

別記様式第 6 号（第 16 条第 3 項，第 25 条第 3 項関係）

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	高橋 輝
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Relationships of hyperchloremia with hypertension and proteinuria in patients with chronic kidney disease (慢性腎臓病患者における高クロール血症と高血圧および蛋白尿の関係)			
論文審査担当者			
主 査	教授	東 幸仁	印
審査委員	教授	日向 信之	
審査委員	准教授	石田 万里	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>腎臓は、塩分と水分のバランスの維持に関わる血圧と尿蛋白のコントロールにおいて重要な役割を担っている。塩分制限が血圧と尿蛋白を低下させることはよく知られているが、塩分制限によってそれぞれが低下する詳細な機序は明らかになっていない。慢性腎臓病 (CKD) 患者における高血圧，蛋白尿，および動脈硬化に対するナトリウム制限の有益性を示す報告がある。一方で，血圧および尿蛋白の調節におけるクロールの役割を示す報告もあり，クロールがナトリウムよりもさらに重要である可能性が示唆されている。そこで，CKD 患者において高クロール血症が高血圧や蛋白尿と関連しているかどうかを調べ，CKD 治療に伴う血清クロール濃度の低下と高血圧や蛋白尿の改善との関係を明らかにすることを目的として本研究を行なった。</p> <p>2011 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までに広島大学病院腎臓内科において，高クロール血症，中等度蛋白尿，腎機能障害，高血圧を有する新規または紹介患者を対象とし，代謝性アシドーシスの治療薬を服用している患者や初診時に透析歴のある患者を除外した。CKD 治療期間中に腎代替療法を必要とした患者や腎炎に対する副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を開始または調整された患者をさらに除外した。最終的に 51 名の患者を対象に，約 1 ヶ月間の標準的 CKD 治療前後で比較した後ろ向き研究を実施した。</p> <p>51 名のうち，男性 27 名，女性 24 名で，年齢の中央値は 70 (58-78) 歳であった。初診時の血清クロール濃度は 107 (106-109) mEq/L であり，収縮期および拡張期血圧の中央値はそれぞれ 140 (134-150) mmHg, 70 (60-76) mmHg であった。尿蛋白の中央値は 0.83 (0.43-1.87) g/gCr であった。多変量解析において，血清クロール濃度は収縮期血圧および尿蛋白と独立して相関していた (それぞれ $P=0.022$, $P=0.033$)。1 ヶ月の CKD 治療後，ナトリウムとクロールの血清濃度，収縮期血圧，尿蛋白は，それぞれ 141 (139-142) から 139 (138-141) mEq/L, 107 (106-109) から 105 (103-108) mEq/L, 140 (134-150) から 124 (120-144) mmHg, 0.83 (0.43-1.87) から 0.76 (0.28-1.28) g/gCr に有意に減少していた (それぞれ $P<0.001$)。1 ヶ月間の収縮期血圧の変化量は，血清クロール濃度の変化量と相関があったが ($P=0.012$)，血清ナトリウム濃度の変化とは相関がなかった。多変量解析の結果，収縮期血圧の変化量は血清クロール濃度の変化量と独立して関連していた ($P=0.029$)。</p> <p>本論文は，臨床的に高クロール血症が収縮期血圧ならびに尿蛋白と相関し，血清ナトリウム濃度とは無関係に血清クロール濃度が低下することで収縮期血圧が低下することが示された初めての報告である。高クロール血症では，過剰なクロールが緻密斑に供給されると尿細管-糸球体フィードバック機構により輸入細動脈収縮，腎血流量ならびに糸球体濾過量の減少が引き起こされ，結果として全身の動脈血管血圧の上昇をもたらすとされている。</p> <p>本論文において観察期間内に血清クロール濃度が低下した理由は明らかではないが，適切な水分摂取が重要と考えた。適切な水分摂取による脱水の改善は，尿中クロール濃度の低下を誘導し，ヘンレループの太い上行脚，遠位尿細管，もしくは集合管に存在するトラン</p>			

スポンター/交換輸送体の一つ以上のダウンレギュレーションを介してクロール再吸収の抑制につながり、血清クロール濃度が低下すると考えた。

以上の結果から、本論文は **CKD** 患者において、高クロール血症が高血圧ならびに蛋白尿の独立した予測因子であることを解明した重要な結果であり、高く評価される。

よって、審査委員会委員全員は、本論文が高橋輝氏に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。