

---

## おわりに

---

以上、肥満・Metsによる腎障害について解説した。今後、肥満人口の増加とともに透析人口の抑制のためにもこの病態は臨床上重要な位置を占められると思われる<sup>10)</sup>。その一方でCKDの代謝面の問題点も無視できず、Mets, CKDの2大CVDリスクファクターを同時に見据えた管理が重要となってくると思われる。

### 文献

- 1) Ting SM, Nair H, Ching I, et al : Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* **112** : 121-127, 2009
- 2) Wahba IM, Mak RH : Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome : mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **2** : 550-562, 2007
- 3) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al : Obesity-related glomerulopathy : an emerging epidemic. *Kidney Int* **59** : 1498-1509, 2001
- 4) Manolescu B, Stoian I, Atanasiu V, et al : Review article : The role of adipose tissue in uraemia-related insulin resistance. *Nephrology (Carlton)* **13** : 622-628, 2008
- 5) Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC : Dyslipidemia in chronic kidney disease : an approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* **28** : 958-973, 2008
- 6) Kovesdy CP, Anderson JE : Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial* **20** : 566-569, 2007
- 7) Iseki K : Reverse epidemiology in chronic hemodialysis patients. *Nephrology Frontier* **6** : 82-83, 2006
- 8) Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, et al : Reverse epidemiology : a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif* **23** : 57-63, 2005
- 9) Chmielewski M, Carrero JJ, Stenvinkel P, et al : Metabolic abnormalities in chronic kidney disease that contribute to cardiovascular disease, and nutritional initiatives that may diminish the risk. *Curr Opin Lipidol* **20** : 3-9, 2009
- 10) El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, et al : The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* **15** : 2816-2827, 2004

# 腎疾患・透析 最新の治療

編集

榎野博史 岡山大学

秋澤忠男 昭和大学

2011  
|  
2013

## ▶ 巻頭トピックス

1. 腎臓再生療法のup to date
2. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン
3. CKD戦略研究 (FROM-J)
4. CKD-MBD治療に関するKDIGOガイドライン
5. 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性症候群
6. レニン・アンジオテンシン系に対する治療の進歩:直接的レニン阻害薬 (DRI) の位置づけ
7. 糖尿病性腎症におけるレニン・アンジオテンシン系阻害薬の位置づけ
8. ガドリニウム造影剤 (GBCA) と腎性全身性線維症 (NSF)
9. 腎疾患と新型インフルエンザ対策
10. 腎性貧血治療におけるヘモグロビンサイクリングの考え方
11. 透析液水質基準の国際規格
12. 日本透析医学会腹膜透析ガイドラインをめぐって

## 5

# 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性症候群

脇野 修, 伊藤 裕

メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: MetS) は内臓肥満を基盤とし、高血圧、耐糖能異常 (IGT)、脂質代謝異常を合併した病態であり、心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) の危険因子の1つである。近年、食生活の西洋化、運動の少ない生活様式などを背景にその罹患率の高さと増加が全世界的に問題視されている。MetSの診断基準としては、1998年のWHOの修正基準、2001年のNCEP-ATPⅢ (National Cholesterol Education Program's Third Adult Treatment Panel Report) における基準がある。日本ではMetS発症の最上流に肥満をおくという考え方をもとに2003年に診断基準が示された(表1)。筆者らは、MetSが内臓肥満より発症し、心筋梗塞、脳卒中といったCVDへ至る過程を一連の流れとして捉えたメタボリックドミノの概念を提唱し、MetSを単なるリスクと捉えるのみでは不十分であり、予後を見据えた治療戦略の構築と病因解明の重要性を強調している(図1)。

本項では、MetSにおけるCVD発症リスクに関するエビデンスを慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) との関連を中心に述べた後、メタボリックドミノの概念を紹介する。またCKDとの関連で、腎性インスリン抵抗性症候群について説明する。最後にそれを踏まえたMetSの治療戦略について説明したい。

## 1 MetS とCKD

近年、MetSとともに新たなCVDのリスクとして腎機能障害の存在が重要視されている。腎機能の低下はそれが早期の段階(たとえば微量アルブミン尿の段階)であっても、すでにCVDのリスクとなっていることが多くの疫学データで証明されてきている。そのようななかで腎機能の評価、主としてGFR値に関して見直しがなされ、CKDの概念が米

国腎臓財団 (National Kidney Foundation: NKF) より提唱された。そして、GFR値および尿蛋白でCKDをステージ分類し、重症度を評価することが推奨されている。

図1で示すように、MetSそのものがCKDのリスクであるというデータが報告されている<sup>1)</sup>。IsekiらはBMIと末期腎不全の発症について、100,000人の日本人の集団を対象に17年間観察を続けた。その結果、BMIが増加するにつれて末期腎不全に移行するリスクが男性において高くなることが示された<sup>2)</sup>。久山町研究でもCKDのリスクとしてのMetSが示されている。Ninomiyaらは1,440人のCKDのない一般住民を対象に5年間の追跡調査を行った。88人がCKDとなったが、MetS群が非MetS群に比して有意に発症率が高く、そのオッズ比は2.08であった。またMetSの構成因子についても解析しており、1項目以下のものに対して、2項目で1.13、3項目で1.90、4項目以上で2.79の危険率であった<sup>3)</sup>。

表1 日本におけるメタボリックシンドローム (MetS) の診断基準

腹腔内脂肪蓄積	ウエスト周囲径: 男性 $\geq 85$ cm 女性 $\geq 90$ cm (内臓脂肪面積: 男女とも $\geq 100$ cm <sup>2</sup> に相当)
上記に加え、以下のいずれか2項目以上 (男女とも)	
高トリグリセリド (TG)血症	TG $\geq 150$ mg/dL かつ/または
低HDLコレステロール (HDL-C)血症	HDL-C $< 40$ mg/dL
収縮期血圧	収縮期血圧 $\geq 130$ mmHg かつ/または
拡張期血圧	拡張期血圧 $\geq 85$ mmHg
空腹時高血糖	$\geq 110$ mg/dL

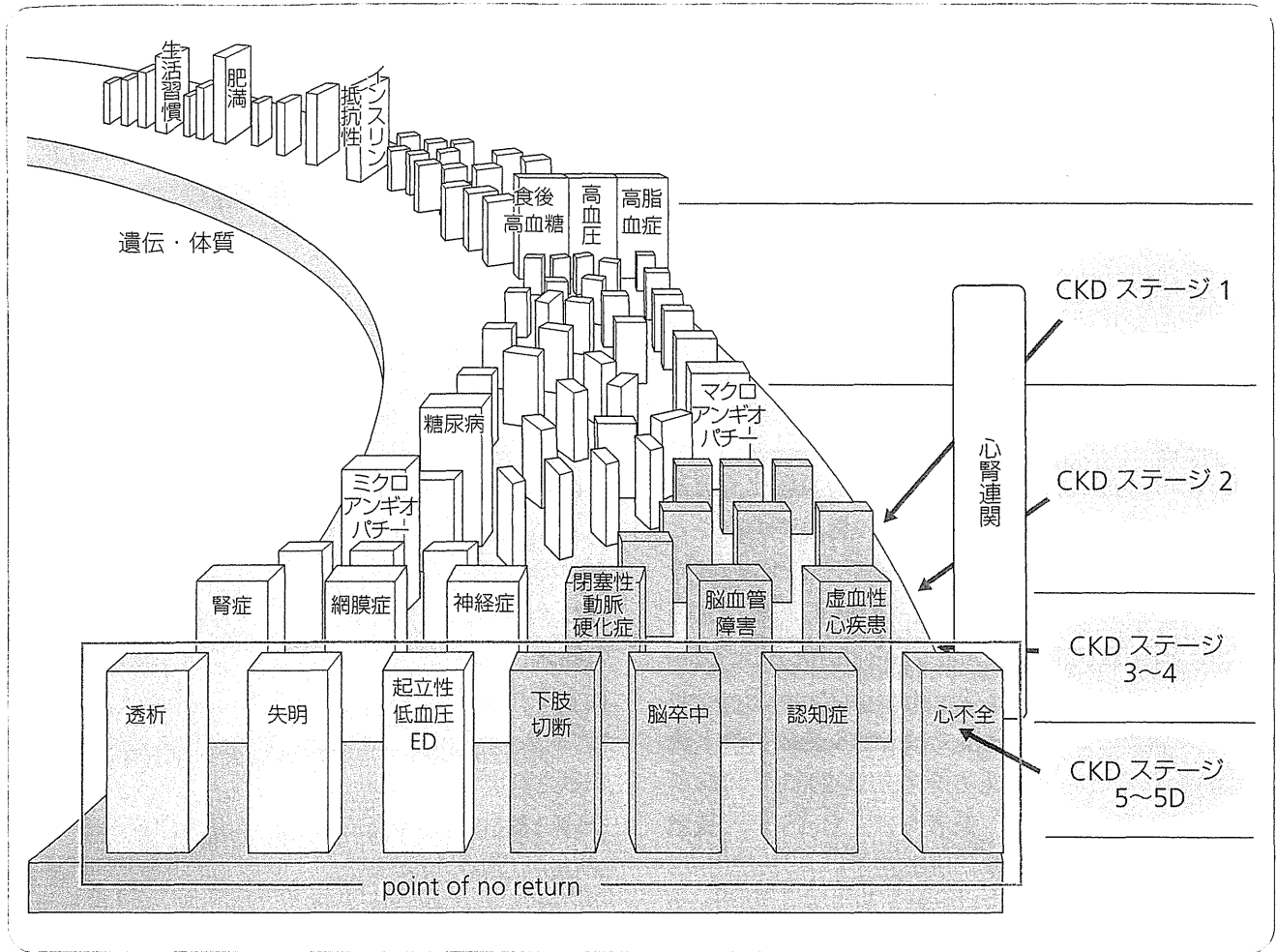


図1 メタボリックドミノとCKD

10,096 人の非糖尿病患者を対象とした ARIC 研究 (Atherosclerosis Risk in Communities Study) においては、9 年の観察期間で MetS の存在で CKD 発症 (推算 GFR が 60 未満) のリスクが 1.43 倍と報告されている。さらに、MetS の構成因子をまったく有さない人に比べ、因子を 1, 2, 3, 4, 5 個有する人は、CKD 発症のリスクがそれぞれ 1.13, 1.53, 1.75, 1.84, 2.45 倍であった<sup>4)</sup>。7,832 人よりなる米国一般住民のコホートでの 6 年間の観察による NHANE III 研究 (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) では、MetS を有する人は MetS を有さない人に比べ、CKD 発症 (GFR < 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) および微量アルブミン尿陽性の危険率がそれぞれ 2.60 倍および 1.89 倍であった<sup>5)</sup>。このような疫学データを説明するメカニズムとしてさまざまな因子が想定されているが、CVD 以外にも炎症、酸化ストレスといった因子、

血管障害を主体とする糸球体障害以外にも尿細管障害も影響を及ぼしていると考えられる。

## 2 メタボリックドミノ

筆者らは MetS という代謝性疾患から脳・心血管障害という神経・循環器疾患に至るプロセスについて生活習慣病の重積のみならず、その成因と発症の順序、すなわち、心血管合併症の発症に至る生活習慣病の流れ、およびそれらの相互作用 (連鎖) を包括的に把握する概念としてメタボリックドミノという考え方を示している (図 1)。すなわち、食生活の偏りや運動不足といった生活習慣の揺らぎが、いわばドミノ倒しの最初の 1 つのコマ (ドミノ) を倒すことになり、その結果、まず肥満、特に内臓肥満、そしてアディポサイトカイン分泌異常、インスリン抵抗性などを引き起こし、高血圧、食後高血糖、脂

質代謝異常といった病態がほぼ同じ時期に生じてくる。これがMetSの始まりの段階である。また、動脈硬化症の発症における血管での炎症（炎症性細胞浸潤）が、この段階でも重要な役割を演じていることが明らかにされている。そして、動脈硬化症はこの段階からすでに徐々に進んでおり、生命予後に直結する虚血性心疾患や脳血管障害などの発症につながっていく。しかしながら、この段階ではまだ糖尿病は発症しておらず、さらに膵機能障害、インスリン分泌不全が生じることで糖尿病が起これ、その後、糖尿病3大合併症が、糖尿病が発症してある一定の期間高血糖が持続することで初めて生じてくる。メタボリックドミノの総崩れ状態が、心不全、認知症、脳卒中、下肢切断や腎透析、失明といった状態であり、この段階はもう point of no return と考えられる。このようにメタボリックドミノはMetSの自然歴を包括的に説明する臨床理念である。

メタボリックドミノとしてMetSを捉えるということは、生活習慣病の重積発症を時系列で捉えるとともに、時間的な流れの過程でそれぞれの疾患が相乗的に影響しあいながら病態が進展し、一気に心血管イベントが起こってくるという考え方でMetSを捉えることである。こうしたメタボリックドミノの流れの中で、各段階で、ドミノ同士がお互いが倒れることに寄与しているというエビデンスが報告されている。

たとえば、糖尿病発症に至っていないIGTでBMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満患者を対象にしたαグルコシダーゼ阻害薬を用いた糖尿病発症予防試験(STOP-NIDDM)では、糖尿病発症は投与群で有意にその発症が抑えられたが、高血圧発症も34%有意に抑制された。このことは食後高血糖が糖尿病のみならず、高血圧発症にも関与していることを示している<sup>6)</sup>。また、CKDもメタボリックドミノの流れの中で捉えられる。高血圧、糖尿病の初期に生じる腎臓の変化はすでにCKDステージ1の状態であり、microangiopathy, macroangiopathyの生じる時期はステージ2である。糖尿病の顕性腎症の時期(糖尿病性腎症の第3b期)はGFR<60でCKDステージ3であり、最後の point of no return の段階ではCKDステージ4~5もしくは5Dと対応すると考えられる。このように、少なくとも一部の

CKDにおいてはMetSがその発症要因となるとともに、CKDはMetSにおける心血管イベント発症のドミノ倒しの連鎖反応を加速させる因子となるものと思われる。また、メタボリックドミノからわかるように、CKDステージ1~2までは比較的長期間かけて病態が進行するが、ステージ3を超えるとCKD自身も含めさまざまな因子(ドミノ)が絡み合っ、文字通りドミノ倒しのごとく一気に病態の進行が加速し、CVD、腎においては透析にまで到達する。メタボリックドミノを考慮し、CKDはステージ3~5は進行が速いことに留意すべきである。このようにメタボリックドミノの考え方を実践することは、MetSを病態の進行速度や流れも加味しダイナミックに捉えることであり、この捉え方は患者の病態や予後を考えるうえで実地医療では重要となってくる。

### 3 腎性インスリン抵抗性症候群(RIRs)(図2)

MetSとCKDとの相関は両者に何らかの共通の基盤病態が存在することが想定される。その1つが、インスリン抵抗性である。MetSの基盤病態にインスリン抵抗性があることは論を待たないが、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。BeckerらはCKDのステージ1の段階でもHOMA(homeostasis model assessment-insulin resistance)指数で算出

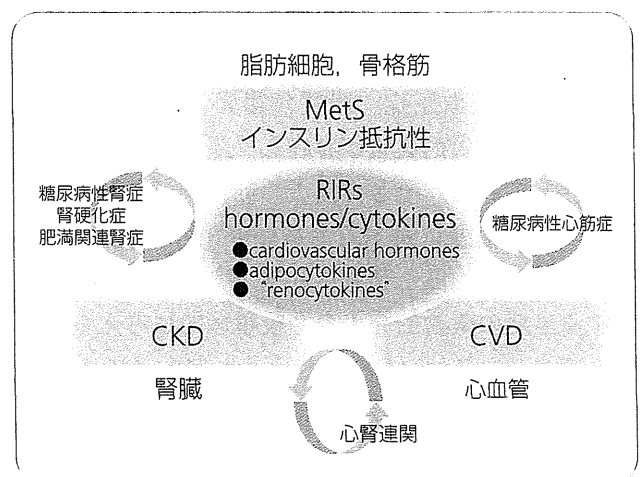


図2 腎性インスリン抵抗性症候群(RIRs)

MetS: メタボリックシンドローム, CKD: 慢性腎臓病, CVD: 心血管疾患

したインスリン抵抗性がすでに上昇していることを報告しており、腎性インスリン抵抗性症候群 (renal insulin resistance syndrome: RIRs) と命名している<sup>7)</sup>。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、尿毒素物質がこれまで報告されている。筆者らはCKDに伴う脂肪細胞の分化、成熟障害がその原因の1つと考えている。また、CKDの患者はTNF- $\alpha$ 、IL-6、leptinといったサイトカインが上昇していることが報告されており、そのサイトカインがインスリン抵抗性を引き起こしているとも考えられる。このようなCKDにおいて腎臓より分泌されるサイトカインや生理活性物質は、インスリン抵抗性、CVD発症の仲介物質となり、“renocytokine”ともいうべき存在である。

この腎性インスリン抵抗性症候群の意義の1つは、それがCVDのリスクとなることと、それ自身がCKDのリスクになるということである<sup>8)</sup>。その機序は不明な点が多いが、高インスリン血症はレニン・アンジオテンシン系 (RAS) を活性化すること、インスリン抵抗性が腎臓内の微小炎症を引き起こすことなどが考えられる。

#### 4 // メタボリックドミノ, RIRs を踏まえた MetS の治療戦略

メタボリックドミノの理念は臨床上いくつかの診断・治療の指針を示唆している。1つが治療戦略の明確化である。メタボリックドミノに示されるようにMetSは、その上流が内臓肥満であると明確に規定されている。これまで単なるリスクの集積 (マルチプルリスクファクター症候群) として捉えられていたIGT、高血圧症、脂質代謝異常の根幹に内臓脂肪の量的・質的異常が存在し、最初のドミノとして存在している。そして、この内臓肥満蓄積の根幹にある基盤病態に対する治療が今後のCVD予防の中心となってくると推測される。また、基盤病態に対する早期の薬物的介入も今後積極的に考えられるべきである。RASはメタボリックドミノの上流から下流までその病態の進展に重要な役割を果たすと考えられる。RASの早期抑制がドミノ倒しを抑えるという臨床事実も報告されている。たとえば、RASの抑制が、糖尿病の新規発症を抑制すること (VALUE試験サブ解析<sup>9)</sup>) や高血圧の発症を抑制す

ること (TROPHY試験<sup>10)</sup>) が示されている。また、MetSの基盤病態にインスリン抵抗性があることは、欧米の診断基準として重視されているほどであるが、このインスリン抵抗性に対する積極的介入も重要と考えられる。インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体のpioglitazoneは、血管障害を有する糖尿病患者の心血管イベント二次予防を抑制したことが示されている (PROactive試験<sup>11)</sup>)。本項では糖尿病患者での検討を述べてきたが、より早期のIGT患者や腹部肥満者でインスリン抵抗性を有する患者に対する介入も検討されるべきである。また、CKDを発症していれば、RIRsに対する治療としてもインスリン抵抗性改善薬は重要と考えられる。これらのほかに臓器内 (脂肪組織および腎組織) の微小炎症、それに伴う臓器内の酸化ストレスの亢進、交感神経系の亢進などが基盤病態として想定され、それらに対する治療戦略が検討されるべきである。そして、最も重要なメッセージは、目の前の患者の病態をそのときの「点」のみで捉えずに、メタボリックドミノで示されるMetS患者の自然歴および予後を把握して、「線」あるいは「面」で捉えるべきことである。

#### ◆◆ 文 献

- 1) Locatelli F et al: Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 17: S81-S85, 2006
- 2) Iseki K et al: Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 65: 1870-1876, 2004
- 3) Ninomiya T et al: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 68: 228-236, 2005
- 4) Kurella M et al: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16: 2134-2140, 2005
- 5) Chen J et al: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 140: 167-174, 2004
- 6) Chiasson JL et al: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290: 486-494, 2003

- 7) Becker B et al: Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* **16**: 1091-1098, 2005
- 8) El-Atat FA et al: The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* **15**: 2816-2827, 2004
- 9) Kjeldsen SE et al: Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* **24**: 1405-1412, 2006
- 10) Julius S et al: Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* **354**: 1685-1697, 2006
- 11) Dormandy JA et al: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* **366**: 1279-1289, 2005

日本臨牀 69 卷 増刊号 1 (2011 年 1 月 20 日発行) 別刷

# メタボリックシンドローム (第 2 版)

—基礎・臨床の最新知見—

## I. 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  
の病態生理的意義

脇野 修 伊藤 裕



## 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意義

Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome

脇野 修 伊藤 裕

**Key words** : メタボリックドミノ, ミトコンドリア, 動脈硬化症, インスリン抵抗性

### はじめに

脳血管疾患と虚血性心疾患は、我が国の死因の2位、3位を占めており、3人に1人はこうした動脈硬化性の疾患によって死亡しているのが現状である。心血管障害の危険因子は肥満、耐糖能異常、高血圧症、脂質異常症などの生活習慣病であるが、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: MetS) は内臓肥満をその最上流の原因として、耐糖能異常、高血圧、脂質異常症が合併する症候群である。MetSが臨床上極めて重要な概念である理由は、内臓肥満を原因とし、先述の生活習慣病が軽症でも重積して存在すると、心血管イベントおよび糖尿病発症のリスクが高くなるからである。

本稿では、MetSがどのような自然歴で心血管イベントに至るのかを示す概念であるメタボリックドミノについて説明し、つぎに心血管イベントの原因である動脈硬化症のMetSにおける発症機序について、細胞エネルギー代謝の要であるミトコンドリア (Mit) の異常に焦点をあて説明したい。

### 1. メタボリックドミノ (図1)

著者らは肥満・MetSに端を発する代謝性疾患から循環器疾患に至るプロセスについて生活

習慣病の重積のみならず、その成因と発症の順序、すなわち、生活習慣病の流れ、および心血管合併症の発症に至る生活習慣病の連鎖を把握する概念としてメタボリックドミノという考え方を示している (図1)。食生活の偏りや運動不足といった生活習慣の揺らぎが、いわばドミノ倒しの最初の1つのこま (ドミノ) を倒すことになり、その結果、まず肥満、特に内臓肥満を引き起こす。その後高血圧、食後高血糖、脂質異常症といった病態がほぼ同じ時期に生じてくる。これがMetSの段階である。このMetS発症の基盤病態が動脈硬化症の発症において重要になる。

図1に示すように、内臓脂肪の蓄積により誘導されるMetSの基盤病態は動脈硬化症の発症進展に寄与し、生命予後に直結する虚血性心疾患や脳血管障害などの発症につながっていく。一方、糖尿病3大合併症は糖尿病が発症してある一定の期間高血糖が持続することで生じてくる。メタボリックドミノの総崩れ状態が、心不全、認知症、脳卒中、下肢切断や腎透析、失明といった動脈硬化性疾患の最終状態であり、この段階はもう point of no return と考えられる。こうしたメタボリックドミノの流れの中で、各ドミノが独立して倒れるのではなく、各ドミノは共通の基盤病態を背景にお互いに倒れることに寄与している。

Shu Wakino, Hiroshi Itoh: Division of Endocrinology, Metabolism and Nephrology Department of Internal Medicine Keio University, School of Medicine 慶應義塾大学医学部内科学教室 腎臓内分泌代謝内科

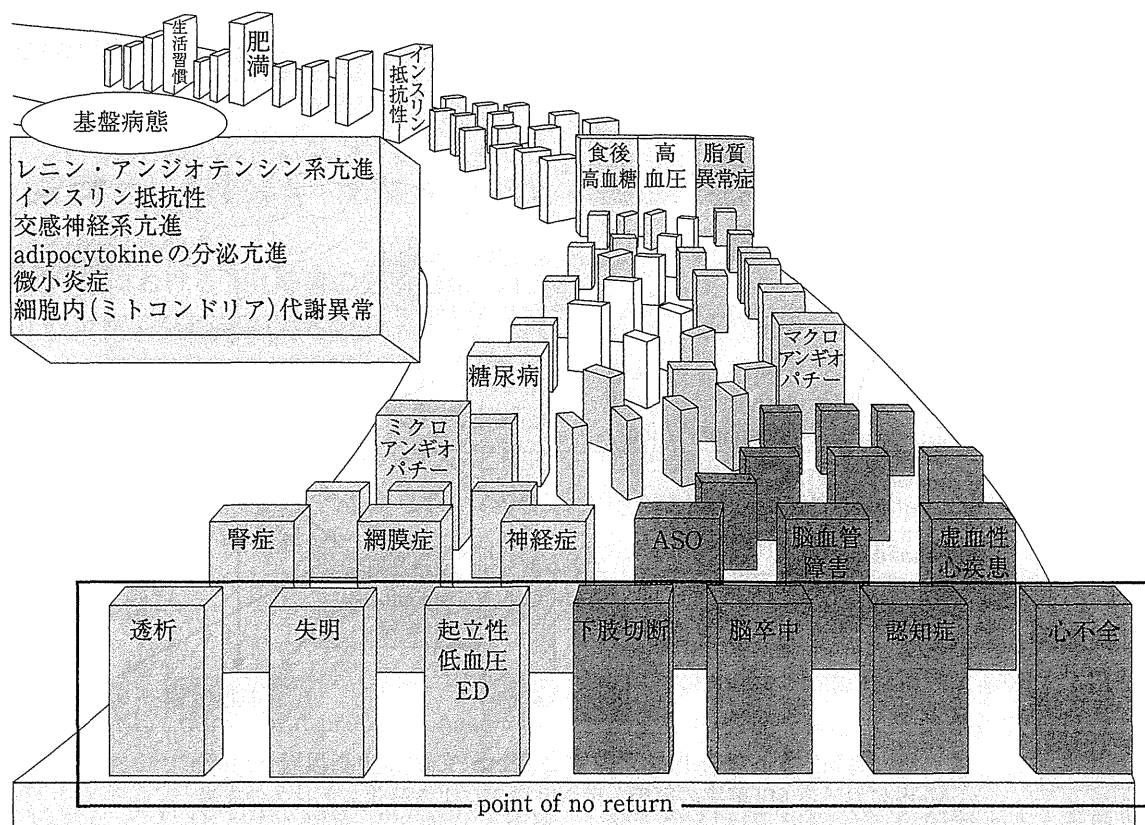


図1 メタボリックドミノ

MetSにおける生活習慣病の重積を時系列的にとらえ、その流れ、および連鎖に注目している。

このように生活習慣病の重積発症を時系列でとらえるとともに、時間的な流れの過程でそれぞれの疾患が相乗的に影響し合いながら病態が進展し、一気に心血管イベントが起こってくるという考え方がメタボリックドミノである。したがって、メタボリックドミノの概念では、従来からいわれてきた危険因子の‘重積’に加え、基盤病態を背景とした危険因子の‘流れ’と、危険因子間の‘連鎖’反応が動脈硬化性疾患へと流れていくことを重要視する。このようなMetSのとらえ方は、ドミノ倒しの背後に潜む基盤病態に対する治療を明らかにするうえで重要である。

## 2. MetS と動脈硬化性疾患

MetSの血管障害にかかわる原因として幾つかの因子が挙げられる。①生活習慣病すなわち高血糖・高血圧・脂質異常症そのもの、②インスリン抵抗性、③レニン・アンジオテンシン系(RAS)の亢進、④脂肪組織由来因子(adi-

pocytokine)の分泌異常、⑤脂肪組織や各臓器における炎症の亢進、⑥交感神経活性の亢進などが重要である。各項目についての詳細は他稿に譲り、ここでは著者らが注目するミトコンドリアの異常について詳説したい。

## 3. MetSにおけるミトコンドリア異常

Mitは細胞のエネルギー代謝において中心的な役割を担う。Mitにおいては糖、脂肪を基質としたTCA回路、電子伝達系、β-酸化での反応が行われ、酸素が利用され、細胞のエネルギー源であるATP(アデノシン3リン酸)が産生される。したがって、Mitが機能不全になると細胞におけるATPの産生が低下し、酵素ハンドリングの停滞より細胞内の活性酸素のレベルが上昇し、組織、臓器の機能障害、機能不全が生じる。著者らはMetSでの脂肪組織や骨格筋組織におけるMitによるエネルギー代謝の異常がインスリン抵抗性<sup>1)</sup>、更に動脈硬化をはじめとする心血管組織の障害の基盤にあることに注目し

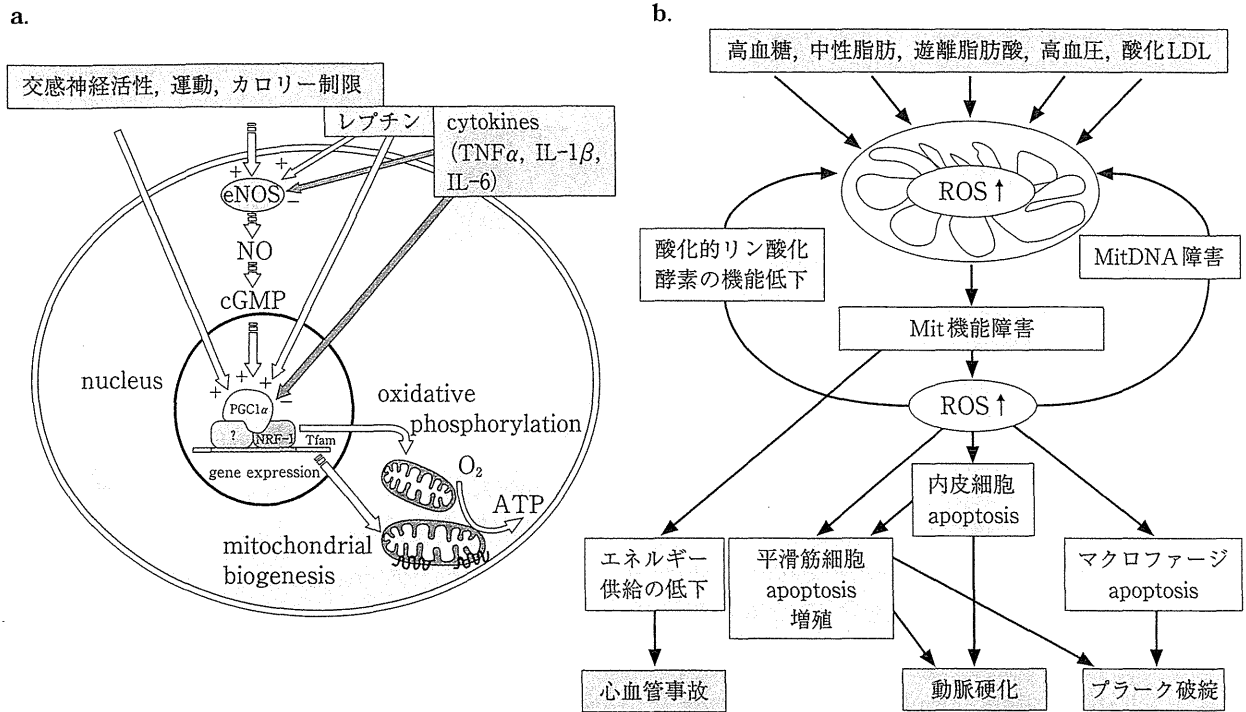


図2 ミトコンドリア障害とMetS(文献<sup>2)</sup>より引用)

a: MetSにおけるMit障害の原因. b: Mit障害による酸化ストレスの亢進.

ている。MitのDNAの損傷が原因で生じる‘ミトコンドリア病’には神経障害、心筋障害、骨格筋障害、腎臓病、糖尿病が挙げられる。これらの疾患はメタボリックドミノに示される病態と類似している。すなわち、Mit障害がMetSの病態に深くかかわることが示唆される。

**a. MetSにおけるMit障害**

MetSにおいては脂肪組織、骨格筋組織をはじめとした様々な組織でMitの生合成をつかさどるPGC1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ )やMitの酸化的リン酸化反応をつかさどる分子の発現を制御する転写因子であるNRF(nuclear respiratory factor)の発現が低下しているとともに、Mit自体の数も減少している。MetSの基盤病態であるインスリン抵抗性により高血糖、血中の遊離脂肪酸(FFA)の上昇が認められる。血糖、血中FFAの上昇はMitの数の低下、機能の障害に寄与している<sup>2)</sup>。

Mitのinner membraneにおける酵素群 complex Iおよび complex IIIでは電子伝達反応と同時に活性酸素(ROS, O $_2^-$ )が産生されている。

このROSはintermembrane spaceにあるSOD1 (superoxide dismutase1, Cu, Zn SOD)およびmatrixにあるSOD2(Mn SOD)により除去される。Mit自身はROSによる障害に弱く、電子伝達系の酵素のみならずSODの活性も障害される。その結果として更にROSが産生される(ROS-induced ROS release)。また、MitのDNAは核内のDNAと異なりヒストンタンパクを欠き、様々な損傷に対する修復機構を有していない。したがってROSによる障害を受けやすく、複製異常や遺伝子変異が生じやすい。

高血糖が持続すると細胞内へのglucoseの流入が増加し、Mitでの酸化的リン酸化反応が亢進しROSの発生が増加する。同様にFFAの細胞内での上昇によりMit内の $\beta$ -酸化が亢進し、その過程で発生するFADH $_2$ やNADHが電子伝達系へ流入し、更に $\beta$ -酸化の最終産物であるアシルCoAがTCA回路で用いられ、 $\beta$ -酸化の亢進は酸化的リン酸化反応の亢進を引き起こしROSの発生が増加する(図2-b)。細胞内でのROS産生が進みMitが障害を受け、正常機能が保たれなくなれば、細胞自身は細胞死(apopto-

sis)へと誘導される(詳細は後述). ROS産生の程度が高ければそれだけ早く細胞死が進むとともに細胞, 組織全体のATP産生能の低下が引き起こされ, 組織の機能は低下する. このようにMitの障害は一次的にも二次的にもMetSに合併する病態である<sup>2)</sup>.

#### b. MetSにおけるMit障害の分子機構

Mitの数および機能の異常の分子機構として組織のNO合成の低下が指摘されている(図2-a)<sup>3)</sup>. eNOS欠損マウスにおいては肥満と高血圧, 脂質異常, 耐糖能異常が認められると同時に, Mitの異常が脂肪組織で認められ, eNOSはMitの生合成に重要であることが知られている<sup>4,5)</sup>. NOの細胞内のセカンドメッセンジャーであるcGMPによりPGC1 $\alpha$ およびNFRの発現が亢進する. 著者らは細胞内のcGMPの下流に存在するcGMP-dependent protein kinaseの欠損マウスにおいて肥満が認められることを報告している<sup>6)</sup>. 更にAMPK(AMP-activated protein kinase)の活性化もPGC1 $\alpha$ の発現を上昇させる. AMPKは運動などによる細胞内のATPレベルの低下で活性化する. このeNOS/NO/cGMP/PGC1 $\alpha$ とATP/AMPK/PGC1 $\alpha$ の2つの経路の活性がMetSにおいて血管や脂肪組織, 骨格筋組織で低下しており, Mit機能障害を引き起こすと考えられる. 前者はインスリン抵抗性が, 後者は運動不足によるATPの消費の低下などが原因と考えられる. 著者らはMetSの基盤に存在するRASの亢進がPGC1 $\alpha$ の発現の低下を介し, 骨格筋におけるMit障害の原因となっていることを報告している<sup>7)</sup>.

#### c. Mit障害とMetSの進展

このMitの数, 機能の低下は脂肪組織や筋肉でのATPの低下を招きMetSによる組織障害を引き起こす. すなわち筋肉でのMitの機能低下, 糖利用の低下から筋力低下, 脂肪組織でのMitの機能の低下は脂肪分解の低下から, 脂肪蓄積の亢進を招く. 心臓のMit機能の低下は, 心不全の病態に関与する. 膵臓の $\beta$ 細胞ではMit機能障害による膵機能障害, インスリン分泌不全が生じ, 糖尿病発症の原因となる. 更に神経でのMit機能の低下は, 認知症の原因になる<sup>3)</sup>. こ

のようにMetSの進展, メタボリックドミノはMit機能障害として包括的に理解できる.

#### d. Mit障害と動脈硬化の進展

MetSで認められるMit機能低下が血管組織で生じ, 動脈硬化の原因となる<sup>8)</sup>. 動脈硬化を引き起こすApoE欠損マウスの血管壁では動脈硬化発症前からMitDNAの障害が認められ, 動脈硬化巣の進展とMitDNA障害が血管内皮組織を中心に相関している<sup>8)</sup>. ヒトの動脈硬化病変では同年齢の正常血管に比べMitDNAの障害の亢進が認められる. その機序としては血管内皮細胞のMit障害によるapoptosisが重要である. 細胞内の血管内皮障害は流血中の単球や酸化LDLの血管組織内へのinvasionという動脈硬化発症の初期反応を引き起こす. 実際, 実験動物においてrotenone, antimycin AといったMitの電子伝達系の機能を障害する薬剤の投与により内皮機能の障害が引き起こされる<sup>9)</sup>.

MetSに伴うインスリン抵抗性は血糖上昇および血中FFAの上昇を引き起こす. 細胞内へのグルコース, FFAの過剰な流入は先述のように酸化リン酸化反応の亢進,  $\beta$ -酸化の亢進を惹起し, Mit由来の活性酸素の上昇を招く. 高血糖に起因し, 血管合併症を引き起こす血管組織の変化には, ①ポリオール経路の亢進, ②AGE(advanced glycation end-product)の産生亢進, ③プロテインキナーゼC(PKC)の活性化, ④ヘキソサミン経路の亢進などが挙げられる. ①は細胞内のソルビトールの蓄積を介し, ②とともにNF- $\kappa$ Bの経路を活性化させ, ④は転写因子Sp-1を活性化させる. NF- $\kappa$ B, Sp-1の活性化は血管内皮細胞, マクロファージにおいて動脈硬化促進因子であるPAI-1, TGF- $\beta$ , VCAM-1, MCP-1の発現を亢進させる. ③はERKの活性化を介し血管平滑筋の増殖を引き起こし動脈硬化巣の進展に寄与する. この①-③の経路はMit由来の活性酸素に依存して活性化される. 血管内皮細胞においてUCP-1およびSOD2の過剰発現は高血糖によるPKC活性化, AGEの産生, ポリオール経路の活性化を抑制することが示されている<sup>9)</sup>.

酸化LDLは内皮細胞, 血管平滑筋細胞, マク

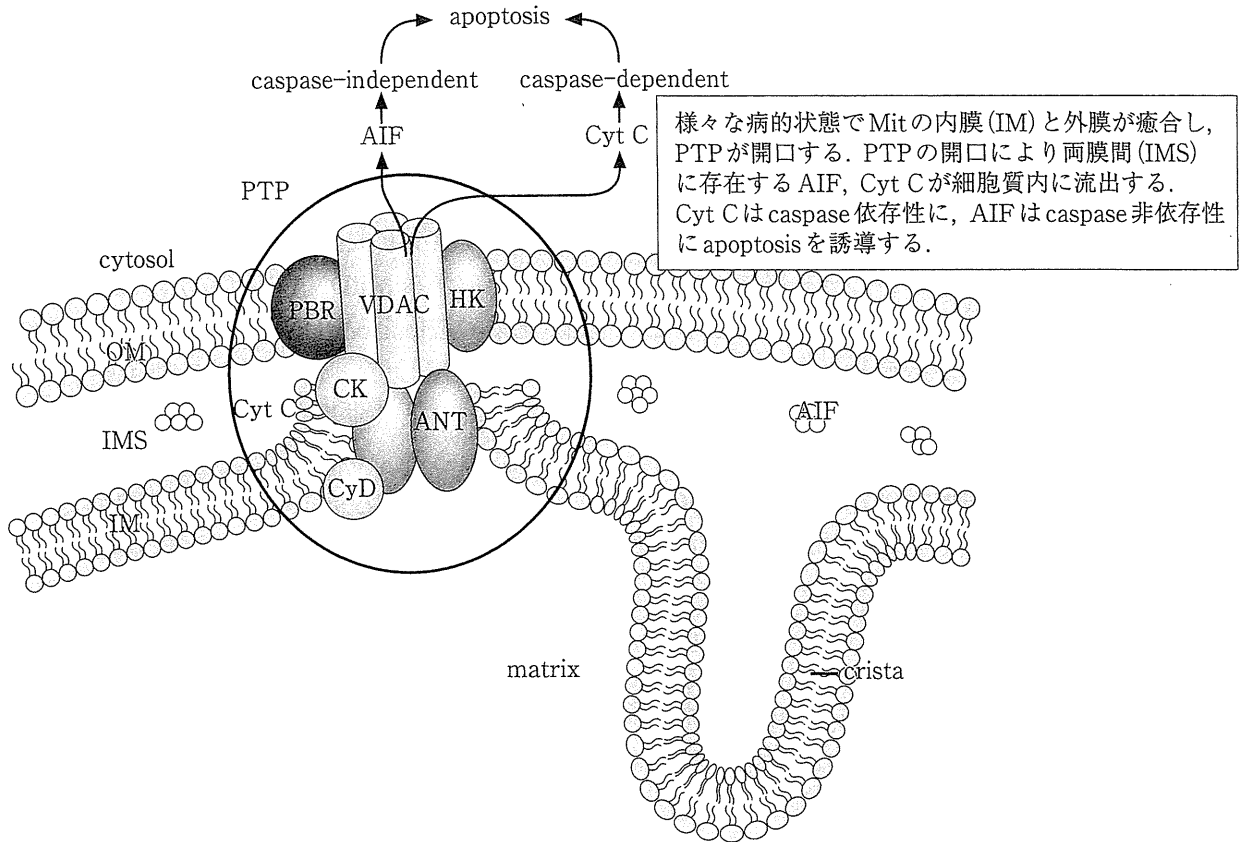


図3 ミトコンドリア依存性の apoptosis の機序(文献<sup>9)</sup>より引用)

ミトコンドリア依存性の apoptosis は外膜(OM)と内膜(IM)の癒合により生じる PTP(permeability transition pore)の開口により生じる。PTPはMitマトリックスで生じる酸化リン酸化反応の低下、IMを介し作られる電気化学的勾配の低下、活性酸素レベルの上昇を契機に開口する。PTPはVDAC(voltage-dependent anion channel), PBR(peripheral benzodiazepine receptor), HK(hexokinase), CK(creatinine kinase), ANT(adenine nucleotide translocase), CyD(cyclophilin D)より構成される。

ロファージの apoptosis を引き起こし、動脈壁の脆弱性、プラークの破綻に重要である。LDLの酸化および酸化LDLによる apoptosis 誘導反応はMit障害依存性である<sup>10)</sup>。酸化LDLによる内皮細胞の apoptosis は酸化LDLがMitにおいて permeability transition pore(PTP)を一過性に開口させることにより生じる。PTP開口の結果、Mitの外膜(OM)と内膜(IM)の中間の intermembrane space(IMS)に存在する cytochrome C(Cyt C)および apoptosis-initiating factor(AIF)の細胞質への流出が生じる。この Cyt C および AIF の流出がそれぞれ caspase 依存および非依存性の apoptosis を引き起こす(図3)。なお Mit 依存性の apoptosis は oxLDL のみならず、虚血再還流時の細胞障害にも関与していることが知られ

ている。

### おわりに

以上、MetSとその合併症である動脈硬化の成因について、特にミトコンドリア機能異常を中心に述べた。メタボリックドミノに示されるようにMetS発症の基盤病態それぞれは動脈硬化の成因につながっている。ドミノの一つ一つはMit機能異常をはじめとした共通の基盤病態の表現型である。我々医師はその表現型の一つ一つを個別に治療介入しているのが現状である。今後更なるMetSの基盤病態解明、およびそれに基づく包括的治療戦略の構築が重要になると思われる。

## ■ 文 献

- 1) Bansilal S, et al: Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* **99**: 6-14, 2007.
- 2) Madamanchi NR, Runge MS: Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res* **100**: 460-473, 2007.
- 3) Nisoli E, et al: Defective mitochondrial biogenesis: a hallmark of the high cardiovascular risk in the metabolic syndrome? *Circ Res* **100**: 795-806, 2007.
- 4) Nisoli E, et al: Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* **299**: 896-899, 2003.
- 5) Duplain H, et al: Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* **104**: 342-345, 2001.
- 6) Miyashita K, et al: Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes* **58**: 2880-2892, 2009.
- 7) Mitsuishi M, et al: Angiotensin II reduces mitochondrial content in skeletal muscle and affects glyce-mic control. *Diabetes* **58**: 710-717, 2009.
- 8) Ballinger SW, et al: Mitochondrial integrity and function in atherogenesis. *Circulation* **106**: 544-549, 2002.
- 9) Nishikawa T, et al: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* **404**: 787-790, 2000.
- 10) Mabile L, et al: Mitochondrial function is involved in LDL oxidation mediated by human cultured endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **17**: 1575-1582, 1997.

## 特集

## 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病\*

脇野 修\*\*  
伊藤 裕\*\*

**Key Words** : metabolic syndrome, chronic kidney disease, reverse epidemiology, protein-energy wasting, diet

## 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<sup>1)</sup>。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・メタボリックシンドロームにおける腎障害

## 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。本邦における100,000人の沖縄のコホートを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を用いた検討でも同様の結果が報告されており、ほかの末期

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)の健常者から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の診断基準から明らかなように、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<sup>2)</sup>。

## 2. 肥満関連腎症

肥満に特徴的な腎病理所見として、肥満関連腎症(obesity-related glomerulopathy: 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はじめて報告された。その後、

\* Metabolic syndrome and chronic kidney disease.

\*\* Shu WAKINO, M.D. & Hiroshi ITOH, M.D.: 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科[〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]; Division of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, JAPAN

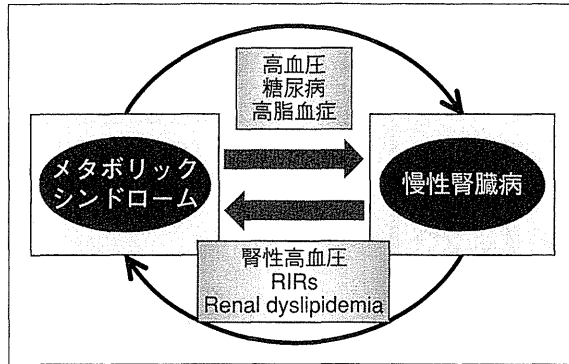


図1 メタボリックシンドロームと慢性腎臓病との間の悪循環

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<sup>3)</sup>。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、必ずしも良くないと考えられている<sup>3)</sup>。

### 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 $\gamma$ リガンド、脂質異常を改善させるPPAR $\alpha$ 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臨床試験も今後必要と思われる。

## 慢性腎臓病における代謝異常

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

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。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、腎性インスリン抵抗性症候群(renal insulin resistance syndrome: RIRs)と命名している<sup>4)</sup>。また、糖尿病でなくともeGFRが50ml/分/1.73m<sup>2</sup>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<sup>4)</sup>。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、尿毒素物質がこれまで報告されている。また、CKDの患者はTNF- $\alpha$ 、IL-6といったインスリン抵抗性をひ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<sup>4)</sup>。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

CKDには早期から特有の脂質異常症が存在する<sup>5)</sup>。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なりポ蛋白であるVLDLの上昇、コレステロール逆転送系(図2)におい



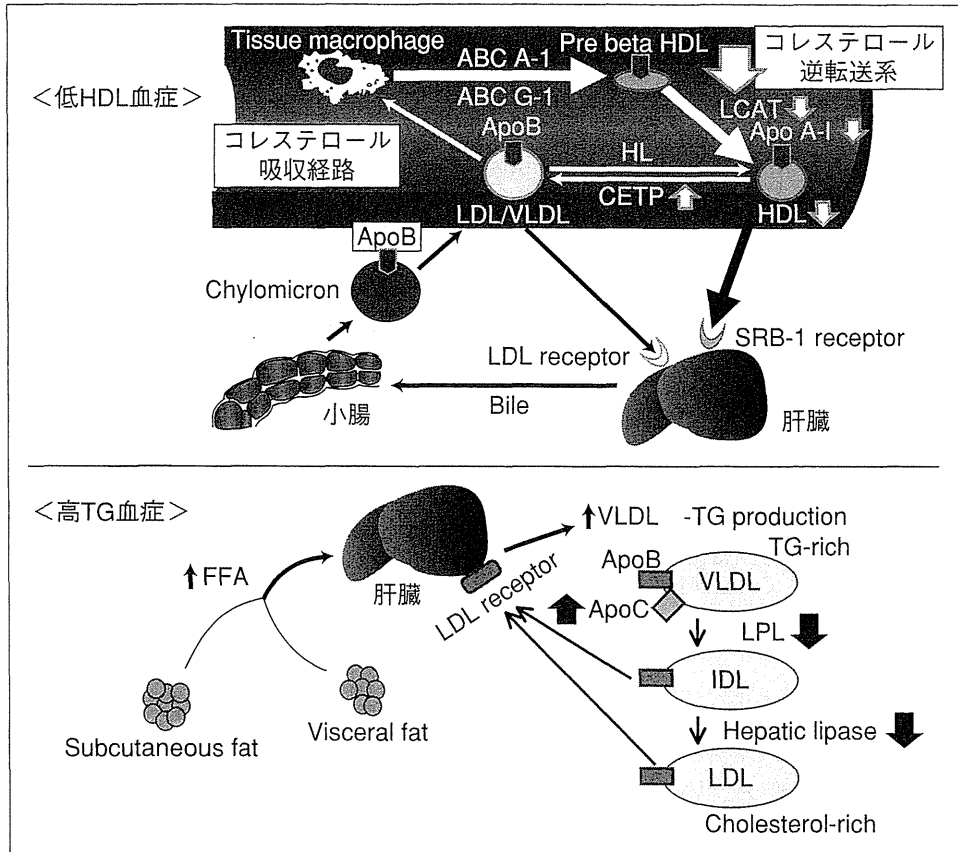


図2 慢性腎臓病における脂質代謝異常

てHDLにコレステロールを添加する酵素である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、①ApoC-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、③lipolysisに重要な2つの酵素LPL(lipoprotein lipase)およびHL(hepatic lipase)の活性の低下、④TG-richなりポ蛋白である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ひき起こし、腎性脂質異常症(renal dyslipidemia: RD)の原因となる可能性について検討している。

3. 危険因子の逆転現象とprotein-energy wasting syndrome

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<sup>6)</sup>。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の上昇により死亡率が低下することが報告されている(表1)。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。REにおいて興味深い現象は、腎

表1 慢性腎臓病(CKD)における危険因子の逆転現象

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 1999; 341: 1097)	BMIが高ければ生存率がよい(J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2366)	BMIが高ければ生存率が高い(Am J Kidney Dis 2005; 46: 863), BMIが高ければ生存率が低い(Ann Intern Med 2006; 144: 701)	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 2001; 345: 1291)	低血圧ほど生存率が低い(Kidney Int Suppl 1996; 55: S173)	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 2006; 21: 1257), 拡張期血圧は低いほど生存率が高い(J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2170)	eGFR<30で血圧と生存率の関係が逆転する(Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1257)
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 1990; 322: 1700)	総コレステロール高値は生存率が高い(Am J Kidney Dis 1990; 15: 458)	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 2007; 18: 304)	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 2007; 18: 304)

(文献<sup>6)</sup>より抜粋)

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<sup>8)</sup>. 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protein-energy wasting syndrome (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, 低栄養状態をひ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ひき起こし, 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, 低栄養をひき起こしている<sup>9)</sup>. 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と思われる.

### メタボリックシンドロームに伴う慢性腎臓病の食事療法

CKDにおいてはPEWが存在するため, Metsでの治療方針をCKDが進んだ状況においてもそのまま継続させてよいか議論の余地がある. RE現象を考慮した, 独特な治療戦略が必要ではないかと思われる. Metsを伴うCKDの管理の1例として食事療法について考察する. CKDの治療戦略の柱の一つとして蛋白制限食があげられる. その一方で, Metsの治療戦略の柱の一つとしてカロリー制限がある. したがって, MetsによるCKDの治療としては蛋白およびカロリーの制限が考えられるが, CKDのステージが進むにつれPEWが顕著になると, カロリー制限は蛋白制限下ではPEWを助長する. カロリー制限はむしろCKDのステージが進んだ症例では危険であり, 十分なカロリーを補充することが必要である.

従来の食事療法では脂質20~25%<sup>10)</sup>で糖質を中心にカロリーを摂取することが推奨されているが, これは健常者の食事での比率に従って決められている数値であり, 病態を考慮したものではない. 先述のように, CKDではPEWとともに

全身のインスリン抵抗性が存在する。われわれはCKD stage 5の患者を中心に終日の血糖プロフィールを測定しており、CKD患者では食後高血糖が遷延することを明らかにしている。食後高血糖は、糖尿病においては大血管障害のみならず、網膜症や神経障害などのさまざまな合併症との関連が報告されている<sup>11)</sup>。糖質の過剰摂取はこの食後高血糖を容易にひき起こすことを考慮すれば、過剰な糖質によるカロリー補充は避けるべきと思われる。その一方で、脂肪も重要なエネルギー源の一つである。1gあたりのカロリー数では、脂質は9kcalであり、これは糖質、蛋白質の4kcalよりも多く効率よくエネルギーを摂取できる<sup>12)</sup>。しかし、CKDではRDが存在する。RDの特徴は先述のように、高TG血症、高遊離脂肪酸血症、低HDL-C血症であり、飽和脂肪酸(SFA)の摂取はこの傾向を助長することが健康人での検討で明らかにされている<sup>13)</sup>。これに対し、多価不飽和脂肪酸(PUFA)はTGレベルを下げるとともに、HDL-Cレベルを上げることが知られており<sup>13)</sup>、RDに対する治療食として最適であると考えられる。過去にもこの点についての報告はあり、Facchiniらは、CR-LIPE食というフォーミュラー食を糖尿病患者に投与した。CR-LIPE食は炭水化物制限、高脂肪であり、さらにポリフェノールに富んだ食事である。その結果、4年の経過観察で、死亡率が低く、腎機能の保持が可能であった<sup>14)</sup>。近年、Ewersらは、血液透析患者40名にPUFAのサプリメントを3か月間投与した。その結果、1日の総カロリーが上昇したものの脂質代謝には異常が認められなかった。ドライウェイトで評価した栄養状態は上昇し、CRPの低下が認められたと報告している<sup>15)</sup>。以上よりわれわれは、PEWおよびREを考慮した肥満、Metsに伴うCKDの食事療法は、CKD stage 3までは低蛋白、低カロリーでよいが、stage 4以降もしくは臨床的にPEWが認められれば、低蛋白、低炭水化物、PUFAを中心とした高脂肪食へと転換すべきと考えている。今後、この食事療法の妥当性について検討していきたい。

## おわりに

以上、肥満・メタボリックシンドローム(Mets)

と慢性腎臓病(CKD)について解説した。今後、肥満人口の増加とともに透析人口の抑制のためにも、この病態は临床上重要な位置を占めると思われる<sup>16)</sup>。その一方で、CKDの代謝面の問題点も無視できず、Mets、CKDの2大心血管事故(CVD)リスクファクターを同時に見据えた管理が重要となってくると思われる。

## 文 献

- 1) Ting SM, Nair H, Ching I, et al. Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 112 : 121.
- 2) Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome : mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 550.
- 3) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity-related glomerulopathy : an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1498.
- 4) Manolescu B, Stoian I, Atanasiu V, et al. Review article : The role of adipose tissue in uraemia-related insulin resistance. *Nephrology (Carlton)* 2008 ; 13 : 622.
- 5) Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC. Dyslipidemia in chronic kidney disease : an approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 2008 ; 28 : 958.
- 6) Kovesdy CP, Anderson JE. Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial* 2007 ; 20 : 566.
- 7) Iseki K. Reverse epidemiology in chronic hemodialysis patients. *Nephrology Frontier* 2006 ; 6 : 82.
- 8) Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, et al. Reverse epidemiology : a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif* 2005 ; 23 : 57.
- 9) Chmielewski M, Carrero JJ, Stenvinkel P, et al. Metabolic abnormalities in chronic kidney disease that contribute to cardiovascular disease, and nutritional initiatives that may diminish the risk. *Curr Opin Lipidol* 2009 ; 20 : 3.
- 10) 日本腎臓学会・編. CKD診療ガイドライン2009年版. 日本腎臓学会. 東京 : 東京医学社 ; 2009.
- 11) Peter R, Okoseime OE, Rees A, Owens DR. Post-

- prandial glucose- a potential therapeutic target to reduce cardiovascular mortality. *Curr Vasc Pharmacol* 2009 ; 7 : 68.
- 12) Axelsson TG, Irving GF, Axelsson J. To eat or not to eat : dietary fat in uremia is the question. *Semin Dial* 2010 ; 23 : 383.
- 13) Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease : a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009 ; 89 : 1425.
- 14) Facchini FS, Saylor KL. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2003 ; 52 : 1204.
- 15) Ewers B, Riserus U, Marckmann P. Effects of unsaturated fat dietary supplements on blood lipids, and on markers of malnutrition and inflammation in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2009 ; 19 : 401.
- 16) El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, et al. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2816.

\* \* \*