

学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 榎本大次郎

学位論文名 本態性高血圧患者における尿中 IV 型コラーゲンと腎血行動態の関係

学位論文の要約

【背景】高血圧は心血管病の発症進展に関わる強力なリスクファクターであり、腎機能障害を合併する高血圧患者では更なる心血管病の発症リスク増大が認められる。近年、糸球体濾過機能だけでなく、尿蛋白や尿潜血の出現を含めた腎機能異常を慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)と定義し、CKD 対策が全世界的に行われている。CKD は末期腎不全への進展リスクを示すだけでなく、将来の心血管病発症リスクを増大させ、総死亡率を増大させるためである。

IV 型コラーゲンは糸球体基底膜やメサンギウム基質を構成する主要蛋白であり、同部の障害により尿中への IV 型コラーゲン(urinary type IV collagen , uT4C)排出が増加することが知られている。特に糖尿病性腎症において早期から尿中排泄が増加し、微量アルブミン尿よりも鋭敏な指標となる可能性が報告されている。糖尿病性腎症の組織学的検討から、uT4C の上昇は糸球体基底膜の肥厚およびメサンギウム細胞の増殖と関連している。しかしながら、高血圧患者における uT4C の検討はなされていない。

非観血的に腎機能障害を評価する方法に、超音波ドプラ法を使用した腎葉間動脈血流の測定がある。測定された血流波形から算出された resistive index(RI)は、腎細動脈硬化や腎線維化などの組織学的特徴を反映することが報告されている。我々は高血圧患者を対象としたこれまでの検討で、RI は頸動脈の内膜中膜厚などの高血圧性臓器障害や耐糖能障害の程度と関連することを報告している。そこで本研究において、私は本態性高血圧患者における uT4C 排泄量と腎動脈 RI の関連を検討した。

【方法】対象はこれまでに降圧薬を含めた薬物治療を受けていない本態性高血圧患者 42 人である。外来受診時、坐位安静状態の血圧測定によって、平均収縮期血圧 140mmHg 以上もしくは平均拡張期血圧 90mmHg 以上を高血圧と診断した。RI 測定値に影響を及ぼす可能性のある冠動脈疾患、心房細動、膠原病、肝疾患、甲状腺疾患を有する患者および二次性高血圧の患者は除外した。また、推定糸球体濾過値(estimated glomerular filtration rate, eGFR)を算出して、既に明らかな腎機能障害を有する患者(eGFR<30mL/min/1.73m²)も除外した。糖尿病は、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL あるいは随時血糖値 ≥ 200 mg/dL であった患者を糖尿病と診断した。本研究に対する同意のもとに随時尿採取と安静時採血を行い、uT4C、尿中アルブミン(uAlb)排泄量ならびに血液学的検査を施行した。uT4C、uAlb について

は、尿中クレアチニン値(uCr)を用いて補正した。uT4C/uCrの値が $\leq 7.3 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ を正常、uT4C/uCrの値が $> 7.3 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ を異常とした。uAlb排泄量で $30\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ 以下を正常、 $30\text{-}300\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ を微量アルブミン尿、 $300\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ 以上を顕性アルブミン尿と分類した。uAlb/uCrは正規分布を来さないため、自然対数で表記した。また、同時に腎超音波検査を施行し、ドプラ法による腎葉間動脈の血流測定を行った。血流波形から収縮期最大血流速度(PSV)、拡張末期最少血流速度(EDV)を測定し、以下の式を用いてRIを算出した。 $RI = (PSV - EDV) / PSV$ 。

【結果】対象の平均年齢は 54.7 ± 15.5 歳で、24人(57%)が男性であった。糖尿病の合併を6人に認めた。平均収縮期および拡張期血圧は $154 \pm 17 / 95 \pm 15 \text{mmHg}$ であった。平均の血清Crは $0.74 \pm 0.18 \text{mg/dL}$ 、eGFRは $76 \pm 18 \text{mL/min/1.73m}^2$ 、RIは 0.64 ± 0.07 であった。24人が正常域uAlb、10人が微量アルブミン尿、4人が顕性アルブミン尿であった。顕性アルブミン尿を認めた4人のうち2人は糖尿病性腎症が原因と考えられたが、他2人の原因疾患については不明であった。平均uT4C/uCrは $4.59 \pm 2.74 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ であり、36人が正常域、6人が高値域であった。uT4C/uCrが正常であった36人中11人が微量アルブミン尿を呈していた。

単回帰分析ではuT4C/uCrと正の相関を認めたのが、年齢($r=0.318, p=0.040$)、HbA1c($r=0.356, p=0.021$)、RI($r=0.422, p=0.005$)であった。血清Cr、eGFR、uAlb/uCrとは有意な相関を認めなかった。uT4C/uCrに影響すると考えられる年齢、収縮期血圧、eGFR、HbA1c、RIを説明変数としてstepwise回帰分析を行った結果、RIのみが採用され、RIがuT4C排泄量の独立した規定因子であった。糖尿病を合併した6名および原因不明の顕性アルブミン尿を認めた2名を除外して同様の検討を行ったところ、uT4C/uCrと正の相関を認めたのはRI($r=0.341, p=0.048$)のみであった。一方RIと相関する因子は、年齢($r=0.440, p=0.004$)、HbA1c($r=0.373, p=0.015$)、平均拡張期血圧($r=-0.704, p=0.0001$)、脈拍数($r=-0.431, p=0.004$)であった。

【考察】これまでの腎組織とRIの検討から、RIは腎における糸球体硬化と強く関連することが報告されている。本研究でuT4C/uCrがRIと強く関連したことから、uT4C/uCrも糸球体硬化を示す指標であることが考えられた。私たちは、これまでにRIが高血圧性臓器障害の指標と関連することも報告しており、uT4C/uCrの増加は、高血圧性臓器障害が進行している可能性を示唆している。

【結論】本態性高血圧患者におけるuT4C排泄量は、腎葉間動脈血流から得られるRIと相関したことから、腎臓の線維化や糸球体硬化に伴う末梢血管抵抗の増大を反映し、血液学的検査では検出できない腎機能障害を反映することが示唆された。なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文にすでに公表済みである。

主論文 : Enomoto D, Okura T, Nagao T, Jotoku M, Irita J, Miyoshi K, Higaki J: Relationship between renal hemodynamics and urinary type IV collagen in patients with essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 34:612-616, 2012 DOI: 10.3109/10641963.2012.683911