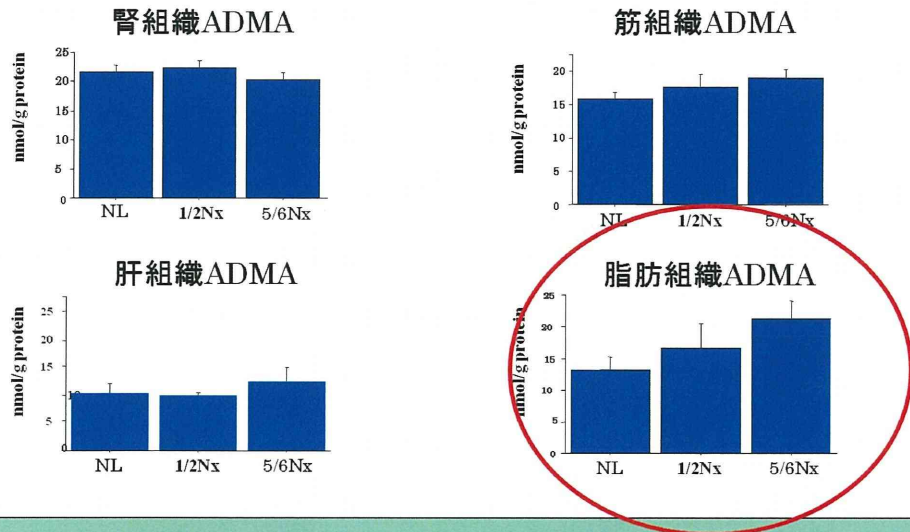


図 1 3

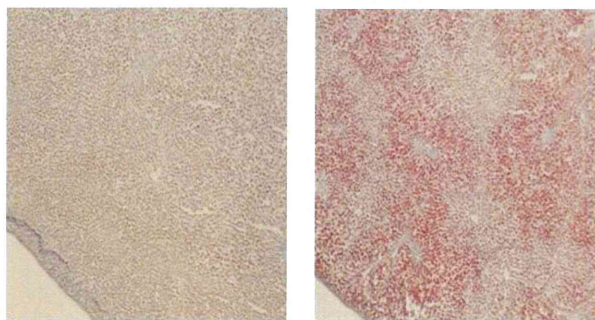
組織ADMA濃度



脂肪組織のみにおいてCKDの進行に伴い組織ADMA濃度の有意な上昇が認められた。
脂肪組織特異的にインスリン抵抗性をきたす説明になりうると考えられた。

図 1 4

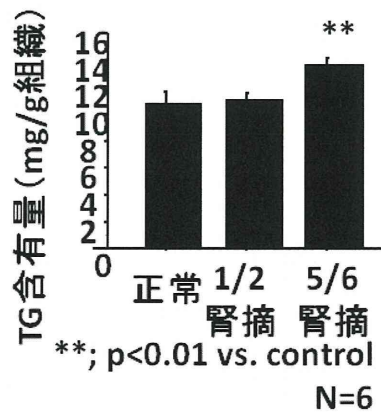
CKDにおける肝組織所見 (oil-red染色)弱拡大



control

5/6腎摘

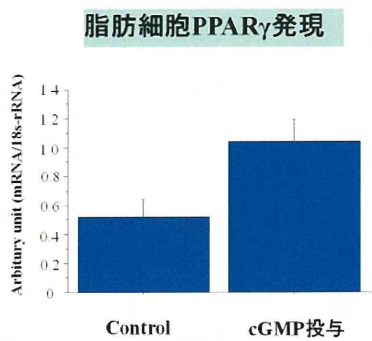
図 1 5



CKDラットにおいては肝組織の脂肪沈着が有意に増加していた。

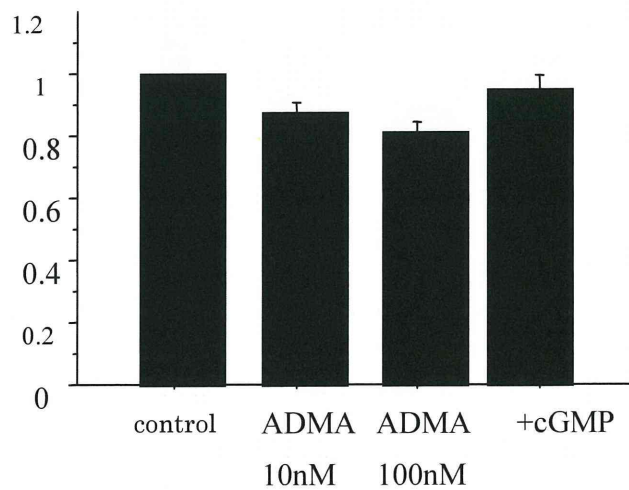
図 1 6

cGMP投与による脂肪細胞分化の促進



脂肪細胞分化過程へのcGMP投与にてPPAR γ 発現の上昇が認められた。

図 1 7



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、腹膜透析における血糖の日内変動の変化に関する研究—CGMS を用いた
検討—

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。腎不全によるインスリンクリアランス低下が原因と考えられている。腎機能障害による尿毒症、貧血により、見かけ上の HbA1c の低下も一因と予想される。以上を含め、慢性腎不全患者における糖代謝に関して正確な把握は非常に困難である。また、腎不全患者、腹膜透析導入前後での一日の血糖の推移はこれまで明確に調べられていない。また腹膜透析患者においてはブドウ糖透析液の腹腔内貯留により、どの程度、糖代謝に影響を及ぼしているか明確ではない。近年、持続血糖測定装置（CGM s）が開発され、実用化した。今回、我々は、CGM s を使って、腎不全者及び PD 導入前後の血糖の日内変動を調べた。

【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, 腹膜透析導入により血糖の日内変動はどのように変化するかを検討する。

方法

コントロールの症例（非糖尿病）9例
コントロール群として正常者（腎生検入院患者6例）9名の血糖をCGM s を用いて36～48時間連続測定した。
透析導入前後の症例（非糖尿病性腎症）9例
同一患者において、腹膜透析導入前1カ月ならびに導入後1週間目の

計2回、CGM s を用いて血糖を36～48時間、連続測定した。

食事は、すべての症例で、導入前後ともに
蛋白：0.6 g/kg/day, 総カロリー：30-35 kcal/kg/day, 塩分：6 g/day とした。

PD患者は1.5%ブドウ糖透析液1.5lを1回2時間×3回/日貯留した。

CGMSのパラメータとして平均血糖値、血糖変動値（SD値の平均）、AUC、食後2時間の最大血糖と最小血糖の差、食後2時間AUC、食後2時間SD値を比較した
解析方法は、コントロール群と腹膜透析導入直前の患者においてはノンパラトメック法のMann-WhitneyのU検定法により、また腹膜透析導入前後においてはノンパラトメック法のWilcoxonの符号付順位検定法

により解析した。

結果

表1はコントロール群とCKD5群の各種基礎データである。年齢、BMI,SBP,DBP,HbA1c,GA 各種項目において、コントロール群とCKD5群間で有意差を認めなかった。特にHbA1c、GAともに正常者と変わらないことが特筆すべき点である。

図1、図2はコントロール群、CKD5群間での血糖日内変動の比較したものである。CKD5群で平均血糖、標準偏差ともに大きくなることが認められた。

表2、表3はCKD群におけるPD導入前及びPD導入後の血液検査データの比較である。PD導入によりBUN,K,Caは改善傾向を認めたが、TP,Alb,脂質系、炎症所見、肝臓系酵素は有意差を認めなかった。図3、図4はPD導入前及びPD導入後の血糖の推移を示したものである。PD導入前の方がばらつきも大きいことが認められた。図5は各群の平均をPD導入前、PD導入後で比較したものである。PD導入前よりもPD導入後は血糖平均も低く、日内変動も縮小していることが認められた。

表4はPD導入前とPD導入後における平均血糖値、血糖変動値(SD値の平均)、AUC、食後2時間の最大血糖と最小血糖の差、食後2時間AUC、食後2時間SD値を比較したものである。各因子で有意差をもって食後2時間の血糖変動及び、平均血糖は改善していることがうかがえる。

<考察>

近年、慢性腎不全がインスリン抵抗性、糖

代謝に影響を与えるという報告が認められる(Perit Dial Int 2009; 29(S2):S145-S148) 血糖の身体に与える影響に関して、厳密な血糖コントロールを維持できれば糖尿病性合併症を抑制できるかどうかについて検討した。ACCORD試験(accord study group, N.Engl. J.Med., 358(24), 2545-2559, 2008)とADVANCE試験(ADVANCE study group, N.Engl.J.Med., 358(24), 2560-2572, 2008)においても、HbA1c6.4%群は、7.0%標準治療群と比較して、細小血管症(腎症)は抑制できたものの、大血管症(イベント)は抑制できなかった。(Vascular Health and Risk Management 2009;5)糖尿病が大血管障害をもたらすメカニズムに関して、持続的な高血糖よりもむしろ、食後高血糖などの急峻な血糖変動(グルコーススパイク)が動脈硬化症進展因子であるとも考えられている。糖尿病における大血管障害の発症率とHbA1c値との関連性の低さは、同指標が血糖変動の大きさ、つまり食後高血糖を反映しきれない点に起因するとも考えられている。このようなことをもとに、我々の今回のデータは慢性腎不全患者において、食後高血糖が高率に起きうることを示した。慢性腎不全患者の大血管イベント発症原因の一つとも考えることができる。

<結論>

本研究において以下のことが認められた。

・末期腎不全患者では、正常者と比べて、24時間平均血糖及び日内血糖変動が大きい傾向があった。末期腎不全者では特に食後高血糖が著明に認められた。PD導入により平均血糖値は低下し、また食後2時間

の血糖変動も低下する傾向を認めた。腹膜透析液による影響は、あまり見られなかった。

森本耕吉, 井上秀二, 水口齋, 脇野修, 林晃一, 伊藤裕; 持続血糖測定装置を用いた透析患者糖代謝の検討、日本透析医学会、2011年、横浜

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
細谷幸司, 鷺田直輝, 田蒔昌憲, 小松素明,

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

	コントロール群 (n=9)	PD 導入群 (n=9)	P 値
年齢(歳)	53.9±19.1	57.67±11.04	0.51
性別(男性)	3/9	7/9	
BMI	24.16±6.03	23.42±2.41	0.99
SBP(mmHg)	132.9±22.9	137.7±13.48	0.70
DBP(mmHg)	78.25±14.0	80.56±11.2	0.53
eGFR(ml/min)	68.2±22.3	5±1.58	
HbA1c (%)	5.3±0.52	4.85±0.35	0.08
GA (%)	13.75±0.93	14.00±3.00	0.43

表 1、コントロール群と腹膜透析導入群腹甘く透析導入前の基礎データの比較

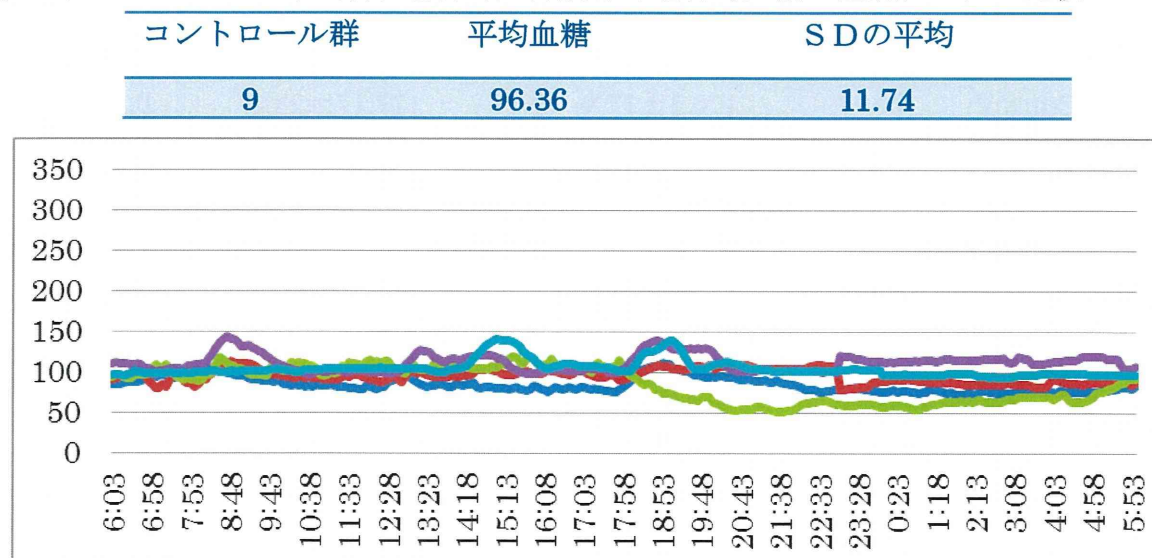


図 1、正常腎機能者の血糖日内変動

CKD 群	平均血糖	S D の平均
9	122.3	23.2

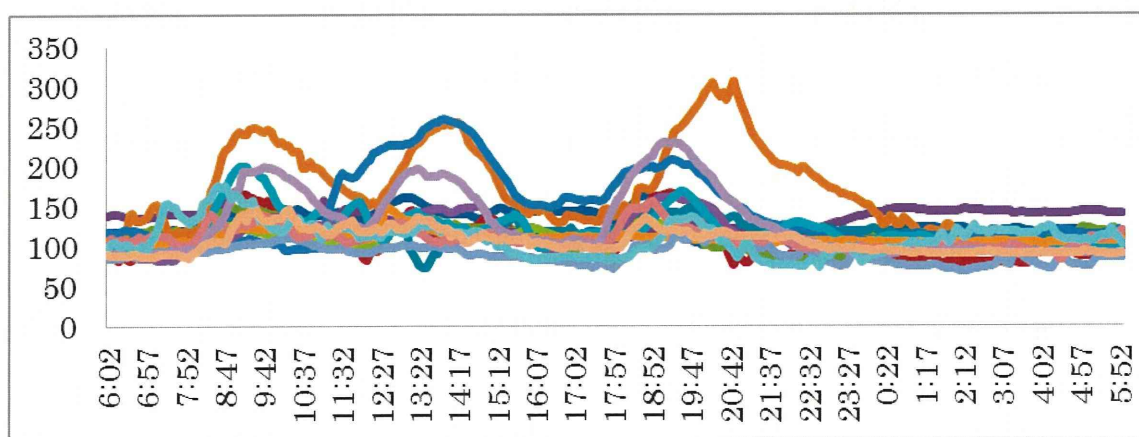


図 2、慢性腎不全患者 CKD5 の血糖日内変動

	PD 前	PD 後	P 値
TP(g/dl)	6.28±1.06	6.26±0.68	0.30
Alb(g/dl)	3.44±0.88	3.39±0.71	0.55
BUN(mg/dl)	67.98±17.67	48.54±11.76	0.008
Cre(mg/dl)	10.57±3.56	9.64±3.71	0.097
K(mEq/l)	4.74±0.72	3.96±0.42	0.025
Ca(meq/l)	7.64±0.76	8.32±0.38	0.038
IP(mEq/l)	5.91±1.39	5.78±1.21	0.95
TC(mg/dl)	170.2±17.8	177.17±28.8	0.14
TG(mg/dl)	153.25±41	143.0±29.7	0.92
HDL(mg/dl)	41.38±5.88	43.4±7.70	0.99
LDL(mg/dl)	92.88±12.63	94.33±18.14	0.69
CRP(mg/dl)	0.11±0.08	0.23±0.18	0.19
ALP(mg/dl)	264.7±61.8	298.8±109.5	0.21

表 2、慢性腎不全腹膜透析導入患者の PD 導入前及び導入後の血液検査値の比較 NO1

	PD 前	PD 後	P 値
CPK(mg/dl)	124.1±61.8	91.3±38.7	0.20
UA(mg/dl)	8.32±1.4	7.7±2.2	0.26
GOT(mg/dl)	15.7±6.4	19.9±10.7	0.95
GPT(mg/dl)	14.2±4.86	15.1±17.2	0.81
G-GTP(mg/dl)	19.4±5.18	19.8±3.8	0.068
Fe(mg/dl)	78.89±31.9	64.83±15.3	0.25
TIBC(mg/dl)	209.6±29.4	224.0±51.0	0.028
フェリチン(mg/dl)	273.1±147.9	235.0±200.9	0.60
i-PTH(mg/dl)	367±97.3	360.4±67.7	0.92
IRI(mg/dl)	5.14±0.73	8.00±4.7	0.11
BNP(mg/dl)	150±127	52.2±63.5	0.018
WBC(/ μ l)	5790±1014	5940±1430	0.86
Hb(%)	9.57±0.79	10.2±0.60	0.049
Ht(%)	29.2±2.2	31.3±2.2	0.050
PLT(/ μ l)	17.1±7.38	22.8±9.1	0.0077

表 3、慢性腎不全腹膜透析導入患者の PD 導入前及び導入後の血液検査値の比較 NO2

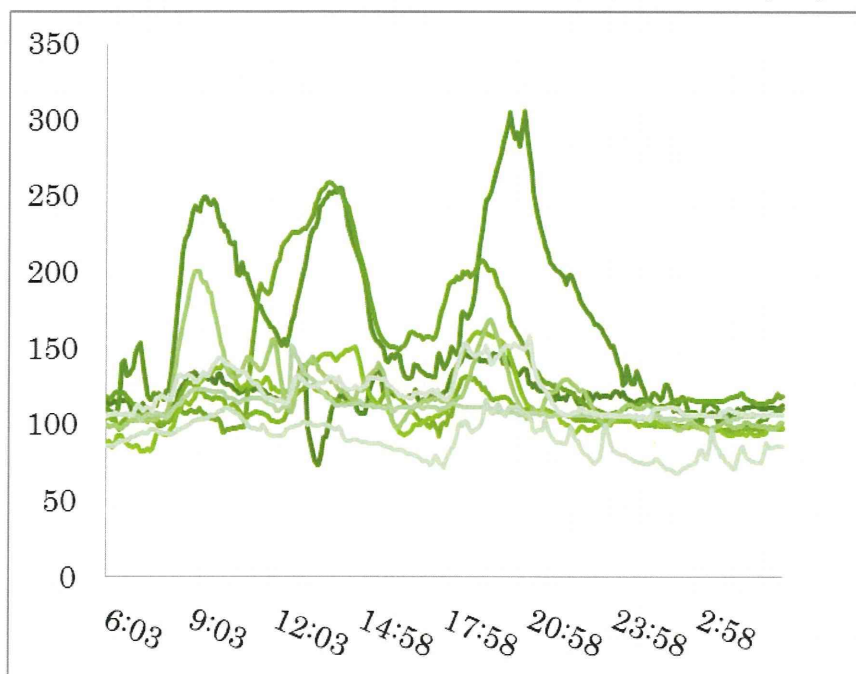


図 3、慢性腎不全、PD 導入前の血糖日内変動

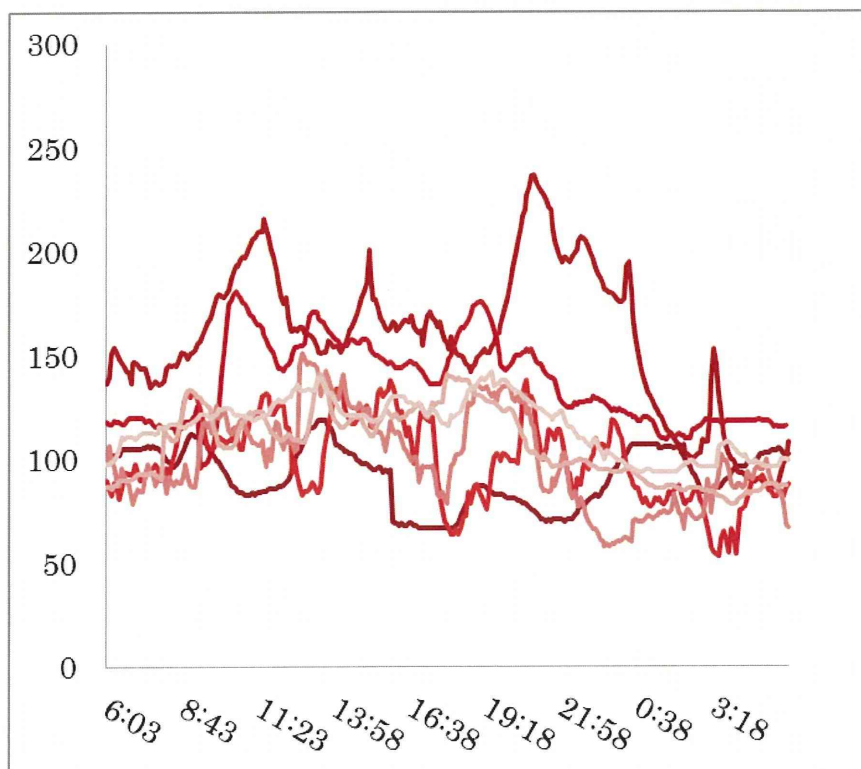


図 4、慢性腎不全 PD 導入後の血糖日内変動

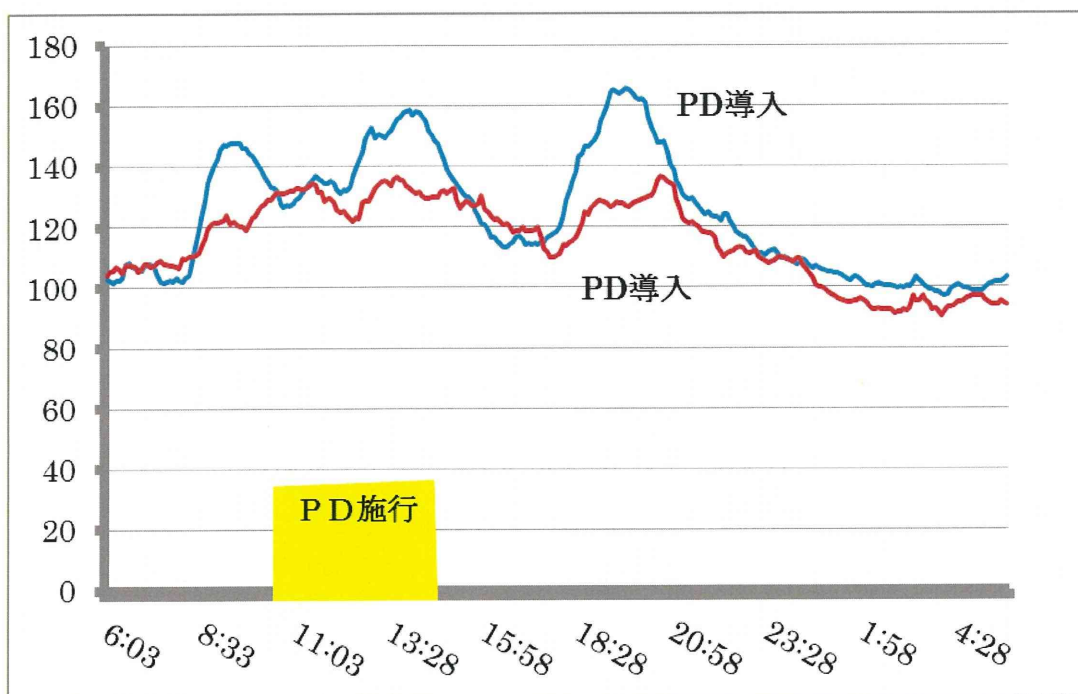


図 5、PD 導入前後における平均の血糖日内変動の推移

	PD 導入前	PD 導入後	P 値
平均血糖	122.3±23.2	115.1±21.1	0.017
標準偏差	18.1±16.8	14.2±7.98	0.67
AUC	17.58±3.35 x10 ⁵	16.29±3.24 x10 ⁵	0.017
食後 2 時間の 最大血糖－最小血糖	50.9±38.1	35.8±17.9	0.032
食後 2 時間の SD	15.42±12.93	10.71±5.97	0.038
食後 2 時間 AUC	16.8±4.5 x10 ³	15.2±3.3 x10 ³	0.032

表 4、PD 導入前後での各因子の変化

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
伊藤裕, 市原淳弘, 脇野修, 宮下和季	高血圧の成因、病態、治療に関するパラダイムシフト 細胞内小器官とアンジオテンシン 細胞内代謝モジュレーターとしての意義	日本高血圧学会総会プログラム・抄録集	34回	287	2011
伊藤裕, 小室一成	積極的な脂質管理は、超ハイリスク群である網膜症合併糖尿病患者での心血管イベント抑制にも有効か EMPATHY研究の意義と概要	Therapeutic Research	32巻9号	1149-1157	2011
水口斉, 脇野修, 小松素明, 金子友香, 細谷幸司, 藤村慶子, 長谷川一宏, 神田武, 林晃一, 伊藤裕	腎性インスリン抵抗性症候群と尿細管障害の意義	日本内分泌学会雑誌	87巻2号	778	2011
徳山博文, 脇野修, 神田武志, 鷺田直樹, 長谷川一宏, 水口斉, 藤村慶子, 本間康一郎, 林晃一, 伊藤裕	肥満関連腎症における脂肪腎臓連関の病態生理の解明	日本内分泌学会雑誌	87巻2号	775	2011
藤村慶子, 脇野修, 水口斉, 長谷川一宏, 徳山博文, 林晃一, 伊藤裕	アンジオテンシンIIによる腎老化作用に対する Ghrelin の腎保護効果	日本内分泌学会雑誌	87巻2号	772	2011
細谷幸司, 鷺田直輝, 田蔭昌憲, 小松素明, 森本耕吉, 井上秀二, 水口斎, 脇野修, 林晃一, 伊藤裕	持続血糖測定装置を用いた透析患者糖代謝の検討	日本透析医学会雑誌	44巻Suppl.1	691	2011
脇野修, 伊藤裕	【CKDとアディポサイエンス】 臨床 肥満関連腎症の病態と治療	Adiposcience	7巻4号	359-366	2011
脇野修, 伊藤裕	【高血圧治療の進歩に向けた一歩】 高血圧の先制医療 メタボリックドミノへの挑戦	Medical Science Digest	37巻6号	218-221	2011
伊藤裕	腎性インスリン抵抗性症候群に基づく慢性腎臓病新規治療戦略の確立	新しい医療機器研究	16巻	100-101	2011

脇野修, 伊藤裕	【メタボリックシンドロームII(後篇)-メタボリックシンドロームの基礎-】 成因と病態 臓器の面から 各臓器の役割と臓器連関 腎臓	最新医学	66巻6月増刊	1324-1336	2011
徳山博文, 脇野修, 神田武志, 原義和, 鷺田直輝, 長谷川一宏, 水口斎, 藤村慶子, 本間康一郎, 林晃一, 伊藤裕	肥満関連腎症における腹部脂肪組織除去の有用性	日本腎臓学会誌	53巻3号	466	2011
藤村慶子, 脇野修, 林晃一, 伊藤裕	アンジオテンシンIIによる腎老化作用に対するGhrelinの腎保護効果	日本腎臓学会誌	53巻3号	395	2011
長谷川一宏, 脇野修, 林晃一, 伊藤裕	尿管Sirt1過剰発現マウスは、糖尿病性腎症のclaudin-1異所性高発現を改善し、アルブミン尿を低下させる	日本腎臓学会誌	53巻3号	389	2011
藤村慶子, 脇野修, 林晃一, 伊藤裕	腎超音波パルスドップラーによる腎動脈血流速度と腎臓内血管抵抗の臨床的意義についての検討	日本腎臓学会誌	53巻3号	356	2011
脇野 修	心腎連関と薬剤性腎症について考える	クレデンシヤル	42巻	9-11	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
Tokuyama H, Wakino S, Hara Y, Washida N, Fujimura K, Hosoya K, Yoshioka K, Hasegawa K, Minakuchi H, Homma K, Hayashi K, Itoh H	Role of mineralocorticoid receptor/Rho/Rho-kinase pathway in obesity-related renal injury..	Int J Obes (Lond)..		Dec 20. doi: 10.1038	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

◆臨床

肥満関連腎症の病態と治療

脇野 修 伊藤 裕

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

肥満にともなう腎障害は、肥満に合併する糖尿病および高血圧による腎障害と、肥満に固有の腎障害に分けられる。後者は組織学的には糸球体肥大と巣状分節状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis: FSGS) を特徴としており、肥満関連腎症 (obesity-related glomerulopathy: ORG) と言われている。ORGの発症機序には腎血行動態の異常、アディポサイトカインによる腎障害、インスリン抵抗性による腎障害などが想定されている。臨床的には肥満と慢性腎臓病 (CKD) との関連を示す疫学データは多く報告されているが、外科的減量などの治療介入により直接的な因果関係を証明するデータはまだ乏しい。しかし、近年のCKD患者の増加に肥満人口の増加が寄与している可能性が指摘されており、従来の低蛋白食、減塩食、血糖管理、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制、血圧管理といったCKDの治療戦略に加え、肥満の病態管理もCKDの治療において重要になるものと思われる。

キーワード

肥満関連腎症 (ORG), 慢性腎臓病 (CKD), アディポサイトカイン, インスリン抵抗性, 脂肪毒性

はじめに

肥満にともなう腎障害には大きく分けて2つあり、一つは肥満に合併する糖尿病および高血圧による腎障害であり、もう一つは肥満に固有の腎障害である。これは組織学的には糸球体肥大と巣状分節状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis: FSGS) を特徴としており、肥満関連腎症 (obesity-related glomerulopathy: ORG) と言われている¹⁾。本稿ではORGの概念について紹介するとともに、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) の危険因子としての肥満の意義および病態について述べる。

1 肥満関連腎症

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²⁾。その結果、組織学的に糸球体肥大とFSGSを特徴とする病理所見が腎生検施行例の2%の頻度であることを見出した。そして1986年から2000年の15年間でその頻度が10倍に増加していること、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および浮腫の頻度は低いことなどが明らかとなり、ORGの疾患概念が確立された。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。蛋白尿はネフローゼレベルのものから0.5g以下の軽度のものである。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たという。またPragaらは，15名のORG患者のうち7名（46%）は腎障害が進行し，3名（34%）は血液透析に移行したと報告している³⁾。このように，ORGの予後は必ずしも良いわけではないと考えられる。ORGの発症機序は後にも詳述するが，糸球体肥大については一酸化窒素（NO）の代謝障害による輸入細動脈の拡張，レニン-アンジオテンシン系（RAS）の活性化による輸出細動脈の収縮が，糸球体の過剰濾過を引き起こしていることが指摘されている。また肥満にともなう高インスリン血症がインスリン様成長因子（IGF）-1や-2といった成長因子の分泌を亢進させ，それが糸球体の肥大を引き起こすという報告もある。肥満における高レプチン血症がtransforming growth factor- β 1（TGF- β 1）の発現を誘導し，これが糸球体肥大を引き起こすとの報告もある。また原発性のFSGSの発症に腎臓内の虚血の存在が知られており，肥満にともなうことが多い睡眠時無呼吸症候群（SAS）による慢性的な腎臓の虚血がFSGSの原因とも考えられている。ただし，原発性のFSGSでは虚血に陥りやすい腎臓の皮質髄質の境界にsclerosisの病変が認められるのに対し，ORGではその傾向はないとされている。また近年，生後肥満になったりネフロン総数の少ない腎臓になる可能性が高い低出生体重児との関連も示唆されている。ネフロン数の減少に伴う腎病変はFSGSであることから，低出生体重がORGの根本原因ではないかとも考えられている⁴⁾。

2 肥満と慢性腎臓病

近年新たな心血管病のリスクとして腎機能障害の存在が注目されてきている。腎機能の低下はそれが早期の段階であっても（たとえば微量アルブミンの段階）すでに心血管障害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るようになってきた。その中で腎機能の評価，主としてGFR値に関して見直しがなされ，CKDの概念が提唱された。肥満は一部糖尿病，高血圧発症を介してCKDの原因となり，最終像として血液透析に至ると考えられるが，肥満そのものがORGという病態のもとCKDのリスクであるというデータも報告されている。長期の観察研究では，高血圧および糖尿病とは独立の危険因子としてBMIが指摘されている。IsekiらはBMIと末期腎不全の発症につき100,000人の日本人の集団につき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⁵⁾。11,104名の大規模なコホートを用いて14年間観察した研究では，男性の肥満者でCKD発症のリスクが1.32倍高く，この関連は年齢，喫煙，運動量，アルコール摂取量，心筋梗塞の家族歴，糖尿病，高血圧，高コレステロール血症，冠動脈疾患との影響を除外しても認められた⁶⁾。近年Wangらは，1980年から2006年に報告された247名の肥満と腎症に関する疫学調査のうち信頼性の高い25のコホート研究，3の横断研究，19の症例・対照研究を選びメタアナリシスを行った⁷⁾。その結果，正常者（ $18.5 < \text{BMI} < 25$ ）に比べ軽度肥満者（ $25 < \text{BMI} < 30$ ）では腎疾患のリスクが高く，相対危険率が1.40であった。高度肥満者（ $\text{BMI} > 30$ ）ではさらにリスクが高く，相対危険率は1.83であった。男女差があり女性の肥満者の相対危険率は1.92で，男

性では1.49であった。BMIと腎疾患発症の危険率は正の相関を示し、先進国の腎疾患において男性で13.8%、女性で24.9%がBMI 25以上の肥満に起因すると結論された。その一方で、BMIとCKDとの間にJ-shapeの関係を認める報告もある。すなわちやせの患者（BMI < 18.5）ではCKDのリスクが逆に正常者（18.5 < BMI < 25）と比べて高くなることも報告されている⁹⁾。肥満とCKDとの間の直接的な因果関係については、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から関連が示唆されている。しかし、減量の介入試験が腎機能障害を正常化するか否かは十分証明されていない。わが国の研究ではBMI > 25の肥満患者12名を25kcal/kg体重の低カロリー食で減量させたところ、1年後に微量アルブミン尿が消失したという報告もある。近年、NavaneethanらはCKDにおける減量の効果についてメタアナリシスを報告している。13の前向き研究について解析がなされ、食事療法、運動療法、食欲抑制薬による非外科的減量により、平均7.4カ月の観察期間で蛋白尿の減少（-1.31g/日）と降圧が認められた。重度肥満に対するBariatric Surgeryによる減量では、半年から長期では13年の経過観察の症例検討が解析されており、過剰濾過によるGFRの上昇を低下させ、尿蛋白を減少させる効果が有意にあると結論されている⁹⁾。すなわち、尿蛋白の減少については証明されているが、腎機能における減量の効果については否定的な報告もあり、いまだ議論の余地がある段階である。またBariatric Surgeryについては腎機能以外の長期の安全性については未知であり、今後の評価が必要である。

3 肥満に伴う腎障害の病理所見

先述のORGで認められる腎病理所見は、肥満に伴う糖代謝異常、高血圧、脂質代謝異常が関与し、病期としても尿蛋白がある程度認められる進行した腎障害を見ている可能性が高い。しかし、これらの合併症のない状態についての腎生検所見は、生検をする機会も少なく報告は少ない。この点についてReaらは腎障害のない肥満（BMI ≥ 30, 49名）および正常な腎移植ドナー（BMI < 30, 42名）の腎生検所見を比較し検討している。その結果、尿細管腔の拡張、尿細管の空胞の減少以外は病理組織に変化が認められなかったとしている。肥満に伴う腎障害の初期の変化が、尿細管を中心とする障害であることは興味深い¹⁰⁾。

4 肥満関連腎症の発症機序

先述のようにさまざまな因子が肥満に伴う腎障害の機序として想定されている。

1) アディポサイトカイン

脂肪組織から分泌されるサイトカイン（cytokine）すなわちアディポサイトカイン（adipocytokine）は、腎障害に対して重要な役割を有する。肥満の血圧調節、腎機能に関与するおもなアディポサイトカインには、アンジオテンシノーゲン、レプチン（leptin）、アディポネクチン（adiponectin）などが挙げられる。レプチンの血中レベルは肥満において上昇し、摂食を減少させエネルギー消費を亢進させる作用を有する。レプチン受容体が腎臓において強く発現していることから、レプチンの腎臓における直接作用が想定されている。レプチンは培養糸球体内皮細胞においてTGF-βの発現を亢進させ、レプチンの持続注入モデルでは血圧に変化を来さずに蛋白

尿，糸球体硬化が認められた。以上からレプチンは肥満関連腎症の発症因子の一つであると考えられている。さらに近年，アディポネクチンの腎臓における意義が明らかとなった。アディポネクチンの作用はインスリン感受性の亢進，抗炎症，抗動脈硬化作用などである。肥満，糖尿病，インスリン抵抗性状態においてはその血中レベルが低下することが知られている。アディポネクチン欠損マウスでは腎臓のポドサイトの足突起の融合が認められ，アルブミン尿が認められた。そして，アディポネクチン欠損マウスにアディポネクチンを補充すると，病理組織の正常化およびアルブミン尿の改善が認められた¹¹⁾。アディポネクチンの低下が，肥満における腎障害の機序を説明する新たな因子として注目されている。

2) 腎細胞内の脂肪蓄積

脂肪そのものが腎細胞，尿細管細胞，メサンギウム細胞，内皮細胞に障害を引き起こす

ことが知られている。これを腎臓における lipotoxicity という。肥満における内臓脂肪の蓄積は，遊離脂肪酸の血中レベルを上昇させる。この遊離脂肪酸は細胞内でミトコンドリアに取り込まれ， β -酸化に利用される。肥満においてはそのミトコンドリアにおける遊離脂肪酸の取り込みが低下する。そのため，細胞内に蓄積する脂肪酸およびその代謝産物 (Diacylglycerol, Fatty acyl CoA, Ceramide) などが Protein kinase C, NF- κ B を活性化し，炎症や細胞死を引き起こす¹²⁾。Levi らのグループは脂肪酸やコレステロール生合成の master gene である SREBP (Sterol-regulatory element binding protein) の発現が亢進していることが，肥満による腎臓の lipotoxicity の原因であるとしている。SREBP は転写因子で SREBP-1a, SREBP-1c, SREBP-2 に分類され，SREBP-1 は細胞内の脂肪酸合成に，SREBP-2 はコレステロール合成に関与する。

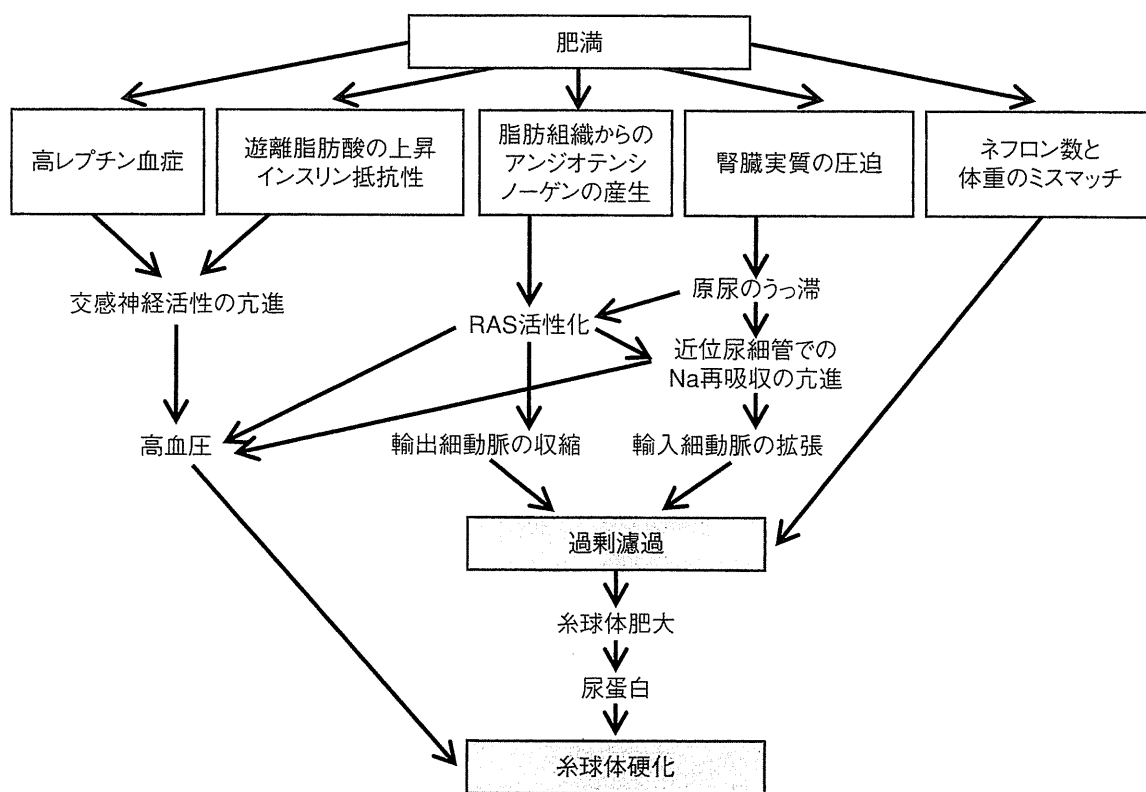


図1 肥満症における腎血行動態 RAS: renin-angiotensin system

肥満者の腎臓ではこれら転写因子の発現が亢進し、細胞内にlipidが蓄積し、細胞障害に働くことを報告している¹³⁾。さらに脂質異常が腎機能に及ぼす影響について、TG-rich lipoproteinの腎毒性が指摘されている。VLDLおよびLDL受容体がメサンギウム細胞に発現しており、メサンギウム細胞の増殖、TGF-βの発現亢進を引き起こすことが報告されている。またアルブミンに結合している遊離脂肪酸(albumin-saturated free fatty acid)の尿細管細胞障害も指摘されている。アルブミン尿中に存在する遊離脂肪酸は脂溶性であり、細胞膜を通過して細胞障害や炎症を引き起こすことが報告されている¹⁴⁾。

3) 腎血行動態の異常

肥満特有の血行動態が腎症を引き起こす一つの因子となっている可能性が示唆されている。肥満の患者は交感神経活性の亢進、Na再吸収の亢進、RASの亢進等により難治性の高血圧を来しやすい。この高血圧が腎障害を

引き起こす。さらに糸球体の過剰濾過も腎症進行の危険因子となっている。その原因としてRAS系の亢進、ネフロン数の低下のほかに、内臓脂肪組織増加にともなう腎臓実質の圧迫が挙げられる¹⁴⁾(図1)。内臓脂肪の増加は先述のアディポサイトカインの発現異常にも関連するため、高血圧、eGFRはBMIよりも内臓脂肪量すなわちウエスト・ヒップ比、腹囲径によく相関することが示されている¹⁵⁾。我々は内臓脂肪のなかでも特に腎周囲の脂肪組織の意義に注目している。以前より内臓脂肪の除去によりラットの寿命延長が認められることが報告されている¹⁶⁾。現在、腎周囲脂肪組織の除去が肥満関連腎症の改善につながるかどうかを検討している。

4) インスリン抵抗性および高インスリン血症

肥満の主要な病態としてインスリン抵抗性、高インスリン血症が挙げられる。肥満では腎臓のインスリン感受性が保たれており、

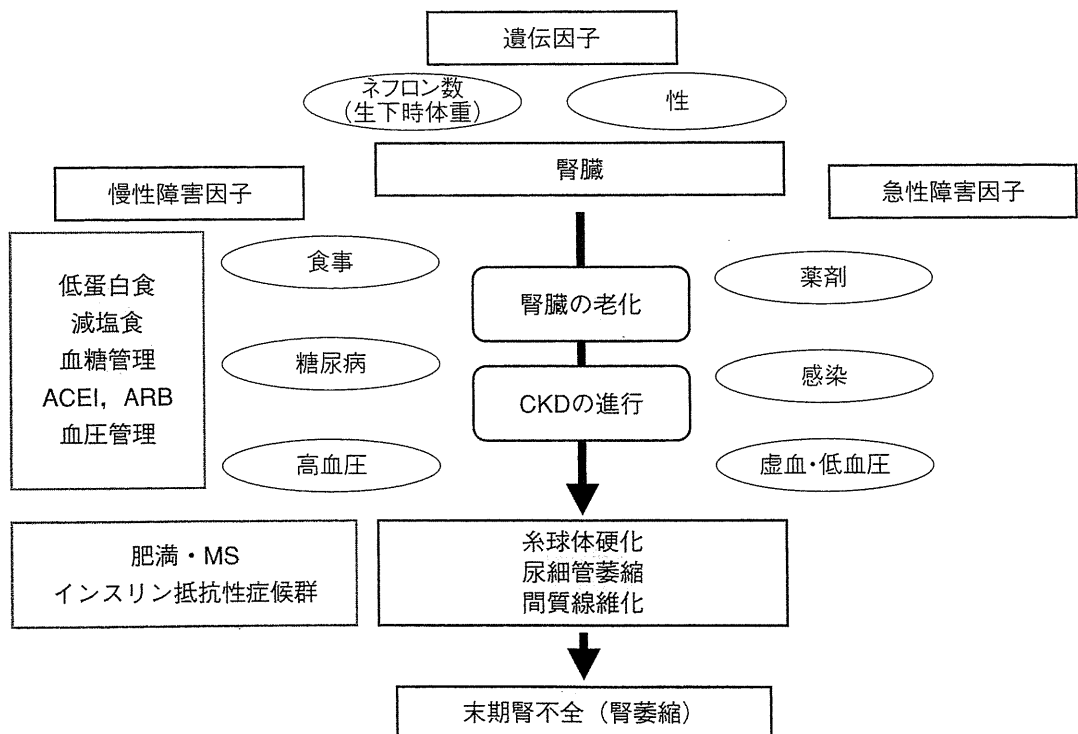


図2 CKDの進展

ACEI: ACE阻害薬, MS: メタボリックシンドローム

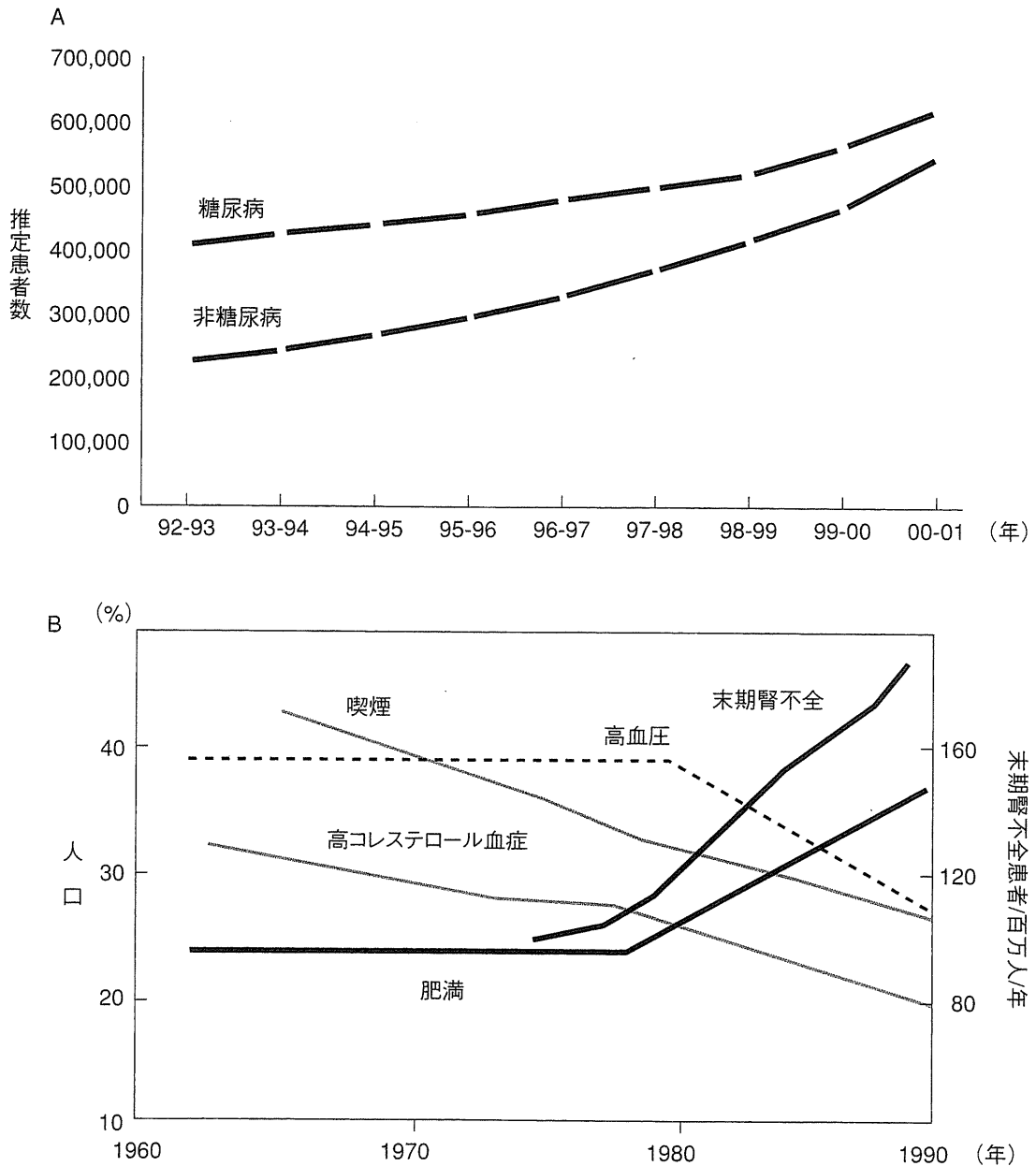


図3 末期腎不全患者の動向
(文献21より引用改変)

インスリンのNa再吸収作用が亢進し、肥満高血圧の原因となることが知られている。またインスリン抵抗性は血管内皮細胞においては一酸化窒素の合成の低下を引き起こし、動脈硬化の原因となる。これら間接的な原因でインスリン抵抗性、高インスリン血症が腎障害を引き起こす。一方、インスリンの直接作用も重要である。ポドサイト特異的なインスリン受容体欠損マウスでは生後5週で尿蛋白

陽性となり、メサンギウム領域の増生、基底膜の肥厚など、糖尿病性腎症に似た組織像を呈することが報告されている¹⁷⁾。すなわち、インスリン抵抗性が腎臓に生じ、ポドサイトにインスリンシグナルが入らなくなると、腎症が発症することが考えられる。また細胞レベルでは、高インスリン血症がRASの活性を亢進させることが報告されている¹⁸⁾。尿細管におけるインスリン受容体の発現は高く、尿