血液透析中の慢性腎不全患者における下垂体—副腎皮質機能について

長谷川 弘一 小田 初夫 大伴 清馬 岡本 輝夫* 森井 浩世*

大阪市立城北市民病院内科 大阪市立大学医学部第2内科*

(昭和56年8月21日受付)

Key words: 下垂体—副腎皮質機能, ACTH, cortisol, 血液透析, 慢性腎不全患者

〈要旨〉

血液透析中の慢性腎不全患者の低血圧の成因の1つとして下垂体—副腎皮質機能について検討するために血中 ACTH, cortisol を測定したところ血中 ACTH レベルは正常範囲内にあり, 血漿 cortisol レベルも正常範囲よりやや高値を示した。低血圧群, 正常血圧群, 高血圧群の3群の間には ACTH, cortisol レベルとも有意の差を認めなかった。そして ACTH と cortisol レベルの間には有意の関係ではないが弱い負の関係をみた。血液透析前後の血中 cortisol レベルは全体として透析後は透析前に比して高値を示したが低血圧群では後値は前値に比して低下しており緩徐な透析が原因と考えられた。

血液透析前後の cortisol 比と透析による体重減少率及び血液透析前後の中間血圧の比については有意の関係をみた。すなわち透析による水分除去量, 中間血圧の低下が大きいほど cortisol 値は上昇をみた。腹膜灌流中の慢性腎不全患者の灌流中の経時的变化では ACTH, cortisol レベルは平行した関係を示した。ACTH, cortisol レベルの日内変動については健常人と同一のパターンを示した。さらに rapid ACTH テストは正常反応を示した。以上の成績より血液透析中の慢性腎不全患者の下垂体—副腎皮質機能は正常であり, 血液透析前の低血圧の成因として下垂体—副腎皮質が関与している可能性は少ないものと思われた。

Pituitary adrenocortical function in dialysed patients with chronic renal failure

Koichi Hasegawa Motoo Oda Seima Otomo Teruo Okamoto* Hirotohi Morii*

Shirokita Municipal Hospital. Second Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School.*

Plasma levels of ACTH and cortisol were measured by radioimmunoassay in dialysed patients with chronic renal failure. Plasma ACTH levels were almost within the normal range and cortisol levels were slightly higher than the normal levels. Statistically significant difference in plasma ACTH and cortisol level was not found among the hypotensive, normotensive and hypertensive group in dialysed patients with chronic renal failure and there was no statistically significant correlation between the levels of plasma ACTH and cortisol. The mean levels of plasma cortisol before hemodialysis were higher than the levels after that and there was a significant difference between the ratio of plasma cortisol level before and after hemodialysis (Fa/Fb) and weight loss following hemodialysis and between Fa/Fb and of mean blood pressure. Diurnal rhythm of plasma ACTH and cortisol levels in dialysed patients with chronic renal failure were similar to the levels in healthy subjects. Rapid ACTH test showed normal response in the patients.

These findings may indicate that pituitary adrenocortical function was almost normal and that there would be no possibility that the pituitary adrenocortical system plays a role as a hypotensive factor in dialysed patients with chronic renal failure.

緒言

血液透析中の慢性腎不全患者の中には血液透析により高度の全身倦怠感及び低血圧によりショック状態を生じるものがあり透析の継続に大きな障害となっている。そ

こで血液透析中の慢性腎不全患者の低血圧に注目した。血液透析患者の低血圧の原因として中枢及び自律神経系の失調, 血管壁昇圧反応の低下, 本態性低血圧, 心機能低下, 内分泌障害, 心因等が考えられる。内分泌障害に

よるものとしてはレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の障害、副腎機能低下、甲状腺機能低下などがある。

最近の radioimmunoassay の進歩は種々なホルモンの測定を可能とし、血液透析中の慢性腎不全患者においても各種ホルモンの測定値が報告されている。血液透析中の慢性腎不全患者においては下垂体－副腎皮質系はほぼ正常であるといわれているが詳細な報告は比較的少ない。とくに低血圧症例における下垂体－副腎皮質機能の解明が血液透析時のショックの予防に大きなカギとなっている。

目的

血液透析中の慢性腎不全患者の低血圧の成因の1つとして下垂体－副腎皮質系について検討するために血中 ACTH, cortisol を測定し、一部分の症例に rapid ACTH テストを実施した。

対象及び方法

ステロイドの投与をうけていない 18～52 歳までの血液透析中の慢性腎不全患者 36 例（男 21 例，女 15 例）を対象とした。その透析期間は 12～49 か月であった。全例血液透析開始直前の午前 9 時に採血を行った。またうち 4 例については血液透析中経時的に採血を行った。さらに血液透析患者の日内変動をみるために血液透析中の慢性腎不全患者 4 例，健常人 4 例について血液透析非施行日の午前 7 時，午後 4 時，午後 11 時に採血を行った。ACTH は CIS 製の抽出操作を必要としない radioimmunoassay kit を使用した。また cortisol は栄研の kit を使用した。ACTH の測定にあたりヘパリン添加によって非特異的に高値を示すことが報告されているために¹⁾ 血液透析中経時的に採血した検体については cortisol のみ測定した。

結果

1) 血液透析中の慢性腎不全患者の血中 ACTH, cortisol 基礎値（図 1）。

対象とした 36 例について採血前 1 か月の透析開始時の血圧より中間血圧が 110 mmHg 以上を高血圧群，収縮期血圧が 100 mmHg 以下を低血圧群，その間の血圧を正常血圧群としてこれら 36 例を分類したところ高血圧群 17 例，正常血圧群 11 例，低血圧群 8 例であった。これら 3 群の ACTH, cortisol レベルを図 1 に示した。

ACTH については高血圧群は 59.3 ± 33.8 pg/ml (Mean $\pm$ S.D.)，正常血圧群は 36.8 ± 15.8 pg/ml，低血圧群は 39.3 ± 24.1 pg/ml でありおのおのの群の間には有意の差を認めなかった。cortisol については高血圧群は 10.8 ± 3.5 μ g/dl，正常血圧群は 12.1 ± 2.3 μ g/dl，低血圧群は 14.0 ± 3.1 μ g/dl でありおのおのの群の間には有意

図 1 Plasma ACTH and cortisol level in dialysed patients with chronic renal failure. (Mean $\pm$ S.E.)

図 2 Correlation between plasma ACTH and cortisol in dialysed patients with chronic renal failure.

の差を認めなかった。

2) 血液透析中の慢性腎不全患者の血中 ACTH と cortisol レベルとの関係（図 2）。

36 例の対象について血中 ACTH と cortisol レベルの相関関係を検討したが，弱い負の関係を認めているが有意な関係ではなかった。

3) 血液透析前後の血中 cortisol レベル（図 3）。

18 例について検討した。高血圧群は 5 例，正常血圧群は 9 例，低血圧群は 4 例である。血液透析前値は $12.5 \pm$

図3 Plasma cortisol level before and after hemodialysis in patients with chronic renal failure.

図5 Correlation between the ratio of plasma cortisol level before and after hemodialysis and that of MBP.

図4 Correlation between the ratio of plasma cortisol level before and after hemodialysis and weight loss following that.

2.3 $\mu\text{g/dl}$, 血液透析後値は $15.4 \pm 4.7 \mu\text{g/dl}$ と上昇傾向を示したが有意ではなかった。3群についてみると高血圧群は血液透析前 $11.3 \pm 2.1 \mu\text{g/dl}$, 血液透析後 $15.7 \pm 5.2 \mu\text{g/dl}$, 正常血圧群では透析前 $11.7 \pm 0.9 \mu\text{g/dl}$, 透析後 $16.6 \pm 4.7 \mu\text{g/dl}$, 低血圧群では透析前 15.9 ± 1.9

$\mu\text{g/dl}$, 透析後 $12.2 \pm 3.4 \mu\text{g/dl}$ であった。高血圧群及び正常血圧群では透析後値は前値に比して上昇しているが、低血圧群では透析後値は前値に比して低下していた。4) 血液透析前後の cortisol 比と透析による体重減少率との関係 (図4)。

18症例について検討したところ図4に示すごとく有意な正の相関々係を認めた。つまり透析による水分除去が多いほど cortisol 値は前値に比して後値が上昇傾向をみた。

5) 血液透析前後の cortisol 比と血液透析前後の中間血圧の比との関係 (図5)。

図5に示すごとくcortisol透析前後比と中間血圧透析前後比との間には有意な負の相関々係を認めた。

6) 血液透析中の Na, K, 中間血圧, cortisol の経時的変化 (図6)。

4症例について検討した。高血圧群2例, 正常血圧群2例であり, 低血圧群については検討できなかった。cortisol レベルは3時間経過時より上昇傾向を認めるが, 中間血圧については cortisol レベルの変化に先立って低下傾向を示した。Na は一定の傾向を示さず, K は減少傾向を示した。

7) 腹膜灌流中の ACTH, cortisol の経時的変化 (図7)。ヘパリンによる非特異的反応のために ACTH 値が高値を示すという報告があるのでヘパリンを使用しない腹

図6 Changes of Na, K, aldosterone, MBP and cortisol during hemodialysis.

図7 Changes of ACTH and cortisol level during peritoneal dialysis.

膜灌流患者3例について ACTH, cortisol を灌流中2時間ごとに測定した。

3例の内訳は正常血圧群2例, 低血圧群1例である。図7に示すごとく低血圧群1例についてはACTH, cortisolとも時間の経過とともに下降傾向を示した。正常血圧群の1例は腹膜灌流開始後2～4時間に腹痛を訴え, その際ACTH, cortisolレベルの上昇をみた。他の1例は大きな変化を示さなかった。

8) 血液透析中の慢性腎不全患者のACTH, cortisolレベルの日内変動(図8)。

図8 Diurnal rhythm of plasma ACTH and cortisol level in healthy subjects and in patients with chronic renal failure.

図9 Rapid ACTH test in dialysed patients with chronic renal failure.

健常人4例, 血液透析中の慢性腎不全患者4例(高血圧群2例, 正常血圧群1例, 低血圧群1例)のACTH, cortisolの日内変動について検討したところ血液透析患者でも健常人と同様に午前中は高値を示し, 夜間は低値を示した。日内変動については異常はみられなかった。

9) 血液透析中の慢性腎不全患者の rapid ACTH テスト (図 9)。

血液透析中の慢性腎不全患者 3 例 (高血圧群, 正常血圧群, 低血圧群各 1 例) について透析非施行日の午前 9 時に¹⁻²⁴ACTH0.25 mg を経静脈的に投与して cortisol レベルを 30 分ごとに測定したところ図 9 に示すごとく正常な反応を示した。

考察

血液透析中の慢性腎不全患者の透析前値についてみると血中 ACTH は正常範囲内にあり, 血漿 cortisol はやや高値を示すがほぼ正常範囲内にあった。血液透析中の慢性腎不全患者の feedback のメカニズムをみるために ACTH と cortisol レベルについてみたが有意な相関関係ではないが弱い負の関係をみた。血液透析前後及び経時的に cortisol の変化をみたところ全体として後値は前値に比して上昇しているが, 低血圧群において後値は前値に比して低下していたのは興味ある成績であった。さらに血液透析による水分除去, 中間血圧の低下が cortisol の分泌に影響をもたらしていることも示された。血液透析中の ACTH レベルについてはヘパリン化により測定値は非特異的に高値を示すことが知られており¹⁾予備実験等により抗凝固剤の測定値への影響について検討すべきものと思われる。その代りとしてヘパリンを使用しない腹膜灌流中の慢性腎不全患者において検討したところ ACTH, cortisol レベルはほぼ平行した変化を示した。健康人, 血液透析患者で ACTH, cortisol レベルの日内変動についてみたが同様のパターンを示した。さらに下垂体-副腎皮質系機能について検討するために rapid ACTH テストを実施したが異常はみられなかった。

血液透析中の慢性腎不全患者の cortisol レベルについて検討した報告は比較的多くみられる。Smith²⁾は 9 例の血液透析中の患者において検討したところ透析前のレベルは比較的高値を示し透析開始後 4 時間, 6 時間のレベルはさらに上昇していたことを報告している。Tsuchida³⁾も同様の成績を報告しており, 透析終了後の検討では 12~24 時間後透析前値に回復したと述べている。しかし川村⁴⁾は血中 cortisol レベルは正常下限であったことを示した。さらに奈良⁵⁾は cortisol 基礎値はほぼ正常範囲内にあるが幅広い分布を示したことを報告している。著者らの成績も Smith²⁾や Tsuchida³⁾の成績とほぼ一致しており, 血液透析中の経時的変化及び透析後の成績でも大きな相違はみられなかった。このような比較的高値を示した cortisol 基礎値及び血液透析中の変化の原因としてまず最初に透析に伴うストレスが考えられる。透析による水分除去量や中間血圧の透析前後の変化

が cortisol 透析前後比との間に相関関係をみたことは透析による水分除去や血圧低下が著しければ cortisol の変動が大きいことを示している。これは除水に伴う血圧低下によりストレスとして下垂体・副腎皮質系が反応し cortisol の分泌が生じたものと思われる。

cortisol の代謝については大部分肝, 一部分は腎で代謝され尿中に排泄される⁶⁾⁷⁾。しかしながら腎機能が障害されている場合血中濃度や尿中排泄に変化がおこることが考えられる。

舟生⁸⁾は腎機能障害者に ACTH-Z 負荷試験, cortisol 注入試験を行ったところ尿中総 17-OHCS 値は腎のクレアチニン・クリアランスの低下にきわめて良く相関し低値を示したこと及び透析患者の血中遊離型 11-OHCS 値はほぼ正常範囲内であったが日内変動に異常がみられたことを報告している。Sederberg Olsen⁹⁾は 8 例の腎機能障害の患者に cortisol を経静脈的に投与して検討したところ尿中の遊離型の cortisol は GFR の低下とともに減少したが血中の遊離型の cortisol の増加は GFR には相関しなかったこと及び尿中の cortisol の測定は腎機能障害の患者ではほとんど価値がないことを報告している。Englert¹⁰⁾は慢性腎疾患患者において AM8:00 の血中 17-OHCS (free 17-hydroxy corticosteroid) レベルは正常であり結合型のレベルは上昇しており内因性クレアチニンクリアランスと逆相関したこと及び cortisol の注入によって遊離型のレベルは指数的に減少したが正常人より遅延しており, 結合型のレベルは正常人よりはるかに上昇した。また 17-OHCS の尿中排泄も低下しており GFR の低下と相関したことを報告している。総 cortisol レベルは著者らの成績では正常範囲及びやや高値にあることから cortisol の血中の半減期について文献的に考察を加えてみた。

Bacon¹¹⁾はグループ A として腎疾患をもち血清クレアチニンが 7 mg/dl 以上で血液透析開始前の症例, 血清クレアチニンが 7 mg/dl 以下で将来血液透析を実施する予定の症例をグループ B, そして健康人の 3 群において血清 cortisol 濃度及び半減期についてみたところ cortisol 濃度は 3 群とも変わらなかったが血中半減期はグループ A にて著明に延長していたことを報告している。このように血液透析中の患者においては cortisol の半減期が健康人に比して著明に延長しているが血中レベルが正常範囲内にあることは cortisol の生成と崩壊が代償的に適合しているものと思われる。

さらに透析中の cortisol レベルが上昇する原因として血中より非結合の遊離型 cortisol が透析される結果, ACTH を介する feedback 機構により大量の cortisol が分泌されるものと思われる。

著者らの成績でも ACTH と cortisol は有意ではないが弱い負の関係をみたことから feedback 機構は血液透析中の慢性腎不全患者でも正常に働いているものと判断される。

血圧の状態によって血液透析患者を分類し透析中の cortisol の経時的变化をみた報告もあり、奈良ら⁵⁾は血液透析後の血圧によって低血圧群と非低血圧群に分類して検討したところ非低血圧群は低血圧群に比して cortisol 値は透析後の増加が低い傾向にあったこと及び透析前の cortisol 値については2群の間に差はみられなかったことを報告している。橘内ら¹²⁾は血液透析前の血圧を分類して透析中の cortisol の変化について検討したところ正常血圧群では著変なく低血圧群で上昇し、高血圧群では低下したという報告がみられ著者らの成績とは異った。これについては著者らは透析前に低血圧を呈した群については透析時体外循環血量及び限外濾過圧を比較的小として水分除去量を低下させショックの発生の防止をはかったことがストレスの発生を防止し cortisol の分泌をおさえることになったことが原因と考えている。

血液透析中の慢性腎不全患者における ACTH レベルについて検討した報告は少ない。Gilkes ら¹³⁾は MSH 及び ACTH を測定したデーターを報告しているが血中 ACTH レベルは正常かやや上昇していたことを報告している。同様に Bertagna ら¹⁴⁾の報告もみられる。本邦では奈良ら⁵⁾は透析前後の ACTH は不変で正常であったことを報告している。橘内ら¹²⁾は患者の透析前の血圧によって患者を分類し ACTH レベルを検討しているがどの群も透析前後のレベルは正常であり透析によっても変化は生じなかったと報告している。このような報告は著者らの成績とも一致しており、さらに腹膜灌流中の患者にて灌流中 ACTH, cortisol レベルが平行した動きを示したことも橘内ら¹²⁾の血液透析中の患者の ACTH, cortisol の経時的变化についての報告と一致した。ACTH の代謝について腎不全患者において検討した報告はほとんどないが川越ら¹⁵⁾の radioimmunoassay によって ACTH の metabolic clearance rate を検討した成績では正常人は 462 ± 30 (SE) 1/day に比して腎不全患者では 339 ± 52 1/day と低い傾向がみられた。これも慢性腎不全患者の ACTH の生成と崩壊が代償的に適合しているものと考えられた。

血中 ACTH, cortisol の日内変動については著者らの成績ではほぼ健常人と同様のパターンをとることが示されたがこの成績は奈良ら⁵⁾のものと一致している。しかし川村ら⁴⁾は慢性血液透析患者の cortisol の日内変動はゆるやかで朝夕の変化に乏しいと述べている。この原因としては透析の影響により昼間の cortisol レベルの上昇

によって夕方にはまだ朝のレベルで夜間に若干低下して、翌日の非透析日には変化の少ない日内リズムが繰返されるのだろうと考えられている。

血液透析中の慢性腎不全患者の視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能は rapid ACTH テストにより正常に反応したことから特に異常はないと考えられた。著者らは dexamethasone 抑制試験を行っていないが Barbour ら¹⁶⁾、橘内ら¹²⁾の成績でも ACTH テスト、dexamethasone 抑制試験で正常の反応を示したことが報告されている。

以上の成績より血液透析中の慢性腎不全患者の下垂体-副腎皮質機能は大きな異常は認められないものと思われた。さらに透析中低血圧を呈する患者では下垂体-副腎皮質が強く反応し、cortisol が分泌されることが示されたが、血液透析前の低血圧の成因として下垂体-副腎皮質が関与している可能性は少ないものと思われた。

結論

血液透析中の慢性腎不全患者の低血圧の成因を解明するために下垂体-副腎皮質機能について検討したところ次のような成績をえた。

(1) 血液透析中の慢性腎不全患者の血中 ACTH レベルは正常範囲内にあり、血漿 cortisol レベルも正常範囲よりやや高値を示した。低血圧群、正常血圧群、高血圧群の3群の間には ACTH, cortisol レベルとも有意の差を認めなかった。

(2) 血液透析中の慢性腎不全患者の ACTH と cortisol レベルの間には有意の関係ではないが弱い負の関係をみた。

(3) 血液透析前後の血中 cortisol レベルは全体として透析後は透析前に比して高値を示したが低血圧群では後値は前値に比して低下していた。

(4) 血液透析前後の cortisol 比と透析による体重減少率及び血液透析前後の中間血圧の比については有意な関係をみた。すなわち透析による水分除去量、中間血圧の低下が大きいほど cortisol 値は上昇をみた。

(5) 腹膜灌流中の慢性腎不全患者の灌流中の経時的变化では ACTH, cortisol レベルは平行した関係を示した。

(6) 血液透析中の慢性腎不全患者の ACTH, cortisol レベルの日内変動は健常人と同一のパターンを示した。

(7) 血液透析中の慢性腎不全患者の rapid ACTH テストは正常であった。

以上の成績より血液透析中の慢性腎不全患者の下垂体-副腎皮質機能はほぼ正常であり、血液透析前の低血圧の成因として下垂体-副腎皮質が関与している可能性は少ないものと思われた。

(本論文の要旨は第20回日本腎臓学会総会において発表した)。

文献

- 1) 稲田満夫, 西川光重, 大石まり子, 蔵田駿一郎: ACTH Radioimmunoassay Kit (CEA - IRE - SORIN) の基礎的検討とその臨床応用について, ホルモンと臨床 26: 807-811, 1978.
- 2) Smith, M. J.: Adrenal stress during hemodialysis. Proc. Eur. Dial. Trans. Ass. 3: 300-301, 1965.
- 3) Tsuchida, S., Sugawara, H. and Fukuchi, S.: Plasma cortisol level during hemodialysis with Kolff's artificial kidney. Tohoku J. Exp. Med. 100: 23-29, 1970.
- 4) 川村寿一, 岡部達一郎, 山下喬世, 沢西謙二, 加藤篤二, 本田弘, 吉見輝也, 岩井一義: 慢性血液透析患者の副腎皮質機能, 日腎誌 14: 220, 1972.
- 5) 奈良芳則, 田尻正記, 高橋幸雄, 今井久, 平沢由平, 山田幸男, 浜斉: 長期透析患者の下垂体-副腎皮質機能について, 日腎誌 19: 512, 1977.
- 6) Schenider, J. J. and Horstmann, P. M.: Effects of incubating compound E and related steroids with various surviving rat tissues. J. Biol. Chem. 196: 629-638, 1952.
- 7) Ganis, F. M., Axelrod, L. R. and Miller, L. L.: The metabolism hydrocortisone by kidney tissue in vitro. J. Biol. Chem. 218: 841-848, 1956.
- 8) 舟生富寿, 工藤茂宣, 大野和美, 二川原和男, 人見浩, 鈴木唯司, 三国恒靖, 寺山百合子, 青木敬治, 平山順朗, 小野寺孝夫, 菅原茂: 慢性腎機能障害患者における副腎皮質ホルモンの代謝, 日腎誌 17: 823-835, 1975.
- 9) Sederberg-Olsen, P., Binder, C. and Kehlet, H.: Urinary excretion of free cortisol in impaired renal function. Acta endocrinol. (Kbh) 78: 86-90, 1975.
- 10) Englert, E., Jr., Brown, H., Willardson D. G., Wallach, S. and Simons, E. L.: Metabolism of free and conjugated 17-hydroxy corticosteroids in subjects with uremia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 18: 36-48, 1958.
- 11) Bacon, G. E., Kenny, F. M., Murdaugh, H. V. and Richards, C.: Prolonged serum half-life of cortisol in renal failure. Johns Hopkins Med. J. 132: 127-131, 1973.
- 12) 橘内芳一, 春山和美, 高橋重雄, 小川さつき, 福地総逸: 血液透析前後における血中 ACTH および血中コーチゾール含量の変動, 人工透析研究会会誌 11: 377-378, 1978.
- 13) Gilkes, J. J. J., Eady, R. A., Rees, L. H., Munro, D. D. and Moorhead, J. F.: Plasma immunoreactive melanotrophic hormones in patients on maintenance haemodialysis. Br. Med. J. 1: 656-657, 1975.
- 14) Bertagna, X., Donnadieu, M., Idatte, J. and Girard, F.: Dynamics and characterization of plasma immunoreactive β -melanocyte stimulating hormone in hemodialysis patients: Its relationship to ACTH. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45: 1179-1186, 1977.
- 15) 川越光博, 斉藤栄造, 阿部好文, 市川陽一, 本間光夫, 清水節, 大山建司, 野村正紀, 有川一美, 吉田幸一郎, 岡本二郎: ACTH代謝動態に関する研究, 第2報, 甲状腺機能異常, 肝不全, 腎不全における ACTH の MCR, 日内分泌誌 52: 356, 1976.
- 16) Barbour, G. L. and Sevier, B. R.: Adrenal responsiveness in chronic hemodialysis. N. Engl. J. Med. 290: 1258, 1974.