

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19390232

研究課題名（和文） 腎予備能低下と心血管事故：心-腎連関の機序を探る

研究課題名（英文） Loss of Renal Functional Reserve and Cardiovascular Events: The Key Mechanisms to Understand Cardio-Renal Connection

研究代表者

木村 玄次郎（KIMURA GENJIRO）

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30315874

研究成果の概要（和文）：腎機能が低下するほど、心血管事故が増加する現象が明らかになり、心-腎連関として理解されている。我々は、腎機能が低下するほど夜間血圧が上昇し、かつ夜間血圧が日中平均の90%未満に低下するまでの時間が延長することを明らかにしてきた。夜間高血圧が心血管事故の強いリスクであることは既知の事実であるから、心-腎連関の基礎には食塩感受性や食塩過剰摂取が重要な役割を果たしているのではないかとの仮説を提案した。

研究成果の概要（英文）：It is known as cardio-renal connection the phenomena that cardiovascular events occur frequently as a function of renal dysfunction. We have shown that as renal function deteriorates the nocturnal blood pressure is elevated and longer duration is required until nocturnal pressure falls below daytime averages. Since nocturnal hypertension is established as a strong cardiovascular risk, we propose that nocturnal hypertension and salt sensitivity play important roles in the genesis of cardio-renal connection.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
総計	5,200,000	1,560,000	6,760,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：高血圧学、心-腎連関、血圧日内リズム、慢性腎臓病（CKD）、夜間血圧、食塩、RA系抑制薬、心血管事故

## 1. 研究開始当初の背景

最近、慢性腎臓病（CKD）対策が注目を集めている。CKDの最終像である透析患者は28万人を超

え、国民500人に1人が透析を受けている。その予備軍は成人の10人の1人にも及ぶ国民病であり、CKDは単に透析に至るのみなら

ず心血管事故のリスクとなり生命予後を支配する疾患と認識されるようになってきた。

## 2. 研究の目的

我々は、以前から 負荷型の血圧日内リズムである non-dipper の発現には腎の関与が不可欠であることを提唱してきた。この考え方を発展させれば、最近のトピックスである腎機能障害の関数として心血管事故が増強するとの事実を理論的に説明可能と考えられ、世界的に大きなインパクトを与えることができる。本研究の目的と独創性は、我々が以前から提唱してきた論理を更に発展させ、心血管事故や心-腎連関にも繋げることにある。non-dipper では、なぜ心血管事故が多発するのか機序に迫る研究が臨床的に求められており、心-腎連関を結ぶ機序の解明こそ、慢性腎臓病(CKD)対策を進めていく上でも最重要点の1つと考える。

## 3. 研究の方法

血圧日内リズムを non-dipper から dipper へ正常化させるには、どのような薬剤が望ましいか検討する。

当大学病院内科病棟に腎生検や腎不全/高血圧教育目的で入院した CKD/高血圧 患者(n=20)を対象に、24時間血圧(30分毎に測定)と糸球体濾過量の指標としてのクレアチニン・クリアランス Ccr、それに単位時間当たりの尿中への Na<sup>+</sup>や尿蛋白排泄量を日中(6:00-21:00)および夜間(21:00-6:00)に分けて採取・測定する。

この既に我々が確立している方法を降圧薬(olmesartan 10 mg/day)投与前および投与後に反復測定し、血圧やNa排泄に関する日内リズムの改善について検討する。

## 4. 研究成果

腎機能が低下するほど夜間血圧が上昇する現象を更に発展させ、これは夜間になって血圧が日中平均の90%未満に低下するまでに要する時間が延長する現象であることを新たに発見した。また負荷型のnon-dipper型血圧日内リズムを呈する病態の理論的分類法がAHA ジャーナルに Editorial Commentary (Kimura G: Kidney and circadian blood pressure rhythm. Hypertension 51:827-828 2008)として掲載され、我々の考え方が世界的にも認められたと考えられる。

一方、renin-angiotensin (RA)系抑制薬に血

圧日内リズムをnon-dipperからdipperに正常化する作用のあることを報告した。RA系抑制薬は尿細管におけるNa再吸収を抑制するため夜間降圧が可能となるものと考えれば論理的である。更に、このRA系抑制薬は、睡眠後、夜間血圧が日中平均の90%未満に低下するまでの時間を短縮させることをも確認した。

夜間血圧が上昇すれば心血管事故に、逆に夜間降圧は心血管事故抑制に繋がると仮定すれば、心-腎連関を統一的に理解できる可能性が考えられる。心-腎連関には食塩感受性や食塩過剰摂取が関与するとの考え方にも一致する。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 41 件)

① Ohte N, Narita H, Iida A, Wakami K, Asada K, Fukuta H, Kato T, Hyano J, Kimura G: Impaired myocardial oxidative metabolism in the remote normal region in patients in the chronic phase of myocardial infarction and left ventricular remodeling. J Nucl Cardiol 16(1):73-81, 2009 査読有

② Fukuta H, Ohte N, Mukai S, Saeki T, Asada K, Wakami K, Kimura G: Elevated plasma levels of B-type natriuretic peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. Int Heart J 50:301-312, 2009 査読有

③ Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, Narita H, Kimura G: Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. J Am Soc Echocardiogr 22: 847-851, 2009 査読有

④ Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, Motokawa M, Shirasawa Y, Miyagi S, Nishio T, Yoshida A, Kimura G: Angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis. J Hypertension 26:583-588 2008. 査読有

⑤ Fukuda M, Kimura G: Diuretics should be used as the second-line agent in combination with RAS inhibitors in proteinuric patients with CKD. *Kidney Int* 74:1358, 2008 査読有

⑥ Fukuda M, Mizuno M, Yamanaka T, Motokawa M, Shirasawa Y, Nishio T, Miyagi S, Yoshida A, Kimura G: Patients with renal dysfunction require a longer duration until blood pressure dips during the night. *Hypertension* 52:1155-1160, 2008 査読有

⑦ Takase H, Dohi H, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sato K, Kimura G: Does B-type natriuretic peptide predict the new onset of Hypertension? *Hypertens Res* 31: 1737-1744, 2008 査読有

⑧ Kimura G: Predicted prevalence in Japan of chronic kidney disease (CKD). *Clin Exp Nephrol* 11:188-189, 2007 査読有

⑨ Yoshida T, Hibino T, Kako N, Murai S, Oguri M, Kato K, Yajima K, Ohte N, Yokoi K, Kimura G: A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J* 28:2598-2604, 2007 査読有

[学会発表] (計 80 件)

① Genjiro Kimura: Salt and Hypertension - Japanese View. International Symposium "Salt and Hypertension". Chaired by Michael Alderman. 18<sup>th</sup> Annual Congress of Korean Society of Hypertension, May 17, 2009 (Seoul, Korea)

② Genjiro Kimura: The reason BP falls or does not fall when a person sleeps. Plenary Symposium "The importance of sleep BP at different times of the day", Chaired by Bryan Williams & Trefor Morgan. 7th Asian-Pacific Congress of Hypertension 2009, February 22, 2009 (Kuala Lumpur, Malaysia)

③ Genjiro Kimura: Renal protection with antihypertensive treatment. Symposium "Managing high risk hypertensive patients", Chaired by Pham Gia Khai & Nazar Luqman. 7th Asian-Pacific Congress of Hypertension 2009, February 21, 2009 (Kuala Lumpur, Malaysia)

④ Genjiro Kimura: Early predictors of renal protection with antihypertensive therapy. Educational Track Session: Kidney Disease and Transplantation, Chaired by Thomas Philipp & Otto Kuchel. 22<sup>nd</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, June 19, 2008 (Berlin, Germany)

[図書] (計 22 件)

① 木村玄次郎: CKD と RAS. 医学のあゆみ. レニン・アンジオテンシ系のすべて. (小室一成 監修) p. 473-478, 医歯薬出版株式会社: 東京, 2009.

② 木村玄次郎 著: ワンポイントノートで学ぶ透析療法の基本 改訂第 2 版. 127 ページ: 東京医学社: 東京, 2009.

③ 木村玄次郎: 腎実質性高血圧、腎血管性高血圧. 高血圧専門医ガイドブック (日本高血圧学会 編), p196-201, 診断と治療社: 東京, 2009.

④ 木村玄次郎: 腎と高血圧. 初学者から専門医までの腎臓学入門 改訂第 2 版 p. 113-120, 東京: 東京医学社, 2009.

⑤ 木村玄次郎: 腎と高血圧. 専門医のための腎臓病学 第 2 版 (下条文武), p. 101-109, 東京: 医学書院, 2009.

⑥ 木村玄次郎: RENAAL. NAVIGATOR—高血圧ナビゲーター第二版— (熊谷裕生、小室一成、堀内正嗣、森下竜一 編), p. 218-219, メディカルビュー社, 2008.

⑦ 木村玄次郎: 腎と高血圧. 日本腎臓学会創立 50 周年記念誌 (日本腎臓学会 50 周年記念事業委員会 編) p. 77-82, 2007.

⑧ 木村玄次郎: 二次性高血圧の診断と治療. 内科学第 9 版 (杉本恒明、矢崎義雄 編) P. 633-638, 東京: 朝倉書店, 2007.

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/inter3.dir/top.htm>

6. 研究組織

(1)研究代表者

木村 玄次郎 (KIMURA GENJIRO)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：30315874

(2)研究分担者

福田 道雄 (FUKUDA MICHIO)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：50363940

土肥 靖明 (DOHI YASUAKI)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：40305529

大手 信之 (OHE NOBUYUKI)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：10185332

(3)連携研究者

なし