



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1602号
学位記番号	第1137号
氏名	佐々木 優加子
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	<p>Sodium balance, circadian BP rhythm, heart rate variability, and intrarenal renin-angiotensin-aldosterone and dopaminergic systems in acute phase of ARB therapy (アンジオテンシン受容体拮抗薬治療急性期における Na バランス・血圧日内リズム・心拍変動・腎内レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系・腎内ドパミン系の連関)</p> <p>Physiological Reports 2017;5(11): e13309. doi: 10.14814/phy2.13309.</p>
論文審査担当者	主査： 安井 孝周 副査： 橋谷 光, 大手 信之

論文内容の要旨

【背景】 血中のレニン活性やアルドステロン濃度とは相関しない腎臓内の局所レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) の存在が報告されている。腎内 RAAS 亢進は、近位尿細管におけるアンジオテンシノーゲン (AGT) 発現、尿中 AGT 排泄増加を来し、尿細管 Na 再吸収を促進させることが動物実験で証明されている。申請者らはヒト腎生検組織において近位尿細管 AGT 発現増加を認める症例では、尿細管 Na 再吸収が増加して食塩感受性高血圧や non-dipper 型血圧リズム (生理的な夜間降圧が阻害される) が生じることを初めて報告した。しかし腎臓における Na 再吸収調節には交感神経系や腎内ドパミン系も関与しており、各要素の相対的な関与は明らかではない。

【目的】 ARB 治療急性期における Na 利尿・交感神経系・腎内ドパミン系の血圧日内リズム改善への関与を検討した。

【方法】 単群・前向きオープン試験。試験参加 2 ヶ月以前に ARB や利尿薬治療を受けていない慢性腎臓病患者 20 例 [男性 14/女性 6 例; 61 ± 15 歳; body mass index: 23.0 ± 3.8 kg/m²] に ARB (azilsartan) を投与。投与前と投与後 2 日間に亘り 24 時間携帯型血圧測定と蓄尿を日中 (6:00 – 21:00)、夜間 (21:00–6:00) 別に施行。夜間血圧 (mean arterial pressure, mmHg) が日中平均値より 10% 以上減じる場合を dipper、夜間降圧 10% 未満を non-dipper と定義した。尿中 AGT 排泄量 ($U_{AGT}V$, $\mu\text{g/g Cre}$) を腎内 RAAS の、尿中ドパミン排泄量 ($U_{DA}V$, pg/g Cre) を腎内ドパミン系の指標とした。24 時間携帯型心電図記録から心拍変動指標を算出し、交感神経活動度を non-Gaussianity index (λ_{25s})、副交感神経活動度を周波数領域 0.04~0.15 Hz の心拍変動指標 (HF) 及び Bauer らが見出した deceleration capacity (DC) により評価した。血液サンプルは投与前と投与 2 日目の朝 6 時に採血した。糸球体濾過量 (GFR) は 24 時間クレアチニンクリアランスを用い、血清 Na x GFR 積を糸球体で濾過された Na (mmol/day)、Na x GFR から尿中 Na 排泄量を減じ尿細管 Na 再吸収量 (mmol/day) を算出した。

【結果】

ARB 投与前: 5 例が dipper、15 例が non-dipper であった。GFR は $U_{AGT}V$ ($r = -0.47$, $p = 0.04$) と負の相関を示し、 $U_{DA}V$ ($r = 0.58$, $p = 0.009$) と正の相関を示した。夜間降圧は血漿レニン活性の増加と相関し、hANP の変化とは相関しなかった。3 つの心拍変動指標のうち治療前に血圧の夜間/日中比 (non-dipper の程度) に影響したのは DC や λ_{25s} ではなく HF であった ($\beta = -0.50$, $F = 5.8$)。 **ARB 投与急性期:** 申請者らの以前の報告同様、治療急性期は体内 Na バランスが低い定常状態 (Na の糸球体濾過・尿細管再吸収のいずれも低値を示す一方、 $U_{Na}V$ が治療前と同程度) に到達しなかった。治療前に non-dipper であった 15 例のうち 5 例の血圧リズムが dipper 型に改善したが、うち 1 例はむしろ過降圧を来した。残る 4 例の血圧日内リズムの改善には日中 $U_{Na}V$ の増加が先行し、この日中 $U_{Na}V$ の増加は $U_{AGT}V$ ($r = -0.88$, $p = 0.05$) の減少と $U_{DA}V$ ($r = 0.87$, $p = 0.05$) の増加を伴った。心拍変動指標 (λ_{25s} , HF, DC) の治療前値と治療後値に有意な差異を認めなかった。 λ_{25s} , HF, DC の変化と日中 $U_{Na}V$ の増加との間にも有意な相関を認めなかった。

【考察】

ARB 投与前: 申請者らの以前の報告に合致して、腎機能低下は non-dipper 型血圧リズム、腎内 RAAS の亢進を来した。治療前の夜間高血圧は、心拍数変動を指標とした解析からは交感神経亢進ではなく副交感神経活動が損なわれることに起因することが示唆された。

ARB 投与急性期: 交感神経系は尿細管 Na 再吸収を促進し、ARB は交感神経活動を抑制するが、本研究では ARB 治療急性期における交感神経系の抑制効果は立証できなかった。

本研究は、ARB 治療急性期における Na 利尿・交感神経系・腎内ドパミン系の血圧日内リズム改善への相対的な関与を明らかにした点において意義がある。基礎的研究で報告された「ARB がアンジオテンシン II 受容体を抑制すると腎内ドパミン系を亢進し尿中 Na 排泄を増加する」事実をヒト臨床で translational を確認することに成功した点も意義深い。

論文審査の結果の要旨

【背景】 血中のレニン活性やアルドステロン濃度とは相関しない腎臓内の局所レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) の存在が報告されている。腎内 RAAS 亢進は、近位尿細管におけるアンジオテンシン-ゲン (AGT) 発現、尿中 AGT 排泄増加を来し、尿細管 Na 再吸収を促進させることが動物実験で証明されている。申請者らはヒト腎生検組織において近位尿細管 AGT 発現増加を認める症例では、尿細管 Na 再吸収が増加して食塩感受性高血圧や non-dipper 型血圧リズム (生理的な夜間降圧が阻害される) が生じることを初めて報告した。しかし腎臓における Na 再吸収調節には交感神経系や腎内ドパミン系も関与しており、各要素の相対的な関与は明らかではない。

【目的】 ARB 治療急性期における Na 利尿・交感神経系・腎内ドパミン系の血圧日内リズム改善への関与を検討した。

【方法】 単群・前向きオープン試験。試験参加 2 ヶ月以前に ARB や利尿薬治療を受けていない慢性腎臓病患者 20 例 [男性 14/女性 6 例; 61±15 歳; body mass index: 23.0±3.8 kg/m²] に ARB (azilsartan) を投与。投与前と投与後 2 日間に亘り 24 時間携帯型血圧測定と蓄尿を日中 (6:00 - 21:00)、夜間 (21:00-6:00) 別に施行。夜間血圧 (mean arterial pressure, mmHg) が日中平均値より 10% 以上減じる場合を dipper, 10% 未満を non-dipper と定義した。尿中 AGT 排泄量 (U_{AGT}V, μg/g Cre) を腎内 RAAS の、尿中ドパミン排泄量 (U_{DA}V, pg/g Cre) を腎内ドパミン系の指標とした。24 時間携帯型心電図記録から心拍変動指標を算出し、交感神経活動度を non-Gaussianity index (λ_{25s})、副交感神経活動度を周波数領域 0.04~0.15Hz の心拍変動指標 (HF) 及び Bauer らが見出した deceleration capacity (DC) により評価した。血液サンプルは投与前と投与 2 日目の朝 6 時に採血した。糸球体濾過量 (GFR) は 24 時間クレアチンクリアランスを用い、血清 Na x GFR 積を糸球体で濾過された Na (mmol/day), Na x GFR から尿中 Na 排泄量を減じ尿細管 Na 再吸収量 (mmol/day) を算出した。

【結果】 ARB 投与前: 5 例が dipper, 15 例が non-dipper であった。GFR は U_{AGT}V ($r = -0.47, p = 0.04$) と負の相関を示し、U_{DA}V ($r = 0.58, p = 0.009$) と正の相関を示した。夜間降圧は血漿レニン活性の増加と相関し、hANP の変化とは相関しなかった。治療前の血圧の夜間/日中比は、DC や λ_{25s} ではなく HF と相関した ($\beta = -0.50, F = 5.8$)。ARB 投与急性期: 申請者らの以前の報告同様、治療急性期は体内 Na バランスが低い定常状態 (Na の糸球体濾過・尿細管再吸収のいずれも低値を示す一方、U_{Na}V が治療前と同程度) に到達しなかった。Non-dipper 15 例のうち 5 例の血圧リズムが dipper 型に改善し、うち 1 例では過降圧を来した。残る 4 例の血圧日内リズムの改善には日中 U_{Na}V の増加が先行し、この日中 U_{Na}V の増加は U_{AGT}V ($r = -0.88, p = 0.05$) の減少と U_{DA}V ($r = 0.87, p = 0.05$) の増加を伴った。心拍変動指標 (λ_{25s} , HF, DC) には治療前後で有意な差を認めず、U_{Na}V の増加との有意な相関を認めなかった。

【考察】 ARB 投与前: 申請者らの以前の報告に合致して、腎機能低下は non-dipper 型血圧リズム、腎内 RAAS の亢進を来した。治療前の夜間高血圧は、心拍数変動を指標とした解析からは交感神経亢進ではなく副交感神経活動低下に起因することが示唆された。ARB 投与急性期: 交感神経系は尿細管 Na 再吸収を促進し、ARB は交感神経活動を抑制するが、本研究では ARB 治療急性期における交感神経系の抑制あるいは副交感神経系の促進は立証できなかった。したがって ARB は自律神経系を介することなく腎臓内の局所 RAAS 系を抑制することにより Na 利尿を生じると考えられた。

【審査の内容】 約 20 分間のプレゼンテーションの後に、主査の安井教授からは、目的と結論の確認、Non-Dipper 型高血圧について、azilsartan の ARB での特徴と併用薬について等、8 項目の質問がなされた。第一副査の橋谷教授からは、慢性疾患で acute study を行う意義、Ca チャネル拮抗薬の交感神経抑制機序、腎内および全身性 RAAS 系の識別について等、8 項目の質問がなされた。第二副査の大手教授からは専門領域に関連して、内科的血尿と泌尿器科的血尿の違い、補体低下を伴う糸球体疾患について等、3 項目の質問がなされた。1 回目の審査委員会では十分な回答が得られなかったため継続審査とし、2 月 9 日に再審査を行った。プレゼンテーションの後、安井教授からは、Na 排泄と Ca 排泄の関係について等、7 項目、橋谷教授からは、圧受容体反射の抑制の意義などについて等、7 項目、大手教授からは、降圧剤の合剤について等、3 項目の質問がなされた。審査委員の質問に、概ね回答が得られたため、学位論文の主旨を十分理解していると共に専門領域の知識を有すると判断した。本研究は、ARB 治療急性期における Na 利尿・交感神経系・腎内ドパミン系の血圧日内リズム改善への相対的な関与を明らかにした点において意義がある。以上をもって本論文の著者には、博士 (医学) の称号を与えるに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 安井 孝周

副査 橋谷 光、 大手 信之