

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

肥満を伴う高血圧症に対する防風通聖散の併用投与による、
24時間自由行動下血圧及び糖脂質代謝・酸化ストレスの改善効果についての研究
(H22 - 循環器等 (生習) - 一般 - 009)

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 田村 功一

平成25 (2013) 年 5月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

肥満を伴う高血圧症に対する防風通聖散の併用投与による、
24時間自由行動下血圧及び糖脂質代謝・酸化ストレスの改善効果についての研究
(H22 - 循環器等 (生習) - 一般 - 009)

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 田村 功一

平成25(2013)年 5月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
肥満を伴う高血圧症に対する防風通 聖散の併用投与による、24時間自由 行動下血圧及び糖脂質代謝・酸化ス トレスの改善効果についての研究 田村功一	----- 1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 9
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 12

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
（総括）研究報告書

肥満を伴う高血圧症に対する防風通聖散の併用投与による、
24時間自由行動下血圧及び糖脂質代謝・酸化ストレスの改善効果についての研究

研究代表者 田村 功一 横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科学 准教授

研究要旨

肥満高血圧は動脈硬化を促進し心血管病・腎不全の根源となり、高齢化を迎えつつある国民の健康レベルのさらなる向上のために、肥満合併高血圧への集学的治療による効率的な医療が必要である。

本研究では、肥満合併高血圧患者に対して漢方薬を用いた東洋医学的治療介入の併用による治療効果の向上を臨床的に検証するとともに、肥満合併高血圧マウスに対して漢方薬を用いた東洋医学的治療介入の効果も検証し、臨床研究と基礎研究の両面から肥満高血圧に対する漢方薬を用いた東洋医学的治療介入の効果を総合的に検証した。

臨床的検討では、横浜市立大学附属病院と地域協力病院、開業医院との多施設共同研究として、試験対象選択基準を満たし文書同意が得られた肥満高血圧患者を無作為に防風通聖散併用投与群と対照治療群の2群に割り付け、防風通聖散併用投与群では、従来の西洋医学的治療介入に加えて東洋医学的治療介入手段の防風通聖散を併用投与した。一方、対照治療群では西洋医学的治療介入のみを行った。両群ともにJSH2009記載の目標血圧値までの降圧を目指して降圧治療を行った。防風通聖散の併用投与による治療効果の改善度は、診察室血圧、24時間自由行動下血圧測定(ABPM)での降圧効果、糖脂質代謝・酸化ストレス、動脈硬化指標にて評価した。その結果、防風通聖散併用群において対照治療群に比較して、より良好な、1) 体重減少効果、肥満改善効果、2) 糖代謝改善効果、3) 24時間・昼間血圧短期変動性改善効果、が認められた。

基礎的検討では、防風通聖散による抗肥満効果とその作用機序について、ヒトメタボリック症候群モデルのKKAyマウスを用いて検討した。その結果、ヒトメタボリック症候群モデルマウスへの防風通聖散の投与が、有意な1) 体重減少効果、2) 降圧効果、3) 脂肪組織機能改善効果、4) 食欲抑制効果を発揮することが明らかにされた。

以上の臨床的検討および基礎的検討の結果から、肥満高血圧に対する漢方薬併用療法の効果についての西洋医学的意義が明らかになった結果、肥満高血圧への集学的治療法での選択肢として、漢方薬併用療法が今後の高血圧治療ガイドラインなどにも採用される可能性がある。このような一連の成果が、今後肥満高血圧患者における重篤な心血管病(脳卒中、冠動脈疾患)および腎障害(腎不全)の抑制に貢献し、国民全体の健康・医療水準のさらなる向上、および国全体の医療費の減少が期待される。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

梅村 敏・横浜市立大学・教授

戸谷 義幸・横浜市立大学・准教授

た東洋医学的治療介入の併用による治療効果の向上を臨床的に検証するとともに、肥満合併高血圧マウスに対して漢方薬を用いた東洋医学的治療介入の効果も検証し、臨床研究と基礎研究の両面から肥満高血圧に対する漢方薬を用いた東洋医学的治療介入の効果を総合的に検証する(図1)。

【研究の必要性及び特色・独創的な点】

肥満と高血圧は相互に密接な関係があり、内臓脂肪型肥満の増悪に伴って臓器合併症が増加する。よって肥満合併高血圧の治療の目的は、食事・運動療法とともに降圧目標値までの確実な降圧と内臓脂肪型肥満の効率的な改善により、心血管病や腎不全を抑制することである。また昇圧系レニン-アンジオテンシン系

A. 研究目的

本研究では、肥満高血圧患者に対して漢方薬を用い

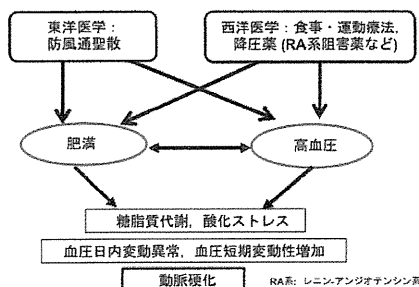
(RAS)の生理活性物質アンジオテンシンII(Ang II)は主要な受容体の1型Ang II受容体に作用して情報伝達系を活性化し、メタボリック症候群(MetS)や心血管病の発症・進展を促進するため、MetS合併高血圧患者に対しては高血圧治療ガイドライン(JSH2009)ではRAS阻害薬が第1選択薬である。しかしRAS阻害薬単独投与では目標血圧までの確実な降圧が困難な場合が多く併用療法が必要となる。

一方漢方薬は多種生薬の混合製剤でありその薬効や作用機序は不確定な面が残り臨床試験成績も不十分なため、JSH2009においても治療薬として推奨されるに至っていない。よって、肥満合併高血圧に対する西洋医学と東洋医学を融合させたさらなる効率的な治療を目指すために漢方薬を併用する根拠となる臨床効果の検討が必要である。

現在までに研究代表者らは24時間自由行動下血圧測定(ABPM)での平均血圧や血圧日内変動に加えて新規指標の基底血圧や血圧短期変動性と心血管病の合併及び降圧薬の臓器保護作用との関連性について報告している(Clin Exp Hypertens 2005,2007,2008,2009; Nephron Clin Pract 2009; Hypertens Res 2009; Atherosclerosis 2009)。本研究では防風通聖散の併用降圧効果について、全例にABPMを施行し、従来の24時間血圧・血圧日内変動データに加えて基底血圧・短期血圧変動性などの臓器合併症予後と関連したABPM上の新規指標を含めた多面的な検討が可能である。

また肥満高血圧では組織RAS活性化の関与も指摘されており、研究代表者らはこの系のMetS増悪因子受容体に直接結合して機能を制御する分子(ATRAP)の単離同定に成功し肥満高血圧との関連性を発見している。そこで、本基礎研究では、無介入で肥満高血圧を呈するKKAyマウスに対する防風通聖散の作用を基礎医学的にも検討し、さらにMetS増悪因子受容体に直接結合して機能を制御する分子(ATRAP)のMetSにおける病態生理学的意義について発生工学的遺伝子改変マウスを用いて多面的に検討することにより、防風通聖散投与による肥満高血圧に対する臨床的治療効果の基礎医学的な根拠を得ることができ、かつ新規性の高い分子的作用機序も同時に明らかにできると考えられる。これらの総合的な検討の結果、肥満高血圧に対する防風通聖散の治療改善効果について臨床的および基礎的に独創性の高い研究成果が得られると期待される。

図1 心血管病や腎不全の根源の肥満合併高血圧に対する西洋医学と東洋医学の併用による治療効果について検討する



B. 研究方法

1. 臨床的検討

本研究の臨床的検討では、多施設共同研究として、研究代表者の田村及び研究分担者の梅村が所属する横浜市立大学附属病院が中心となって、横浜市立大学附属市民総合医療センター病院、医療連携関連の4つの地域中核病院、および横浜内科医会会長を務めABPMを用いた研究実績のある開業医が参加して行われた(図2)。

対象は、上記の各参加施設に通院中であり、試験開始前4週間以上の観察期間中に食事・運動療法とともにRAS阻害薬などによる降圧治療が行われている本態性高血圧患者(男女を問わず)とし、以下の条件を満たした者とした。

対象選択基準は、1. 試験開始時の年齢が20歳以上、80歳未満、2. 肥満度(BMI) 25 kg/m²以上、3. 本研究の参加への文書同意、である。

除外基準は、1. 20歳未満、あるいは80歳以上の患者、2. 妊娠あるいは授乳している患者、妊娠している可能性のある患者、3. 二次性高血圧、悪性高血圧、あるいは重症(III度)高血圧(収縮期血圧180mmHg以上、あるいは拡張期血圧110mmHg以上)の患者、4. その他、担当医師が研究対象として不適当と判断した患者、である。

本研究の参加に同意し、対象選択基準に合致した患者について、観察期間中に無作為に防風通聖散治療群あるいは対照治療群の2群への割り付けを行った。また、2群への割り付けにあたっては、性別、BMI高値(30以上)を使用した層別無作為化割付を行った。そして、防風通聖散治療群では防風通聖散(2.5g/日から開始し、食前又は食間に経口服用する。なお、症状により適宜増減し、最高用量は7.5g/日)を6ヶ月間(24週間)投与し、防風通聖散による治療効果について対照治療群との比較調査により検討する。両群ともに同様にJSH2009記載の降圧目標までの降圧を図った。

本研究は3年計画であり、本研究は、研究代表者及び研究分担者が所属し、ABPMを用いた臨床研究について実績がある横浜市立大学附属病院腎臓・高血圧内科を中心とした多施設研究として遂行され、平成24年度も平成23年度に引き続いて主に対象患者の登録及び評価項目測定を行った。平成22-24年度の全研究実施期間における登録症例数は横浜市立大学附属病院57例、研究参加共同実施施設50例の合計107症例であり、主要評価項目は24時間自由行動下血圧測定(ABPM)による降圧効果(平均血圧、血圧日内変動、基底血圧、短期血圧変動性)、副次的評価項目は、BMI、腹囲、診察室血圧、糖代謝(空腹時血糖、HbA1c、HOMA-IR、血中インスリン、アディポネクチン、レジスチン濃度)、脂質代謝(TCHO, LDLC, HDLC, TG)、酸化ストレス(血中MDA-LDL、血中ペントシジン、尿中L-FABP濃度、尿中8-OHdG濃度)、腎機能(尿中アルブミン排泄量、尿蛋白量、推算GFR)、動脈硬化検査(血管脈波検査)、心血管病合併の有無、及び有害事象である。

研究実施にあたっては、ABPM機器を各施設に設置することにより対象患者の登録及びABPMを含む血圧測定や検体収集は、各参加施設において行った。しかし保険適応外の評価項目については、測定精度を上げるために各参加施設からの検体を横浜市立大学の研究室に集めて一括して(株)エスアールエルの検査室に測定を委託するとともに横浜市立大学の研究室において測定を行った。また、研究分担者の横浜市立大学附属病院院長兼務の梅村が中心となって測定結果の解析を

行い、同じく研究分担者の腎臓高血圧内科部長戸谷が中心となって各参加施設の腎臓高血圧内科部長との間で定期的に本研究の状況について協議するなど連絡を密にして効率的に研究を遂行した。さらに本研究実施にあたり横浜市立大学先端医科学研究センターの臨床研究支援部門の臨床・疫学研究推進室と随時連絡・協議を行った。

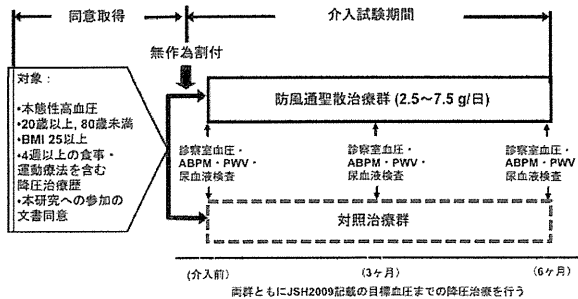
(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針を遵守して行われ、本研究への参加に先立ち、研究対象者である患者に対して、用いる治療薬に起こりうる副作用などを含めて十分な説明を行い、患者の自由意思による文書同意を取得した。また、患者の名前や病名等プライバシーに関する秘密は固く守られるように細心の注意を払った。

試験薬はいずれも高血圧あるいは肥満症に対する治療薬として承認を取得しており、その承認用量範囲で使用し、また、高血圧に対する併用薬の投与は可能となっている。さらに用いる治療薬の投与禁忌や慎重投与条件を正確に把握するとともに、副作用等が認められた場合は医師が適切な治療を行うこととした。

主要検査項目としては、2008年4月に保険適応となった携帯型自由行動下自動血圧計を用いた24時間自由行動下血圧測定(ABPM)を試験開始時、3・6ヶ月後に行うことにより、非侵襲的に24時間血圧、血圧日内変動、基底血圧、及び血圧短期変動性を評価する。また、保険適応外の糖代謝関連指標検査(血中アディポネクチン、レジスチン濃度測定)、および酸化ストレス関連検査(血中MDA-LDL、血中ペントシジン、尿中L-FABP濃度、尿中8-OHdG濃度)についての検査費用は研究費により行われた。なお本研究計画については、横浜市立大学および各参加施設の倫理委員会に研究計画を申請して承認を得た。

図2 肥満合併高血圧への防風通聖散の投与による24時間自由行動下血圧、糖脂質代謝、酸化ストレスに対する治療効果の検討：多施設共同、平行群間比較研究



2. 基礎的検討

本研究の基礎的検討では、無介入で肥満高血圧を呈するKKAyマウスに対する防風通聖散の効果を検討した。マウスを防風通聖散治療群と対照治療群の2群に分け、防風通聖散治療群では防風通聖散、対照治療群ではvehicleをそれぞれ8週間にわたって投与した。そして、血圧、脂肪組織(重量、組織所見)、糖脂質代謝などに与える改善効果について検討した。さらにMetS増悪因子受容体に直接結合して機能を制御する分子(ATRAP)のMetSにおける病態生理学的意義について発生工学的遺伝子改変マウスを用いて多面的に検討した。これまでの予備的研究結果からはATRAPには

MetS増悪因子受容体internalizationを促進することにより、同受容体情報伝達系ネットワークのうち一部の情報伝達系の病的な過剰活性化を選択的に抑制する可能性が示されている。

本基礎研究の実施に際しての研究環境であるが、各種遺伝子発現解析用実験装置、ラット/マウス用テレメトリーや心エコーを含めた実験動物用循環動態解析装置、免疫組織学的検査器具、細胞染色実験装置、画像解析装置、動物飼育実験設備(代謝ケージを含む)、実験動物センター設備、および質量分析装置関連機器は完備されており、効率的に研究を遂行できる状況にある。また、研究代表者の研究室では長年心血管内分泌制御機構の病態生理学的意義に関する研究を行っており、研究施設・設備・研究資料などに加えて他の所属研究員に助言を受けることも容易であり、研究を効率的に遂行するにあたって理想的な環境である。

(倫理面への配慮)

本研究計画の基礎的検討に含まれる組み換えDNA実験については、研究計画が遺伝子組換え生物等の第二種使用等をする間に執る拡散防止措置の確認を受けるために、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第13条第1項の規定により、横浜市立大学に対して研究年度毎に研究計画を申請して承認を得ている。また、実験動物を用いた解析においては、横浜市立大学動物実験センターにおいて飼育をおこなうが、研究年度毎に学内の審査委員会の承認を受け、そのガイドラインに従って動物実験を行った。

C. 研究結果

肥満高血圧は動脈硬化を促進し心血管病・腎不全の根源となり、国民健康レベルのさらなる向上のために、肥満合併高血圧への集学的治療による効率的な医療が重要である。本研究では、肥満合併高血圧患者に対して漢方薬を用いた東洋医学的治療介入の併用による治療効果の向上を臨床的に検証するとともに、肥満合併高血圧マウスに対して漢方薬を用いた東洋医学的治療介入の効果も検証し、臨床研究と基礎研究の両面から肥満高血圧に対する漢方薬を用いた東洋医学的治療介入の効果を総合的に検討した。

1. 臨床的検討

本研究の臨床的検討では、横浜市立大学附属病院と地域協力病院、開業医院との多施設共同研究として、試験対象選択基準を満たし文書同意が得られた肥満合併高血圧患者を無作為に2群に割り付け、防風通聖散併用投与群では、食事・運動療法及びRAS阻害薬などを用いた西洋医学的治療介入に加えて東洋医学的治療介入手段である抗肥満漢方薬の防風通聖散を6ヶ月間併用投与した。また、通常治療継続群では、西洋医学的治療介入を同期間行った。

本研究は3年計画であり、本年度も前年度に引き続いて、臨床的検討では、東洋医学的治療介入として防風通聖散を用い、肥満合併高血圧患者を防風通聖散治療群および通常治療群に層別無作為化割付した後に両群ともに食事・運動療法を含めた西洋医学的治療介入を行い、研究開始時、3ヶ月後、6ヶ月後に診察室血圧、24時間自由行動下血圧測定(ABPM)および糖脂質代謝、酸化ストレス、血管脈波速度を指標として測定し両群の治療効果の比較検討を行った。本研究は多施設共同研究で

あり、横浜市立大学附属病院を中心とした病診連携を行っている地域中核病院や開業医などの協力を得て遂行されている。平成 25 年 3 月までに横浜市立大学附属病院にて 57 症例、他施設共同研究病院(大森赤十字病院、藤沢市民病院、大和市立病院、他)にて 50 症例の合計 107 症例の登録がなされ、介入前後での統計解析終了症例での結果を解析した。

その結果、まず、両群での肥満の推移は、対照治療群でも食事・運動療法による西洋医学的介入が行われており、体重、BMI、腹囲の減少がみられた(表 1)。しかし、防風通聖散群では体重、BMI のさらなる減少効果が認められ、防風通聖散群では対照治療群と比較して有意に良好な肥満の改善が認められた(表 1)。糖代謝に関しては、対照治療群では HbA1c、空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA 指数の有意な改善はみられなかったが、防風通聖散群ではこれらの有意な改善がみられ、防風通聖散群では、対照治療群ではみられなかった糖代謝指標の有意な改善が認められた(表 2)。防風通聖散の酸化ストレスへの影響については、防風通聖散群では、対照治療群と比較して、酸化ストレス関連指標の改善は認められなかった(表 3)。肥満合併高血圧に対する防風通聖散の血圧関連指標に与える影響については、まず、診察室血圧に関しては、防風通聖散群、対照治療群の両群ともに、同様に JSH2009 記載の降圧目標までの降圧を図ったことから、診察室血圧指標には両群間での差はみられなかった(表 4)。一方、血圧変動に対する防風通聖散の影響については、防風通聖散群では、対照治療群と比較して、ABPM での血圧日内変動関連指標 24 時間拡張期血圧短期変動性の有意な改善がみられた(表 4)。さらに、24 時間を昼間と夜間に時間帯を区切って解析した場合には、防風通聖散群では、対照治療群と比較して、ABPM 指標の昼間拡張期血圧短期変動性の有意な改善が認められた(表 5)。

表 1 防風通聖散群では、対照治療群と比較して、有意に良好な肥満の改善が認められた

	対照治療群 (n = 50)			防風通聖散群 (n = 49)		
	介入前	介入後	前後の変化	介入前	介入後	前後の変化
体重 (kg)	80.2 ± 17.8	79.2 ± 18.0*	-1.0 ± 2.5	81.3 ± 15.8	77.8 ± 14.2**	-2.0 ± 2.5†
BMI (kg/m ²)	30.7 ± 5.0	30.3 ± 5.1*	-0.4 ± 0.9	31.2 ± 5.0	29.9 ± 5.0**	-0.8 ± 1.0†
腹囲 (cm)	101.4 ± 10.1	99.9 ± 12.8**	-2.7 ± 4.3	105.3 ± 11.6	102.4 ± 12.1**	-2.3 ± 4.6

数値は 平均値 ± 標準偏差。*P < 0.05 vs 介入前, **P < 0.01 vs 介入前, †P < 0.05 vs 対照治療群。

表 2 防風通聖散群では、対照治療群ではみられなかった糖代謝指標の有意な改善が認められた

	対照治療群 (n = 50)			防風通聖散群 (n = 49)		
	介入前	介入後	前後の変化	介入前	介入後	前後の変化
糖代謝:						
HbA1c (%)	5.7 ± 0.6	5.7 ± 0.6	0.0 ± 0.3	5.6 ± 0.5	5.5 ± 0.5**	-0.1 ± 0.2
空腹時血糖 (mg/dl)	125 ± 40	118 ± 32	-3 ± 33	109 ± 20	104 ± 14†	-6 ± 18
空腹時インスリン (μU/ml)	39.0 ± 67.5	36.6 ± 55.0	-0.7 ± 47.5	18.1 ± 13.2	14.7 ± 13.9†	-2.0 ± 12.8
HOMA 指数	15.4 ± 33.8	12.5 ± 23.1	-1.8 ± 21.3	5.1 ± 4.4	4.1 ± 4.9†	-0.6 ± 4.7
脂質代謝:						
総コレステロール (mg/dl)	197 ± 33	192 ± 34	-4 ± 24	204 ± 37	205 ± 34	2 ± 21
LDLコレステロール (mg/dl)	112 ± 26	112 ± 26	1 ± 18	121 ± 32	122 ± 31	5 ± 17
HDLコレステロール (mg/dl)	54 ± 16	54 ± 15	0 ± 7	56 ± 18	59 ± 16	1 ± 8
中性脂肪 (mg/dl)	223 ± 214	182 ± 144	-47 ± 212	183 ± 140	150 ± 69	-29 ± 137

数値は 平均値 ± 標準偏差。*P < 0.05 vs 介入前, **P < 0.01 vs 介入前, †P < 0.05 vs 対照治療群。

表 3 防風通聖散群では、対照治療群と比較して、酸化ストレス関連指標の改善は認められなかった

	対照治療群 (n = 50)			防風通聖散群 (n = 49)		
	介入前	介入後	前後の変化	介入前	介入後	前後の変化
酸化ストレス:						
アディポネクチン (mg/ml)	3.4 ± 3.0	3.3 ± 2.2	-0.0 ± 1.2	3.4 ± 2.0	3.7 ± 2.1	0.0 ± 0.6
レジスチン (ng/ml)	6.5 ± 4.8	6.4 ± 4.6	-0.2 ± 2.4	5.4 ± 2.4	5.6 ± 2.5	-0.1 ± 0.3
MDA-LDL (U/dl)	123 ± 36	120 ± 33	-5 ± 30	126 ± 51	124 ± 45	-1 ± 43
ペントシジン (mg/ml)	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.00 ± 0.01	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.02	0.00 ± 0.02
尿中 8-OHdG (mg/g-cr)	4.7 ± 2.6	4.1 ± 2.0	-0.6 ± 2.6	4.5 ± 2.4	4.9 ± 2.4	0.6 ± 2.3†

数値は 平均値 ± 標準偏差。*P < 0.05 vs 介入前, **P < 0.01 vs 介入前, †P < 0.05 vs 対照治療群。

表 4 防風通聖散群では、対照治療群と比較して、診察室血圧指標には差を認めなかったが、ABPM指標の24時間拡張期血圧短期変動性の有意な改善がみられた

	対照群 (n = 50)			防風通聖散群 (n = 49)		
	介入前	介入後	前後の変化	介入前	介入後	前後の変化
診察室血圧:						
収縮期血圧 (mmHg)	144 ± 20	143 ± 19	0 ± 24	142 ± 19	138 ± 16	-3 ± 19
拡張期血圧 (mmHg)	82 ± 15	84 ± 15	3 ± 14	85 ± 13	81 ± 10	-2 ± 12
24時間ABPM測定値:						
収縮期血圧 (mmHg)	140 ± 12	134 ± 13**	-5 ± 11	136 ± 14	132 ± 11	-4 ± 16
拡張期血圧 (mmHg)	84 ± 8	81 ± 11	-2 ± 11	82 ± 9	78 ± 7	-2 ± 8
心拍数 (beats/min)	71 ± 9	71 ± 9	0 ± 5	72 ± 10	71 ± 10	0 ± 8
収縮期血圧変動性 (%)	17.6 ± 4.3	18.9 ± 5.8	1.2 ± 5.4	17.6 ± 5.1	17.2 ± 5.3	-0.9 ± 5.1
拡張期血圧変動性 (%)	12.3 ± 3.7	12.9 ± 4.7	0.8 ± 4.1	13.0 ± 4.0	11.9 ± 3.9	-1.1 ± 4.6†
心拍変動性 (%)	10.9 ± 3.8	10.0 ± 3.1	-0.9 ± 4.0	11.9 ± 4.2	10.7 ± 3.9	-0.9 ± 3.7

数値は 平均値 ± 標準偏差。*P < 0.01 vs 介入前, **P < 0.01 vs 対照治療群。

表 5 防風通聖散群では、対照治療群と比較して、ABPM指標の昼間拡張期血圧短期変動性の有意な改善がみられた

	対照群 (n = 50)			防風通聖散群 (n = 49)		
	介入前	介入後	前後の変化	介入前	介入後	前後の変化
昼間ABPM測定値:						
収縮期血圧 (mmHg)	144 ± 12	139 ± 13*	-4 ± 12	140 ± 14	134 ± 12*	-5 ± 16
拡張期血圧 (mmHg)	86 ± 8	83 ± 10*	-3 ± 8	84 ± 10	80 ± 7*	-3 ± 8
心拍数 (beats/min)	74 ± 9	74 ± 10	0 ± 6	75 ± 9	74 ± 10	0 ± 9
収縮期血圧変動性 (%)	16.5 ± 4.8	18.2 ± 6.8	1.9 ± 6.7	16.9 ± 4.8	17.2 ± 5.8	-0.4 ± 5.1
拡張期血圧変動性 (%)	11.7 ± 4.4	12.4 ± 4.9	1.1 ± 4.7	12.9 ± 4.4	12.0 ± 4.7	-1.2 ± 4.8†
心拍変動性 (%)	10.9 ± 4.3	9.8 ± 3.3	-1.0 ± 4.9	11.9 ± 4.9	10.9 ± 4.1	-0.6 ± 4.9
夜間ABPM測定値:						
収縮期血圧 (mmHg)	129 ± 15	124 ± 16*	-4 ± 14	127 ± 18	128 ± 14	-1 ± 22
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 10	72 ± 9**	-4 ± 7	75 ± 10	74 ± 9	-1 ± 10
心拍数 (beats/min)	64 ± 9	64 ± 9	1 ± 5	63 ± 11	63 ± 10	0 ± 8
収縮期血圧変動性 (%)	13.7 ± 4.4	13.0 ± 4.5	-1.0 ± 5.0	14.9 ± 5.2	13.1 ± 5.6	-2.1 ± 6.0
拡張期血圧変動性 (%)	10.0 ± 3.8	9.0 ± 2.5	-0.9 ± 3.4	9.0 ± 3.3	8.0 ± 3.0	-1.0 ± 4.6
心拍変動性 (%)	4.9 ± 2.2	4.5 ± 2.4	-0.2 ± 2.2	4.9 ± 2.3	4.9 ± 1.7	0.2 ± 2.0

数値は 平均値 ± 標準偏差。*P < 0.05 vs 介入前, **P < 0.01 vs 介入前, †P < 0.05 vs 対照治療群。

2. 基礎的検討

防風通聖散による抗肥満効果の作用の詳細な機序には現在なお未解明な部分が多い。そこで、基礎的検討では、防風通聖散による抗肥満効果とその作用機序について、ヒト MetS 病態モデルである KKAY マウスを用いて防風通聖散の作用機序について多面的に検討した。さらに MetS 増悪因子受容体に直接結合して機能を制御する分子 (ATRAP) の MetS における病態生理学的意義について発生工学的遺伝子改変マウスを用いて検討した。

まず防風通聖散の長期的な抗肥満作用の機序検討のために、9 週齢の雄 KKAY マウスを vehicle 投与群 (対照治療群) と防風通聖散投与群 (防風通聖散群) に分け、対照治療群では標準餌、防風通聖散群では 4.7%防風通聖散含有餌を用いて 8 週間飼育した。飼育期間中、

1週毎に体重、摂餌量を記録し、2週毎に tail-cuff 法にて収縮期血圧 (SBP) を測定した。そして8週後、に直腸温を測定した後に麻酔下で脂肪組織を摘出して脂肪組織機能と関連した因子の発現解析をおこなった。そして、防風通聖散の食欲に対する作用について検討するために、胃ゾンデを用いて防風通聖散溶解液の単回投与の効果を検討した。標準餌飼育下の13~14週齢雄 KKAY マウスを vehicle 投与群 (対照治療群) と防風通聖散投与群 (防風通聖散群) に分け、対照治療群では蒸留水 (1mL/100g 体重)、防風通聖散群では防風通聖散溶解液 (防風通聖散 5000mg/kg 体重+蒸留水 1mL/100g 体重) を単回投与した。そして、投与後の摂餌量および血中グレリン濃度を測定した。さらに、研究代表者らは、AT1 受容体の C 末端に特異的に結合する AT1 受容体結合性低分子蛋白として単離・同定された ATRAP/Agtrap (AT1 receptor-associated protein;) に着目した AT1 受容体に対する新規阻害戦略の可能性を検討している。ATRAP は、細胞表面に存在する AT1 受容体の細胞内取り込み (internalization) を持続的に促進することにより、AT1 受容体情報伝達系の病的な過剰活性化に対して抑制的に作用していると考えられる。よって、ATRAP は、『病的刺激による AT1 受容体情報伝達系の過剰活性化に対する内在性抑制機序を担う受容体結合分子』である可能性がある。生体では、AT1 受容体と同様に、腎、心、脳、血管など高血圧関連臓器障害の標的組織を中心に広範囲に分布しているが、同時に ATRAP は脂肪組織においても高発現が認められる。そこで発生工学的に作製された ATRAP 遺伝子改変マウス (ATRAP 欠損マウス) に高脂肪食負荷を行い MetS における ATRAP の病態生理学的意義について検討した。

その結果、防風通聖散群では対照治療群と比較して体重、摂餌量の有意な減少効果、および収縮期血圧の有意な降圧効果 (対照治療群 vs 防風通聖散群, 122 ± 4 vs 113 ± 2 mmHg, $P < 0.001$) がみられた (図3)。また、防風通聖散群では対照治療群と比較して精巣上体周囲脂肪組織重量と脂肪細胞面積の有意な減少効果が認められた (図4)。そして、精巣上体周囲脂肪組織における PPAR- α , PPAR- γ およびアディポネクチンの mRNA 発現は防風通聖散群では対照治療群と比較して有意な増加効果がみられ、一方、炎症性サイトカインの IL-6 mRNA 発現については低下傾向がみられた (図5)。さらに、防風通聖散群では対照治療群と比較して直腸温有意な上昇がみられ、褐色脂肪組織での UCP-1 発現増加をともなっていた (図6)。また、単回投与後の摂餌量および血中グレリン濃度は両者とも防風通聖散群では対照治療群と比較して有意な減少 (対照治療群 vs 防風通聖散群, 摂餌量 7.1 ± 0.3 vs 6.1 ± 0.2 g/24 時間, $P < 0.05$; 血漿アシル化グレリン値 25.1 ± 1.1 vs 20.5 ± 1.7 fmol/L, $P < 0.05$) が認められた (図7)。さらに、MetS 増悪因子受容体に直接結合して機能を制御する分子 (ATRAP) の欠損マウス (ATRAP 欠損マウス) においては、高脂肪食負荷によって脂肪細胞肥大、脂肪組織炎症反応の軽度亢進、インスリン抵抗性をともない MetS を呈する肥満高血圧の病態が認められることを明らかにした。

図3 メタボリック症候群マウスに対する防風通聖散投与は、摂餌抑制作用、体重減少作用と降圧作用を発揮する

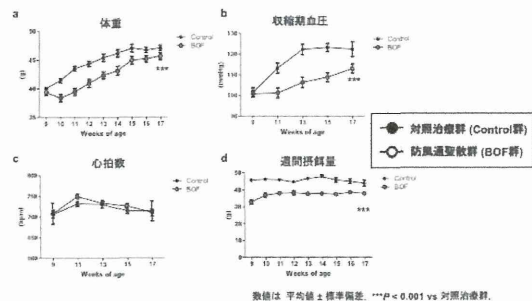


図4 メタボリック症候群マウスに対する防風通聖散投与は、白色脂肪細胞小型化作用を発揮する

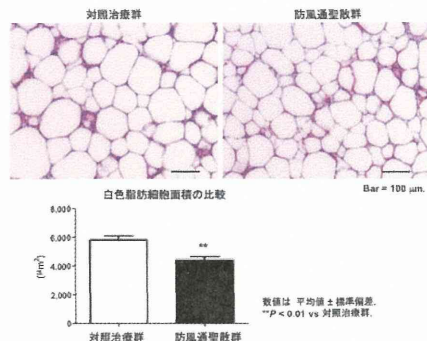


図5 メタボリック症候群マウスに対する防風通聖散投与は、白色脂肪細胞のアディポカイン産生を改善する

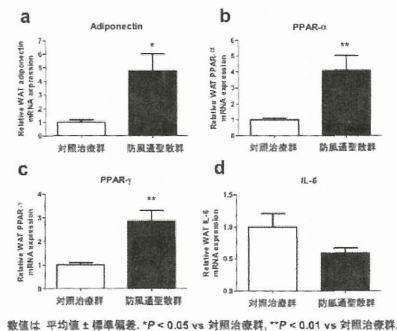


図6 メタボリック症候群マウスに対する防風通聖散投与は、褐色脂肪細胞の熱産生を刺激しエネルギー消費を増加させる

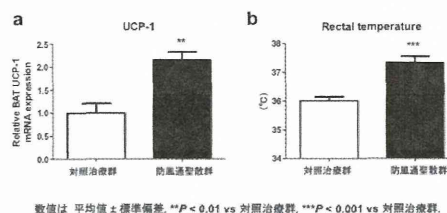
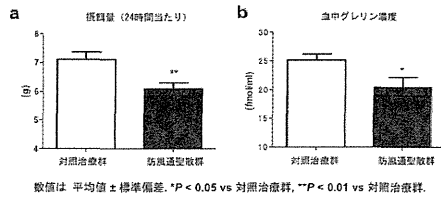


図7 メタボリック症候群マウスに対する防風通聖散投与は、グレリン濃度を低下させ食欲に対する抑制作用も発揮する



D. 考察

国内外からの報告では、肥満合併高血圧患者数は増加傾向にあり、合併する生活習慣病管理の面からも大きな問題となっている。また、本邦での大規模コホート研究、あるいは海外での複数のコホート研究を対象とした大規模メタ解析において、肥満による心血管病発症の促進による死亡率の増加が報告されている。したがって、肥満合併高血圧に対する包括的で効率的な治療は、心血管病の発症予防に結びつくと考えられる。高血圧における血圧管理では、診察室血圧測定のみならず家庭血圧測定や24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) を行うことがガイドラインにおいて推奨される。特に ABPM では血圧日内変動の詳細な評価が可能である。ABPM で評価可能な血圧日内変動関連指標のうち長時間周期の変動指標としては夜間血圧下降度 (dipper, non-dipper) や早朝の血圧上昇の程度 (morning surge) 等があり、短時間周期の変動指標としては血圧短期変動性が挙げられる。合併症のある高血圧の病態では長時間周期の血圧変動関連指標の意義に関する研究が先行しており、例えば慢性腎臓病患者では血圧日内変動上の特徴として、夜間降圧がみられない non-dipper 型となることが多く、夜間血圧は微量アルブミン尿～蛋白尿の程度と相関し、non-dipper 型高血圧は慢性腎臓病および心腎連関を進展させることが明らかにされている。そのため慢性腎臓病患者の血圧管理においては、末期腎不全・心腎連関の抑制のために、早朝血圧や夜間血圧も評価すべきであり、診察室血圧に加えて家庭血圧や ABPM により血圧日内変動を評価することが望ましいとされている。

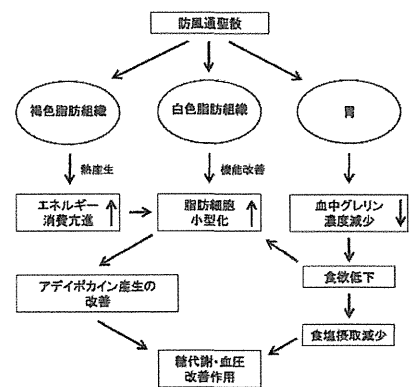
一方、ABPM で評価可能な短時間周期の血圧変動関連指標である血圧短期変動性の高血圧治療における意義については未解明な部分も多く今後の詳細な検討が必要な状況である。我々は、血圧短期変動性に着目して、ABPM で測定される血圧の標準偏差 (SD) あるいは変動係数 (CV) を血圧短期変動性の指標とし、合併症をもつ高血圧患者における病態生理学的意義について、横断的研究、前向き研究、および介入研究による検討を行っている。例えば、慢性腎臓病合併高血圧患者を対象とした横断的研究では、慢性腎臓病合併高血圧患者において血圧短期変動性が増加していること、血中コレステロール値やノルエピネフリン濃度が血圧短期変動性と関連すること、あるいは冠動脈疾患を合併した慢性腎臓病合併高血圧患者では血圧短期変動性のさらなる増加がみられることを報告している。また、慢性腎臓病合併高血圧患者を対象とした介入研究では、降圧薬

による降圧作用や長時間周期の血圧日内変動指標への作用に加えて血圧短期変動性への作用が臓器保護作用に影響を与える可能性があることを明らかにしている。これらの結果は、ABPM での血圧短期変動性が合併症をもつ高血圧における動脈硬化・臓器障害の病態を反映し合併症をもつ高血圧での血圧管理における治療標的のひとつとなりうる可能性を提唱していると考えられる。

今回の臨床的検討において、肥満高血圧に対する防風通聖散の改善効果に関する臨床的検討の結果、防風通聖散による併用治療が肥満高血圧患者に対して ABPM で評価可能な血圧日内変動指標 (血圧短期変動性) および糖代謝指標に対して改善効果を発揮することが明らかとなり、東洋医学的治療手段としても漢方薬である防風通聖散による治療効果が血圧変動および糖代謝の面から西洋医学的にも明らかされた意義は大きいと考えられる。また、肥満高血圧に対する防風通聖散の作用機序に関する基礎的検討の結果、防風通聖散が、肥満高血圧の病態において、白色脂肪組織および褐色脂肪組織の機能改善作用を発揮するのみならず、食欲促進をもたらすグレリン系に対する抑制作用も併せ持っていることが明らかになり、防風通聖散の臨床的作用の多面的な基礎医学的上の根拠を得ることができた (図8)。さらに MetS 増悪因子受容体結合性機能制御因子 (ATRAP) の肥満高血圧における病態生理学的意義も明らかにされた。

そして、今回の研究により、肥満高血圧に対する防風通聖散を用いた東洋医学的治療介入の西洋医学的意義が明らかになり、肥満高血圧に対する集学的治療法における選択肢のひとつとして防風通聖散による併用治療法が今後の高血圧治療ガイドラインなどにも採用される可能性が期待される。

図8 肥満高血圧に対する防風通聖散投与の作用機序

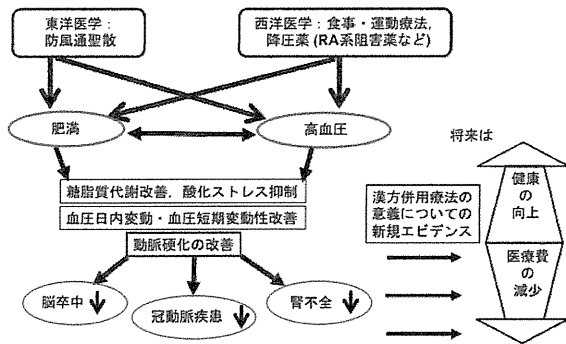


E. 結論

本研究の結果、防風通聖散による併用治療が、肥満合併高血圧患者に対して、診察室血圧よりも動脈硬化などの重篤な臓器合併症と関連性の強い、24時間自由行動下血圧で評価可能な血圧日内変動指標 (血圧短期変動性)、および糖代謝の改善作用を発揮することが西洋医学的に明らかにされた。その結果、肥満合併高血圧に対する防風通聖散を用いた東洋医学的治療介入の西洋医学的意義が確立され、肥満合併高血圧に対する集学的治療法における有力な選択肢として防風通聖散による併用治療法が今後の高血圧治療ガイドラインなど疾患治療ガイド・ガイドラインにも採用されると期待される。さらに、現在我が国においても増加しつつある肥満合併高血圧患者に対する防風通聖散による併用

治療の普及とともに、肥満高血圧患者における重篤な心血管病(脳卒中, 冠動脈疾患)および腎障害(腎不全)の抑制による国民全体の健康・医療水準のさらなる向上, および国民全体の医療費の減少が今後さらに期待される(図9)。

図9 今後の期待される効果
: 肥満併高血圧に対する漢方併用による治療効果向上により
心血管病・腎不全の抑制と医療費の減少が期待できる



F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Matsuda M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Haku S, Tsurumi-Ikeya Y, Toya Y, Maeshima Y, Yamashita A, Umemura S. Upstream stimulatory factors 1 and 2 mediate the transcription of angiotensin II binding and inhibitory protein. *J Biol Chem.* May 7, 2013. [Epub ahead of print].
- 2 Tamura K, Tsurumi-Ikeya Y, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Haku S, Azuma K, Mitsushashi H, Tamura N, Toya Y, Tokita Y, Kokuho T, Umemura S. Therapeutic potential of low-density lipoprotein apheresis in the management of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 17(2): 185-192, 2013.
- 3 Wakui H, Tamura K, Masuda S, Tsurumi-Ikeya Y, Fujita M, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, Matsuda M, Kitamura K, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nagahama K, Yamashita A, Umemura S. Enhanced Ang receptor-associated protein in renal tubule suppresses Ang-dependent hypertension. *Hypertension.* 61(6): 1203-1210, 2013.
- 4 Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Haku S, Uneda K, Masuda S, Azuma K, Shigenaga A, Koide Y, Tsurumi-Ikeya Y, Matsuda M, Toya Y, Tokita Y, Yamashita A, Umemura S. The physiology and pathophysiology of a novel angiotensin receptor-binding protein ATRAP/Agtrap. *Curr Pharm Des.* 19(17): 3043-3048, 2013.
- 5 Yanagi M, Tamura K, Fujikawa T, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Azushima K, Maeda A, Kobori H, Umemura S. The angiotensin II type

I receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 36(3): 262-269, 2013.

- 6 Kanaoka T, Tamura K, Ohsawa M, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Azushima K, Haku S, Mitsushashi H, Yanagi M, Oshikawa J, Uneda K, Aoki K, Fujikawa T, Toya Y, Uchino K, Umemura S. Effects of aliskiren-based therapy on ambulatory blood pressure profile, central hemodynamics, and arterial stiffness in nondiabetic mild to moderate hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 14(8): 522-529, 2012.
- 7 Kanaoka T, Tamura K, Ohsawa M, Yanagi M, Haku S, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Azushima K, Mitsushashi H, Okano Y, Fujikawa T, Toya Y, Mizushima S, Tochikubo O, Umemura S. Relationship of ambulatory blood pressure and the heart rate profile with renal function parameters in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens.* 34(4): 264-269, 2012.
- 8 Maeda A, Tamura K, Kanaoka T, Ohsawa M, Haku S, Azushima K, Dejima T, Wakui H, Yanagi M, Okano Y, Fujikawa T, Toya Y, Mizushima S, Tochikubo O, Umemura S. Combination therapy of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker exerts pleiotropic therapeutic effects in addition to blood pressure lowering: amlodipine and candesartan trial in Yokohama (ACTY). *Clin Exp Hypertens.* 34(4): 249-257, 2012.

2. 学会発表

- 1 Tamura K. Pro-functional intervention for diabetic foot: Position of LDL apheresis: Therapeutic potential of LDL apheresis in the management of PAD in CKD patients. Special Session on Therapeutic Apheresis. 7th LIPIDCLUB & Therapeutic Apheresis 2012, 80th European Atherosclerosis Society Congress Satellite Symposium (San Gemini (TR), Italy), May 23-24, 2012
- 2 小豆島健護, 田村功一, 涌井広道, 畝田一司, 白善雅, 大澤正人, 金岡知彦, 前田晃延, 出島徹, 藤川哲也, 戸谷義幸, 梅村敏. 肥満高血圧モデルKKAYマウスにおける防風通聖散の降圧効果. 第55回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 2012年6月1-3日.
- 3 Tamura K, Kanaoka T, Ohsawa M, Azushima K, Haku S, Maeda A, Dejima T, Wakui H, Ozawa M, Shigenaga A, Uneda K, Toya Y, Umemura S. Emerging concept of anti-hypertensive therapy based on ambulatory blood pressure profile and variability in chronic kidney disease. The 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection (London, UK), April 26-29, 2012.
- 4 田村功一, 涌井広道, 前田晃延, 大澤正人, 出島徹, 小豆島健護, 金岡知彦, 畝田一司, 東公一, 梅村敏. AT1受容体直接結合因子 ATRAP/Agtrapの組織局所での制御による高血圧

- 関連臓器障害の治療戦略の可能性- Angiotensin AT1R-associated protein, ATRAP/Agtrap, functions as a regulatory molecule to inhibit pathological activation of tissue AT1R signaling in hypertension. シンポジウム3 『臓器障害のメカニズムと対策：異次元への Break-throughを求めて』. The 35th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Hypertension. 名古屋, 2012年9月20-22日.
- 5 Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Dejima T, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Azuma K, Umemura S. Ang II type 1 receptor-associated protein, ATRAP/AGTRAP, functions as a selective inhibitory molecule of Ang II receptor signalling in hypertension. S04: Co-morbidities of hypertension - Cardiac dysfunction. The 24th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension: The future of Cardiovascular Protection (Sydney, Australia), Sep 30-Oct 4, 2012.
- 6 Tamura K, Kanaoka T, Ohsawa M, Azushima K, Haku S, Wakui H, Maeda A, Uneda K, Toya Y, Umemura S. Possible advantage of anti-hypertensive strategy based on ambulatory blood pressure profile and variability in hypertension and chronic kidney disease. The 24th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension: The future of Cardiovascular Protection (Sydney, Australia), Sep 30-Oct 4, 2012.
- 7 田村功一. 慢性腎臓病 (CKD) の降圧治療戦略 update: 新しいCKD診療ガイドからみた血圧管理について. ワークショップ1 CKD診療ガイド. 第42回日本腎臓学会西部学術大会. 沖縄, 2012年10月25-26日.
- 8 Tamura K, Kanaoka T, Ohsawa M, Azushima K, Maeda A, Uneda K, Dejima T, Wakui H, Haku S, Fujikawa T, Toya Y, Tokita Y, Umemura S. Improvements in ambulatory blood pressure variability translate into inhibition of cardiovascular and renal injury in hypertensive patients with chronic kidney disease. Scientific Sessions 2012 American Heart Association (Los Angeles, CA, USA), November 3-7, 2012.
- 9 小豆島健護, 田村功一, 涌井広道, 前田晃延, 金岡知彦, 大澤正人, 畝田一司, 出島 徹, 藤川哲也, 戸谷義幸, 梅村 敏. 肥満高血圧モデルKKAyマウスに対する防風通聖散の降圧機序に関する検討. 第56回日本腎臓学会学術総会. 東京, 2013年5月10-12日.
- 10 Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Dejima T, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Kobayadshi R, Haku S, Azuma K, Toya Y, Yamashita A, Umemura S. Ang II receptor-interacting molecule, ATRAP, exerts a selective inhibitory modulation on pathological activation of tissue Ang II receptor signaling in hypertension. The 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection (Milan, Italy), June 14-17, 2013.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
CKD診療ガイド2012改訂委員会.	血圧管理：成人	日本腎臓学会編	CKD診療ガイド2012	東京医学社	東京	2012	p.61-p.70

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuda M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Haku S, Tsurumi-Ikeya Y, Toya Y, Maeshima Y, Yamashita A, Umemura S.	Upstream stimulatory factors 1 and 2 mediate the transcription of angiotensin II binding and inhibitory protein.	J Biol Chem.	May 7, [Epub ahead of print]	In press	2013
Tamura K, Tsurumi-Ikeya Y, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Haku S, Azuma K, Mitsuhashi H, Tamura N, Toya Y, Tokita Y, Kokuho T, Umemura S.	Therapeutic potential of low-density lipoprotein apheresis in the management of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease.	Ther Apher Dial.	17 (2)	185-192	2013

Wakui H, Tamura K, Masuda S, Tsurumi-Ikeya Y, Fujita M, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, Matsuda M, Kitamura K, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nagahama K, Yamashita A, Umemura S.	Enhanced Ang receptor-associated protein in renal tubule suppresses Ang-dependent hypertension.	Hypertension	61 (6)	1203-1210	2013
Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Haku S, Uneda K, Masuda S, Azuma K, Shigenaga A, Koide Y, Tsurumi-Ikeya Y, Matsuda M, Toya Y, Tokita Y, Yamashita A, Umemura S.	The physiology and pathophysiology of a novel angiotensin receptor-binding protein ATRAP/Agtrap.	Curr Pharm Des.	19 (17)	3043-3048	2013
Yanagi M, Tamura K, Fujikawa T, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Azushima K, Maeda A, Kobori H, Umemura S.	The angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease.	Hypertens Res.	36 (3)	262-269	2013
Kanaoka T, Tamura K, Ohsawa M, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Azushima K, Haku S, Mitsuhashi H, Yanagi M, Oshikawa J, Uneda K, Aoki K, Fujikawa T, Toya Y, Uchino K, Umemura S.	Effects of aliskiren-based therapy on ambulatory blood pressure profile, central hemodynamics, and arterial stiffness in nondiabetic mild to moderate hypertensive patients.	J Clin Hypertens (Greenwich).	14 (8)	522-529	2012

<p>Kanaoka T, Tamura K, Ohsawa M, Yanagi M, Haku S, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Azushima K, Mitsubishi H, Okano Y, Fujikawa T, Toya Y, Mizushima S, Tochikubo O, Umemura S.</p>	<p>Relationship of ambulatory blood pressure and the heart rate profile with renal function parameters in hypertensive patients with chronic kidney disease.</p>	<p>Clin Exp Hypertens.</p>	<p>34 (4)</p>	<p>264-269</p>	<p>2012</p>
<p>Maeda A, Tamura K, Kanaoka T, Ohsawa M, Haku S, Azushima K, Dejima T, Wakui H, Yanagi M, Okano Y, Fujikawa T, Toya Y, Mizushima S, Tochikubo O, Umemura S.</p>	<p>Combination therapy of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker exerts pleiotropic therapeutic effects in addition to blood pressure lowering: amlodipine and candesartan trial in Yokohama (ACTY).</p>	<p>Clin Exp Hypertens.</p>	<p>34 (4)</p>	<p>249-257</p>	<p>2012</p>



日本腎臓学会編

CKD診療ガイド 2012

Clinical Practice Guidebook for Diagnosis
and Treatment of Chronic Kidney Disease
2012

東京医学社

CKD 診療ガイド 2012 刊行にあたって

2002年に米国腎臓財団(NKF)が慢性腎臓病(CKD)の概念を提唱してから、本年でちょうど10年を迎えます。日本腎臓学会は社会に開かれた腎臓学会を目指しており、重点課題としてCKD対策に取り組んでまいりました。

まず、日本人に適合した糸球体濾過量(GFR)推算式の作成により、わが国のCKD患者さんが1,330万人に達していることを明らかにしました。成人の8人に1人がCKDであり、CKDは21世紀に出現した新たな国民病です。このように多くのCKD患者さんの診療は腎臓専門医のみではできません。かかりつけ医との病診連携が必要となります。そこで、かかりつけ医を対象とした「CKD診療ガイド」を2007年に作成し、2009年に改訂いたしました。

CKDという概念はわかりやすくをモットーに提唱され、わが国のみならず世界に瞬く間に広がりました。その後、日本腎臓学会からも参加させていただきましたが、KDIGOを中心に詳細な検証が進みました。同じCKDでも原疾患により大きく予後が異なることが明らかになり、まず原疾患を記載することとなりました。次に、アルブミン尿・蛋白尿はGFRとは独立したCKDの進行因子であることが明らかにされており、CKDの重症度分類として推算eGFR(eGFR)のみならず、アルブミン尿(蛋白尿)の程度を併記するようになりました。

腎機能の評価法も今回改訂しました。これまでは血清クレアチニン値のみからGFR推算式を作成しておりましたが、今回はシスタチンC値を用いたGFR推算式も利用できるようにしております。わが国は高齢化社会であり、年齢を加味した、かかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準が求められていましたが、腎機能の安定した70歳以上ではeGFR 40 mL/分/1.73 m²未満を紹介基準としました。

また食事療法や降圧療法に関する改訂にあたっては、日本糖尿病学会、日本高血圧学会などの先生方、また小児腎臓病学会や日本薬剤師会など多くの関連の学会にもお世話になり、厚くお礼を申し上げます。週末を返上して本ガイドの作成にあたっていただいた今井圓裕委員長をはじめCKD診療ガイド改定委員会の先生方に深謝いたします。

CKD対策が次第に実を結び、新たに透析を開始される末期腎不全の患者さんの増加に最近やっと歯止めがかかりました。しかし、さらにCKD診療の向上を図る必要があります。本ガイドにより、腎臓専門医とかかりつけ医の病診連携がさらに深まり、CKD患者さんのために役立つことを祈念します。

日本腎臓学会理事長
榎野 博史

CKD 診療ガイド 2012 の発行に寄せて

CKD という概念が腎臓病診療に導入されて 10 年が経過した。原疾患を問わず、慢性に経過する腎臓病を包括し、重症度を腎機能のみで規定する CKD は広く医学会に受け入れられ、腎臓病診療の標準化に大いに寄与したと思われる。この CKD 診療の妥当性を再評価する作業が KDIGO で 2009 年から行われ、150 万人のデータをメタ解析した結果、GFR ステージ 3 (GFR 30~59 mL/分/1.73 m²) を GFR 45 mL/分/1.73 m² で分化すること、および尿アルブミン量をすべてのステージで評価することで、より重症度を正確に分けることができることが示された。また、CKD のリスクは原疾患で異なることもわかった。これらの結果から、2012 年より KDIGO の CKD の重症度分類は原疾患 (cause : C), GFR (G), 尿アルブミン値 (A) の CGA 分類で記載することが決まった。

このようなグローバルな動きに対応し、KDIGO の新しい重症度分類をわが国の CKD 診療にいかにか活かすかという命題は、新しく変わる CKD 診療のポイントを CKD 診療ガイド 2012 として公式に日本腎臓学会から出版することで果たすことができたと確信している。本診療ガイドは、KDIGO の Board of Director として、2012 年に出版される AKI, Glomerulonephritis, Anemia, Blood Pressure および Definition, Classification, and Stratification of CKD の 5 つのガイドライン作成に関与した委員長 今井圓裕を含む日本腎臓学会の代表者と、日本高血圧学会、日本糖尿病学会、日本小児腎臓病学会の代表者によって作成された。本診療ガイドは、現在作成されている CKD 診療ガイドライン 2013 と齟齬がないように、木村健二郎委員長およびガイドライン作成委員により最新の論文レビューのうえで確認いただいた。本診療ガイドでは、治療目標は可能な限り具体的に数値化し、ステートメントとして簡潔に記述した。本診療ガイドの内容は KDIGO のガイドラインの内容と一致することを目指したが、わが国での診療行為やエビデンスに基づいてわが国独自のステートメントとして記載した部分も多い。これらは委員の先生方との議論に基づいて形成されたコンセンサスである。また、査読者からのコメントおよびパブリックコメントを得て、十分検討して、修正し、完成した。CKD 診療ガイド 2012 の作成の過程に携わっていただいた多くの先生方に深謝する。

本診療ガイドは、わが国の保険診療を考慮して記載されている。かかりつけ医が CKD 患者の診療に使用することで CKD 診療の標準化と末期腎不全への進展阻止、心血管病の予防につながる要点が記載されている。十分に活用いただくことで、1,300 万人という、まさに国民病である CKD 対策に役立てていただきたい。

日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会委員長
CKD 診療ガイド改訂委員会委員長
今井 圓裕

CKD 診療ガイド 2012 改訂委員会委員一覧

委員長

今井 圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

委員

井関 邦敏 琉球大学血液浄化療法部
 新田 孝作 東京女子医科大学病院第四内科
 深川 雅史 東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科
 安田 宜成 名古屋大学大学院医学系研究科 CKD 地域連携システム講座
 山縣 邦弘 筑波大学医学医療系腎臓内科学
 横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学

学術委員会

秋葉 隆 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化療法科
 古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学

CKD 診療ガイドライン改訂委員会

田村 功一 横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科学
 和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

慢性腎臓病対策委員会

今田 恒夫 山形大学医学部循環・呼吸・腎臓内科学分野
 藤元 昭一 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部
 堀尾 勝 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座
 守山 敏樹 大阪大学保健センター／大阪大学医学部附属病院腎臓内科

日本糖尿病学会

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科分野

日本高血圧学会

伊藤 貞嘉 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野

日本小児腎臓病学会

上村 治 あいち小児保健医療総合センター腎臓科
 濱崎 祐子 東邦大学医療センター大森病院小児腎臓学講座
 松山 健 公立福生病院小児科

オブザーバー

木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
 堀江 重郎 帝京大学医学部泌尿器科

査読委員

秋澤 忠男 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
 荒井 純子 東京女子医科大学第四内科
 五十嵐 隆 国立成育医療研究センター
 猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学
 稲葉 雅章 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

査読委員

井上 徹	総合病院東香里病院内科
今井 裕一	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
内田 啓子	東京女子医科大学第四内科
宇津 貴	滋賀医科大学糖尿病・腎臓・神経内科
梅村 敏	横浜市立大学大学院医学研究科病態制御内科学
大野 岩男	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
岡田 浩一	埼玉医科大学腎臓内科
奥田 誠也	久留米大学医学部腎臓内科
小原まみ子	亀田総合病院腎臓高血圧内科
香美 祥二	徳島大学大学院小児医学分野
片淵 律子	国立病院機構福岡東医療センター腎臓内科
衣笠えり子	昭和大学横浜市北部病院内科
木村 秀樹	福井大学医学部腎臓病態内科学・検査医学
清原 裕	九州大学大学院医学研究院環境医学分野
草野 英二	自治医科大学腎臓内科
斎藤 知栄	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
佐藤 博	東北大学薬学研究科臨床薬学分野
重松 隆	和歌山県立医科大学腎臓内科
柴垣 有吾	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
島本 和明	札幌医科大学学長
下澤 達雄	東京大学医学部附属病院検査部
鈴木 大輔	東海大学医学部腎内分泌代謝内科
鈴木 芳樹	新潟大学保健管理センター
竹本 文美	自治医科大学腎臓内科
塚本 雄介	板橋中央総合病院腎臓内科
椿原 美治	大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学寄付講座
富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科
中村 敏子	国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科
長谷川みどり	藤田保健衛生大学腎内科
平田 純生	熊本大学薬学部臨床薬理学
平和 伸仁	横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部／腎臓・高血圧内科
細谷 龍男	東京慈恵会医科大学附属病院腎臓・高血圧内科
松尾 清一	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学
武曾 恵理	田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
森 典子	静岡県立総合病院腎臓内科
安田 隆	聖マリアンナ医科大学病院腎臓・高血圧内科
湯村 和子	国際医療福祉大学・予防医学センター・腎臓内科
吉田 篤博	名古屋市立大学大学院医学研究科人工透析部
渡辺 毅	福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学

目次

CKD 診療ガイド 2012 刊行にあたって	横野博史	ii
CKD 診療ガイド 2012 の発行に寄せて	今井圓裕	iii
CKD 診療ガイド 2012 改訂委員会委員一覧		iv
CKD 患者診療のエッセンス 2012		viii
小児 CKD 患者診療のエッセンス 2012		x
主要略語一覧表		xii
1 CKD の定義, 診断, 重症度分類		1
コラム① 蛋白尿と血尿		3
コラム② CKD の重症度分類変更の背景		4
2 CKD の重要性		5
3 CKD の疫学		8
コラム③ 年齢別の CKD 患者の頻度		11
4 CKD と CVD (心血管疾患): 心腎連関		12
コラム④ アルブミン尿はなぜ CVD リスクとなるか		14
5 生活習慣とメタボリックシンドローム		15
6-1 腎機能の評価法: 成人		18
コラム⑤ Cockcroft-Gault 式, CKD-EPI 式		21
6-2 腎機能の評価法: 小児		22
7 尿所見の評価法		25
コラム⑥ 試験紙法による蛋白尿と血尿の評価		26
コラム⑦ なぜ尿蛋白が出るのか?		27
コラム⑧ 微量アルブミン尿の意義の再発見		28
8-1 成人・高齢者 CKD へのアプローチ		29
8-2 小児 CKD へのアプローチ		36
9 CKD 患者を専門医に紹介するタイミング		40
コラム⑨ CKD ステージ G3 の eGFR による紹介基準の考え方		43
10-1 CKD のフォローアップ: 成人		44
10-2 CKD のフォローアップ: 小児		47