

食塩感受性の指標としての腎臓内レニン-アンジオテンシン系(RAS)活性の 日内変動に関する研究

大橋 温, 磯部 伸介, 安田 日出夫

浜松医科大学第一内科

概要(背景) 申請者らは、全身性RAS(血漿RAS)とは独立した組織固有の腎臓内RASが腎臓障害に関与すること、及び尿中アンジオテンシノーゲン(AGT)が腎臓内RAS活性を反映することを明らかにしてきた。血圧は腎臓障害が進行するにつれて食塩感受性になり、食塩感受性は尿中AGTに相関する。更に、血圧の絶対値とは独立して夜間高血圧といった血圧の日内変動異常の発生に腎臓内RAS活性が関与し、血圧の日内変動異常が慢性腎臓病(CKD)の発症・進展に関係している。

日内変動において、血漿RASは、早朝に高値となり夕方にかけて低値となるが、組織内RASの日内変動、特に腎臓内RASの日内変動について明らかな報告はなかった。よって、我々はCKD患者の臨床研究から、腎臓障害の存在下では、血漿RASではなく腎臓内RAS亢進や腎臓内RASの日内変動異常が惹起される結果、体内の塩分貯留を認め、夜間高血圧を通じて腎臓障害を生じる悪循環を提唱した。

しかし、塩分摂取が一定でなく、同一患者で塩分摂取を変更した介入研究ではなかったなどの限界があった。また、血圧の食塩感受性と腎臓内RAS活性や腎臓障害の関係を、日中と夜間の日内変動から評価した報告はなく、更には食塩感受性レベルと腎臓内RAS活性や腎臓障害との関係を言及する報告も乏しい。よって、本研究では、食塩感受性が、血圧、腎臓内RAS活性、腎臓障害に与える影響を、日中と夜間の日内変動に着眼して明らかにすることを目的とした。

(方法) 当院入院し腎生検にてIgA腎症と確定されたRAS抑制薬、利尿薬、ステロイド剤を服薬していない患者で、10g/日の通常塩分食と6g/日の減塩食摂取下で、昼間(6時~21時)と夜間(21時~6時)の別々の蓄尿を行い、尿中AGT、尿蛋白、尿中アルブミン、尿中ナトリウム(Na)排泄の測定と、自由行動下24時間血圧測定を行った。

また、日中と夜間の各々で、通常塩分食と減塩食から算出した食塩感受性指数と、尿中AGT、尿蛋白、尿中アルブミン排泄や血圧の日内変動との相関を検討した。

(結果) IgA腎症患者16名(男性5名、女性11名)、平均年齢: 44.9 ± 16.0 歳を登録した。

塩分10g食と6g食の両方で、血圧、尿中アルブミン・尿蛋白排泄率や尿中AGT排泄率に、昼間上昇し夜間低下するという日内変動を認め、尿中AGT排泄率と血圧、尿中アルブミン・尿蛋白排泄率と正の相関、及び尿中AGT排泄率の夜/昼比と血圧、尿中アルブミン・尿蛋白排泄率の夜/昼比との間に正の相関を認めた。塩分10g食の昼間のみに、尿中AGT排泄率は時間あたりの尿中Na排泄と有意な負の相関を認めた。塩分10g食は6g食に比較し、昼間に有意な尿蛋白排泄率の亢進を認めた。

昼間の食塩感受性指数が、昼間の塩分10g食での尿中AGT排泄率と正の相関を認め、昼間の塩分10g食における尿中アルブミンや尿蛋白排泄率と正に相関する傾向を認めた。

(結論) 塩分負荷は、昼間に腎臓内RAS活性亢進による体内へのNa保持をきたし、それによる尿蛋白排泄率の亢進を認めること、更には昼間の食塩感受性指数は腎臓内RAS活性を推測するために有用である可能性が示唆された。

(今後の予定) 現在、塩分負荷時の腎臓内RAS活性亢進が腎臓障害をきたすかは確定しておらず、減塩による血圧低

下が腎臓障害の改善をきたすのかもはっきりしていない。更に、昼間の食塩感受性指数は腎臓内RAS活性を推測するのに有用性があさうで、特に塩分負荷時の食塩感受性指数は、腎臓障害を推測することが可能さうだが明らかでない。よつて、これらを明らかにするために今後の症例の蓄積が待たれる。

1. 背景

レニン-アンジオテンシン系(RAS)は、基質であるアンジオテンシノーゲン(AGT)と律速酵素であるレニンから始まり、アンジオテンシン II(AngII)が主として AngII type 1 レセプター(AT1R)に結合することにより効果を呈する一連のカスケードである。

申請者らはこれまでに、RASには血圧上昇や体液量制御に関わる全身性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し、組織機能の制御に関与することを明らかにしてきた。(Ohashi N *et al.* Am J Physiol Renal Physiol 2008)また、AngII 持続注入ラットモデルで尿中AGTが腎臓内RAS活性を反映することから、さまざまな腎障害モデル動物や、慢性腎臓病(CKD)患者や高血圧患者で、尿中AGTが腎臓内RAS活性を反映することを明らかにしてきた。(Nishiyama A *et al.* Nephrol Dial Transplant 2011, Kobori H *et al.* Hypertension 2009)

血圧は腎臓障害が進行するにつれて食塩感受性になり、食塩感受性は尿中AGTに相関することが知られている。(Konishi Y *et al.* Hypertension 2011)更に、血圧の絶対値とは独立して、夜間に血圧低下を認めなくなる血圧の日内変動異常が、CKDの発症・進展に関係している。(Agarwal R *et al.* Kidney Int 2006)また、IgA腎症の腎生検所見のAGTの免疫染色強度と、尿管管でのナトリウム再吸収や日中に対する夜間の血圧比が正に相関することなどから、腎臓内RAS活性が血圧の日内変動異常に関与する可能性が示唆されている。(Fukuda M *et al.* J Hypertens 2012)

日内変動において、血漿RASは、早朝に高値となり夕方にかけて低値となることが古くから知られているが(Gordon RD *et al.* J Clin Invest 1966)、組織内RASの日内変動は、自然発症高血圧ラットの肥大した心臓を用いた実験で、正常血圧のコントロールラットと比較し、心臓内RAS構成要素が夜間帯(活動時期)を中心に亢進していることが示されているのみで、(Naito Y *et al.* Hypertension 2002)腎臓内RASの日内変動について明らかな報告は

なかった。

申請者らは、健常者を対照としたCKD患者の臨床研究から、

- (1) 健常者では、尿中AGT排泄や尿蛋白・尿中アルブミン排泄の日内変動を認めないこと
- (2) CKD患者では、尿中AGT排泄や尿蛋白・尿中アルブミン排泄が、日中に上昇し夜間に低下する日内変動を認めること
- (3) 夜間血圧の上昇するriser型を呈するCKD患者では、尿中AGT排泄や尿蛋白・尿中アルブミン排泄が夜間に低下しなくなること
- (4) 血漿RASの指標である血漿AngIIと尿中AGT排泄には相関を認めないことを明らかにした。

以上より、腎臓障害の存在下では、血漿RASではなく腎臓内RAS亢進や腎臓内RASの日内変動異常が惹起される結果、体内の塩分貯留を認め、夜間高血圧を通じて腎臓障害を生じる悪循環が示唆された。(Isobe S, *et al.* Clin Exp Nephrol 2014)

しかし、これらは1) 塩分10g/日食と6g/日食が混在した塩分摂取を一定にした研究でないこと、2) 同一患者で塩分摂取を変更した介入研究ではないこと、3) riser型の日内変動を認める患者で、尿中AGT排泄や尿蛋白・尿中アルブミン排泄が夜間に低下しなくなることなどを根拠としており、直接的な因果関係は不明のままである。

また、血圧の食塩感受性と腎臓内RAS活性や腎臓障害の関係を、日中と夜間の日内変動から評価した報告はない。加えて、食塩感受性は、あり、なしで議論されることが多いが、腎機能低下による食塩感受性については、食塩感受性がないものから、軽度、中等度、高度感受性といった段階的なものである可能性が高いが、食塩感受性レベルと腎臓内RAS活性や腎臓障害との関係の報告も乏しい。

2. 目的

IgA腎症はCKD患者の中で組織所見の評価が可能で、

その評価法が確立されているため、当院入院となったCKD患者の中で腎生検を施行しIgA腎症と確定された患者に、10g/日の通常塩分食と6g/日の減塩食摂取下で、昼間(6時～21時)と夜間(21時～6時)の別々の蓄尿を行い、尿中AGT、尿蛋白、尿中アルブミン、尿中ナトリウム排泄の測定と、自由行動下24時間血圧測定を行い、腎臓障害による夜間高血圧が、腎臓内RASの日内変動異常を介する体内の塩分貯留によるか否かを明らかにすることとした。

また、日中と夜間の各々で、通常塩分食と減塩食の収縮期血圧と尿中ナトリウム排泄から算出した食塩感受性指数と、尿中AGT、尿蛋白、尿中アルブミン排泄や血圧の日内変動との相関を明らかにする事により、食塩感受性指数の定量的評価が可能であるかどうかを明らかにする。更には、腎生検施行患者においては、食塩感受性指数と腎臓組織障害度との関係も明らかにする。

3. 実験方法

<対象>

- ・浜松医科大学附属病院に入院となった20歳から80歳までのCKD患者で腎生検によりIgA腎症と診断された患者を対象とする。
- ・RAS抑制薬、利尿薬、ステロイド剤の内服患者は、腎臓内RAS活性や尿中ナトリウム排泄に影響するため除外する。

<実験方法>

- ・塩分10g/日の通常塩分食を1週間継続した後、採血、採尿、24時間自由行動下血圧測定を施行する。その後、塩分6g/日の減塩食に変更し、1週間継続した後、採血、採尿、24時間自由行動下血圧測定を施行する。
- ・通常塩分食と減塩食の各々において、蓄尿を昼間(6時～21時)と夜間(21時～6時)に別々に分けて施行する。
- ・昼間、及び夜間血圧の評価のため、24時間自由行動下血圧測定を行う。
- ・昼間として21時、夜間として6時に採血を行い、血漿RASの評価を行う。
- ・入院期間中に、エコーガイド下針生検により腎生検を行う。

<評価項目>

- ・患者背景の調査:年齢、性別、身長、体重、IgA腎症の

罹病期間、既往歴、併用薬剤(降圧薬、糖尿病薬、脂質代謝異常症治療薬など)

<検討項目>

- 1) 腎臓内RASの日内変動: 昼間蓄尿と夜間蓄尿から各々採尿し、尿中AGTをELISA法で測定する。
- 2) 血圧: 自由行動下自動血圧計にて、30分毎に24時間血圧を測定する。昼間と夜間の区別は、起床時間、就寝時間を記載した患者の行動記録票をもとに行う。
- 3) 血漿(全身性)RAS: 血漿AngII濃度を、6時、21時に採血する。
- 4) 腎臓障害: 尿中アルブミン・尿蛋白排泄率を、昼間蓄尿と夜間蓄尿から各々採尿し測定する。また6時、21時に採血し、血清クレアチニン(sCr)・推算糸球体濾過値(eGFR)から腎機能を評価する。
- 5) ナトリウム利尿: 昼間蓄尿と夜間蓄尿から各々採尿し、時間あたりの尿中ナトリウム排泄量を測定する。
- 6) 食塩感受性指数: (昼間、夜間各々において)(10gの収縮期血圧の平均 - 6gの収縮期血圧の平均)/(10gの時間あたりの尿中ナトリウム排泄 - 6gの時間あたりの尿中ナトリウム排泄)として計算する。
- 7) 腎組織障害度: 腎生検で得られた糸球体と尿細管障害のレベルを半定量化する。
 - ・糸球体障害は、無作為に抽出した10個の糸球体をメサングウム細胞増多と基質増加のレベルから、1: 障害をほとんど認めない、2: 軽度、3: 中等度、4: 重度と判定し、その平均値とする。
 - ・尿細管障害は、尿細管萎縮と間質の線維化を認める部位の全体に対する割合とする。

4. 結果

登録IgA腎症患者は、全体で16名(男性5名、女性11名)であった。平均年齢は44.9±16.0歳、塩分10g摂取時の21時sCrを用いたeGFRは61.7±16.2 ml/min/1.73 m²、塩分10g摂取時の一日尿蛋白排泄量は0.75±0.48 g/日であった。

血圧、血漿AngII、尿中AGT排泄率と尿中アルブミン・尿蛋白排泄率を、塩分10g食と6g食の各々について昼間と夜間で比較すると、塩分10g食と6g食ともに、昼間に比べて夜間では、血圧、尿中AGT排泄率と尿中アルブミン・尿蛋白排泄率の有意な低下を認めたが、血漿AngII

の日内変動を認めなかった。(図-1 参照)

尿中 AGT 排泄率と、血圧、血漿 AngII、尿中アルブミン・尿蛋白排泄率、及び時間あたりの尿中 Na 排泄量(尿中 Na/時)との相関を、塩分 10 g 食、6 g 食で検討した。

尿中 AGT 排泄率は、血圧、尿中アルブミン・尿蛋白排泄率と有意な正の相関を認めた。

興味深いことに、尿中 Na/時とは、塩分 10 g 食時の夜間、塩分 6 g 食時の昼間と夜間には有意な相関を認めなかったが、塩分 10 g 食の昼間のみ有意な負の相関を認め

た。(図-2 参照)

塩分 10 g 食と 6 g 食で、尿中 AGT 排泄の日内変動である昼間と夜間の比率(夜/昼比)と、血圧、血漿 AngII、尿中アルブミン・尿蛋白排泄率と尿中 Na/時の夜/昼比との相関を検討した。

尿中 AGT 排泄率の夜/昼比は、塩分 6 g 食の拡張期血圧の夜/昼比を除いて、血圧の夜/昼比と、及び尿中アルブミン・尿蛋白排泄率の夜/昼比と有意な正の相関を認めた。

	10g食			6g食		
	昼間	夜間	p値	昼間	夜間	p値
収縮期血圧 (mmHg)	119.7±12.9	111.3±14.0	<0.01	117.5±12.8	110.7±12.5	<0.01
拡張期血圧 (mmHg)	73.0±8.9	65.9±8.1	<0.01	73.0±9.4	64.8±8.7	<0.01
平均血圧 (mmHg)	88.2±10.1	80.6±9.7	<0.01	87.5±10.3	79.9±9.8	<0.01
血漿AngII (pg/ml)	9.0±2.9	9.2±2.5	0.74	11.1±4.0	11.3±4.6	0.69
Log尿中AGT/Cr (μg/gCr)	1.95±0.41	1.67±0.42	<0.01	1.78±0.47	1.51±0.52	<0.01
Log尿中アルブミン/Cr (mg/gCr)	2.55±0.20	2.33±0.23	<0.01	2.51±0.31	2.27±0.36	<0.01
Log尿蛋白/Cr (mg/gCr)	2.88±0.24	2.69±0.21	<0.01	2.74±0.22	2.55±0.24	<0.01

図 1. 塩分 10 g 食と 6 g 食での昼間と夜間の比較

		10g食		6g食	
		相関係数	p値	相関係数	p値
収縮期血圧 (mmHg)	昼間	0.71	<0.01	0.41	0.11
	夜間	0.76	<0.01	0.65	<0.01
拡張期血圧 (mmHg)	昼間	0.77	<0.01	0.69	<0.01
	夜間	0.87	<0.01	0.68	<0.01
平均血圧 (mmHg)	昼間	0.85	<0.01	0.67	<0.01
	夜間	0.84	<0.01	0.68	<0.01
血漿AngII (pg/ml)	昼間	0.066	0.81	0.007	0.98
	夜間	0.11	0.7	-0.19	0.47
Log尿中アルブミン/Cr (mg/gCr)	昼間	0.72	<0.01	0.7	<0.01
	夜間	0.6	0.019	0.68	<0.01
Log尿蛋白/Cr (mg/gCr)	昼間	0.81	<0.01	0.71	<0.01
	夜間	0.78	<0.01	0.79	<0.01
尿中Na/時	昼間	-0.63	0.012	0.032	0.91
	夜間	0.055	0.85	0.24	0.39

図 2. 尿中 AGT 排泄率との相関

その一方で、血漿 AngII 及び尿中 Na/時の夜/昼比との相関を認めなかった。(図-3 参照)

塩分 10 g 食と 6 g 食の各々のパラメーターの比較を昼間と夜間別々に比施行した。血漿 AngII は、昼間と夜間ともに、塩分 10 g 食に比較して 6 g 食で有意に高値であった。尿中 Na/時は、昼間と夜間ともに、塩分 6 g 食に比較して 10 g 食で有意に高値であった。血圧は、昼間と夜間ともに有意差を認めなかったが、収縮期血圧は、昼間に塩分 10 g 食が 6 g 食に比較し高値である傾向を認めた。昼間の尿蛋白排泄率のみ、塩分 10 g 食が 6 g 食に比較し有意に高値であるとの結果を得たが、夜間の尿蛋白排泄率

や昼間と夜間の尿中アルブミン排泄率、及び尿中 AGT 排泄率に塩分 10 g 食が 6 g 食に比較し有意な傾向を認めた。(図-4 参照)

次に、尿中 AGT 排泄率の塩分 10 g 食と 6 g 食での比(10 g/6 g 比)と、血圧、血漿 AngII、尿中アルブミンと尿蛋白排泄率、及び尿中 Na/時の 10 g/6 g 比の相関を検討した。尿中 AGT の 10 g/6 g 比は、尿中アルブミンと尿蛋白排泄率の 10 g/6 g 比との間に有意な正の相関を認めたが、他のマーカーとの有意な相関を認めなかった。(図-5 参照)

	10g食		6g食	
	相関係数	p値	相関係数	p値
収縮期血圧夜/昼比	0.61	0.016	0.56	0.036
拡張期血圧夜/昼比	0.64	0.014	0.47	0.080
平均血圧夜/昼比	0.66	<0.01	0.54	0.039
血漿AngII夜/昼比	0.20	0.47	0.059	0.83
Log尿中アルブミン/Cr夜/昼比	0.88	<0.01	0.53	0.036
Log尿蛋白/Cr夜/昼比	0.74	<0.01	0.76	<0.01
尿中Na/時夜/昼比	0.44	0.11	0.14	0.61

図 3. 尿中 AGT 排泄夜/昼比との相関

	昼間			夜間		
	10g食	6g食	p値	10g食	6g食	p値
収縮期血圧 (mmHg)	119.7±12.9	117.5±12.8	0.15	111.3±14.0	110.7±12.5	0.78
拡張期血圧 (mmHg)	73.0±8.9	73.0±9.4	1.00	65.9±8.1	64.8±8.7	0.20
平均血圧 (mmHg)	88.2±10.1	87.5±10.3	0.52	80.6±9.7	79.9±9.8	0.60
血漿AngII (pg/ml)	9.1±2.8	11.1±4.0	0.021	9.2±2.5	11.3±4.8	0.039
Log尿中AGT/Cr (µg/gCr)	1.88±0.49	1.78±0.47	0.17	1.67±0.42	1.57±0.48	0.24
Log尿中アルブミン/Cr (mg/gCr)	2.55±0.20	2.48±0.30	0.23	2.36±0.26	2.27±0.36	0.16
Log尿蛋白/Cr (mg/gCr)	2.88±0.25	2.74±0.22	0.021	2.69±0.21	2.59±0.28	0.063
尿中Na/時	5.13±1.83	3.20±0.73	0.002	4.71±1.49	3.60±2.07	0.027

図 4. 塩分 10 g 食と 6 g 食の比較

	昼間		夜間	
	相関係数	p値	相関係数	p値
収縮期血圧10g/6g比	0.28	0.29	0.051	0.85
拡張期血圧10g/6g比	0.18	0.50	-0.11	0.68
平均血圧10g/6g比	0.22	0.41	-0.041	0.88
血漿AngII10g/6g比	-0.10	0.71	-0.21	0.43
Log尿中アルブミン/Cr10g/6g比	0.83	<0.01	0.69	<0.01
Log尿蛋白/Cr10g/6g比	0.78	<0.01	0.73	<0.01
尿中Na/時10g/6g比	-0.046	0.87	0.25	0.36

図 5. 尿中 AGT 塩分 10 g/6 g 比との相関

最後に、昼間と夜間の食塩感受性指数、及びそれらと各種パラメーターの相関を検討した。

昼間の食塩感受性指数は 0.19 ± 0.28 、夜間の食塩感受性指数は 0.15 ± 0.21 で有意差を認めなかった ($p=0.73$)。

昼間の食塩感受性指数と組織障害度、及び塩分 10 g 食と 6 g 食の各々の血圧、尿中アルブミン・尿蛋白排泄率、及び尿中 AGT 排泄率の相関では、塩分 10 g 食の尿中

AGT 排泄率と有意な正の相関を認めた。有意差を認めなかったが、塩分 10 g 食の昼間の尿中アルブミンや尿蛋白排泄率、及び塩分 6 g 食の尿中 AGT 排泄率との間に正の相関傾向を認めた。(図 6-A 参照)

その一方で、夜間の食塩感受性指数と組織障害度、及び塩分 10 g 食と 6 g 食の各々の血圧、尿中アルブミン・尿蛋白排泄率、及び尿中 AGT 排泄率の相関には、全く相関傾向を認めなかった。(図 6-B 参照)

	相関係数	p値
糸球体障害度	0.094	0.75
尿細管間質障害度	0.16	0.57
10g食の昼間収縮期血圧	0.34	0.26
10g食の昼間拡張期血圧	0.25	0.42
10g食の昼間平均血圧	0.29	0.33
10g食の昼間Log尿中アルブミン/Cr	0.49	0.088
10g食の昼間Log尿蛋白/Cr	0.49	0.078
10g食の昼間Log尿中AGT/Cr	0.57	0.035
6g食の昼間収縮期血圧	0.15	0.6
6g食の昼間拡張期血圧	0.35	0.25
6g食の昼間平均血圧	0.32	0.28
6g食の昼間Log尿中アルブミン/Cr	0.12	0.67
6g食の昼間Log尿蛋白/Cr	0.26	0.39
6g食の昼間Log尿中AGT/Cr	0.53	0.053

図 6A. 昼間の食塩感受性指数との相関

	相関係数	p値
糸球体障害度	0.026	0.93
尿細管間質障害度	-0.2	0.49
10g食の夜間収縮期血圧	0.42	0.18
10g食の夜間拡張期血圧	0.082	0.8
10g食の夜間平均血圧	0.25	0.43
10g食の夜間Log尿中Alb/Cr	0.22	0.48
10g食の夜間Log尿蛋白/Cr	0.082	0.79
10g食の夜間Log尿中AGT/Cr	-0.22	0.5
6g食の夜間収縮期血圧	0.14	0.67
6g食の夜間拡張期血圧	0.002	0.99
6g食の夜間平均血圧	0.052	0.87
6g食の夜間Log尿中Alb/Cr	0.21	0.49
6g食の夜間Log尿蛋白/Cr	0.054	0.86
6g食の夜間Log尿中AGT/Cr	-0.4	0.18

図 6B. 昼間の食塩感受性指数との相関

5. 結論と考察

我々は、今までの研究にて、非CKD患者では血圧、尿中アルブミン・蛋白排泄率や尿中 AGT 排泄率の日内変動を認めないが、CKD患者では血圧、尿中アルブミン・蛋白排泄率や尿中 AGT 排泄率に、昼間上昇し、夜間低下するという日内変動を認めるということ、CKD患者では腎臓内RASのサロゲートマーカーである尿中AGT排泄が、血圧、尿中アルブミン・蛋白排泄率と正の相関を認めること、更にはCKD患者では、尿中AGT排泄の夜/昼比が、血圧、尿中アルブミン・蛋白排泄率の夜/昼比と正の相関を認めることを得てきていたが、今回のIgA腎症患者を用いた本研究でも、塩分10g食と6g食の両方で、血圧、尿中アルブミン・蛋白排泄率や尿中AGT排泄率に、昼間上昇し、夜間低下するという日内変動を認め、尿中AGT排泄率と血圧、尿中アルブミン・蛋白排泄率と正の相関、及び尿中AGT排泄率の夜/昼比と血圧、尿中アルブミン・蛋白排泄率の夜/昼比と正の相関を認めることが確認できた。

その中で、塩分10g食の昼間のみに尿中AGT排泄率は尿中Na/時に負の相関を認め、腎臓内RAS活性亢進による体内へのナトリウム保持が想定された。それにより、塩分10g食は6g食に比較し、昼間に有意な尿蛋白排泄率の亢進を認めている。現在、昼間の塩分10g食と6g食の尿中AGT排泄率は、塩分6g食で減少傾向を認める

ものの有意な減少を認めていないため、塩分負荷時の腎臓内RAS活性亢進による腎臓障害についてはまだ確定には至っておらず、また昼間の塩分10g食と6g食の収縮期血圧も塩分6g食で減少傾向を認めるものの有意な減少を認めていないため、腎臓障害の改善に血圧低下が関与しているかどうかははっきりしていない。これらを明らかにするためにも、今後の症例の蓄積が待たれる。

食塩感受性については、昼間と夜間において昼間の方が夜間よりも高値ではあるものの、有意差を全く認めていない。更に、糸球体障害度や尿細管・間質障害度といった組織障害度にも相関を認めないため、食塩感受性指数の程度による腎臓障害の評価は難しい可能性がある。

しかし、夜間の食塩感受性指数との間には認められないが、昼間の食塩感受性指数が、昼間の塩分10g食での尿中AGT排泄率と正の相関を認め、昼間の塩分10g食での尿中アルブミンや尿蛋白排泄率と正に相関する傾向を認めること、及び昼間の塩分6g食での尿中AGT排泄率と正に相関する傾向を認めることより、昼間の食塩感受性指数は腎臓内RAS活性を推測するのに有用性がありそうであり、特に塩分負荷時の食塩感受性指数は、腎臓障害を推測することが可能そうではある。

しかし、これらの結果も有意差を認めていない事象を含めた推測の域を超えておらず、今後の症例の蓄積が待たれる。

Circadian Variation of Intrarenal Renin-Angiotensin System Reflects Salt Sensitivity

Naro Ohashi, Shinsuke Isobe, Hideo Yasuda

Hamamatsu University School of Medicine

Summary

(Background) We have clarified that intrarenal renin-angiotensin system (RAS) activation is associated with renal damage in the patients of chronic kidney disease (CKD) and hypertension independent of circulating RAS, and that urinary angiotensinogen (AGT) is a useful biomarker that reflects intrarenal RAS activity.

Salt sensitive hypertension is often associated with renal damage in CKD patients, and blood pressure (BP) becomes salt sensitive as renal damage progresses. In addition, salt sensitivity is associated with urinary AGT excretion levels. Moreover, disruption of diurnal BP variation such as nocturnal hypertension is associated with intrarenal RAS activity independent of the absolute values of BP.

The reports about circadian variation for intrarenal RAS are limited. Therefore, we have clarified that the oscillation of intrarenal RAS activation leads to renal damage, hypertension, and diurnal BP variation. However, because the amount of salt intake was not equal, it was possible that the differences of salt intake affected the results. Moreover, it has not been clarified that the levels of salt sensitivity between daytime and nighttime influence BP, intrarenal RAS activity, and renal damage. Therefore, we performed this study to clarify these issues.

(Methods) We recruited 16 IgA nephropathy patients (5 men and 11 women and age: 44.9 ± 16.0 years) without RAS blockers, diuretics or steroid. CKD patients consumed a standard diet (10 g/day of salt), and after data collection, low salt diet (6 g/day of salt) was fed. Daytime (6:00 am to 9:00 pm) and nighttime (9:00 pm to 6:00 am) urine collection were conducted, respectively. We divided the daytime and nighttime for 24-h ambulatory BP monitoring using sleep and waking times.

(Results) BP values, the levels of urinary albumin, protein and AGT excretion during the daytime were significantly higher than those during the nighttime in both a standard and low salt diets. Urinary AGT levels were significantly and positively correlated with the degree of hypertension and the levels of urinary albumin and protein excretion. In addition, urinary AGT fluctuations were significantly and positively correlated with diurnal BP changes and circadian fluctuation of albuminuria and proteinuria.

Urinary AGT levels were significantly and negatively correlated with urinary Na/h in daytime during a standard diet, and urinary protein levels during a standard diet were significantly increased compared with that during a low salt diet in daytime.

Salt sensitivity index in daytime was correlated with urinary AGT excretion in daytime during a standard diet, and tended to be correlated with urinary albumin and protein excretions in daytime during a standard diet.

(Conclusions) Salt loading causes sodium retention by intrarenal RAS activation in daytime, and sodium retention leads to increase of urinary protein excretion. Moreover, salt sensitivity index in daytime indicates a good surrogate marker to estimate the intrarenal RAS activity.

(Perspectives) It has not been confirmed that intrarenal RAS activation due to salt loading causes renal damage, and that amelioration of renal damage due to low salt diet is caused by decrease of BP. In addition, it has not been clarified that salt sensitivity index during salt loading reflects renal damage. We continue this research to clarify these issues.