



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1527号
学位記番号	第1098号
氏名	荻山 義明
授与年月日	平成 28年 3月 25日
学位論文の題名	<p>Circadian rhythm of urinary potassium excretion during treatment with an angiotensin receptor blocker (アンギオテンシン受容体拮抗薬治療が尿中カリウム排泄の日内リズムに及ぼす影響)</p> <p>Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Vol. 5(4):509-514, 2014</p>
論文審査担当者	主査： 安井 孝周 副査： 早野 順一郎, 大手 信之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】申請者らは無投薬下では慢性腎臓病 (CKD) における尿中へのカリウム排泄 ($U_{K}V$) の日内リズムは尿中へのナトリウム排泄 ($U_{Na}V$) に大きな影響を受けること、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は日中の $U_{Na}V$ を増加させて non-dipper 型の血圧日内リズムを dipper 型へ改善することを報告した。そこで ARB の投与が $U_{K}V$ の日内リズムに及ぼす影響を検討した。【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患者 44 例を対象とした [男性 29/ 女性 15 例; 43 ± 17 歳 (17–75 歳); 体重 62.6 ± 11.0 kg; body mass index: 23.1 ± 3.1 kg/m²]. 日中を 6:00–21:00, 夜間を 21:00–6:00 と定義して昼夜別に蓄尿と携帯型血圧測定 (30 分間隔測定) を行った。血圧は脈圧/3+拡張期血圧で算出する mean arterial pressure を, 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て検討した。血圧や $U_{Na}V$, $U_{K}V$ の日内リズムの指標としてこれらの夜間/日中比を算出した。CKD 治療ガイドラインに基づき 130/80 mmHg (蛋白尿 ≥ 1 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。腎皮質集合管における上皮性ナトリウムチャンネル作用の変化として尿中カリウム/ナトリウム比および trans-tubular potassium concentration gradient (TTKG) を用いた。

$$TTKG = (\text{尿中カリウム濃度}/\text{血清カリウム濃度}) / (\text{尿浸透圧}/\text{血清浸透圧})$$

【結果】ARB による 8 週間の治療で 24 時間当たりの $U_{Na}V$ は変化せず, $U_{K}V$ は減少した。ARB 治療中も $U_{K}V$ の夜間/日中比は $U_{Na}V$ の夜間/日中比と正の相関を示した ($r=0.56$, $p<0.0001$)。尿中カリウム/ナトリウム比 ($0.33 \pm 0.16 \rightarrow 0.25 \pm 0.09$, $p=0.0007$) および TTKG ($4.3 \pm 1.1 \rightarrow 3.7 \pm 0.9$, $p=0.002$) の 24 時間値はいずれも低下した。これらの夜間/日中比に有意な変化を認めなかった。ステップワイズ重回帰分析 ($R^2=0.35$, $p<0.0001$) の結果で ARB 治療による $U_{K}V$ の夜間/日中比の変化 ($0.85 \pm 0.38 \rightarrow 0.69 \pm 0.26$) にはアルドステロン ($101 \pm 64 \rightarrow 84 \pm 56$ pg/mL)・血圧 ($94 \pm 13 \rightarrow 84 \pm 13$ mmHg)・GFR ($90 \pm 47 \rightarrow 74 \pm 39$ mL/min) の変化ではなく $U_{Na}V$ の夜間/日中比の変化 ($1.05 \pm 0.62 \rightarrow 0.80 \pm 0.42$; $F=21.3$) が関連した。

【結論】無投薬下と同様に ARB 治療中においても CKD における尿中へのカリウム排泄の日内リズムは尿中へのナトリウム排泄と相関し, ARB による尿中へのカリウム排泄の日内リズムの変化も血圧やアルドステロンの変化ではなく尿中へのナトリウム排泄の日内リズムの変化と相関した。

論文審査の結果の要旨

【発表の内容】

申請者らは無投薬下では慢性腎臓病（CKD）における尿中へのカリウム排泄（UKV）の日内リズムは尿中へのナトリウム排泄（UNaV）に大きな影響を受けること、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）は日中の UNaV を増加させて non-dipper 型の血圧日内リズムを dipper 型へ改善することを報告した。そこで ARB の投与が UKV の日内リズムに及ぼす影響を検討した。

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 44 例を対象とした [男性 29/ 女性 15 例; 43±17 歳 (17-75 歳); 体重 62.6±11.0 kg; body mass index: 23.1±3.1 kg/m²]. 日中を 6:00 - 21:00, 夜間を 21:00 - 6:00 と定義して昼夜別に蓄尿と携帯型血圧測定 (30 分間隔測定) を行った。血圧は脈圧/3+拡張期血圧で算出する mean arterial pressure を, 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て検討した。血圧や UNaV, UKV の日内リズムの指標としてこれらの夜間/日中比を算出した。CKD 治療ガイドラインに基づき 130/80 mmHg (蛋白尿 ≥1g/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。腎皮質集合管における上皮性ナトリウムチャンネル作用の変化として尿中カリウム/ナトリウム比および trans-tubular potassium concentration gradient (TTKG) を用いた。

ARB による 8 週間の治療で 24 時間当たりの UNaV は変化せず, UKV は減少した。ARB 治療中も UKV の夜間日中比は UNaV の夜間日中比と正の相関を示した ($r=0.56$, $p<0.0001$)。尿中カリウム/ナトリウム比 ($0.33\pm0.16\rightarrow0.25\pm0.09$, $p=0.0007$) および TTKG ($4.3\pm1.1\rightarrow3.7\pm0.9$, $p=0.002$) の 24 時間値はいずれも低下した。これらの夜間/日中比に有意な変化を認めなかった。ステップワイズ重回帰分析 ($R^2=0.35$, $p<0.0001$) の結果で ARB 治療による UKV の夜間日中比の変化 ($0.85\pm0.38\rightarrow0.69\pm0.26$) にはアルドステロン ($101\pm64\rightarrow84\pm56$ pg/mL)・血圧 ($94\pm13\rightarrow84\pm13$ mmHg)・GFR ($90\pm47\rightarrow74\pm39$ mL/min) の変化ではなく UNaV の夜間日中比の変化 ($1.05\pm0.62\rightarrow0.80\pm0.42$; $F=21.3$) が関連した。

無投薬下と同様に ARB 治療中においても CKD における尿中へのカリウム排泄の日内リズムは尿中へのナトリウム排泄と相関し, ARB による尿中へのカリウム排泄の日内リズムの変化も血圧やアルドステロンの変化ではなく尿中へのナトリウム排泄の日内リズムの変化と相関した。

【審査の内容】

審査委員会では, 主査 (安井孝周) より「Non-dipper 型高血圧が腎機能に及ぼす影響について」、「上皮性 Na チャンネルと Na/K pump の機能について」、「尿中 K 排泄の日内リズムが Na 排泄に影響をうける理由」など論文の方法と結果に関する 7 項目の質問, 次に第一副査 (早野順一郎教授) より「K の尿中排泄量の概日リズムの臨床的意義と規定する因子について」、「血圧、Ccr と Na、K 排泄の概日リズムとの関係について」、「統計方法を結果の解析について」など研究結果に関して 10 項目の質問があった。また指導教授である第二副査 (大手信之教授) より「心腎連関について」、「糸球体性高血圧との関連について」など主科目を中心に 6 項目の質問を行った。いずれの質問に対しても十分な回答が得られ, 本論文について十分に理解するとともに, 専攻分野 (心臓・腎高血圧内科) に関する知識を習得しているものと判断された。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断した。

論文審査担当者 主査 安井 孝周 副査 早野順一郎, 大手 信之