

特集：高血圧

(1. 腎と高血圧：成因・病態をめぐる話題)

交感神経活動と腎障害

下澤達雄

はじめに

腎には遠心性、求心性いずれもの交感神経終末が豊富にあることから、腎機能の交感神経による制御については長く研究されてきた。交感神経活動は腎血管のみならず、傍糸球体細胞や尿細管においてもその作用があることはよく知られている。すなわち、交感神経活動の亢進が血管トーンを調整すること、尿細管におけるナトリウム排泄を抑制すること、レニンの分泌を亢進させることが知られている¹⁾。このような作用は食塩感受性高血圧の発症メカニズムに重要な役割を果たすことも明らかになっている^{2,3)}。一方、最近ではネフローゼ症候群の患者では糸球体濾過率が正常であっても交感神経活動が亢進していること⁴⁾や、動物実験から蛋白尿の出現に交感神経活動が関与していることが明らかになってきたことから⁵⁾、正常な腎機能の維持だけでなく、腎障害の発症に交感神経活動が重要な役割を果たしている可能性が示唆されるようになった。

本稿では最近の知見を交え、今後のCKD治療における交感神経の制御の可能性についても考えたい。

交感神経活動は卵か鶏か

各種病態の患者では交感神経活動が亢進することが知られている。実際CKDの患者^{6,7)}やメタボリックシンドロームの患者⁸⁾では交感神経活動が亢進することが報告されている(図1)。これらの患者で認められる腎障害が交感神経活動の亢進に起因するものであるのか、あるいは腎障害を生じる別な要因により交感神経活動が亢進するのか、いずれの可能性も考えられる。

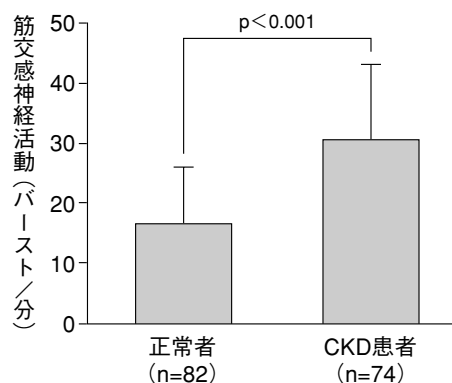


図1 高血圧合併CKD患者の交感神経活性
蛋白尿および/あるいはGFR低値および/あるいは解剖学的異常(多発性嚢胞腎)をCKDとした。
mean±SD (文献7より引用)

例えば、CKD、メタボリックシンドロームでは酸化ストレスの亢進があるといわれている。酸化ストレスの亢進はNOなどさまざまな循環調節因子にも作用する。なかでもNOは交感神経活動を修飾することが知られており、NOの低下は交感神経活動の亢進を引き起こしているとも考えられる。交感神経の抑制をもって蛋白尿が減少するかどうかを検討することにより、その因果関係は明らかになる。

蛋白尿発現機序と交感神経

カテコラミンはレニンの分泌を刺激することから、腎内のレニン・アンジオテンシン系が賦活化される。この間接的な効果により、カテコラミンはアンジオテンシンIIの作用を介して蛋白尿の発現に寄与すると考えられる。しかし一方で、*in vitro*の検討では足細胞においてカテコラミンは細胞増殖を亢進させることが報告されており⁹⁾、交感神経活動は血行動態、レニン・アンジオテンシン系の変化のみならず、足細胞障害を介して蛋白尿を生じさせる可能性が

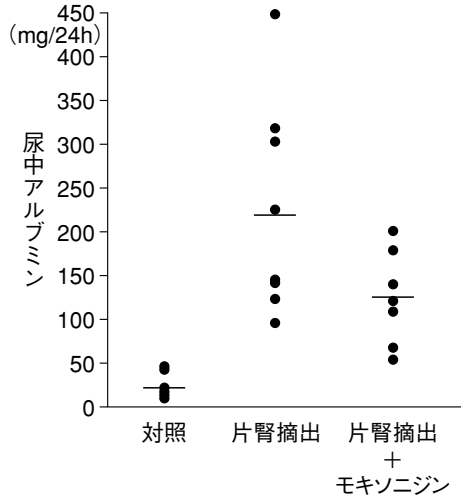


図 2 交感神経抑制による蛋白尿の減少 (文献 5 より引用)

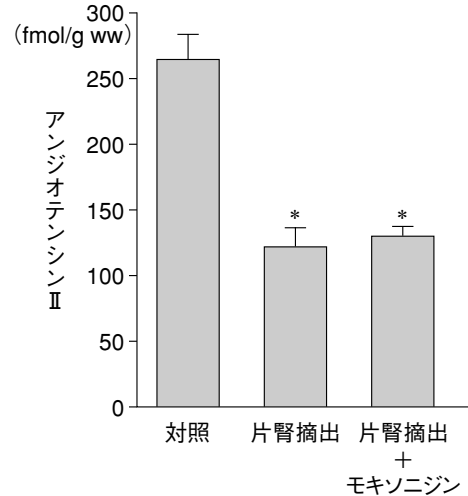


図 3 交感神経抑制によるアンジオテンシンを介さない蛋白尿の減少作用 (文献 5 より引用)

考えられる。また、*in vivo* の検討では、片腎摘出ラットにおいて交感神経抑制薬は血圧を下げることなく蛋白尿を抑制し、病理変化も抑制すること、さらにその際にはアンジオテンシン II に影響を与えることなく、臓器保護効果を示すことが報告されている(図 2, 3)⁵⁾。これらの結果から、交感神経活動が蛋白尿を発症させる機序はまだ不明な点も多いが、直接作用、およびアンジオテンシンを介した間接作用により蛋白尿を発症させる可能性が考えられる。

ヒトにおける検討

交感神経活動を抑制する薬剤を用いたヒトにおける十分な大規模試験があるとは言えないが、前述のラットの検討と同様にヒトにモキシソニジンを用いた臨床研究¹⁰⁾では、本態性高血圧患者において尿中アルブミン排泄抑制効果が示されている。また別の報告では¹¹⁾、正常血圧糖尿病患者でも尿中アルブミン排泄の抑制効果が示されており、交感神経活動の抑制は腎保護につながる可能性が示唆される。また、最近ではわが国においても交感神経活動を抑制する作用をもったカルシウム拮抗薬を用いた臨床試験が報告されている。カルシウム拮抗薬単独でも蛋白尿が減少する報告や¹²⁾、レニン・アンジオテンシン系抑制薬に追加することによる更なる尿蛋白の抑制効果が報告され¹³⁾、実臨床における交感神経抑制の重要性が注目されるようになった。

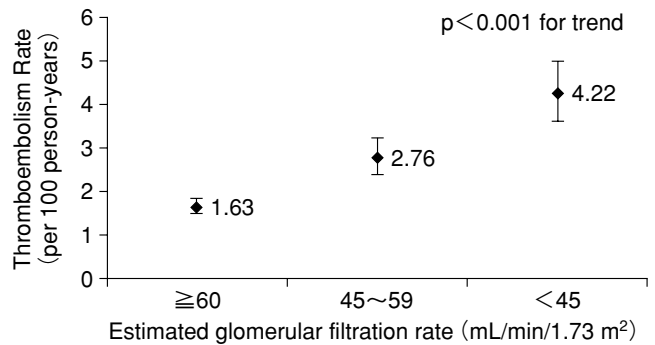


図 4 非弁膜症性心房細動患者における血栓の発症と eGFR の連関(ワーファリン非投与の患者が対象) (文献 14 より引用)

心血管イベント抑制の観点からみた問題点と今後

CKD の概念が提唱され、心血管イベントの抑制のために腎機能を保護することの重要性が指摘されて久しい。最近の報告をみても、CKD の患者における血栓症の頻度が高いとの報告(図 4)¹⁴⁾など、疫学調査の結果が次々と報告されている。また、末期腎不全への進行の危険因子として蛋白尿の重要性が再認識されている(図 5)¹⁵⁾。しかしながら、大規模臨床試験を見てみると蛋白尿の減少と必ずしも心血管イベントの抑制、あるいは腎死の抑制が同義でないことも明らかになってきた。例えば ARB と ACEI の併用は確かに尿蛋白の減少効果はそれぞれの単剤使用に比べ有意に大きかったものの、心血管イベント、あるいは腎死についてはかえって良くない結果となっており¹⁶⁾、観察研究、あるいは動物実験から得られる情報を介入研究でしっかり評

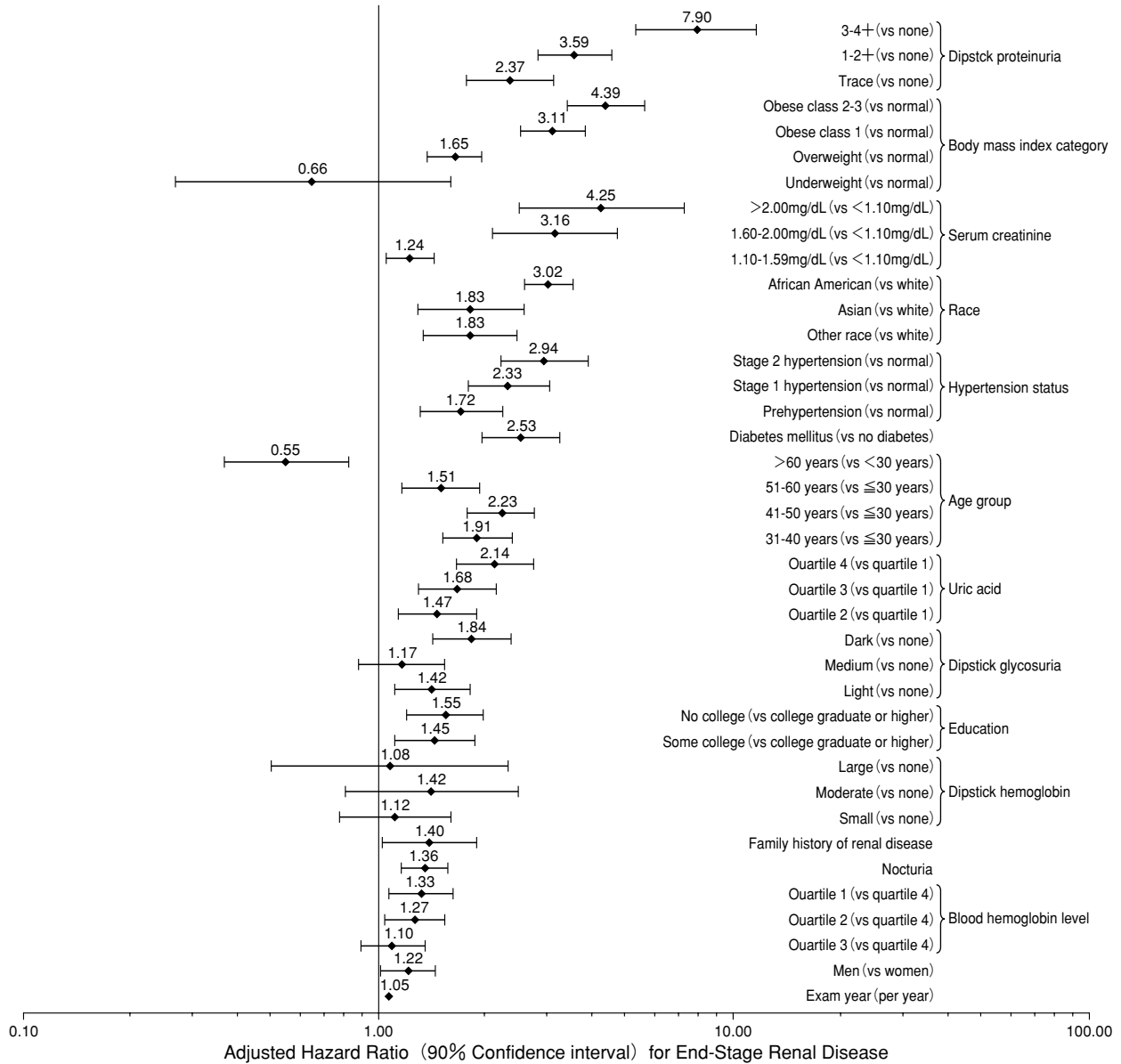


図 5 末期腎不全への進行にかかわる危険因子(文献 15 より引用)

価することの重要性が改めて認識された。

前述のように、中枢性の交感神経抑制薬あるいは交感神経活動を抑制する作用のあるカルシウム拮抗薬でも, surrogate endpoint としての蛋白尿には効果が認められているが、心血管イベントの抑制に結びつくかは検討されていない。臨床試験の限界もあり、すべてのハードエンドポイントを確認することは難しく、さまざまな角度から検討し、総合的に判断する必要があるだろう。実際、中枢性の交感神経抑制薬では鬱、肝障害などの副作用の問題もあり、実臨床ではなかなか第一選択薬としては使いづらいもので、実際、2009年の「高血圧学会ガイドライン」でもその位置づけは低いものとなっている。

一方、カルシウム拮抗薬に関してはその降圧効果の強さと臨床試験の結果から、CKDの患者の第二選択薬として推奨されている。また、カルシウム拮抗薬は長時間作用型であれば、少なくとも心血管イベントに悪影響を与えることはないことが確認されており、腎障害を伴った高血圧患者の治療に用いるうえで比較的使いやすい。そのなかで、基礎研究の結果を鑑み、交感神経活動に着目することは今後より良い治療をするうえで一つの方向性と考えられる。

一方、β遮断薬もまたカテコラミンの作用を抑制するものであり、実際、レニン分泌を抑制するなど腎臓においてもその作用が認められている。また、大規模臨床試験でも糖尿病患者において、アルブミン尿の発症を抑制する効果

が $\alpha\beta$ 遮断薬で認められている¹⁷⁾。 $\alpha\beta$ 遮断薬が収縮機能低下の心不全患者で予後を良くすることが明らかになっていることを併せると、交感神経抑制を考えた治療に $\alpha\beta$ 遮断薬も有用である可能性がある。

まとめ

カテコラミンは直接に足細胞などに影響し、蛋白尿の原因となることが、*in vitro*, *in vivo* の検討から明らかになった。疫学研究と介入研究から、ヒトにおいても腎疾患、CKDの発症進展に交感神経活動は密接に関連していることも明らかであり、交感神経活動を抑制する治療はレニン・アンジオテンシン系の抑制に加えて考慮する意義のある治療法と言える。

文献

- DiBona GF. Neural control of the kidney : past, present and future. *Hypertension* 2003 ; 41 : 621-624.
- Fujita T, Noda H, Ando K. Sodium susceptibility and potassium effects in young patients with borderline hypertension. *Circulation* 1984 ; 69 : 468-476.
- Fujita T, Sato Y. Changes in renal and central noradrenergic activity with potassium in DOCA-salt rats. *Am J Physiol* 1984 ; 246 : F670-F675.
- Rahman SN, Abraham WT, Van Putten VJ, Hasbargen JA, Shrier RW. Increased norepinephrine secretion in patients with the nephrotic syndrome and normal glomerular filtration rates : evidence of primary sympathetic activation. *Am J Nephrol* 1993 ; 13 : 266-270.
- Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, Oberhauser V, Wesels S, Orth SR, Gross ML, Koch A, Bielenberg GW, Van Kats JP, Ehmke H, Mall G, Ritz E. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 1469-1478.
- Mena-Martin FJ, Martin-Escudero JC, Simal-Blanco F, Carretero-Ares JL, Arzua-Mouronte D, Castrodeza Sanz JJ. Influence of sympathetic activity on blood pressure and vascular damage evaluated by means of urinary albumin excretion. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006 ; 8 : 619-624.
- Neumann J, Ligtner G, Klein IH, Boer P, Oey PL, Koomans HA, Blankstijn PJ. Sympathetic hyperactivity in hypertensive chronic kidney disease patients is reduced during standard treatment. *Hypertension* 2007 ; 49 : 506-510.
- Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006 ; 1083 : 129-152.
- Vonend O, Oberhauser V, von Kugelgen I, Apel TW, Amann K, Ritz E, Rump LC. ATP release in human kidney cortex and its mitogenic effects in visceral glomerular epithelial cells. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1617-1626.
- Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, Triposkiadis P, Tsoukala C, Kyriaki D, Votteas V, Kyriakidis M. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998 ; 12 : 463-467.
- Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, Leschinger MI, Ritz E. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympatheticoplegic agent : novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 602-605.
- Nakamura T, Inoue T, Fujiwara N, Kawagoe Y, Sugaya T, Ueda Y, Koide H, Node K. Additional renoprotective effects of azelnidipine combined with angiotensin receptor blockers in patients with diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 2008 ; 70 : 385-392.
- Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T, Yasuda G, Isshiki M, Takahashi K. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1543-1549.
- Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation : the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009 ; 119 : 1363-1369.
- Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease : 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 342-350.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study) : a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372(9638) : 547-553.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Jr., Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 2227-2236.