

論 文 内 容 要 旨

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity
is associated with the prevalence of chronic kidney
disease in diabetic patients

(視床下部-下垂体-副腎系の活動性は糖尿病患者における慢性腎臓病の有病率に関連する)

Endocrine Journal, 2015, in press.

主指導教員：田中 純子 教授
(統合健康科学部門 疫学・疾病制御学)
副指導教員：浅野 知一郎 教授
(基礎生命科学部門 医化学)
副指導教員：服部 登 准教授
(応用生命科学部門 分子内科学)

浅生 貴子

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

慢性腎臓病（CKD）は推算糸球体濾過値（eGFR）で表わされる腎機能の低下、あるいはたんぱく尿などの所見で示される腎臓の障害が慢性的に持続する病態である。透析治療を必要とする末期腎不全患者の増加は医療経済を圧迫し、また CKD が末期腎不全への進行リスクであるばかりでなく、心血管疾患のリスクでもあることなどから、CKD の管理は世界的に重要な課題となっている。CKD のリスクとしては、年齢や肥満の他、糖尿病が知られているが、実際、糖尿病ではその 50%に腎臓障害がみられ、糖尿病患者における腎臓障害の発症予防やリスクの把握は特に重要と考えられる。一方、コルチゾールの自律分泌、過剰状態を病態とするクッシング症候群患者では、尿中のアルブミン排泄量が増加し、血圧や血糖値にかかわらず、コルチゾール値の正常化とともにそれが減少することが報告されるなど、コルチゾールの腎臓障害への関与が懸念されている。そこで、コルチゾール分泌を制御する視床下部 - 下垂体 - 副腎系（HPA 系）の活性と 2 型糖尿病患者における CKD の有病率の関連について検討した。広島大学病院に入院した 2 型糖尿病患者 125 名のうち、コルチゾール分泌過剰によると考えられる症状・徴候を呈している患者、急性疾患・癌・炎症性疾患・精神疾患に罹患している患者、グルココルチコイドによる治療を受けている患者を除外した 77 名を対象とした。eGFR、シスタチン C 値、随時尿アルブミン/クレアチニン比（ACR）を測定し、CKD の診断は K/DOQI の診断基準に従った。HPA 系活性は、1mg デキサメサゾン抑制試験を overnight 法で施行し、空腹時コルチゾール値（F-DST）で評価した。対象のうち 50 名（64.9%）が男性で、平均年齢は 60 歳、平均 BMI25.6、糖尿病の平均罹病期間は 12.8 年だった。平均 HbA1c は 10.1%と血糖コントロールは不良だった。87.0%の患者が高血圧の定義を満たし、喫煙率は 58.4%だった。ACTH、コルチゾールの基礎値に異常はなかった。単回帰分析において、F-DST は eGFR と有意な負の相関を示し（ $\beta=-0.441$, $P<0.001$ ）、シスタチン C 値（ $\beta=0.441$, $P<0.001$ ）、ACR（ $\beta=0.374$, $P=0.001$ ）と有意な正の相関を示した。これらの関係は、腎機能に影響を与えると考えられる年齢や性、BMI、HbA1c 値、糖尿病罹病期間、高血圧の有無、喫煙の有無などで調整後も維持された（eGFR: $\beta=-0.263$, $P=0.012$, cystatin C: $\beta=0.342$, $P=0.003$, ACR: $\beta=0.306$, $P=0.018$ ）。次いで、F-DST 値を用いて、人数がおおよそ等しくなるよう対象を 3 群に分け（low 群：F-DST $\leq 0.6\mu\text{g/dl}$ ）、middle 群： $0.6 < \text{F-DST} \leq 1.0 \mu\text{g/dl}$ 、high 群：F-DST $> 1.0 \mu\text{g/dl}$ ）、CKD のオッズ比を検討した。middle 群・high 群の low 群に対する CKD のオッズ比はそれぞれ 8.7（95%信頼区間 2.56-29.6, $P=0.01$ ）、12.5（95%信頼区間 3.3-47.9, $P<0.001$ ）だった。年齢や性、BMI、HbA1c 値、糖尿病罹病期間、高血圧の有無、喫煙の有無などで調整後のオッズ比も middle 群で 13.0（95%信頼区間 2.9-58.8, $P=0.001$ ）、high 群で 14.7（95%信頼区間 2.8-78.5, $P=0.002$ ）と高かった。F-DST の高値、すなわち HPA 系活動性の亢進と 2 型糖尿病患者における腎臓障害、CKD 有病率に関連性を認めた。アルドステロンはミネラルコルチコイド受容体（MR）活性化を介して腎臓障害に関与することが報告されている。コルチゾールも MR のリガンドであるが、腎臓においては 11 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 2 型（11 β -HSD2）が MR と共発現しているために、その作用によりコルチゾンに

不活化され、MR への結合は制限されている。一方、高血糖状態では 11β -HSD2 の mRNA 発現が低下していることが報告されており、糖尿病患者においては、 11β -HSD2 活性が低下する結果、HPA 系活動性の亢進の影響を受けやすく、コルチゾールによる MR 活性化を介し、腎臓障害に影響している可能性が推測された。HPA 系の活動亢進は高コルチゾール血症を介し、糖尿病状態を悪化させる要因ともなる。高コルチゾール血症による高血糖状態は、その改善により正常化するものであり、糖尿病患者にデキサメサゾン抑制試験を施行することは、糖尿病患者の CKD リスクを評価するだけでなく、治癒可能な高血糖状態のスクリーニングとしても有用と考えた。(1978 字)