

# 腎と高血圧

Kidney and hypertension

北田 研人\*<sup>1</sup> 中野 大介\*<sup>2</sup> 人見 浩史\*<sup>2</sup> 西山 成\*<sup>2</sup>

Kento KITADA, Daisuke NAKANO, Hirofumi HITOMI, and Akira NISHIYAMA

## はじめに

生体内の電解質、体液、血圧の恒常性維持は、生命を維持するうえできわめて重要な機構であり、その異常は脱水、浮腫、高血圧などを引き起こし、脳、心血管、腎疾患のリスクとなる。生体内の電解質と体液バランスの恒常性は主に腎臓によって調節されている。そのため、腎機能低下や腎臓病は電解質、特にナトリウムイオン(Na<sup>+</sup>)と体液の恒常性維持の破綻や高血圧などの疾患の発症に直結すると考えられている。

本稿では、2017年に発表された「腎と血圧」に関連する臨床および基礎研究を概説し、最新の知見および最近の研究動向について紹介する。特に、新しい高血圧治療法として注目されている腎交感神経アブレーション法や、免疫細胞や他臓器に制御される腎臓の電解質・体液・血圧調節機構に着目したい。

## 腎臓の交感神経を標的とした高血圧治療

交感神経は血圧を調節する重要な機構であり、腎臓の交感神経活性化が高血圧の発症に関与していることが古くから知られている<sup>1,2)</sup>。近年では、この腎臓の交感神経を抑制することを標的とした腎交感神経アブレーション術による新しい高血圧治療法の開発が注目されている。2009年に発表された治療抵抗性高血圧患者を対象としたSYMPPLICITY HTN-1研究では、腎交感神経アブレーション術により、血圧は有意に低下することが報告されている<sup>3)</sup>。さらに、その後3年間の追跡調査でも腎交感神経アブレーション

術の有効性が示されており、約50%の高血圧患者において収縮期血圧140 mmHg未満を達成している。また、その後のSYMPPLICITY HTN-2研究においても、腎交感神経アブレーション術は有意に血圧を低下させることが報告されている<sup>4)</sup>。しかしながら、SYMPPLICITY HTN-1, 2研究では、偽手術(Sham control)群がなかったことなどが問題提起され、その後SYMPPLICITY HTN-3研究が行われた。SYMPPLICITY HTN-3研究では、腎交感神経アブレーション群とSham control群ともに術後血圧が低下し、両群間に有意な血圧低下の差は認められず、腎交感神経アブレーション術の有効性は認められなかった<sup>5)</sup>。なぜこのような研究結果となったかについては、降圧薬使用の有無や、術者の技量の差異などがあげられている。このように、高血圧患者に対して本当に腎交感神経アブレーション術が有効であるのか、その明確な答えは得られていないのが現状である。

これに対して、2017年にはLancet誌に新しい臨床試験「SPYRAL HTN-OFF MED」研究の結果が発表された。本試験では特に、SYMPPLICITY HTN-3研究で問題となっていた、降圧薬使用の有無を考慮し、降圧薬を使用していない状態の高血圧患者(診察室収縮期血圧(SBP)：150 mmHg以上180 mmHg未満、診察室拡張期血圧(DBP)90 mmHg以上、24時間SBP：140 mmHg以上170 mmHg未満)を対象として、腎交感神経アブレーション術(38例)とSham control(42例)が血圧に与える影響を3カ月間観察している。腎交感神経アブレーション群では、診察室血圧はSBP -10.0 mmHg, DBP -5.3 mmHgと有意な血圧の低下がみられ、24時間血圧もSBP -5.5 mmHg, DBP -4.8 mmHgと有意な降圧効果が認められている<sup>6)</sup>。一方、Sham control群では有意な血圧の低下はみられなかった(診察室SBP -2.3 mmHg, 診察室DBP -0.3 mmHg, 24時間SBP -0.5 mmHg,

\*<sup>1</sup>Programme in Cardiovascular and Metabolic Disorders, Duke-NUS Medical School, Singapore, \*<sup>2</sup>香川大学医学部薬理学

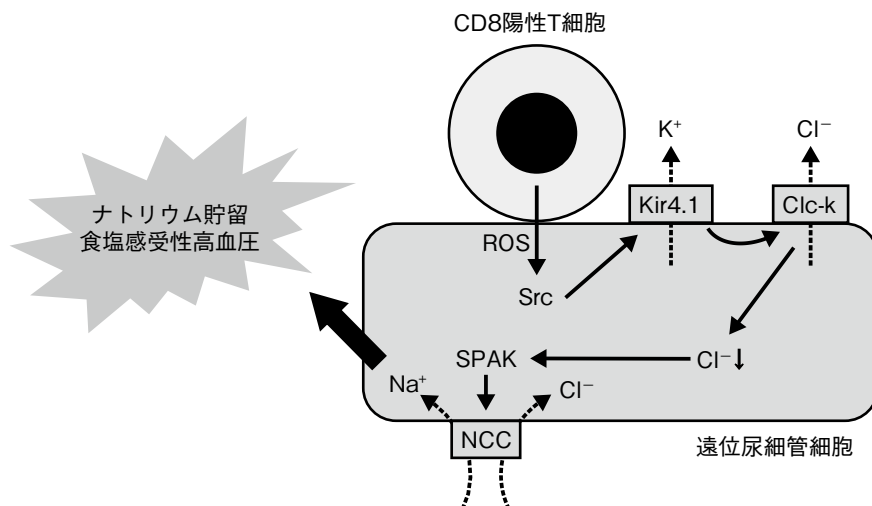


図1 CD8陽性T細胞による腎臓のNCC制御機構

24時間DBP $-0.4$  mmHg)<sup>6)</sup>。よって、SPYRAL HTN-OFF MED試験によって、降圧薬を使用していない高血圧患者に対して腎交感神経アブレーション術が有効であることが証明された。また、本試験期間中においては手術による有害な作用などは認められていない。

#### T細胞に制御される腎臓のナトリウム・血圧調節機構

Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共輸送体(NCC)は腎臓の遠位尿細管に発現しており、尿中から体内へNa<sup>+</sup>とCl<sup>-</sup>を再吸収する重要なトランスポーターである。NCCの異常が食塩感受性高血圧に直結することが数多くの論文で報告されている<sup>7)</sup>。例えば、遺伝子異常などが原因で、NCCが過剰に活性化されると高血圧を発症し、反対にNCCが抑制されている場合には低血圧を発症することが知られている<sup>8,9)</sup>。一方1960年代から、免疫細胞が血圧を調節していることが示唆されているが、Liuらの研究により、免疫細胞の一種であるT細胞が腎臓のNCCを活性化し、食塩感受性高血圧を発症させる可能性が報告された<sup>10,11)</sup>。

DOCA食塩高血圧マウスやDahl食塩感受性高血圧ラットなどの食塩感受性高血圧モデル動物において、腎臓の遠位尿細管細胞の周囲にCD8陽性のT細胞が浸潤し、尿細管のNCC発現の増大がみられた<sup>11)</sup>。また、CD8陽性T細胞を正常マウスに養子移植すると、移植されたCD8陽性T細胞が腎臓の遠位尿細管の周囲に浸潤し、尿細管細胞のNCC発現を増加させ、食塩感受性高血圧が発症する<sup>11)</sup>。さらに、この食塩感受性高血圧は、NCCの阻害薬であるヒドロクロ

ロチアジドの投与によって抑制されることも明らかにされている<sup>11)</sup>。培養細胞の実験では、CD8陽性T細胞と尿細管細胞を共培養すると、T細胞が尿細管のNCC発現を増加・活性化させることも見出されている<sup>11)</sup>。これらの実験結果より、CD8陽性T細胞は、腎臓のNCC発現を調節することで腎臓によるナトリウムハンドリングと血圧調節に影響を与えている可能性が考えられた。本研究では、CD8陽性T細胞によるNCC活性化の詳細なメカニズムも明らかにされている。CD8陽性T細胞は遠位尿細管細胞に直接的に接触し、尿細管細胞内の活性酸素種(ROS)を増加させる<sup>11)</sup>。この細胞内で増加したROSは、尿細管細胞のCl<sup>-</sup>濃度を制御する重要なSrc/Kir4.1/Clc-k経路を活性化し、細胞内のCl<sup>-</sup>濃度を減少させる<sup>11)</sup>。さらに、細胞内Cl<sup>-</sup>濃度減少により、NCC活性を制御する主要な機構であるSPAK経路が活性化され、NCCの機能が亢進し、Na<sup>+</sup>およびCl<sup>-</sup>の再吸収が増加し、食塩感受性高血圧を発症する(図1)<sup>11)</sup>。

#### 腎臓・肝臓・筋肉によるNa<sup>+</sup>・体液制御機構

食塩摂取量が増加すると、口渇が生じて飲水量が増え、尿量も増大すると考えられてきた。このコンセプトは基本的に、健康人を対象として短期間で行われた研究によって証明されたものである<sup>12~14)</sup>。これらの研究は、試験期間は数日から1週間程度までであり、極端な低食塩食と高食塩食を用いて行われている。これに対してわれわれは、宇宙飛行士のトレーニングを利用し、健康人を対象とした100日以上に及ぶ長期間の食塩・体液バランス研究を行っ

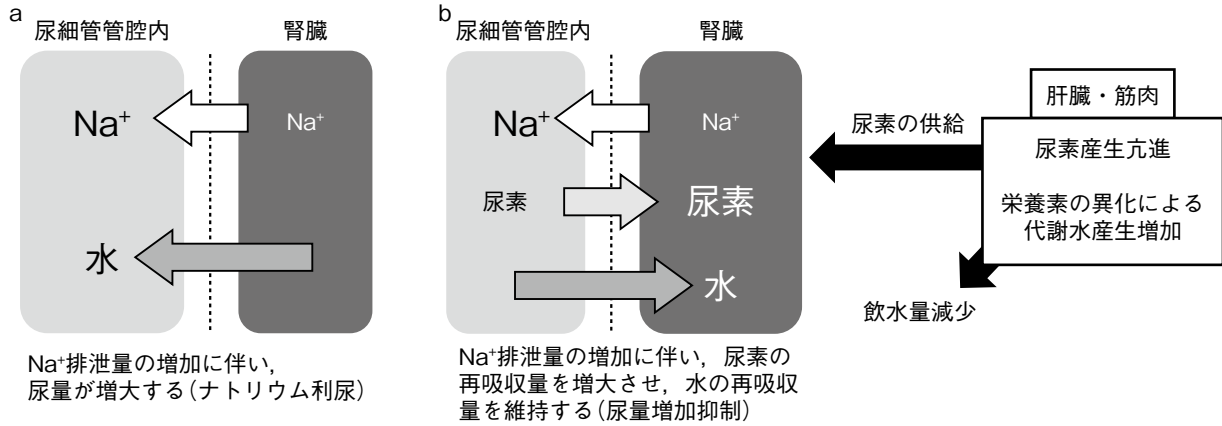


図2 従来のNa<sup>+</sup>排泄コンセプト(a)と、腎臓・肝臓・筋肉による尿素を介したNa<sup>+</sup>・体液制御機構(b)

た(Mars500 study)<sup>15,16)</sup>。また、食塩摂取量が極端には変化させずに、1日6g, 9g, 12gと日頃われわれが摂取している範囲に固定した<sup>15,16)</sup>。本研究により、長期間食塩摂取量が増加すると、「飲水量は減少し、尿量は変化しない」というこれまでの常識を覆す知見が明らかとなった<sup>16)</sup>。

### 1. 長期間の食塩摂取量増大は尿量を変化させない

従来、Na<sup>+</sup>摂取量が増えると、腎臓から尿中へNa<sup>+</sup>排泄量が増大するため尿量が増加すると考えられてきた。これは、Na<sup>+</sup>が浸透圧物質であり、水を引き込む作用を有しているためである(浸透圧)。すなわち、尿中Na<sup>+</sup>排泄量が増大すると、腎臓側に比して尿中側のNa<sup>+</sup>(浸透圧物質)が上昇することで浸透圧が生じ、水の移動が起こり、水排泄(尿量)が増えると考えられてきた(図2a)。

一方、Mars500 studyでは、6g/日食塩摂取の際と比較して、12g/日摂取の際には、確かに尿中Na<sup>+</sup>排泄量は約2倍に増加したが、尿量は変化しなかった<sup>16)</sup>。なぜNa<sup>+</sup>排泄量が増加しても尿量は変化しないのか。われわれは、Mars500 studyの詳細なデータ解析およびマウスを用いた動物実験により、そのメカニズムを解明した<sup>16,17)</sup>。高食塩摂取下の腎臓は尿中Na<sup>+</sup>排泄を増加させるが、それと同時に、別の浸透圧物質である尿素の再吸収を増大させる<sup>16,17)</sup>。そのため、腎臓側の浸透圧物質を増加させることで、尿側から腎臓側への浸透圧勾配をむしろ増強し、水の再吸収量を増やしていることが考えられる。よって、高食塩摂取下の腎臓は、浸透圧物質である尿素の再吸収を増加させ、尿量をなるべく変化さないようにNa<sup>+</sup>を尿中へ濃縮して排泄していることが示唆された(図2b)。また、Na<sup>+</sup>を濃縮させる際に必要な尿素は、肝臓・筋肉によって産生されることも見出している。マウスに食塩を過剰に摂取させると、肝臓および

筋肉における尿素産生酵素であるアルギナーゼの活性が上昇し、尿素産生の亢進が認められる<sup>17)</sup>。これらの知見により、「腎臓による尿素再吸収」と「肝臓と筋肉による尿素産生」により、過剰に摂取されたNa<sup>+</sup>は尿中へ濃縮して排泄されるため、食塩摂取量が増加しても尿量は変化しないと考えられる。

### 2. 長期間の食塩摂取量増大は飲水量を減少させる

食塩摂取量の増加は、一時的に細胞外液中のNa<sup>+</sup>濃度を上昇させるため口渇が生じ、飲水量が増加すると考えられてきた。しかしながらMars500 studyでは、6g/日食塩摂取の際と比較して、12g/日食塩摂取の際に飲水量はむしろ減少するという衝撃の実験結果が得られている<sup>16)</sup>。12g/日食塩摂取の際には、尿量に変化していないにもかかわらず、飲水量が減少しているということは、脱水などの体液バランス異常がみられるのであろうか。ところが、Mars500 studyでは、12g/日食塩摂取の際に脱水症状などはみられていない<sup>15,16)</sup>。なぜ食塩摂取量が増えると飲水量が減少するのか。この機序には尿素産生の亢進が深く関与している。

上述したように、高食塩摂取下の肝臓と筋肉は尿素産生を亢進させているが、尿素産生には重要なポイントがある。それは、肝臓が尿素サイクルを利用して尿素を産生させるためには、「アミノ酸とATPが必要」な点である。つまり、食塩摂取量が増えると尿素産生が亢進するため、肝臓のエネルギー消費が増加してしまうのである。われわれはマウスを用いた動物実験により、高食塩摂取下の肝臓と筋肉は、たんぱく質や脂質の分解(異化)を介してエネルギー産生量を増加させていることを明らかにしている<sup>17)</sup>。栄養素の異化はエネルギー産生を促すが、それと同時に体内で水産生(代謝水)も増加させる。したがって、高食塩摂取下

の肝臓と筋肉は、栄養素の異化を介して、生体内で水産生を増加させていることが考えられる。われわれは、この体内で増加した内因性の水産生が、食塩摂取が増えた際に飲水量を減少させたものと考えている。また、この食塩による栄養素の異化亢進やエネルギー代謝変化は、生体内の主要な異化ホルモンであるグルココルチコイドによって引き起こされている可能性もわれわれは報告している<sup>16,17)</sup>。

これらの研究により、われわれの身体が長期間食塩を過剰に摂取すると、「腎臓における尿素と水の再吸収増加」、「肝臓と筋肉における尿素と水産生の亢進」などが生じ、飲水量や尿量をなるべく変化させないように、体内のNa<sup>+</sup>と水分の恒常性を維持している可能性が示唆された。

## おわりに

新しい高血圧の治療方法として、腎交感神経アブレーション法が注目されているが、今後は、より長期間の観察や多くの術例、また、降圧薬を併用している場合の効果などに関する臨床研究が必要となってくる。手術の技量やデバイスなどをどのように一般化していくかなどの課題もあるが、腎交感神経アブレーション術が新しい血圧の治療法となっていくことを期待したい。

最近の基礎研究からは、腎臓によるNa<sup>+</sup>・体液バランスの調節は、腎臓のみならず、T細胞などの腎臓外の細胞や、肝臓、筋肉など他臓器と連携して制御されている可能性が示唆されている。これら最新のコンセプトを基に全く新しい視点で「他細胞や他臓器と連携した腎臓による血圧制御」を捉えられるよう、今後の研究成果が待たれる。特に、尿素を介した腎臓、肝臓、筋肉によるNa<sup>+</sup>・体液制御機構と血圧調節の関連性などはいまだ不明であり、今後の研究が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Smits JF, Brody MJ. Activation of afferent renal nerves by intrarenal bradykinin in conscious rats. *Am J Physiol* 1984 ; 247 : R1003-R1008.
2. Osborn JL, Holdaas H, Thames MD, DiBona GF. Renal adrenoceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog. *Circ Res* 1983 ; 53 : 298-305.
3. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham

- WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension : a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009 ; 373 : 1275-1281.
4. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1903-1909.
5. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL ; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1393-1401.
6. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkins AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Böhm M ; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators\*. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED) : a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017 ; 390 : 2160-2170.
7. Gamba G. The thiazide-sensitive Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter : molecular biology, functional properties, and regulation by WNKs. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 297 : F838-F848.
8. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitleman HJ, Lifton RP. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996 ; 12 : 24-30.
9. Wilson FH, Disse-Nicodème S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001 ; 293 : 1107-1112.
10. Okuda T, Grollman A. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. *Tex Rep Biol Med* 1967 ; 25 : 257-264.
11. Liu Y, Rafferty TM, Rhee SW, Webber JS, Song L, Ko B, Hoover RS, He B, Mu S. CD8+ T cells stimulate Na-Cl co-transporter NCC in distal convoluted tubules leading to salt-sensitive hypertension. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 14037.
12. Braunwald E, Plauth WH Jr, Morrow AG. A method for the detection and quantification of impaired sodium excretion. Results of an oral sodium tolerance test in normal subjects and in patients with heart disease. *Circulation* 1965 ; 32 : 223-231.
13. Brown WJ Jr, Brown FK, Krishan I. Exchangeable sodium and

- blood volume in normotensive and hypertensive humans on high and low sodium intake. *Circulation* 1971 ; 43 : 508–519.
14. Carey RM. Evidence for a splanchnic sodium input monitor regulating renal sodium excretion in man. Lack of dependence upon aldosterone. *Circ Res* 1978 ; 43 : 19–23.
  15. Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, Schröder A, Linz P, Kopp C, Rauh M, Goller U, Beck L, Agureev A, Vassilieva G, Lenkova L, Johannes B, Wabel P, Moissl U, Vienken J, Gerzer R, Eckardt KU, Müller DN, Kirsch K, Morukov B, Luft FC, Titze J. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab* 2013 ; 17 : 125–131.
  16. Rakova N, Kitada K, Lerchl K, Dahlmann A, Birukov A, Daub S, Kopp C, Pedchenko T, Zhang Y, Beck L, Johannes B, Marton A, Müller DN, Rauh M, Luft FC, Titze J. Increased salt consumption induces body water conservation and decreases fluid intake. *J Clin Invest* 2017 ; 127 : 1932-1943.
  17. Kitada K, Daub S, Zhang Y, Klein JD, Nakano D, Pedchenko T, Lantier L, LaRocque LM, Marton A, Neubert P, Schröder A, Rakova N, Jantsch J, Dikalova AE, Dikalov SI, Harrison DG, Müller DN, Nishiyama A, Rauh M, Harris RC, Luft FC, Wassermann DH, Sands JM, Titze J. High salt intake reprioritizes osmolyte and energy metabolism for body fluid conservation. *J Clin Invest* 2017 ; 127 : 1944-1959.