

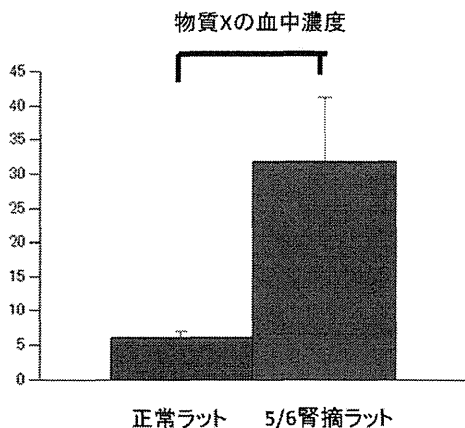
につき検討を始めた。

研究方法と結果

1. 腎不全における MX の血中濃度

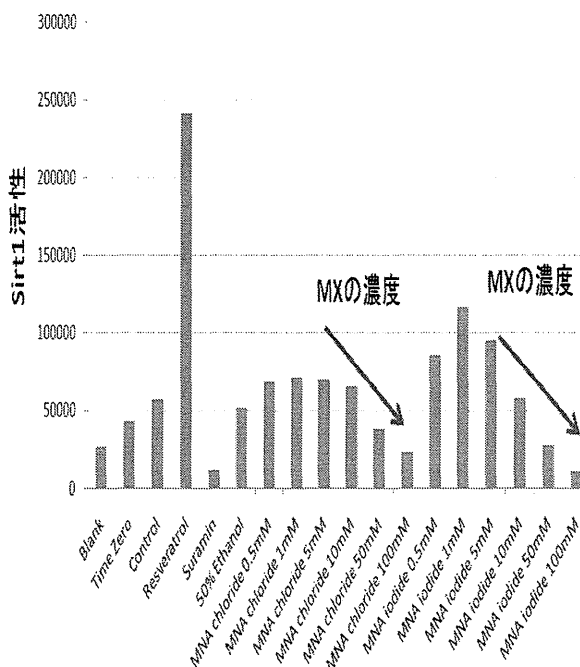
まず我々は腎不全ラットにおけるアミノ酸代謝異常の状況をメタボローム解析で行った。様々な物質について腎不全ラット（5/6 腎摘）と正常ラットにおいて差が認められた。その中で我々は”物質 X”（仮称 MX）に注目した。MX は CKD マウスにおいてその血中濃度が約 3 倍に上昇する（図 1）。そして *in vitro* の Sirt1 活性測定系において、MX は Sirt1 の活性を抑制することが明らかとなった（図 2）。

図 1、正常ラットと 5/6 腎摘ラットにおける血中 MX 濃度



MX の作用を培養腎尿細管細胞を用いて検討した。過去の報告によると MX の生理濃度はヒトでは 10nM-100nM、ラットでは 10mM-100mM の範囲であり、腎不全により MX の血中濃度は上昇し、糸球体濾過量に反比例することが知られている。したがっ

図 2、MX による Sirt1 活性阻害



て血中濃度は正常の 2 倍から 10 倍に上昇する程度であり、早期の腎症では上昇がわずかである。したがって生理量での濃度での作用の検討が重要と考えられた。まず MX は 1 μ M から 10mM の範囲において p53 のアセチル化を促進させることが明らかとなった。Sirt1 は p53 を脱アセチル化するのでこれは Sirt1 抑制による作用であるとも考えられた（図 3）。また MX のミトコンドリア機能に対する効果を検討したところミトコンドリアあたりの ATP 産生を抑制することが明らかとなった（図 4）。この効果は Sirt3 の活性抑制を介してかどうかは検討中である。また MX は尿細管における TGF \cdot の分泌を亢進させた（図 5）。MX は線維化促進物質の可能性が示唆された。

図3、MXの尿細管細胞に対する作用
-Sirt1抑制効果、p53アセチル化に対する作用-

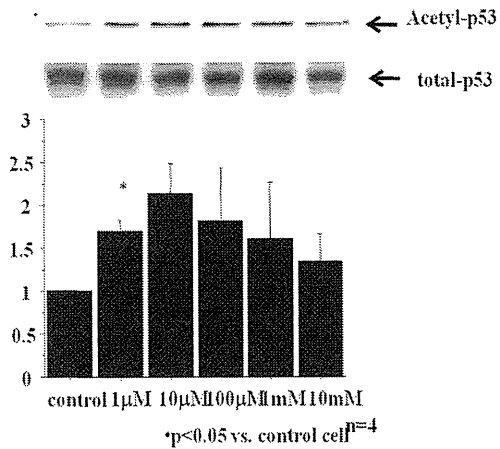


図4、MXの尿細管細胞に対する作用
-ミトコンドリアに関する作用-

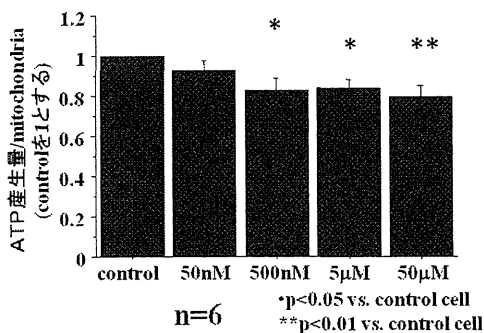
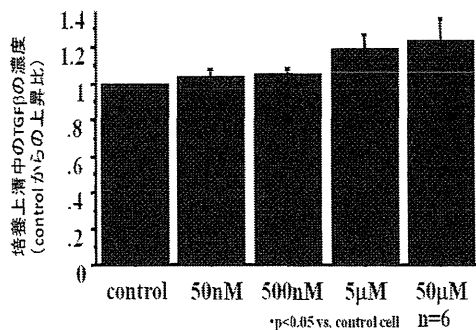


図5、MXの尿細管細胞に対する作用
-線維化に関する作用-



方法としてはSDラットの腎摘出を行いコントロール群と比較した。5/6腎摘モデルの各種パラメータを比較した。5/6腎摘モデルではCrは約2倍に上昇していた。各種臓器別のMXSの発現は腎臓での有意な上昇、肝臓での有意な低下を認めていた(図6)。こちらは既存の報告で腎明細胞癌に対し抗MXS抗体を用いて免疫染色を行った結果で、腎明細胞癌ではMXSが発現していることが明らかとなった。その報告において正常腎では尿細管に発現していることが明らかとなっている。我々は尿細管細胞を用いてimmunoblottingを行ったところ線維芽細胞と比較し尿細管細胞でMXSが強く発現していることが明らかとなった(図7)。最後に正常ヒト近位尿管上皮細胞由来のHK-2細胞にAngiotensin IIを添加したときのMXSのmRNAの発現量をreal time PCRにて測定した。その結果、コントロール群に比べてAngiotensin II添加群ではMXS活性の有意な上昇を認めた(図8)。

図6、腎不全時のMXSの発現

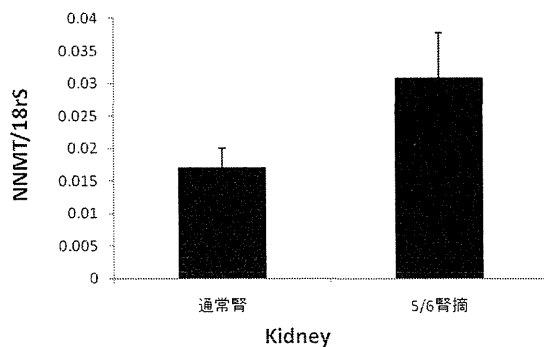


図7、線維芽細胞および尿細管細胞でのMXSの発現

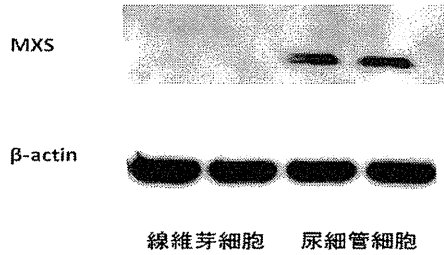
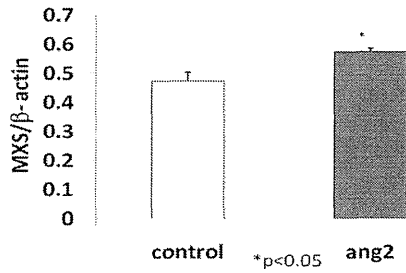


図8、Angiotensin II 添加によるMXSの発現誘導



結論

我々は内因性のSirt1活性阻害物質MXを同定した。MXは腎不全で上昇し、p53のアセチル化を促進させる作用、線維化を促進させる作用、ミトコンドリアのATP産生を低下させる作用などがin vitroで証明され

た。MXの生体での合成酵素MXSの発現は腎不全では上昇しておりangiotensin IIはMXSの発現を上昇させることが明らかとなった。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

腎性インスリン抵抗性症候群における尿細管障害に関する研究

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 水口 齊
慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 脇野 修

研究要旨 慢性腎臓病（CKD）にはインスリン抵抗性（IR）が存在し、Renal Insulin Resistance Syndrome（RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群）と呼ばれるが、これまでその発症機序及び臨床的意義は明らかにはされていない。我々はすでに発生機序に関して、CKD 患者では HOMA-IR が血清アルドステロンと正の相関をみとめ、アルドステロンブロッカーであるスピロラクトン投与にて HOMA-IR の改善を認めることを報告している。今回は、横断研究にて CKD 患者では HOMA-IR と尿細管障害の指標である尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値との間に正の相関が認められること、また 3 年間の prospective study にて、HOMA-IR 高値を認める CKD 患者では、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン高値が持続し、CKD の進行も急速であることが示唆されたため報告する。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）にはインスリン抵抗性（IR）が存在し、Renal Insulin Resistance Syndrome（RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群）と呼ばれるが、その臨床的意義は明らかではない。今回我々は、RIRs の臨床的意義を検討するために、腎機能障害に関して、横断研究および 3 年間の prospective study を行った。

B. 研究方法

対象は当院の腎臓病外来患者 185 名で、CKD Stage1 は 5 名、Stage2 は 89 名、Stage3 は 78 名、Stage4 は 6 名、Stage5 は 8 名であった。糖尿病の患者を除外するために、空腹時血糖 126mg/dL 以上、GA 16.0%以上の患者は対象外とした。CKD 患者における、HOMA-IR と尿細管障害マーカー

である尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値との関連、さらには 3 年間の prospective study にて、HOMA-IR 及び尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値の腎機能に対する影響を、回帰分析及びノンパラメトリック検定にて検討した。

C. 研究結果

横断研究にては、HOMA-IR と尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値との間に正の相関を認めた。また、3 年間経過観察後の尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値も HOMA-IR と正の相関が認められた。すなわち 3 年間の観察研究前後で尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値も HOMA-IR と正の相関は保たれていた。（図 1-1 および 1-2）。経過観察前後の尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値に対するノンパラメトリック解析にては、有意な変化が認められなかった。

図 1-1; 結果観察前における HOMA-IR と尿細管マーカー尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値の相関

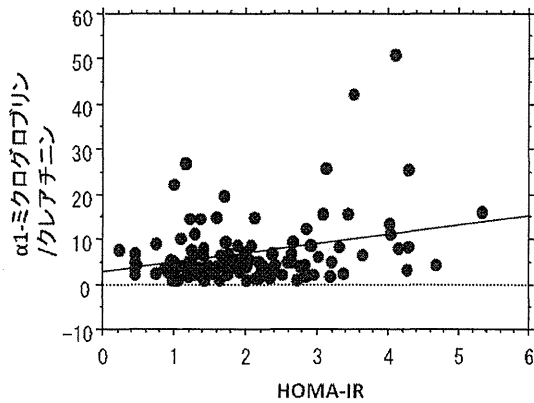
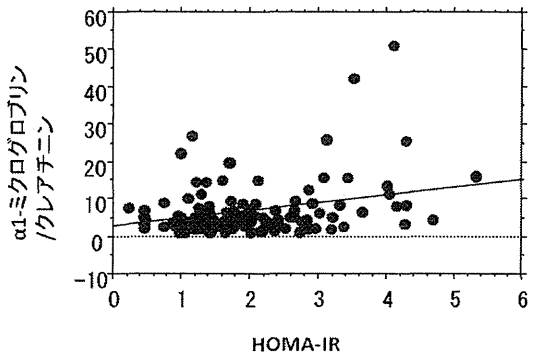
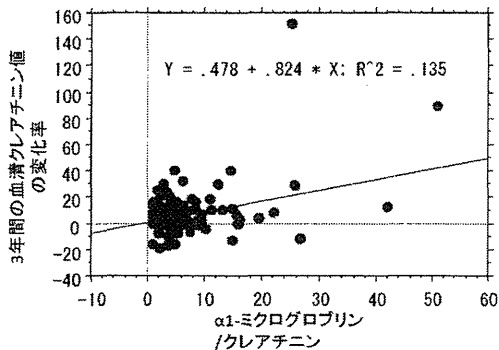


図 1-2; 経過観察後における HOMA-IR と尿細管マーカー尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値の相関



さらに、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値と Cr 変化率との間に正の相関が認められた (図 2)。

図 2、尿細管障害が血清クレアチニン値の上昇に及ぼす影響

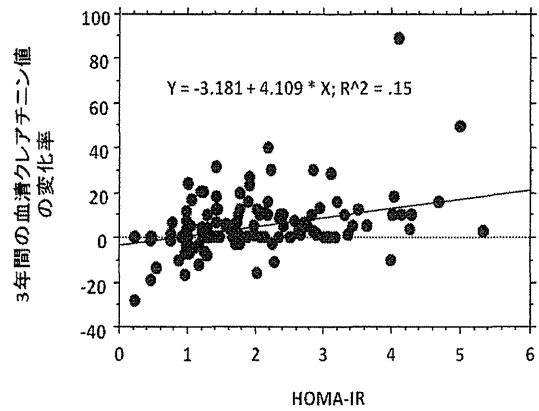


また、3 年後の検査結果においても HOMA-IR

と 3 年間の Cr 変化率との間に正の相関が認められ、前後の尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値に対するノンパラメトリック解析にては、有意な変化が認められなかった。

図 3

経過観察 3 年間の間の血清クレアチニン値の変化率と HOMA-IR の値



D. 考察

CKD に伴う IR は以前より指摘されており、Renal Insulin Resistance Syndrome (RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群) と呼ばれるが、その発症機序及び臨床的意義は明らかにされていない。IR はそれ自体で高血圧、高脂血症、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (以下 RAA 系) および交感神経系の活性亢進、酸化ストレスの増大を介して臓器障害を引き起こすことが知られており、CKD 進行の悪循環および、CKD 患者における心血管イベントを惹起する基盤病態である可能性が示唆される。以上より CKD 患者の管理に関して、RIRs の発生機序を解明することは、CKD の進行を抑制し、CKD 患者の心血管イベントを減らすために大変重要なことであると考えられる。

すでに我々は、発生機序に関して、CKD 患者では HOMA-IR が血清アルドステロンと正の

相関をみとめ、アルドステロンブロッカーであるスピロノラクトン投与にてHOMA-IRの改善を認め、アルドステロンがRIRsの発生機序に重要な役割をはたしている可能性を報告している。

本研究は、横断研究にてHOMA-IRと尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値との間に正の相関を認め、RIRsがCKD患者の尿細管障害に影響を及ぼしている可能性が示唆された。さらには、HOMA-IR高値であるCKD患者は、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン高値が3年間持続しCr変化率も高いこと、つまりRIRsは尿細管障害を介して、腎機能障害の進行を引き起こす可能性が示唆された。

今回の横断研究、3年間のprospective studyにて、CKDにおけるRIRsの重要性が示唆された。今後のCKD患者の治療戦略として、新たにRIRsのコントロールが重要である可能性が示唆された。具体的にRIRsをコントロールする方法としては、我々がすでに報告したスピロノラクトンを含むアルドステロンブロッカー投与によるRIRsの抑制、もしくはチアゾリジン誘導体投与によるRIRsの抑制も有効である可能性がある。また、透析患者においてではあるが、チアゾリジン誘導体によるIRの抑制が長期予後を改善したという報告も認められる。

今後は臨床研究として、当院外来患者に対し上記のアルドステロンブロッカー、もしくはチアゾリジン誘導体投与を行い、HOMA-IRの改善作用、尿細管障害抑制作用、長期的な

作用として臓器保護作用（心血管イベントの検討、動脈硬化進行の検討、腎機能保護の検討）を年単位で評価する予定である。

E. 結論

CKDにおいてIRが存在するが、その臨床的意義として、腎機能障害に関与している可能性が示唆された。今後は腎障害だけでなく他臓器への影響を評価し、その重要性を確認する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

脇野修、他；慢性腎臓病（CKD）に伴うインスリン抵抗性（IR）におけるアルドステロンの役割、大津、日本高血圧学会、2009年

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

末期腎不全患者における血糖の日内変動に関する研究

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 細谷 幸司
慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 脇野 修

＜研究目的＞慢性腎臓病（CKD）患者において血糖コントロール良好となることはよく知られている。腎機能低下により、血糖の見かけ上の指標である HbA1c の低下を認め、さらに腎不全によるインスリン貯留が原因と考えられている。また一方で、近年、慢性腎臓病患者においては、早期よりインスリン抵抗性（IR）が存在することが判明しつつある。このような状況で腎不全患者において一日の血糖の推移はこれまで明確に調べられていない。近年、24 時間血糖測定装置が開発された。これにより、腎不全患者の 24 時間血糖測定が可能となった。今回、我々は 24 時間血糖測定装置を使って、末期腎不全患者の血糖の推移を調べた。

【研究概要】

- 1, 腎不全患者の血糖と正常者の血糖日内変動を比較し腎不全患者における血糖の特徴を明らかにする
- 2, 腎臓病患者の血糖異常がインスリン抵抗性からくるかどうかを検討する。

方法

対象は当院透析導入目的にて入院した非糖尿病の CKDstage5 の患者とした。方法は 24 時間血糖測定（CGMs）、24 時間血圧測定（ABPM）、経口血糖負荷試験（OGTT）、各種血液および尿検査を施行した。正常との比較は、当院での健常者でのデータが存在しないので中国人 434 人の正常者のデータ（Jian Z et al Diabetes Care 32 2009 1188-1193）と比較した。

結果

表 1 は対象患者の各種血液検査の結果である。非糖尿病患者で HbA1c 正常であるにもかかわらず GA 高値が認められた。HbA1c 正常は貧血の関与が考えられた。表 2 は健常者と CKD 患者の血糖コントロールに関連するデータの比較である。本症例患者と健常者の血液検査での比較において空腹時血糖の高値及び HDL の低値のみを認めた。表 3 は CGMs 測定による健常者と CKD 患者（当院）の食後血糖の推移である。CKD において食後血糖高値が顕著であった。図 1 は食後の平均血糖の推移である。CKDstage5 患者では高血糖の持続が認められた。図 2 は食後 3 時間の area under the curve (AUC) を示した。CKD 患者では食後高血糖が顕著であった。図 3 は CKD 患者と健常者の夜間平均血糖を示した図である。健常者との比較において CKD 患者には夜間低血糖は少ないと考えられた。図 4 は CKD

患者の夜間血圧と夜間血糖の比較を示した図である。夜間において血圧、脈拍、血糖の低下を認めた。しかし夜間低血糖を来すほどではなかった。図5はCKDと健常者の最高血糖、最低血糖の比較を示した図である。CKDにおいて有意に夜間血糖の上昇を認めた。図6はCKDと健常者の1日および夜間SD値の比較を示した図である。最低血糖では明らかにCKDが高値と示され、またSD値の比較では有意差は出なかったがCKDが大きい傾向にある。図7はCKD患者におけるOGTTの結果、表4はCKD者のHOMA-IR, HOMA- β である。OGTTからもCKDstage5では持続高血糖が認められた。インスリン分泌能は保たれているが、抵抗性は強くなっている傾向にある。

<結論>

本研究におけるCKD患者においてはGA高値、貧血、低アルブミン血症、ANPおよびBNP高値が認められた。CKDstage5における血糖の日内変動を検討した。正常者(中国人434名)との比較において空腹時の血糖の高値、HDLコレステロールの低値を認めた。血糖プロファイルに関しては以下の点が指摘される。

1. 血糖日内変動において食後2時間値の有意な上昇が認められた。
2. 食後3時間および終日のAUCは有意に上昇していた。
3. CKD患者において持続低血糖および低血糖はない可能性が高い。

OGTTの結果ではインスリンの分泌は保たれていたが、抵抗性が上昇していた。

今後症例の集積を行うとともに治療介入後の血糖プロファイルの変化を検討する予定

である。

健康危険情報
なし

研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図表

表 1、対象患者の各種血液検査の結果。

対象患者の各種血液検査	CKD5 (n=8)
Cre	8.70 ±2.86
eGFR	6.14 ±2.33
ALD	220.87 ±128.13
ARC	13.20 ±16.35
ACTH	39.77 ±9.23
Cortisol	12.45 ±5.30
HbA1c	4.94 ±0.41
GA	17.57 ±2.52
Hb	8.97 ±1.55
Alb	3.65 ±0.395
ANP	196.36 ±212.623
BNP	328.08 ±541.29
F-T3	2.44 ±0.428
F-T4	1.15 ±0.191
TSH	3.11 ±2.017

表 2、健常者とCKD患者の糖尿病に関するデータ比較

	CKD5 (n=8)	健常者 (n=434)	
年齢	58.625 ±16.91	42.49 ± 14	P<0.005
BMI	24.39 ±4.06	21.79 ± 1.725	P>0.10
FBS (mg/dl)	94.13 ±8.13	86.20 ± 7.8	P<0.005
TG (mg/dl)	112.5 ±53.75	89.94 ± 32.53	P>0.20
TC (mg/dl)	150.75 ±35.18	176.04 ± 33.14	P<0.05
LDL (mg/dl)	83.125 ±28.124	104.49 ± 32.30	P>0.05
HDL (mg/dl)	38.0 ±10.09	60.56 ± 15.53	P<0.001
FFA (mEq/l)	0.365 ±0.127	(正常値 0.1-0.8)	

表 3、健常者と CKD5 の血糖の推移

		CKD 5 食後血糖 (n=8)	健常者 食後血糖 (n=434)	
朝食後	30 分	135±20.84	114.3±15.6	P<0.001
	60 分	159.875±38.22	121.1± 21.3	P<0.25
	120 分	153± 35.25	104.8± 18.0	P<0.01
	180 分	134.875±29.33	97.6 ± 17.6	P<0.01
昼食後	30 分	136.57± 23.89	117.2± 18.9	P<0.005
	60 分	146.57± 35.36	121.7 ± 20.9	P>0.05
	120 分	147.0± 57.06	115.6 ± 22.3	P>0.10
	180 分	136.5± 37.88	109.3± 17.3	P>0.05
夕食後	30 分	135.33± 30.5	116.6 ± 17.8	P>0.10
	60 分	148.11± 23.99	123.1± 26.1	P<0.01
	120 分	155.33± 23.98	119.7± 21.2	P<0.001
	180 分	139.33± 61.63	114.1± 18.1	P>0.20

図 1、食後の平均血糖の推移

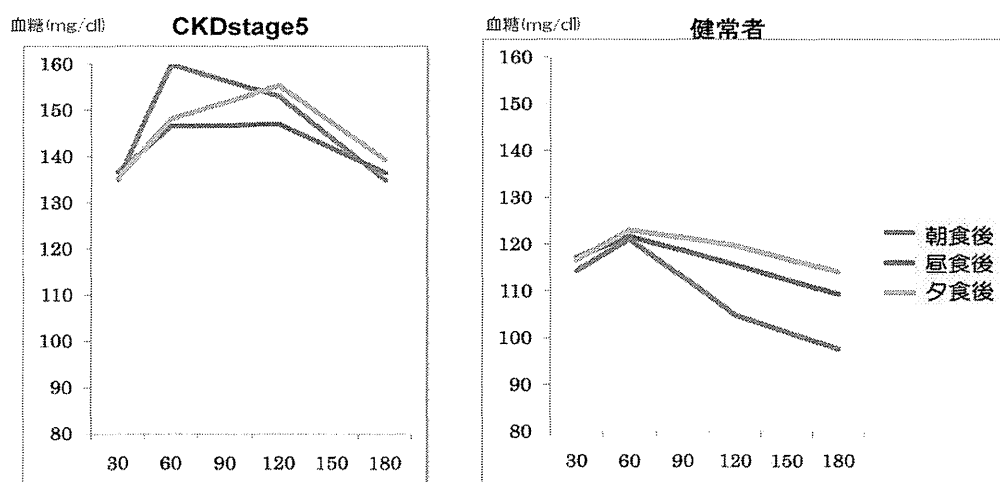
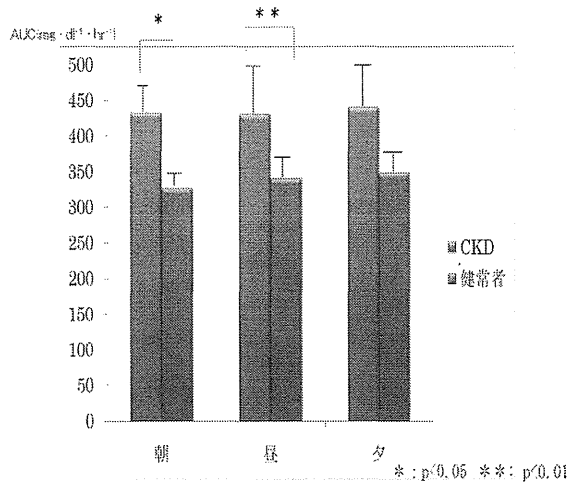


図 2、食後 3 時間の AUC



図、3 CKD 患者と健常者の夜間平均血糖

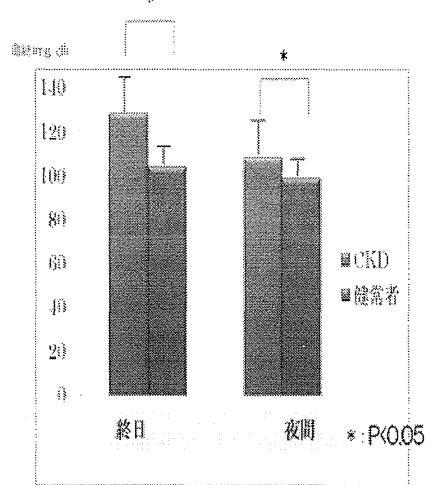


図 4、CKD 患者の夜間血圧と夜間血糖

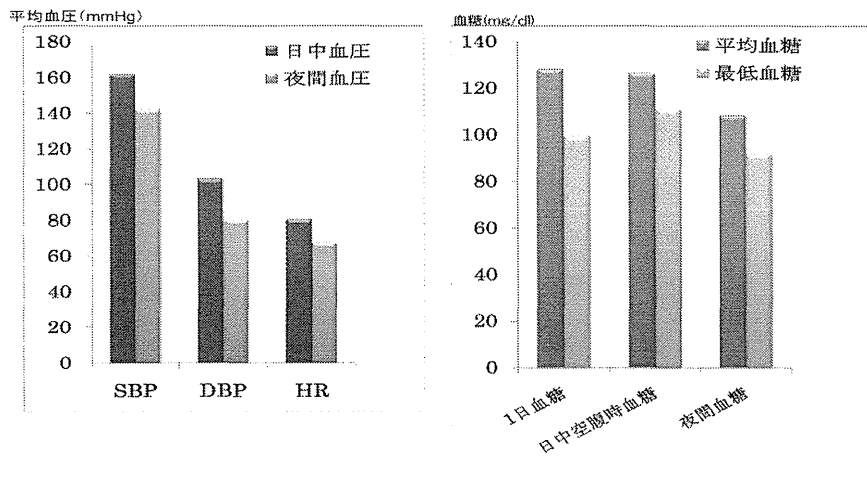


図 5、CKD と健常者の最高血糖、最低血糖

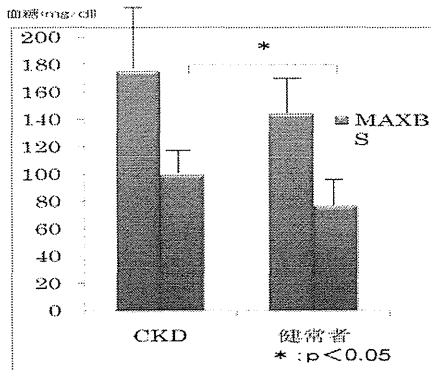


図 6、CKD と健常者の SD 値

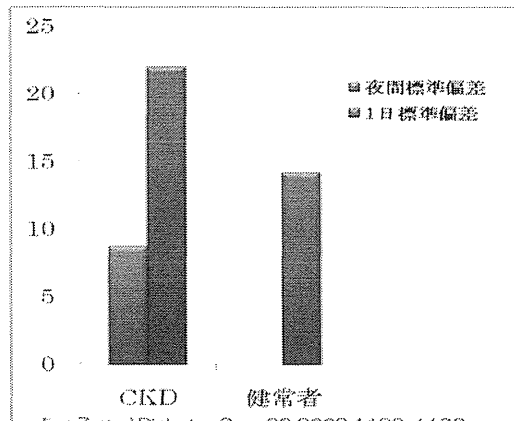


図 7、CKD 患者における OGTT

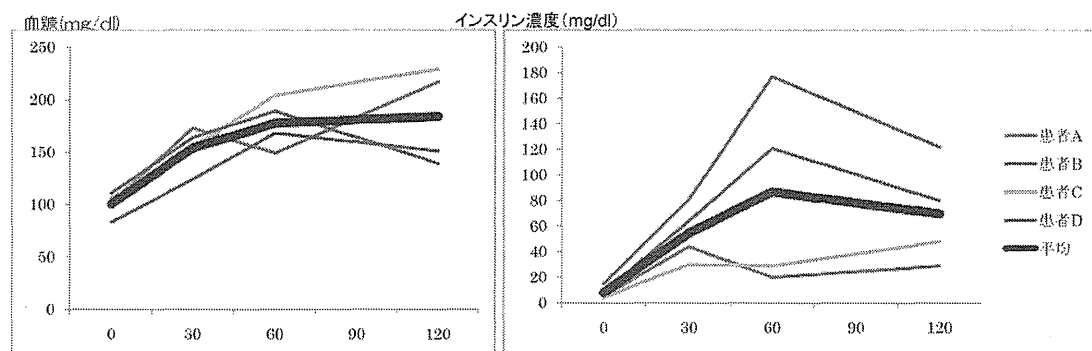


表 4、CKD 者の HOMA-IR および HOMA- β

	Insulinogenic index インスリン分泌能 正常：0.5 以上	HOMA-IR インスリン抵抗性 正常：1.6 以下	HOMA- β 膵 β 細胞のインスリン分泌能 正常：40-80 以上
患者 A	0.55	1.26	46.15
患者 B	1.37	1.64	144
患者 C	0.53	1.05	33.49
患者 D	1.25	4.11	112.5
平均	平均 0.92	平均 2.01	平均 84.04

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
脇野修, 伊藤裕	【AKIとCKDのすべて】CKDの治療 肥満・メタボリックシンドローム	腎と透析	69巻増刊	119-123	2010
脇野修, 伊藤裕	メタボリックシンドロームの治療戦略:メタボリックドミノと腎性インスリン抵抗症候群	腎疾患・透析最新の治療		21-25	2011
脇野修, 伊藤裕	【メタボリックシンドローム(第2版) 基礎・臨床の最新知見】 総論 メタボリックドミノ進展におけるミトコンドリア異常の病態生理的	日本臨床	69巻増刊1	26-31	2011
脇野修, 伊藤裕	【慢性腎臓病の現状と展望】メタボリックシンドロームと慢性腎臓	循環器内科	69巻1号	45-50	2011
脇野修	【慢性腎臓病 CKDの新たなパラダイムを求めて】CKD—全身疾患としての位置付け	内科	107巻2号	192-195	2011
水口斉, 脇野修, 伊藤裕	【慢性腎臓病 CKDの新たなパラダイムを求めて】腎不全に伴うインスリン抵抗性	内科	107巻2号	299-302	2011
脇野修, 柴垣有吾, 竹中恒夫, 岡田知也	【慢性腎臓病 CKDの新たなパラダイムを求めて】CKDの評価、管理の仕方、治療の仕方	内科	107巻2号	303-315	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hara Y, Wakino S, Tanabe Y, Saito M, Tokuyama H, Washida N, Tatematsu S, Yoshioka K, Homma K, Hasegawa K, Minakuchi H, Fujimura K, Hosoya K, Hayashi K, Nakayama K, Itoh H.	Rho and Rho-kinase activity in adipocytes contributes to a vicious cycle in obesity that may involve mechanical stretch.	Sci Signal.	4(157)		2011
Washida N, Wakino S, Tonozuka Y, Homma K, Tokuyama H, Hara Y, Hasegawa K, Minakuchi H, Fujimura K, Hosoya K, Hayashi K, Itoh H.	Rho-kinase inhibition ameliorates peritoneal fibrosis and angiogenesis in a rat model of peritoneal sclerosis.	Nephrol Dial Transplant	March 4		2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

4) 肥満・メタボリックシンドローム

Obesity and metabolic syndrome related chronic kidney disease

協野 修 伊藤 裕

Key words 肥満, メタボリックシンドローム, インスリン抵抗性, reverse epidemiology, protein energy wasting syndrome

はじめに

新たな心血管事故 (CVD) のリスクファクターとしてメタボリックシンドローム (Mets) が注目されている。Mets は腹部肥満を基盤病態とし、糖代謝異常, 脂質代謝異常, 高血圧が合併した病態と定義されるが, 肥満・Mets が慢性腎臓病 (CKD) のリスクにもなっていることが注目されている。

本稿では肥満・Mets に伴う腎障害とその治療戦略, 管理上の問題点について述べるとともに, その逆の病態すなわち, CKD による Mets の構成因子への影響についても解説する。

肥満・Mets における腎障害

1. 疫学

肥満と腎障害の関連を示す疫学的事実が報告されている¹⁾。本邦における 100,000 人の沖縄のコホートを用いた前向き調査によれば, BMI の上昇に伴い高血圧や尿蛋白の存在とは独立に末期腎不全に至るリスクが上昇することが示されている。320,000 人の米国のコホートを用いた検討でも同様の結果が報告されており, 他の末期腎不全のリスクで調整したのちもなお BMI が末期腎不全のリスクであることが示されている。Mets と腎障害との関連についても同様に報告されている。NHANESIII 研究では 7,800 人の集団が 21 年以上観察されており, Mets を有すると CKD となる

オッズ比が 2.6 倍であると報告されている。本邦の久山町研究ではオッズ比は 2 倍であった。

その一方で, 肥満・Mets と CKD との間の直接的な因果関係についてはいまだ議論の余地がある。正常血圧の IgA 腎症, 片腎の患者においては血圧に関係なく肥満が腎障害の危険因子となっていること, 肥満 (BMI>30) の健常者からの移植腎はやせ (BMI<25) の健常者よりの移植腎と比べて障害が多いことは肥満そのものと腎障害との関連を示唆するものである。その一方で肥満・Mets に合併する高血圧, 耐糖能異常, 脂質異常症の影響を完全に排除した臨床試験はない。さらに, Mets の診断基準より明らかなように BMI よりも内臓脂肪, 腹部肥満の方が腎機能障害とよく相関するというデータも存在する。肥満・Mets に伴う腎症のより正確な病態解明が必要と思われる²⁾。

2. 肥満関連腎症 obesity-related glomerulopathy (ORG)

肥満に特徴的な腎病理所見として, ORG の概念が提唱されている。まず 1974 年に, 肥満症と蛋白尿との関連が初めて報告された。その後, 2001 年に Kambham らは腎生検 6,818 症例中の BMI>30 の肥満 71 症例の解析を行った³⁾。その結果, ORG は腎生検施行例の 2% の頻度であること, 1986~2000 年の 15 年で 10 倍に頻度が増加していること, 原発性の FSGS と比較してネフローゼの頻度が低く, 血清アルブミンのレベルは高く, 血清コ

レステロールのレベルは低く、浮腫の頻度が低いことなどが明らかとなり ORG という疾患概念が確立した。

現在、ORG は 1) 病的な肥満症 (BMI>40), 2) 浮腫を認めない蛋白尿, 3) 正常血清アルブミン値の 3 つを triad とし、高血圧による腎硬化症および糖尿病腎症とを除外したものと定義される。予後については先述の Kambham らの報告によれば、8 年間の観察期間で 14% が血清クレアチニン値の倍加, 3.6% で末期腎不全への進行が認められ、必ずしもよくないと考えられている³⁾。

3. 治療戦略

肥満・Mets に伴う CKD の治療は運動、食事制限による減量が基本であり、adipocytokine、脂肪毒性 lipotoxicity などの発症因子の発現を制御することが重要と考えられる。より積極的な治療手段としてインスリン抵抗性を改善させる PPAR γ リガンド、脂質異常を改善させる PPAR α リガンド、スタチンなどもあげられるが、CKD の進行に伴い体液貯留、横紋筋融解などのこれらの薬剤の副作用の発現に注意すべきである。Bariatric surgery による体内脂肪除去は糖脂質代謝異常、adipocytokine の異常を改善することが報告されているが、長期の安全性や腎障害に対する影響については未知である。Mets 患者を対象としたこれらの治療戦略に関する前向きな臨床試験も今後必要と思われる。

CKD における代謝異常

上述のように、Mets およびその各コンポーネントは CKD の発症進展因子となるが、その逆の関連も存在し、CKD が Mets の各コンポーネントを増悪させ、それが悪循環を形成するという病態が考えられる。この悪循環の遮断は治療戦略上重要となる (図 1)。この項では CKD の Mets のコンポーネントに対する影響について述べる。

1. 腎性インスリン抵抗性症候群 (renal insulin resistance syndrome : RIRs)

CKD の早期においてもすでにインスリン抵抗性が生じているということが報告されている。

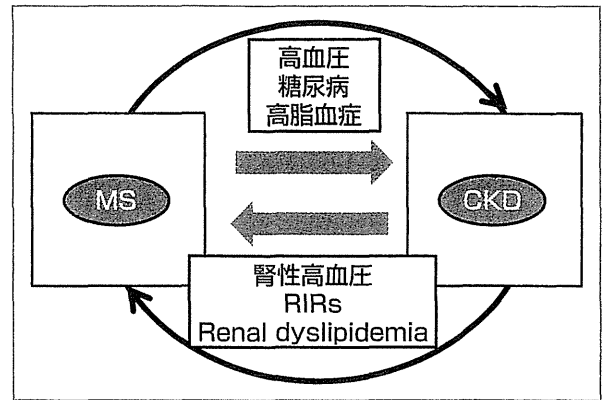


図 1 Mets (MS) と CKD との間の悪循環

Becker らは、CKD の stage 1 の段階でも HOMA 指数で算出したインスリン抵抗状態がすでに上昇していることを報告しており、RIRs と命名している⁴⁾。また、糖尿病でなくとも eGFR が 50 mL/分/1.73 m² 以下になればインスリン抵抗性が認められることがグルコースクランプ法で証明されている⁴⁾。この RIRs のメカニズムについては活性型ビタミン D の欠乏、腎性貧血、尿毒物質がこれまで報告されている。また CKD の患者は、TNF α 、IL-6 といったインスリン抵抗性を引き起こすサイトカインが上昇していることが報告されている。これらサイトカインの血中レベルでの異常は、腎臓でのクリアランスの低下とともに脂肪組織での発現異常が原因であることが指摘されている⁴⁾。

われわれは RIRs の発症機序として、1) 内因性の NO 合成酵素阻害物質である ADMA (asymmetric dimethylarginine) の脂肪組織局所での濃度上昇、2) 腎機能障害に伴う血中アルドステロン濃度の上昇が重要であることを明らかにしている。

2. 腎性脂質異常症 (renal dyslipidemia)

CKD には早期より特有の脂質異常症が存在する⁵⁾。その特徴は低 HDL コレステロール (HDL-C) 血症と高中性脂肪 (TG) 血症であり、Mets と同じであることは興味深い。低 HDL-C 血症の原因となっているのは ApoA-I および ApoA-II レベルの低下である。その他 TG-rich なリポ蛋白である VLDL の上昇、コレステロール逆転送系 (図 2) において HDL にコレステロールを添加する酵素

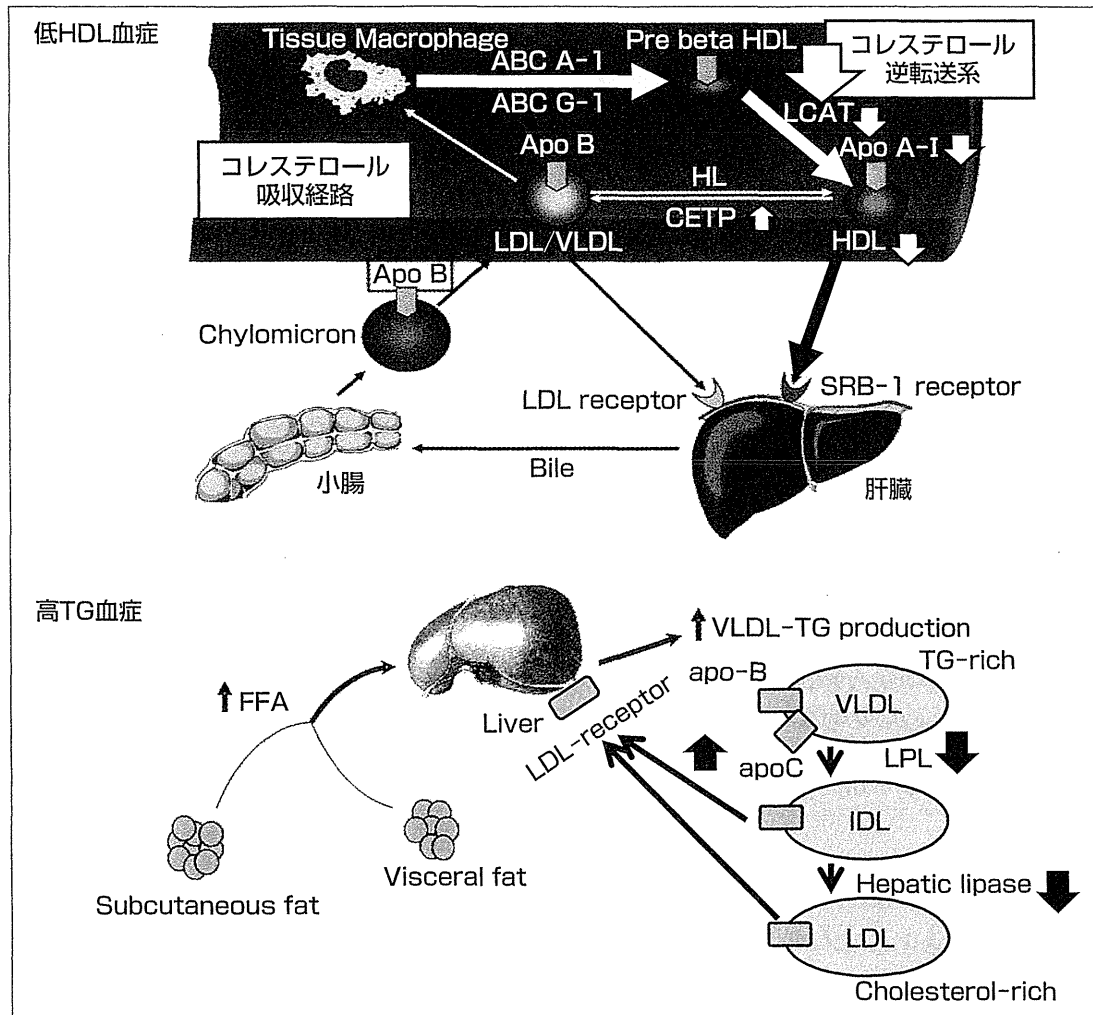


図2 CKDにおける脂質代謝異常

であるLCAT (lecithin cholesterol acyltransferase) の活性が低下していることなどが想定されている。

一方、高TG血症の原因としては、1) ApoC-IIIレベルの上昇、2) 腎臓での遊離脂肪酸のクリアランスの低下、3) lipolysisに重要な2つの酵素LPL (lipoprotein lipase) およびHL (hepatic lipase) の活性の低下、4) TG-richなリポ蛋白であるVLDLを肝臓に取り込むためのVLDL受容体のレベルの低下などが報告されている(図2)。

先述のように、adipocytokineの発現異常がCKDの脂肪組織では存在していることを考えると、中性脂肪の貯蔵器官としての脂肪組織の機能異常が示唆される。われわれは、脂肪組織の成熟異常がこの機能異常を引き起こしrenal dyslipi-

demiaの原因となる可能性につき検討している。

3. 危険因子の逆転現象(reverse epidemiology)とprotein-energy wasting syndrome (PEW)

Metsでは腹部肥満を基盤として高血圧、耐糖能異常、脂質異常症が合併することに主眼が置かれた診断基準となっている。したがって、減量、BMIの低下、降圧、脂質のコントロールがCVD発症の予防となる。ところが、コレステロールの低下を含めたこの古典的なリスクファクターの管理がCVDの発症、死亡率に逆に作用する現象が報告されている。これが危険因子の逆転現象(reverse epidemiology: RE)であり、維持血液透析患者はREが存在する典型である⁶⁾。

すなわち、維持透析患者においてはBMIの低下がCVD発症のリスクになり、BMIの上昇により

表 CKD における RE⁶⁾

心血管リスク	一般人口	血液透析患者	CKD 患者	留意点
BMI	BMI が高ければ CVD のリスクが高くなる (N Engl J Med 341 : 1097-1105, 1999)。	BMI が高ければ生存率よい (J Am Soc Nephrol 14 : 2366-2372, 2003)。	BMI が高ければ生存率が高い (Am J Kidney Dis 46 : 863-870, 2005)。BMI が高ければ生存率が低い (Ann Intern Med 144 : 701-70a, 2006)。	COPD, 慢性心不全, 慢性関節リウマチ, 高齢者では高い BMI は高い生存率。
血圧	高血圧ほど CVD のリスクが高くなる (N Engl J Med 345 : 1291-1297, 2001)。	低血圧ほど生存率が低い (Kidney Int Suppl 55 : S173-S174, 1996)。	収縮期血圧と生存率については J-shape 現象が成立する (Nephrol Dial Transplant 21 : 1257-1262, 2006)。拡張期血圧は低いほど生存率が高い (J Am Soc Nephrol 16 : 2170-2179, 2005)。	eGFR < 30 で血圧と生存率の関係が逆転する (Nephrol Dial Transplant 21 : 1257-1262, 2006)。
脂質	総コレステロール, LDL コレステロール高値および HDL-コレステロール低値は CVD のリスクである (N Engl J Med 322 : 1700-1707, 1990)。	総コレステロール高値は生存率が高い (Am J Kidney Dis 15 : 458-482, 1990)。	コレステロール, 中性脂肪が低値は生存率が低い (J Am Soc Nephrol 18 : 304-311, 2007)。	コレステロール値と生存率との関係は MICS や MIA 症候群において逆転する (J Am Soc Nephrol 18 : 304-311, 2007)。

死亡率が低下することが報告されている(表)。その他, 維持血液透析患者では低血圧, 低コレステロール血症, 低ホモシステイン血症において有意に死亡率が高いことが報告されている⁶⁾。この RE は維持血液透析患者以外にも慢性心不全, 高齢者, 老人ホーム入居者, 進行性の悪性腫瘍, AIDS で報告されている。本邦でも日本透析学会の疫学調査によれば, 週3回の血液透析患者の2000~2001年の1年間の生存に寄与する因子を解析したところ, 透析前の血圧が高い患者ほど, また BMI が高いほど生存率が高いことが明らかにされている⁷⁾。

RE において興味深い現象は, 腎臓移植した患者ではこの逆転現象が逆転し, 肥満や高コレステロール血症, 高血圧が死亡率上昇に寄与することである⁸⁾。これは reversal of RE もしくは back to normal phenomenon と呼ばれている。肥満や Mets の CKD では減量が CKD の進行や CVD 発症に有効であることも考えると, CKD の経過のどこかで危険因子の逆転現象が生じていることとなる。この RE の背景に存在するのが PEW であ

る。

PEW とは蛋白質とエネルギー, すなわち脂肪やグリコーゲンの蓄積が減少し, 低栄養状態を引き起こす病態であり, protein-energy malnutrition (PEM) ともいわれている。血液透析患者については, 毎回の透析操作で透析膜との反応で生じる白血球や補体の活性化が慢性炎症状態を引き起こし, PEW の原因となっている。これは malnutrition-inflammation complex (cachexia) syndrome (MICS) や malnutrition-inflammation atherosclerosis (MIA) syndrome ともいわれている。しかし, 透析操作の変更ではこの現象は消失せず, 腎不全そのものが PEW 発症の背景に存在していると考えられている。たとえば尿毒素や leptin の上昇が食欲を低下させ, 低栄養を引き起こしている⁹⁾。以上より, CKD のステージのどこかで PEW が発症し RE が生じていると考えられ, それに基づいた栄養面の評価が必要であると思われる。肥満・Mets による CKD ではこの RE の時期を見定めリスクファクターをきめ細かく管理することが重要になってくると思われる。