

## 腎臓髓質高吸収と心肥大との関連について

日本赤十字社和歌山医療センター 研修医<sup>1)</sup>，糖尿病内分泌内科<sup>2)</sup>

小杉 大輔<sup>1)</sup>，伊藤 沙耶<sup>2)</sup>，廣畠 知直<sup>2)</sup>，井上 元<sup>2)</sup>

索引用語：心腎連関，腎臓髓質，心肥大，KLF 5，LVMI 2.7

### 要 旨

心臓と腎臓この2つの臓器の機能障害が密接に繋がっている現象を心腎連関と呼んでいる。我々は新たな心腎連関として腎臓髓質高吸収と心肥大の関連に着目した。千葉大学の真鍋らの報告では腎臓の集合管特異的 KLF5 をノックアウトすると心臓マクロファージの機能異常が起こり心肥大を起こしにくいと報告されている<sup>1)</sup>。一方で当院糖尿病内科通院中の患者の中に腎臓髓質の CT 値が上昇している症例が散見された。この髓質の CT 値の上昇が集合管の障害を反映していると仮定し当院外来患者で体幹部 CT と心エコーを実施した 1,824 名の腎臓髓質高吸収と心肥大との関連を検討した。腎臓髓質高吸収群では左室心筋重量係数 (LVMI 2.7) の上昇は髓質正常症例に比べて緩やかであり心肥大を起こしにくいという結果であった。

### 序 文

大動脈を軽度結紮した心臓圧負荷モデルマウスでは腎集合管での KLF 5 の発現が亢進する。また腎集合管特異的 KLF 5 ノックアウトマウスで心臓圧負荷モデルを作成すると圧負荷により急速に心不全を発症し死亡する。野生型マウスでは心臓組織マクロファージの増加が認められる一方で KLF 5 ノックアウトマウスでは心臓組織マクロファージの増加が全く認められず代償性の心肥大が生じないことで急速に心不全を発症すると考えられている<sup>1, 2)</sup>。今回、我々は図 1 のように腎臓髓質高吸収となっている患者に注目した。腎臓髓質高吸収がなんらかの集合管の変化を表していると仮説を立て髓質高吸収と

心肥大の関連性という新たな心腎連関の可能性を検討した。



【図 1】当院外来患者の腎臓髓質高吸収の一例

### 方 法

当院糖尿病外来を受診し体幹部 CT と心エコーを実施した 1,824 人を対象に腎臓髓質が高吸収か否かを目視で判断し髓質正常群と高吸収群の 2 群に分類した。心エコーデータの IVST・PWT・LVEDD・EF・E/a を集計し、心肥大の評価項目として RWT・LVMI 2.7 を算出、腎臓髓質高吸収と上記の項目との相関について

(平成31年1月16日受付)(平成31年1月28日受理)  
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
研修医

小杉 大輔

検討した。複数回心エコーを施行されている場合は、最大 LVMI 2.7 のデータを用いた。

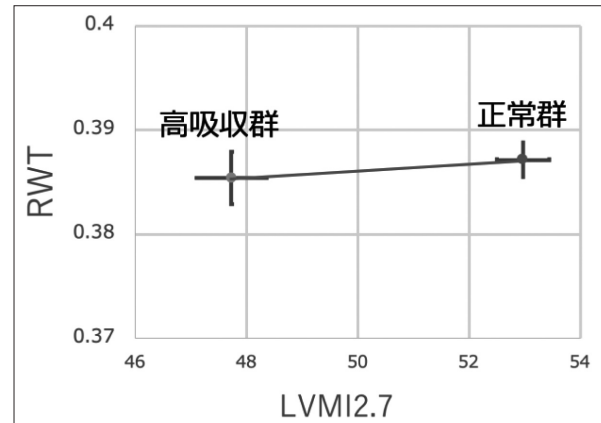
## 結 果

患者年齢は 20 歳から 91 歳（平均 65.1 歳）、髄質正常群は 1,362 名、高吸収であったのは 462 名であった。糖尿病・高血圧・肥満の有無、及び髄質正常群・高吸収群で分類すると表 1 のような分布となった。各グループでの IVST・PWT・LVEDD・EF・E/a・RWT・LVMI 2.7 の平均を図 2 に示している。表 1 の左端の番号と図 2 の横軸の番号が対応している。実線が髄質正常群、斜線で表したのが髄質高吸収群を表している。

【表 1】

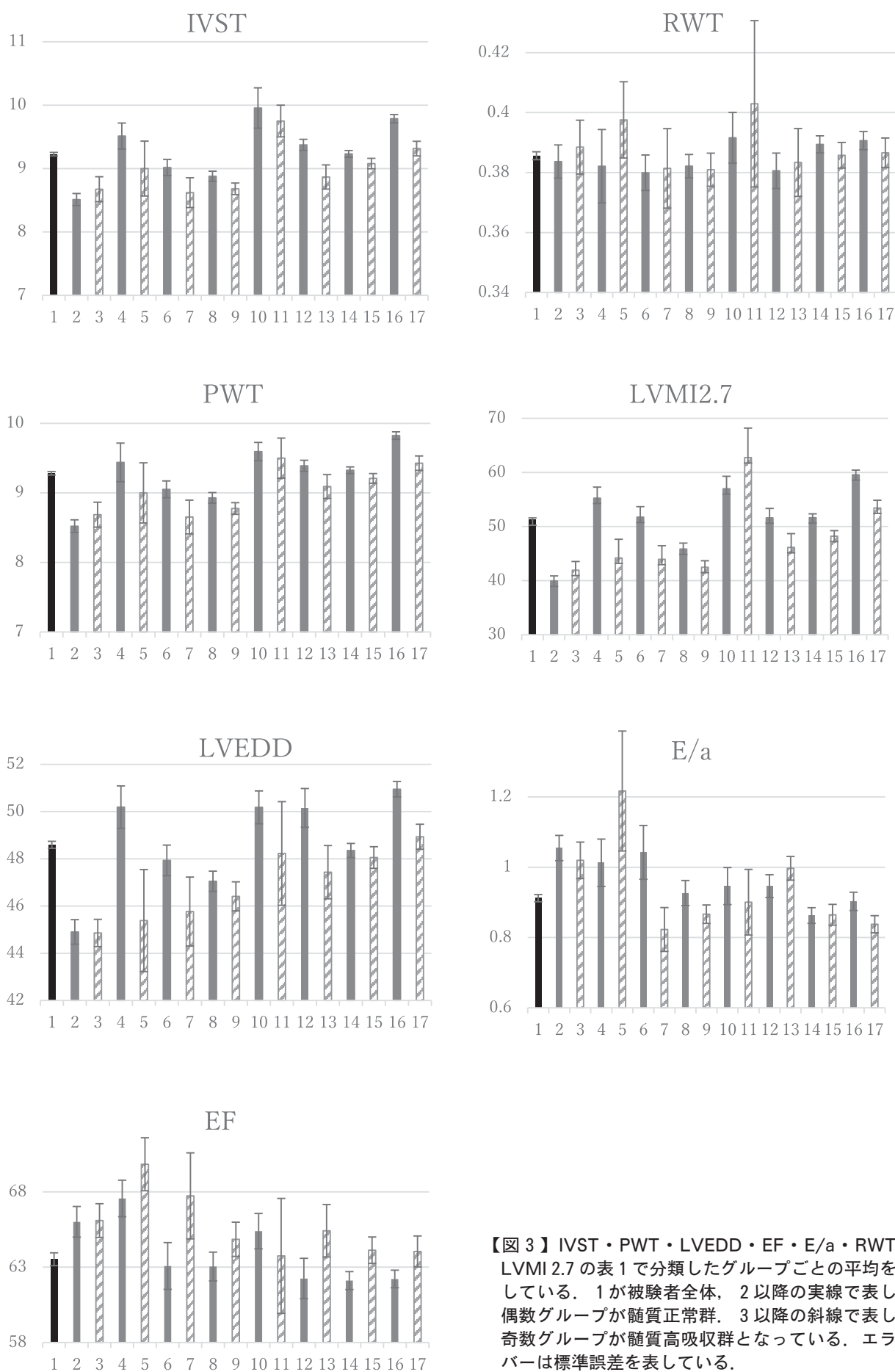
グループ	DM	HT	肥満	N
1	TOTAL			1824
正常群				1362
2	—	—	—	104
4	—	—	+	33
6	—	+	—	67
8	+	—	—	168
10	—	+	+	49
12	+	—	+	81
14	+	+	—	433
16	+	+	+	427
高吸収群				462
3	—	—	—	31
5	—	—	+	6
7	—	+	—	15
9	+	—	—	88
11	—	+	+	4
13	+	—	+	24
15	+	+	—	182
17	+	+	+	112

被験者 1,824 名を糖尿病・高血圧・肥満の有無及び腎臓髄質の正常群・高吸収群の計 16 グループに分類。Total をグループ 1 とし腎臓髄質正常群を 2 から 16 までの偶数、腎臓髄質高吸収群を 3 から 17 までの奇数で順番に番号を振った。この番号が図 2 の横軸の番号と対応している。

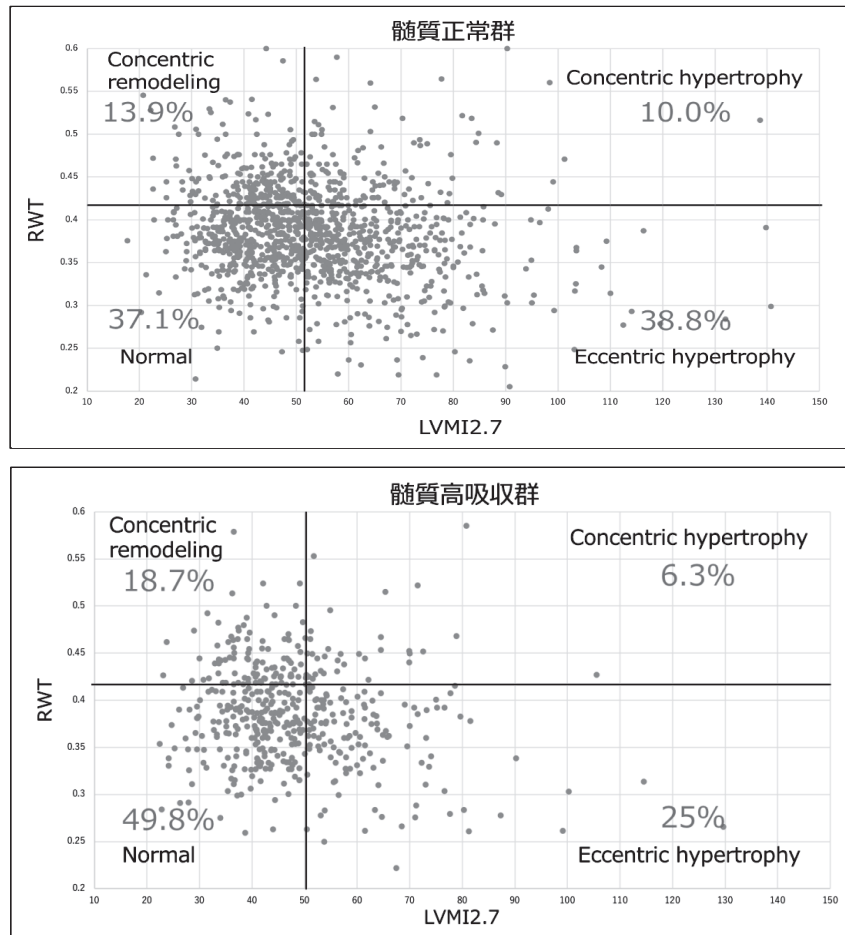


【図 2】正常群、高吸収群全体での LVMI 2.7・RWT の平均を示している。高吸収群で有意に LVMI 2.7 は低かった ( $p < 0.001$ )。エラーバーは標準誤差を表している。

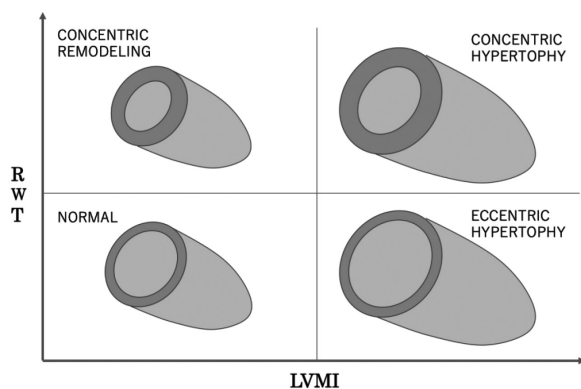
IVST・PWT・LVEDD・RWT・LVMI 2.7 は糖尿病や高血圧合併で上昇した。LVMI 2.7 を除く 4 項目は正常群と高吸収群で差はなかったが、一方で LVMI 2.7 は高吸収群の方が有意に低かった。EF は糖尿病や高血圧合併では低下するが、高吸収群では低下しにくかった。E/a は糖尿病や高血圧合併では低下するが、正常群と高吸収群で低下の程度に差は見られなかった。髄質正常群全体の平均は LVMI 2.7 が 53.0, RWT が 0.387, 髄質高吸収群全体の平均は LVMI 2.7 が 47.7, RWT が 0.385 となった。高吸収群で優位に LVMI 2.7 の増加が起こりにくい、つまり心肥大を起こしにくいという結果となった ( $p \text{ value} < 0.001$ )。さらに、心エコーを複数回施行されている場合、最大 LVMI 2.7 を用いても最小 LVMI 2.7 を用いても、高吸収群では有意に LVMI 2.7 は低かった (図 6,  $p \text{ 値} < 0.001$ )。



【図 3】 IVST・PWT・LVEDD・EF・E/a・RWT・LVMI 2.7 の表 1 で分類したグループごとの平均を示している。1 が被験者全体、2 以降の実線で表した偶数グループが髄質正常群、3 以降の斜線で表した奇数グループが髄質高吸収群となっている。エラーバーは標準誤差を表している。



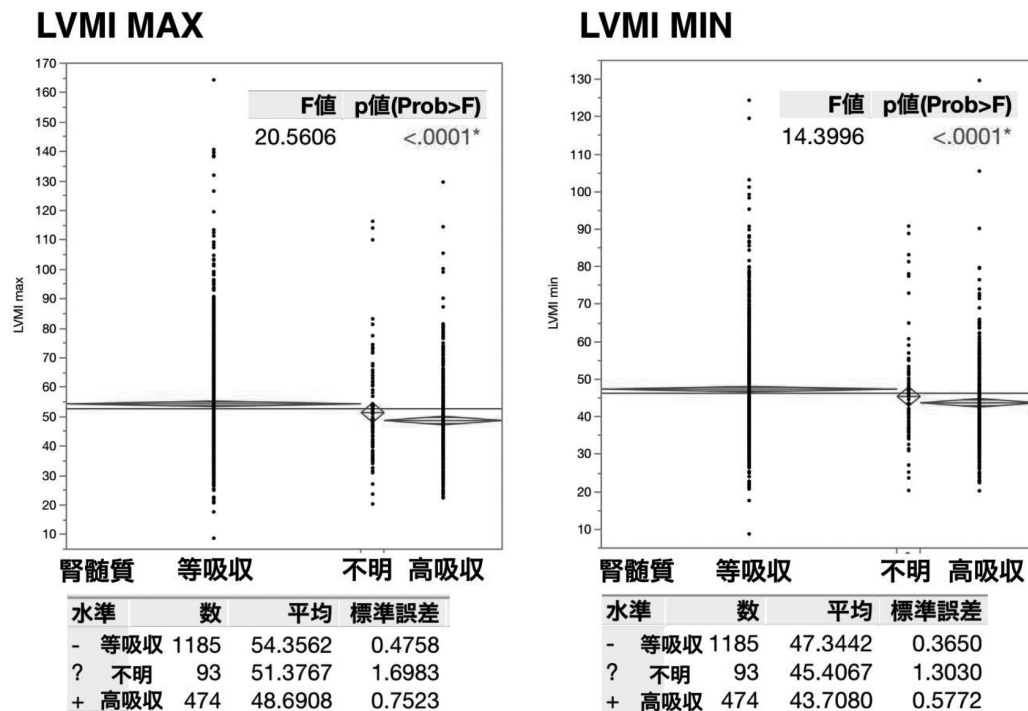
【図4】LVMI 2.7を横軸，RWTを縦軸にした時の正常群，高吸収群それぞれの分布図．LVMIは51，RWTは0.42を心肥大のカットオフとして分布図を4分割し4領域の各群における比率を計算した．高吸収群の方が有意にconcentric hypertrophyとなる比率は少なくnormalの比率が高いという結果となった．



【図5】LVMI・RWTによる心肥大のモデル

## 考 察

RWTは0.42以上，LVMI 2.7については51以上を心肥大のカットオフとした．LVMI 2.7を横軸，RWTを縦軸とし髄質正常群と高吸収群それぞれの分布を示すと図4のようになった．分布図をそれぞれのカットオフで4分割すると図の左下がnormal，左上がconcentric remodeling，右下がeccentric hypertrophy，右上がconcentric hypertrophyと考えられる（図5）．髄質高吸収群の方がconcentric hypertrophyを呈する頻度が低く（10.0% vs 6.3%），normalの割合が高かった（37.1% vs 49.8%）．髄質高吸収であれば心肥大を起こしにくいという新たな心腎連関が示唆された．



【図 6】心エコーを複数回施行している場合、最大 LVMI 2.7 を用いた場合と、最小 LVMI 2.7 を用いた場合の正常群と高吸収群 2 群の有意差。どちらを使用しても LVMI は高吸収群で有意に低かった (MAX: p 値<0.001, MIN: p 値<0.001)。

ただし腎臓髄質高吸収がこういった臨床的意義を持つのかは現時点では不明であり、集合管のこういった異常を示しているのかも詳細は不明である。

しかし腎臓髄質高吸収だと LVMI 2.7 が低くなるという結果は、心臓での負荷に対する適応が弱い可能性が考えられ、過剰な適応を来しにくいために心肥大になりにくいのではないかと考えている。Preliminary であるが我々の検討では、腎臓髄質高吸収群では、高血圧症の率は低く、肥満度も低く、心血管合併症の率も低く、糖尿病患者では糖尿病性腎症も悪化率が低い結果を得ている。一方で、腎臓髄質高吸収群で心不全の病名あり群では、専ら eccentric hypertrophy となり、一旦心機能が破綻すると心筋の remodeling が追いつかず適応できないことを伺わせる結果を得ている。

東京大学循環器内科のグループが、尿管結紮モデルで腎臓集合管での炎症に転写因子 KLF 5 が関与することが報告され、腎臓集合管での KLF 5 が心臓のマクロファージの population

に影響を及ぼすことが明らかにされ、さらに最近では、腎臓集合管の KLF 5 は、腎臓からの交感神経系が関与し、心臓でのマクロファージから分泌される amphiregulin という心保護的に作用する因子も同定された<sup>3)</sup>。

当検討は、腎臓集合管での KLF 5 が変化している臨床的状态を想定して単純 CT での腎臓髄質の CT 値に注目し、極めて有意な結果を得たが、目視での判断であり、今後 CT 値を測定して再検討を行う必要がある。心臓の remodeling に関する病態解析も、今後腎臓髄質の状態に関連して検討する必要があるかもしれない。

## 参考文献

- 1) Fujiu K, Wang J, Nagai R.  
Cardioprotective function of cardiac  
macrophages. Cardiovasc Res.  
2014 May 1 ; 102(2) : 232-9.
- 2) Fujiu K, Manabe I, and Nagai R.  
Renal collecting duct epithelial cells  
regulate inflammation in  
tubulointerstitial damage in mice.  
J Clin Invest.  
2011 Sep ; 121(9) : 3425-41.
- 3) Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y,  
et al. A heart-brain-kidney network  
controls adaptation to cardiac stress  
through tissue macrophage activation.  
Nat Med. 2017 May ; 23(5) : 611-622.

---

Key words ; Cardiac hypertrophy, Kidney medulla, Cardio-renal association, KLF 5, LVMI 2.7

---

## Correlation between kidney medulla high density at CT images and cardiac hypertrophy.

Daisuke Kosugi<sup>1)</sup>, Saya Ito<sup>2)</sup>, Tomonao Hirobata<sup>2)</sup>, Gen Inoue<sup>2)</sup>

1) Junior Resident, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

2) Division of Diabetes and Endocrinology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

### Abstract

The phenomenon to which dysfunction of a heart and a kidney leads closely is called the heart kidney association. We aimed to configure the relationship between the reno-medullary high density at CT images and the heart hypertrophy as a new heart kidney association. Manabe's and others report of Chiba University shows that heart macro bacteriophage cause dysfunction and less likely become cardiac hypertrophy when collecting tube peculiar KLF5 of kidney is knocked out. On the other hand, we found that there are many cases in which the CT value of the kidney medulla is rising in the patient at diabetes and endocrinology outpatient clinic. We supposed that the rise of the CT value of kidney medulla reflects a dysfunction of collecting tubes, and consider the relation between the rise of the CT value of kidney medulla and the cardiac hypertrophy of 1824 patient who performed CT of the trunk and echocardiography. The result is that a rise of the left ventricular mass index (LVMI 2.7) and the relative wall thickness (RWT) is more slowly at a high density group than a normal density group, suggesting that patients with kidney medulla density high are tolerant to cardiac hypertrophy to stresses.