



Chronotherapy with a renin-angiotensin system inhibitor ameliorates renal damage by suppressing intrarenal renin-angiotensin system activation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 青木, 太郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000388

博士（医学）青木 太郎

論文題目

Chronotherapy with a renin-angiotensin system inhibitor ameliorates renal damage by suppressing intrarenal renin-angiotensin system activation

（レニン-アンジオテンシン系阻害薬による時間治療は、腎臓内レニン-アンジオテンシン系活性を抑制することで腎障害を軽減する）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

高血圧そのものだけではなく、夜間に血圧が低下しない血圧日内変動異常（non-dipper、riser 型）も、心血管疾患や脳血管障害、腎障害のリスクになることが知られている（Agarwal R, et al. Kidney Int 2006 など）。慢性腎臓病（CKD）患者はしばしば夜間高血圧を示し、心血管疾患や脳血管障害の予後の悪化に関連があるとされる（Boggia J, et al. Lancet 2007 など）。

レニン-アンジオテンシン系（RAS）には、血圧上昇や体液量制御に関わる全身性 RAS と、それとは独立した組織固有の RAS が心臓、腎臓、脳などの諸臓器に存在する。我々のグループは、CKD 患者では腎臓内 RAS 活性が健常者より亢進していることや、日中と比較し夜間に血圧が上昇する riser 型では、日中と比較し夜間の腎臓内 RAS 活性が低下せず、腎障害に関与することを明らかにしてきた（Isobe S, et al. Clin Exp Nephrol 2014）。

CKD 患者において、RAS 阻害薬の内服時間を朝から夜に変更する時間治療（chronotherapy）は、夜間を中心に血圧を低下させるだけでなく、夜間および 1 日尿蛋白排泄量を減少させることが報告されている（Cheng W, et al. Clin Hypertens 2013 など）。また、降圧薬の chronotherapy は心血管疾患リスクを下げる効果も期待されている（Hermida RC, et al. J Am Soc Nephrol 2011 など）。

RAS 阻害薬の chronotherapy による尿蛋白排泄減少（腎障害軽減）効果について、腎臓内 RAS 活性抑制が関与しているかどうかは不明であり、その解明を目的とした。

〔患者ならびに方法〕

2013 年 3 月から 2018 年 1 月の間に浜松医科大学医学部附属病院腎臓内科に入院した RAS 阻害薬を朝食後に内服している CKD 患者〔34 名（男 22 名/女 12 名）、年齢: 60.2 ± 19.4 歳、eGFR: 34.8 ± 30.8 ml/min/1.73 m²〕を対象とした。

24 時間自由行動下で血圧測定と蓄尿を行い、腎臓内 RAS 活性の指標として尿中アンジオテンシノーゲン（AGT）排泄率を、腎障害の指標として尿中アルブミン（Alb）排泄率を、6 時から 21 時を日中、21 時から翌 6 時を夜間として分割して評価した。その後、RAS 阻害薬内服時間を朝食後から夕食後に変更し 4.1 $\pm$ 0.5 日後、同様の測定を実施した。腎臓内 RAS 活性と腎障害の変化の関連性

については、**chronotherapy** による各値の変化率（朝食後内服と夕食後内服の比: M/E 比）で評価した。

本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を受け実施した（承認番号：第 14-065 号）。

〔結果〕

RAS 阻害薬の朝食後から夕食後への内服時間変更により、夜間を中心に日中も血圧、尿中 Alb 排泄率、尿中 AGT 排泄率がいずれも低下した。**Chronotherapy** による尿中 Alb 排泄率の変化 (M/E 比) は、尿中 AGT 排泄率の M/E 比と正の相関を認めたが、年齢、性別、**body mass index** (BMI)、腎機能で補正した重回帰分析では、有意性は消失した。

eGFR 45 ml/min/1.73 m² 未満に腎機能が低下している患者 (n=20) や夜間高血圧 (**non-dipper** や **riser** 型) を示す患者 (n=25) でサブグループ解析を行ったところ、**chronotherapy** による夜間の尿中 Alb 排泄率の M/E 比は、夜間の尿中 AGT 排泄率の M/E 比と強い正の相関を認め、年齢、性別、BMI、腎機能で補正した後も維持され、さらに血圧を加えて補正しても維持された。

〔考察〕

RAS 阻害薬の **chronotherapy** により、既報告と同様、に夜間だけでなく日中も尿中 Alb 排泄率の減少効果が得られた。全症例での重回帰分析では、**chronotherapy** による尿中 Alb 排泄率の M/E 比と尿中 AGT 排泄率の M/E 比に有意な相関は見られなかったが、腎機能障害が軽度な症例も含んでいたためと考えられる。臨床的に特に問題となる、中等度以上の腎機能障害や夜間高血圧を示す症例でのサブグループ解析では、RAS 阻害薬の **chronotherapy** により、夜間の尿中 Alb 排泄率の M/E 比と尿中 AGT 排泄率の M/E 比に強い正の相関を認めた。また、この傾向は血圧の変化とは独立しており、RAS 阻害薬の **chronotherapy** による腎障害（尿中 Alb 排泄）の軽減効果について、腎臓内 RAS 活性の抑制が関与していることが疑われた。

本研究には **limitation** がある。単施設研究であり、症例数が比較的少数である。また、RAS 阻害薬は薬剤ごとに半減期や臓器保護効果のエビデンスに違いがあるが、本研究では薬剤を限定していない。しかし、先行研究でも 1 剤に限定したものはごく少数である。さらに、入院下での塩分制限の影響も検討したが、朝食後と夕食後内服のタイミングで食塩摂取量に差はなく、本研究においては影響を除外できるものと考えた。

〔結論〕

CKD 患者において、RAS 阻害薬を朝食後から夕食後内服に変更すると、主に夜間血圧を低下させ、尿中 Alb 排泄を減少させるが、尿中 Alb 排泄減少には腎臓内 RAS 活性の抑制を介している可能性があり、この効果は特に腎機能低下が進行している症例や夜間高血圧を認める症例で顕著であった。

RAS 阻害薬の内服時間変更という簡便で非侵襲的な方法が、夜間高血圧の改善や、腎臓内 RAS 活性抑制を介した腎障害軽減効果により、将来的な CKD 進展予防や心血管疾患等の合併症リスクを下げることで期待でき、今後更なる研究を検討している。