

# オーダーメイドな減塩目標値設定を目指して（続編） /55名の夜間尿塩分タイプの1年後再現性と臨床的意義

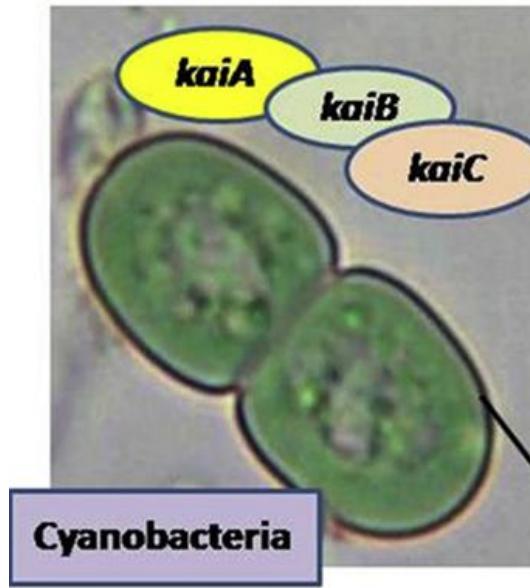
○清水秀和、四釜久美子、高橋海人、畠中みどり、松崎将哉、三崎知恵子  
木古内町国民健康保険病院

# 第78回道南医学会 利益相反の開示

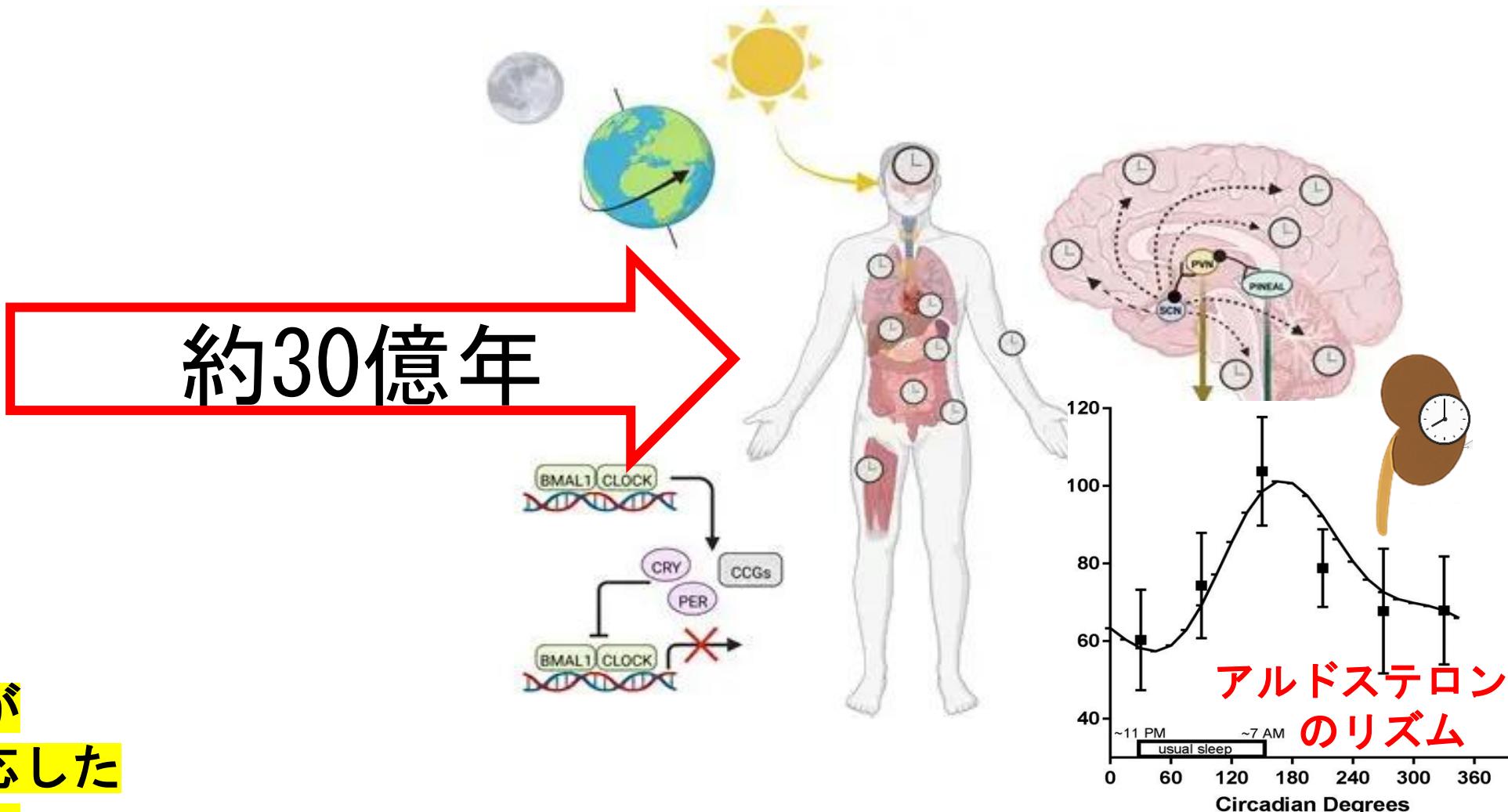
筆頭発表者:木古内町国民健康保険病院 内科 清水秀和

私は今回の演題に関連して、  
開示すべき利益相反はありません。

# 背景①：体内時計（睡眠リズム、概日リズム）の進化

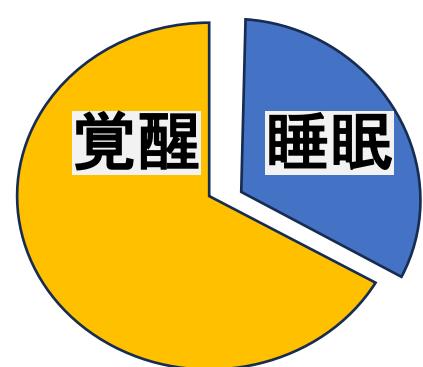


シアノバクテリアが  
昼夜サイクルに適応した  
遺伝子機構を獲得。  
→夜はエネルギー節約



参考 : Evolution of circadian rhythms: from bacteria to human

# 背景②-1 人生の1/3は眠っている！



睡眠障害



体内時計の乱れ

“眠っている時間（体内時計）を無視した研究では、本質を見落とすのではないか？”

睡眠は体内時計の中核  
夜間高血圧や腎機能低下と深く関与  
夜間の血圧-塩分/交感神経の概日リズムの解明が重要



腎臓も時計乱れ

参考 : Sleep and hypertension - up to date 2024  
Naoko Tomitani, Satoshi Hoshide & Kazuomi Kario  
Hypertension Research volume 47, pages3356-3362 (2024)



脳・心イベント

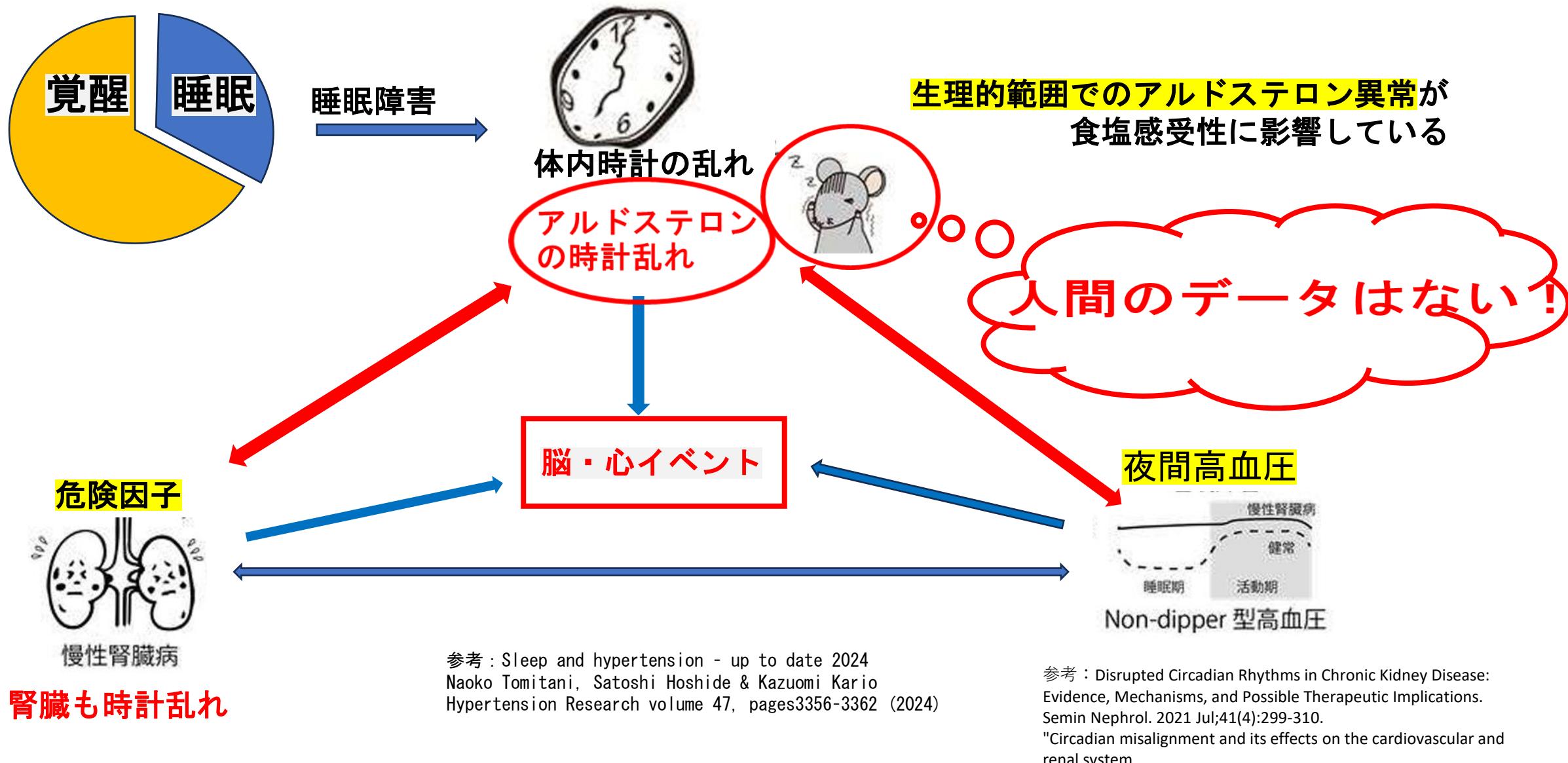
夜間高血圧（睡眠中の血圧異常）



Non-dipper型高血圧

参考 : Disrupted Circadian Rhythms in Chronic Kidney Disease: Evidence, Mechanisms, and Possible Therapeutic Implications. Semin Nephrol. 2021 Jul;41(4):299-310. "Circadian misalignment and its effects on the cardiovascular and renal system"

## 背景②-2 アルドステロンと時計（人のデータはない）



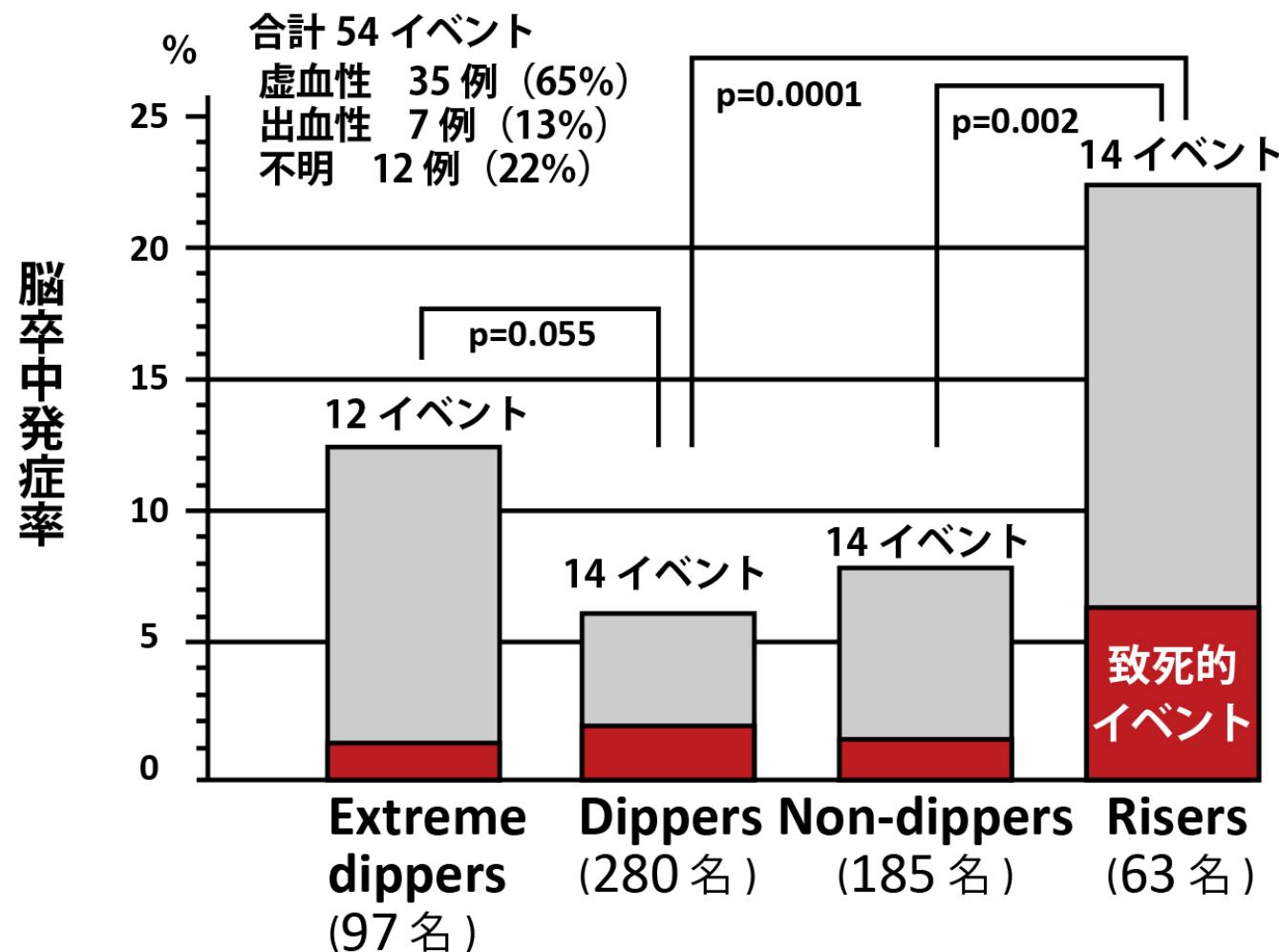
# 背景③睡眠中の血圧変化 (△血圧) でリスクが見える

- ①Riser : 脳心血管事故 ↑
- ②Non-dipper : 夜間高血圧
- ③Dipper : 正常
- ④Extreme-dipper : 認知症 ↑

→ 型で、危険性も対策も違う！

夜間血圧のサブタイプ（△血圧）は  
ガイドライン未整備  
←睡眠中BP測定が困難

■本研究の位置づけ：  
「夜間血圧下降サブタイプを 尿検査だけで推定し、  
個別的な栄養指導・医療に資する。」



夜間血圧下降サブタイプ = △血圧  
原著の図にオムロン社が色付けした図

# 既報告①睡眠中変化率（△尿塩）で塩分-血圧関係がよく見える

—視点を絶対値から△変化率へ—

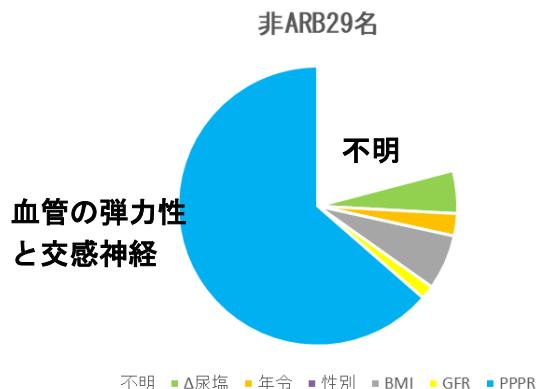


降圧剤なし

外来29名

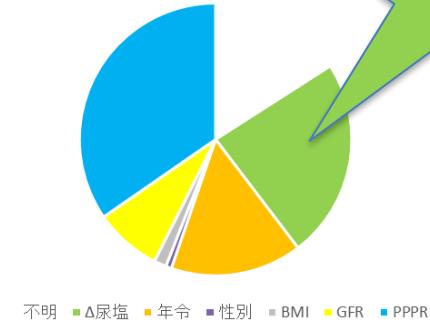
(寄与率解析)

視点を絶対量から



△夜間変化率へ

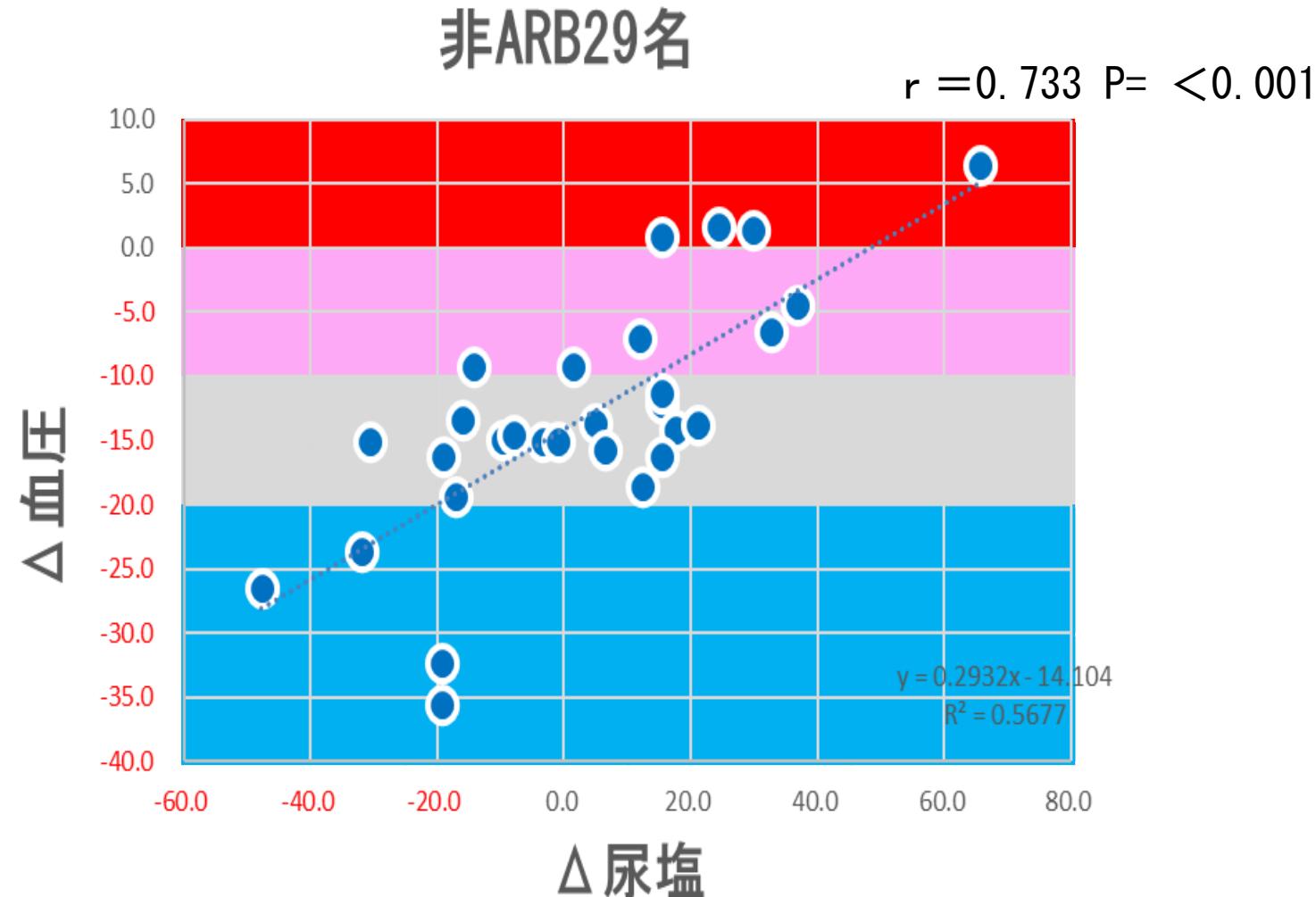
塩分



既報告②

## △尿塩と△血圧の散布図

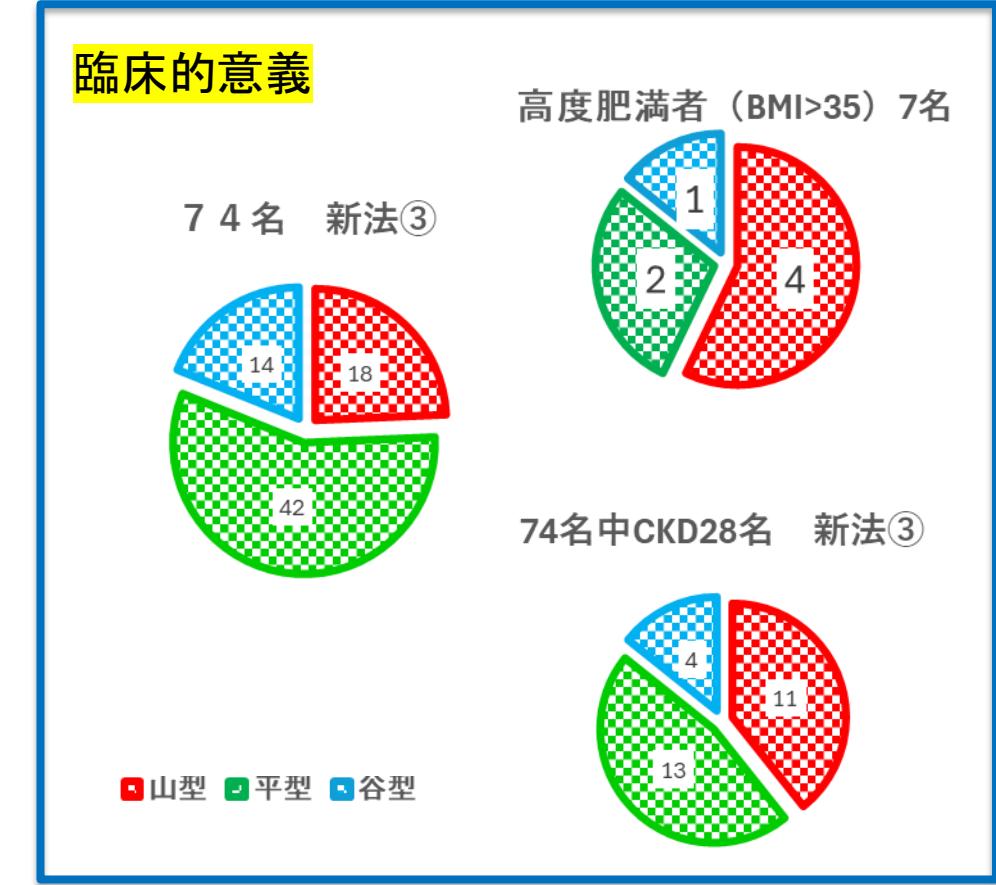
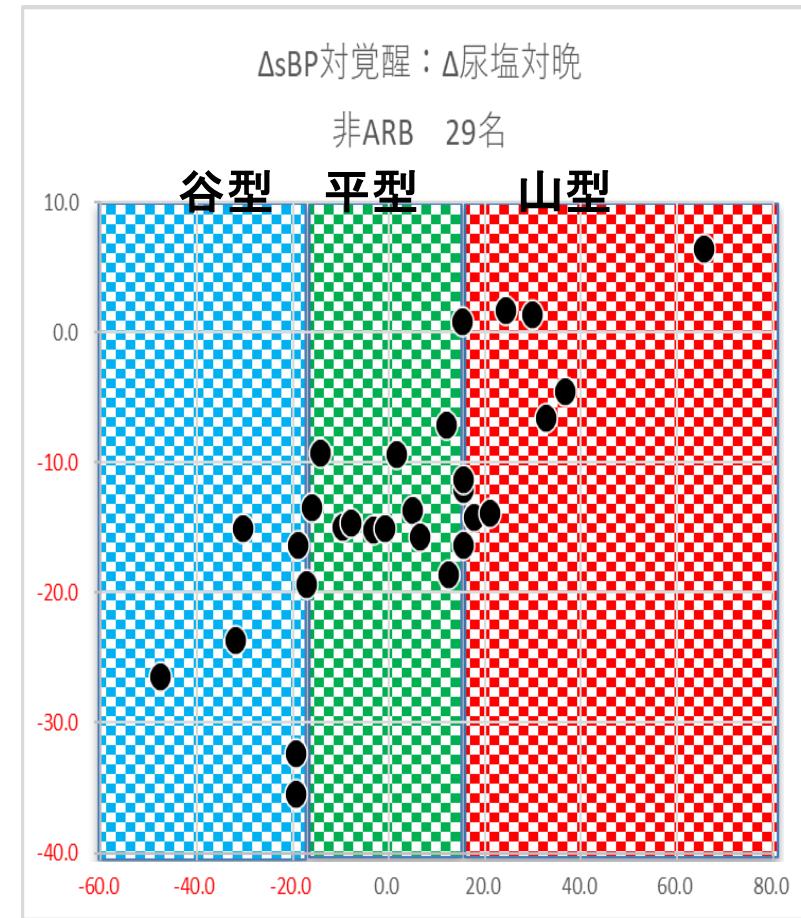
夜間の尿塩と血圧の関連は非ARB群で明瞭



# 既報告③

# △尿塩と△血圧の関係と臨床的意義

— 夜間排泄リズムの乱れが肥満・CKDと関連 —



結果: 尿塩分型は肥満やCKDと関連し、山型が多い(山型=夜間に排泄、高リスク)

# 【方法ー①】

## 主研究

108名



患者宅 就寝時、夜間睡眠中、起床時×7日間

就寝時  
座位  
血圧測定

夜間睡眠中  
血圧自動測定

起床時  
座位  
血圧測定



## △夜間血圧サブタイプ

睡眠中の血圧変化率

1 Riser
2-Nondipper
3 Dipper
4 Extreme

>0%

10~0%

-20~10%

<-20%

対象者：主研究としてWISDOM研究（自治医科大学主催；手首血圧計で測定した夜間血圧と心血管予後に関する研究）に参加した当院の患者108名。

睡眠の前・中（2時、3時、4時、就寝後4時間半後）・後に血圧測定をし、夜間血圧サブタイプを求めた。

血圧が変化率なら  
尿塩も変化率で見るべき  
ではないか？

# 【方法一②】 塩分摂取量の測定 & △夜間尿塩分

## 副研究 (当院独自)

- ・旧法：3回採尿  
就寝時、起床時、午前  
×5日間

方法の簡便化

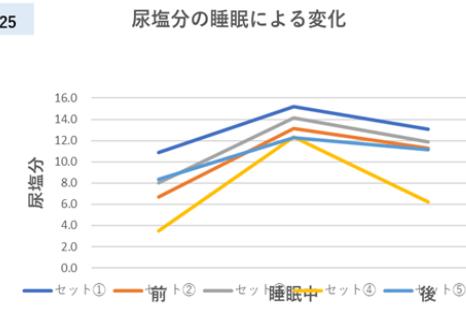
- ・新法：2回採尿  
就寝時、起床時、  
×3日間

- ・スポット尿法  
(絶対値、田中法)

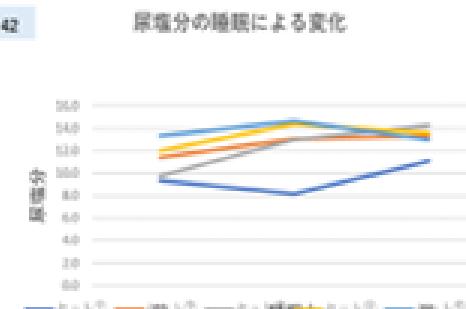
- ・Na/Cre測定、  
尿塩分型に分類  
(変化率)

## 夜間尿塩分排泄型

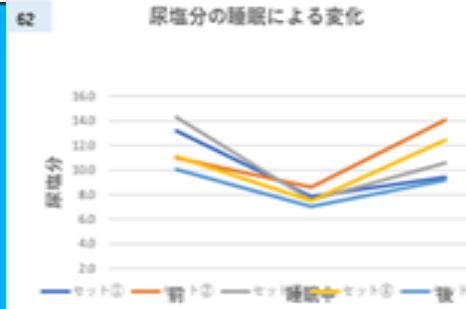
山型



平型



谷型

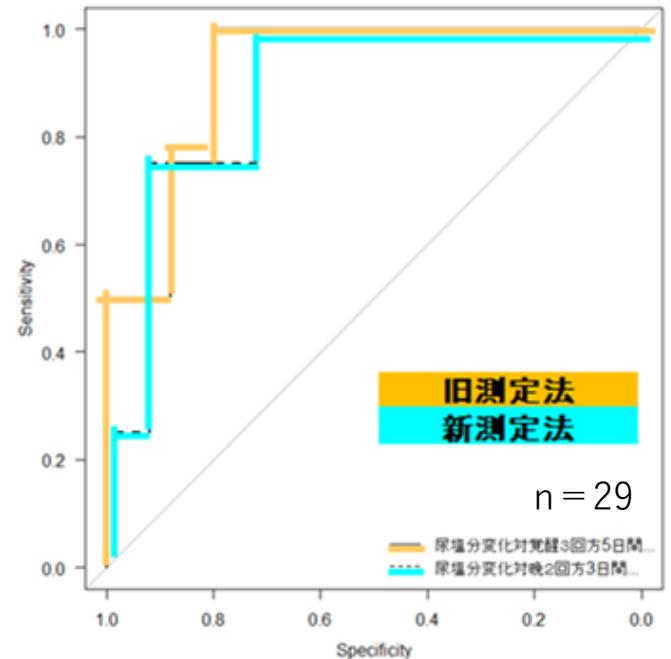


\* 今回は2年連続して3セット以上 55名に限定して解析

# △尿塩分によるRiserとExtremeの予測能

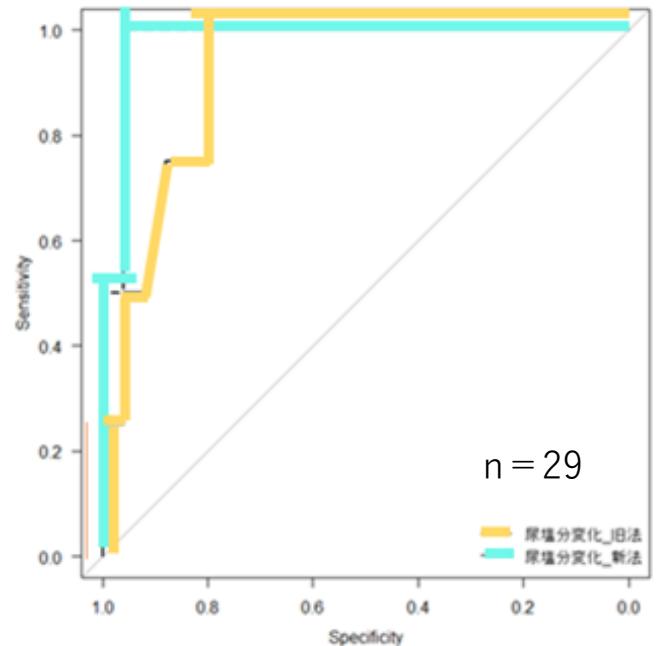
## Riser 予測

AUC=0.92 (旧)  
⇒ 0.89 (新)



## Extreme 予測

AUC=0.915 (旧)  
⇒ 0.98 (新) 改善あり



測定法	採尿条件	Extreme予測 カットオフ値/AUC	Riser予測 カットオフ値/AUC
旧法② (62回本学会in新潟)	3回採尿・5日間	-8.3以下/0.92	+8.3以上/0.92
新法③ (本研究・ROC曲線より)	2回採尿・3日間	-19.4以下/0.98	+15.3以上/0.89

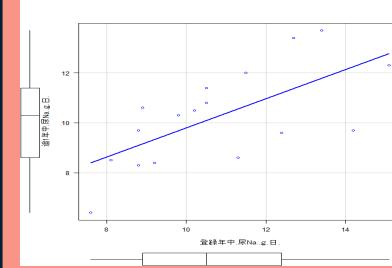
結論：簡便化した「3日×2回法」でも、5日法と同等の判別精度（AUC）を維持した。  
特にExtreme型ではAUCが0.915→0.98へ上昇し、予測能が改善した。

今年の報告はここから

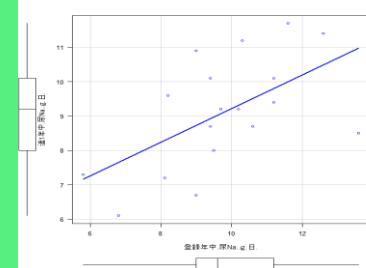
# 1年間の塩分摂取状況の変化：尿塩分型による相関の違い ( $\rho$ )

絶対量\_尿塩分：登録年 vs 1年後の相関

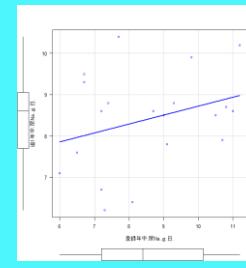
山型17名0.672\*\*



平型18名0.546\*

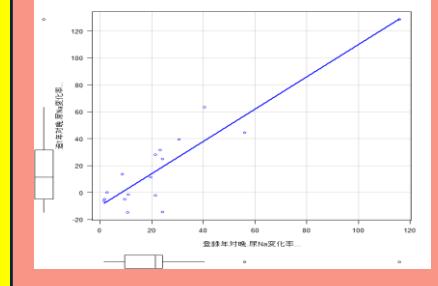


谷型20名0.266 (n.s)

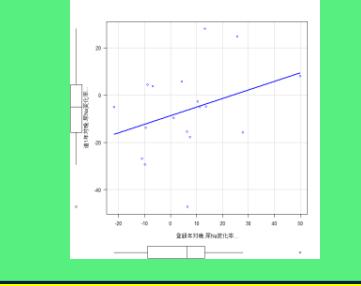


変化率\_尿塩分：登録年 vs 1年後の相関

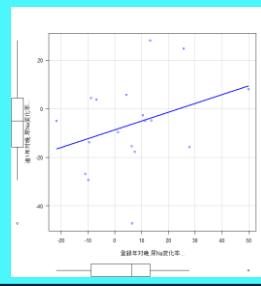
山型17名0.719\*\*



平型18名0.385 (n.ns)



谷型20名0.226 (n.s)



尿型

人数

絶対量

変化量

山型

17

0.672\*\*

0.719\*\*

固定化/長期負荷の刻印（後天的体質化）

平型

18

0.546\*

0.385

可塑性/生活変化にある程度追従

谷型

20

0.266

0.226

生理的調節/ホメオスタシス反映

解釈

まとめ；山型は、長期の生活負荷が刻み込まれた“後天的体質化”を示唆→個別減塩指導の重要対象

# 尿型の1年後再現率 (非ARB20名)

新法 (2回採尿3日間) により分類

## 非ARB20名

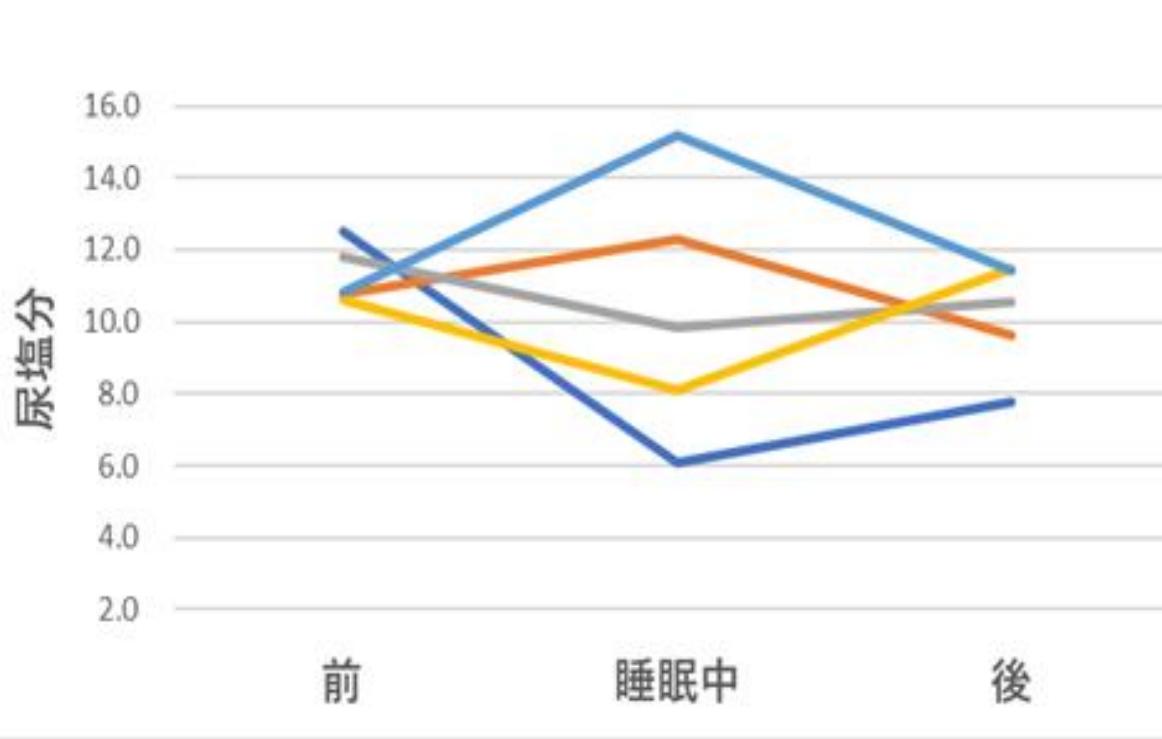
	登録年(名)	1年後に同じ型(名)	再現率 (%)
山型	2	2	100
平型	13	11	85
谷型	5	3	60
合計	20	16	80

「日々の変動は大きくても  
平均すると平型になる」

登録年尿型 新法③ 追跡年尿型 新法③

1	1	1
1	1	1
2	2	1
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	2	2
2	3	3
3	2	2
3	2	2
3	3	3
3	3	3
3	3	3

# 平型の典型例：

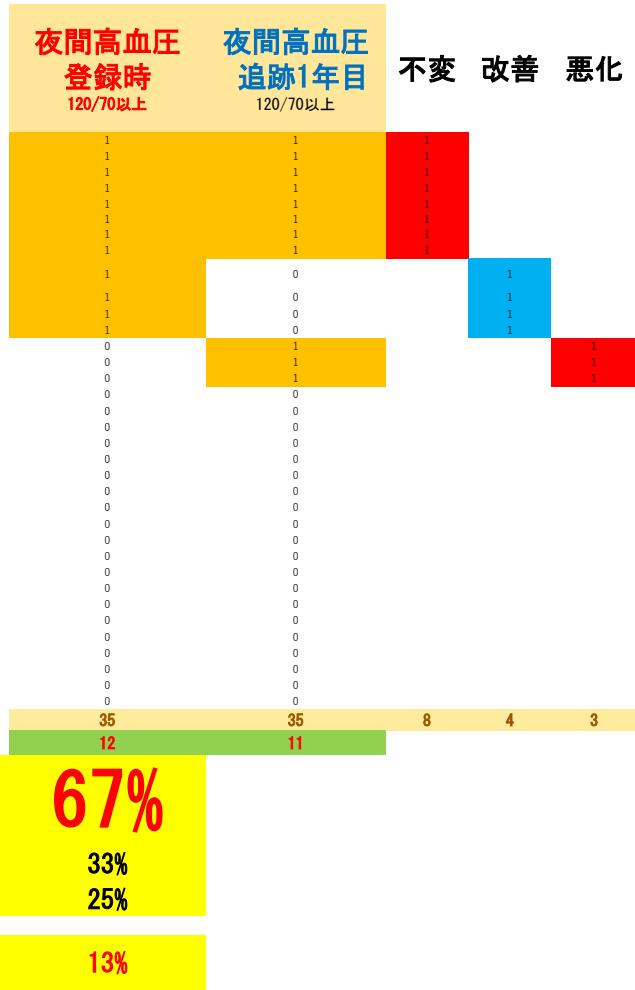


山型↔谷型、型が毎日変わる  
期間平均すると平型

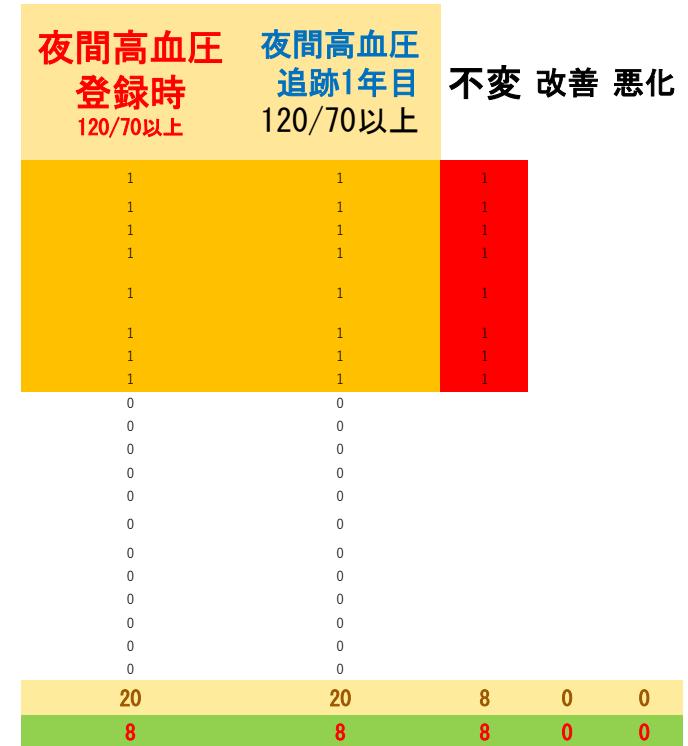
結論：平型は山、平、谷と変化して塩分変化に適応している

夜間高血圧の再現率(1年後):ARB群67% vs 非ARB群100%  
—ARB群では改善傾向あり／非ARB群では持続傾向が明確—

# ARB35名の 夜間高血圧



## 非ARB20名の 夜間高血圧



- = 夜間高血圧あり  
(登録・追跡時)
- = 夜間高血圧持続 (不变)
- = 改善
- (右列) = 悪化

# 夜間血圧型の 1 年後再現率 非ARB群20名

再現率は高いが、Non-dipperに  
下げるべく、改善が期待できる

	登録年	追跡 1 年目も同型	再現率
Riser	3	0	0%
Non-dipper	2	0	0%
Dopper	12	9	75%
Extreme-dipper	3	2	67%
合計	20	11	55%

症例数が少なく、  
解釈には注意が必要

	登録年	追跡 1 年目も同型	再現率
Riser & Non-dipper	5	4	80%
Dopper	12	9	75%
Extreme-dipper	3	2	67%
合計	20	15	75%

登録時 sBPサブタイプ 対覚醒	追跡時 sBPサブタイプ 対覚醒
1	2
1	2
1	2
2	1
2	3
3	3
3	3
3	3
3	3
3	3
3	3
3	3
3	3
3	3
3	3
3	3
3	4
3	4
3	4
3	4
4	3
4	4
4	4

Riser ⇔ Non-dipperは相互遷移群：統合再現率67%から非ARB限定で80%に上昇

# 昨年の症例報告の1年後：依然と変わらず！

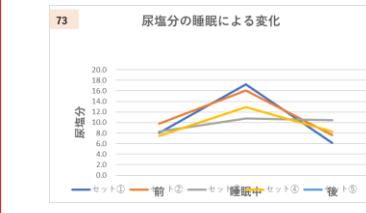
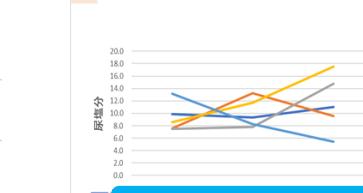
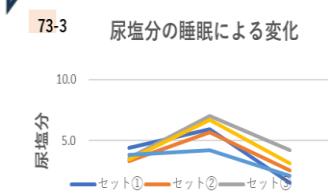
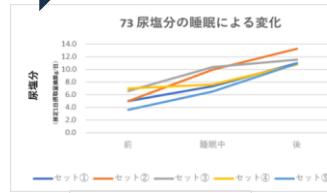
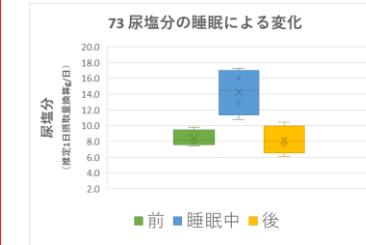
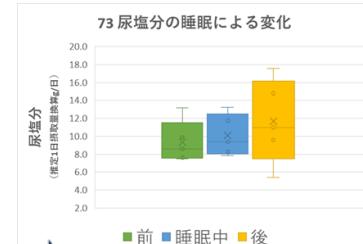
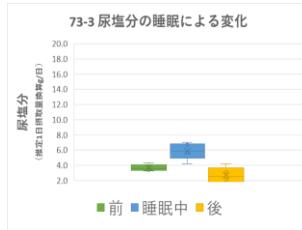
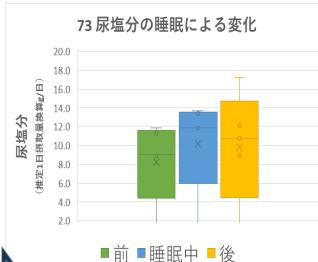
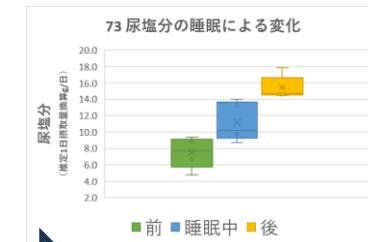
## 31年間の介護ストレスの場合、尿塩分排泄型に及ぼす影響

31年間子供の医療的介護で夜間は2時間毎喀痰吸引する生活。

2024年4月  
介護終了

BMI=29<35  
GFR=69>60

型判定基準5%



2023年12月 食塩平均 11.4  
階段上昇型  
階段上昇型  
階段上昇型  
階段上昇型  
階段上昇型

2023/12 8ヶ月後  
連日の階段型

2024年3月  
山型5%規準  
山型5%規準  
平型  
山型5%規準

2024年7月  
山型5%規準  
山型5%規準  
山型5%規準  
山型5%規準

2024年11月  
やっと正常な谷型  
谷型5%規準  
山型5%規準  
平型  
階段上昇型  
下降型

2024/3 11か月後  
山型+階段型

2024/7 15か月後 2024/11 19か月後

4時間以内の睡眠  
容易に階段型に戻る

29か月後

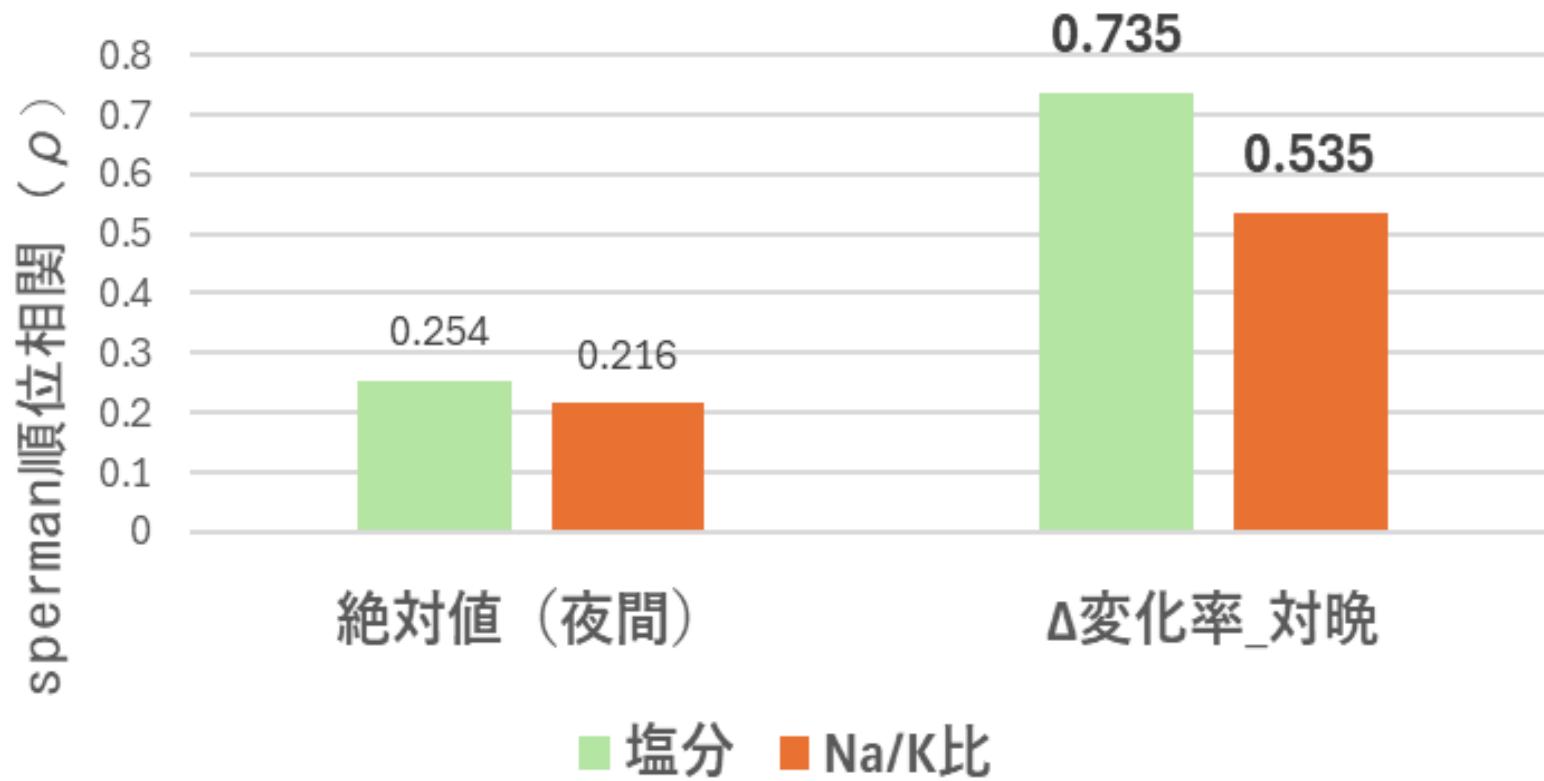
食塩平均 10.8

山型  
山型  
平型  
山型

# sBPとN/K比の相関

## sBP (対晩) との相関 (塩分 : Na/K)

非ARB29名

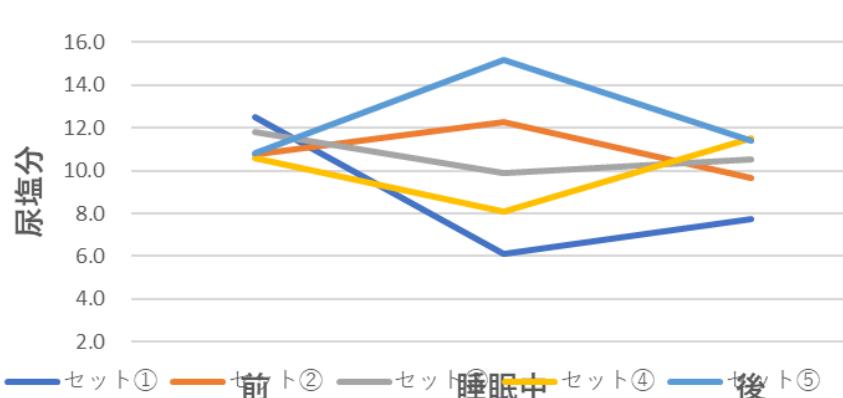


結果 : Na/K比とsBPとの相関は変化率でのみ認められる。塩分よりやや弱い。

# Na/K比は、“体のリズム”を可視化する点で有用

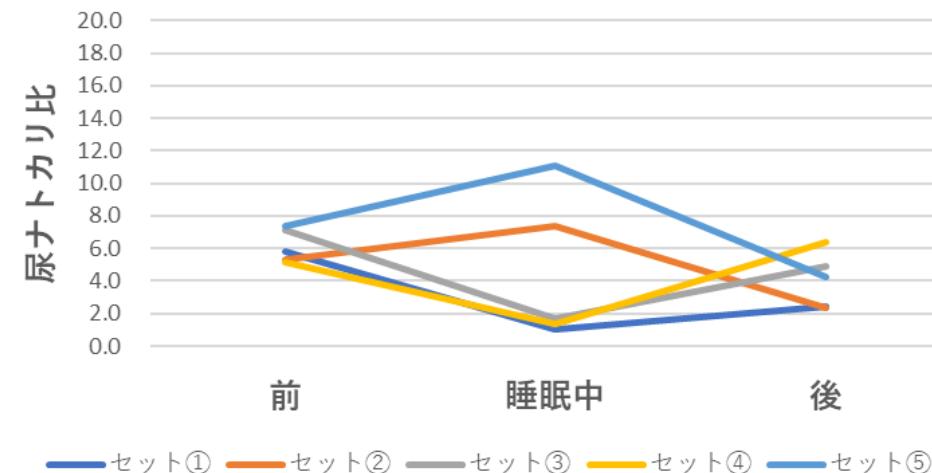
86

尿塩分の睡眠による変化



86

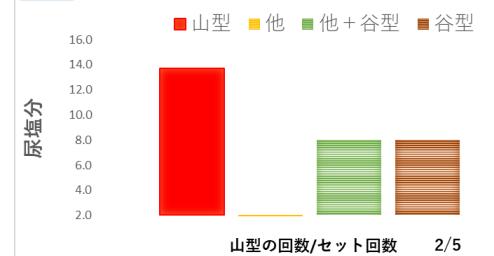
尿ナトカリ比の睡眠による変化



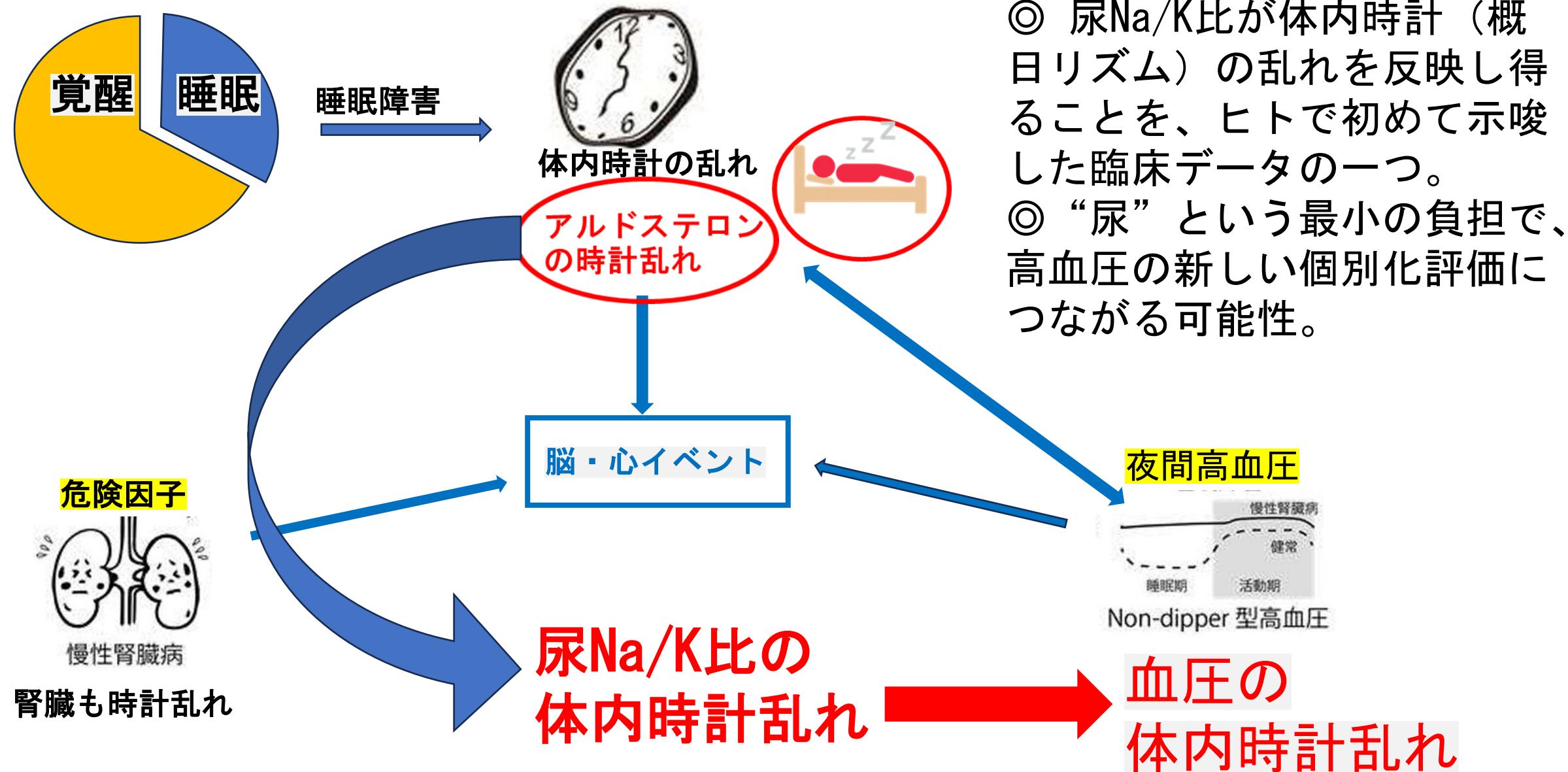
Na/K比はBPとの相関は塩分より弱いが、睡眠中の立ち上がりなど“体のリズム”を可視化する点で非常に有用で、質的評価に適している

86

排泄型別の尿塩分



# 今後の方針性（新しい世界観？）



# 結語

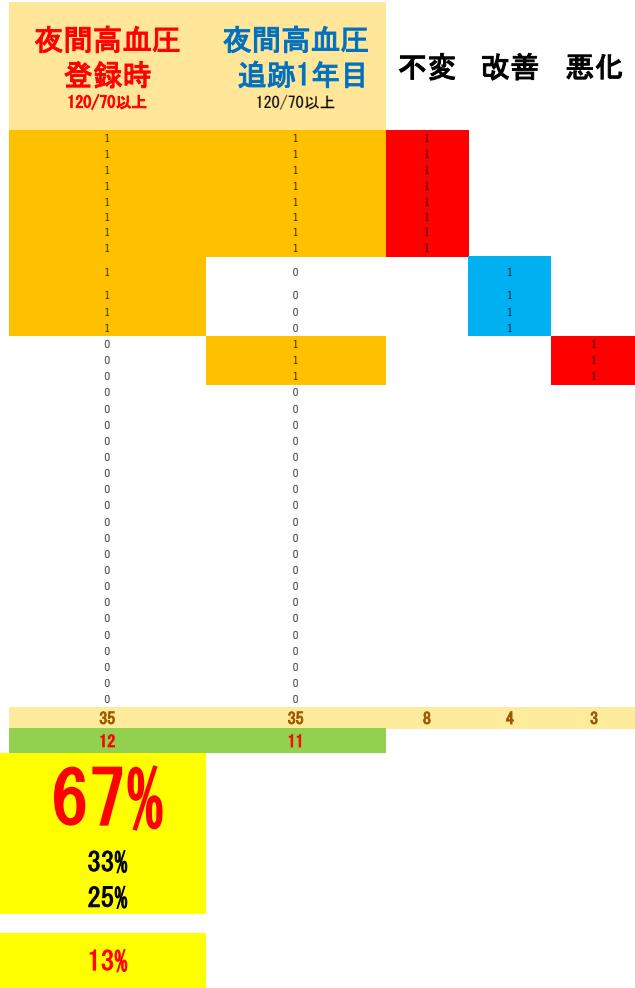
- 尿型、特に山型の1年後再現性は高く、身体に固定化されている。
- 尿という最小の負担で体内時計の乱れを推測する”新しい高血圧研究の方向性として期待される。（日本でほぼ最初の臨床データ）。

\*ご清聴ありがとうございました。  
本研究について情報交換をご希望の方は  
: [kikonaiwisdom4@gmail.com](mailto:kikonaiwisdom4@gmail.com)

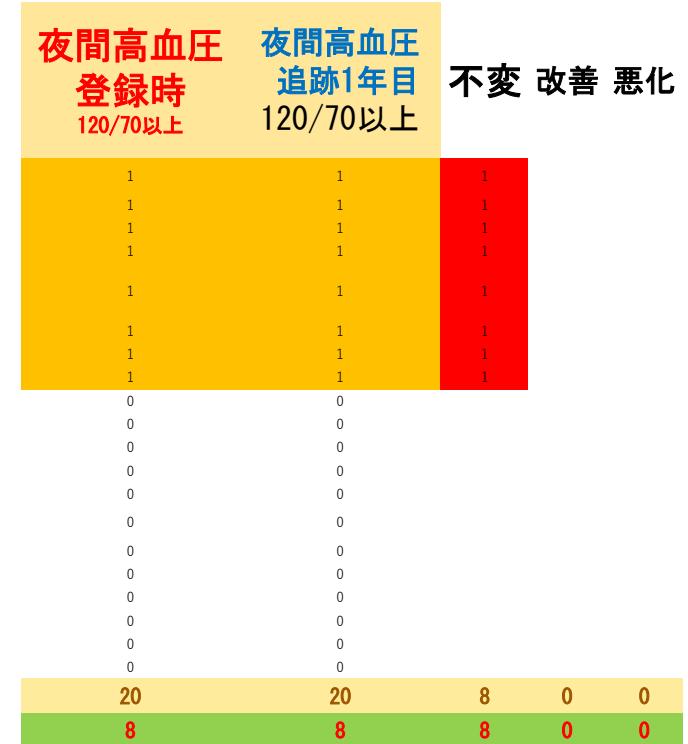
以下は予備スライド

夜間高血圧の再現率(1年後):ARB群67% vs 非ARB群100%  
—ARB群では改善傾向あり／非ARB群では持続傾向が明確—

# ARB35名の 夜間高血圧



## 非ARB20名の 夜間高血圧



- = 夜間高血圧あり  
(登録・追跡時)
- = 夜間高血圧持続 (不变)
- = 改善
- (右列) = 悪化

### 背景③

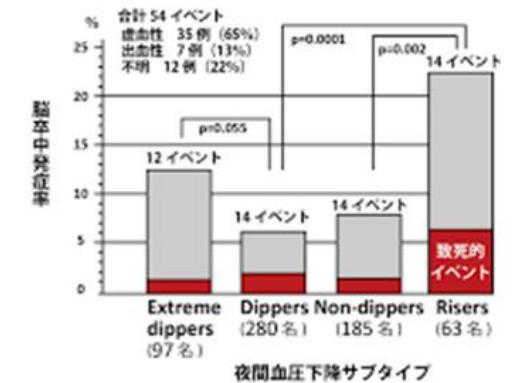
# 夜間血圧の“型”は未整備

■ 今日の前提「夜間高血圧」はガイドラインにも明記しかし…

■ 夜間血圧の“型（サブタイプ）”はガイドライン未整備

- ①Riser : (夜間高血圧) 夜間上昇 (動脈硬化・脳心血管事故リスク↑)
- ②Non-dipper : (夜間高血圧) 夜間低下不足 (肥満・早期CKDなど)
- ③Dipper : 正常
- ④Extreme-dipper : 夜間過降圧 (認知症・転倒リスク↑)

➡ どの型かで、危険性も対策も違う！



■ 本研究の位置づけ :

「夜間血圧サブタイプを 尿検査だけで推定し、介入ターゲットを絞ることができる。  
個別的な栄養指導・医療に資する。」

原著の図にオムロン社が色付けした図

# 尿型の1年後再現率

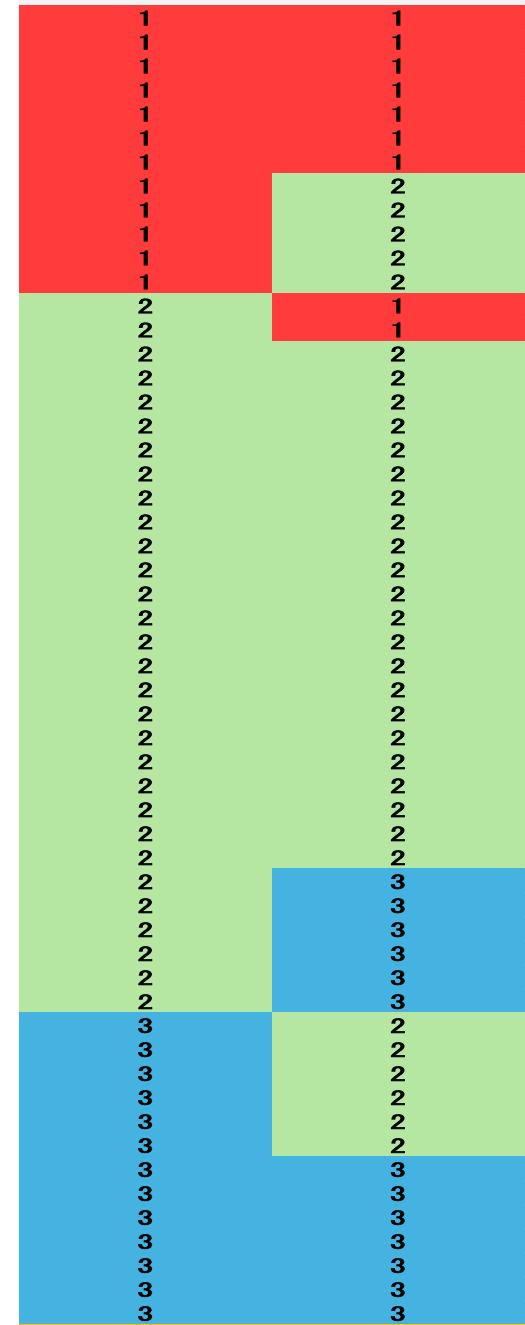
新法（2回採尿3日間）により分類

全体55名	登録年(名)	1年後に同じ型(名)	再現率(%)
山型	12	7	58
平型	30	22	73
谷型	13	7	54
合計	55	36	65

「日々の変動は大きくても  
平均すると平型になる」

登録年  
尿型 新法③

追跡年  
尿型 新法③



# BP型の 1 年後再現率 55名

	登録年	追跡 1 年目も同型	再現率
Riser	3	0	0%
Non-dipper	9	3	33%
Dopper	30	19	63%
Extreme-dipper	13	8	62%
合計	55	30	55%

症例数が少なく、  
解釈には注意が必要

	登録年	追跡 1 年目も同型	再現率
Riser & Non-dipper	12	8	67%
Dopper	30	19	63%
Extreme-dipper	13	8	62%
合計	55	35	64%

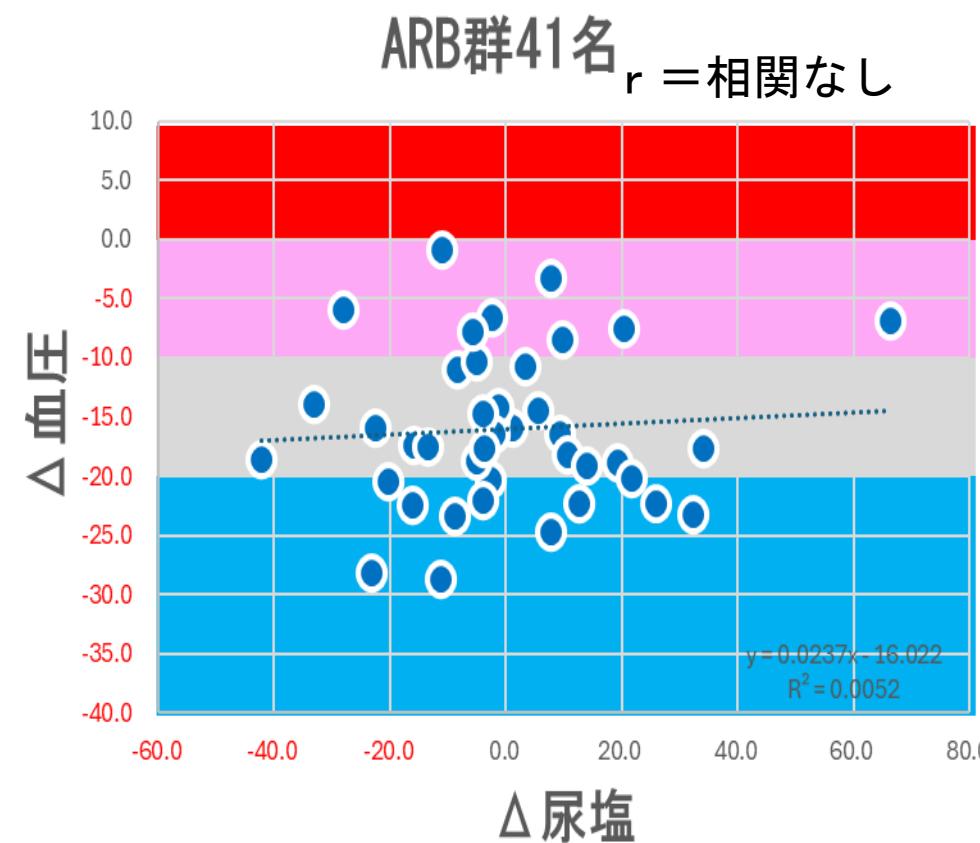
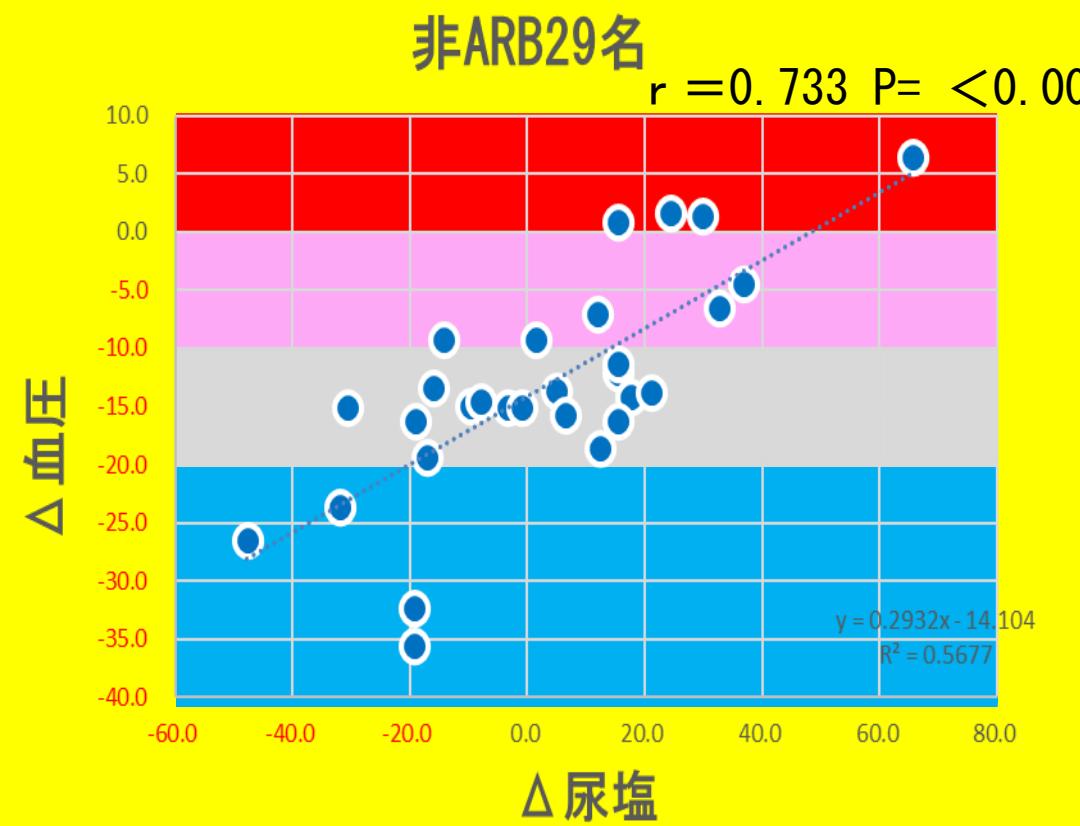
可塑性あり、  
治療介入可能

“過去文献 (Karioら) でRiser・Nondipperは臨床的リスクが連続スペクトラムとして扱われる”

Riser  $\leftrightarrow$  Non-dipper は相互遷移群：統合再現率67%

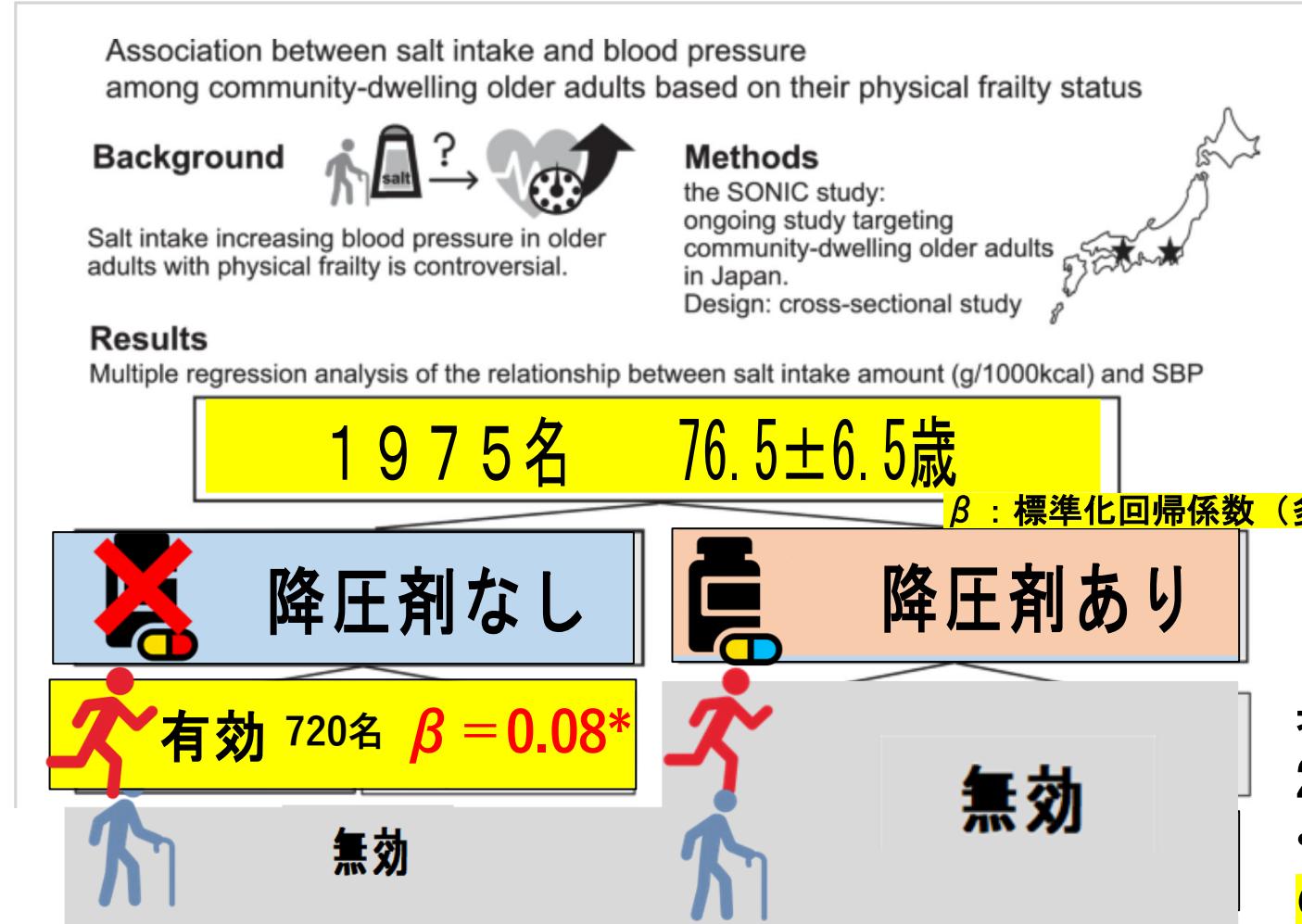
# 尿塩と血圧の散布図 (夜間変化率)

夜間の尿塩と血圧の関連は非ARB群で明瞭



# 5. 背景② SONIC研究【集団分析】

1日塩分量と血圧の相関（絶対値どうし）、スポット尿



SONIC研究結果：【集団分析】  
減塩が有効 ( $\beta=0.08^*$ )なのは

降圧剤なしの  だけ

考察：  
2000人も調べてやっと有意差が出た  
・絶対値に捕らわれると個人的目安を求める  
のは無理ではないだろうか？  
→ 変化率で【個人分析】ができないか？

# 絶対値から△変化率へ – 塩分の影響が初めて見える

(別の学会で報告済)

(寄与率解析)

視点を  
絶対量から

△夜間変化率へ



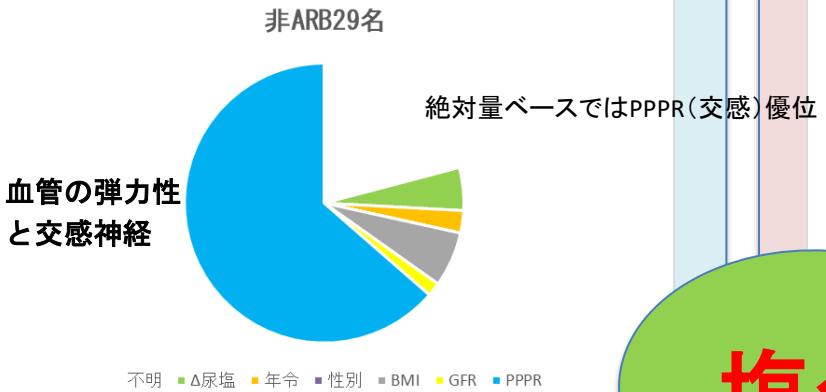
降圧剤なし

外来29名

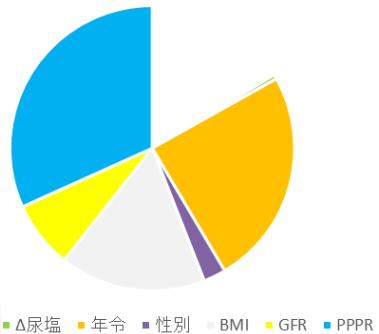


降圧剤あり

外来45名

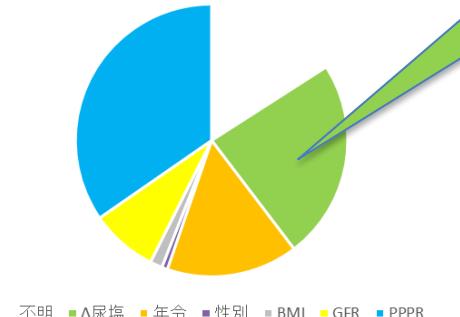


ARB44名 1名データ欠損



塩分

非ARB-変化率

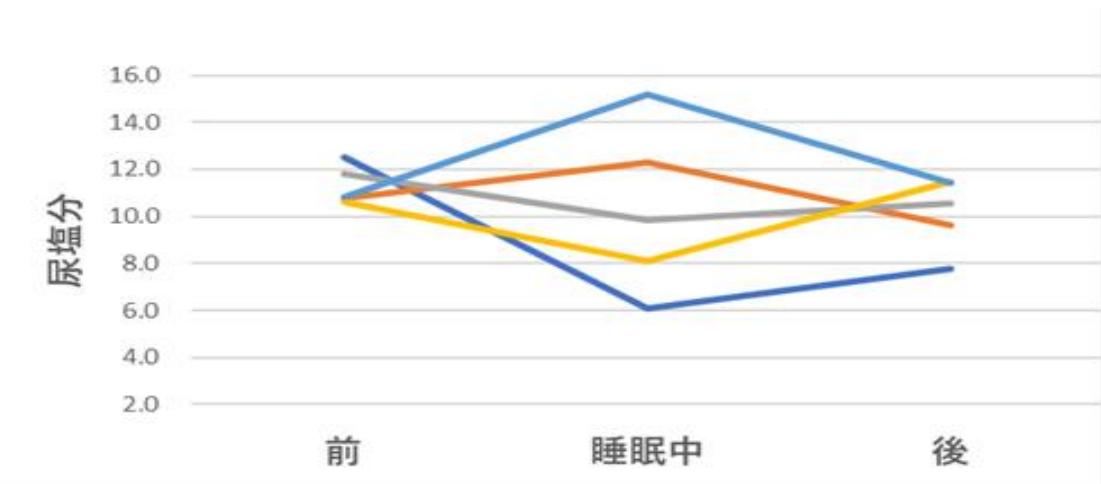
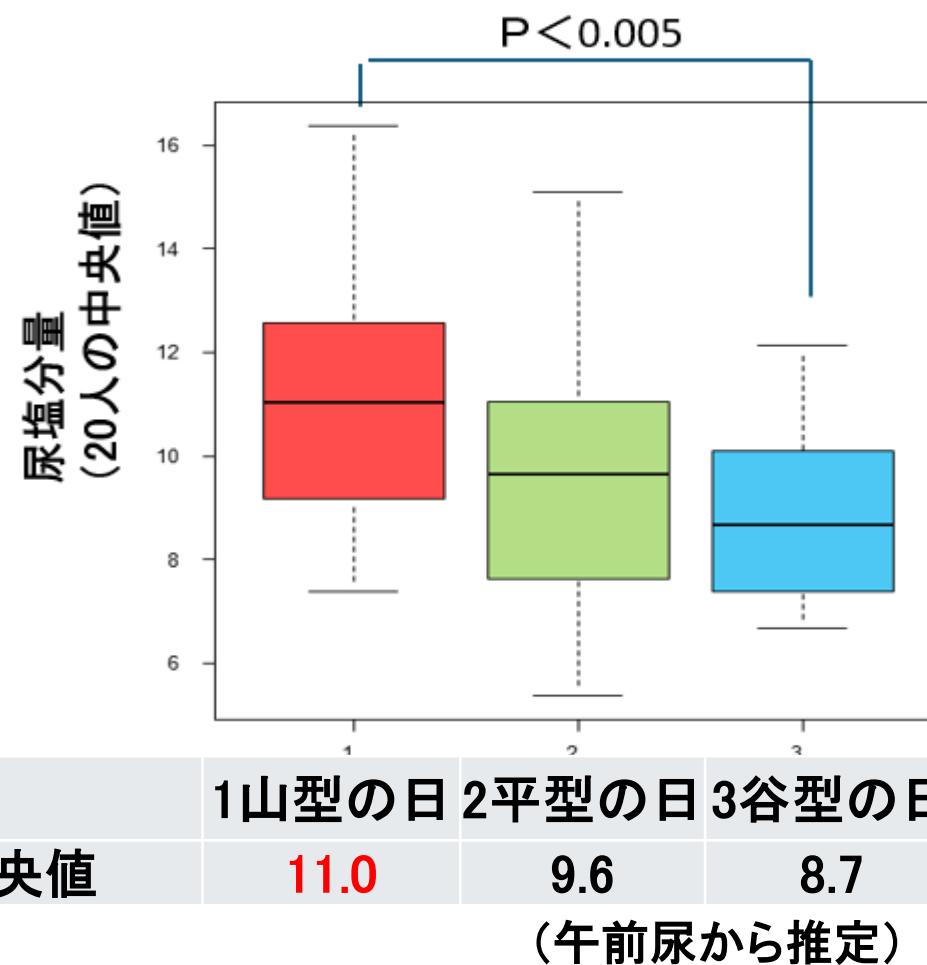


ARB45名 (1名データ欠損)



結果：「夜間変化率」でみると、塩分バランスの影響がより明確に見える。> 降圧剤を使っていない群では、塩分と血圧の変動が強く結びついている。> 一方、降圧薬群ではこの関係が弱まり、生活要因や交感神経の影響が相対的に大きくなる。

# 同一人物内で「山型の日」は塩分摂取量が多いのか？

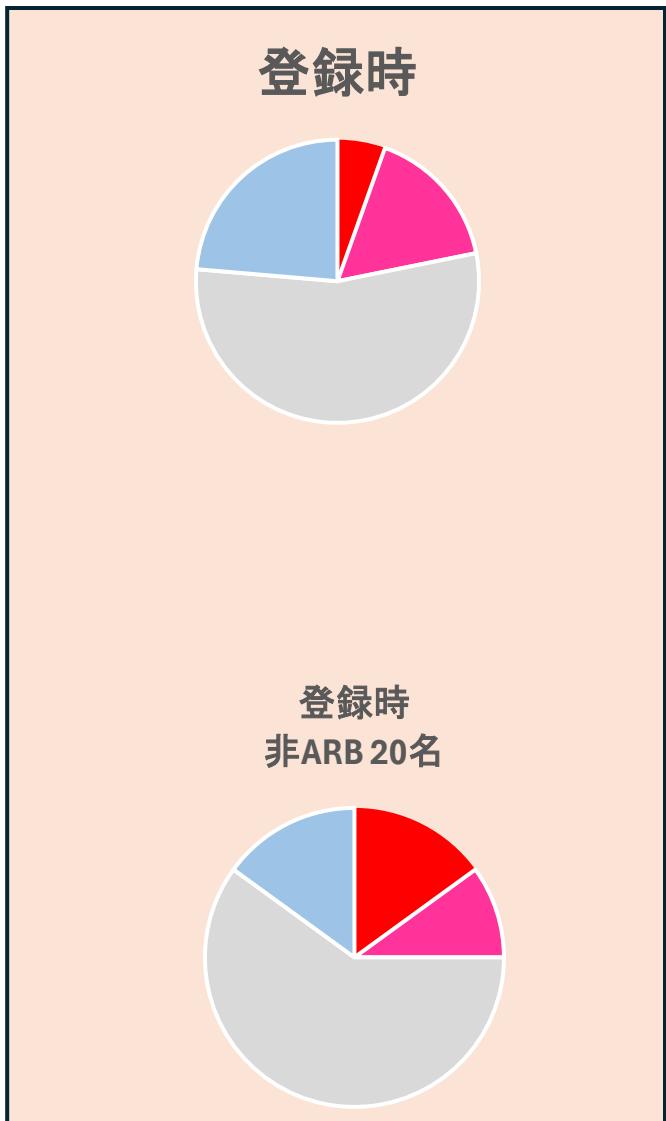


結論: 同一人物内で「山型の日」は塩分摂取量が多い⇒  
平型は山、平、谷と変化して塩分多寡に適応している

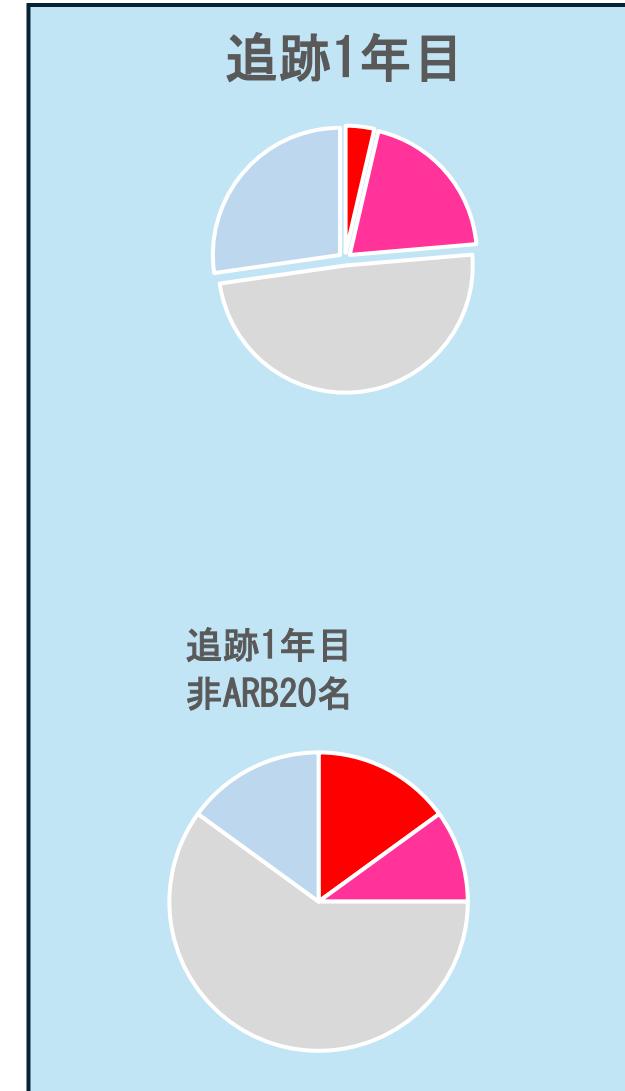
# BP型頻度の1年後再現性

(55名、対覚醒変化)

- 1Riser
- 2Nondipper
- 3Dipper
- 4Extreme

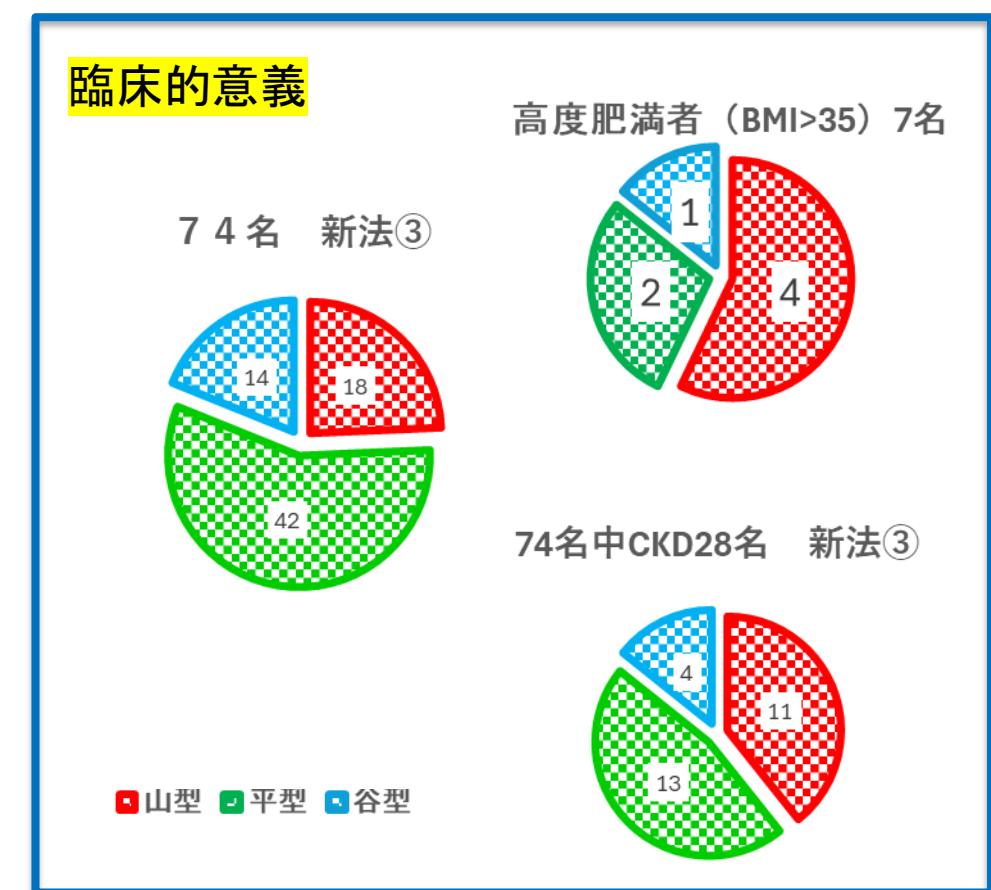
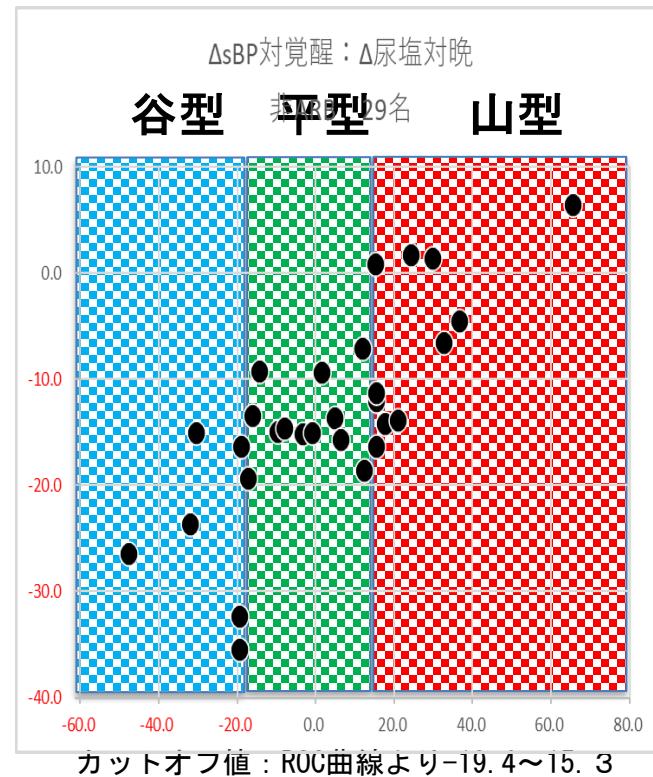


1年後



# 既報告③ $\Delta$ 尿塩と $\Delta$ 血圧の関係と臨床的意義

— 夜間排泄リズムの乱れが肥満・CKDと関連 —

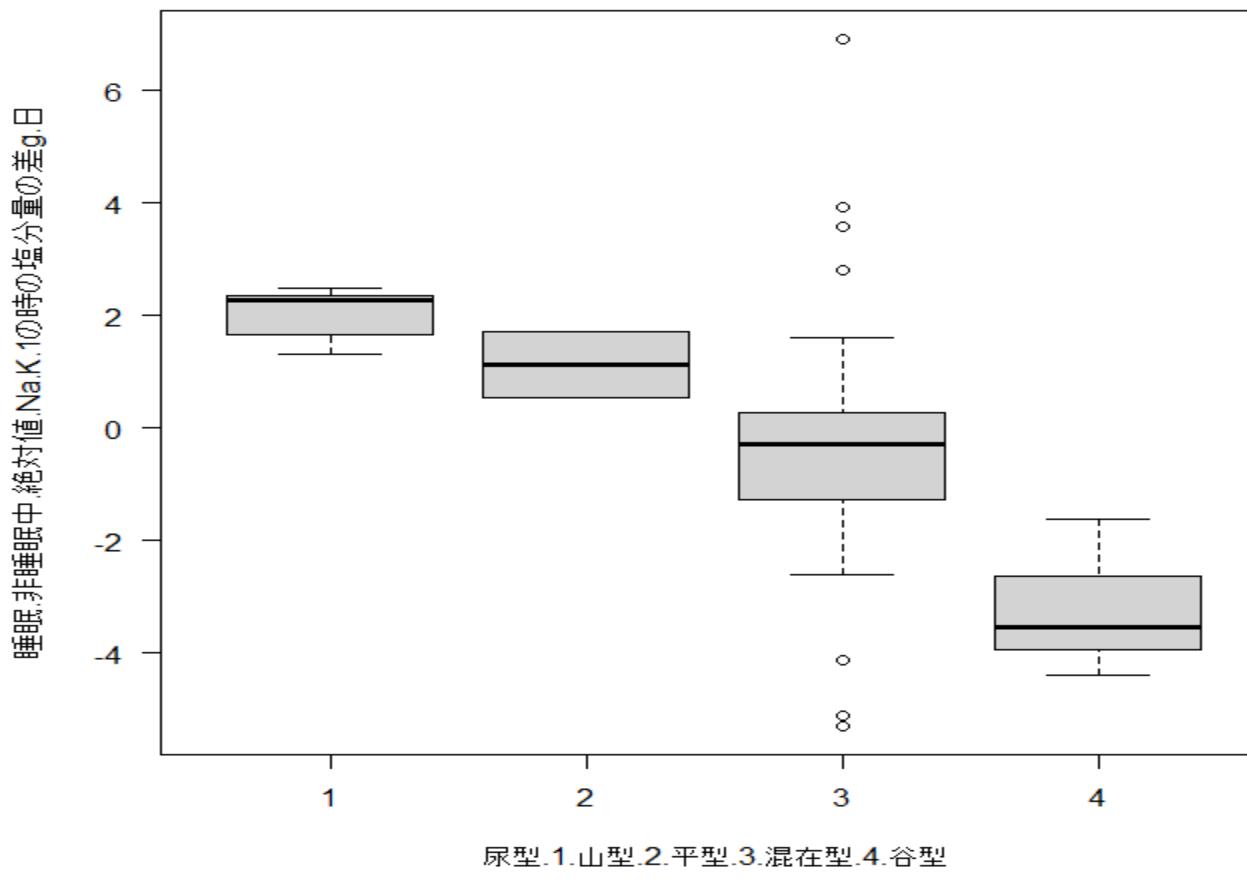


$\Delta$ 変化率を型で表すと肥満・CKDとの関連が明確

結果：尿塩分型は肥満やCKDと関連し、山型が多い（山型＝夜間に排泄、高リスク）

# 混在型は日によって山型から谷型まで変化する

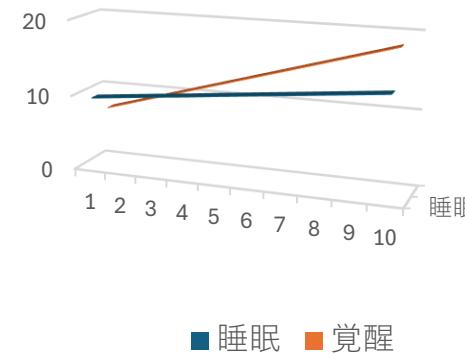
Na/K=1の時の実体重当たり塩分は



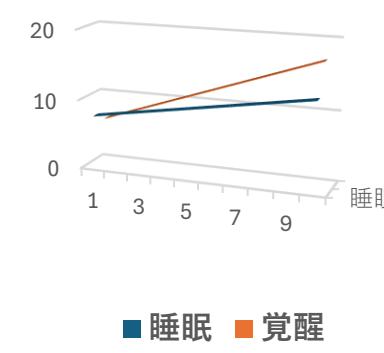
# 尿Na/K比は生理的範囲でのアルドステロンを反映

“尿Na/K比<1.0はアルドステロン症を疑う”

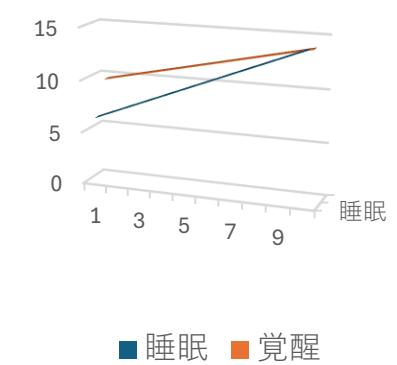
毎日山型



毎日その他型



毎日谷型



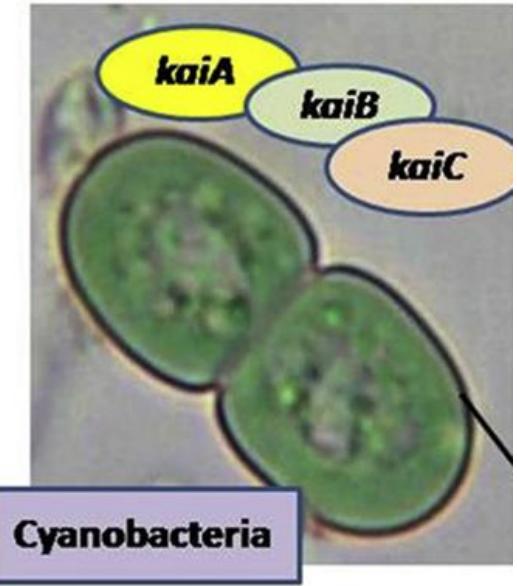
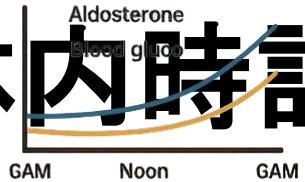
## 考察② 京大の研究

時計遺伝子であるCryが副腎球状層特異的3 $\beta$ -HSDの発現制御を介して正常なアルドステロン産生の維持に寄与していることを示しており、このパスウェイの異常がリズム失調に伴う食塩感受性高血圧の発症機序において極めて重大なリスク要因となっている可能性を示しています。我々は、マウスのみでなく、ヒトの副腎でも球状層特異的3 $\beta$ -HSDサブタイプを見つけました。従って、このリズム異常に伴う食塩感受性高血圧の発見と副腎球状層特異的3 $\beta$ -HSDサブタイプの同定は、ヒトの高血圧病因の新局面を切り開いた極めて重要な所見であるといえます。

[https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/archive/prev/news\\_data/h/h1/news6/2009/091214\\_2](https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/archive/prev/news_data/h/h1/news6/2009/091214_2)

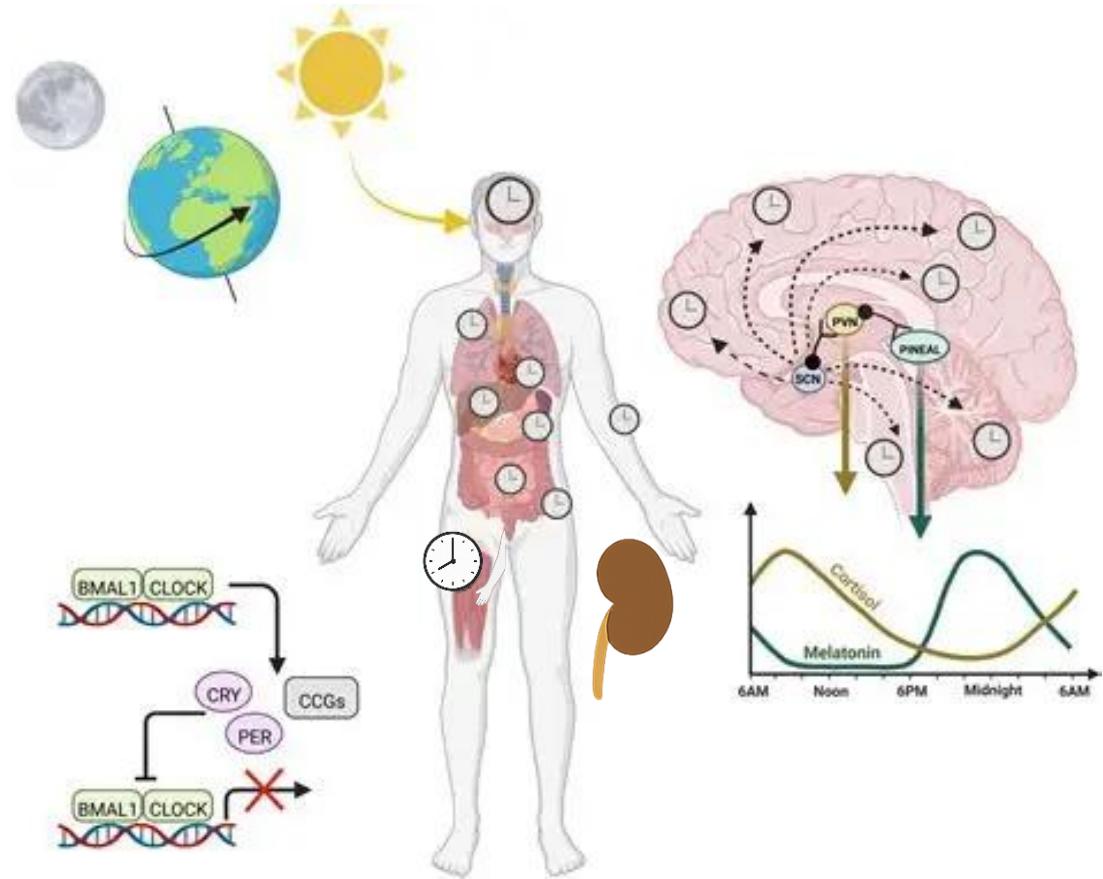


# 体内時計と進化



シアノバクテリアが  
昼夜サイクルに適応した  
遺伝子機構を獲得。

約30億年



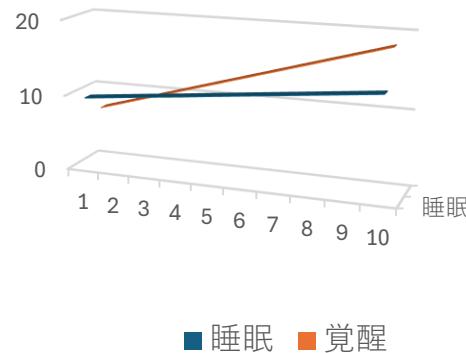
Evolution of circadian rhythms: from bacteria to human

Author: Utpal Bhadra, Nirav Thakkar, Paromita Das, Manika Pal Bhadra  
Publication: Sleep Medicine  
Publisher: Elsevier  
Date: July 2017

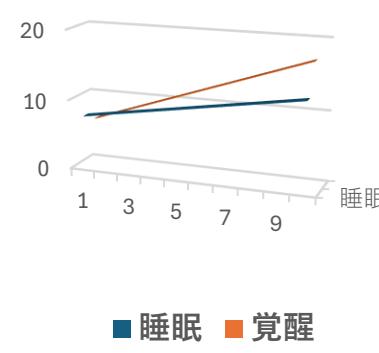
# 尿Na/K比はアルドステロンの代替になるか？

“尿Na/K比<1.0はアルドステロン症を疑う”

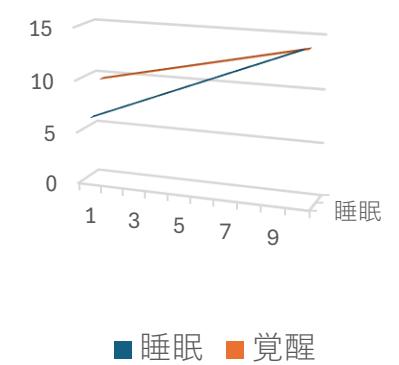
毎日山型

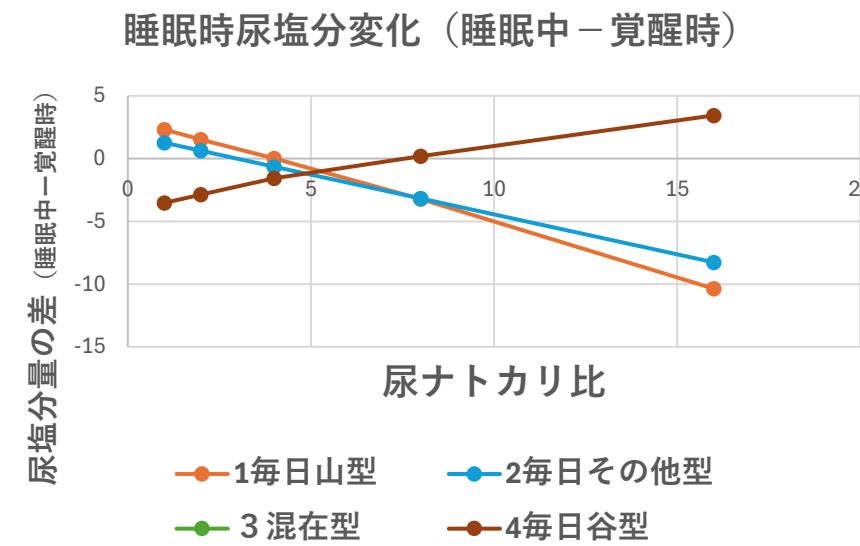
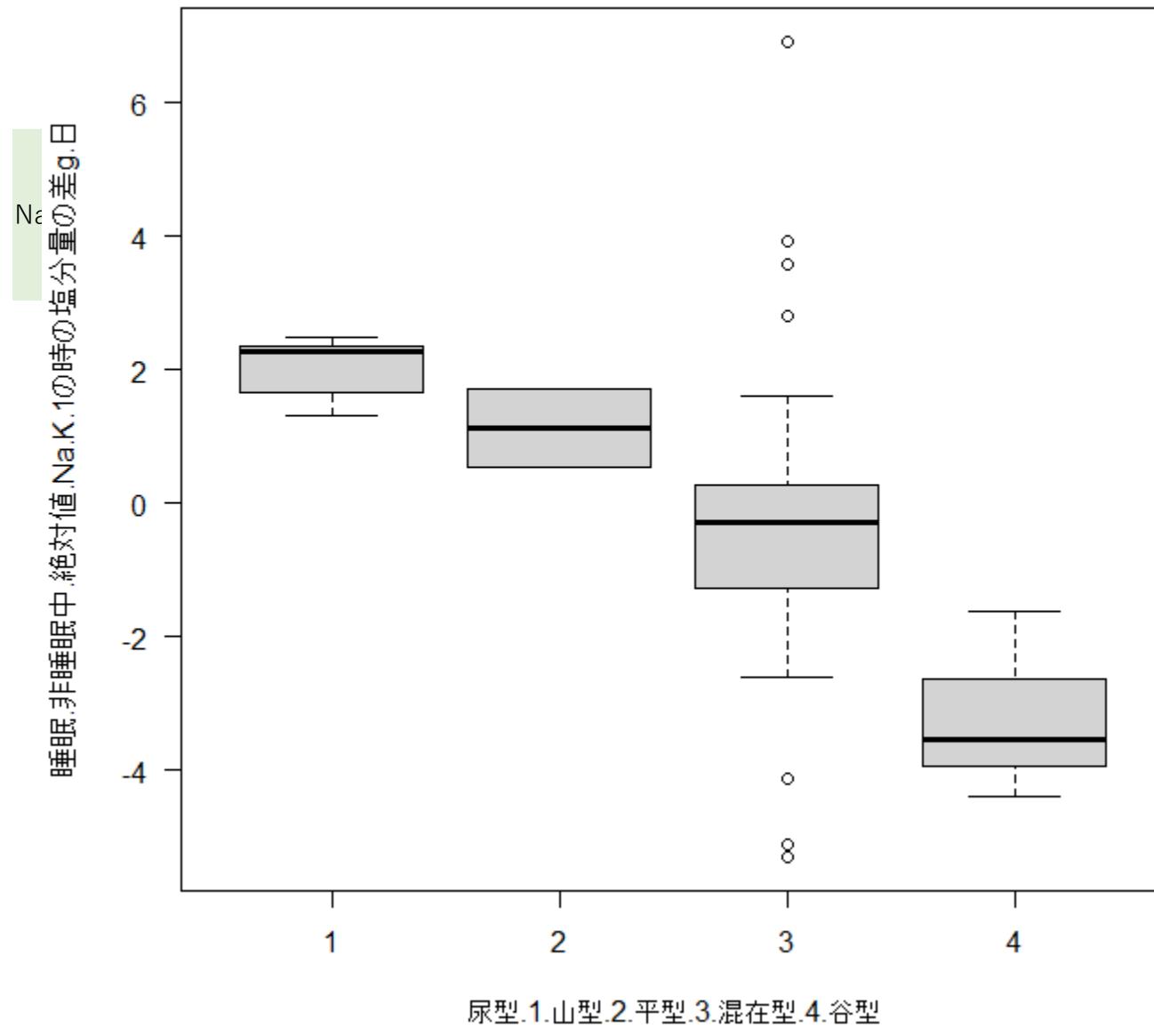


毎日その他型



毎日谷型

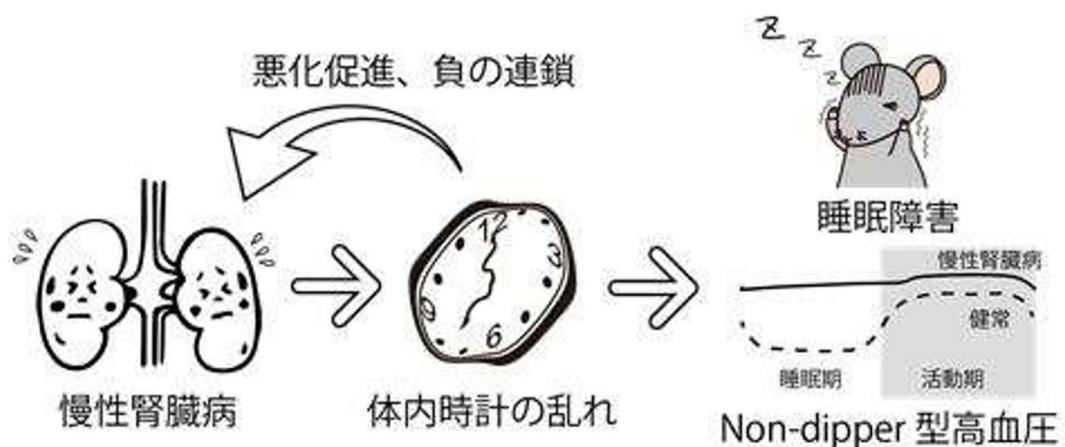




塩分の型.1全例山型.2全例その他.3混在型.4全例谷型

## 【初めに】

健常者を含め、自由生活下で個別的な減塩目標値を設定する手軽な方法はまだ確立されていません。私たちは夜間尿塩分排泄の変動タイプ(以下尿タイプと略す)から、夜間の血圧変動サブタイプや食塩感受性を予測できるかを検討していました。その中で、長期間介護ストレスが続く患者で、通常とは異なる尿塩分排泄型が見られました。

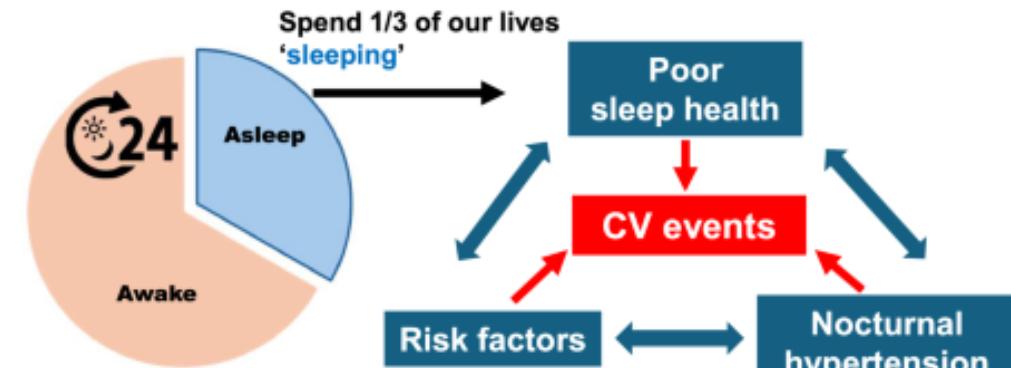
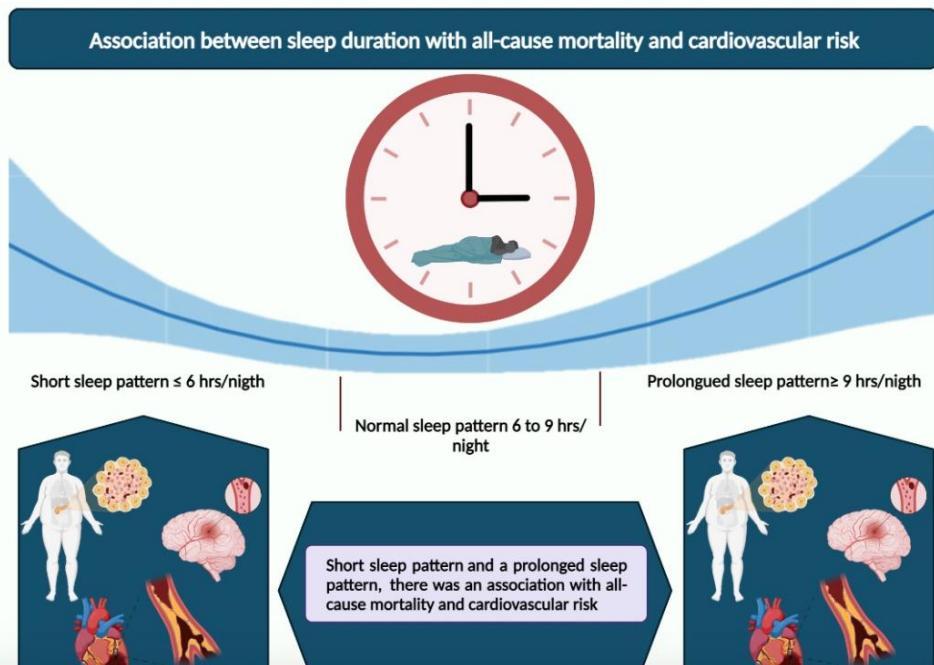


Disrupted Circadian Rhythms in Chronic Kidney Disease:  
Evidence, Mechanisms, and Possible Therapeutic Implications.  
Semin Nephrol. 2021 Jul;41(4):299-310.  
"Circadian misalignment and its effects on the cardiovascular and renal system"

体内時計(サークadianリズム)と慢性腎臓病(CKD)の関係に関する研究は増えており、腎機能低下や血圧調整の異常に体内時計の乱れが影響する可能性が指摘されています。

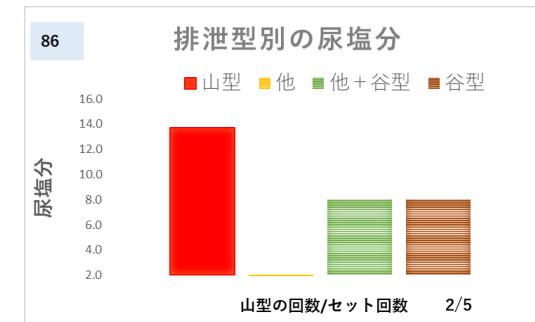
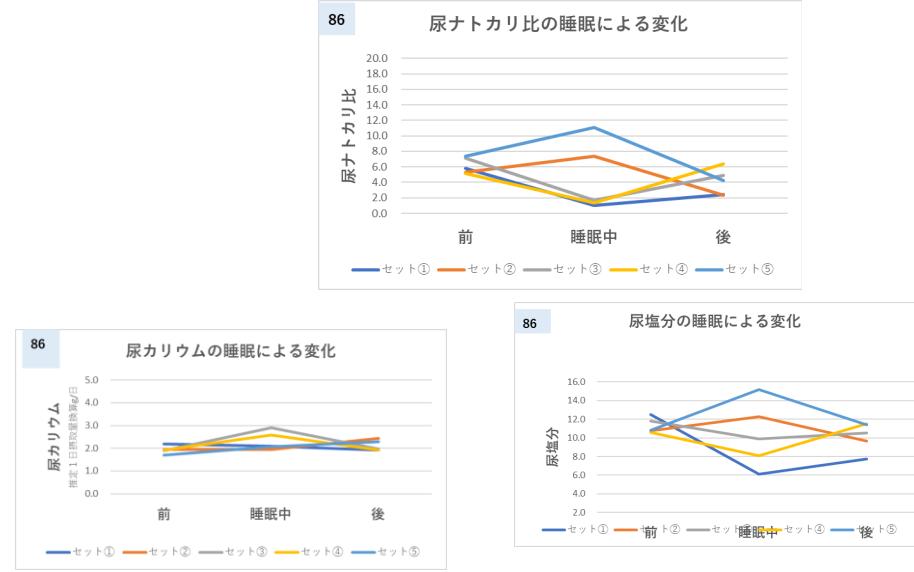
本症例は、長期間にわたる家族介護(特に夜間の喀痰吸引で寝てるような起きてるような生活)が体内時計を変調させたのではないかと考えました。残念ながら介護ストレス最中の観察は逃しましたが、ストレスから解放された後、体内時計がリセットされる過程を追跡しました。

# 1日の1/3は眠っている！



出典 : Sleep and hypertension - up to date 2024  
Naoko Tomitani, Satoshi Hoshide & Kazuomi Kario  
Hypertension Research volume 47, pages3356-3362 (2024)

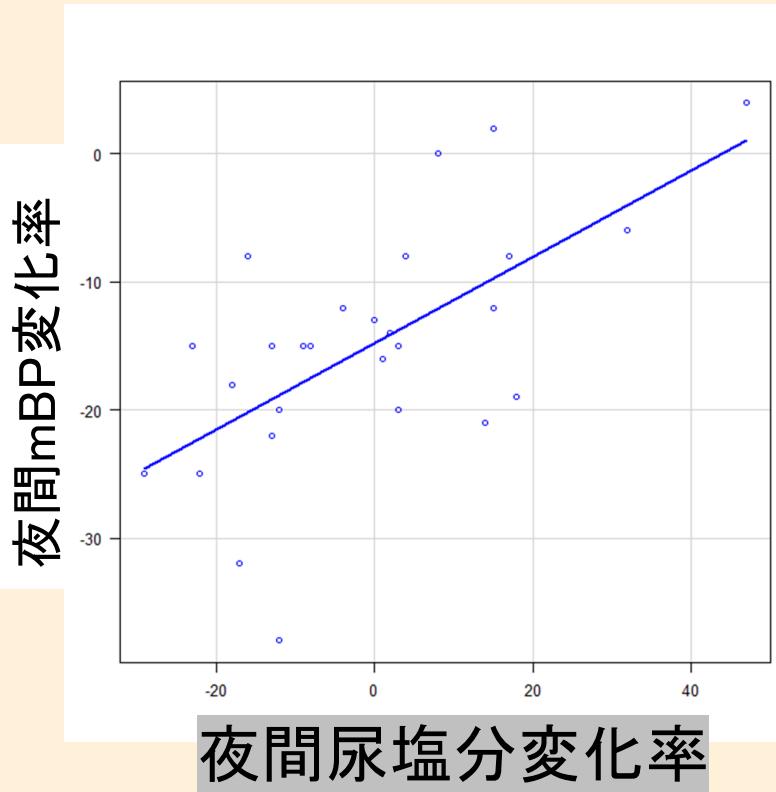
The U-Shaped Association between Sleep Duration, All-Cause Mortality and Cardiovascular Risk in a Hispanic/Latino Clinically Based Cohort  
by Mario Henríquez-Beltrán 1, Jorge Dreyse 2, Jorge Jorquera 2, Jorge Jorquera-Díaz 3, Constanza Salas 2, Isabel Fernandez-Bussy 4 and Gonzalo Labarca 5, 6, \*



# 夜間BP-尿塩分の関係：非ARB群に認める

非ARB群 (CCB含む) 28名；

塩分が増えると夜間血圧低下が弱くなる

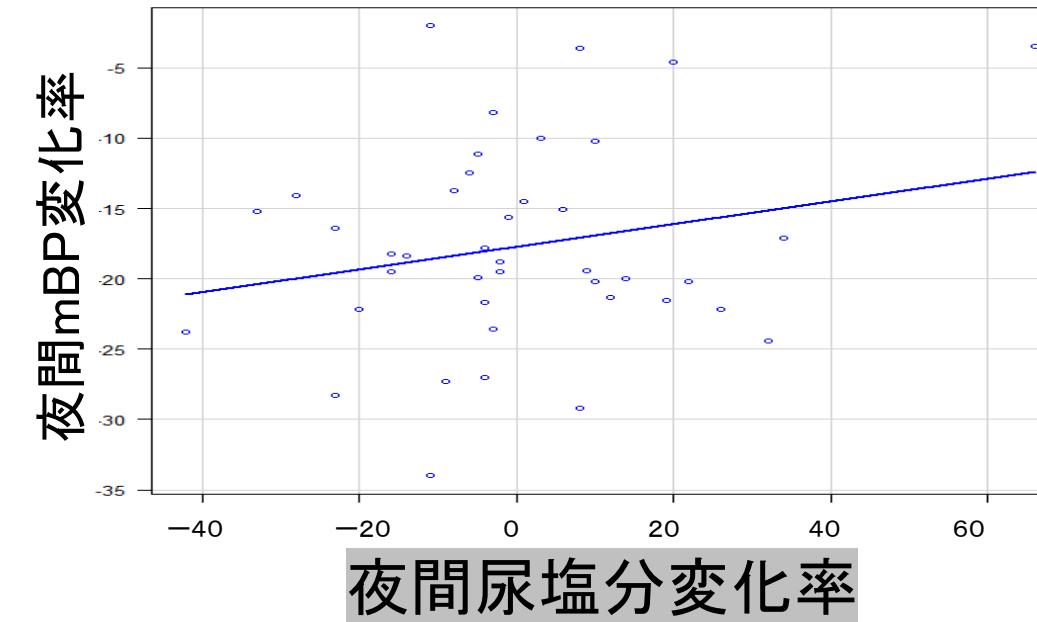


ARB群 (利尿剤含む) 41名；

塩分が増えてもBP上がらない

無薬群		ARB群	
sBP	mBP	sBP	mBP
0.699	0.643	n.s	n.s
0.573	0.598	n.s	n.s

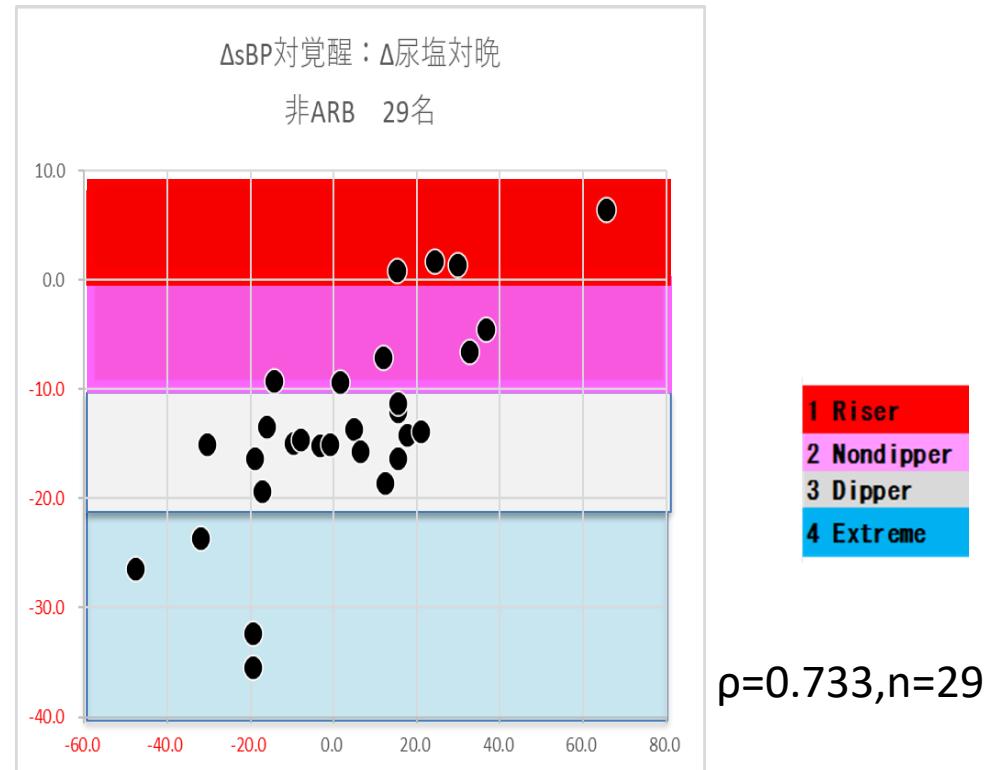
cor= >  
rho= <



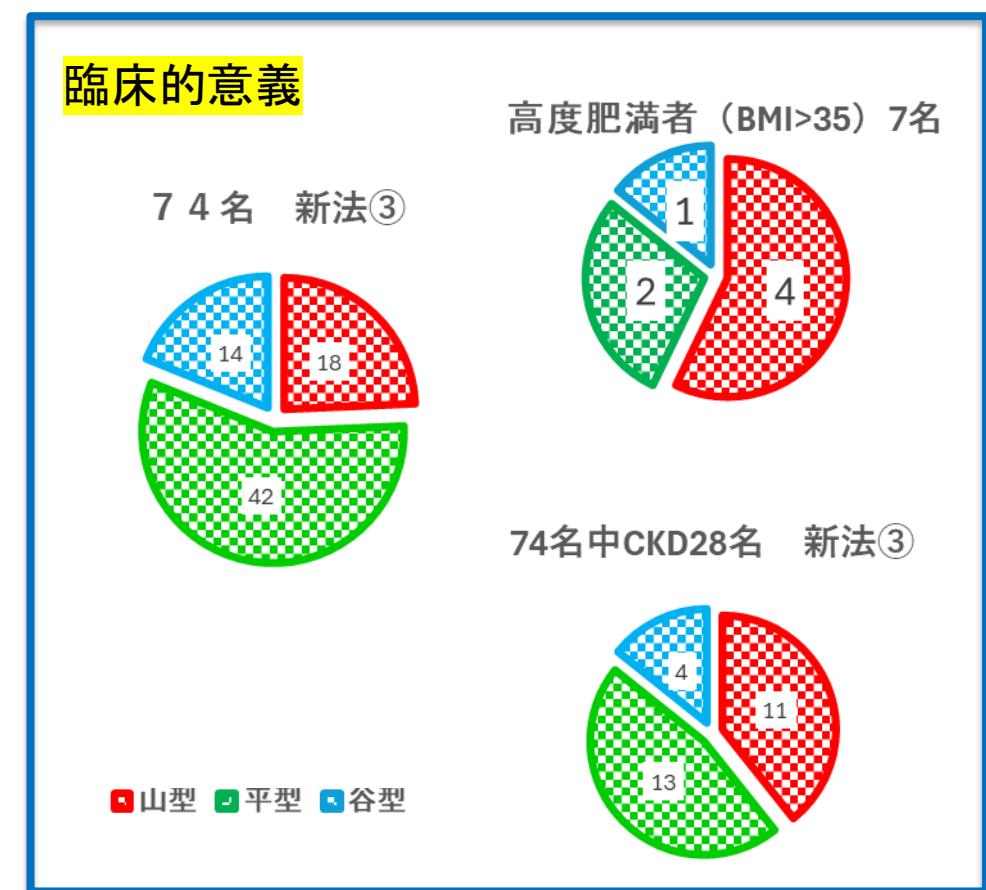
# △尿塩と△血圧の関係と臨床的意義

— 夜間排泄リズムの乱れが肥満・CKDと関連 —

## △尿塩と△血圧



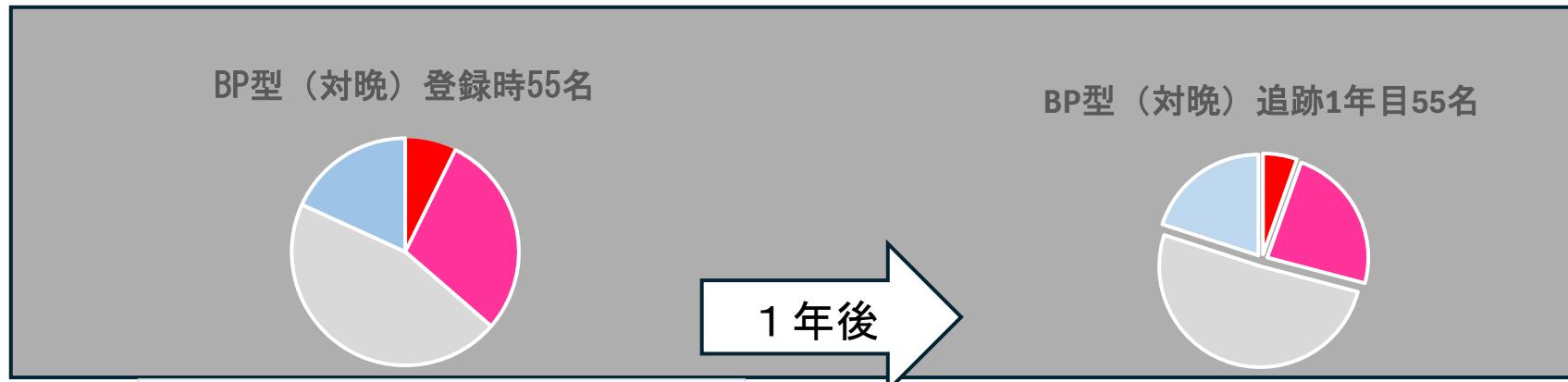
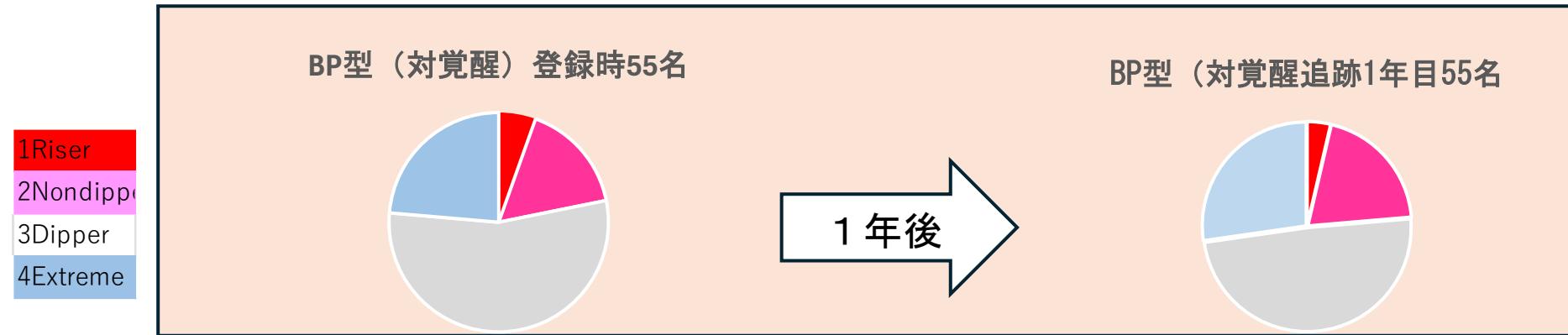
△尿塩 (対晩)



△変化率を型で表すと肥満・CKDとの関連が明確

結果: 尿塩分型は肥満やCKDと関連し、山型が多い(山型=夜間に排泄、高リスク)

# 55名、登録時、追跡1年のBP型別・尿型別頻度



# Na/K比について(絶対量と変化率)



降圧剤なし

外来29名



降圧剤あり

外来45名

視点を  
絶対量から

非ARB29名

Na/K比

Na/K比

覚醒時BP : 覚醒時Na/K

夜間BP : 夜間Na/K

絶対値

旧法 (3回採尿) 0.289 P値 = 0.129

0.216 P値 = 0.26

新法 (3回採尿)

ARB内服45名

Na/K比

Na/K比

覚醒時BP : 覚醒時Na/K

夜間BP : 夜間Na/K

絶対値

旧法 (3回採尿) 0.321 P値 = 0.0318

0.285 P値 = 0.058

新法 (3回採尿)

夜間変化率へ

非ARB29名

Na/K比

Na/K比

変化率対覚醒BP : 尿変化率

変化率対晩BP : 尿変化率

変化率

旧法 (3回採尿) 0.432 P値 = 0.0192

0.445 P値 = 0.0156

新法 (3回採尿)

0.535 P値 = 0.00281

ARB内服45名

Na/K比

Na/K比

変化率対覚醒BP : 尿変化率

変化率対晩BP : 尿変化率

変化率

旧法 (3回採尿) -0.0271 P値 = 0.859

0.0473 P値 = 0.757

新法 (3回採尿)

0.0672 P値 = 0.661

結果 ; 「夜間変化率」でみると、Na/Kの影響が明確になる。降圧剤を使っていない群では、塩分と同じくNa/Kと血圧がしっかりと関係している。薬を使っている群では、塩分と同じくNa/Kの関係が薄れ、生活の工夫やストレス対策が大切。

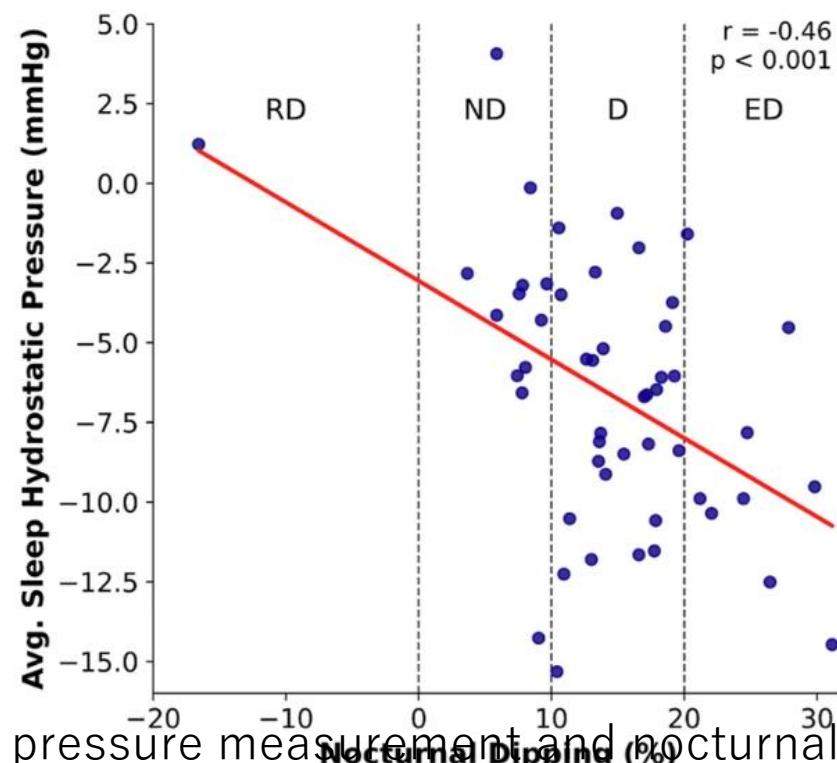
# BP型の 1 年後再現率 35名

	登録年	追跡 1 年目も同型	再現率
Riser	0	—	—
Non-dipper	7	3	43%
Dopper	18	10	56%
Extreme-dipper	10	6	60%
合計	35	19	54%

	登録年	追跡 1 年目も同型	再現率
Riser & Non-dipper	7	4	57%
Dopper	18	10	56%
Extreme-dipper	10	6	60%
合計	35	20	57%

## Effect of Mean Nocturnal Hydrostatic Pressure on Dipping

**(a) Dipping vs. Hydrostatic Pressure**



Blood pressure measurement and nocturnal dipping patterns are heavily affected by body posture through changes in hydrostatic pressure between the arm and the heart

**(b) Mean Hydrostatic Pressure and Dipping Classification**

