

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業）
分担研究報告書

潜在性（サブクリニカル）副腎性 Cushing 症候群の診断と治療に関する研究

研究分担者 方波見卓行 聖マリアンナ医科大学 医学部・病院教授

研究要旨

軽微なコルチゾールの自律生産性(MACS)の腎障害に及ぼす影響を原発性アルドステロン症(PA)患者で検討した。MACS 合併 PA 例の eGFR 低下、および尿蛋白陽性の有病率は MACS 非合併 PA のそれぞれ約 2 倍高値であった。各イベントの独立関連因子として MACS の有無やデキサメサゾン抑制試験(DST)後コルチゾール濃度が選択された。MACS 併発は PA 患者の腎イベントの発症・増悪因子と考えられる。

A. 研究目的

腎障害は PA の重要な合併症であるが、潜在性副腎性サブクリニカルクッシング症候群を含む軽微なコルチゾール自律性分泌(MACS)の腎障害に及ぼす影響はよく知られていない。そこで本研究では PA 患者における MACS の影響を検討した。

B. 研究方法

対象は難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出研究(JRAS)のデータベースに登録された PA 患者中、デキサメサゾン抑制試験(DST)を行った 1310 例。搬入例を DST 後の血中コルチゾール濃度が $>1.8\mu\text{g}/\text{dL}$ の MACS 群(N=340)と、 $\leq 1.8\mu\text{g}/\text{dL}$ の non-MACS 群(N=970)に分類し、両群の腎合併症有病率を比較した。さらに腎合併症と関連する因子についても検討した。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た(20170331)。

C. 研究結果

MACS 群の eGFR 低下($<60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ で定義)、尿蛋白(試験紙法+1 以上)の有病率は non-MACS 群と比べ、約 2 倍高値だった。血中アルドステロン濃度(PAC)と MACS は腎合併症の独立した関連因子として選択された。さらに、MACS を併発し PAC が高値な群(本集団の PAC 中央値 $19.6\text{ng}/\text{dL}$ を上回る例)における eGFR 低下と尿蛋白の有病リスクは MACS の併発がなくかつ PAC が低値な群と比べて、各々 2.8 倍、5.7 倍に増加した(資料 4)。

D. 考察

本研究は PA 患者における MACS の腎合併症に及ぼす影響を初めて明らかにした検討である。PA の腎イベントは MACS により増加するが、軽微なコルチゾール過剰による腎障害形成メカニズムはよくわかっていな

い。今回の検討では、直接作用としてのミネラルコルチコイド受容体のさらなる活性化の他、糖尿病合併、血圧コントロール、加齢などの間接的影響が示唆された。

E. 結論

MACS は PA 患者の腎合併症に対する独立したリスク因子である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Katabami T, et al. Primary aldosteronism with mild autonomous cortisol secretion increases renal

complication risk. Eur J Endocrinol 8in press)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料4 原発性アルドステロン症における軽微なコルチゾール自律性分泌の腎障害に及ぼす影響

以下は論文のタイトル・著者・所属・アブストラクトである

Clinical Study	T Katabami and others	PA with MACS increases renal complications	186-6	1-11
----------------	-----------------------	--	-------	------

PROOF ONLY

Primary aldosteronism with mild autonomous cortisol secretion increases renal complication risk

Takuyuki Katabami¹, Ren Matsuba¹, Hiroki Kobayashi², Tomoko Nakagawa³, Isao Kurihara^{4,5}, Takamasa Ichijo⁶, Mika Tsuiki⁷, Norio Wada⁸, Yoshihiro Ogawa⁹, Masakatsu Sone^{3,10}, Nobuya Inagaki¹⁰, Takanobu Yoshimoto^{11,12}, Katsutoshi Takahashi¹³, Koichi Yamamoto¹⁴, Shoichiro Izawa¹⁵, Miki Kakutani¹⁶, Akiyo Tanabe¹⁷ and Mitsuhide Naruse¹⁸ on behalf of JPAS/JRAS Study Group

¹Division of Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University Yokohama City Seibu Hospital, Kanagawa, Japan, ²Division of Nephrology, Hypertension, and Endocrinology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan, ³Division of Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan, ⁴Department of Endocrinology, Metabolism, and Nephrology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, ⁵Department of Medical Education, National Defense Medical College, Saitama, Japan, ⁶Department of Endocrinology and Diabetes, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, Kanagawa, Japan, ⁷Department of Endocrinology and Metabolism, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan, ⁸Department of Diabetes and Endocrinology, Sapporo City General Hospital, Hokkaido, Japan, ⁹Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ¹⁰Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan, ¹¹Department of Molecular Endocrinology and Metabolism, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan, ¹²Department of Diabetes and Endocrinology, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital, Tokyo, Japan, ¹³Division of Metabolism, Showa General Hospital, Tokyo, Japan, ¹⁴Department of Geriatric and General Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, ¹⁵Division of Endocrinology and Metabolism, Tottori University Faculty of Medicine, Tottori, Japan, ¹⁶Division of Diabetes, Endocrinology, and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan, ¹⁷Division of Endocrinology, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, and ¹⁸Endocrine Center, Ijinkai Takeda General Hospital and Clinical Research Center, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan

Correspondence should be addressed to T Katabami
Email
t2kataba@marianna-u.ac.jp

Abstract

Objective: In primary aldosteronism (PA), renal impairment has been identified as important comorbidity. Excess cortisol production also may lead to renal damage; thus, concomitant mild autonomous cortisol secretion (MACS) may predispose PA patients to renal disorders. However, there is limited evidence to support this claim. Therefore, this study aimed to determine whether the concurrence of MACS and PA increases the risk of renal complications.

Design: This study is a retrospective cross-sectional study.

Methods: A total of 1310 patients with PA were stratified into two groups according to 1 mg dexamethasone suppression test (DST) results (cut-off post-DST serum cortisol 1.8 µg/dL): MACS ($n = 340$) and non-MACS ($n = 970$). The prevalence of renal complications was compared between the group. We also performed multiple logistic regression analysis to determine factors that increase the risk for renal complications.

Results: The prevalence of lowered estimated glomerular filtration rate (eGFR) and proteinuria was nearly twice higher in the MACS group than in the non-MACS group. Not only plasma aldosterone concentration (PAC) but also the presence of MACS was selected as independent factors that were associated with the two renal outcomes. The risk of

lower eGFR or proteinuria in patients who had MACS and higher levels PAC was several folds higher than in those who had an absence of MACS and lower levels of PAC.

Conclusions: MACS is an independent risk factor for renal complications in patients with PA, and MACS concomitant with higher aldosterone secretion in PA patients causes an increase in the risk of developing renal complications.