

## 日中と夜間の別々の食塩感受性指数は、IgA 腎症患者の腎臓内 レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 活性、腎臓障害や夜間高血圧の有用な指標となる

大橋 温<sup>1</sup>, 安田 日出夫<sup>1</sup>, 磯部 伸介<sup>1</sup>, 石垣 さやか<sup>2</sup>

<sup>1</sup>浜松医科大学第一内科, <sup>2</sup>浜松医科大学大学院

**概要 (背景)** RAS の日内変動について血漿 RAS に存在することは古くから知られているが、臓器固有の RAS, 特に腎臓内 RAS については不明であった。更に、腎臓内 RAS の日内変動と血圧や腎臓障害の日内変動についての明らかな報告はなかった。よって申請者らは、健常者を対照とした CKD 患者の臨床研究から、腎臓障害時には、血漿 RAS ではなく、腎臓内 RAS の亢進(日内変動異常)が惹起される結果、夜間高血圧を通じて腎臓障害を生じる悪循環が生じる可能性を提唱した。

しかし、塩分摂取量を一定にした研究ではなかったこと、同一人物で塩分摂取量を変化させた介入が出来ていなかったことより、腎臓内 RAS の亢進(日内変動異常)、夜間高血圧と腎臓障害の悪循環に、体内の塩分貯留(食塩感受性)が関与することを明らかに出来なかった。更に、食塩感受性の血圧の日内変動、腎臓内 RAS 活性、及び腎臓障害への関与は不明であり、特に日中と夜間の食塩感受性を別々に検討した研究はなかった。

以上から、食塩負荷が腎臓内 RAS の亢進(日内変動異常)、夜間高血圧と腎臓障害の悪循環に関係するか、日中と夜間の食塩感受性が、血圧の日内変動、腎臓内 RAS 活性、及び腎臓障害と関係するかを明らかにすることを研究目的とした。

**(方法)** 浜松医科大学附属病院に入院し、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、10 g/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、腎臓内 RAS 活性のサロゲートマーカーである尿中 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 時間血圧測定を行った。

また、日中と夜間の各々で、通常塩分食と減塩食から食塩感受性指数を算出した。その上で、日中も夜間も食塩感受性指数が低値である「食塩非感受性群」、日中のみ食塩感受性指数が高値である「日中食塩感受性群」、及び日中も夜間も食塩感受性指数が高値である「全日食塩感受性群」の 3 群に分類し、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)** 塩分 10 g 食は塩分 6 g 食に比較し、日中で有意な尿蛋白排泄増加を認め、収縮期血圧や尿中アルブミン・AGT 排泄も有意差を認めなかったものの、塩分 10 g 食の方が塩分 6 g 食より高値の傾向を認めた。また、塩分摂取や昼夜に関わらず、尿中 AGT 排泄が、血圧や尿中アルブミン・蛋白排泄と正の相関を認めた。

食塩感受性と血圧、腎臓内 RAS, 腎臓障害の日内変動の検討では、有意差を認めなかったが、塩分 10 g 食及び塩分 6 g 食の日中と夜間の尿中アルブミン排泄では、「食塩非感受性群」がもっとも低値であること、日中では「日中食塩感受性群」も「全日食塩感受性群」も同様なレベルで高値となるが、夜間では「日中食塩感受性群」は「全日食塩感受性」に比べて低値となる傾向を認めた。

**(結論)** 塩分負荷は腎臓内 RAS 活性を生じ、血圧の上昇や尿中アルブミン・蛋白排泄に関係している可能性が示唆された。更には、食塩感受性指数は、腎臓障害を反映するサロゲートマーカーとなる可能性が示唆された。

(今後の予定) 塩分 10 g 食と塩分 6 g 食の日中の尿蛋白排泄以外に有意な変化を認めなかったこと、食塩感受性の検討では、夜間に「日中食塩感受性群」が「全日食塩感受性群」と同様に高値のままで低下しない項目を多数認めているなど、今回の結論に反する結果が散見されている。原因として、登録患者数が 20 名という単一施設の小規模スタディーである可能性が挙げられる。また塩分 10 g 食と 6 g 食を入院下の患者に提供しているが、尿中ナトリウム排泄から計算される実際の食塩摂取量は、10 g 食で平均 116.7 mEq(6.86 g)/日、6g 食で平均 90.2 mEq(5.31 g)/日と少なく、またその差もわずかに 1.55 g/日にすぎなかったことも考えられる。よって、この少ない塩分摂取の変化の意義を検討するためにも、より多くの症例の蓄積が必要であると考えている。

## 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)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)。

RAS の日内変動について、血漿 RAS は、早朝に高値となり夕方にかけて低値となるが(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あった(Naito Y *et al.*, *Hypertension*, 2002)。

昼間に比較して夜間に 10%以上 20%未満の低下を認める dipper 型の血圧日内変動者に比較し、10%未満しか血圧低下のない non-dipper 型や、夜間血圧の上昇を認める riser 型の血圧変動者は、心血管イベントや腎機能悪化のリスクが高く(Agarwal R *et al.*, *Kidney Int*, 2006)、non-dipper 型高血圧患者への睡眠前の RAS 抑制薬の投与は、夜間血圧の低下に加え、尿蛋白量の減少をきたすことが知られている(Wang C *et al.*, *J Clin Hypertens*, 2013)。更に、IgA 腎症の患者で、腎臓障害が進行するに

つれて食塩感受性高血圧を呈し、食塩感受性は尿中 AGT に相関し(Konishi Y *et al.*, *Hypertension*, 2011)、また IgA 腎症の腎生検所見の AGT の免疫染色強度と尿細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(Fukuda M *et al.*, *J Hypertens*, 2012)などから、血圧日内変動異常には、腎臓内 RAS 活性による腎臓からのナトリウム排泄障害(食塩感受性)が関与していることが示唆されている。

しかし、腎臓内 RAS の日内変動の有無、及び腎臓内 RAS の日内変動と血圧や腎臓障害の日内変動についての明らかな報告はなかった。よって、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(Alb)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 Alb 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 型の CKD 患者では、尿中 AGT 排泄や尿蛋白・尿中 Alb 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、腎臓障害の存在下では、血漿 RAS ではなく、腎臓内 RAS の亢進(日内変動異常)が惹起される結果、夜間高血圧を通じて腎臓障害を生じる悪循環が生じる可能性を提唱した(Isobe S, *et al.*, *Clin Exp Nephrol*, 2014)。

しかし、塩分摂取量を一定にした研究ではなかったこと、同一人物で塩分摂取量を変化させた介入が出来ていなかったことより、腎臓内 RAS の亢進(日内変動異常)、夜間高血圧と腎臓障害の悪循環に、体内の塩分貯留(食塩感受性)が関与することを明らかに出来なかった。更に、食塩感受性の血圧の日内変動、腎臓内 RAS 活性、及び腎臓障害への関与は不明であり、特に日中と夜間の食塩感受性を別々に検討した研究はなかった。

## 2. 目的

そのため、CKD の代表的疾患で、組織所見の評価が可能で、その評価法が確立されている IgA 腎症患者において、通常塩分食(10 g/日)と減塩食(6 g/日)の両方を一週間間隔で摂取させ、尿蛋白・尿中 Alb 排泄、尿中 AGT 排泄と、24 時間血圧との関係性を評価するとともに、6 時から 21 時を日中、21 時から翌日 6 時までを夜間と定義し、日中と夜間で、別々に血圧の食塩感受性を尿中 AGT により評価し、夜間の食塩感受性が高い症例を、尿中 AGT の過剰により選択することが出来るかを明らかにすることを研究目的とした。

## 3. 実験方法

### 3.1 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。

### 3.2 実験方法

- ・塩分 10 g/日の通常塩分食を 1 週間継続した後、採血、蓄尿、24 時間自由行動下血圧測定を施行する。その後、塩分 6 g/日の減塩食に変更し、1 週間継続した後、採血、蓄尿、24 時間自由行動下血圧測定を施行する。
- ・蓄尿は、通常塩分食と減塩食の各々において、日中(6 時～21 時)と夜間(21 時～翌 6 時)に別々に分けて施行する。
- ・24 時間自由行動下血圧計を用いて、日中、及び夜間血圧を測定する。
- ・日中として 21 時、夜間として 6 時に採血を行い、血漿 RAS の評価を行う。
- ・腎生検は、塩分 10 g/日の通常塩分食を最低 3 日以上継続した後、通常の超音波ガイド下針腎生検の形式で行う。
- ・腎生検の組織所見は、腎生検の病理所見に精通し、本研究に直接関わりのない複数の腎臓内科医師によって、糸球体、尿細管・間質の障害度をスコア化する。

### 3.3 評価項目

<患者背景の調査>

- ・年齢、性別、身長、体重、IgA 腎症の罹患期間、既往歴、併用薬剤(降圧薬、糖尿病薬、脂質代謝異常症治療薬、高尿酸血症治療薬など)

<検討項目>

- 1) 腎臓内 RAS 活性の日内変動: 日中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を使用し、30 分毎に 24 時間血圧を測定する。日中、及び夜間の区別は、測定された 24 時間自由行動下血圧のデータを患者の自己申告による行動記録票による起床時、就寝時によって定義する。
  - 3) 血漿(全身性)RAS 活性の日内変動: 血漿レニン活性(PRA)、血漿 AngII 濃度を、6 時、21 時に採血する。
  - 4) ナトリウム利尿: 日中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。
  - 5) 食塩感受性指数: (塩分 10 g/日摂取時の収縮期血圧の平均 - 塩分 6 g/日摂取時の収縮期血圧の平均) / (塩分 10 g/日摂取時の尿中ナトリウム排泄量 - 塩分 6 g/日摂取時の尿中ナトリウム排泄量) として計算する。食塩感受性指数は日中と夜間で別々に施行する。日中と夜間の各々の食塩感受性指数を、平均値未満か平均値以上かで分割する。その上で、日中も夜間も食塩感受性指数が低値である「食塩非感受性群」、日中のみ食塩感受性指数が高値である「日中食塩感受性群」、及び日中も夜間も食塩感受性指数が高値である「全日食塩感受性群」の 3 群に分類する。
  - 6) 腎臓障害の日内変動: 尿中 Alb・尿蛋白排泄率を、日中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)から腎機能の評価する。
  - 7) 腎臓組織障害度: 腎生検所見をメサングウム細胞増殖・基質増加を糸球体障害度として、軽度:1、中等度:2、高度:3、及び尿細管萎縮・間質の線維化の割合を point counting 法で半定量化する。
- これらの評価項目の測定方法は、以前から施行されている確立された手法である(Nishiyama A *et al.*, Nephrol Dial Transplant, 2011, Kobori H *et al.*, Hypertension, 2009)。

#### 4. 結果

登録 IgA 腎症患者は、全体で 20 名 (男性 7 名, 女性 13 名), 平均年齢  $45.4 \pm 15.1$  歳, 身長  $161.5 \pm 10.1$  cm, 体重  $56.3 \pm 9.3$  kg, 体格指数 (BMI)  $21.6 \pm 3.1$  kg/m<sup>2</sup> であった。実際の塩分摂取量は, 塩分 10 g 食で  $116.7 \pm 22.3$  mEq/日, 塩分 6 g 食で  $90.2 \pm 22.1$  mEq/日であった。

##### 4. 1 塩分 10 g 食と塩分 6 g 食の比較 (Table 1, 2 参照)

日中では, 塩分 10 g 食に比較し塩分 6 g 食では, sCr は高値, eGFR は低値である傾向を認めた。日中の収縮期血圧は, 塩分 10 g 食に比較し塩分 6 g 食で低値である傾向を認めたが, 拡張期血圧や脈拍に変化を認めなかった。日中の PRA や血漿 AngII は, 塩分 10 g 食に比較し塩分 6 g 食で有意に高値であった。日中の尿蛋白排泄率は, 塩分 10 g 食に比較し塩分 6 g 食で有意に低値であり,

尿中 Alb 排泄や尿中 AGT 排泄でも塩分 10 g 食に比較し塩分 6 g 食で有意差を認めなかったが, 低値である傾向を認めた。

夜間では, 塩分 10 g 食に比較し塩分 6 g 食では, 有意に sCr は高値, eGFR は低値であった。夜間では, 収縮期血圧, 拡張期血圧や脈拍に, 塩分 10 g 食と塩分 6 g 食の間に変化を認めなかった。夜間の PRA や血漿 AngII は, 塩分 10 g 食に比較し塩分 6 g 食で有意に高値であった。

夜間の尿蛋白排泄率は, 塩分 10 g 食に比較し塩分 6 g 食で低値の傾向を認めるが有意差を認めず, 尿中 Alb 排泄や尿中 AGT 排泄でも, 塩分 10 g 食と塩分 6 g 食に有意差を認めなかった。

塩分 10 g 食と塩分 6 g 食での血圧日内変動パターンに有意差を認めなかった ( $p=0.797$ )。

Table 1. 塩分 10 g 食と塩分 6 g 食の日中の比較

	塩分 10g 食	塩分 6g 食	p 値
収縮期血圧 (mmHg)	119.4±13.5	117.6±12.7	0.19
拡張期血圧 (mmHg)	74.1±8.7	73.7±9.1	0.74
脈拍 (/min)	67.1±4.4	66.9±4.9	0.90
sCr (mg/dl)	0.91±0.23	0.95±0.24	0.10
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	65.2±20.4	61.5±17.2	0.077
PRA (ng/ml/hr)	1.13±0.69	1.79±1.38	<0.01
血漿 AngII (pg/ml)	9.45±2.89	11.15±3.91	0.018
Log 尿蛋白 (mg/gCr)	2.87±0.27	2.76±0.24	0.013
Log 尿中 Alb (mg/gCr)	2.58±0.30	2.51±0.32	0.15
Log 尿中 AGT (mg/gCr)	1.95±0.41	1.86±0.42	0.16

Table 2. 塩分 10 g 食と塩分 6 g 食の夜間の比較

	塩分 10g 食	塩分 6g 食	p 値
収縮期血圧 (mmHg)	111.1±13.9	111.1±12.2	1.00
拡張期血圧 (mmHg)	66.5±8.0	66.7±9.6	0.82
脈拍 (/min)	57.6±3.9	58.6±5.5	0.20
sCr (mg/dl)	0.88±0.22	0.91±0.23	<0.01
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	66.7±18.3	63.7±16.9	<0.01
PRA (ng/ml/hr)	0.87±0.59	1.70±1.55	0.013
血漿 AngII (pg/ml)	9.35±3.25	11.50±4.53	0.016
Log 尿蛋白 (mg/gCr)	2.63±0.26	2.54±0.23	0.073
Log 尿中 Alb (mg/gCr)	2.34±0.29	2.27±0.36	0.25
Log 尿中 AGT (mg/gCr)	1.65±0.42	1.61±0.46	0.62

#### 4. 2 尿中 AGT 排泄との相関 (Table 3-6 参照)

尿中 AGT 排泄は、塩分 10 g 食と塩分 6 g 食の両方で、日中、夜間ともに、収縮期血圧、拡張期血圧、尿蛋白排泄や尿中 Alb 排泄との間に有意な正の相関を認めた。

その一方で、尿中 AGT 排泄は、塩分 10 g 食と塩分 6 g 食の両方で、日中、夜間ともに、脈拍、sCr、eGFR、PRA や血漿 AngII との間に有意な相関を認めなかった。

**Table 3.** 塩分 10 g 食下での日中の尿中 AGT 排泄との相関

	r 値	p 値
10g 食日中収縮期血圧 (mmHg)	0.70	<0.01
10g 食日中拡張期血圧 (mmHg)	0.77	<0.01
10g 食日中脈拍 (/min)	0.26	0.33
10g 食日中 sCr (mg/dl)	0.13	0.60
10g 食日中 eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-0.14	0.58
10g 食日中 PRA (ng/ml/hr)	0.10	0.69
10g 食日中血漿 AngII (pg/ml)	0.11	0.67
10g 食日中 Log 尿蛋白 (mg/gCr)	0.75	<0.01
10g 食日中 Log 尿中 Alb (mg/gCr)	0.65	<0.01

**Table 4.** 塩分 6 g 食下での日中の尿中 AGT 排泄との相関

	r 値	p 値
6g 食日中収縮期血圧 (mmHg)	0.57	0.015
6g 食日中拡張期血圧 (mmHg)	0.65	<0.01
6g 食日中脈拍 (/min)	0.26	0.30
6g 食日中 sCr (mg/dl)	0.10	0.68
6g 食日中 eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-0.32	0.19
6g 食日中 PRA (ng/ml/hr)	-0.16	0.52
6g 食日中血漿 AngII (pg/ml)	-0.078	0.75
6g 食日中 Log 尿蛋白 (mg/gCr)	0.65	<0.01
6g 食日中 Log 尿中 Alb (mg/gCr)	0.66	<0.01

**Table 5.** 塩分 10 g 食下での夜間の尿中 AGT 排泄との相関

	r 値	p 値
10g 食夜間収縮期血圧 (mmHg)	0.69	<0.01
10g 食夜間拡張期血圧 (mmHg)	0.71	<0.01
10g 食夜間脈拍 (/min)	0.25	0.31
10g 食夜間 sCr (mg/dl)	0.049	0.85
10g 食夜間 eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-0.31	0.21
10g 食夜間 PRA (ng/ml/hr)	-0.098	0.70
10g 食夜間血漿 AngII (pg/ml)	-0.22	0.39
10g 食夜間 Log 尿蛋白 (mg/gCr)	0.77	<0.01
10g 食夜間 Log 尿中 Alb (mg/gCr)	0.61	0.010

**Table 6.** 塩分 6 g 食下での夜間の尿中 AGT 排泄との相関

	r 値	p 値
6g 食夜間収縮期血圧 (mmHg)	0.61	<0.01
6g 食夜間拡張期血圧(mmHg)	0.67	<0.01
6g 食夜間脈拍(/min)	0.30	0.21
6g 食夜間 sCr (mg/dl)	-0.18	0.46
6g 食夜間 eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-0.20	0.41
6g 食夜間 PRA(ng/ml/hr)	-0.29	0.23
6g 食夜間血漿 AngII (pg/ml)	-0.22	0.37
6g 食夜間 Log 尿蛋白(mg/gCr)	0.66	<0.01
6g 食夜間 Log 尿中 Alb(mg/gCr)	0.64	<0.01

#### 4. 3 各種パラメーターの食塩感受性各群での相違 (Table 7 参照)

塩分 10 g 食及び塩分 6 g 食の日中と夜間の尿中 Alb 排泄では、食塩非感受性群がもっとも低値であること、日中では日中食塩感受性群も全日食塩感受性群も同様なレベルで高値となるが、夜間では日中食塩感受性群は全日食塩感受性に比べて低値となる傾向を認めるが、有意差を認めなかった。

それ以外のパラメーターにおいても、食塩非感受性群において低値を認めるものが多かったが、日中食塩感受性群と全日食塩感受性群の間で、日中は両群間に差を認めないものの、夜間に全日食塩感受性群に比較し日中食塩感受性群で低値を認るといった予想した明らかな傾向を認めなかった。

#### 5. 結論と考察

今回の検討で、塩分 10 g 食は塩分 6 g 食に比較し、日中で有意な尿蛋白排泄増加を認め、収縮期血圧や尿中 Alb・AGT 排泄も有意差を認めなかったものの、塩分 10 g 食の方が塩分 6 g 食より高値の傾向を認めた。また、塩分 10 g 食でも塩分 6 g 食でも、更には日中でも夜間でも、尿中 AGT 排泄が、血圧や尿中 Alb・蛋白排泄と正の相関を認めることから、塩分負荷は腎臓内 RAS 活性を生じ、血圧の上昇や尿中 Alb・蛋白排泄に関係している可能性が示唆された。

しかし、塩分 10 g 食と塩分 6 g 食の日中の尿蛋白排泄以外に有意な変化を認めなかった原因として、登録患者数が 20 名という単一施設の小規模スタディーである可能

性が挙げられる。また塩分 10 g 食と 6 g 食を入院下の患者に提供しているが、尿中ナトリウム排泄から計算される実際の食塩摂取量は、10 g 食で平均 116.7 mEq (6.86 g)/日、6 g 食で平均 90.2 mEq (5.3 g)/日と少なく、またその差もわずか 1.56 g/日にすぎなかったことが考えられた。よって、この少ない変化の意義を検討するためにより多くの症例の蓄積が必要であると考えている。

血圧日内変動異常の検討では、「食塩非感受性群」は、日中、夜間ともに尿中 AGT 排泄の増加、尿中 Alb や尿蛋白排泄の増加を認めず、血圧は日中、夜間ともに高値を認めず、腎臓の組織障害は軽度であること、「日中食塩感受性群」は、日中に尿中 AGT 排泄の増加、尿中 Alb や尿蛋白排泄の増加を認めるが、夜間は尿中 AGT 排泄の減少、尿中 Alb や尿蛋白排泄の減少を認め、血圧は、日中高値となるが、夜間血圧は減少し、腎臓の組織障害は中等度であること、「全日食塩感受性群」は、日中、夜間ともに尿中 AGT 排泄増加や、尿中 Alb・尿蛋白排泄の増加を認め、それらの夜間の減少を認めず、血圧は、日中、夜間ともに高値を認め、腎臓の組織障害は高度となることを予想している。我々の仮説通りであれば、(1)尿中 AGT 排泄増加の有無により食塩感受性の診断が可能となること、(2)食塩感受性の評価により腎臓の組織障害の程度を推測することが出来、また逆に、腎生検で腎臓の組織障害度から食塩感受性を推測することも可能となること、(3)「日中食塩感受性群」より「全日食塩感受性群」で腎臓障害の強い結果が得られれば、「全日食塩感受性群」の患者において、眼前に RAS 抑制薬を投与することが推奨され、食塩感受性に基づいた IgA 腎症の障害の程度に見

合ったテーラーメイド治療が可能となると考慮している。

しかし、現在までに、塩分 10 g 食及び塩分 6 g 食の日中と夜間の尿中 Alb 排泄では、食塩非感受性群がもっとも低値であること、日中では日中食塩感受性群も全日食塩感受性群も同様なレベルで高値となるが、夜間では日中食塩感受性群は全日食塩感受性に比べて低値となることといった予想と合致するデータを認めているが、有意

差を認めていない。またそれ以外のデータの中には、夜間に日中食塩感受性群が全日食塩感受性群と同様に高値のまま低値下しないなどの予想に反する結果も散見される。

原因の一番の可能性として、small studyのため有意性が得られていないのではないかと考えており、更なる症例数の蓄積が待たれるところである。

Table 7. 各種パラメーターの食塩感受性各群での相違

	食塩 非感受性群	日中食塩 感受性群	全日食塩 感受性群	p 値
糸球体障害度	1.25±0.29	1.25±0.35	1.75±0.35	0.25
尿細管・間質障害度 (%)	33.8±21.0	15.0±0.01	22.5±10.6	0.47
10g 食日中 Log 尿蛋白 (mg/gCr)	2.93±0.30	3.10±0.28	3.09±0.11	0.62
10g 食夜間 Log 尿蛋白 (mg/gCr)	2.55±0.30	2.80±0.047	2.87±0.15	0.32
6g 食日中 Log 尿蛋白 (mg/gCr)	2.78±0.26	2.90±0.21	2.93±0.23	0.76
6g 食夜間 Log 尿蛋白 (mg/gCr)	2.62±0.36	2.74±0.12	2.73±0.31	0.86
10g 食日中 Log 尿中 Alb (mg/gCr)	2.60±0.33	2.78±0.21	2.87±0.11	0.52
10g 食夜間 Log 尿中 Alb (mg/gCr)	2.34±0.16	2.46±0.27	2.63±0.13	0.34
6g 食日中 Log 尿中 Alb (mg/gCr)	2.51±0.35	2.57±0.36	2.69±0.25	0.84
6g 食夜間 Log 尿中 Alb (mg/gCr)	2.34±0.16	2.46±0.27	2.63±0.13	0.87
10g 日中 Log 尿中 AGT (µg/gCr)	1.98±0.36	2.32±0.17	2.23±0.43	0.51
10g 夜間 Log 尿中 AGT (µg/gCr)	1.61±0.40	1.98±0.14	1.99±0.58	0.47
6g 日中 Log 尿中 AGT (µg/gCr)	1.61±0.40	1.98±0.14	1.99±0.58	0.31
6g 夜間 Log 尿中 AGT (µg/gCr)	1.64±0.27	2.06±0.01	1.82±0.78	0.22
10g 食日中収縮期血圧 (mmHg)	119.6±18.1	120.5±5.0	128.0±15.6	0.83
10g 食夜間収縮期血圧 (mmHg)	111.2±15.8	101.5±0.71	120.0±9.9	0.22
6g 食日中収縮期血圧 (mmHg)	119.0±17.5	118.0±4.2	119.0±18.4	1.00
6g 食夜間収縮期血圧 (mmHg)	110.0±13.9	110.5±2.1	116.5±19.1	0.93
10g 食日中拡張期血圧 (mmHg)	77.0±9.5	76.5±7.8	75.5±13.4	0.98
10g 食夜間拡張期血圧 (mmHg)	68.0±9.2	64.0±1.4	69.0±12.7	0.69
6g 食日中拡張期血圧 (mmHg)	76.4±10.6	74.5±5.0	73.5±17.7	0.95
6g 食夜間拡張期血圧 (mmHg)	69.8±11.5	67.0±1.4	67.5±16.3	0.90

## Individual Salt Sensitivity Index in Daytime or Nighttime Predicts Intrarenal Renin-Angiotensin System Activity, Renal Damage and Nocturnal Hypertension

Naro Ohashi, Hideo Yasuda, Shinsuke Isobe, Sayaka Ishigaki

Hamamatsu University School of Medicine

### Summary

**(Background)** We have clarified that intrarenal renin-angiotensin system (RAS) activation is associated with renal damage 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 chronic kidney disease (CKD) patients, and blood pressure (BP) becomes salt sensitive as renal damage makes progress. In addition, salt sensitivity is associated with urinary AGT excretion levels. Recently, 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 impossible to clarify whether the vicious cycle due to intrarenal RAS activation, nocturnal hypertension and renal damage is affected by salt loading. Moreover, it has not been clear whether salt sensitivity influences the circadian BP rhythm, intrarenal RAS activity and renal damage. Especially, there are no reports to investigate the levels of salt sensitivity in daytime or nighttime, respectively.

**(Methods)** We recruited 20 IgA nephropathy patients (7 men and 13 women and age: 45.4±15.1 years). 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. Salt sensitivity index (SSI) was calculated as follows: the difference between averaged systolic BPs of standard and low salt diets was divided by the difference between the urinary sodium excretion per hour of standard and low salt diets. SSI was calculated in daytime or nighttime, respectively, and “salt non-sensitive group (group A)”, “salt sensitive group during daytime (group B)” and “salt sensitive group during all day long (group C)” were created.

**(Results)** Urinary protein excretion levels during a standard diet were significantly increased compared with those during a low salt diet in daytime. Although significant differences were not found, systolic BP and urinary albumin and AGT excretion levels during a standard diet tended to be increased compared with those during a low salt diet in daytime. In addition, urinary AGT levels were significantly and positively correlated with the degree of hypertension and the levels of urinary albumin and protein excretion. The experiments of SSI indicated that although urinary albumin excretion during standard and low salt diets were lowest in group A and urinary albumin excretion during a standard and low salt diets were the same levels between group B and group C in daytime, the parameter in nighttime for group B were lower than those for group C.

**(Conclusions)** Salt loading may cause BP elevation by intrarenal RAS activation in daytime, and lead to



increase of urinary protein excretion. Moreover, it is possible that salt sensitivity index is a surrogate marker to estimate the renal damage.

**(Perspectives)** Because statistical significance has not been found until now, it has not been confirmed that intrarenal RAS activation due to salt loading causes renal damage, and that salt sensitivity index reflects intrarenal RAS activity and renal damage. We will continue this research to clarify these issues.