

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08209

研究課題名(和文) うっ血腎の内分泌的病態とその解除

研究課題名(英文) Endocrinological pathology of congestive kidney and its resolution

研究代表者

濱野 高行 (HAMANO, TAKAYUKI)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授

研究者番号：50403077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：うっ血腎が存在する心不全だけでなく、ネフローゼにおいてもADH系が亢進していることを見出した。ネフローゼで腎うっ血のある症例(治療後に腎容積で19%以上低下)では、ない症例に比して、尿Na/K比が低くSUSPPAPが有意に高いことから、うっ血腎ではRAAS系の亢進を介し尿Na排泄障害を来すことを見出した。利尿薬とRAAS系阻害薬のみで重篤なネフローゼ症例の蛋白尿が陰性化し、腎容積が著明に低下した症例を日本内科学会で報告した。RAAS系の亢進は近位尿細管におけるSGLT2の発現を増やし、これによってNa貯留がおこるので病態をさらに悪化させる。ゆえに早期からのSGLT2阻害薬投与が重要であろう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全においても、ネフローゼにおいても尿うっ血腎は意外にも非常に多く、利尿薬をはじめとする適切な治療で早期に改善するものである。ネフローゼであれば、いつも腎生検を施行して腎炎のタイプを同定してから免疫抑制薬で治療すると思われがちだが、実は尿うっ血腎を伴う重篤なネフローゼではRAAS系阻害薬と利尿薬のみで寛解に至ることは膜性腎症をはじめ稀ではない。まずは腎容積を計測して尿うっ血腎の有無を評価して、尿うっ血腎が存在する場合はそういった治療をしてネフローゼが寛解するかどうかを評価してから、腎生検の実施を判断するという選択肢を提示できた点が本研究の意義と考える。

研究成果の概要(英文)：Not only in congestive heart failure with congestive kidney (CK), but also in nephrotic syndrome with CK, we found elevated serum ADH levels together with high osmolarity of the urine. As compared to nephrotic syndrome without CK, the urine Na/K of the patients with nephrotic syndrome accompanied by CK (defined as >19% reduction in total kidney volume after the therapy) was significantly higher and SUSPPAP was lower. This finding suggests that sodium retention of nephrotic syndrome with CK is partly mediated by RAAS activation. We reported a case with a severe nephrotic syndrome which was resolved completely by massive fluid removal by diuretics and ARB. This case relapsed after high salt intake. Given that enhanced RAAS activation increase the expression of SGLT2 on proximal tubules leading to sodium retention further, administration of SGLT2 might be promising also in nephrotic syndrome with CK.

研究分野：腎臓内科

キーワード：腎うっ血

1. 研究開始当初の背景

従来、心不全に伴う急性腎障害は腎血流の低下で説明されることが多かった。最近になり、うっ血腎という新しい概念が出てきており、これが心不全に伴う worsening renal function の原因であることが報告されるようになった。しかしながら、どうやってうっ血腎の有無や程度を評価する方法に関しては、まったく確立されていない。

さらに、ネフロゼにおいても nephrosarca という腎臓のむくみが報告されているが、これはほとんど微小変化型ネフロゼに伴うものであり、その機序やその結果というものは内分泌学的にもわかっていない。

2. 研究の目的

心不全やネフロゼにおけるうっ血腎の評価方法を確立する。また両者の共通点を内分泌学的観点から評価する。

さらには、うっ血腎を改善する薬剤介入を模索する。

3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院で浮腫コホートをづくり、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAAS) 系と抗利尿ホルモン (ADH) 系の内分泌学的評価を行う。心不全に伴う浮腫は循環器内科との共同研究とし、ネフロゼ症例は腎臓内科から集積する。RAAS 系の腎への影響は SUSPPAP を使い、ADH 系のそれは、尿浸透圧で評価する。

また腎生検を行う症例に関しては、病理学的にどの部位にうっ血がおこるのかを評価する。

また、心不全におけるうっ血腎の程度は、超音波肝臓エラストグラフィによって測定できる Liver stiffness (LS) で評価できるとの仮説のもと、LS の程度と長期の eGFR の変化との関連を評価する。すでに LS は心不全において RA 圧と緊密に相関するというデータが当院循環器内科より公表されている (Taniguchi T, et al. Am J Cardiol. 2014 Feb 1;113(3):552-8)。さらには、心不全急性期に LS 改善に資する薬剤を探す。この中で見つかった薬剤に関しては、長期に使うことで腎保護作用があるのかも評価する。

さらに、腎のサイズが変化するかを腎エコーで評価していく。ただし、腎エコーは検者によって差があること、同一検者であってもビームに入れかたで結果が変わる可能性が高い。そのため、主任研究者が名古屋市立大学に異動してからは、客観性と再現性の観点から、全例 CT で腎を撮像し三次元構築した画像から専用のソフトをつかって、腎サイズを評価する手法に変更した。

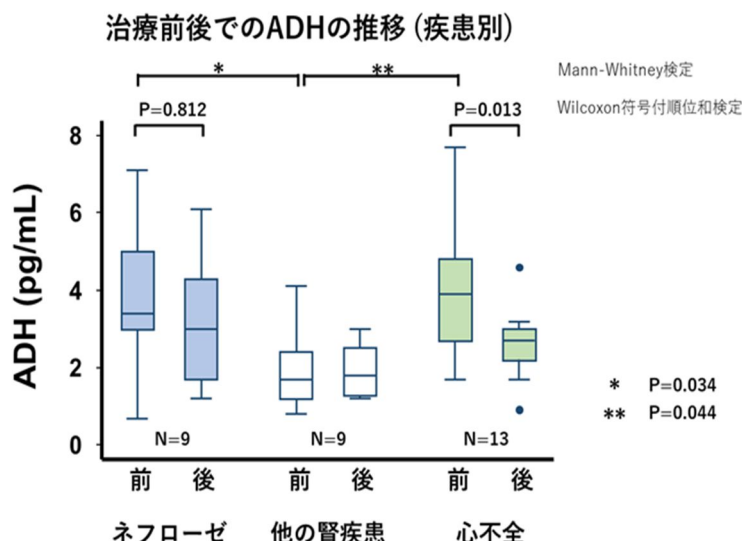
4. 研究成果

急性心不全の治療前後で、腹部エコー評価による腎長径サイズが有意に低下することを掴んだ。また心不全における RA 圧を反映する LS が改善する症例では腎長径は全例で低下したが、LS が改善を見なかった症例では、腎長径は有意な変化がなかった。これらの事実から、LS が腎うっ血の代用マーカーとして使えることが判明した。

また心不全治療後に LS を測定した 234 名の解析によると退院時の LS が高い症例では、退院後 2 年間の観察で eGFR の低下スピードが速いことも見だした。また入院時の LS と比較して退院時の LS が低下した症例の退院後 2 年間の eGFR の低下は、入院時に LS が正常だった群と同様であり、一番 eGFR が退院後 2 年で悪化したのは、LS が心不全治療によって改善しない群であった。上記のデータから、長期の腎予後の観点から、右心系のうっ血の管理が重要であることが示唆された。

従来心不全における worsening renal function は急性腎障害に関する知見であり、本研究は慢性期においても右心系うっ血管理の重要性を明らかにした点が意義深いと考えられる。

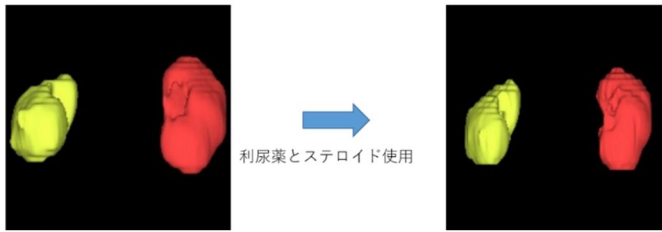
さらに急性期の LS 改善に有意に寄与した因子は、急性期の tolvaptan の使用であった。そこで tolvaptan を心不全で使うことで長期腎予後が改善するかを、大阪大学大学院循環器内科との共同研究で明らかにした。tolvaptan の使用患者では、非使用患者に比して有意に心機能が悪く、心臓再



同期治療などがされているため、propensity score matching の手法で各群 42 名を比較したところ、退院時の eGFR に有意差はなかったが、退院 18 か月後の eGFR は有意に tolvaptan 群で高かった (Oka T, Hamano T, et al. ESC Heart Failure 2021 Dec;8(6):4904-4914)。

我々は、うっ血腎が存在する心不全だけでなく、上図に示すごとくネフローゼにおいても ADH 系が亢進していることを見出した。ネフローゼにおいて腎臓の容積が 1 か月程度で著明に変化する

膜性腎症における治療前後の腎容積変化



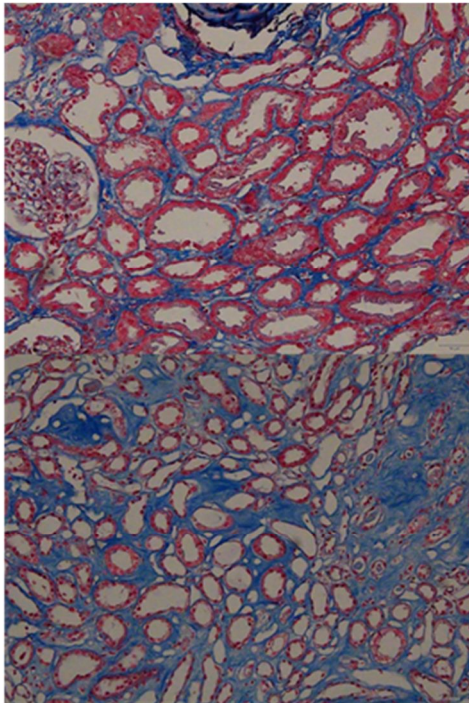
<症例B> 84歳女性
糖尿病 (-)
eGFR: 17.9 mL/min/1.73m²
尿蛋白: 9.2 g/gCr
Albumin: 1.1 g/dL
体重: 69.0kg
両腎容積: 335 mL

eGFR: 62.3 mL/min/1.73m²
尿蛋白: 0.4 g/gCr
Albumin: 2.2 g/dL
体重: 42.8 kg (26.2 kg減少)
両腎容積: 185 mL (45%減少)

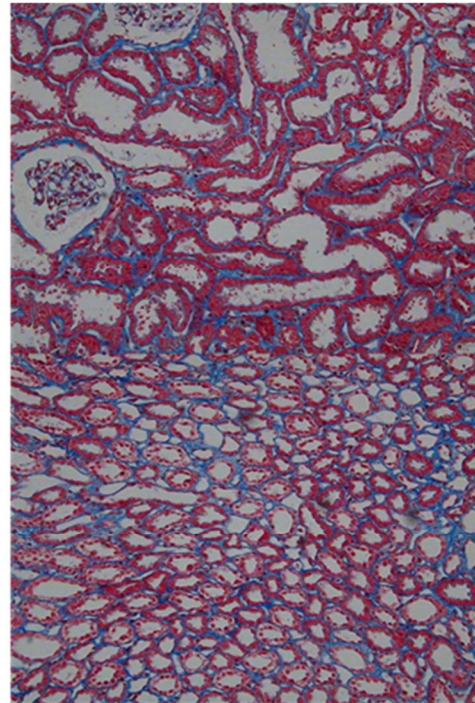
することを見だしたのは、我々が初めてである。たとえば、左の症例は実に腎容積が 45%も減少しており、腎実質自体が多量の水を含みうっ血を来したことを如実に示す。この症例の腎生検像(下図)を見ると、浮腫は主に腎の髓質でおこっており、おそらく ADH 系亢進に伴い遠位尿管から集合管周囲に浮腫が起きていると考えられる。

入院時

第45病日



膜性腎症(本症例): 間質浮腫を認める(皮質<髓質)



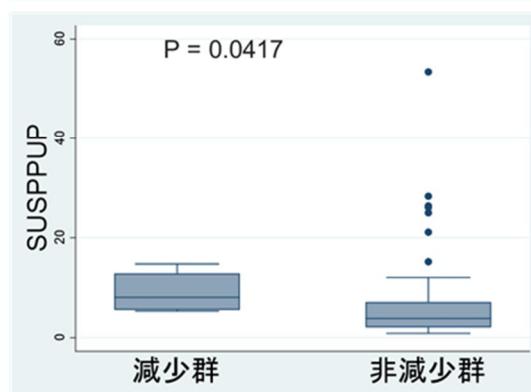
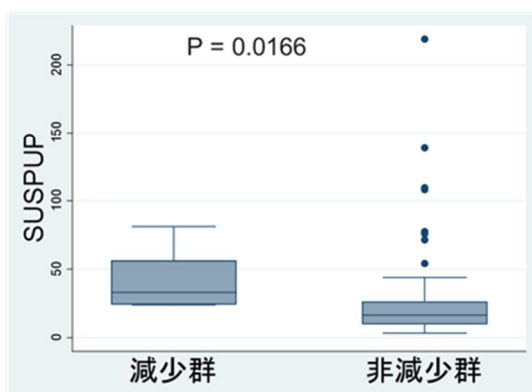
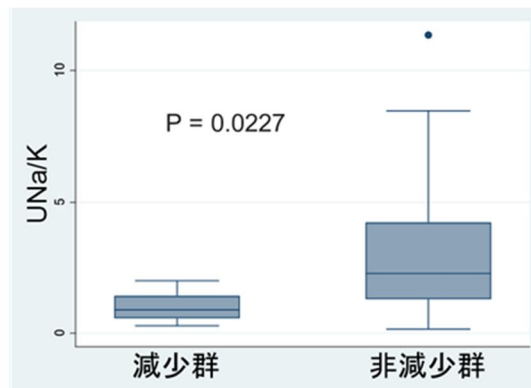
IgA腎症: 間質浮腫を認めず

腎静脈を wedge すると RAAS 系が亢進し、これによって糸球体内圧が上昇し蛋白尿の増加につながる事が動物実験で報告されていたが (Doty JM, et al. J Trauma. 1999 Dec;47(6):1000-3.) ヒトでは報告はほとんどない。RAAS 系阻害薬と利尿薬による 9.5 kg の除水のみで選択性の悪い蛋白尿 9.3g/gCr が完全陰性化したネフローゼ症例を日本内科学会で報告した。この症例では腎容積が約 20%も低下したが、これはうっ血腎と蛋白尿の関係がヒトでも成立することを意味する。名古屋市立大学で過去に腎生検をしたネフローゼ症例 80 名のうち治療前後で CT を測定した 22 症例で検討をしたところ、腎容積が 19%以上減少した症例ではそうでない症例に比して、尿 Na/K 比が低く SUSPAP、SUSPPAP が有意に高い(下図)ことから、腎うっ血がある症例では RAAS 系が亢進し、そのために尿 Na 排泄障害があることを見出した。従来ネフローゼにおける浮腫の原因には underfilling 説と overfilling 説の二つがあり、症例によってさまざまであることがわかっている。我々は後者の原因の一つは腎うっ血にあると考えている。ネフローゼでは有効循環血漿量の低下に伴い ADH が分泌され、これが集合管での水再吸収を増加させることで腎うっ血が完成するのだろう。これによって、腎灌流圧がさがり RAAS 系の亢進を来し尿 Na 排泄障害に至る。

また RAAS 系の亢進は近位尿細管における SGLT2 の発現を亢進させ、これによって Na 貯留がおこり病態をさらに悪化させることを考えれば、うっ血腎を伴うネフローゼにおいても早期からの SGLT2 阻害薬投与が重要であろう。

2017-2021年に当院で腎生検を施行したネフローゼ症候群80名のうち治療前後で2回以上CT（間隔の中央値133.5日）実施した22症例で検討

腎容積が19%(前後比25パーセントイル)以上減少したものを「減少群」とした



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Oka T, Hamano T, Ohtani T, Doi Y, Shimada K, Matsumoto A, Yamaguchi S, Hashimoto N, Senda M, Sakaguchi Y, Matsui I, Nakamoto K, Sera F, Hikoso S, Sakata Y, Isaka Y.	4. 巻 Dec;8(6):
2. 論文標題 Renoprotection by long-term low-dose tolvaptan in patients with heart failure and hyponatremia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 4904-4914
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.13507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Oka T, Hamano T, Doi Y, Yamaguchi S, Sakaguchi Y, Matsui I, Isaka Y.
2. 発表標題 Renoprotection by Long-Term Low-Dose Tolvaptan for Congestive Heart Failure Is Pronounced in Hyponatremia.
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 樹史、濱野高行、猪阪善隆
2. 発表標題 心不全における腎鬱血の評価と臨床的意義
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsufumi Oka, Takayuki Hamano, et al.
2. 発表標題 Liver Stiffness Reflecting Renal Congestion Predicts Renal Outcome in Patients with Congestive Heart Failure
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------