

特集：高血圧

〔1. 腎と高血圧：成因・病態をめぐる話題〕

食塩感受性と腎障害に関する新発見

安藤大作*^{1,2} 安田 元*¹ 梅村 敏*²

はじめに

食塩感受性は食塩摂取の増加に基づく血圧上昇の程度を示すものであり、その亢進した人では Guyton の腎 Na 排泄機能曲線における傾きの低下を認め、食塩負荷により血圧は上昇する¹⁾。食塩感受性の亢進の機序に腎 Na 排泄障害が密接に関連していることは言うまでもなく、さまざまな腎疾患において食塩感受性が亢進していることが報告されてきた。また、食塩感受性が亢進した人の血圧日内変動は、夜間の降圧が障害された Non-dipper を示し、食塩感受性亢進と血圧の夜間降圧障害が密接に関連していることも周知である。本稿では食塩感受性を主に血圧日内変動の異常に照らし合わせながら腎障害との関連について概説する。

食塩感受性と腎機能

食塩感受性の獲得は腎における Na 貯留が主要な原因であるが、これについては木村らが多くの優れた報告をしている。彼らは本態性高血圧患者のなかで食塩感受性が高い人は Non-dipper 型の血圧日内変動を示し²⁾、同時に血圧だけでなく糸球体濾過量 GFR、尿中 Na 排泄も日中に比して夜間増加することを報告しており、さらに食塩制限によってこれらの日内変動の異常が正常化することを示した³⁾。これは、Na 貯留が血圧日内変動の異常(夜間降圧障害)を起こし、血圧に依存して Na 排泄を促進していることを示している。

Na 貯留は糸球体の限外濾過係数の低下もしくは尿細管における Na 再吸収亢進に起因するため⁴⁾、慢性腎臓病

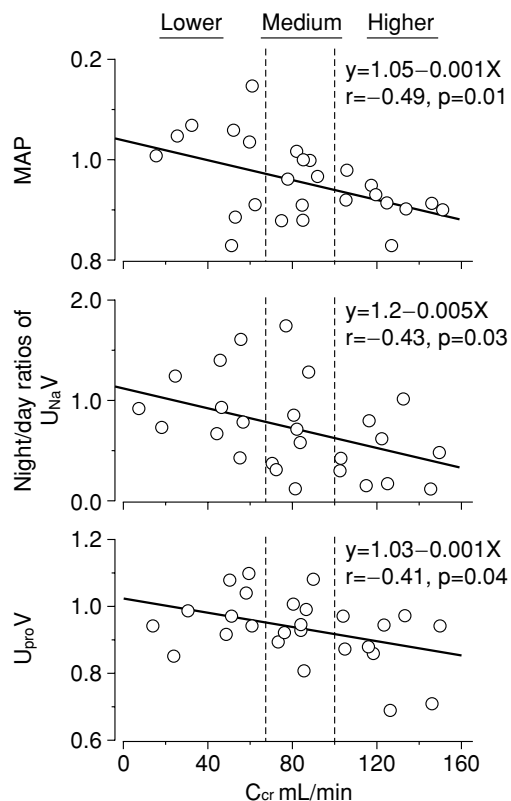


図 1 GFR 低下と夜間降圧障害
腎機能(GFR)が低下するにつれて、夜間の降圧障害が強くなり、食塩感受性がより強くなることが示唆される。(文献 5 より引用)

(CKD)において腎機能障害が進行すると、主に限外濾過能の低下から Na 貯留をきたし食塩感受性が亢進すると考えられる。これについても木村らは、CKDにおいて GFR が減少するほど、血圧、尿中 Na 排泄量の夜間/日中比が増加することを報告している(図 1)⁵⁾。これは、腎機能障害が進行するにつれ日中の Na 利尿が障害され、その結果、代償的に夜間の圧利尿によって日中の減少した Na 排泄を代償しようとするため夜間の血圧が上昇するという考えに基づ

Novel evidence for sodium sensitivity and renal impairment

*1 横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓内科

*2 同 大学院医学研究科病態制御内科学

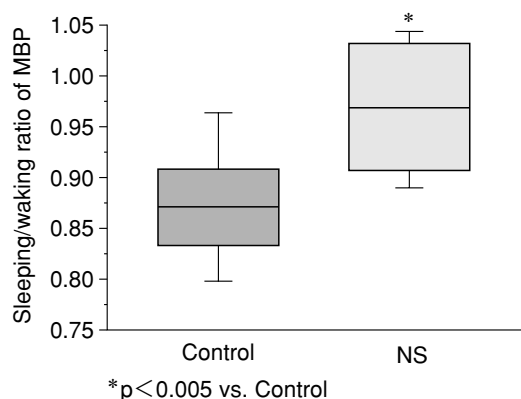


図 2 ネフローゼ症候群患者の血圧の睡眠時/覚醒時比率
ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome : NS)患者では GFR が低下していない段階から強い夜間降圧障害を認める。(文献 10 より引用, 改変)

いている。彼らの報告は、CKD のステージ進行に伴って Na 貯留傾向が悪化し食塩感受性が亢進することを示唆する。彼らはまた、Na 貯留状態持続が Non-dipper の機序という考えに基づき、本態性高血圧患者では食塩摂取制限や利尿薬が Na 貯留状態の解除により、Non-dipper を Dipper へシフトさせることを示した^{6,7)}。腎障害を認めない患者では、食塩摂取制限や利尿薬投与によって Na 貯留状態を解除することがある程度可能であるが、CKD 患者で特にステージの進行した症例では、それらによっても Na 貯留状態を完全に解除することは難しく、血圧日内変動および食塩感受性の完全な正常化は困難と思われる。CKD 患者においても一部のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬や就寝前の降圧薬の投与は Non-dipper を Dipper へシフトさせることも報告されているが^{8,9)}、食塩感受性との関連は不明である。いずれにせよ、GFR の低下が Na 貯留を通じて食塩感受性を亢進させることは確かであろう。

食塩感受性と尿蛋白量

腎機能障害が進行して(GFR が低下)、Na 排泄が障害されることで食塩感受性が獲得されることはすでに述べたが、腎機能障害が進んでいない段階(GFR が保たれた段階)での食塩感受性は何に規定されるのであろうか。前述した通り、尿細管における Na 再吸収亢進は食塩感受性を亢進させる要因の一つである。われわれは、Na 排泄障害に関連して、その規定因子の一つとして腎障害の尿蛋白排泄量に注目した検討を行っている¹⁰⁾。

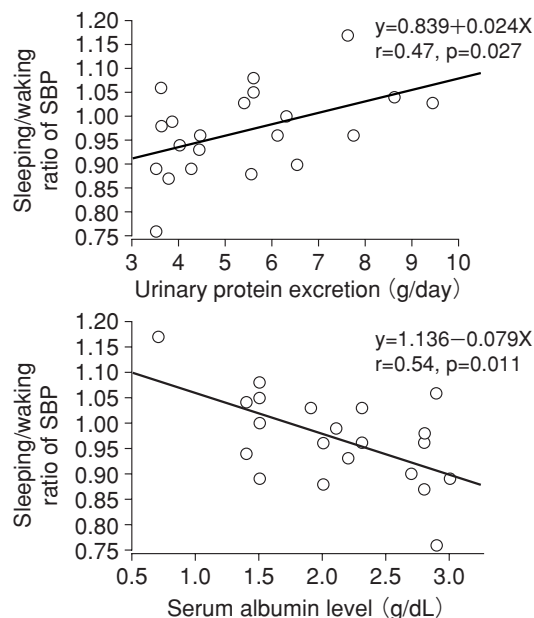


図 3 ネフローゼ症候群患者の尿蛋白量および血清アルブミン値と血圧日内変動の関係
ネフローゼ症候群患者では尿蛋白排泄量が多いほど、血清アルブミン値が低いほど夜間降圧障害は強くなり、食塩感受性が高くなることが推測される。(文献 10 より引用)

そもそも尿蛋白排泄のより初期病変である微量アルブミン尿は糖尿病性腎症の初期診断に広く用いられてきたが、最近では微量アルブミン尿自体が腎障害のみならず、心血管系疾患の危険因子であることが示され、臓器障害の指標の一つとして注目されている¹¹⁾。また、本態性高血圧患者のなかでも Non-dipper を示す人のほうが微量アルブミン尿が多いことをはじめ¹²⁾、血圧絶対値だけでなく、Non-dipper 自体が臓器障害に及ぼす影響の重要性も指摘されている^{13,14)}。しかしアルブミン尿が夜間降圧障害の原因なのか結果なのかは、はっきりとはわかっていない。もしアルブミン尿が夜間降圧障害の原因であるなら、糸球体腎炎の早期で尿蛋白を呈する患者は血圧の夜間降圧障害を認めると推定される。

われわれは、携帯型 24 時間血圧計 ABPM を用いた検討の結果、一次性的糸球体腎炎によってネフローゼ症候群を呈した患者では、腎障害を認めない段階から強い夜間降圧障害を認め(図 2)、さらにネフローゼ症候群患者の尿蛋白排泄量が多いほど、またその血清アルブミン値が低いほどに夜間降圧障害の程度が強くなることを報告した(図 3)。このことは、尿蛋白排泄が一次的に夜間の降圧障害を引き起こすことを示唆し、尿蛋白排泄によって食塩感受性が獲

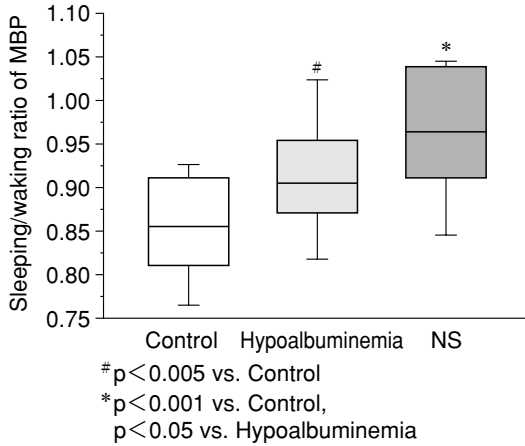


図 4 低アルブミン血症を合併した CKD 患者における血圧睡眠時/覚醒時比率

平均血圧の睡眠時/覚醒時比率は Control 群<Hypoalbuminemia 群<ネフローゼ症候群(NS)の順に有意に高くなる。(文献 15 より引用, 改変)

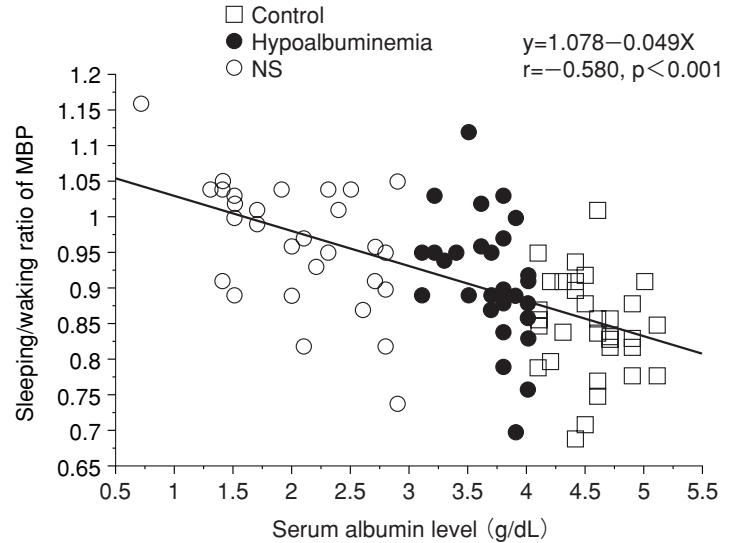


図 5 CKD における血清アルブミン値と血圧日内変動の関係

CKD 患者では血清アルブミン値が低下するほど夜間降圧障害が強くなり、食塩感受性が高くなることが推測される。(文献 15 より引用)

得られたことが推測される。さらにネフローゼ症候群における尿蛋白排泄量の増加と血清アルブミン値の低下, すなわち, ネフローゼ症候群の重症度と夜間降圧障害の程度が相関することから, 尿蛋白排泄量が多いほど食塩感受性は亢進することが推測される。われわれの検討では, eGFR で示す腎機能には差がなかったため, 腎機能障害そのものではなく, 尿蛋白排泄量と血清アルブミン値の違いにより食塩感受性に違いが生じた可能性が考えられた。

われわれは, さらに尿蛋白排泄によって血清アルブミン値(S-Alb)が 4.0 g/dL 以下に低下した CKD 患者を, S-Alb \leq 3.0 g/dL のネフローゼ症候(nephrotic syndrome: NS)群, 3.0 g/dL < S-Alb \leq 4.0 g/dL の低アルブミン血症(Hypoalbuminemia)群に分類し, S-Alb > 4.0 g/dL の正常対象(Control)群と血圧日内変動を比較検討した¹⁵⁾。すると, 血圧の睡眠時/覚醒時の比率は Control 群<Hypoalbuminemia 群<NS 群の順に有意に上昇し(図 4), 血清アルブミン値と夜間降圧障害の程度がきわめて密接に関連していた(図 5)。本検討でも腎機能は各群間で有意差を認めなかったため, CKD のステージ進行ではなく, 血清アルブミン値の低下(尿蛋白排泄量の増加)に伴い食塩感受性が亢進するという考えと矛盾しない。

われわれの検討は, 前述した木村らのように Na 排泄量や尿蛋白排泄量の日中と夜間の比率などの評価は行っていないため, 尿蛋白排泄に伴い食塩感受性が亢進するということを断言することはできないが, 古くから尿蛋白排泄に

より Na 排泄障害が起こることはネフローゼ症候群の浮腫形成の機序として報告されてきた¹⁶⁾。その機序の一つとして, 古典的には尿蛋白排泄により血清アルブミン値の低下をきたし, 血漿膠質浸透圧の低下から Na と水の血管内から血管外スペースへの移動が起こり, 循環血漿量の低下から二次的に Na と水の再吸収が亢進し, Na 排泄が障害されるという Underfilling 説がある^{17,18)}。一方 Chandra ら¹⁹⁾と Ichikawa ら²⁰⁾は, puromycin aminonucleoside の片側腎のみの注入による片側ネフローゼ腎ラットにおいて, 尿蛋白と Na 再吸収亢進は患側腎のみにおいて起こり健側腎では Na 再吸収亢進が起こらないことを示した。このことは, Na 再吸収亢進が尿蛋白を呈している腎臓においてのみ起こっていることを示し, ネフローゼ症候群における Na 貯留が全身因子や低アルブミン血症の結果ではなく, ネフローゼ腎のネフロン単位に依存していることを示す。この尿蛋白による一次的な Na 再吸収亢進の機序は, Underfilling 説に対して Overfilling 説と呼ばれている。そのほかにも尿蛋白により尿細管での一次的 Na 再吸収が亢進することが多く報告され, 現在の考え方は Overfilling 説が主流である²¹⁾。しかし実際には Underfilling 説, Overfilling 説のいずれか一方ではすべてを説明できず, 2つの機序を含めさまざまな機序が複雑に関連して Na 貯留を起こすと思われる。このように尿蛋白の増加によって Na 貯留傾向が悪化するということに基づくと, CKD では GFR の低下という腎機能障害の進行のほかに, 尿蛋白排泄量の増加が Na 貯留を悪化

させ、食塩感受性を亢進させる要因となると考えられる。

尿蛋白排泄による夜間降圧障害の機序を、Na 貯留増加によると仮定すると、尿蛋白の減少は Na 貯留の軽減につながり、血圧日内変動の夜間降圧障害が回復することが予想される。われわれは最近、ネフローゼ症候群の寛解後に血圧日内変動を再評価し、寛解前後で腎機能には有意差を認めなかったが、血圧の睡眠時/覚醒時の比率はネフローゼ症候群の寛解によって有意に低下し、血圧日内変動が Non-dipper から Dipper へシフトするというデータを得た。まだ例数が少ないため、今後更なる詳細な検討が必要と思われるが、尿蛋白排泄が食塩感受性の亢進を誘導し、一次的に血圧の夜間降圧障害を引き起こすという前述した推測を確証に近づけるものであると考えられる。CKD において尿蛋白排泄が多いほど末期腎不全への進展率が高いことは周知である。また、高血圧の程度に関係なく夜間降圧障害そのものが脳・心血管疾患の危険因子であるばかりか、腎機能障害の促進因子であることが報告されている²²⁾。CKD における末期腎不全への進展抑制のため尿蛋白排泄量を減少させることは、糸球体や尿細管を中心とした腎への直接的障害を軽減させる点に加え、食塩感受性の低下と夜間降圧障害の軽減という間接的な障害を減らす点からも重要であると考えられる。

食塩感受性とホルモン

腎 Na 貯留をきたす病態として尿細管における Na 再吸収は、前述した尿蛋白の増加だけでなく、ホルモンバランスの異常によっても引き起こされる。インスリン抵抗性を病態の中心とするメタボリック症候群は、代償的高インスリン血症から尿細管における Na 再吸収を亢進させ、食塩感受性を獲得することが報告されている^{23,24)}。また、アルドステロン過剰状態を呈する原発性アルドステロン症や、レセプター異常により類似の病態を呈する Liddle 症候群や apparent mineralocorticoid excess (AME) においても、尿細管における Na 再吸収亢進から食塩感受性高血圧を生じる。アルドステロンは腎集合管に対する古典的作用のほかに、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) を介した臓器障害がありメタボリック症候群に合併する高血圧や CKD にも複雑に関係していることが Fujita らによって報告されている (図 6)^{25,26)}。彼らは、腎においても酸化ストレスの過剰産生を介した MR 活性化によって糸球体ポドサイトの障害が起こり、MR 拮抗薬がその障害を改善させることを報告した²⁷⁾。さらに、MR の発現が Rac 1 によって調節されてい

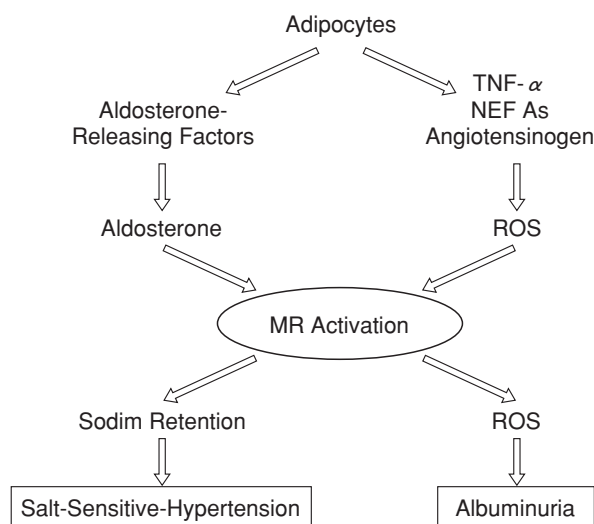


図 6 メタボリック症候群におけるミネラルコルチコイド受容体 (MR) の活性化を介した高血圧と CKD の機序

内臓脂肪細胞から分泌される種々のアディポサイトカインは活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) の増加から、MR の活性化を起こす。MR 活性化は食塩感受性亢進と酸化ストレスを介した糸球体ポドサイト障害をきたし、CKD を起こす。(文献 25 より引用)

ることを見出し、Rac 1 阻害によりポドサイト障害が軽減され尿蛋白が減少することも示した²⁸⁾。これは、CKD における新たな治療ターゲットの可能性を示唆するものである。

おわりに

腎疾患における食塩感受性の獲得性について、腎障害のタイプに分けて、当教室の成績を含めて紹介した。GFR の低下と尿蛋白の増加は CKD における食塩感受性亢進の重要な因子であると考えられるが、そのほかに腎交感神経活性化、RA 系亢進、NO 分泌不全なども食塩感受性亢進に関係しており、それらのバランスにより最終的な食塩感受性の程度が決まるものと考えられる。食塩感受性高血圧はさまざまな心血管危険因子が合併した多重危険因子症候群であり、CKD 患者の亢進した食塩感受性を是正する方法は、いまだ十分には確立されていない。今後、多方面からアプローチした食塩感受性亢進を是正させる治療の発展を期待したい。

文 献

1. Guyton AC. Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. Science 1991 ; 252 : 1813-1816.

2. Uzu T, Frida KS, Ishikawa K, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 1996 ; 28 : 139-142.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Uzu T, Ichikawa 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.
7. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999 ; 100 : 1635-1638.
8. 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* 2008 ; 26 : 583-588.
9. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, Scigliano R, Trucillo P, Baldanza D, Laurino S, Mascia S, Conte G, Nicola LD. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD : An 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 908-917.
10. Andoh D, Yasuda G, Kobayashi M, Hirawa N, Saka S, Yatsu K, Yamamoto Y, Umemura S. Loss of nocturnal decline of blood pressure in non-diabetic patients with nephrotic syndrome in the early and middle stage of chronic kidney disease. *Hypertens Res* (in press)
11. Gerber LM, Schwartz JE, Pickering TG. Albumin-to-creatinine ratio predicts change in ambulatory blood pressure in normotensive persons : A 7.5-year prospective study. *Am J Hypertens* 2006 ; 19 : 220-226.
12. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994 ; 7 : 23-29.
13. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi S. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. *Am J Hypertens* 1997 ; 10 : 1201-1207.
14. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure : The Ohasama study. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 2183-2189.
15. 安藤大作, 安田 元, 小林麻裕美, 金田朋子, 吉田衝未, 小林千夏, 坂 早苗, 谷津圭介, 平和伸仁, 梅村 敏. 慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease : CKD)における血清アルブミン値の血圧日内変動への影響. 循環制御(in press)
16. Hamm LL, Batuman V. Edema in the nephrotic syndrome : New aspect of an old enigma. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 3288-3289.
17. Deschenes G, Feraille E, Doucet A. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome : Old theories and new ideas. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 454-456.
18. Wolff HP, Bette L, Blaise H, Dusterdieck G, Jahnecke J, Kobayashi T, Kruck F, Lommer D, Schieffer H. Role of aldosterone in edema formation. *Annals New York Academy Sciences* 1966 ; 139 : 285-294.
19. Chandra M, Hoyer JR, Lewy JE. Renal function in rats with unilateral proteinuria produced by renal perfusion with aminonucleoside. *Pediatr Res* 1981 ; 15 : 340-344.
20. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, Troy JL, Lechene CP, Brenner BM. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 91-103.
21. Deschenes G, Wittner M, Di Stefano A, Jounier S, Doucet A. Collecting duct is a site of sodium retention in PAN nephrosis : A rationale for amiloride therapy. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 598-601.
22. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency : a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 382-387.
23. 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.
24. 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.
25. Fujita T. Aldosterone in salt-sensitive hypertension and metabolic syndrome. *J Mol Med* 2008 ; 86 : 729-734.
26. Nagase M, Matsui H, Shibata S, Gotoda T, Fujita T. Salt-induced nephropathy in obese spontaneously hypertensive rats via paradoxical activation of the mineralocorticoid receptor : Role of oxidative stress. *Hypertension* 2007 ; 50 : 877-883.
27. Nagase M, Fujita T. Aldosterone and glomerular podocyte injury. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 233-242.
28. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, Miyoshi J, Takai Y, Fujita T. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase : implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1370-1376.