

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	浅生 貴子
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 ・ 2 項該当		
論 文 題 目			
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)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	松原 昭郎	印
審査委員	教 授	大瀧 慈	
審査委員	教 授	正木 崇生	
〔論文審査の要旨〕			
<p>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、あるいはタンパク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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>			

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: $\beta=-0.263$, $P=0.012$, シスタチン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11 β -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、11 β -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なり、また反対に、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が期待できる。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、治療介入を考慮すべき高コルチゾール血症に起因する高血糖状態のスクリーニングとしても有用と考えられた。

以上の結果から、本論文は、糖尿病患者における腎臓障害の発症リスクの把握とその予防をめざした点、また、デキサメサゾン抑制試験が高コルチゾール血症に起因する高血糖状態のスクリーニングとして有用であることを示唆した点において高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。