

第157回 名古屋市立大学医学会例会

特 別 講 演 IV

食塩感受性・腎内レニン-アンジオテンシン (RA) 系・ 交感神経系を意識した降圧療法

福 田 道 雄

名古屋市立大学大学院医学研究科 心臓・腎高血圧内科学

ANTIHYPERTENSIVE STRATEGY FOR PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE
BASED ON THE SODIUM SENSITIVITY, INTRARENAL RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM,
AND SYMPATHETIC NERVE SYSTEM

MICHIO FUKUDA

*Department of Cardio-Renal Medicine and Hypertension
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences*

1. はじめに

昨年10月に心臓・腎高血圧内科学・木村玄次郎教授が退官されました。本レビューは木村先生に授かった様々な教えを礎に述べていることを冒頭述べさせて頂き、師への謝辞に代えさせて頂きたく存じます。

本邦の高血圧ガイドライン JSH2009においてメタボリックシンドロームとともに慢性腎臓病 (CKD) が高血圧患者における予後影響因子として明瞭に位置づけられ、正常高値血圧 (130-139/85-89mmHg) でも CKD があれば高い心血管病リスクに配置されるに至った。今や CKD の降圧療法は、腎機能低下抑制のみならず心血管イベント (CVD) を抑制することを目的とし、高血圧診療において、蛋白尿の程度や CKD のステージを、CVD リスクをみるメルクマールとして注目すべき時代となった。

CKD と高血圧との間にはきわめて密接な関係が存在し CKD ではその原疾患を問わず、究極的には高血圧が発症する。最近ではどんな型の高血圧でも、たとえば一般的には腎臓病とは思われていない本態性高血圧症でさえも、高血圧の原因が腎臓にあると考えられるようになって

ている¹⁾。腎障害を基礎に発症する腎実質性高血圧は高血圧全体の 5-10% を占め、二次性高血圧の中でも頻度が高い。この原因を大別すると食塩感受性、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系、そして交感神経系の亢進が 3 本の矢として挙げられる。本稿ではこの 3 つが互いに不可分であることを意識し、実地医療に活かす考え方を紹介したい。

2. CKD では高血圧が発症し高血圧が CKD を進行させる

一側の腎臓には約100万個の血液濾過装置が存在する。動脈と動脈の間に毛細血管が位置する特殊な構造が糸玉のように折りたたまれたこの装置は糸球体とよばれている [図1]。糸球体毛細血管には起始部である輸入細動脈から終末部である輸出細動脈の道程がある。糸球体毛細血管係蹄壁にかかる有効濾過圧 (ΔP_F) は糸球体血圧 - Bowman 腔内静水圧 - 糸球体毛細血管内膠質浸透圧で表される²⁾ [図1]。糸球体血圧や Bowman 腔内静水圧はほぼ一様であるが、起始部から終末部へ至るにつれ (糸球体濾過が進行し蛋白を含まない溶液が糸球体毛細血

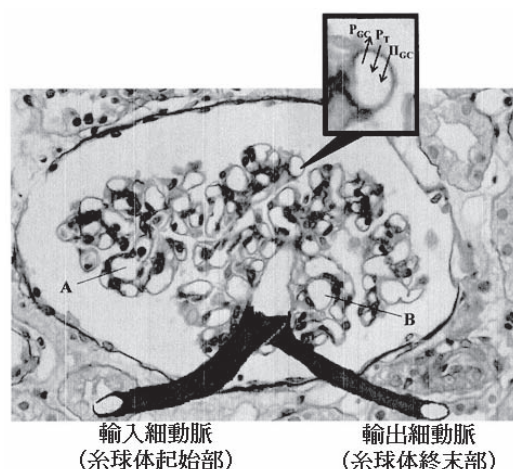


図1：糸球体高血圧は糸球体限外濾過係数低下に対する代償機転である。

糸球体毛細血管係蹄壁にかかる有効濾過圧 (ΔP_F) は「糸球体血圧 (P_{Gc}) - Bowman 腔内静水圧 (P_T) - 糸球体毛細血管内膠質浸透圧 (Π_{Gc})」で表される。起始部から終末部へ至るにつれ (糸球体濾過が進行し蛋白を含まない溶液が糸球体毛細血管内から Bowman 腔側へ移動するため) Π_{Gc} は徐々に上昇して「 $\Delta P_F = P_{Gc} - P_T - \Pi_{Gc} = 0$ 」となる。

糸球体毛細血管起始部に近い係蹄 (A) における $\Delta P_{Fa} = \text{糸球体血圧} (P_{Gca}) - \text{Bowman 腔内静水圧} (P_{Ta}) - \text{糸球体毛細血管内膠質浸透圧} (\Pi_{Gca})$ 、糸球体毛細血管終末部に近い係蹄 (B) における $\Delta P_{Fb} = \text{糸球体血圧} (P_{Gcb}) - \text{Bowman 腔内静水圧} (P_{Tb}) - \text{糸球体毛細血管内膠質浸透圧} (\Pi_{Gcb})$ となると $P_{Gca} \approx P_{Gcb}$ 、 $P_{Ta} \approx P_{Tb}$ 、 $\Pi_{Gca} < \Pi_{Gcb}$ であるから、 $\Delta P_{Fa} \geq \Delta P_{Fb}$ であり毛細血管が起始部から終末部に近づくにつれ ΔP_{Fb} は低下し終末部に達する前に $\Delta P_{Fb} = 0$ となり濾過が停止する (濾過圧平衡)。この現象は糸球体毛細血管の濾過表面積をすべて使わずに予備能を残していることとなる。しかし糸球体限外濾過係数 K_F が低下すると Π_{Gcb} は上昇しづらく終末部まで「 $\Delta P_{Fb} = 0$ 」とならない (濾過圧非平衡)。糸球体毛細血管終末部まで糸球体毛細血管床全体を使って濾過を行うこととなり予備能を使い切る。

管内から Bowman 腔側へ移動するため) 糸球体毛細血管内膠質浸透圧は徐々に上昇する。その結果、有効濾過圧は糸球体毛細血管の終末部に達する前に 0 となり (濾過圧平衡)、糸球体毛細血管の濾過表面積をすべて使わずに予備能を残している [図1]。糸球体限外濾過係数 (K_F) が低下すると (もしくは腎血漿流量増加や血漿蛋白濃度低下) 濾過圧平衡は成立しな

表1. 糸球体濾過係数が障害されていく過程で段階的に予備能を使い果たす

段階	病期	全限外濾過係数	有効糸球体濾過係数	糸球体血圧	糸球体濾過量
1	予備能不全	↓	→	→	→
2	濾過係数低下	↓	↓	↑	→
3	糸球体濾過量低下	↓	↓	↑	↓

濾過係数が障害されて行く過程において、糸球体濾過量が低下しないように、段階的に予備能が発揮され、糸球体濾過量が低下する病期ではすでに多くの予備能を使い果たしている (文献1より引用改変)。

くなり (濾過圧非平衡)、糸球体毛細血管終末部まで糸球体毛細血管床全体を使って濾過を行うこととなり予備能を使い切る。有効濾過面積の「ゆとり」という予備能を使い切った後は有効濾過圧を増大させる予備能を発揮せざるを得なくなる^{1,2)}。単一糸球体レベルでの糸球体濾過量 (GFR) が減少し尿管に負荷される NaCl 量が減少すると、これを緻密斑 (傍糸球体装置) が感知し尿管-糸球体フィードバック (TGF) が作動して輸入細動脈が拡張し、また腎内局所のレニン-アンギオテンシン (RA) 系活性により輸出細動脈が収縮する。これによりたとえ全身血圧が正常でも糸球体血圧が上昇して K_F 低下を代償しようとする。糸球体血圧を上げるという予備能を発動してもなお、GFR が低下すると Na が体内に貯留し全身血圧が上昇する。全身血圧の上昇が及んで糸球体血圧が上昇すると K_F が低下しても、それまでと同じ GFR を維持することができるわけである (表1)¹⁾。血圧が上昇していることを無視すると、腎臓の働きは一見正常のように見える。このように K_F 低下に対して段階的に予備能を使い果たした結果、CKD 初期から高血圧が発症するのは合目的であり、以前は「血圧を下げると腎機能を低下させてしまう」と信じられていた。しかし短期的に濾過能低下の代償として一見好ましい糸球体高血圧が慢性的に持続すると、糸球体を構成している毛細血管の内皮細胞・上皮細胞やそれを支えるメサンギウム細胞などに負荷がかかり糸球体硬化性病変を生じ、さらに K_F が下がる悪循環を形成する。このように糸球体濾過能

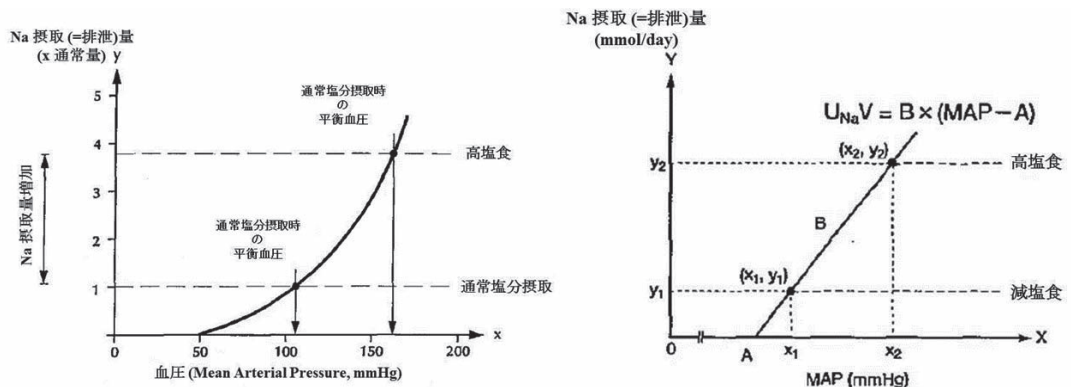


図2：Guytonの圧-利尿曲線（左）の直線近似。

塩分摂取量 ($U_{Na}V$, mmol/day) を増加すると ($y_1 \rightarrow y_2$)、血圧 (mean arterial pressure, MAP, mmHg) も上昇する ($x_1 \rightarrow x_2$)。Kimura らは食塩摂取量を15~18→1~3→5~7 g/day と変化させた際の平衡血圧を求め、Guyton の圧-利尿曲線が直線近似し得ることを発見した。A, X 切片；B, 直線の傾き
文献1より引用改変

低下を代償する必要悪として高血圧が腎臓に対して機能的・器質的変化を早期から及ぼす trade-off 現象を糸球体高血圧学説と呼んでいる。

3. 血圧の食塩感受性

Dahl は高塩食で血圧の上昇する食塩感受性ラット (S系) と上昇しない食塩抵抗性ラット (R系) の2系を選択的同系繁殖によって作成した。S系ラットの腎臓をR系ラットに移植すると血圧は食塩感受性となり、R系ラットの腎臓をS系ラットに移植すると血圧は食塩抵抗性となった³⁾。この実験系は血圧の食塩感受性が腎によってこそ、規定されることを見出した点で意義深い。1978, 1980年にKawasaki⁴⁾, Fujita⁵⁾らがヒトにおいても食塩感受性高血圧と非感受性高血圧が存在すると相次いで報告し、Kimura ら⁶⁾が食塩感受性はCVDリスクであることを報告したのを契機に、ヒトにおける血圧の食塩感受性研究が発展してきた。しかし、食塩感受性高血圧の定義は報告によってまちまちである。

4. 腎におけるNa動態と血圧の食塩感受性

「Naを中心に据えた腎と血圧の関係」の概念に基づけばCKDが食塩感受性高血圧やnon-

dipper 型血圧リズムを伴いやすい事を理解しやすいのみならず、論理的に治療戦略を立てる上で重要である。詳細は清書¹⁾を参照されたいが、本稿で論を進める上でも欠かせないため簡略にこの概念にふれてみたい。

Guyton らは血圧と塩分摂取量との関係 (pressure-natriuresis relationship) は血圧上昇の誘因の如何に係らず、高血圧発症 (定常状態における血圧値の上昇) に不可欠と提唱し、これを腎機能曲線/圧-利尿曲線と命名した (図2左)^{7,8)}。Kimura らは圧-利尿曲線を1次式に見立てると高血圧における様々な病態を解明し得ることを発見した。定常状態 (塩分摂取量 = 尿中塩分排泄量) における血圧を x-軸に、塩分摂取量を y-軸にプロットした関係 (図2右) を1次式に見立てると以下の等式が成り立つ⁹⁻¹¹⁾：

$$U_{Na}V = B \times (MAP - A) \quad [\text{eq. 1}]$$

この1次式の意味合いを病態生理学的に解釈したい。まず圧-利尿曲線の傾き (B) の逆数こそ血圧の食塩感受性の本質を示すことから、これを食塩感受性指数 (SI, salt-sensitivity index) と定義した：SI = 1/B。一方、血圧 (MAP) と x-切片 (A) の差 (MAP-A) は糸球体毛細

血管壁における有効圧隔差 (ΔP_F) である：

$$\begin{aligned} \text{MAP} - A &= \Delta P_F = 1 / B \times U_{Na}V \\ &= SI \times U_{Na}V \quad [\text{eq. 2}] \end{aligned}$$

等式 2 から食塩感受性が亢進している程、有効限外濾過圧が高い糸球体高血圧の病態であることが理解できる。実際、食塩感受性高血圧の実験モデルにおいて糸球体毛細血管圧は上昇していることが報告されており、食塩感受性の亢進する病態では糸球体高血圧が危惧されることが明らかである。

糸球体濾過量 (GFR) は限外濾過係数 (K_F) と有効圧隔差 (ΔP_F) の積で算出される：

$$\text{GFR} = K_F \times \Delta P_F \quad [\text{eq. 3}]$$

一方、尿中 Na 排泄量は糸球体で濾過された Na ($S_{Na} \times \text{GFR}$, S_{Na} は血清 Na) から尿細管で再吸される Na (t_{Na}) を除いた値である：

$$U_{Na}V = S_{Na} \times \text{GFR} - t_{Na} \quad [\text{eq. 4}]$$

上式 1-4 を圧-利尿曲線の傾き (B) について解くと：

$$\begin{aligned} B &= S_{Na} \times K_F \times [1 - t_{Na} / (S_{Na} \times \text{GFR})] \\ &= S_{Na} \times K_F \times (1 - \text{FR}_{Na}) \quad [\text{eq. 5}] \end{aligned}$$

等式 5 における FR_{Na} は糸球体で濾過されたうち尿細管で再吸収された Na の割合 (fractional tubular sodium reabsorption [= $t_{Na} / (S_{Na} \times \text{GFR})$]) を示す。先に述べたように食塩感受性指数 (SI) は傾き (B) の逆数であることから食塩感受性が上昇するのは①糸球体限外濾過係数 (K_F) の低下、あるいは②尿細管 Na 再吸収 (FR_{Na}) の亢進を伴う場合である (表 2)¹⁾。等式 4 から①及び②はともに腎における Na 排泄を損なう機構であることは理解でき、腎における Na 排泄能低下が食塩感受性亢進の本態と考えられる。②の病態は糖尿病初期のように GFR をむしろ増加させる。食塩感受性が GFR

低下を来す病態 (K_F 低下) のみならず、GFR 増加を伴う病態 (FR_{Na} 増加) によっても亢進し得る事、双方ともにおいて糸球体高血圧が想定される事を銘記することが CKD における食塩感受性高血圧や non-dipper 型血圧日内リズム (後述) の診断のみならず治療方針を決定する上でも重要である (表 2)。②の病態も糸球体高血圧を惹起し、やがて GFR は低下する。この段階からは糸球体限外濾過係数低下と尿管 Na 再吸収亢進とのバランスから帰結された GFR 値が低下するにつれて non-dipper の程度が増してゆくと考えると整理しやすい。実際、1 型糖尿病早期において non-dipper の程度は糸球体過剰濾過を反映する病理組織所見と相関した。このように、non-dipper は GFR が低下する病態のみならず、増加する病態に随伴することもあるが、いずれの病態においても糸球体過剰濾過が腎機能低下を加速させるため、糸球体負荷を減免する降圧療法 (減塩・利尿薬・RA 系抑制薬) が必要である。

5. 食塩感受性高血圧と Non-dipper 型血圧日内リズム

生理的な血圧日内リズムでは、入眠後の血圧は日中平均値よりも 10-20% 低下し、dipper 型血圧リズムと定義される。生理的な夜間降圧が阻害される現象は、non-dipper 型血圧リズムと定義され、CKD をはじめとする様々な病態において生じ得る。筆者らの研究グループは腎における Na 排泄能低下が食塩感受性亢進の本態であり、①糸球体限外濾過係数 (K_F) の低下、あるいは②尿管 Na 再吸収 (FR_{Na}) の亢進に起因し、食塩感受性高血圧において日中に十分に Na を排泄できない代償に発揮される圧-利尿の表現型こそが「夜間降圧の阻害 = non-dipper 型血圧日内リズム」であると提唱している。実際、血圧が食塩非感受性の病態では dipper 型、感受性の病態では non-dipper 型の血圧日内リズムを伴うことが多い。

①の例として筆者らは糸球体疾患 26 例について血圧や尿中 Na 排泄の日内リズムを検討した¹²⁾。腎機能の低下につれて両者の夜間/日中

表2. 腎性機序に基づく高血圧の分類 (文献1より引用・改変)

高血圧 の成因	食塩感受性	血圧日内リズム	代表的疾患	糸球体血圧	蛋白尿 (g/day)	治療戦略
血管抵抗↑ ^a	非感受性	dipper	本態性高血圧 良性腎硬化症 腎血管性高血圧 多発性嚢胞腎 尿細管間質障害	→~↓	→ ^b	通常降圧 ^c
			虚血性腎症			RA系抑制で悪化 ^d
K _F ↓	感受性	Non-dipper	糸球体腎炎 アフリカ系米国人の本態性高血圧	↑	↑	糸球体負荷軽減 ^e
FR _{Na} ↑			原発性アルドステロン症 糖尿病 肥満・メタボリック症候群			

^a 心臓～糸球体に至るいずれかの部位での血管抵抗上昇、本態性高血圧は輸入細動脈の血管抵抗上昇が本態とされる；^b 蛋白尿が1.0g/dayを上回することは稀；^c 降圧目標は<130/80mmHg、レニン-アンジオテンシン系抑制にこだわる必要はなく、用いる場合、^d 虚血性腎症ではむしろ腎機能低下を促進させてしまうことに注意が必要である；^e 糸球体前負荷軽減療法は蛋白制限食、後負荷軽減療法はレニン-アンジオテンシン系抑制薬（アンジオテンシン受容体拮抗薬・アンジオテンシン変換酵素阻害薬）もしくは利尿薬が望ましく、降圧目標は<130/80mmHgであるが蛋白尿が1g/dayを上回る場合はさらに降圧（<125/75mmHg）するのが望ましい。

K_F, 糸球体限外濾過係数；FR_{Na}, 尿細管Na再吸収

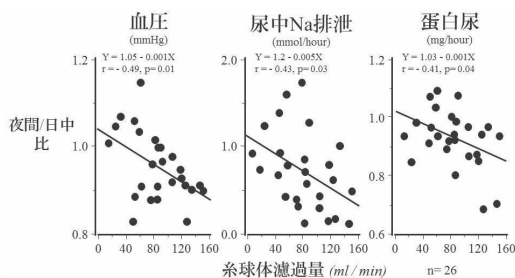


図3：腎機能低下につれての血圧・尿中Na排泄・蛋白尿の夜間/日中比¹²⁾

糸球体濾過量が低下するにつれ血圧 (mean arterial pressure, mmHg)・尿中Na排泄 (mmol/h)・蛋白尿 (mg/h)の夜間/日中比が亢進する。このことから腎機能の低下につれ日中に十分排泄しきれなかったNaを排泄させるために、本来は夜間に血圧が下がるところを(dipper), 夜間降圧しない(non-dipper)ことで圧-利尿を作動させる代償機転と我々は提唱している (non-dipperの腎性機序)。これが本来夜間には休息している糸球体の負荷となり non-dipperであるほど腎機能が低下するという事実とも一致する。文献12より引用改変

比が増加したことから (図3), 腎機能が低下すると日中に十分Naを排泄できない代償に夜間降圧を阻害して圧-利尿が発揮され、血圧の日内リズムが non-dipper 型となると考えた。

夜間高血圧が圧-利尿を発揮させ日中のNa排泄不足を代償する点で合目的であるならば、夜間高血圧は十分にNaを排泄しきるまで持続し腎機能が低下するほどこれが長時間に及ぶと考えられる。この仮説が正しければ十分にNaを排泄しきったならば夜間血圧が降下し始めるはずであり、即ち腎機能が大きく低下した病態では日中に排泄すべきNaを排泄できない程度が大きく、夜間降圧が長時間阻害されて高い血圧が持続する。一方、腎機能低下が軽度であれば夜間に降圧が阻害されるのは短時間であり、その後速やかに降圧し始めると予想された。そこで夜間血圧が日中平均の90%値を継続的に下回る現象を「夜間降圧」と定義し、就寝後に夜

間降圧を達成するまでの時間を dipping time (DT) と定義し CKD65例を GFR で3等分位に群分けして夜間降圧をエンドポイントとして解析すると、はたして腎機能が低下する程、夜間降圧の累積達成率が低下していた¹³⁾。腎機能良好群 (GFR, 91~164ml/min; n=22) に比しての年齢・性別・BMI で補正した夜間降圧達成率は、腎機能低下が中等度の群 (GFR, 50~90ml/min; n=21) で0.37 (95%CI: 0.17~0.79; P=0.01), 腎機能不良群 (GFR, 5~41ml/min; n=22) では0.20 (95%CI: 0.08~0.55; P=0.002) であり、GFR 低下は夜間降圧達成を阻害する独立因子であり、これは Dahl の見出した食塩感受性は腎によってこそ規定されるとの事実を想起させる。

夜間血圧のプロフィールを検証すると腎機能良好群では就寝後速やかに夜間降圧を達成し再び血圧がこのレベル (日中平均値の90%) を上回ることとはなく、逆に腎機能低下群では日中同

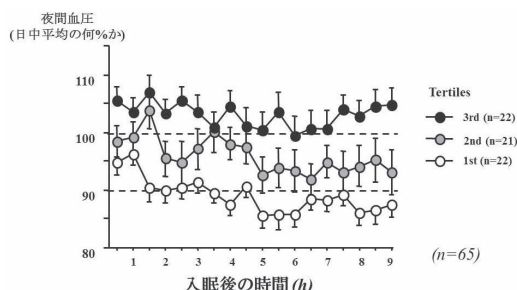


図4: CKDにおける夜間血圧プロフィール¹³⁾

非DMのCKD65例 (除外基準: 降圧薬・利尿薬・著しい浮腫・免疫抑制薬の変更・心不全) にABPMを施行。日中測定したすべての血圧の平均値に対して、夜間の血圧が何%の値であるのかを、入眠後から9時間に亘り30分毎にプロットした。対象をクレアチニン・クリアランス (Ccr) で3等分 [1st tertile (Ccr91~164), 2nd tertile (Ccr50~91), 3rd tertile (Ccr 5~41mL/min)] すると、腎機能が良い群では入眠後すみやかに日中血圧の90%未満に血圧が降下するが、腎機能低下群では日中血圧同等値 (100%) にすらなかなか降下しない。腎機能が低下するにつれて夜間血圧降下が達成されづらくなる現象が示され、「腎機能低下につれ日中に十分排泄し切れなかったNaを夜間高血圧で代償的に排泄する」とする我々の仮説に矛盾しない。文献¹³⁾より引用・改変

等レベルにすら夜間降圧しなかった [図4]¹³⁾。65例中実に24例において夜間降圧が達成されなかった。このようにDTは腎機能低下の関数として延長し non-dipper 現象の本質をより定量的に表現する指標と考えられる。筆者らの研究グループはさらに、FR_{Na}を抑制することが明らかであるサイアザイド系利尿薬が non-dipper 型血圧リズムを dipper 型に改善し得ることを本態性高血圧¹⁴⁾やIgA腎症¹⁵⁾において報告した。これらの事実も non-dipper 現象が日中にNaを十分に排泄しきれないことへの代償機転との仮説を支持する。

6. 腎内レニン-アンジオテンシン (RA) 系

②の例として腎臓内のRA系活動度の指標である近位尿細管アンジオテンシノーゲン発現 (PT-AGT) についてふれてみたい。筆者らの研究グループは利尿薬が non-dipper 型血圧日内リズムを dipper 型へと改善することを報告したが、一方AIIが尿細管のあらゆるセグメントにおけるNa再吸収を亢進させ¹⁶⁻¹⁸⁾、この尿細管Na再吸収をARBがあたかも利尿薬のように抑制することがすでに実験モデルで確立されている¹⁹⁻²¹⁾。そこでヒト臨床においてもARBが血圧を non-dipper から dipper へと改善し得るか検討した。8週間のARB, olmesartan 治療前後におけるNa動態を検討するとARBは日中に十分Naを排泄させ (図5)²²⁾ 治療前に比べより低いNaバランスを達成させて²³⁾、血圧日内リズムを改善させた。前述のように尿中へ排泄されるNaは糸球体で濾過されたNaから尿細管で再吸収されたNaを減じて算出される:

$$U_{Na}V = S_{Na} \times GFR - t_{Na} \quad [\text{eq. 4}]$$

日中の S_{Na} は不変、GFRは減少していたことからARBが尿細管Na再吸収を抑制したと考えた。しかしながら「ARBによる夜間降圧 (図5A) →夜間Na排泄減少」が日中Na排泄増加 (図5B) を来した可能性を除外する必要がある。そこで日中のNa排泄増加 (図5B) と

夜間降圧（図5A）のいずれが先行するのか検討したところ夜間降圧が日中のNa排泄増加を来す可能性は否定的であり、ARBの尿細管Na再吸収抑制が夜間降圧を達成し得るとの仮説が支持された[投稿準備中]。我々の報告と別に、ARBが血圧日内リズムを改善するとの成績が発表された²⁴⁾。同研究グループは本邦では使用されない高用量のARB、irbesartanを用い、血圧の日内リズム改善の機序として夜間のRA系抑制を挙げている。しかしその成績をみるとやはり我々の報告と同様にARBがより低いNaバランスを達成していた。

このように異なる種類のARBで同様に「低いNaバランスの達成」が報告されているものの実臨床でARBが利尿薬のように大量の除水を呈することは稀である（ARBとサイアザイドの併用が、ループ利尿薬とサイアザイド併用同様に相乗効果を示す経験は少なくない）。そこで利尿薬とARBの差異について論じる必要がある。この点について筆者は利尿薬が「尿細管作用部位において生理的に営まれるほとんどすべてのNa再吸収を抑制」するのに対し、ARBは「病的に亢進したアンジオテンシンII（AII）刺激によるNa再吸収を抑制」すると考えている。

Tulane大学のKobori, Navar, 香川大学のNishiyamaらはCKDにおいて全身のRA系と

は独立した腎臓内のRA系亢進がCKDにおける高血圧発症の病態理解において重要であることを発見した²⁵⁾。アンジオテンシノーゲン（AGT）はその分子量から、糸球体で濾過されない。一方AIIは糸球体でたやすく濾過される。糸球体で濾過されたAIIが近位尿細管に到達すると、近位尿細管におけるAGTの産生は亢進しAGTが近位尿細管S3セグメントから尿細管腔に分泌される（図6）。その尿細管下流にはアンジオテンシンI, AII, (プロ)レニン, アンジオテンシン変換酵素が豊富に存在し腎内RA系が亢進する。AGTとレニンのMichaelis-Menten定数値は同等であることからAGT発現の程度は腎内RA系亢進の度合いを知る有用な指標である。AIIが尿細管のあらゆるセグメントにおけるFR_{Na}を亢進させることは実験モデルでは古くからすでに報告されていた¹⁶⁻¹⁸⁾。40億年前に原始の海で生命が誕生

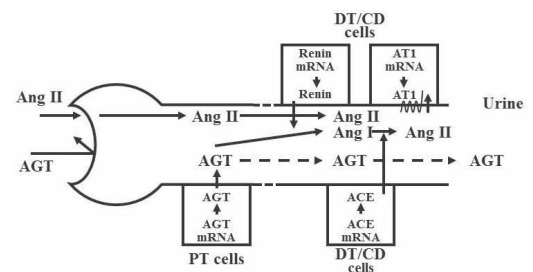


図6：腎内レニン-アンジオテンシン系

アンジオテンシノーゲンは、RA系における酵素レニンに対する唯一知られている基質である。RA系における律速段階はレニンの酵素反応であるものの、アンジオテンシノーゲンの血中濃度はレニンに対するMichaelis-Menten定数に近いので、レニンの濃度同様に、アンジオテンシノーゲンの濃度もRA系の活性を左右することになる。糸球体で濾過されたアンジオテンシンIIが近位尿細管に到達すると、この部位においてアンジオテンシノーゲンが産生される。産生されたアンジオテンシノーゲンが尿細管腔に分泌されると腎内のRA系は亢進する。最近、このアンジオテンシノーゲンのspill-overとしての尿中アンジオテンシノーゲン排泄量が、腎内組織RA系活性の指標になることが明らかとなっている。Ang I/II, アンジオテンシン I/II; AGT, アンジオテンシノーゲン; ACE, アンジオテンシン変換酵素; PT, 近位尿細管; DT, 遠位尿細管; CD, 集合管（文献25より引用・改変）

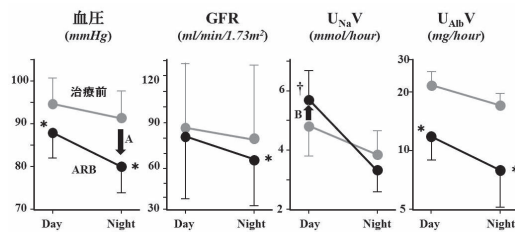


図5：アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）前後の昼夜別臨床パラメータ

ARB投与前と投与8週後について検討すると血圧・糸球体濾過量（GFR）・尿中アルブミン排泄（U_{Alb}V, mg/h）のいずれもが日中値よりも夜間値が大きく低下して夜間/日中比が減じた。しかし尿中Na排泄（U_{Na}V, mmol/h）に関しては日中値が増すことで夜間/日中比は減少していた（文献22より引用改変）。

した際から、細胞外液（＝海水）はNa濃度が高く、細胞内では低いことが命の仕組みであった。生命が陸に上がるようになるといつでも細胞周囲にNaが豊富に存在するわけではなく、Na欠乏時は腎臓内でNa再吸収が促進される必要がある。このように考えれば糸球体で濾過されたAIIが腎内RA系を亢進させることは合目的ともいえる。市販される食品も含有NaClを増やすと売り上げが増すとのことである。Naが生命維持に重要であるためと考えれば人類が「塩の味」を本能的に求めるのは宿命かもしれない。しかし塩分摂取が経年的に増す中で、本来は「海中生活を陸上生活に適応させる仕組み」であったはずのNa保持能力（RA系の発達）は生活習慣病の原因となるのみならず、腎臓内でもRA系が亢進してCKDを加速させている可能性がある。

筆者らは「病的に亢進したAII刺激によるNa再吸収」をARBが抑制したと考えた。実際にARBが血圧の日内リズムを改善する際に、治療前にnon-dipperの程度が強いほど、大きくdipperへと改善した事実²²⁾もこの考えを支持した。そこでIgA腎症において、近位尿細管アンジオテンシノーゲン発現(PT-AGT)の程度と尿細管Na再吸収の比率(FR_{Na})の関係を検討したところ、PT-AGT発現が強いほど FR_{Na} が増して血圧がよりnon-dipper型であることが判明した²⁶⁾。ARBが腎内で亢進したRA系による尿細管Na再吸収を抑制したとの考えはKoboriらのAII投与高血圧モデルによってさらに支持される。AII投与高血圧モデルではコントロールに比べPT-AGT発現が亢進するが、ARBをAIIと同時に投与するとPT-AGT発現が抑制された²⁷⁾。

生理的には、尿細管上流でNa再吸収が抑制されても傍糸球体装置の尿細管-糸球体フィードバック機構(TGF)が作動してNa排泄が抑制されてしまうはずであるが、ARBは「上流でNa再吸収が抑制されても引き続きNaが排泄される」ようにTGF曲線をシフトさせることが知られている[図7]²⁸⁾。このように尿細管上流でNa再吸収が抑制されても、しかしな

がら、より下流には集合管が位置している。集合管には比較的限られた再吸収能しかないものの、集合管に到達するNaが増加すると上皮性Naチャンネル(ENaC)を介してNa再吸収が増加するはずである。しかしARBにはENaCの数²⁹⁾や機能¹⁸⁾を減じる働きも報告されている。そこで筆者らは臨床においてARBがENaC機能を抑制し得るか否か検討した。44例のCKDについての検討ではARBが尿中K排泄/尿中Na排泄比およびtrans tubular potassium gradient(TTKG)を低下させ(TTKGとは尿濃縮で補正した尿中K[尿K/(尿浸透圧/血清浸透圧)]と血清Kの比である)、はたしてARBがENaC作用を抑制したことが示された³⁰⁾。

ここまで述べてきたように①糸球体濾過能低下もしくは②尿細管Na再吸収亢進に起因して腎におけるNa排泄能が低下すると血圧の食塩感受性が増す。日中にNaを十分排泄しきれな

単一糸球体の

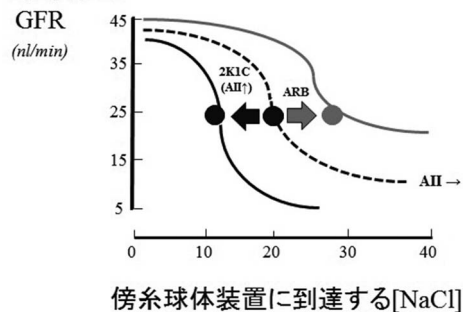


図7：アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は尿細管-糸球体フィードバック(TGF)の反応性を低下させNa排泄を促進する
両腎のうち1方の腎動脈にclipをかける実験系(2K1C model)では非clip側の腎はアンジオテンシンII(AII)上昇に曝され、近位尿細管におけるNa再吸収が亢進し傍糸球体装置に到達するNaClが減じるがTGFによるGFR上昇は起こらない。これはAIIがTGF反応性を増すからであり(TGF曲線が左にシフト)、傍糸球体装置に到達するNaClは低いままである。体液が貯留しANPが作動したり血圧が上昇してNaが排泄できれば元に復するがAII濃度上昇が続けば高血圧も存続する。ARBやアンジオテンシン変換酵素阻害薬は傍糸球体装置に到達するNaClが増加しても引き続きNaClを排泄するようにTGF曲線を右にシフトさせる。

い代償に夜間の降圧が阻害され、この高い血圧で圧-利尿が発揮される代償機転が働く。しかし糸球体濾過能低下もしくは尿細管 Na 再吸収亢進は「CKD を悪化させる共通機構」である糸球体高血圧を招来させ、また夜間高血圧は全身循環系への負荷をもたらす (図 8)。このように考えれば食塩感受性は「なぜ CKD が CVD リスクであり、その早期ステージから腎機能低下の関数としてリスクが増してゆくのか？」との心-腎連関の謎を解明する鍵といえる。実際に ARB が腎イベント・心血管イベント双方を抑制し得た臨床試験 (RENAAL, IDNT) では腎イベント・心血管イベント双方の抑制効果が減塩で増強し、高塩食で減弱した³¹⁾。

本稿で示したように ARB はこの悪循環を断つ。Non-dipper であるほど蛋白尿 (mg/h) の夜間/日中比が増したこと¹²⁾、いまだ微量アルブミン尿がみられない 1 型糖尿病を長期間追跡すると non-dipper では dipper に比べより早期に微量アルブミン尿が出現する事実³²⁾、われわれの臨床データ²²⁾で夜間血圧を下げて夜間の糸球体負荷を減免させた ARB が 2 型糖尿病で微量アルブミン尿出現を抑制し得た事実³³⁾も non-dipper が糸球体の負荷であることを支持すると考えられる。

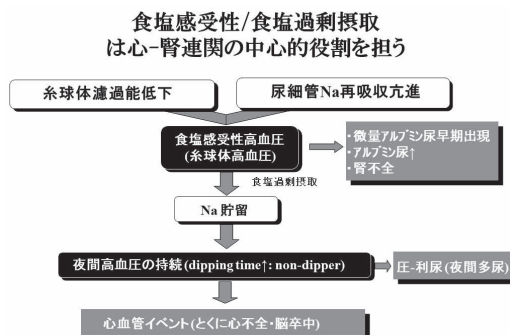


図 8：食塩感受性は心-腎連関の中心である。腎における Na 排泄能低下が食塩感受性を増し、糸球体や全身循環系への負荷をもたらす。このように考えれば、なぜ CKD はその早期から心血管系のリスクであるのか？なぜ腎機能低下の関数として心血管系リスクが増すのかも理解しやすい。

7. 腎からの求心性交感神経線維

交感神経系には脳から腎への遠心線維のみならず、腎から脳への求心線維が存在する。遠心線維の作用は古くから知られていた。たとえば体液欠乏時には遠心 $\alpha 1$ 線維が腎血管を収縮させて腎血流を低下させ、また直接尿細管に作用して Na 再吸収を促進する。 $\beta 1$ 線維は RA 系を亢進させてやはり Na 再吸収を亢進させる。これらは体液欠乏へ抗する防御機構といえる。

Kampese らは腎下極にフェノールを局注すると視床下部におけるノルエピネフリン分泌が増加するが前もって腎動脈周囲の神経を除神経するとノルエピネフリン分泌は増さないことを見出し、腎→脳の交感神経求心線維の存在を証明した³⁴⁾。遠心線維が腎における Na 再吸収や RA 系を亢進させることから、腎→脳→腎の交感神経シグナルが昇圧に働くことも明らかである。最近カテーテルアブレーションによる腎除神経がヒト重症高血圧臨床に応用され始めているが、この治療法が一般に広く行われるまでの間は薬物治療が重要であり遠心線維作用が直接的にあるいは RA 系亢進を介して尿細管 Na 再吸収を増加させることを鑑みれば、そして本稿で述べてきた ARB の特性を考えると現状では RA 系抑制薬が有用と考えられる。実際に前述のフェノール局注モデルにおいても ARB, losartan が視床下部ノルエピネフリン分泌を抑制することが報告されている³⁵⁾。

CKD への降圧薬選択において RA 系抑制薬が第一選択とされるが、第二選択薬のひとつであるカルシウム拮抗薬 (もう一方は利尿薬) にも交感神経系抑制作用の差異が論じられている。筆者らは比較的腎機能の保たれた CKD を対象として 24 時間ホルター心電図から得られる心拍変動を解析した。治療前、従来心筋梗塞後の心イベント死亡リスクの指標とされる因子 (SDNN, VLF, LF/HF, scaling exponent $\alpha 1$, DC) は低下しておらず、Hayano ら³⁶⁾の発見した non-Gaussianity index (心拍変動の確立密度関数の裾野の広がりを表す値で、大きな突発的変動の発生頻度が相対的に高い人ほど大きな値となる) が増加していた。交感神経系抑制

が報告されているカルシウム拮抗薬, azelnidipine 投与8週後に non-Gaussianity index が低下することも見出された [投稿準備中]. この結果から心筋梗塞後の患者では交感神経系のみならず心臓副交感神経系障害も重要であり, 対照的に CKD では前述のフェノール局注モデルのような交感神経系亢進が潜在することが示唆された.

8. おわりに

本稿では CKD における高血圧の発症に食塩感受性・腎内 RA 系・交感神経系が重要であること, 3者は互いに不可分であり密接に影響しあうことを述べてきた. 基礎研究で発見された現象を臨床研究で確認するいわば「逆 translational」な検討は日常臨床の質を向上させると考えられ, 今後でも取り組んでゆきたいと考えております. 名古屋市立大学医学会で発表の機会を賜り有難うございました.

文 献

- 1) 木村玄次郎: 腎と高血圧病態生理からのアプローチ. 東京医学社, 東京, 1998, p1-151.
- 2) Maddox DA, Bennett CM, Deen WM, et al: Determinants of glomerular filtration in experimental glomerulonephritis in the rat. *J Clin Invest* 55: 305-318, 1975.
- 3) Dahl LK, Heine M.: Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res.* 36: 692-696, 1975.
- 4) Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, et al.: The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med.* 64: 193-198, 1978.
- 5) Fujita T, Henry WL, Bartter FC, et al.: Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med.* 69: 334-344, 1980.
- 6) Morimoto A, Uzu T, Fujii T, et al.: Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet.* 350: 1734-1737, 1997.
- 7) Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension (Circulatory Physiology III). WB Saunders, 1980.
- 8) Guyton AC: Renal function curve-a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension.* 10: 1-6, 1987.
- 9) Kimura G: Sodium, kidney, and circadian rhythm of blood pressure. *Clin Exp Nephrol.* 5: 13-18, 2001.
- 10) Kimura G, Brenner BM: Implications of the linear pressure-natriuresis relationship and importance of sodium sensitivity in hypertension. *J Hypertens.* 15: 1055-1061, 1997.
- 11) Kimura G, Brenner BM: The renal basis for salt sensitivity in hypertension. In Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 2nd ed. Raven Press, 1995; pp1569-1588.
- 12) Fukuda M, Munemura M, Usami T, et al.: Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int.* 65: 621-625, 2004.
- 13) Fukuda M, Mizuno M, Yamanaka T, et al.: Patients with renal dysfunction require a longer duration until blood pressure dips during the night. *Hypertension.* 52: 1155-1160, 2008.
- 14) Uzu T, Kimura G: Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation.* 100: 1635-1638, 1999.
- 15) Uzu T, Harada T, Namba T, et al.: Thiazide diuretics enhance nocturnal blood pressure fall and reduce proteinuria in immunoglobulin A nephropathy treated with angiotensin II modulators. *J Hypertens.* 23: 861-865, 2005.
- 16) Schuster VL, Kokko JP, Jacobson HR: Angiotensin II directly stimulates sodium transport in rabbit proximal convoluted tubules. *J Clin Invest.* 73: 507-515, 1984.
- 17) Olsen ME, Hall JE, Montani JP, et al.: Mecha-

- nisms of angiotensin II natriuresis and antinatriuresis. *Am J Physiol.* 249 (2 Pt 2): F299–F307, 1985.
- 18) Peti-Peterdi J, Warnock DG, Bell PD: Angiotensin II directly stimulates ENaC activity in the cortical collecting duct via AT(1) receptors. *J Am Soc Nephrol.* 13: 1131–1135, 2002.
 - 19) Quan A, Baum M: Endogenous production of angiotensin II modulates rat proximal tubule transport. *J Clin Invest.* 97: 2878–2882, 1996.
 - 20) Lerolle N, Bourgeois S, Leviel F, et al.: Angiotensin II inhibits NaCl absorption in the rat medullary thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol.* 287: F404–F410, 2004.
 - 21) Barreto-Chaves ML, Mello-Aires M: Effect of luminal angiotensin II and ANP on early and late cortical distal tubule HCO₃–reabsorption. *Am J Physiol.* 271 (5 Pt 2): F977–F984, 1996.
 - 22) Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, et al.: Angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis. *J Hypertens.* 26: 583–588, 2008.
 - 23) Fukuda M, Wakamatsu-Yamanaka T, Mizuno M, et al.: Angiotensin receptor blockers shift the circadian rhythm of blood pressure by suppressing tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol Renal Physiol.* 301: F953–F957, 2011.
 - 24) Polonia J, Diogo D, Caupers P, et al.: Influence of two doses of irbesartan on non-dipper circadian blood pressure rhythm in salt-sensitive black hypertensives under high salt diet. *J Cardiovasc Pharmacol.* 42: 98–104, 2003.
 - 25) Kobori H, Nangaku M, Navar LG, et al.: The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 59: 251–287, 2007.
 - 26) Fukuda M, Urushihara M, Wakamatsu T, et al.: Proximal tubular angiotensinogen in renal biopsy suggests nondipper BP rhythm accompanied by enhanced tubular sodium reabsorption. *J Hypertens.* 30: 1453–1459, 2012.
 - 27) Kobori H, Prieto-Carrasquero MC, Ozawa Y, et al.: AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension.* 43: 1126–1132, 2004.
 - 28) Braam B, Mitchell KD, Koomans HA, et al.: Relevance of the tubuloglomerular feedback mechanism in pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 4: 1257–1274, 1993.
 - 29) Beutler KT, Masilamani S, Turban S, et al.: Long-term regulation of ENaC expression in kidney by angiotensin II. *Hypertension.* 41: 1143–1150, 2003.
 - 30) Ogiyama Y, Miura T, Watanabe S, et al.: Circadian rhythm of urinary potassium excretion during treatment with an angiotensin receptor blocker. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* (in-press) 2013.
 - 31) Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al.: Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int.* 82: 330–337, 2012.
 - 32) Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al.: Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 347: 797–805, 2002.
 - 33) Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al.: Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 364: 907–917, 2011.
 - 34) Ye S, Ozgur B, Campese VM: Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int.* 51: 722–727, 1997.
 - 35) Ye S, Zhong H, Duong VN, et al.: Losartan reduces central and peripheral sympathetic nerve activity in a rat model of neurogenic hypertension. *Hypertension.* 39: 1101–1106, 2002.
 - 36) Hayano J, Kiyono K, Struzik ZR, et al.: Increased non-Gaussianity of heart rate variability

ity predicts cardiac mortality after an acute myocardial infarction. *Frontiers in physiology*, www.frontiersin.org, 2011