



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1457号
学位記番号	第1043号
氏名	佐藤 諒
授与年月日	平成 27年 3月 25日
学位論文の題名	Angiotensin receptor blockers regulate the synchronization of circadian rhythms in heart rate and blood pressure (アンジオテンシン受容体拮抗薬は血圧と心拍に関する日内リズムを同調させる) J Hypertension, 31(6):1233-1238, 2013
論文審査担当者	主査： 早野 順一郎 副査： 伊藤 猛雄, 大手 信之

論文内容の要旨

【目的】慢性腎臓病 (CKD) における交感神経系亢進は CKD の進展や心血管病発症に関与する。申請者らは、CKD において 24 時間連続血圧測定 (ABPM) で得られる HR の日中/夜間比は平均血圧 {mean arterial pressure; $MAP = [(収縮期血圧 - 拡張期血圧) / 3 + 拡張期血圧]}$ の日中/夜間比と正の相関を示すと報告してきた。夜間の副交感神経支配優位から日中の交感神経支配優位に切り替わる生理的日内変化では HR と MAP は夜間より日中により高値となる。即ち生理的に日中の交感神経活動度が優位となる場合は HR の日中/夜間比はより高値を示す。一方 MAP の日中/夜間比は体液貯留等、生理的交感神経活動度以外の因子に影響を受ける。そこで HR の日中/夜間比と MAP の日中/夜間比の比 $[(HR \text{ 日中/夜間比}) / (MAP \text{ 日中/夜間比})]$ が交感神経活性の指標であるとの仮説を立て、この指標と腎機能の関係や、交感神経活動度を抑制することが知られているアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) を用いた治療による変化を検討した。

【方法】名古屋市立大学病院で高血圧を有する CKD と診断され降圧薬未処方の患者 45 例を対象とした。日中を 6:00–21:00、夜間を 21:00–6:00 と定義して ABPM (30 分間隔測定) データから $(HR \text{ 日中/夜間比}) / (MAP \text{ 日中/夜間比})$ を算出した。研究仮説を①腎機能低下につれて交感神経系が亢進する、②ARB による治療は交感神経系を抑制する、との既知の事実と比較することで検証した。ABPM で得られた HRV (本研究では標準偏差) 低値が心血管イベントによる死亡のリスクとされ、交感神経系や副交感神経系の関与が指摘されているため研究結果を解釈する参考指標とした。24 時間クレアチニンクリアランスを糸球体濾過量 (GFR) の指標とした。CKD 治療ガイドラインに基づき 130/80 mmHg (蛋白尿 $\geq 1\text{g/day}$ であれば 125/75 mmHg) 未満を降圧目標として ARB である olmesartan (2.5–40 mg/day) を 8 週間投与した。

【結果】ARB による 8 週間の治療で $(HR \text{ 日中/夜間比}) / (MAP \text{ 日中/夜間比})$ は 1.10 ± 0.10 から 1.06 ± 0.10 へ低下した ($p=0.04$)。治療前も治療後も HR の日中/夜間比は MAP の日中/夜間比と正の相関を示し (前 $r=0.996$, $p<0.0001$; 後 $r=0.995$, $p<0.0001$)、HR の日中/夜間比と MAP の日中/夜間比の一致が高まった (より同期した)。 $(HR \text{ 日中/夜間比}) / (MAP \text{ 日中/夜間比})$ と GFR は治療前に負の相関を示したが ($r=-0.31$, $p=0.04$)、治療後に有意な関係を示さず、GFR とは独立して 1.0 付近の一定値に固定された ($r=-0.04$, $p=0.8$)。ARB を用いた際の $(HR \text{ 日中/夜間比}) / (MAP \text{ 日中/夜間比})$ の減少は GFR と逆相関した ($r=-0.31$, $p=0.04$)。ARB 投与により HRV は 10.6 ± 2.9 から 11.7 ± 4.2 へ増加した ($p=0.04$)。HRV は治療前後ともに GFR と正の相関を示したが (治療前, $r=0.37$, $p=0.01$; 後, $r=0.30$, $p=0.04$)、GFR の HRV に対する寄与率は ARB 治療で減じた (r^2 , $0.14 \rightarrow 0.09$)。以下に結果のまとめである。無投薬下 CKD では腎機能の低下につれて $(HR \text{ 日中/夜間比}) / (MAP \text{ 日中/夜間比})$ は増加して血圧と心拍の同期が解離した。交感神経抑制作用のある ARB 投与により HR 日中/夜間比と MAP 日中/夜間比の一致率が高まり血圧と心拍の日内リズムの同期が緊密化し、その程度は治療前に腎機能が低く交感神経活動度が高いほど大きかった。

【結論】 $(HR \text{ 日中/夜間比}) / (MAP \text{ 日中/夜間比})$ は無投薬下の交感神経活動度や ARB による治療の交感神経抑制効果の指標となり得る可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

【論文の内容】慢性腎臓病 (CKD) における交感神経系亢進は CKD の進展や心血管病発症に関与する。夜間の副交感神経支配優位から日中の交感神経支配優位に切り替わる生理的日内変化では HR と MAP は夜間より日中により高値となる。即ち生理的に日中の交感神経活動度が優位となる場合は HR の日中/夜間比はより高値を示す。一方 MAP の日中/夜間比は体液貯留等、生理的交感神経活動度以外の因子に影響を受ける。そこで HR の日中/夜間比と MAP の日中/夜間比の比 [(HR 日中/夜間比)/(MAP 日中/夜間比)] が交感神経活性の指標であるとの仮説を立てた。名古屋市立大学病院で高血圧を有する CKD と診断され降圧薬未処方の患者 45 例を対象とした。日中を 6:00 – 21:00、夜間を 21:00 – 6:00 と定義して ABPM (30 分間隔測定) データから (HR 日中/夜間比)/(MAP 日中/夜間比) を算出した。研究仮説を①腎機能低下につれて交感神経系が亢進する、②ARB による治療は交感神経系を抑制する、との既知の事実と比較することで検証した。ABPM で得られた HRV (本研究では標準偏差) 低値が心血管イベントによる死亡のリスクとされ、交感神経系や副交感神経系の関与が指摘されているため研究結果を解釈する参考指標とした。24 時間クレアチニンクリアランスを糸球体濾過量 (GFR) の指標とした。CKD 治療ガイドラインに基づき 130/80 mmHg (蛋白尿 $\geq 1\text{g/day}$ であれば 125/75 mmHg) 未満を降圧目標として ARB である olmesartan (2.5-40 mg/day) を 8 週間投与した。

ARB による 8 週間の治療で (HR 日中/夜間比)/(MAP 日中/夜間比) は 1.10 ± 0.10 から 1.06 ± 0.10 へ低下した ($p=0.04$)。治療前も治療後も HR の日中/夜間比は MAP の日中/夜間比と正の相関を示し (前 $r=0.996$, $p<0.0001$; 後 $r=0.995$, $p<0.0001$)、HR の日中/夜間比と MAP の日中/夜間比の一致性が高まった (より同期した)。(HR 日中/夜間比)/(MAP 日中/夜間比) と GFR は治療前に負の相関を示したが ($r=-0.31$, $p=0.04$)、治療後に有意な関係を示さず、GFR とは独立して 1.0 付近の一定値に固定された ($r=-0.04$, $p=0.8$)。ARB を用いた際の (HR 日中/夜間比)/(MAP 日中/夜間比) の減少は GFR と逆相関した ($r=-0.31$, $p=0.04$)。ARB 投与により HRV は 10.6 ± 2.9 から 11.7 ± 4.2 へ増加した ($p=0.04$)。HRV は治療前後ともに GFR と正の相関を示したが (治療前, $r=0.37$, $p=0.01$; 後, $r=0.30$, $p=0.04$)、GFR の HRV に対する寄与率は ARB 治療で減じた (r^2 , $0.14 \rightarrow 0.09$)。以下に結果のまとめである。無投薬下 CKD では腎機能の低下につれて (HR 日中/夜間比)/(MAP 日中/夜間比) は増加して血圧と心拍の同期が解離した。交感神経抑制作用のある ARB 投与により HR 日中/夜間比と MAP 日中/夜間比の一致率が高まり血圧と心拍の日内リズムの同期が緊密化し、その程度は治療前に腎機能が低く交感神経活動度が高いほど大きかった。

(HR 日中/夜間比)/(MAP 日中/夜間比) は無投薬下の交感神経活動度や ARB による治療の交感神経抑制効果の指標となり得る可能性が示唆された。

【審査の内容】主査の早野より、心拍変動は本来連続測定値から算出するべきであるが、申請者らは自由行動下に ABPM を用いて非連続測定値より算出している。ホルター心電図を使用すれば ABPM を使用するよりもさらに精度高く心拍変動を評価できるのではないかと心拍数の日中/夜間比はより交感神経の影響を受けると述べているが、この比に対する副交感神経の影響はどうか? など計 8 項目の質問がなされた。次に第一副査の伊藤教授より、心拍数と平均血圧のサーカディアンリズムを調整すると考えられている因子と CKD の関係について、また、心拍変動と腎機能の関係、およびその関係に介在する要素は何か、など計 5 項目の質問がなされた。最後に第二副査の大手教授より CKD の定義、血圧測定における診察室血圧、家庭血圧、ABPM のそれぞれの有用性や限界についてなど計 3 項目の質問がなされた。これらの質問に概ね満足すべき回答が得られ、学位論文の主旨を理解していると判断するとともに、専攻分野に関する知識を習得しているものと判断した。

本研究は、CKD 患者における心拍数日中/夜間比や平均血圧日中/夜間比、さらにこの両者の比が交感神経活動度の指標となることを明らかにし、加えてアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が交感神経活性を抑制しこれらの指標を改善することを明らかにした。よって本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判定した。