

原著

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) における
血清アルブミン値の血圧日内変動への影響

安藤大作*, 安田元*, 小林麻裕美*, 金田朋子*
 吉田衝未*, 小林千夏*, 坂早苗*, 谷津圭介*
 平和伸仁*, 梅村敏**

要旨

背景: 慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) では腎障害と血圧の夜間降圧障害の関連が報告されている。しかし, CKD における血清アルブミン値と血圧日内変動についての報告は少ないため, 今回検討した。

方法: 進行した腎障害を認めず (血清クレアチニン値 $< 1.5 \text{ mg/dl}$), 尿蛋白排泄によって低アルブミン血症を合併した CKD 患者を, 血清アルブミン値 (S-Alb) $< 3.0 \text{ g/dl}$ のネフローゼ群と $3.0 < \text{S-Alb} < 4.0 \text{ g/dl}$ の低アルブミン血症群に分けて, S-Alb $> 4.0 \text{ g/dl}$ のコントロール群と携帯型血圧計を用いて 24 時間血圧を比較検討した。

結果: 3 群間で 24 時間血圧には有意差を認めなかった。しかし, 平均血圧の睡眠時/覚醒時の比率は, コントロール群 (0.85 ± 0.07) $<$ 低アルブミン血症群 (0.91 ± 0.08) $<$ ネフローゼ群 (0.96 ± 0.08) の順で有意に高値を示した ($p < 0.05$ for respective two groups)。血清アルブミン値と平均血圧の睡眠時/覚醒時の比率は有意な負の相関関係を認めた ($r = -0.58; p < 0.001$)。

結論: CKD 患者では, 腎機能障害が進行していない段階から血圧の夜間降圧障害を認め, その程度は血清アルブミン値に相関する。

緒言

近年, 携帯型 24 時間血圧計 (Ambulatory Blood

Pressure Monitoring: ABPM) の進歩により様々な血圧日内変動が臨床評価されるようになってきた。血圧は通常夜間睡眠中に日中の 10~20% 下降する日内変動を示し, Dipper 型と呼ばれている。しかし, 様々な病態で血圧日内変動は変化し, 夜間の血圧降下が障害され, Non-dipper 型を示す (夜間の血圧降下が日中の 10% 以下)。Non-dipper 型の人は Dipper 型の人より脳・心血管合併症が多いことが多く報告されており^{1~3)}, また本態性高血圧患者の中でも Non-dipper を示す人の方が微量アルブミン尿が多いことも報告されている⁴⁾。さらに, Non-dipper の人の方が Dipper の人より腎機能障害も早く進行することも報告されており⁵⁾, 血圧の絶対値だけでなく, 血圧日内変動そのものが臓器障害に及ぼす影響の重要性が指摘されている。慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) では腎機能障害が進行するほど, 血圧の夜間降圧が障害され Non-dipper 型となると言われている^{6~9)}。原因は自律神経機能障害や Na 排泄障害による塩分感受性亢進などが関与しているとも言われているが, いまだはっきりとは解明されていない。さらに, 腎機能障害が進行するほどに夜間降圧障害の程度も悪化するとも報告されている¹⁰⁾。また, 糖尿病性腎症による CKD においては微量アルブミン尿のみを認める早期ステージから夜間降圧が障害されており, 糖尿病の自律神経障害が関与していると言われている^{11~13)}。しかし, 非糖尿病の CKD において, 腎機能障害が著明には進行していない段階での血圧日内変動と尿蛋白排泄により低下した血清アルブミン値の関係についての報告は少ない。今回我々

*横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓内科

**同 大学附属病院病態制御内科学

は ABPM を用いて、腎機能障害が進行していない段階の非糖尿病性 CKD における血圧日内変動をその血清アルブミン値の変動と対比させて検討したため報告する。加えて、ABPM から得られた心拍数の RR 間隔の周波数分析から Heart rate variability を検討し、自律神経活動の指標として評価した。

対象と方法

A. 対 象

血清クレアチニン値 1.5mg/dl 以下で、かつ持続的尿蛋白陽性(定性で 2+以上もしくは尿蛋白/尿クレアチニン 0.5g/g クレアチニン以上)で血清アルブミン値が 4.0g/dl 以下に低下した非糖尿病性(空腹時血糖 110mg/dl 以下、HbA1c 6.0%以下)の CKD 患者 62 人を対象とした。ステロイドまたは免疫抑制剤で治療されている患者は対象外とした。さらに、CKD group を血清アルブミン値が 3.0g/dl 以下のネフローゼ群 30 人(Nephrotic Syndrome group: NS group)と 3.0g/dl 以上 4.0g/dl 以下の低アルブミン血症群 32 人(Hypoalbuminemia group)に分けて、検討した。以下の基準に当てはまる患者は除外した。内分泌疾患・血液疾患・肝疾患を有する患者、6 ヶ月以内に心筋梗塞・脳卒中の既往のある患者、コントロール困難な重症高血圧の患者、甲状腺機能異常のある患者である。内服薬による血圧日内変動への影響を考慮し、降圧剤を内服している場合は 1 週間以上内服を中止してから検査を施行した。ただし、利尿剤の内服は継続した。また、正常対象群(Control group)は年齢、性別が一致し、血清クレアチニン値 1.5mg/dl 以下で、かつ尿蛋白陰性で血清アルブミン値が 4.0g/dl 以上、随時血圧 140/90mmHg 以下、糖尿病・自律神経疾患・心疾患がなく、薬物投与がない 32 人とし、3 群間で比較検討した。

すべての患者は塩分 6g/日前後の食事療法の下で検査を施行した。ABPM 施行時の身長、体重を計測し、Body mass index(BMI)、DuBois 式による体表面積を計算した。さらに同時期に血液検査を施行し、腎機能の指標として MDRD 簡易式による eGFR を計算した¹⁴⁾。また、CKD 患者では 24 時間の蓄尿を行い、1 日尿蛋白量、クレアチニン-クリアランス(Ccr)を計算した。

また、各症例に対し本研究の主旨、起こり得る

有害事象などを十分説明し全例同意を得た。

B. 方 法

1. ABPM

ABPM として TM2425(A and D 社、東京)を用いて、6~21 時は 15 分毎、それ以外は 30 分毎に 24 時間の血圧測定を施行した。各被験者に検査中の行動を記録用紙に記載し、得られたデータより収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧を 24 時間、覚醒時、睡眠時に分類。平均血圧は(収縮期血圧+拡張期血圧)/3+拡張期血圧で求めた。データはオシロメトリック法の数値を用いた。夜間の血圧減少率を調べるため、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧の睡眠時/覚醒時の比率をそれぞれ計算した。この比率が 0.9 以下を Dipper 型、0.9 より大きい場合を Non-dipper 型と定義した。

2. 心拍数変動指標(Heart rate variability)

心電図から求めた心拍数変動指標(Heart rate variability)により心臓自律神経機能を調べた。ABPM による血圧測定時に同時測定された心拍数の R-R 間隔をパワースペクトル分析し、低周波成分(Low Frequency component[LF]: 0.04~0.15 Hz)と高周波成分(High Frequency component[HF]: 0.15~0.4 Hz)を求め、HF を副交感神経の指標、それらの比(LF/HF)を交感神経の指標とした^{13,15)}。さらに、HF、LF/HF でも睡眠時/覚醒時の比率を計算し、相対的な副交感神経活動および交感神経活動を評価した。

C. 統計解析

すべての数値は平均±標準偏差(SD)で示した。有意差の検討は、性差については 3 群間の比較に χ^2 独立性の検定、Non-dipper の頻度については 3 群間の比較に Kruskal-Wallis の検定、各 2 群の比較に Mann-Whitney の U 検定を用い、その他の数値は 3 群間の比較には One-factor ANOVA、各群間の比較には Fisher's Protected Least Significant Difference 法を用いた。相関関係は Pearson の相関係数を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。夜間血圧減少率(睡眠時/覚醒時の比率)の関連因子を検討するため、各因子との重回帰分析を施行した。

結 果

A. 患者背景

NS group, Hypoalbuminemia group, Control group の 3 群間で性差、年齢、体重、BMI、BSA、S-Cr

表1 Baseline Patient Characteristics in each group

Parameter	Control (n=32)	Hypoalbuminemia (n=32)	Nephrotic Syndrome (n=30)	P-value
Gender (M/F)	15/17	16/16	12/18	0.722
Age (y)	56.6±15.6	53.7±15.3	55.8±17.5	0.758
Body Weight (kg)	58.2±9.0	59.6±6.4	57.3±8.7	0.536
BMI (kg/m ²)	22.8±3.3	23.1±2.8	23.2±2.5	0.856
BSA (m ²)	1.59±0.13	1.62±0.11	1.56±0.15	0.273
Serum Creatinine (mg/dl)	0.81±0.26	0.92±0.28	0.84±0.26	0.209
Serum Albumin (g/dl)	4.5±0.3	3.7±0.2 †	2.0±0.6 † ‡	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	69.2±15.6	61.2±20.8	65.9±22.8	0.326
Urinary Protein Excretion (g/day)	N.D	1.11±0.75	5.59±2.80 ‡	<0.001
Creatinine Clearance (ml/min/1.73m ²)	N.D	81.4±16.0 †	84.1±30.6 †	0.793

Note: Values expressed as mean±SD or number of patients unless noted otherwise.

Abbreviation: BMI, body mass index (body weight (kg)/height (m)²).

BSA, body surface area (calculated by Dubois formula).

eGFR, estimated glomerular filtration rate (calculated by MDRD formula).

N.D, not determined.

†, p<0.001 v.s Control group. ‡, p<0.001 v.s Hypoalbuminemia group. †, p<0.05 v.s eGFR in the same group.

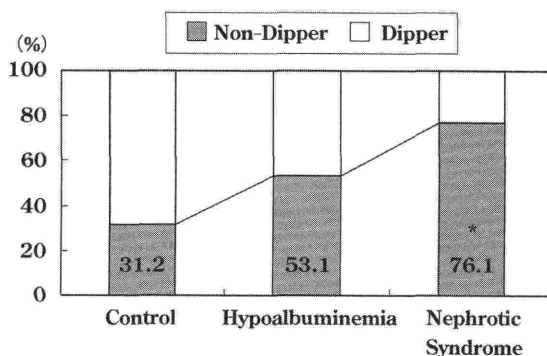


図1 The prevalence of non-dipper and dipper status of mean blood pressure in each group.

*, p<0.001 v.s Control group.

値, eGFRに有意差を認めなかった。また, NS groupとHypoalbuminemia groupの2群間でCcrには有意差を認めなかったが, それぞれの群のeGFRに比べて有意に高値を示した。

血清アルブミン値はControl group>Hypoalbuminemia group>NS groupと3群間に有意差を認めた(表1)。NS groupの1日尿蛋白排泄量はHypoalbuminemia groupより有意に高値であった。

NS groupでは利尿剤を内服していた患者は7人, 降圧剤を中止した後に検査を施行した患者は6人であった。一方Hypoalbuminemia groupでは利尿剤の内服, 降圧剤の内服歴のある患者ともいなかった。

B. 24時間血圧

Non-dipperの頻度は平均血圧を用いてControl groupで10/32の31.2%, Hypoalbuminemia groupで17/32の53.1%, NS groupで23/30の76.6%であり, Non-dipperの頻度が有意に増加した(p<0.01)(図1)。2群間の比較ではControlとNS groupに有意差を認めた(p<0.001)。

3群間で24時間・覚醒時血圧は収縮期, 拡張期, 平均とも有意差を認めなかった。睡眠時血圧に関しては, NS groupの拡張期・平均血圧がControl groupより有意に高かった。

睡眠時/覚醒時の比率は収縮期・拡張期・平均血圧のすべてで3群間に有意差を認めた。さらにそれぞれの2群間でも有意差を認め, Control group

表2 24-hour ambulatory BP in each group

Parameter	Control (n=32)	Hypoalbuminemia (n=32)	Nephrotic Syndrome (n=30)	P-value
24-hour				
Systolic BP (mmHg)	133±16	133±13	129±15	0.478
Diastolic BP (mmHg)	78±9	79±9	78±10	0.902
Mean BP (mmHg)	96±11	97±9	95±11	0.82
Heart rate (beats/minute)	71±9	69±6	72±10	0.514
Waking time				
Systolic BP (mmHg)	138±17	136±13	130±14	0.131
Diastolic BP (mmHg)	80±10	81±9	79±11	0.792
Mean BP (mmHg)	100±12	99±10	96±11	0.411
Heart rate (beats/minute)	73±9	72±6	73±10	0.785
Sleeping time				
Systolic BP (mmHg)	118±16	125±16	126±19	0.135
Diastolic BP (mmHg)	68±9	73±11	76±11 †	0.015
Mean BP (mmHg)	84±11	90±11	92±13*	0.03
Heart rate (beats/minute)	63±8	61±10	67±12	0.107
Sleeping time/Waking time ratio				
Systolic BP	0.85±0.07	0.92±0.09 †	0.97±0.09 †**	<0.001
Diastolic BP	0.84±0.07	0.90±0.08*	0.96±0.08 †**	<0.001
Mean BP	0.85±0.07	0.91±0.08 †	0.96±0.08 †**	<0.001
Heart rate	0.87±0.08	0.85±0.10	0.91±0.10**	0.043

Note: Values are presented as mean ± SD.

Abbreviation: BP, blood pressure.

*, p < 0.05 v.s Control group. **, p < 0.05 v.s Hypoalbuminemia group.

†, p < 0.005 v.s Control group. ††, p < 0.005 v.s Hypoalbuminemia group.

††, p < 0.001 v.s Control group. †††, p < 0.001 v.s Hypoalbuminemia group.

<Hypoalbuminemia group < NS group の順に高値を認めた(表2)。また脈拍数は NS group の睡眠時/覚醒時の比率が Hypoalbuminemia group より有意に高かったこと以外は 3 群間で有意差を認めなかった。

また、全対象患者 94 人において、血圧の睡眠時/覚醒時の比率は血清アルブミン値と有意な負の相関関係を示した(収縮期; $r = -0.566$, $p < 0.001$, 拡張期; $r = -0.577$, $p < 0.001$, 平均; $r = -0.580$, $p < 0.001$) (図2A, B, C)。平均血圧の睡眠時/覚醒時の比率は S-Cr 値, eGFR とは有意な相関を認めなかった(S-Cr 値; $r = 0.056$, $p = 0.592$, eGFR; $r = -0.005$, $p = 0.962$)。収縮期血圧(S-Cr 値; $r = 0.041$, $p = 0.696$, eGFR; $r = -0.008$, $p = 0.937$)、拡張期血圧(S-Cr 値; $r = 0.079$, $p = 0.447$, eGFR; $r = -0.016$, $p = 0.878$)でも同様に有意相関を認めなかった。

さらに血清アルブミン値が 4.0g/dl 以下の CKD 群 62 人においても血圧の睡眠時/覚醒時の比率は血清アルブミン値と有意な負の相関関係を示した

(収縮期; $r = -0.547$, $p = 0.001$, 拡張期; $r = -0.554$, $p = 0.001$, 平均; $r = -0.560$, $p = 0.001$)。

C. Heart rate variability

3 群間で HF, LF/HF は 24 時間、覚醒時、睡眠時で有意差を認めなかった。さらに HF, LF/HF の睡眠時/覚醒時の比率も 3 群間で有意差を認めなかった(表3)。しかし、LF/HF の睡眠時/覚醒時の比率と血圧の睡眠時/覚醒時の比率は有意な正の相関を認めた(収縮期; $r = 0.299$, $p = 0.005$, 拡張期; $r = 0.312$, $p = 0.003$, 平均; $r = 0.304$, $p = 0.005$) (図3)。HF に関しては同様の相関は認めなかった(収縮期; $r = -0.103$, $p = 0.355$, 拡張期; $r = -0.114$, $p = 0.307$, 平均; $r = -0.108$, $p = 0.331$) (図4)。

平均血圧の睡眠時/覚醒時の比率を従属変数とした重回帰分析では、S-Alb, LF/HF の睡眠時/覚醒時の比率が有意な関連因子であった(表4)。収縮期、拡張期血圧についても同様の結果であった。

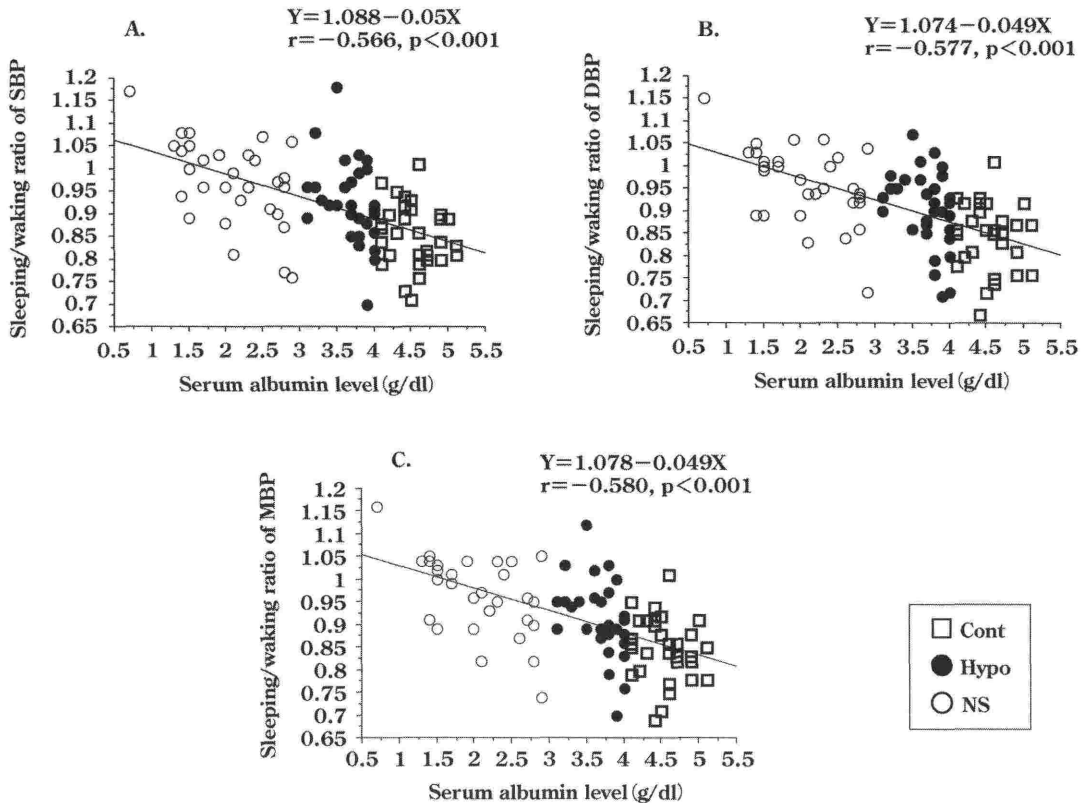


图2

- A. The relationship between serum albumin level and sleeping/waking systolic BP ratios in all subjects.
- B. The relationship between serum albumin level and sleeping/waking diastolic BP ratios in all subjects.
- C. The relationship between serum albumin level and sleeping/waking mean BP ratios in all subjects.

Circles indicate patients with Chronic Kidney Disease (CKD), dividing into two groups, based on serum albumin level (S-Alb): Nephrotic syndrome (NS) group (S-Alb < 3.0g/dl) indicated by open circles (○) and Hypoalbuminemia (Hypo) group (3.0g/dl < S-Alb < 4.0g/dl) indicated by closed circles (●). Open squares (□) indicate Control subjects (Cont).

表3 Mean HF and LF/HF power ratio in each group

Parameter	Control (n=29)	Hypoalbuminemia (n=31)	Nephrotic Syndrome (n=25)	P-value
24-hour mean				
HF	19.7 ± 10.0	20.6 ± 10.8	19.1 ± 13.8	0.882
LF/HF	2.07 ± 0.61	2.15 ± 0.63	1.90 ± 0.58	0.312
Waking time mean				
HF	16.5 ± 8.3	17.8 ± 8.5	16.4 ± 9.9	0.792
LF/HF	2.31 ± 0.66	2.33 ± 0.72	2.05 ± 0.59	0.266
Sleeping time mean				
HF	25.4 ± 13.7	26.2 ± 17.4	23.2 ± 19.5	0.812
LF/HF	1.63 ± 0.66	1.81 ± 0.63	1.60 ± 0.63	0.391
Sleeping/Waking ratio				
HF	1.60 ± 0.60	1.49 ± 0.52	1.38 ± 0.56	0.363
LF/HF	0.71 ± 0.19	0.79 ± 0.19	0.77 ± 0.17	0.32

Note: Values are presented as mean ± SD.

Abbreviation: HF, high frequency. LF, low frequency

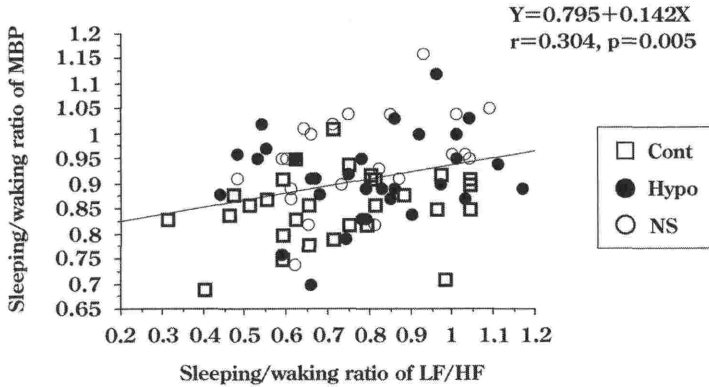


図3 The relationship between sleeping/waking ratios of LF/HF and sleeping/waking mean BP ratios in all subjects.

Circles indicate patients with Chronic Kidney Disease (CKD), dividing into two groups, based on serum albumin level (S-Alb): Nephrotic syndrome (NS) group (S-Alb < 3.0g/dl) indicated by open circles (○) and Hypoalbuminemia (Hypo) group (3.0g/dl < S-Alb < 4.0g/dl) indicated by closed circles (●). Open squares (□) indicate Control subjects (Cont).

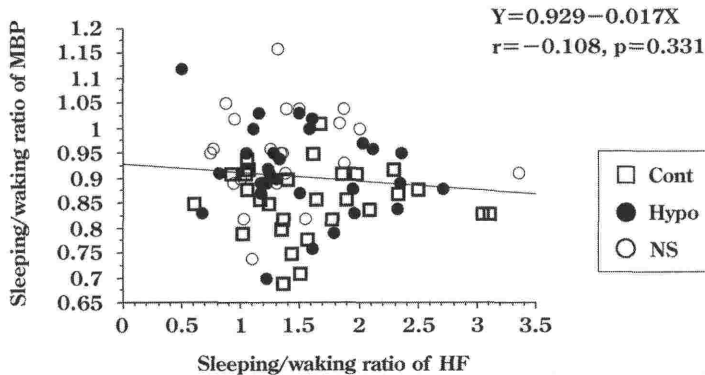


図4 The relationship between sleeping/waking ratios of HF and sleeping/waking mean BP ratios in all subjects.

Circles indicate patients with Chronic Kidney Disease (CKD), dividing into two groups, based on serum albumin level (S-Alb): Nephrotic syndrome (NS) group (S-Alb < 3.0g/dl) indicated by open circles (○) and Hypoalbuminemia (Hypo) group (3.0g/dl < S-Alb < 4.0g/dl) indicated by closed circles (●). Open squares (□) indicate Control subjects (Cont).

考 察

今回の我々の検討で、低アルブミン血症を合併した非糖尿病性のCKDでは腎機能が比較的保たれた段階から夜間降圧障害が起こり、Non-dipperの頻度が増加することが示された。以前よりCKDではGFRが低下し、腎機能障害が進行すると夜間降圧障害が起こることが報告されてきた^{5~10}。一方で、糖尿病性腎症においてはGFRが比較的保たれた微量アルブミン尿の時期でも、糖尿病の合併症である自律神経障害により夜間降圧障害が起こることが報告されている^{11~13}。しかし、非糖尿病のCKDにおいては、腎機能が比較的保たれた段階で

の血圧日内変動についての報告は少ない。また、CKDではステージが進行し、慢性腎不全の状態になると、アミノ酸代謝異常、蛋白合成低下、栄養障害などにより血清アルブミン値が低下する傾向にある^{16~18}。しかし、一般的に糸球体腎炎によるCKDでは、腎機能障害が進行していない段階でも主に持続的尿蛋白排泄により、血清アルブミン値が様々なレベルで低下する。我々の検討でも、CKD患者62人の1日尿蛋白量と血清アルブミン値は有意な負の相関関係を認め($r = -0.513$, $p = 0.003$)、尿蛋白排泄が多い程、血清アルブミン値は低下し、血清アルブミン値は尿蛋白量というCKDの活動性の一部を反映するとも考えられる。

表4 Multivariate regression analysis for sleeping/waking ratio of each blood pressure

Variables	Sleeping/waking ratio					
	Systolic BP		Diastolic BP		Mean BP	
	Standardized β coefficient	P	Standardized β coefficient	P	Standardized β coefficient	P
Age	0.006	0.961	0.002	0.986	-0.02	0.868
Gender	-0.261	0.018	-0.215	0.056	-0.157	0.148
BMI	0.15	0.159	0.119	0.277	0.187	0.08
Serum Albumin	-0.483	<0.001	-0.462	<0.001	-0.496	<0.001
eGFR	-0.011	0.923	0.028	0.816	0.101	0.388
Sleeping/waking ratio of HF	0.059	0.625	0.143	0.253	0.102	0.401
Sleeping/waking ratio of LF/HF	0.366	0.004	0.423	0.001	0.392	0.002
Diuretic administration	-0.045	0.765	-0.049	0.749	-0.053	0.721
History of antihypertensive administration #	-0.097	0.51	-0.071	0.636	-0.103	0.481

Abbreviation: BP, blood pressure. BMI, body mass index (body weight (kg)/height(m)²).

eGFR, estimated glomerular filtration rate (calculated by MDRD formula).

HF, high frequency. LF, low frequency.

Case of undergoing this examination one week or more after administration withdrawal.

尿蛋白量が多いほど腎予後が不良であることは周知であり¹⁹⁾, CKDにおける血清アルブミン値は腎機能の予後を規定する因子の一つとも考えられる。今回の我々の検討で, 尿蛋白排泄により低アルブミン血症を合併した非糖尿病のCKDにおいても, 腎機能が比較的保たれた段階から夜間降圧障害が生じ, 加えて多量尿蛋白排泄により血清アルブミン値が3.0g/dl以下と重度に低下したネフローゼ症候群を示すCKD患者では3.0<S-Alb<4.0g/dlの中等度に血清アルブミン値が低下したCKD患者よりNon-dipperの頻度が増加するだけでなく, 夜間降圧障害の程度もさらに悪化することが示された。さらに, 血清アルブミン値が血圧の睡眠時/覚醒時の比率と負の相関関係を示したことは, 夜間降圧障害の悪化と血清アルブミン値の低下の強い関連性をさらに強調する。言い換えるとCKDでは尿蛋白量という活動性が高いほど夜間降圧障害が強くなることが示唆される。

本研究では患者を選出する際に腎機能の指標として, eGFRでなく血清クレアチニン値を用いたため, 潜在的に腎機能障害が進行した患者も一部に含まれる。そのため夜間降圧度(血圧の睡眠時/覚醒時の比率)の違いが腎機能の違いから生じている可能性も残るため, 血圧の睡眠時/覚醒時の比率と腎機能(eGFRおよびS-Cr)の相関関係を検討した。その結果, 収縮期, 拡張期, 平均のどの血圧でも相関を認めなかった。また, 重回帰分析でも

eGFRは夜間降圧度に有意な影響を及ぼさなかった。このことは, 今回の対象患者において認められた血圧日内変動性の違いが腎機能の違いによる影響は少ないということを示唆する。また, CKD患者のeGFRはそのCcrより有意に低値を示し, MDRDでのeGFRが日本人の腎機能を低く見積もってしまうためと考えられた¹⁴⁾。CKD患者62人での血圧の睡眠時/覚醒時の比率とCcrも相関を認めなかった(収縮期; $r=-0.285$, $p=0.128$, 拡張期; $r=-0.232$, $p=0.219$, 平均; $r=-0.262$, $p=0.163$)。

血圧の夜間降圧が障害される機序はいまだ完全には解明されていないが, 自律神経障害, ナトリウム排泄障害, R-A-A系の抑制不良, NO分泌不全などが原因として報告されている^{20~28)}。自律神経障害は夜間降圧障害の主な機序と考えられており, CKDにおいても夜間降圧障害の機序として, 夜間の交感神経の抑制不全の関連が報告されている^{7,8)}。ABPMより得られる心拍数のR-R間隔の変動を周波数分析して得られたLF, HFは自律神経活動の非侵襲的な機能評価として使用されており, HFは副交感神経活動を, LF/HFは交感・副交感神経活動のバランスまたは交感神経活動を評価する指標といわれている^{13,15)}。本態性高血圧患者では夜間降圧障害とLF/HF値の関連が多く報告されており^{20~23)}, CKD患者でもHeart rate variabilityが減少しているとする報告が多い²⁹⁾。本研究では, 3群間でHF値, LF/HF値の24時間・覚醒時・睡眠

時・睡眠時/覚醒時の比率に有意差を認めなかった。すなわち今回の研究において、心拍変動指標に関する限り、CKDにおける血清アルブミン値の低下と自律神経活動の関連は少ないと考えられ、そのことは3群間で認められた血圧日内変動性の違いが自律神経活動と関連が少ないことを示唆する。しかしながら、LF/HFの睡眠時/覚醒時の比率に関しては、3群間でその値は有意差を認めなかったが、全対象患者において血圧の睡眠時/覚醒時の比率と有意な正の相関関係を認めた。このことは夜間の相対的交感神経活動が亢進するほど夜間降圧障害の程度が強くなることを示唆する。さらに、重回帰分析でも夜間降圧度に有意な影響を及ぼしたのは、血清アルブミン値とLF/HFの睡眠時/覚醒時の比率であった。加えて、本研究において、ネフローゼ群における心拍数の睡眠時/覚醒時の比率がHypoalbuminemia groupより有意に高かったことは、夜間の心臓交感神経活動亢進の可能性を示唆する。このように本研究で認められたCKDにおける低アルブミン血症に伴った夜間降圧障害は、自律神経障害が大きな要因ではないかもしれないが、少なからず何らかの関連を持っていると思われる。

夜間降圧障害の機序の中で、ナトリウム排泄障害に注目したものととして、木村らはGFRが低下することによりNa排泄障害が生じ、血圧の塩分感受性が亢進し、日中の塩分排泄障害が強くなる結果として夜間の圧利尿が亢進することを報告している^{24~26)}。本研究においてはCKDにおける低アルブミン血症が夜間降圧障害と強く関連したのだが、その機序を本研究のみで明らかにすることは困難と思われる。前述したように自律神経障害はその機序の一部とは思われるが、本研究での分析結果では自律神経障害のみで夜間降圧障害の機序を説明することは難しい。我々はその機序として尿蛋白によるNa再吸収亢進が原因ではないかと推測する。尿蛋白が排泄され血清アルブミン値が低下すると、血漿膠質浸透圧が低下し、循環血漿量の低下からレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進でNaの再吸収が亢進し、Naの排泄障害が生じる^{30~32)}。このUnderfilling説といわれる機序に対し、尿蛋白排泄により集合尿管や近位尿管管レベルで直接的にNa再吸収が亢進することも報

告されており、Overfilling説といわれている^{33,34)}。これらの尿蛋白排泄に伴うNa再吸収によるNa貯留により、塩分感受性の亢進、塩分排泄障害による代償的夜間の圧利尿の亢進が生じ、夜間降圧障害が起こるのではないかと我々は推測する。そうだとすると、尿蛋白排泄が多くなればなるほど、低アルブミン血症が進行し、同時にNa排泄障害も強くなり、夜間降圧障害の程度も強くなると推測される。しかしながら、本研究では尿中Na排泄量のデータはなく、Na排泄障害と夜間降圧障害の関連を立証するには今後の検討が必要である。

本研究では、CKD患者におけるステロイド治療が循環動態に変化をもたらす可能性があることやステロイドそのものが夜間降圧障害に関連することを考慮して、ステロイド、免疫抑制剤で治療中の患者は対象外とした^{35,36)}。また降圧剤も血圧日内変動に影響を与えられると思われるため、NS groupの中で降圧剤を内服している患者は慎重な観察の下で内服を中止し、1週間以上のwash outの後に検査を施行した。しかし、最近の降圧剤は長時間持続型が多く、wash outが十分でなく血圧日内変動に少なからず影響を及ぼした可能性もある。NS groupの中で降圧剤の内服歴のある6人と内服歴のない24人の2群間で血圧の睡眠時/覚醒時の比率を比較検討したが、有意差を認めなかった(収縮期; 0.95 ± 0.08 v.s 0.98 ± 0.09 , $p=0.402$, 拡張期; 0.95 ± 0.08 v.s 0.95 ± 0.09 , $p=0.999$, 平均; 0.93 ± 0.05 v.s 0.96 ± 0.10 , $p=0.443$)。また重回帰分析でも有意な関連は認めなかった。そのため本研究においては、降圧剤の内服歴は血圧日内変動への影響は少ないと思われた。しかしながら、NS groupの7人は利尿剤の投与は続行して検査を施行した。利尿剤は血圧日内変動をNon-dipperからDipperへシフトさせることが報告されており^{37,38)}、利尿剤投与による血圧日内変動への影響を考え、NS groupを利尿剤投与群7人と利尿剤非投与群23人に分けて血圧の睡眠時/覚醒時の比率を同様に比較検討したが、2群間に有意差を認めなかった(収縮期; 0.95 ± 0.07 v.s 0.98 ± 0.10 , $p=0.482$, 拡張期; 0.95 ± 0.07 v.s 0.94 ± 0.09 , $p=0.815$, 平均; 0.94 ± 0.05 v.s 0.96 ± 0.10 , $p=0.587$)。また重回帰分析でも有意な関連は認めなかった。そのため、今回の研究では利尿剤投与も血圧日内変動への影響は少ない

と思われた。逆に考えればネフローゼを呈する患者における低アルブミン血症に伴った夜間降圧障害は利尿剤を投与しても改善しなかったとも言える。利尿剤の投与による Na 排泄促進によっても夜間降圧障害が改善しないということは、CKD の Na 排泄障害以外の機序も関連しているのかもしれない。Na 排泄障害による塩分感受性の亢進と交感神経活動の活性化の関連性も報告されており、やはり何らかの自律神経活動障害が夜間降圧障害に関連している可能性がある³⁹⁾。または、利尿剤の投与が十分でなかったため、低アルブミン血症に伴った Na 排泄障害が利尿剤の Na 排泄促進作用よりも強く、夜間降圧障害が改善しなかった可能性もある。

CKD において尿蛋白排泄が多いほど腎機能障害が進行しやすいことは周知である¹⁹⁾。また夜間降圧障害は脳・心血管疾患の危険因子であるばかりか、腎機能障害の促進因子であることも報告されている^{5,40)}。そうだとすると、尿蛋白排泄により低アルブミン血症を伴った CKD は尿蛋白量と夜間降圧障害という点から、その腎予後は極めて不良であることが予想される。CKD における就寝前の降圧剤の投与は夜間降圧障害を改善させ、尿蛋白も減少させるとの報告もあり⁴¹⁾、その点からは低アルブミン血症を伴った CKD では就寝前の降圧剤投与がその腎予後に有効である可能性がある⁴²⁾。また、今回の研究での血圧の夜間降圧障害の機序として Na 排泄障害が主原因と仮定すると、CKD における尿蛋白が治療により減少し、血清アルブミン値が上昇することで、夜間降圧障害の程度が改善する可能性を示唆する。本研究は cross-sectional デザインであるため、CKD における血清アルブミン値が上昇することによって、血圧日内変動が Non-dipper から Dipper の方向へ変化するかどうかは、今後の前向きな研究が必要と考えられる。

結 論

低アルブミン血症を合併した非糖尿病性の CKD 患者では腎機能障害が進行していない段階から、血圧の夜間降圧障害を認め、その程度は血清アルブミン値と密接に関連している。夜間降圧障害の機序は尿蛋白排泄による Na 排泄障害などが関連していることが推測される。

文 献

- 1) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al: Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201-7.
- 2) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al: Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183-9.
- 3) Covic A, Goldsmith DJA, Georgescu GC, et al: Relationships between blood pressure variability and left ventricular parameters in haemodialysis and renal transplant patients. *Nephrology* 1998; 4: 87-93.
- 4) Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, et al: Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 23-9.
- 5) Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al: Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43: 382-7.
- 6) Portaluppi F, Montanari L, Massari M, et al: Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1991; 4: 20-6.
- 7) Portaluppi F, Montanari L, Vergnani L, et al: Loss of the nocturnal increase in plasma concentration of atrial natriuretic peptide in hypertensive chronic renal failure. *Cardiology* 1992; 80: 312-23.
- 8) Timio M, Lolli S, Verdura C, et al: Circadian blood pressure changes in patients with chronic renal insufficiency: A prospective study. *Ren Fail* 1993; 15: 231-7.
- 9) Middeke M, Schrader J: Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 1994; 308: 630-2.
- 10) Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, et al: An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2301-7.
- 11) Inaba M, Negishi K, Takahashi M, et al: Increased night: day blood pressure ratio in microalbuminuric normotensive NIDDM subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40: 161-6.
- 12) Benhamou PY, Halimi S, De Gaudemar R, et al: Early disturbances of ambulatory blood pressure load in normotensive type I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1992; 15: 1614-9.
- 13) Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al: Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992; 86: 1443-52.
- 14) Imai E, Horio M, Nitta K, et al: Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin*

- Exp Nephrol 2007; 11: 41–50.
- 15) Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, et al: Twenty-four-hour autonomic nervous function in sustained and “white coat” hypertension. *Am Heart J* 2000; 140: 672–7.
 - 16) Hara Y, May RC, Kelly RA, et al: Acidosis, not azotemia, stimulates branched-chain, amino acid catabolism in uremic rats. *Kidney Int* 1987; 32: 808–14.
 - 17) Adey D, Kumar R, McCarthy JT, et al: Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E219–25.
 - 18) Garber AJ: Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1983; 71: 1806–21.
 - 19) Iseki K, Kinjo K, Iseki C, et al: Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 806–14.
 - 20) Kohara K, Nishida W, Maguchi M, et al: Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26: 808–14.
 - 21) Rizzo V, Villatico Campbell S, Di Maio F, et al: Spectral analysis of heart rate variability in elderly non-dipper hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 393–8.
 - 22) Nakano Y, Oshima T, Ozono R, et al: Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympathovagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci* 2001; 14: 181–6.
 - 23) Guasti L, Simoni C, Mainardi LT, et al: Circadian blood pressure variability is associated with autonomic and baroreflex-mediated modulation of the sinoatrial node. *Acta Cardiol* 2005; 60: 319–24.
 - 24) Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, et al: High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 139–42.
 - 25) Fujii T, Uzu T, Nishimura M, et al: Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in non-dipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 29–35.
 - 26) Fukuda M, Munemura M, Usami T, et al: Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 621–5.
 - 27) Brandenberger G, Follenius M, Simon C, et al: Nocturnal oscillations in plasma renin activity and REM-NREM sleep cycles in humans: a common regulatory mechanism? *Sleep* 1988; 11: 242–50.
 - 28) Higashi Y, Oshima T, Watanabe M, et al: Renal response to L-arginine in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 643–8.
 - 29) Furulund H, Linde T, Englund A, et al: Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol* 2008; 21: 45–52.
 - 30) Hamm LL, Batuman V: Edema in the nephrotic syndrome: New aspect of an old enigma. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3288–9.
 - 31) Deschênes G, Feraille E, Doucet A: Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: Old theories and new ideas. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 454–6.
 - 32) Wolff HP, Bette L, Blaise BH, et al: Role of aldosterone in edema formation. *Ann NY Acad Sci* 1966; 139: 285–94.
 - 33) Chandra M, Hoyer JR, Lewy JE: Renal function in rats with unilateral proteinuria produced by renal perfusion with aminonucleoside. *Pediatr Res* 1981; 15: 340–4.
 - 34) Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, et al: Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983; 71: 91–103.
 - 35) Imai Y, Abe K, Sasaki S, et al: Exogenous glucocorticoid eliminates or reverses circadian blood pressure variations. *J Hypertens* 1989; 7: 113–20.
 - 36) van den Dorpel MA, van den Meiracker AH, Lameris TW, et al: Cyclosporin A impairs the nocturnal blood pressure fall in renal transplant recipients. *Hypertension* 1996; 28: 304–7.
 - 37) Uzu T, Ichikawa K, Fujii T, et al: Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96: 1859–62.
 - 38) Uzu T, Kimura G: Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635–8.
 - 39) Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, et al: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8: 127–34.
 - 40) Farmer CK, Goldsmith DJ, Quin JD, et al: Progression of diabetic nephropathy — is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 635–9.
 - 41) Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, et al: Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: An 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 908–17.
 - 42) Kuriyama S, Otsuka Y, Iida R, et al: Morning blood pressure predicts hypertensive organ damage in patients with renal diseases: Effect of intensive antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy. *Intern Med* 2005; 44: 1239–46.

The Effect of Serum Albumin Levels on Circadian Rhythm of Blood Pressure in Patients with Chronic Kidney Disease

Daisaku Andoh*, Gen Yasuda*, Mayumi Kobayashi*, Tomoko Kaneda*, Tugumi Yoshida*,
Tinatu Kobayashi*, Sanae Saka*, Keisuke Yatsu*, Nobuhito Hirawa*, Satoshi Umemura**

*Division of Nephrology, Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan

**Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University
School of Medicine, Kanagawa, Japan

Background: In chronic kidney disease (CKD), renal dysfunction is associated with a loss of nocturnal blood pressure (BP) reduction. However, it remains unclear about the circadian rhythm of BP in CKD with hypoalbuminemia resulting from urinary protein excretion. We evaluated the relationship between the circadian BP rhythm and serum albumin level (S-Alb).

Methods: Non-diabetic CKD patients without progressive renal dysfunction (serum creatinine level < 1.5mg/dl) were divided into two groups, based on S-Alb: nephrotic syndrome (NS) group (less than 3.0g/dl; n=30) and Hypoalbuminemia group (3.0 to 4.0g/dl; n=32). Age and sex-matched normal subjects with normal albumin level (more than 4.0g/dl; n=32) were enrolled as

Control group. Ambulatory 24-hour BP monitoring was conducted in all subjects.

Results: There were no significant differences in 24-hour BP among three groups. However, sleeping/waking mean BP ratios were significantly increased gradually in the Control, Hypoalbuminemia and NS groups, in that order (0.85 ± 0.07 , 0.91 ± 0.08 , 0.96 ± 0.08 , respectively; $p < 0.05$ for respective two groups). A significant reverse correlation was observed between S-Alb and sleeping/waking ratio of mean BP ($r = -0.58$; $p < 0.001$).

Conclusion: In non-diabetic CKD patients, loss of nocturnal BP reduction occurred even in the early stage, correlating with S-Alb.

Key word : CKD, serum albumin level, circadian blood pressure rhythm, ABPM

(Circ Cont 2009; 30: 8-18.)