

食塩摂取の腎臓内レニン-アンジオテンシン系(RAS)日内変動と 腎臓障害への関与

大橋 温¹, 辻 孝之², 坂尾 幸俊³, 安田 日出夫¹, 加藤 明彦³, 藤垣 嘉秀¹

¹浜松医科大学第一内科, ²浜松医科大学診療, ³浜松医科大学血液浄化療法部

概要 (背景) 慢性腎臓病(CKD)は、末期腎不全ばかりでなく心血管疾患の危険因子である。腎臓内のレニン-アンジオテンシン系(RAS)の活性化は、日内変動を有する全身性(循環中)RASとは独立して、CKDや高血圧の発症・進展に重大な役割を呈することが明らかとなってきた。尿中アンジオテンシノーゲン(AGT)は腎臓内RAS活性やCKDの重篤度を反映する有用なバイオマーカーであることも報告されている。血圧の高値ばかりでなく、日中の血圧変動異常は腎臓障害の危険因子である。更には腎臓内RAS活性と血圧の日内変動異常は密接に相関している。高塩分食は血圧の上昇と正に有意に相関するが、その一方で、高塩分食による腎臓内アンジオテンシンIIレベルの増加は、動物モデルばかりでなく臨床研究においても、血圧上昇とは独立して腎臓障害を引き起こす。しかしながら、腎臓内RASの日内変動が存在するのか、あるいは、食塩摂取は腎臓内RASの日内変動、血圧の日内変動異常や腎臓障害に影響するかは明らかでない。

(方法) 健常コントロールと血圧の日内変動によって分類したCKD患者において、尿中AGTの日内変動を調査した。**(結果)** 血圧は、健常コントロールとCKD患者でともに、夜間より日中で高値であった。尿中AGTは健常コントロールでは日中と夜間で違いはなかったが、CKD患者の日中でより高値であった。更に、日中より夜間の収縮期血圧が高値であるRiserパターンを示すCKD患者では、日中に比較し夜間で尿中AGTは低下せず、日内変動は消失した。アルブミン尿や蛋白尿の日内変動は、尿中AGTレベルとパラレルであった。尿中AGTは血圧と有意な正の相関を認め、尿中AGTの日内変動は血圧の日内変動と相関した。

(結論) これらのデータは、腎臓内RAS活性の日内変動は、腎臓障害や高血圧につながり、それは血圧の日内変動と関係する。この研究によれば、腎臓障害が存在すると、腎臓内RASは不適切に活性化され、ナトリウム保持につながる。その結果として、ナトリウム排泄は日中に障害され、腎臓障害と夜間のナトリウム保持は、CKDでRiserパターンを呈する患者の腎臓内RASを活性化する。

(今後の予定) 我々は現在、腎臓障害モデルを構築し、腎臓サンプルを回収し、腎臓内RASの日内変動を調査中である。加えて、ナトリウム集積の影響を調査するために、異なった食塩負荷の状態での尿中AGT回収と24時間血圧測定との協力をして頂けるCKD患者をリクルートしている。

背景

慢性腎臓病(CKD)は、末期腎不全のみならず心血管疾患の危険因子である。

レニン-アンジオテンシン系(RAS)は、血圧や体液量制御に関与することが古くから知られている。近年の研究により、RASには血圧や体液量制御に関与する全身性

RAS(血漿RAS)と、それとは独立した組織固有のRASが、心臓、腎臓などの諸臓器に存在すること、更には、腎臓内RASの活性化がCKDの発症、進展に関与していることが明らかとなった。また腎臓内RAS活性化を評価する有用なマーカーとして、RASの基質であるアンジオテンシノーゲン(AGT)の尿中排泄(尿中AGT)が広く使用されるよう

になった。

血圧は、その絶対値の上昇が心血管疾患や腎臓障害の発症、進展に関与することが古くから知られている。その一方で、血圧には日中に比較し夜間に 10%以上の血圧低下を認める Dipper type、0~10%未満の血圧低下にとどまる Non-Dipper type や夜間血圧が上昇する Riser type といった日内変動が存在することが明らかとなり、健常者では多くが Dipper type であるが、CKD 患者では、Non-Dipper type や Riser type を頻繁に認め、それらのタイプでは、より心血管疾患や腎臓障害の発症、進展を生じる。更に、Non-dipper や Riser type の血圧の日内変動には、腎臓内 RAS 活性の亢進によるナトリウム (Na) の体内の保持が一因とされている。

血漿 RAS には、早朝高値となり、午後から夕方にかけて低値となる日内変動の存在が古くから知られているが、組織 RAS はラットを使用した心臓の報告や、腎臓での健常者の日中の極限られた時間での評価のみである。

食塩摂取量と、血圧上昇あるいは高血圧の発症には正の相関があるが、その一方で、血圧とは独立して、腎臓内アンジオテンシン II (Ang II) 亢進を介して腎臓障害に関与することが、動物実験や臨床研究から明らかとなっている。

しかしながら、腎臓内 RAS の日内変動の有無、及び食塩摂取 (尿中 Na 排泄) の腎臓内 RAS 活性と腎臓障害への関与は不明である。

本研究は、食塩摂取により、腎臓内 RAS の日内変動にどのような影響を及ぼすのが最終的な目的であるが、それに到達するために、(1)ヒトの尿から回収した尿中 AGT を用いた臨床研究で、腎臓内 RAS に日内変動が存在するのか、その腎臓内 RAS の日内変動が、腎臓障害や尿中 Na 排泄と関係するのか、(2)それが動物の腎臓を用いた実験により再現されるかを検証した後、(3)食塩摂取が腎臓内 RAS の日内変動にどのような影響を及ぼすのかを、段階を追って検討した。

(サブタイトル-1)

健常者と CKD 患者での、腎臓内 RAS 活性の日内変動、腎臓障害と尿中 Na 排泄との関係

目的

腎臓内 RAS 活性を反映する尿中 AGT 排泄を用いて、健常者と CKD 患者から、腎臓内 RAS 活性の日内変動、腎臓障害と尿中 Na 排泄の間の関係を明らかにする。

実験方法

<対象>

RAS 抑制薬を内服していない 20~80 歳の、腎代替療法を施行していない保存期 CKD 患者を対象とした。それに対し、腎疾患の既往のない健常者をコントロールとした。

<評価項目>

(1)自動血圧計を使用し、30分間隔で24時間血圧を測定。

(2)6~21時を昼間、21~6時を夜間として別々に蓄尿し、腎臓内 RAS 活性の評価として尿中 AGT 排泄 (尿中 AGT/Cr) を測定。また腎臓障害のマーカーとして尿中アルブミン排泄率 (尿中アルブミン/Cr) ・尿蛋白排泄率 (尿蛋白/Cr)、及び時間当たりの尿中 Na 排泄率 (尿中 Na⁺/時) を測定。

(3)21時および6時に血液検査を行い、腎機能 [血清クレアチニン (Cr) と推算糸球体濾過値 (eGFR)]、血漿 RAS マーカーとして Ang II を測定。

結果

<健常コントロールと CKD 患者での血圧と尿中 AGT の日内変動>

10 人の健常コントロールと当院入院加療を必要とした 24 人の CKD 患者を本試験にエントリーした。

CKD 患者の原疾患は、19 名に組織学的診断がついていた。(IgA 腎症: 9 名, 膜性腎症: 3 名, myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) 関連腎炎: 3 名, その他: 4 名) 5 名は腎生検が施行されていない臨床的診断であった。(腎硬化症: 1 名, 糖尿病性腎症: 1 名, 慢性腎炎: 3 名)

3 名の患者が糖尿病のため治療され、18 名の患者が高血圧を有し、7 名が降圧剤を内服していた。5 名がステロイド治療を施行されていた。13 名に 6 g/日の減塩食が施行され、残り 11 名に 10 g/日の通常塩分食が施行された。

健常者と CKD 患者の比較では、年齢に有意差を認めなかったものの、性別、体格指数に有意差を認めなかった

(Table 1)。

健常コントロールとCKD患者で日中と夜間のそれぞれのパラメーターを比較すると、健常コントロールでは、日中の血圧は夜間より高値で、尿中AGT/Cr、尿中アルブミン/Crや尿蛋白/Crは日中と夜間で違いはなかった。その一方で、CKD患者では、健常コントロールと同様に日中の血圧は高値であったが、尿中AGT/Cr、尿中アルブミン/Crや尿蛋白/Crは夜間より日中で高値であった。血漿Ang IIは健常コントロールとCKD患者ともに、日中と夜間で有意な差を認めなかった(Table 2)。

<CKD患者のRiserパターンと非Riserパターンでの、血圧と尿中AGTの日内変動>

次に、CKD患者での血圧の日内変動パターンを評価

した。5人がDipper type、13人がNon-Dipper type、6人がRiser typeであった。Riser typeは、心血管イベントに関係し最も予後不良とされているため、Riser typeとそれ以外の非Riser typeに分類して比較検討を行った。非Riser typeとRiser typeでは、年齢、性別、体格指数、推算糸球体濾過値、CKDステージ、及び低塩分食の施行割合に有意差を認めなかった(Table 3)。

非Riser typeは、Riser typeに比較して夜間血圧の低下を認めた。

非Riser typeでは、尿中アルブミン/Cr、尿蛋白/Crや尿中AGT/Crは、血圧と同様なパターンで夜間に有意に減少した。それに対し、Riser typeでは、非Riser typeで認められた尿中アルブミン/Cr、尿蛋白/Crや尿中AGT/Crの夜間

Table 1. 健常コントロールとCKD患者の特徴

	健常コントロール	CKD患者	p値
症例数	10	24	
年齢(歳)	21.6 ± 1.2	52.2 ± 19.3	<0.001
性別	男性8名/女性2名	男性9名/女性15名	0.088
体格指数(kg/m ²)	20.8 ± 3.3	21.0 ± 2.1	0.82
推算糸球体濾過値(mL/min/1.73m ²)	105.5 ± 16.7	42.2 ± 30.4	<0.001
CKDステージ	-	1:3, 2:5, 3:5, 4:6, 5:5	

Table 2. 健常コントロールとCKD患者での日中と夜間の血圧、脈拍、血漿Ang II、尿中AGT/Cr、尿中アルブミン/Cr、尿蛋白/Crと尿中Na⁺/時の比較

	CKD患者		p
	非Riser	Riser	
症例数	18名	6名	
年齢(歳)	49.8 ± 19.6	59.2 ± 7.5	0.32
性別	男性7名/女性11名	男性2名/女性4名	0.60
体格指数(kg/m ²)	21.0 ± 3.5	20.3 ± 2.7	0.67
推算糸球体濾過値(mL/min/1.73m ²)	45.6 ± 32.4	32.1 ± 22.9	0.36
CKDステージ	1:3, 2:3, 3:5, 4:3, 5:4	1:0, 2:2, 3:0, 4:3, 5:1	0.26
低塩分食(%)	55.5	50.0	0.59

Table 3. CKD患者のRiser typeと非Riser typeの特徴

	健常コントロール			CKD患者		
	日中	夜間	p値	日中	夜間	p値
収縮期血圧(mmHg)	114.9 ± 16.3	110.1 ± 14.6	0.093	128.9 ± 19.3	122.4 ± 20.9	0.001
拡張期血圧(mmHg)	68.0 ± 8.3	60.0 ± 5.5	0.005	77.3 ± 10.4	72.0 ± 12.5	<0.001
平均血圧(mmHg)	83.4 ± 10.7	76.3 ± 8.2	0.010	94.1 ± 12.5	88.4 ± 14.7	<0.001
脈拍(/分)	66.2 ± 6.1	57.4 ± 10.0	0.013	71.4 ± 9.92	62.8 ± 9.72	<0.001
血漿Ang II (pg/mL)	9.50 ± 6.49	13.50 ± 16.23	0.46	10.09 ± 8.37	10.39 ± 6.80	0.80
Log尿中AGT/Cr (μg/gCr)	0.87 ± 0.55	0.68 ± 0.68	0.34	2.21 ± 0.97	2.04 ± 1.09	0.011
Log尿中アルブミン/Cr (mg/gCr)	0.55 ± 0.21	0.51 ± 0.17	0.45	2.47 ± 0.84	2.33 ± 0.87	<0.001
Log尿蛋白/Cr (mg/gCr)	1.34 ± 0.17	1.27 ± 0.22	0.20	2.96 ± 0.59	2.87 ± 0.60	0.015
尿中Na ⁺ /時(mEq/hr)	7.31 ± 4.12	5.61 ± 5.45	0.46	4.82 ± 1.90	4.24 ± 2.61	0.25

に減少する日内変動を認めなくなった。

血漿 Ang II は、日中と夜間で、Riser type でも非 Riser type でも有意な相違を認めなかった (Table 4)。

<尿中 AGT/Cr と他のパラメーターの相関>

次に、尿中 AGT/Cr と他のパラメーターの相関を評価した。

尿中 AGT/Cr レベルは、日中と夜間の両方で、推算糸球体濾過値との間に有意な負の相関を認め、日中と夜間の両方で尿中アルブミン/Cr、尿蛋白/Cr と血圧との間に有意な正の相関を認めた。尿中 AGT/Cr は血漿 Ang II とは相関がなかった。また、尿中 AGT/Cr レベルは、夜間のみ尿中 Na⁺/時と正の相関を認めた (Table 5)。

<尿中 AGT/Cr と他のパラメーターの夜間/日中比の相関>

最後に、日中と夜間の尿中 AGT の変化の影響を調べるために、尿中 AGT/Cr と他のパラメーターの夜間/日中比の相関を評価した。

尿中 AGT/Cr の夜間/日中比は、尿中アルブミン/Cr、拡張期血圧、平均血圧や尿中 Na⁺/時との間に有意な正の相関を認めた。加えて、尿中 AGT/Cr の夜間/日中比は、推算糸球体濾過値との間に有意な負の相関を認めた。尿中 AGT/Cr と血漿 Ang II の夜間/日中比の間に有意な相関を認めなかった (Table 6)。

Table 4. CKD 患者の非 Riser type と Riser type での、日中と夜間の血圧、脈拍、血漿 Ang II、尿中 AGT/Cr、尿中アルブミン/Cr、尿中 Na⁺/時の比較

	非Riser			Riser		
	日中	夜間	p値	日中	夜間	p値
収縮期血圧 (mmHg)	128.0 ± 19.6	118.2 ± 20.2	<0.001	130.3 ± 19.9	134.8 ± 19.3	0.008
拡張期血圧 (mmHg)	77.6 ± 10.6	69.9 ± 11.8	<0.001	76.5 ± 10.8	78.3 ± 13.5	0.30
平均血圧 (mmHg)	94.1 ± 13.0	85.3 ± 14.1	<0.001	94.2 ± 12.2	96.8 ± 14.0	0.029
脈拍 (/分)	72.3 ± 9.6	63.3 ± 9.8	<0.001	68.7 ± 11.2	61.2 ± 10.2	0.023
Log 尿中AGT/Cr (μg/gCr)	2.15 ± 1.08	1.91 ± 1.19	0.003	2.39 ± 0.60	2.44 ± 0.69	0.53
Log 尿中アルブミン/Cr (mg/gCr)	2.47 ± 0.92	2.30 ± 0.94	<0.001	2.47 ± 0.62	2.41 ± 0.67	0.39
Log 尿蛋白/Cr (mg/gCr)	2.95 ± 0.66	2.85 ± 0.67	0.019	2.97 ± 0.35	2.94 ± 0.38	0.54
血漿Ang II (pg/mL)	12.00 ± 8.90	11.59 ± 7.48	0.80	4.67 ± 2.58	7.00 ± 2.37	0.071
尿中Na ⁺ /時 (mEq/hr)	4.54 ± 1.88	3.85 ± 2.58	0.22	5.64 ± 1.87	5.40 ± 2.55	0.85

Table 5. 尿中 AGT/Cr と推算糸球体濾過値、尿中アルブミン/Cr、尿蛋白/Cr、血圧、血漿 Ang II と尿中 Na⁺/時の相関

	日中		夜間	
	相関係数	p値	相関係数	p値
推算糸球体濾過値 (mL/min/1.73m ²)	-0.85	<0.001	-0.82	<0.001
尿中アルブミン/Cr (mg/gCr)	0.69	<0.001	0.69	<0.001
尿蛋白/Cr (mg/gCr)	0.81	<0.001	0.81	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	0.49	0.003	0.54	0.001
拡張期血圧 (mmHg)	0.66	<0.001	0.73	<0.001
平均血圧 (mmHg)	0.62	<0.001	0.66	<0.001
血漿Ang II (pg/mL)	-0.12	0.52	-0.22	0.26
尿中Na ⁺ /時 (mEq/hr)	-0.78	0.67	0.45	0.008

Table 6. 尿中 AGT/Cr と他のパラメーターの夜間/日中比の相関

	相関係数	p値
推算糸球体濾過値の夜間/日中比	-0.32	0.008
尿中アルブミン/Crの夜間/日中比	0.25	0.046
尿蛋白/Crの夜間/日中比	0.10	0.41
収縮期血圧の夜間/日中比	0.17	0.17
拡張期血圧の夜間/日中比	0.26	0.032
平均血圧の夜間/日中比	0.24	0.0498
血漿Ang IIの夜間/日中比	-0.01	0.92
尿中Na ⁺ /時の夜間/日中比	0.31	0.012

結論と考察

尿中 AGT 排泄は、健常コントロールでは日中と夜間で同等であったが、CKD 患者では、夜間に比較して日中で有意に増加することが明らかとなった。更に、腎臓内 RAS 活性の日内変動は、血圧や尿中アルブミン・尿蛋白排泄の日内変動に平行であった。

CKD の Riser type では、尿中 AGT の夜間排泄は日中と同レベルであり、尿中 AGT の日内変動は消失した。更に、尿中 AGT/Cr の程度と夜間／日中比は、尿中アルブミン/Cr、血圧、時間当たりの尿中 Na⁺ 排泄と相関を認めた。

これらのデータは、健常者と CKD 患者で、また CKD 患者の中でも非 Riser type と Riser type といった状態で、腎臓内 RAS 活性の状態が異なり、それが腎臓障害、高血圧の発症進展や血圧の日内変動につながることを示唆する。

本実験で、尿中 AGT/Cr の夜間／日中比は、時間あたりの尿中 Na⁺ 排泄の夜間／日中比と有意な正の相関を認め、また尿中 AGT/Cr は夜間の時間あたりの尿中 Na⁺ 排泄と有意な正の相関を認めた。この原因として、腎臓障害が存在する際には、腎臓内 RAS が不適切に活性化されることがナトリウム保持につながり、その結果として、ナトリウム排泄が日中障害され、腎臓障害と夜間のナトリウム貯留が、CKD-Riser 患者で腎臓内 RAS を活性化する可能性が考えられた。

(サブタイトル-2)

抗胸腺血清(ATS)腎炎ラットでの腎臓内 RAS の日内変動と腎臓障害との関係

目的

前述の臨床研究で、尿中 AGT を使用し CKD 患者で認められた腎臓内 RAS 活性の日内変動が、腎炎モデルラットで採取した腎臓で直接的に言えるかどうかをより詳細に調べる。

実験方法

<モデル動物の作成>

我々はウイスターラットに複数回の ATS を投与し、更に一側の腎臓摘出を加える事で、慢性進行性の糸球体腎

炎モデルが惹起されることを確立している。よって本研究では、ウイスターラットの一側の腎臓を -7 日に摘出後、ATS を 0 日、7 日に 2 回静脈内投与し、21 日に断頭屠殺することで、慢性進行性の ATS 腎炎の腎臓を採取する。

慢性進行性の ATS 腎炎の発症・進展における RAS の関与の有無を検討するため、オルメサルタン(Ang II 受容体拮抗薬)を、また RAS 非依存性の血圧の関与の有無を検討するため、ヒドララジン(血管拡張薬)を使用し、下記の 4 群を作成する。

- (1) シャムオペ群: シャムオペ施行、飲水投与する群。
- (2) ATS 群: ATS 腎炎惹起後、飲水投与する群。
- (3) ATS+オルメサルタン群: ATS 腎炎惹起後、オルメサルタン(10 mg/kg/day)を混餌し投与する群。
- (5) ATS+ヒドララジン群: ATS 腎炎惹起後、ヒドララジン(5 mg/kg/day)を飲水投与する群。

日内変動の評価の為、1 時、7 時、13 時、19 時の 4 つのタイムポイントを作成する。

<評価項目>

(1) 腎臓内 RAS 構成要素の日内変動: レニン、プロレニン、(プロ)レニン受容体、AGT、アンジオテンシン変換酵素、Ang II、Ang II 受容体を、屠殺し、各タイムポイントで採取した腎臓を使用して、QRT-PCR 法、Western blot 法、免疫組織化学法にて、mRNA、蛋白発現量・発現部位を評価する。

尿中 AGT は、屠殺前まで 6 時間ためた尿から ELISA 法で測定する。

(2) 腎臓組織学的変化・腎臓障害: 腎臓の組織学的変化を、PAS 染色や Masson's trichrome 染色、及び進行性の腎臓線維化との関与が知られている transforming growth factor- β (TGF- β) の mRNA 発現量を、QRT-PCR 法で測定する。また屠殺前まで 6 時間ためた尿から腎臓障害のマーカーとして pyrogallol red-molybdate protein assay を用いて、尿蛋白を測定する。

(3) 血圧: 屠殺前、各タイムポイントで、Tail-cuff 法により測定する。

(4) ナトリウム利尿: 屠殺前まで 6 時間ためた尿から、尿中ナトリウム濃度を測定する。

(5) 血漿 RAS: 血漿レニン活性、血漿 Ang II を、各タイムポイントで屠殺した際、採血を施行し、RIA 法で測定する。

結果

血圧は、シャムオペ群に比較し、ATS 群で有意に上昇した。ATS 群に比較し、ATS+オルメサルタン群、ATS+ヒドララジン群でともに有意に低下したが、ATS+オルメサルタン群とATS+ヒドララジン群の間に有意差を認めなかった。

Masson's trichrome 染色による腎臓の線維化領域の割合と尿蛋白は、シャムオペ群に比較し ATS 群で有意に増加した。それらは、ATS 群に比較し ATS+オルメサルタン群で有意に減少したが、ATS 群とATS+ヒドララジン群の間に有意差を認めなかった。

腎臓内 RAS 構成要素は、下記のようにであった。

腎臓内 AGT 蛋白発現は、シャムオペ群に比較し ATS 群で有意に増加した。ATS+オルメサルタン群は、ATS+ヒドララジン群に比較し、有意な発現量の低下を認めた。尿中 AGT 排泄は、シャムオペ群に比較し ATS 群で有意に増加し、ATS 群と比較し、ATS+オルメサルタン群では有意に減少したが ATS+ヒドララジン群との間には有意差を認めなかった。

腎臓内レニン蛋白発現は、シャムオペ群に比較し ATS 群で有意に低下した。ATS 群と比較し ATS+オルメサルタン群では有意に増加したが、ATS 群とATS+ヒドララジン群の間には有意差を認めなかった。これは、血漿レニン活性とほぼ同様の挙動を認めた。

(プロ)レニン受容体の腎臓内 mRNA 発現は、4 群間に有意差を認めなかった。

Ang II 受容体の腎臓内蛋白発現は、シャムオペ群に比較し ATS 群で有意に増加した。ATS+オルメサルタン群は ATS 群に比較し有意な低下を認めたが、ATS 群とATS+ヒドララジン群の間に有意な差を認めなかった。

RAS のエフェクターである腎臓内 Ang II の測定・検討がまだ出来ていないので最終的な結論付けをするのは難しいが、シャムオペ群に比較し ATS 群では有意な腎臓障害を認め、ATS+オルメサルタン群では改善傾向を認めるが、ATS+ヒドララジン群では改善傾向を認めていない。この改善を認めた理由として、血圧ではなく、腎臓内 RAS の活性化の抑制が関与している。

現在、次のステップとして、各パラメーターの日内変動を評価しているところである。

(サブタイトル-3)

CKD 患者の食塩負荷による腎臓内 RAS 活性、血圧の日内変動と腎臓障害の関係

背景

CKD 患者では、腎臓内 RAS が不適切に活性化されることがナトリウム保持につながり、その結果として、ナトリウム排泄が日中障害され、腎臓障害と夜間のナトリウム貯留が、CKD-Riser 患者で腎臓内 RAS を活性化する可能性が、ヒトの尿中 AGT を用いた臨床研究から考えられたが、実際に塩分摂取量を増減した際の、尿中 AGT と血圧の日内変動に及ぼす影響や腎臓障害への関係は不明である。

目的

CKD 患者の食塩摂取を通常塩分食 (10 g/日) と減塩食 (6 g/日) に振り分け、その各々で、腎臓内 RAS 活性の日内変動、血圧変動と腎臓障害の関係を明らかにする。

実験方法

<対象>

20 歳から 80 歳未満で、当院に腎生検目的で入院となった原疾患を問わない CKD stage 1~3、尿蛋白 1 g/日未満の患者。

<評価項目>

入院後、食塩 10 g/日の食事を提供し、4 日間の定常状態になるまでの経過を待ち、下記項目を検討。その後、食塩 6 g/日に食事を変更し、4 日間の定常状態になるまでの経過を待ち、同様の項目を検討し、比較する。

(1) 自動血圧計を使用し、30 分間隔で 24 時間血圧を測定。

(2) 6~21 時を昼間、21~6 時を夜間として別々に蓄尿し、腎臓内 RAS 活性の評価として尿中 AGT を測定、腎臓障害のマーカーとして尿中アルブミン・尿蛋白排泄率を測定。

(3) 21 時および 6 時に血液検査を行い、腎機能(血清 Cr と推算糸球体濾過値)、血漿 RAS マーカーとして Ang II を測定。

結果

現在、CKD 患者をリクルートし、症例数を集めているところである。

Salt Intake Influences the Circadian Rhythm of Intrarenal Renin-Angiotensin System and Renal Damage

Ohashi Naro

Hamamatsu University School of Medicine

Summary

(Background) Chronic kidney disease (CKD) is a risk factor for end-stage renal failure and cardiovascular disease (CVD). It has been clarified that activation of the intrarenal renin-angiotensin system (RAS) plays a critical role in the pathophysiology of CKD and hypertension, independent of the circulating RAS that exhibits a circadian rhythm. Urinary angiotensinogen (AGT) is reported to be a useful biomarker that reflects intrarenal RAS activity and CKD severity.

Not only high blood pressure (BP) levels but also disruptions of diurnal BP variation are risk factors for renal damage. Moreover, intrarenal RAS activation and the disruption of diurnal BP variation are closely related.

A high-sodium diet is significantly and positively associated with BP elevation. On the other hand, increase of intrarenal angiotensin II (Ang II) levels by a high-sodium diet causes renal damage independent of BP elevation in disease models as well as clinical studies. However, little is known regarding whether intrarenal RAS circadian rhythm exists or if sodium intake influences the intrarenal RAS circadian rhythm, the disruption of diurnal BP and renal damage.

(Methods) We investigated the circadian rhythm of urinary AGT in healthy individuals and CKD patients classified according to circadian BP rhythms.

(Results) BP values were higher during the day than during the night in healthy individuals and CKD patients. Urinary AGT levels were not different between the day and night in healthy individuals, but were significantly higher in the daytime in CKD patients. Furthermore, in CKD patients showing a riser pattern that is classified as night-to-day ratio of systolic BP > 1.00, the circadian rhythm of urinary AGT disappeared because these levels did not decrease during the night compared with those in the day. Circadian fluctuation of albuminuria and proteinuria occurred parallel to that of the urinary AGT levels. Urinary AGT levels were significantly and positively correlated with the degree of hypertension, and urinary AGT fluctuations were correlated with diurnal BP changes.

(Conclusions) These data indicate that the circadian rhythm of intrarenal RAS activation may lead to renal damage and hypertension, which are associated with diurnal BP variation.

According to this study, when renal damage exists, the intrarenal RAS is inappropriately activated, leading to sodium retention. Consequently, sodium excretion is disturbed during the daytime, and renal damage and nighttime sodium retention activates the intrarenal RAS in CKD-riser patients.

(Perspectives) We are now constructing diseased models, collecting kidney samples and investigating the circadian rhythm of intrarenal RAS. In addition, we are recruiting CKD patients with different conditions of salt loading to investigate the influence of sodium accumulation.