

# 腎と高血圧

木村玄次郎

## はじめに

腎と高血圧の間には密接な関係が存在し、腎の異常が高血圧を発症させる原因になっていると同時に、高血圧は腎障害を進行させる強力なリスクにもなっている<sup>1)</sup>。これまで、腎が長期的な血圧調節に関与していることはよく知られていたが、短期的な血圧調節には関与しないとの考え方がむしろ一般的であった。しかし、この1~2年の間に、血圧日内リズムのような比較的短期的な血圧調節にも腎が中心的な役割を果たしているとの機運が急速に高まってきた<sup>2~4)</sup>。そこで本稿では、「腎と血圧の日内リズム」に焦点を当て、われわれのこれまでのデータを中心に最近の考え方を紹介し、「腎臓学 この一年の進歩」と題した総説執筆の責任を果たしたい。

## 血圧日内リズムとNa代謝

血圧の食塩感受性は、糸球体の限外濾過能と尿細管におけるNa再吸収量のバランスで決定されている<sup>1)</sup>。したがって、糸球体濾過量GFRが低下する慢性腎臓病CKDのみならず、Na再吸収が亢進する原発性アルドステロン症や糖尿

病、メタボリック症候群でも食塩感受性が獲得される(表1)<sup>5)</sup>。尿細管におけるNa再吸収が亢進する病態では、CKDとは対照的にGFRが増加し、いわゆる過剰濾過になっていることに注目していただきたい。いずれにしても食塩感受性の高い病態では、同時に糸球体血圧が上昇し、微量アルブミンが出現しやすく、腎障害の程度も強いことが知られている。食塩感受性が強くなるほど夜間降圧の障害されたnon-dipper型血圧日内リズムを呈する。

日中に比し、夜間血圧が10%以上低下する正常な血圧日内リズムを呈するdipperと夜間血圧の低下しないnon-dipperの両群で、尿中Na排泄量やGFR(尿中クレアチニン排泄量を指標として)に関する日内リズムを増塩下および減塩下で比較・検討した(図1)<sup>6)</sup>。まず増塩下でみると、dipperでは血圧同様に、尿中Na排泄、GFRともに日中に比し夜間低下する正常な日内リズムを呈した。これに対してnon-dipperでは、血圧のみならず尿中Na排泄、GFRともに日中に比し夜間増加する特異な日内リズムを呈した。一方、食塩制限下では、dipper、non-dipperを問わず、血圧、尿中Na排泄、GFRのすべてが日中に比し夜間低下する正常な日内リズムを呈した。

尿中Na排泄に関する日内リズムの指標として、尿中

表1 食塩感受性の病態と糸球体血圧、血圧日内リズム

疾患	食塩感受性の原因	糸球体血圧	血圧日内リズム
糸球体腎炎 黒人の高血圧	糸球体濾過能 の障害	上昇 (GFRは減少傾向)	non-dipper
原発性アルドステロン症 糖尿病 メタボリック症候群	尿細管Na再吸収 亢進	上昇 (GFRは増加傾向)	

(文献5より引用)

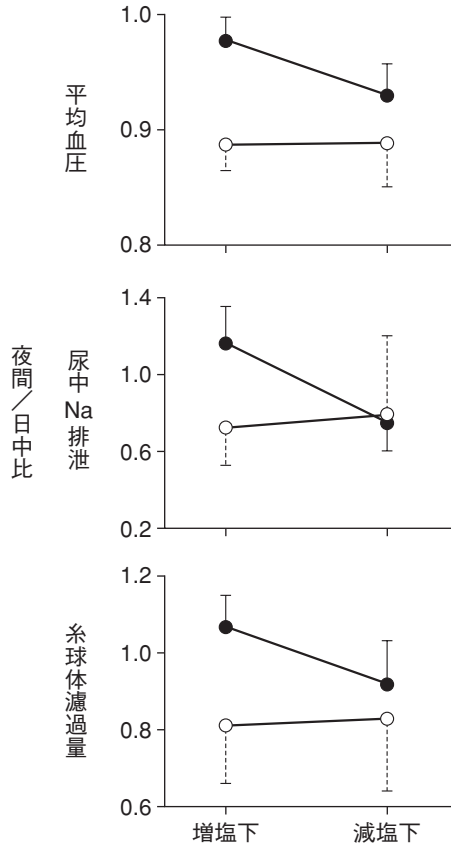


図 1 夜間血圧低下と食塩制限の相互作用

増塩下でみると, dipper(○)では, 血圧同様に尿中 Na 排泄, 糸球体濾過量(クレアチニン排泄)ともに, 日中に比して夜間低下する正常な日内リズムを呈した。これに対して non-dipper(●)では, 血圧のみならず尿中 Na 排泄, 糸球体濾過量ともに, 日中に比して夜間に増加する特異な日内リズムを呈した。一方, 食塩制限下では dipper, non-dipper を問わず, 血圧, 尿中 Na 排泄, 糸球体濾過量のすべてが, 日中に比して夜間に低下する正常な日内リズムを呈した。(文献 6 より引用)

Na 排泄量(mmol/時間)の夜間/日中比と平均血圧の夜間/日中比との相関を検討した(図 2)<sup>6)</sup>。増塩下では両者の間に強い相関が認められたのに対し, 減塩下では全く相関を認めなかった。増塩下では, いかに Na 排泄が血圧に依存しているかが明らかである。

このように, 食塩感受性群では non-dipper 型の特異な血圧日内リズムを呈すると同時に, GFR や Na 排泄に関する日内リズムも障害されており, 食塩制限によって, これらの日内リズムがすべて正常化することが明らかになった。

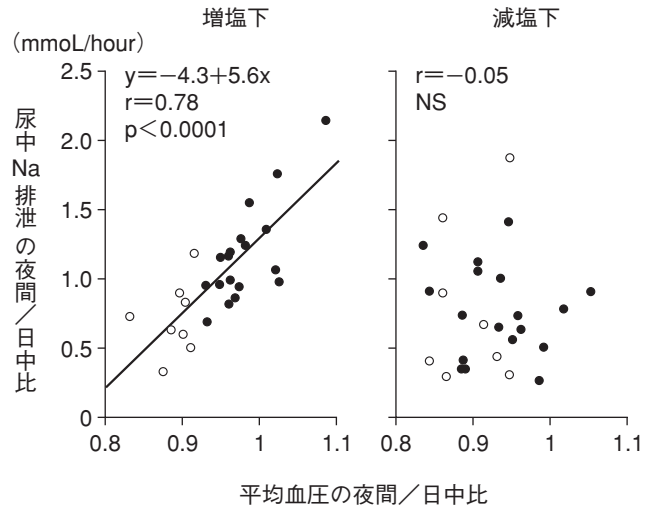


図 2 血圧日内リズムと Na 排泄

平均血圧の夜間/日中比と尿中 Na 排泄に関する夜間/日中比は増塩下で強い正相関を示したが, 減塩下では両者の相関は消失した。○は dipper(n=8), ●は non-dipper(n=18)を示す。

(文献 6 より引用)

## CKD と血圧日内リズム

糸球体濾過能低下が食塩感受性を高める重要な要因であることから, GFR が減少すると夜間降圧が障害されることが予測される<sup>5)</sup>。そこでわれわれは, CKD を対象に GFR と血圧や尿中 Na 排泄, それに蛋白尿の日内リズムとの関係を検討した(図 3)<sup>7,8)</sup>。GFR が減少するほど, 血圧, 尿中 Na 排泄量, 尿蛋白の夜間/日中比が増加し, 腎機能が悪化するほど夜間の Na 排泄や尿蛋白が増加し, 夜間血圧も上昇することが明らかであった。平均血圧の夜間/日中比と尿中 Na 排泄量(mmol/hour)の夜間/日中比との間には強い相関が認められ, やはり, いかに Na 排泄が血圧に依存しているかが明らかであった。

CKD で血圧日内リズムが non-dipper に移行することはすでによく知られ, かつ腎移植によって血圧日内リズムが dipper に正常化するという事実とも一致する。われわれが, 腎移植のドナーで片腎摘出の前後で血圧日内リズムを検討した成績でも, 片腎摘出によって GFR が減少するほど血圧の夜間/日中比が上昇した<sup>9)</sup>。これらのデータは, 腎機能低下が夜間血圧を上昇させるように作用しているとの考え方に一致している。これに対して, non-dipper が先行し, non-dipper によって腎障害が加速されるとの考え方もある。例えば, 若年の 1 型糖尿病患者を追跡調査すると, non-dipper 群は dipper 群より高率に微量アルブミン尿を呈し,

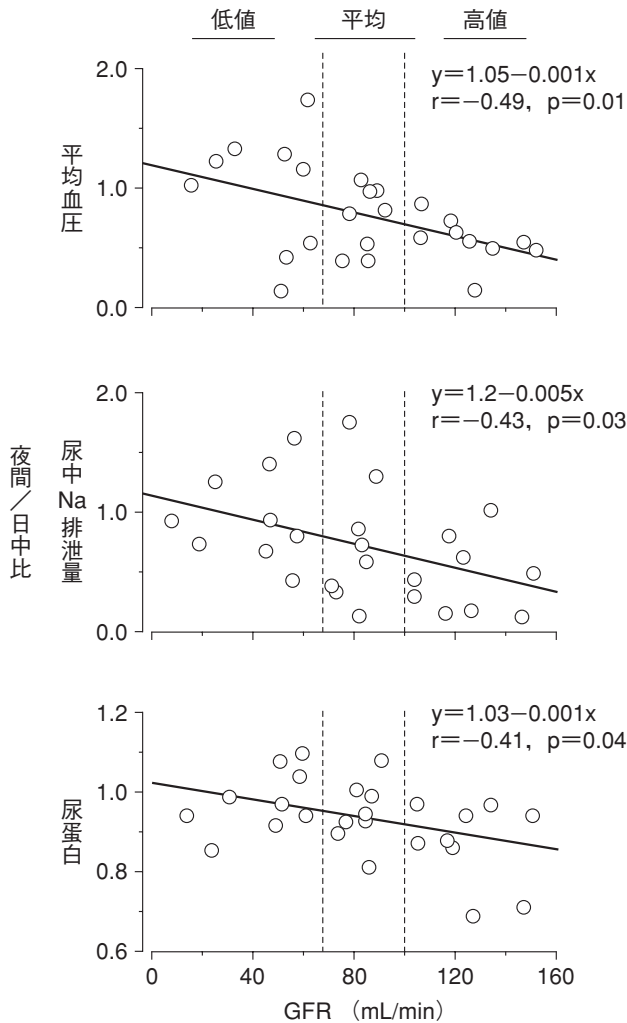


図3 腎機能低下と non-dipper

CKD(n=26)を対象に糸球体濾過量の指標として Ccr を横軸にとり、全身の平均血圧 (mmHg)、尿中 Na 排泄量 (mmol/hour)、尿蛋白 (mg/hour) の夜間/日中比との関係を検討した。腎機能が低下するほど、これらの日内リズムが non-dipper へ移行するのが明らかである。

(文献7より引用)

早期腎症の累積発症率が高いと報告されている<sup>10)</sup>。non-dipper では腎機能低下速度が明らかに速いと報告も多い<sup>11)</sup>。腎障害が non-dipper に先行するのか、non-dipper が腎障害に先行するのかは、腎と高血圧の関係と同様に、両者は互いに密接に関与し、最終的には悪循環を形成していると考えられる。

### 尿細管 Na 再吸収亢進と non-dipper

原発性アルドステロン症でも夜間降圧が障害された non-dipper 型血圧日内リズムを呈し、食塩制限や副腎腺腫

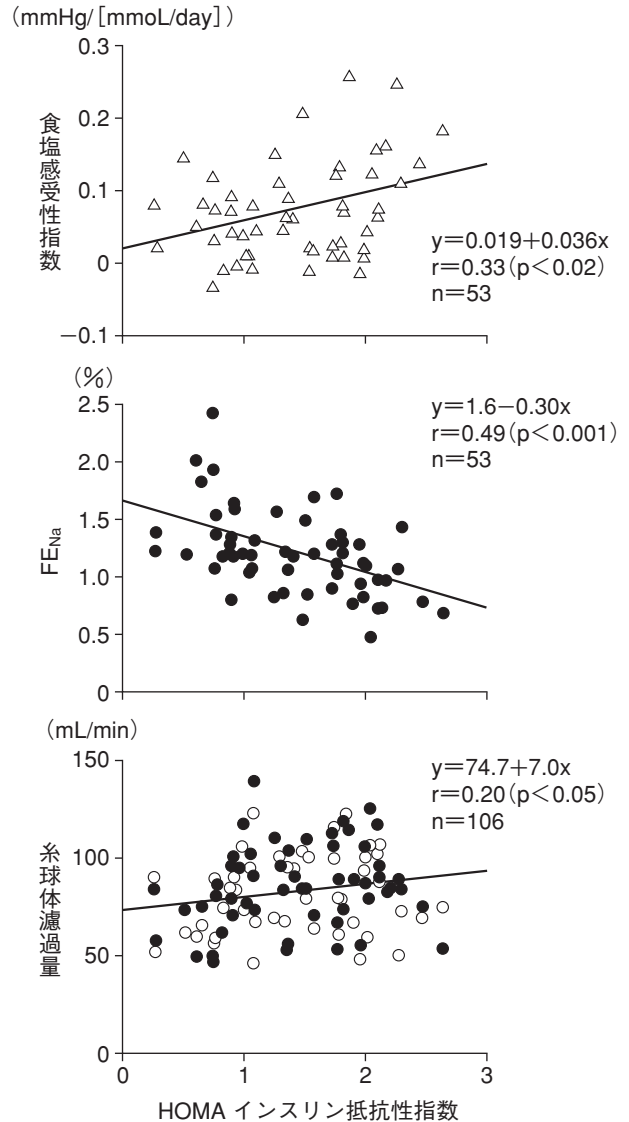


図4 インスリン抵抗性と Na 代謝

インスリン抵抗性が高まるにつれ  $FE_{Na}$  が減少し、尿細管における Na 再吸収が亢進することを示す。同時に糸球体濾過量が増加し、かつ食塩感受性も増大する。

(文献14より引用)

摘出術によって dipper 型に正常化する事実は、すでにわれわれが報告した<sup>12)</sup>。メタボリック症候群でも尿細管における Na 再吸収が亢進し、食塩感受性高血圧に陥ることが最近注目されている<sup>13)</sup>。

そこで、HOMA インスリン抵抗性指数と食塩感受性、尿細管 Na 排泄分画 ( $FE_{Na}$ )、GFR との関係を検討してみた(図4)<sup>14)</sup>。インスリン抵抗性が高まり、高インスリン血症になるに従い、尿細管における Na 再吸収が亢進して、Na に関する尿細管排泄分画が小さくなることが明らかであった。同時に GFR は増加し、血圧の食塩感受性は増強した。

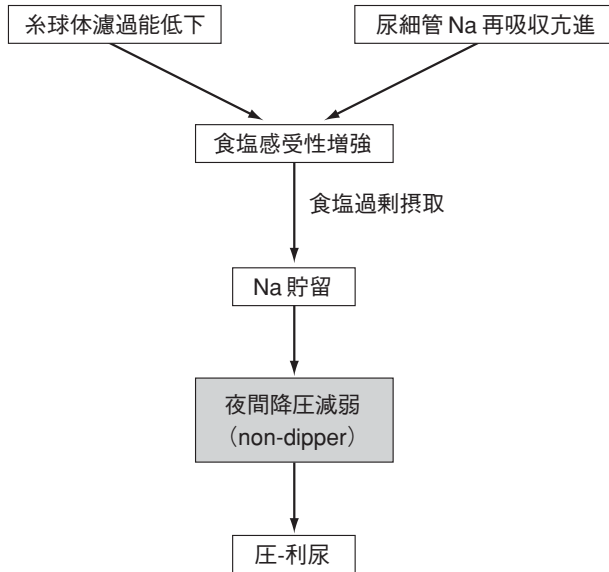


図 5 Non-dipper 型血圧日内リズムの腎性機序

Na 貯留を夜間の圧-利尿によって代償的に Na バランスを維持する機構と考えられる。(文献 4 より引用, 改変)

インスリン抵抗性が亢進するほど夜間降圧が障害され、non-dipper 型血圧日内リズムに移行することも確認されている<sup>15)</sup>。

このように、CKD のように糸球体が障害され GFR が低下に傾く病態のみならず、尿細管における Na 再吸収機能が亢進し、GFR が正常以上に増加する病態でも、血圧の食塩感受性が高くなり、夜間降圧の障害された non-dipper に移行することを明確に理解することが重要である。糖尿病でも、糖が再吸収される過程で等モルの Na が尿細管で再吸収され、メタボリック症候群と同様に食塩感受性かつ non-dipper 型血圧日内リズムを呈する<sup>5)</sup>。

### Non-dipper 型血圧日内リズムを呈する疾患

以上の議論から、non-dipper 型血圧日内リズムを呈する病態には、腎における Na 排泄能の低下が大きく関与すると推定される(図 5)。そこで、non-dipper 型血圧日内リズムを呈する疾患を機序に基づいて分類してみた(表 2)。その前に、まず、起立性低血圧を呈する疾患は、この分類から除外すべきである。起立性低血圧を呈する疾患では、血圧が日内リズムではなく体位によって大きく規定され、たまたま日中は立位で活動するため血圧が低下し、夜間臥位になると血圧が上昇し、non-dipper を呈するだけである。日内リズムで血圧が規定されているわけではないことに注

表 2 Non-dipper 型血圧日内リズムを呈する疾患

原因	Non-dipper を呈する疾患
睡眠リズム障害	睡眠時無呼吸 脳卒中 シフトワーカー
血圧調節ホルモンの分泌リズム障害	褐色細胞腫 Cushing 症候群
腎の Na 排泄能低下 (食塩感受性)	糸球体腎炎・腎不全 黒人の高血圧 食塩感受性本態性高血圧症 原発性アルドステロン症 糖尿病・メタボリック症候群 心不全

起立性低血圧(体位依存性血圧変動)は除外

意すべきである。起立性低血圧を除外すると、睡眠のリズムが乱れる疾患と、血圧調節ホルモンの分泌リズムが乱れる病態に大別される。これらの病態を除くと、残りは本質的にすべて、Na 排泄能が障害された食塩感受性の病態ではないかと筆者は推定している。

Non-dipper 型血圧日内リズムや夜間高血圧は、強い心血管リスクとして確立してきた。腎不全への悪循環を形成している可能性も高い。したがって、その病態を解明し、non-dipper を dipper へ正常化させる治療法についても開発を進める必要性が高い。現状では、機序に照らし合わせても食塩摂取量制限<sup>16)</sup>と利尿薬<sup>17)</sup>が血圧日内リズムを正常化し得ることは明らかである。最近、われわれはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬にも同様の正常化作用のあることを見出した<sup>18)</sup>が、その詳細なメカニズムは不明である。

### おわりに

「腎と高血圧」に関するこの 1 年の進歩を「腎と血圧日内リズム」に焦点を当て概説してみた。この方面で、最近 2 編の優れた総説<sup>3,4)</sup>がわれわれ以外からも発表されているので参考にさせていただきたい。食塩感受性や non-dipper 型血圧日内リズムは、全身循環系への直接的な負荷となり、特に脳卒中や心不全、心肥大に対して強いリスクになると考えられる。CKD で心血管事故が増加する現象を心-腎連関と称し、注目されているが、その詳細なメカニズムは不明である<sup>19)</sup>。腎と血圧日内リズムの関係を解き明かすことが、心-腎連関の機序に迫る近道である可能性も考えられる。今後、この方面でも活発な研究が行われることを期待する。

## 文 献

1. 木村玄次郎. 腎と高血圧. 日本腎臓学会(編)創立 50 周年記念誌 2007 ; 77-82.
2. Fukuda M, Goto N, Kimura G. Hypothesis on renal mechanism of non-dipper pattern of circadian blood pressure rhythm. *Medical Hypothesis* 2006 ; 67 : 802-806.
3. Sachdeva A, Wedwe A. Nocturnal sodium excretion, blood pressure dipping, and sodium sensitivity. *Hypertension* 2006 ; 48 : 527-533.
4. Burnier M, Coltamai L, Maillard M, Bochud M. Renal sodium handling and nighttime blood pressure. *Semin Nephrol* 2007 ; 27 : 565-571.
5. Kimura G. Sodium, kidney and circadian rhythm of blood pressure. *Clin Exp Nephrol* 2001 ; 5 : 13-18.
6. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in non-dipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 29-35.
7. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y, Yoshida A, Kimura G. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 621-625.
8. Fukuda M, Motokawa M, Miyagi S, Sengo K, Muramatsu W, Kato N, Usami T, Yoshida A, Kimura G. Polynocturia in chronic kidney disease is related to natriuresis rather than to water diuresis. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2172-2177.
9. Goto N, Uchida K, Morozumi K, Ueki T, Matsuoka S, Katsuyama A, Haba T, Tominaga Y, Fukuda M, Nakao A, Kimura G. Circadian blood pressure rhythm is disturbed by nephrectomy. *Hypertens Res* 2005 ; 28 : 301-306.
10. 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* 2002 ; 347 : 797-805.
11. Davidson MB, Hix JK, Vidt DJ, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 846-852.
12. Uzu T, Nishimura M, Fujii T, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J Hypertens* 1998 ; 16 : 1745-1748.
13. Uzu T, Kimura G, Yamauchi A, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Nishio Y, Maegawa H, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A. Enhanced sodium sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertension. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 1627-1632.
14. Kuroda S, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999 ; 13 : 257-262.
15. Suzuki M, Kimura Y, Tsushima M, Harano Y. Association of insulin resistance with salt sensitivity and nocturnal fall of blood pressure. *Hypertension* 2000 ; 35 : 864-868.
16. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997 ; 96 : 1859-1862.
17. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999 ; 100 : 1635-1638.
18. Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, Motokawa M, Shirasawa Y, Miyagi S, Nishio T, Yoshida A, Kimura G. Angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis. *J Hypertens* (in press)
19. 木村玄次郎. CKD と心血管イベントの関係—脳卒中とCKD. *実験治療* 2007 ; 687 : 129-134.