



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	第 1030 号
氏名	村井 俊介
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	The prevalence, characteristics, and clinical significance of abnormal albuminuria in patients with hypertension (高血圧患者におけるアルブミン尿の有病率とその意義) Scientific Reports 2014 January 24
論文審査担当者	主査： 早野 順一郎 副査： 三島 晃, 大手 信之

論文内容の要旨

【背景】

高血圧は日本人において最大の心血管病リスクである。腎臓は上昇した血圧の標的臓器となるだけでなく腎障害が血圧上昇を惹起するため両者の間には悪循環が形成され、高血圧治療においては腎の管理が極めて重要となる。尿中へのアルブミン排泄は高血圧による腎障害の一つの表現型であり、腎障害－血圧上昇－腎障害の悪循環を加速させる。さらに、尿アルブミンは心血管病や総死亡の血圧とは独立した危険因子であり、心腎連関として認識されている。したがって、高血圧患者においては、尿アルブミン排泄を予防・軽減することが心血管病リスクを軽減する上で重要となる。しかしながら高血圧患者における尿アルブミンの検討は十分でなく、アルブミン尿の有病率・発症機序が明らかでないため、その予防法・治療法も確立されていない。そこで我々は、高血圧患者を対象としてアルブミン尿の有病率およびその規定因子について検討した。

【方法】

名古屋市立大学病院に通院中の本態性高血圧患者で、3か月以上降圧薬処方の変更のない20歳以上の男女350名を登録した。

随時尿を用いて尿中アルブミンを測定し、クレアチニン比 (mg/g Cr、UACR) で表した。アルブミン測定感度は5 mg/L であり、測定感度以下の検体はアルブミン濃度を2.5 mg/L をとした後クレアチニンとの比を求めた。UACR ≥ 30 mg/g Cr を異常アルブミン尿と定義した。UACR、B型ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、C反応性蛋白 (CRP) は対数変換を行った後に統計処理をした。異常アルブミン尿の有無と他の因子との関連の解析には多重ロジスティック回帰分析を、尿中アルブミン排泄量と他の因子との関連の検討には単回帰及び重回帰分析を行った。p<0.05 を統計学的に有意とした。

【結果】

対象患者の年齢は 70 ± 11.4 歳、外来血圧は $138 \pm 20.5/78.8 \pm 12.3$ mmHg、血清クレアチニン値は 0.82 ± 0.24 mg/dL、HbA1c $5.6 \pm 0.6\%$ であった。対象の88.3%で尿中にアルブミンが検出され、35.4%が異常アルブミン尿を呈した。

多重ロジスティック回帰分析の結果、収縮期血圧 (オッズ比 1.01、p=0.04)、BNP (1.10、p=0.03)、CRP (4.31、p=0.03) が異常アルブミン尿を独立して規定する因子であった。この解析において、BNPの代わりに心電図電位 (SV₁+RV₅) を独立変数として使用しても同様の結果が得られた。次に、尿中アルブミン値を連続変数として扱い重回帰分析を行い、尿中アルブミン排泄量とその他の背景因子との関係を検討した。その結果、尿中アルブミン排泄量は、収縮期血圧 ($\beta=0.235$ 、p=0.002)、血清クレアチニン (0.103、p=0.04)、BNP (0.321、p<0.001)、CRP (0.156、p=0.04) と独立した相関を持つことが示された。

【考察】

高血圧患者の35.4%が異常アルブミン尿を呈した。これは欧米人における報告と比較すると高頻度であり、高血圧においてアルブミン尿を発症する機序に人種差があることを示唆している。約9割の高血圧患者に尿アルブミンが検出されており、正常レベルの尿アルブミンでも心血管病のリスクとなることを考慮すると、尿アルブミンに注目した高血圧管理が必要であると考えられる。

高血圧患者において、尿中アルブミンは年齢、性別等多くの因子と関連が認められたが、その中で、収縮期血圧、BNP、CRP が独立した尿中アルブミン規定因子であった。収縮期血圧（腎灌流圧）の上昇により糸球体内圧が上昇しそれにより尿中アルブミン排泄が増加した可能性がある一方、尿中アルブミンの増加で表現された腎障害が血圧上昇を引き起こした可能性もある。また、動脈硬化は心負荷増大を介して BNP を上昇させる一方、弾性血管の収縮期動脈内圧緩衝作用の障害を介し腎灌流圧と糸球体内圧を上昇させる可能性がある。あるいは、BNP 上昇は心肥大を反映するものであり、高血圧による障害が心臓（心肥大）と腎臓（アルブミン尿）で同様に起こっていることを反映しているとも考えられる。最近、アルブミン尿と血管皮細胞障害との関連が報告され、糸球体毛細血管内皮の障害が糸球体濾過に影響し、その結果アルブミンが尿中に漏出すると考えられている。内皮障害は内皮細胞の炎症性活性化によって始まり、その後血管壁の慢性炎症が動脈硬化へと続くことから、CRP と尿アルブミンの密接な関連は内皮障害・動脈硬化の進展が関与している可能性がある。

【結 論】

本態性高血圧患者の約 9 割でアルブミン尿が検出され、35.4%が異常アルブミン尿を呈した。尿中アルブミン排泄量は収縮期血圧、BNP、CRP により独立して規定され、血圧のコントロール状況のみならず心負荷、動脈硬化や慢性炎症を反映していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】アルブミン尿は高血圧による腎障害の一つの表現型であり、心血管病や総死亡の血圧とは独立した危険因子である。アルブミン尿の予防・軽減は高血圧症における心血管病リスクの軽減に重要と考えられるが、高血圧患者におけるアルブミン尿の有病率・発症機序は不明で、予防法や治療法は確立されていない。そこで、高血圧患者のアルブミン尿の有病率とその規定因子を検討した。

【方法】名古屋市立大学病院に通院中の本態性高血圧患者で、3か月以上降圧薬処方の変更のない20歳以上の男女350名で、随時尿の尿中アルブミンを測定し、クレアチニン比(mg/g Cr、UACR)で表した。測定感度(5 mg/L)以下の検体のアルブミン濃度は2.5 mg/Lとし、UACR \geq 30 mg/g Crを異常アルブミン尿とした。UACR、B型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、C反応性蛋白(CRP)は対数変換し、異常アルブミン尿の有無と他の因子との関連を多重ロジスティック回帰分析で、尿中アルブミン排泄量と他の因子との関連を単回帰及び重回帰分析で検討した。

【結果】対象患者は70 \pm 11.4歳、外来血圧138 \pm 20.5/78.8 \pm 12.3 mm Hg、血清クレアチニン値0.82 \pm 0.24 mg/dL、HbA1c 5.6 \pm 0.6%であった。対象の88.3%で尿アルブミンが検出され、35.4%が異常アルブミン尿を呈した。多重ロジスティック回帰分析の結果、収縮期血圧(オッズ比1.01、 $p = 0.04$)、BNP(1.10、 $p = 0.03$)、CRP(4.31、 $p = 0.03$)が異常アルブミン尿の独立した規定因子であった。重回帰分析の結果、尿中アルブミン排泄量は、収縮期血圧($\beta = 0.235$ 、 $p = 0.002$)、血清クレアチニン(0.103、 $p = 0.04$)、BNP(0.321、 $p < 0.001$)、CRP(0.156、 $p = 0.04$)と独立に関連した。

【考察】高血圧患者の35.4%が異常アルブミン尿を呈し、約9割に尿アルブミンが検出された。また、収縮期血圧、BNP、CRPは尿中アルブミンの独立した規程因子であった。収縮期血圧(腎灌流圧)の上昇は糸球体内圧を上昇させ尿中アルブミン排泄を増加させる一方、アルブミン尿として表現された腎障害が血圧上昇を起こす可能性もある。動脈硬化は心負荷増大を介してBNPを上昇させる一方、弾性血管の収縮期動脈圧緩衝作用の障害を介して腎灌流圧と糸球体内圧を上昇させる可能性もある。また、高血圧によって心肥大と腎障害が同時に起こることを反映していることも考えられる。最近の報告では、血管皮細胞障害は糸球体毛細血管内皮障害を介して糸球体濾過機能に影響しアルブミン尿を起こす。内皮障害は内皮細胞の炎症性活性化で始まり、血管壁の慢性炎症が動脈硬化へと続くことから、CRPと尿アルブミンの関連には内皮障害・動脈硬化の進展が関与している可能性がある。

【結論】本態性高血圧患者の約9割にアルブミン尿が検出され、35.4%が異常アルブミン尿を呈した。尿中アルブミン排泄量は、収縮期血圧、BNP、CRPとそれぞれ独立に規程され、血圧のコントロール状況のみならず心負荷、動脈硬化、慢性炎症と関連するものと考えられた。

【審査の内容】論文内容をもとに第1副査の三島教授からは、1)微量蛋白尿に影響する高血圧、メタボリック症候群、糖尿病の関与率とその対応、2)異常アルブミン尿をクレアチニン比30 mg/gとした根拠など12項目の質問が、主査の早野からは、1)本研究が検証しようとする仮説、2)尿中アルブミン排泄量の日内および日に変動の影響など8項目の質問があった。第2副査の大手教授からは、1)収縮機能の低下した心不全と保たれた心不全の主な原因、2) β ブロッカーが高血圧治療の第一選択薬から抜けた理由など専門領域に関する2項目の質問があった。学位申請者はこれらの質問に概ね満足のできる回答を行い、学位論文の趣旨を理解し大学院修了者に相応しい学力を備えていると考えられた。本研究は、高血圧症におけるアルブミン尿の有病率とその規定因子を明らかにし、高血圧症の治療戦略に有用な示唆を与えるものである。よって申請者には博士(医学)の学位を授与するに値すると審査委員会は判定した。

論文審査担当者 主査 早野順一郎 副査 三島 晃 大手 信之