The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Circadian Rhythm of Natriuresis Is Disturbed in Nondipper Type of Essential Hypertension
Author(s)	藤井, 健
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44505
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名　藤井　健（ふじい　たかし）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　17432　号

学位授与年月日　平成15年1月30日

学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当

学位論文名　Circadian Rhythm of Natriuresis Is Disturbed in Nondipper Type of Essential Hypertension.
（Non-dipper 患者群における血圧と Na^+ 排泄の日内リズムに関する検討）

論文審査委員　（主査）
教授　堀　正二

（副査）
教授　荻原　俊男　　教授　安東　明夫

論文内容の要旨

【目的】

本態性高血圧症において、正常な夜間降圧を示す群（dipper）に比して、夜間降圧の減弱した群（non-dipper）では、循環器合併症を高頻度に有することが知られるようになり、血圧日内リズムが重要視されている。腎が定常状態の血圧調節に主要な役割を果たしていることは広く知られているが、血圧日内変動に対する腎の関与については不明な点が多い。我々はこれまで、食塩感受性の本態性高血圧症患者は non-dipper の血圧リズムを呈し、食塩制限により non-dipper から dipper へ正常化させることを明らかにした。これは、血圧日内リズムの決定に腎 Na^+ 排泄能が深く関与していることを示唆する。そこで今回、血圧日内リズムにおける腎の関与をさらに明確にするため、血圧及び腎 Na^+ 排泄に関する日内リズムの関連を検討するとともに、これらのリズムに対する食塩制限の影響を検討した。

【方法】

原則として降圧薬を服用していない本態性高血圧症患者（外来血圧 140/90 mmHg 以上）を対象とし、入院下で減塩食（1-3 g/日）、増塩食（10-12 g/日）をそれぞれ7日間ずつ摂取させた。各期の最終日に携帯型血圧測定装置を用い30分ごとに24時間血圧を測定するとともに、各期の最終3日間の尿中 Na^+、クレアチニン排泄量を日中(7:00-21:30）及び夜間（21：30-7：00）に分けて測定した。増塩時に夜間の平均動脈圧（MAP）が日中に比し10%以上低下した群を dipper 群、それ以外を non-dipper 群とし両群間の血圧と Na^+ 排泄リズムについて検討した。なお、脳血管障害、虚血性心疾患、うっ血性心不全、および肝疾患を有する者は対象から除外し、降圧薬を服用していた患者は、すべての降圧剤を中止2週間後に検討を行った。また、一部の症例では、日中及び夜間のクレアチニンクリアランスも測定した。

【成績】

1. 26例の本態性高血圧患者中8例が dipper 群に、18例が non-dipper 群に分類された。両群間に年齢、性、血清クレアチニン値に有意差を認めなかった。
2. 血圧が dipper 群では日中に比し夜間低下する正常リズムを呈したのに対し、non-dipper 群では夜間有意な降圧を

認めなかった。この non-dipper 群の夜間降圧障害は特に増塩時に顕著であり、減塩にて正常化した。なお心拍数は両群いずれも夜間に有意な低下を認めた。

3. 増塩、減塩時ともに、1日の Na^+ 排泄量は dipper 群と non-dipper 群で差異を認めなかったが、増塩時における夜間の Na^+ 排泄量は dipper 群に比し non-dipper 群にて亢進していた（dipper 群：5.3±2.5、non-dipper 群：7.6±2.3 mmol/hr、$p<0.03$）。夜間/日中の Na^+ 利尿比は、dipper 群においては増塩時、減塩時ともにその比が1未満であり、Na^+ 排泄量は日中＞夜間であったが、non-dipper 群では増塩時にはこの比が1を超え、日中よりも夜間の Na^+ 排泄が亢進していた。
4. Non-dipper 群では、減塩食によって夜間降圧障害が改善するとともに、夜間/日中の Na^+ 利尿比が1未満に正常化した。つまり、食塩制限は、血圧日内リズムのみならず、尿中 Na^+ 排泄リズムも正常化させた。
5. 増塩時において、夜間/日中の MAP 比と夜間/日中の Na^+ 排泄量比は、正相関（$r=0.78$、$p<0.0001$）を示し、夜間降圧が障害されている者ほど夜間 Na^+ 利尿も亢進していた。減塩時ではこの相関関係を認めなかった。
6. dipper 群における尿中クレアチニン排泄の夜間/日中比は増塩、減塩時ともに1未満であった。non-dipper 群では増塩時にはこの比が1を越えていたが、食塩制限により1未満に低下した。増塩時の夜間/日中のクレアチニン排泄量比は夜間/日中の MAP 比と正相関（$r=0.48$、$p<0.02$）したが、減塩時にはこの両者の間に相関を認めなかった。全 26 例中 20 例において、日中及び夜間のクレアチニンクリアランスを測定した。夜間/日中のクレアチニンクリアランスの比と MAP の夜間/日中比は、クレアチニン排泄量と同様に増塩時に有意な正相関（$r=0.64$、$p<0.002$）を認めたが、減塩時には両者の間に相関を認めなかった。

【総括】

本研究により non-dipper を呈する本態性高血圧症患者では、増塩時において Na^+ 排泄の日内リズムが障害されており、高血圧の成因となっている可能性がある。また、食塩制限はこのリズムを正常化し、血圧も正常化することが明らかになった。夜間降圧障害や夜間の Na^+ 利尿亢進に糸球体濾過量の日内リズムが関与していると考えられた。定常状態の血圧のみならず、血圧日内リズムの決定にも腎の Na^+ 排泄能が深く関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本態性高血圧症において、正常な夜間降圧を示す群（dipper）に比して、夜間降圧の減弱した群（non-dipper）では、循環器合併症を高頻度に合併することが知られている。血圧日内リズムの障害が循環器疾患の発症に関与していることは重要視されているが、そのメカニズムについては不明な点が多かった。一方、腎が定常状態の血圧調節に主要な役割を果たしていることは広く知られているが、血圧日内変動に対する腎の関与について行われた研究は少ない。藤井健君は、血圧日内変動と腎の関係を明確にする目的で、血圧と腎 Na^+ 排泄に関する日内リズムについて、両者の関連性や食塩制限の影響を本態性高血圧症患者を対象に検討した。

本研究により non-dipper を呈する本態性高血圧症患者では、血圧のみではなく Na^+ 排泄の日内リズムが障害されていること、一方食塩制限はこの両者の障害された日内リズムをともに正常化することが明らかになった。さらに、夜間降圧障害は夜間の Na^+ 利尿亢進および夜間に糸球体濾過量が低下しない代償性機構が関与していると考えられ、血圧日内リズムの決定に腎が深く関与していることが示唆された。

本研究は血圧日内リズム決定に腎が関与していることを実証することによって、高血圧、腎臓病患者に対する減塩の意義を新しく提唱し、極めて簡単な生活指導である減塩により正常な日内リズムが再構築できること、ひいては循環器合併症の減少につながるため、臨床研究としての意義が大きく、学位に値すると考えられる。