

	コントロール群 (n=10)	CKD群 (n=16)	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(%)	5.0±0.41	5.39±0.50	0.0961
GA(%)	15.51±4.06	13.78±1.03	0.105

表1、患者背景 コントロール群とCKD群で有意差は認めなかった。

	CKD群(16例)	control群(10例)	P値
TP(g/dl)	6.39±0.68	6.88±0.45	0.142
Alb(g/dl)	3.50±0.75	3.91±0.62	0.114
BUN(mg/dl)	79.60±25.85	15.65±2.68	0.0001
Cre(mg/dl)	10.45±4.10	0.99±0.22	0.0001
K(mEq/l)	4.91±0.86	4.41±0.45	0.138
Ca(mg/dl)	7.69±0.69	9.16±0.54	0.0005
IP(mg/dl)	5.84±1.20	3.53±0.63	0.0004
FFA	0.40±0.18	0.62±0.11	0.157
TC(mg/dl)	153±28.6	187.9±19.1	0.0142
TG(mg/dl)	129.7±49.4	156.6±103.6	0.974
HDL(mg/dl)	39.0±9.36	50.63±16.0	0.101
LDL(mg/dl)	97.1±50.9	104.1±20.8	0.139
CRP(mg/dl)	0.137±0.131	0.383±0.414	0.245
ALP(U/l)	265.5±75.6	157.0±76.2	0.021
CPK(mg/dl)	139.6±110.4	80.4±33.0	0.267
UA(mg/dl)	8.45±1.99	6.77±1.46	0.0471
GOT(U/l)	13.8±7.16	25.43±19.61	0.0073
GPT(U/l)	13.6±9.02	23.67±19.6	0.095
G-GTP(U/l)	16.93±6.25	30.86±14.4	0.0524
WBC(/μl)	5.86±1.24	6.16±1.85	0.976
Hb(g/dl)	9.45±1.18	12.6±3.57	0.0021
Ht(%)	28.9±3.46	37.5±10.8	0.0013
PLT(/μl)	18.3±6.23	28.4±6.51	0.0119

表2、腎不全群とコントロール群の血液検査データの比較 CKD群とコントロール群ではBUN, Cre, Ca, IP, ALP, UA, GOT, Hb, Ht, で通常の腎不全患者でも認められる有意差を、本研究の患者群でも認められた。

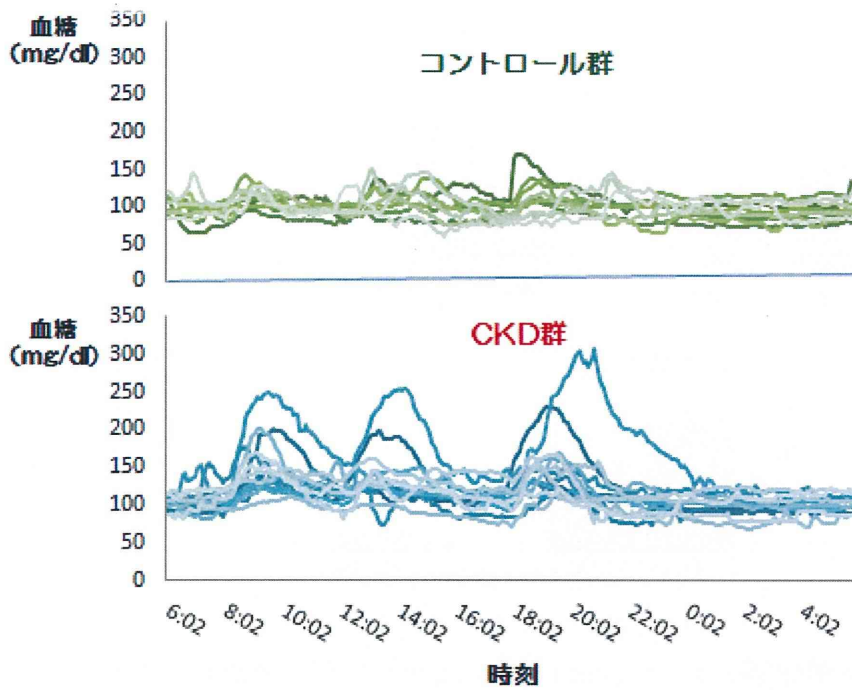


図1、コントロール群と腎不全患者群での血糖日内変動の比較
 コントロール群では血糖日内変動が非常に安定しており、腎不全群で日内変動が増悪している。

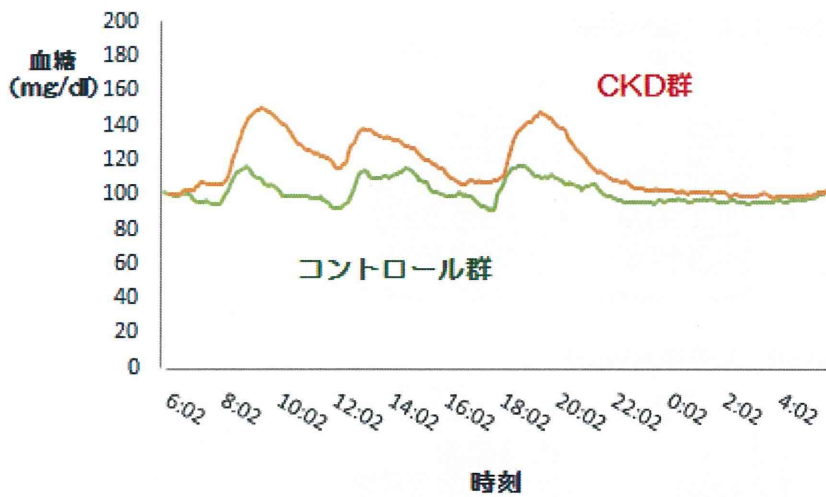


図2、コントロール群と腎不全群の平均血糖の日内変動
 平均血糖においても、コントロール群では食後血糖の上昇は小さく、腎不全群では非常に大きい。

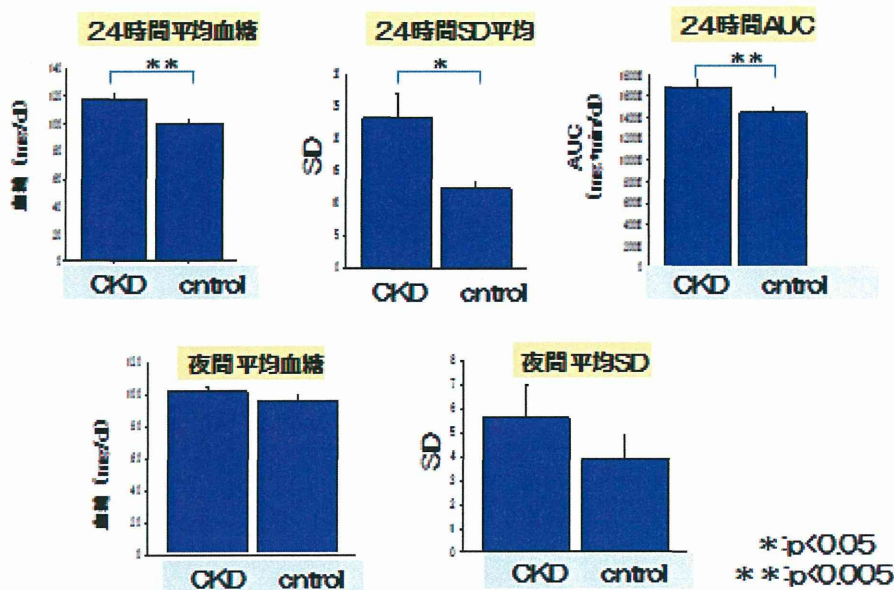


図 3、24 時間の平均血糖、標準偏差、area under the curve (AUC)、夜間平均血糖、夜間標準偏差

24 時間の平均血糖、標準偏差、area under the curve (AUC) においてはコントロール群と CKD 群で有意差を認めたが、夜間標準偏差、夜間平均においては有意差を認めなかった。

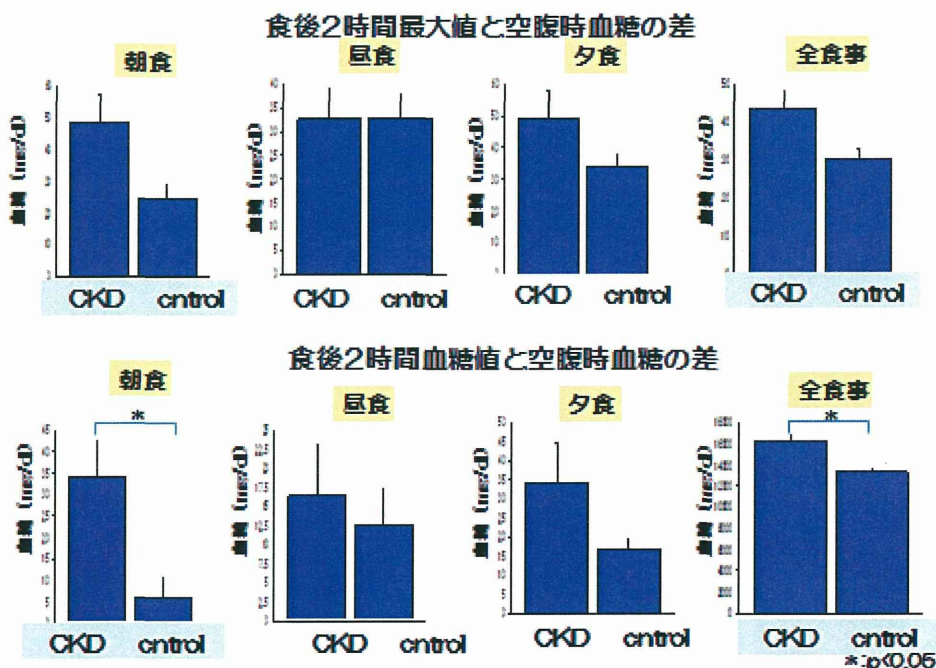


図 4、食後 2 時間中の最大血糖値と空腹時血糖値の差 (上段)、及び食後 2 時間経た血糖と空腹時血糖の差 (下両パラメーターにおいて、CKD 群が高い傾向を示したが有意差を認めなかった。食後 2 時間経た血糖と空腹時血糖の差では朝食時と全食事において有意差を持って CKD 群が高い傾向を示した。

食後2時間のAUCの比較

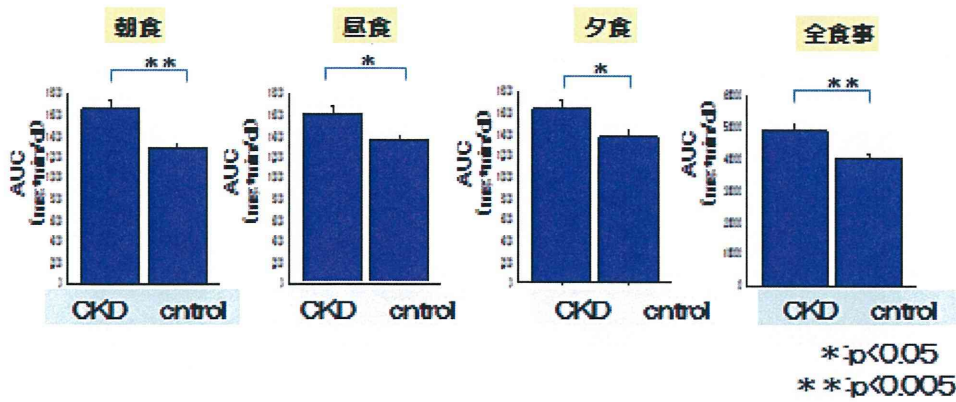


図5、食後2時間のAUCの比較

全てのパラメーターにおいて、有意差を持ってCKD群が高い傾向を示した。

以下のCGMSパラメータで
CKD者と正常者で有意差を認めた

- 24時間血糖値SD
- 24時間平均血糖
- 24時間AUC
- 朝食後2時間値—空腹時血糖
- 朝食時AUC
- 昼食時AUC
- 夕食時AUC
- 全食事AUC

図6、まとめ

以上をまとめると、図6のパラメーターにおいて有意差を認めた。

単変量解析、多変量解析

CGMS パラメーター	単変量解析	多変量解析
24時間血糖値SD	FFA	FFA
24時間平均血糖	GA, FFA, eGFR, BUN, Cre	FFA
朝食後2時間値—空腹時 血糖	TP, Alb, BUN, Ca, (GA), FFA, Hb, Ht, eGFR	eGFR
24時間AUC	BUN, Cre, GA, FFA, eGFR	FFA
朝食時AUC	BUN, (Cre), GA, FFA, eGFR	FFA
昼食時AUC	BUN, GA, FFA	(-)
夕食時AUC	(BUN), (Ca), GA, FFA, Hb, Ht	(-)
全食事 AUC	BUN, (Cre), GA, FFA, eGFR	(-)

図7、有意差を示したパラメーターの単変量解析及び多変量解析
多変量解析の結果、free fat acid(FFA)において、有意差を認めた。

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

インスリン治療 2 型糖尿病の慢性腎臓病患者の血糖血圧変動（CGM・ABPM）と臓器障害
—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 脇野 修

<研究目的>CKD においてはインスリン抵抗性、腎臓における糖新生の低下、腎臓におけるインスリン分解能の低下などが知られており、インスリン使用中の腎不全糖尿病患者においては、通常とは違った血糖変動が想定される。2005 年 Becker らは CKD では eGFR が 90ml/min 以上と非常に早期の段階よりインスリン抵抗性が存在することを報告しており、2009 年には Moen らが CKD も糖尿病も認めないコントロール群に比較して、CKD のみの群、糖尿病のみの群、CKD かつ糖尿病の群と、有意に低血糖イベントのリスクが増大することを報告している。そこで今回われわれは、インスリン使用中の保存期腎不全患者を対照に CGMS（Continuous Glucose Monitoring system）および ABPM（ambulatory blood pressure monitoring）を用いた臨床研究を行った。

A. 研究目的

CGMS および ABPM を使用することにより、24 時間の血糖・血圧の変動を検討。同時に、採血、尿検査、画像検査、生理学的検査を行い、血糖血圧変動との関連を解析した。

B. 研究方法

対象は、インスリン使用中の外来通院中保存期腎不全患者で、男性 15 名、女性 5 名の計 20 名。検討項目は、CGMS（低血糖発作は、70mg/ml 以下の血糖値を認めた際に低血糖とした。）、ABPM（夜間平均血圧が 10% 以上降下する場合を dipper 型、10% 以下の場合を non-dipper 型とした。）、採血データ、蓄尿データ、ABI・PWV、頭部 CT、頸動

脈エコー、心エコー。解析方法としては、低血糖発作ありと低血糖発作なしの 2 群間で各パラメータを比較し、t 検定、カイ 2 乗検定、多重ロジスティック回帰分析にて統計学的検討を行った。

C. 研究結果

検査を施行した 20 名の患者のうち、9 名に低血糖が認められた。年齢、BMI、外来での血圧に有意差なし、eGFR は低血糖あり群で低下傾向、空腹時血糖は低血糖群にて低下傾向、hbA1c は低血糖あり群で有意に低下していた。PWV は低血糖群にて有意に低下、ABI、IMT、EF は有意差なし、血中グルカゴンは低血糖群にて有意に上昇、蓄尿では f-コルチゾール、メタネフリンが低

血糖群にて有意に上昇していた。(図1)次に低血糖と non-dipper タイプの血圧変動と低血糖の関連ですが、低血糖を認めた9例中8例(88.9%)が non-dipper タイプの血圧変動を認め、低血糖が認められなかった11例中、4例(44.4%)にて non-dipper タイプの血圧変動が認められました。また、統計学的にもカイ二乗検定で有意差を認めた。

(図2)次に non-dipper タイプの血圧変動と dipper タイプの血圧変動に関して、各種パラメータを比較したところ、non-dipper タイプの血圧変動群では、低血糖の頻度が有意に高く、PWVも有意に上昇、血中グルカゴンも有意な上昇が認められた。(図3) non-dipper タイプの血圧変動の有無に対して多重ロジスティック解析を行ったところ、低血糖の有無が β 値 3.185で採択され、低血糖が non-dipper タイプの血圧変動の独立したリスクであることが分かった。

D. 考察

近年低血糖が、全死亡・心血管病のリスクであるという報告が認められる。死亡リスクに関して、糖尿病のコントロールは hbA1c で 7.5%程度がもっともよかった (Currie CJ, et al; Lancet 375:481-489, 2010)

2. 学会発表

水口齊, 細谷幸司, 武井泉, 大久保佳昭, 小宮直子, 高宮義弘, 脇野修, 林晃一, 伊藤裕; インスリン治療2型糖尿病の慢性腎臓病患者の血糖血圧変動(CGM・ABPM)と臓器障害、臨床高血圧フォーラム、2013年、東京

と報告されておりますし、低血糖は心血管病の強いリスクであると報告されている (Zoungas S, et al; N Engl J Med 363:1410-1418, 2010)。以上を踏まえると、インスリン使用中の糖尿病性腎症患者では、低血糖により、さまざまな要因から mortality・CVD リスクの増加が引き起こされる可能性があると考えられるが、一部では交感神経亢進・non-dipper タイプの血圧変動を介して mortality および CVD リスクの増加を引き起こしている可能性があると考えられる (図4)。

E. 結論

インスリン使用中の糖尿病性腎症患者では高頻度に低血糖が認められ、non-dipper タイプの血圧変動は、低血糖と関連していた。低血糖は、non-dipper タイプの血圧変動を介して心血管イベントのリスクファクターになる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 1. 論文発表 なし

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

低血糖の有無の2群間における パラメーターの比較1

* ; P<0.05

図 1

	低血糖なし群	低血糖あり群
n (男性/女性)	11(7/3)	9(7/2)
年齢(歳)	68.7±3.4	72.5±4.2
BMI	24.3±1.2	24.9±1.1
収縮期血圧 (mmHg)	131.0±4.0	135.2±3.7
拡張期血圧 (mmHg)	72.3±3.9	72.4±3.1
BUN (mg/dl)	16.0±3.2	21.3±4.4
CR TNN(mg/dl)	1.49±0.23	1.79±0.36
eGFR (ml/min/1.73m ²)	41.4±5.5	33.4±3.2
Hb (g/dL)	12.6±0.40	12.9±0.36
LDL-C (mg/dl)	100.1±5.5	110.4±4.3
HDL-C (mg/dl)	45.9±2.2	48±2.6
TG (mg/dl)	178.4±71.2	123.3±24.3
空腹時血糖値 (mg/dL)	165.2±15.5	128±9.1
HbA1C (%)	7.83±0.40	6.84±0.19 *
Aldosterone (pg/ml)	89.1±6.2	113.0±7.4

低血糖の有無の2群間における パラメーターの比較2

* ; P<0.05

	低血糖なし群	低血糖あり群
PWV(cm/sec)	1665±77	1858±56 *
ABI	1.13±0.06	1.17±0.05
IMT (mean)mm	0.865±0.033	0.925±0.072
IMT (max)mm	1.750±0.219	1.383±0.256
EF (%)	64.3±4.0	70.8±1.1
血中グルカゴン(pg/ml)	117.0±10.2	194.3±23.7 *
血中アディポネクチン(33/ml)	9.0±0.6	15.9±5.4
血中レプチン(ng/ml)	5.9±2.1	9.0±4.0
血中TNF-α(pg/ml)	1.65±0.51	2.39±0.96
蓄尿F-コルチゾール(ug/日)	34.7±5.7	53.8±6.4 *
蓄尿メタネフリン(mg/日)	0.077±0.020	0.162±0.047 *
蓄尿ノルメタネフリン(mg/日)	0.228±0.066	0.278±0.068

低血糖とnon-dipperタイプの血圧変動

図 2

	non-dipper	dipper	不明
低血糖あり (9名)	8 (88.9%)	1 (11.1%)	0
低血糖なし (11名)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	2

χ^2 検定; $p < 0.05$

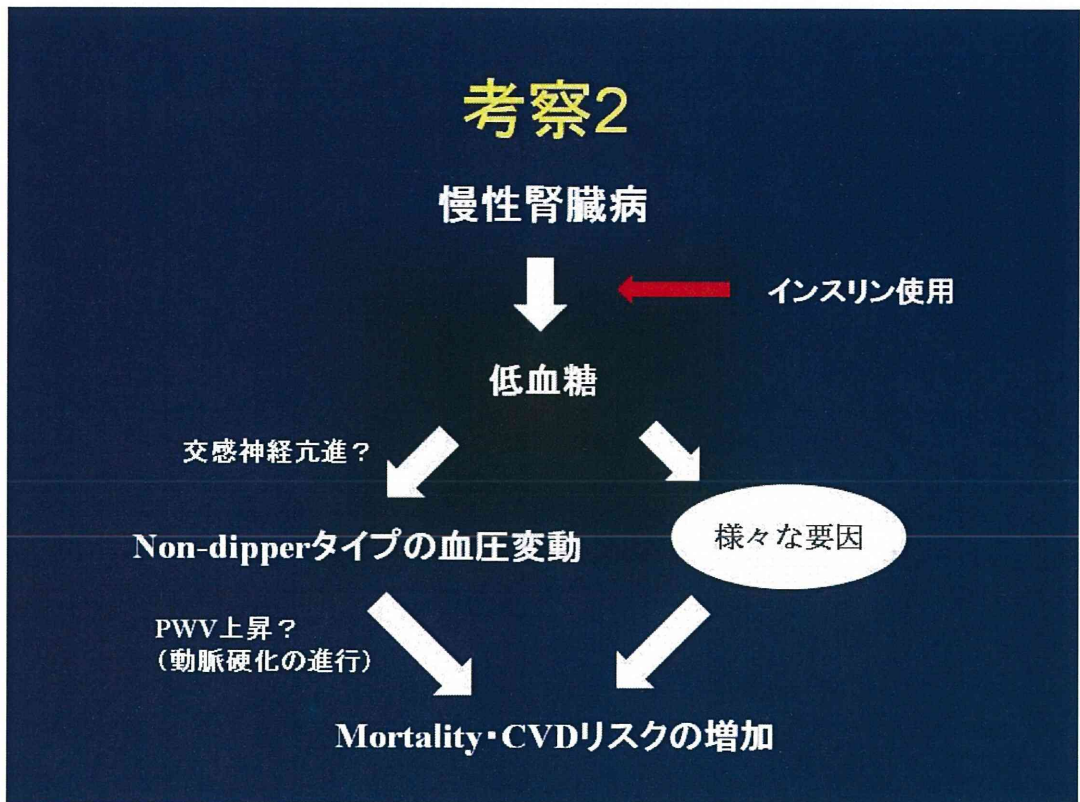
Non-dipper群およびdipper群のパラメーターの比較

図 3

	dipper群	Non-dipper群
N(男性/女性)	6(4/2)	12(10/2)
年齢	69.1±4.4	72.2±5.2
BMI	24.2±1.3	24.8±1.1
低血糖(+)	1/6(16.7%)	8/12(66.6%)*
HbA1c	7.81±0.39	7.25±0.23
eGFR	34.0±5.1	33.5±4.8
自律神経障害(+) (CVR-Bが正常値以下)	3/6(50.0%)	8/12(66.6%)
β blocker内服(+)	1/6(16.7%)	1/12(8.3%)
Calc blocker内服(+)	3/6(50.0%)	8/12(66.6%)
ARB ACE-内服(+)	4/6(66.6%)	11/12(91.7%)
PWV(cm/sec)	1648±54	1834±61*
ABI	1.16±0.05	1.15±0.06
IMT(mean)mm	0.840±0.071	0.915±0.065
血中グルカゴン(pg/ml)	125.3±13.2	173.5±25.9*
蓄尿メタネフリン(mg/日)	0.096±0.019	0.118±0.031

*: $P < 0.05$

図4



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
徳山 博文, 脇野 修, 神田 武志, 鷺田 直輝, 谷川 一宏, 水口 斉, 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	88巻2号	832	2012
水口 斉, 脇野 修, 細谷 幸司, 藤村 慶子, 長谷川 一宏, 鷺田 直輝, 神田 武志, 徳山 博文, 林 晃一, 伊藤 裕	腎性インスリン抵抗性症候群とLipodystrophy	日本内分泌学会雑誌	88巻2号	814	2012
水口 斉, 脇野 修, 吉藤 歩, 二木 功治, 金子 友香, 小松 素明, 藤村 慶子, 細谷 幸司, 長谷川 一宏, 鷺田 直輝, 神田 武志, 徳山 博文, 林 晃一, 伊藤 裕	腎性インスリン抵抗性症候群と腎障害	日本高血圧学会総会プログラム抄録集	35回	490	2012
徳山 博文, 脇野 修, 神田 武志, 鷺田 直輝, 谷川 一宏, 水口 斉, 村 慶子, 本間 康一郎, 小松 素明, 金子 友香, 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	日本高血圧学会総会プログラム抄録集	35回	479	2012
脇野 修, 徳山 博文, 水口 斉, 林 晃一, 伊藤 裕	高血圧学会員が知っておくべき他領域の基盤知識 肥満とCKD 肥満によるCKDとCKDにおける腎性リポディストロフィー	日本高血圧学会総会プログラム抄録集	35回	332	2012
脇野 修, 伊藤 裕	【心腎連関の病態と治療の進歩-心臓と腎臓からみた循環器疾患】メタボリックシンドロームに伴う心腎連関の治療	カレントトセラピー	30巻8号	804-810	2012
徳山 博文, 脇野 修, 神田 武志, 鷺田 直輝, 谷川 一宏, 水口 斉, 木 功治, 本間 康一郎, 林 晃一, 伊藤 裕	肥満関連腎症の病態生理における脂肪腎臓連関の重要性	日本腎臓学会誌	54巻3号	319	2012
田蒔 昌憲, 宮下 和季, 脇野 修, 三石 正憲, 田中 久美子, 林 晃一, 伊藤 裕	5/6腎摘CKDモデルマウスにおける骨格筋ミトコンドリアと身体能力	腎臓学会誌	54巻3号	262	2012
細谷 幸司, 脇野 修, 水口 斉, 鷺田 直輝, 徳山 博文, 林 晃一, 伊藤 裕	CKDにおける血糖日内変動の異常 CGMsを用いた検討	日本腎臓学会誌	54巻3号	241	2012
水口 斉, 脇野 修, 細谷 幸司, 長谷川 一宏, 鷺田 直輝, 神田 武志, 徳山 博文, 林 晃一, 伊藤 裕	腎性インスリン抵抗性症候群のCKD進行に及ぼす影響	日本腎臓学会誌	54巻3号	231	2012

水口 齊, 脇野 修, 細谷 幸司, 林 晃一, 伊藤 裕	腎性インスリン抵抗性症候群と腎性リポディストロフィー	日本腎臓学会誌	54巻3号	228	2012
脇野 修, 伊藤 裕	【慢性腎臓病:最近の進歩】慢性腎臓病と各種疾患 肥満・メタボリックシンドローム	日本内科学会雑誌	101巻5号	1310-1317	2012

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)..	36(8)	1062-1071	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

VI. 慢性腎臓病と各種疾患

6. 肥満・メタボリックシンドローム

脇野 修 伊藤 裕

要 旨

肥満・MetsはCKDのリスクにもなっている。肥満に伴う腎障害は巣状糸球体硬化症を主体とし、肥満関連腎症と呼ばれている。CKDでは腎性インスリン抵抗性症候群、腎性脂質異常症、腎性高血圧といったMetsと類似の病態を呈し両者は腎症を増悪させる可能性もある。治療の基本はMets・肥満の是正であり減量となるがCKDに存在するprotein energy wasting syndromeを考慮すると過度のカロリー制限は危険である。

〔日内会誌 101 : 1310~1317, 2012〕

Key words 慢性腎臓病, 肥満, メタボリックシンドローム, 腎性インスリン抵抗性症候群

はじめに

メタボリックシンドローム (Mets) は心血管事故 (CVD) リスクファクターとして注目されている。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。

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用いた前向き調査によれば、BMI(body mass index)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。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

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

Chronic Kidney Disease (CKD)—Recent Progress. Topics : VI. Chronic Kidney Disease (CKD) and Associated Disorders ; 6. CKD associated with obesity and metabolic syndrome.

Shu Wakino and Hiroshi Itoh : Division of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Department of Internal Medicine, Keio University, School of Medicine, Japan.

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。また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、腹部肥満のほう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¹⁾。

2. 肥満に伴う腎障害の病理所見

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。その結果、ORGは腎生検施行例の2%の頻度であること、1986年から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 (focal segmental glomerulosclerosis) 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、必ずしも良くないと考

えられている²⁾。

この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で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 \geq 30, 49名) および正常 (BMI<30, 42名) の腎移植ドナー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。

3. 肥満に伴う腎障害の発症機序

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 (adipocytokine)

脂肪組織より分泌されるcytokineすなわちadipocytokineが腎障害に重要な役割を有する。肥満の血圧調節、腎機能に関与する主たるadipocytokine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) などがあげられる。leptinの血中レベルは肥満においては上昇し、leptinは摂食を減少させ、エネルギー消費を亢進させる作用を有する。leptin受容体が腎臓において強く発現していることより、leptinの腎臓における直接作用が想定されている。leptinは培養糸球体内皮細胞においてTGF β (tumor growth factor β) の発現を亢進させ、leptinの持続注入モデルでは血圧に変化をきたさずにタンパク尿、糸球体硬化が認められた。以上よりleptinが肥満関連腎症の発症因子の一つと考えられている。さらに近年adiponectinの腎臓における意義が明らかとなった。adiponectin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

トピックス

などである。肥満、糖尿病、インスリン抵抗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。adiponectine欠損マウスでは腎臓のpodocyte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adiponectine欠損マウスにadiponectine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。adiponectine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、メサンジウム細胞、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 acy 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。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の腎臓の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。肥満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。さらに脂質異常の腎機能に及ぼす影響についてTG(triglyceride)-rich lipoproteinの腎毒性が指摘されている。VLDL (very low density lipoprotein) およびLDL (low density lipoprotein) 受容体がメサンジウム細胞に発現しておりメサンジウム細胞の増殖、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albumin-saturated free fatty acidは脂溶性であり細胞膜を通過し、細胞障害や炎症を引き起こすことが報告されている³⁾。

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(ナトリウム)再吸収の亢進、RAS (renin angiotensin system)の亢進等により難治性の高血圧をきたしやすい。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伴う腎実質の圧迫が挙げられる³⁾(図1)。内臓脂肪の増加は先述のadipocytokineの発現異常にも関連するため、高血圧、eGFR(estimated glomerular filtration rate)はBMIよりも内臓脂肪量すなわちwaist-hip ratio, 腹囲径によく相関することが示されている。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。腎周囲脂肪の除去が肥満関連腎症の改善につながるかを検討している。

4) インスリン抵抗性と高インスリン血症

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、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

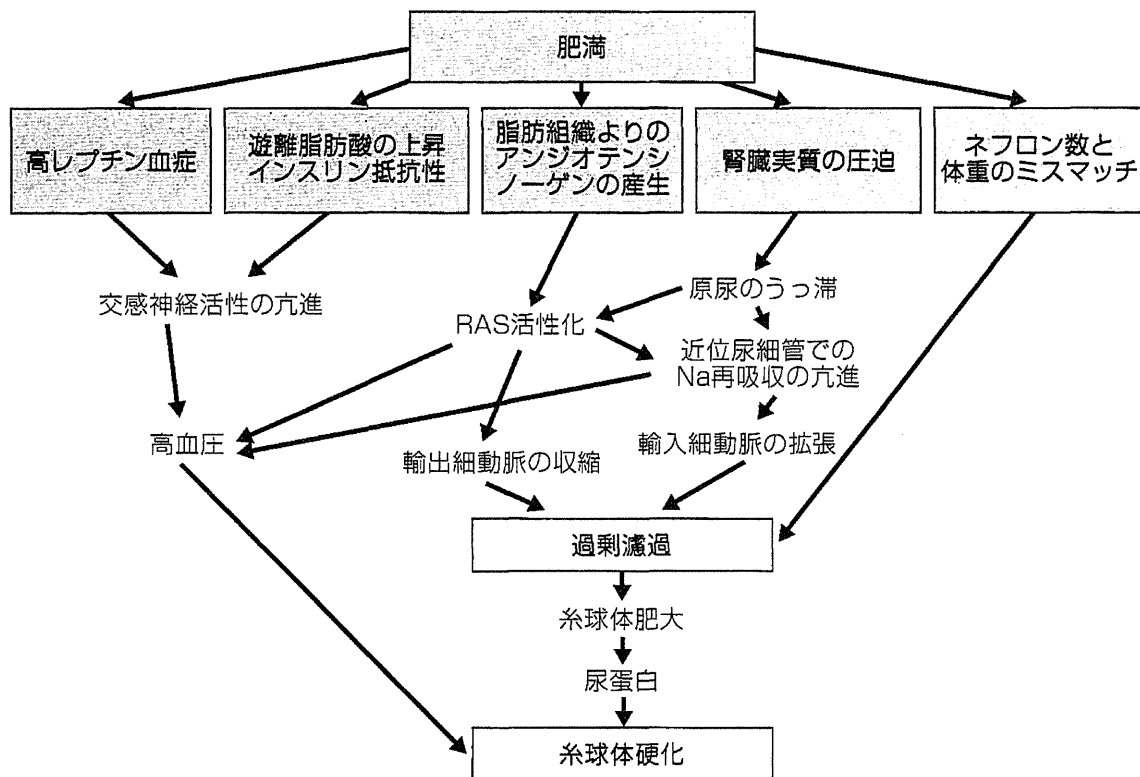


図 1. 肥満症における腎血行動態.
RAS, renin-angiotensin system

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ジウム領域の増生、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。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。また細胞レベルで高インスリン血症がRASの活性を亢進させることが言われている⁴⁾。尿細管におけるインスリン受容体の発現は高く尿細管のエネルギー代謝、糖の取り込みに重要である可能性が示唆される。したがってインスリン抵抗性、高インスリン血症が腎尿細管のエネルギー代謝に影響を及ぼす可能性も考えられる。

4. CKDにおける代謝異常

Metsおよびその各コンポーネントはCKDの発

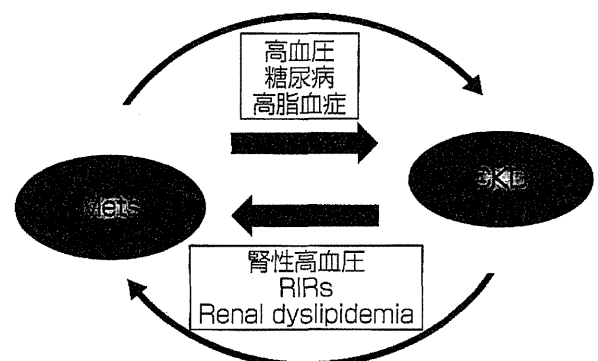


図 2. MetsとCKDとの間の悪循環

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2)。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。

トピックス

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。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既に上昇していることを報告しており、RIRsと命名している⁵⁾。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。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 α (tumor necrosis factor α), IL-6 (interleukin-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⁾。我々はRIRsの発症機序として1. 内因性のNO(一酸化窒素)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⁶⁾。その特徴は低HDL (high density lipoprotein) 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において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) 及びHL (hepatic lipase) の活性の低下, 4. TG-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。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。我々は脂肪組織の成熟異常がこの機能異常を引き起こしrenal dyslipidemia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、維持透析患者およびCKD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⁸⁾ (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⁸⁾。Kovesdyらは透析前のCKDのコホートを血圧で4群に分け死亡率を調べたところ収縮期血圧133 mmHg未満の群をコントロールとして133~154 mmHg, 155~170 mmHg, 170 mmHgの各群の総死亡のハザード比は各々0.61, 0.62, 0.68であった。彼らは同様の解析を総コレステロール値でも施行し、総コレステロール値215 mg/dlを超えるCKD群をコントロールとすると153 mg/dl未満, 153~182 mg/dl, 183~215 mg/dlの各群の総死亡のハザード比は1.91, 1.36, 1.10であった。

表 1. CKDにおけるRE (文献7より抜粋)

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 (<i>N Engl J Med</i> 341:1097-1105, 1999).	BMIが高ければ生存率よい (<i>J Am Soc Nephrol</i> 14:2366-2372, 2003).	BMIが高ければ生存率が高い (<i>Am J Kidney Dis</i> 46:863-870, 2005). BMIが高ければ生存率が低い (<i>Ann Intern Med</i> 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 (<i>N Engl J Med</i> 345:1291-1297, 2001).	低血圧ほど生存率が低い (<i>Kidney Int Suppl</i> 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 (<i>Nephrol Dial Transplant</i> 21:1257-1262, 2006). 拡張期血圧は低いほど生存率が高い (<i>J Am Soc Nephrol</i> 16:2170-2179, 2005).	eGFR<30で血圧と生存率の関係が逆転する (<i>Nephrol Dial Transplant</i> 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 (<i>N Engl J Med</i> 322:1700-1707, 1990).	総コレステロール高値は生存率が高い (<i>Am J Kidney Dis</i> 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 (<i>J Am Soc Nephrol</i> 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 (<i>J Am Soc Nephrol</i> 18:304-311, 2007).

COPD : chronic obstructive pulmonary disease

EvansらはBMIについての検討を行いBMI 20.1～25の群をコントロールとすると20以下, 25.1～30, 30を超える各群の総死亡のハザード比はそれぞれ1.49, 1.10, 0.96であり, BMI>30が最も生存するという結果を得ている. 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年から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. 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. これを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とはタンパク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) とも言われている. 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とも言われている. 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. 例えば尿毒素やleptinの上昇が食欲を低下させ, 低栄養を引き起こしている. 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.