 889, 1937.
2. Smifh HW: Unilateral nephrectomy in hypertensive disease, *J. Uro* 76: 689, 1956.
3. Simon et al: Clinical characteristics of renovascular hypertension, *JAMA* 220: 1209, 1972.
4. Bathnm et al: Plasma renin activity in renovascular hypertension, *Amer J. med.* 45: 381, 1968.
5. Laragh et al: Renovascular hypertension, *Circulation*.
6. Judson WE: Diagnostic and prognostic values of renin activity in renal venous plasma in renovascular hypertension, *Hypertension* 13: 79, 1965.
7. Winer: Renin in the diagnosis of renovascular hypertension, *JAMA* 202: 139, 1967.
8. Fitz A: Renal venous renin determinations in the diagnosis of surgical correctable hypertension, *Circulation* 36: 942, 1967.
9. Stockigt JR: Renal-venous renin in various form of hypertension, *Lancet* 1: 1194, 1972.
10. Laragh et al: Curable renal hypertension—renin, maker or course, *JAMA* 218: 733, 1971.
11. Seldinger SI: Catheter replacement of needle in percutaneous arteriograph, *Acta Radio* 39: 368, 1953.
12. Laragh et al: Propranolol inhibition of renin secretion, *NEJM*: 287: 1209, 1972.
13. Brunner HR et al: Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms, *Science* 174: 1344, 1971.
14. Palmer JM: Prognostic value of contralateral renal plasma flow in renovascular hypertension, *JAMA* 217: 794, 1971.
15. Brunner HR et al: Essential hypertension, *NEJM* 286: 441, 1972.