

7 協力者への結果の開示

得られた研究結果は協力してくださった患者様 1 人 1 人に報告させていただきます。

8 研究成果の公表

研究終了後、1 年以内に学会報告および学術誌への投稿にて公表の予定です。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

研究によって得られた知的財産権は協力者には帰属いたしません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

今回の臨床研究の試料としては、サンプルとして血液・新鮮尿がありますが、双方とも通常の外来で施行している既存の臨床検査の検体であり、検査終了後、臨床検査室で通常の方法で医療廃棄物として破棄されます。また、今回の研究にて得られたデータおよび匿名化に使用する連結表は、研究終了後も 5 年間、本研究代表者である個人情報管理者が鍵のかかった場所に暗号化可能 USB にて保存させていただきます。

11 費用負担に関する事項

採血、検尿は通常の臨床検査であり保険診療内の部分は協力者に負担していただきます。通常診療と比較して、研究参加に伴う追加的な費用負担は一切ございません。

12 問合せ先

研究代表者：慶應義塾大学医学部腎内分泌代謝内科 講師 脇野 修
連絡先 03-5363-3428

ご協力宜しくお願い致します。

第 1.0 版 平成 23 年 1 月 11 日作成
研究協力の同意書

慶應義塾大学
医 学 部 長 殿

私は、腎性インスリン抵抗性症候群に対するアルドステロンブロッカーの治療効果の研究（研究題目）について、_____より説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項（診療情報の提供、エプレネロン内服、採血、検尿、画像検査）とその危険性について理解し、研究協力に同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
- 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報の保護
- 6 研究計画書等の開示
- 7 協力者への結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担に関する事項
- 12 問い合わせ先

説明実施日 年 月 日

同意日 年 月 日

（署名または捺印） _____

住所 _____

電話 _____

研究実施責任者 脇野 修

説明者 _____

プロトコール (エプレネロン投与)

・倫理審査許可日～1年間に当院腎臓内分泌代謝内科外来を受診した外来患者より①糖尿病性腎症患者は除く②Cr 2.0mg/dl以下③K 5.0mEq/l以下④血中Ald 200以上⑤HOMA-IR 1.6以上、の5つの項目を満たす症例の中より患者を抽出し、外来で説明した順に薬剤投与群、薬剤非投与群 (コントロール群) をくじ引きで振り分ける。(投与群 40名、非投与群 40名)

・外来で同意を得られた患者は下記検査を行う

採血(CBC, TP, Alb, BUN, CRTNN, UA, Na, K, Cl, Ca, IP, HgbA1c, GA, TG, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, ALP, GGTP, TB, ANP, BNP, ARC, Ald,)、検尿(Na, K, Cl, Ca, IP, BUN, CRTNN, TP, B2M, NAG, A1M,)、Xp、心電図、心エコー、頸動脈エコー、ABI、PWV、頭部CT

・エプレネロン投与群には**エプレネロン 25mg/日**の投与を開始する。採血、検尿のF/Uは下記のスケジュールで行う。薬剤非投与群は、4ヶ月後の採血、検尿、また30ヶ月後および60ヶ月後の採血、検尿、Xp、心電図、心エコー、頸動脈エコー、ABI、PWV、頭部CTは必須であるが、その他の検査は必要に応じて行う。

	0(月)	1-4(月)	6-28(月)	30(月)	33-57(月)	60(月)
採血	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
検尿	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
レントゲン	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
心電図	○			○		○
頸動脈エコー	○			○		○
心エコー	○			○		○

頭部 CT	○			○		○
ABI	○			○		○
PWV	○			○		○
CAVI	○			○		○

・エプレネロン中止の基準としては、高カリウム血症が最も問題となる副作用であるが、具体的には血清カリウム値が 1.0mEq/L 以上上昇する、もしくは絶対値として 5.5mEq/L を超える場合はエプレネロン投与中止とする。また、すべての薬剤に共通する副作用として、考えられる肝機能障害、腎機能障害、薬疹、などが出現した際には、ただちに介入打ち切りとする。その他、介入にて、患者の自覚症状が悪化し、患者より中止の希望があった場合は例外なく介入打ち切りとする。さらに副作用伴う打ち切りが高頻度である場合；副作用伴う打ち切りが全体の 20%を超えた場合、研究の中止とする。ただし最初の 10 症例までは、3 例の打ち切り例が出るまで臨床研究を継続する。薬剤投与による効果が明らかにならないと判断した場合；短期的な効果がまず判断されるが（4 ヶ月～6 ヶ月に HOMA-IR でインスリン抵抗性を評価する）、統計学的に薬剤投与による効果が明らかにならないと判断された場合は（HOMA-IR がエプレネロンにより改善しないと判断された場合）、その時点で、長期的な効果も含めて臨床研究の中止とする。（この項目は研究者の主観的な判断が入るため、研究グループ内で十分議論検討する。）

・研究終了後、統計学的な検討を行う。

添付資料 3

実薬群とプラセボ群の投与前パラメータ比較

薬剤投与後のデータ

Parameter	エプレレノン前	エプレレノン後
収縮期血圧 (mmHg)	130.9±3.4	128.4±2.1
拡張期血圧 (mmHg)	77.5±1.9	76.4±3.7
eGFR (ml/min/1.73m ²)	58.0±4.7	54.6±4.3*
TG	134.5±18.4	132.1±11.2
HDL-C	51.4±3.4	55.0±3.9
LDL-C	104.2±5.1	109.1±4.7
血糖値 (mg/dL)	101.2±2.5	102.8±2.8
IRI	13.7±2.9	9.5±1.8*
HOMA-IR	3.82±0.82	2.41±0.20*
Aldosterone (pg/ml)	183.4±11.6	239.8±25.1*
ARC	8.1±1.9	21.9±5.1*
K	4.23±0.09	4.34±0.08
A1M/Cr	9.2±2.3	6.5±2.5
Nag/Cr	9.31±0.85	7.18±2.4
B2M/Cr	675.1±175.2	484.4±244.2

*; p<0.05

プラセボ群と実薬群の基本データ2

Parameter	エプレレノン群	プラセボ群
Na	141.9±0.3	140.8±1.2
K	4.2±0.1	4.2±0.1
Cl	105.6±0.5	±0.77
Ca	9.4±0.1	9.3±0.2
IP	3.4±0.2	3.7±0.2
AST	20.2±1.1	20.9±2.5
ALT	19.1±1.9	22.3±2.3
ALP	234.5±14.3	197.9±20.8
GGTP	30.9±5.0	32.2±6.9
UA	5.9±0.2	5.9±0.3
ABI	1.17±0.03	1.18±0.01
PWV	1692.9±71.6	1758.8±77.2
IMT	0.772±0.035	0.784±0.054

添付資料 4

エプレレノン投与前後のパラメータの比較 (6 カ月後)

薬剤投与後のデータ

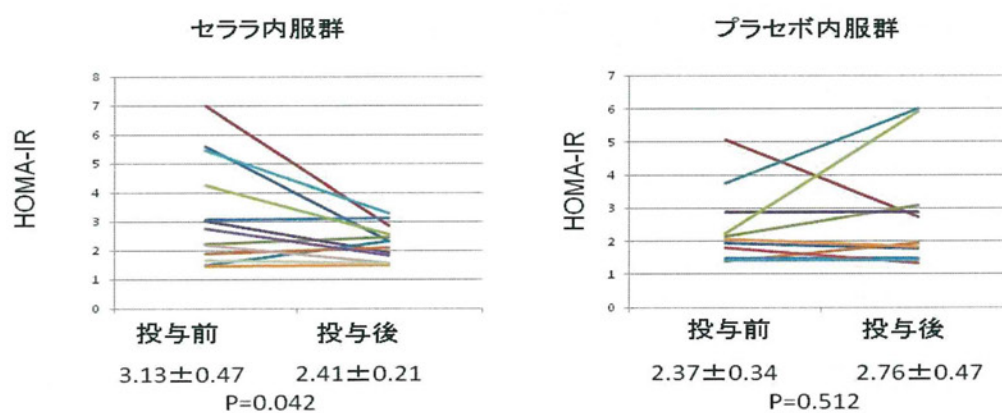
Parameter	エプレレノン前	エプレレノン後
収縮期血圧 (mmHg)	130.9±3.4	128.4±2.1
拡張期血圧 (mmHg)	77.5±1.9	76.4±3.7
eGFR (ml/min/1.73m ²)	58.0±4.7	54.6±4.3*
TG	134.5±18.4	132.1±11.2
HDL-C	51.4±3.4	55.0±3.9
LDL-C	104.2±5.1	109.1±4.7
血糖値 (mg/dL)	101.2±2.5	102.8±2.8
IRI	13.7±2.9	9.5±1.8*
HOMA-IR	3.82±0.82	2.41±0.20*
Aldosterone (ng/ml)	183.4±11.6	239.8±25.1*
ARC	8.1±1.9	21.9±5.1*
K	4.23±0.09	4.34±0.08
A1M/Cr	9.2±2.3	6.5±2.5
Nag/Cr	9.31±0.85	7.18±2.4
B2M/Cr	675.1±175.2	484.4±244.2

*:p<0.05

添付資料 5

薬剤投与前後の HOMA-IR

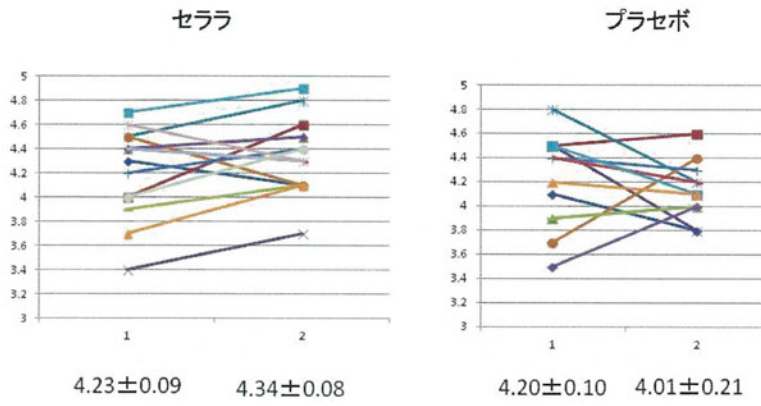
エプレレノン内服によるHOMA-IRの変化
プラセボとの比較



wilcoxon

添付資料6 エプレレノン投与前後の血清K値の比較

エプレレノン内服によるKの変化
プラセボとの比較



I-2. 腎性インスリン抵抗性症候群の臨床的意義に関する研究 腎不全進行への影響

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、その発症機序及び臨床的意義は明らかではない。一方で、IR はそれ自体で腎機能障害及び CVD を引き起こすことが知られているが、我々は CKD において RIRs が CKD 進行並びに心腎連関を引き起こす基盤病態ではないかと想定している。本研究の目的は、当院腎臓内科外来 CKD 患者について統計学的に、RIRs の発症機序及び臓器障害作用を検討することである。

B. 研究方法

対象は当院腎臓病外来患者 185 名、空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ 、 $\text{GA} \geq 16.0\%$ は対象外とした。検討項目としては、eGFR；MDRD 法（日本人換算式）、代謝パラメーター；空腹時インスリン血中濃度（IRI）、空腹時血糖（FBS）、脂質データ、HOMA-IR、血中ホルモン値；アルドステロン（ALDO）、ACTH、活性化レニン濃度（ARC）、検尿パラメーター；尿 $\beta 2$ -microglobulin（ $\beta 2\text{MG}$ ）、NAG、 $\alpha 1$ -microglobulin（ $\alpha 1\text{MG}$ ）を測定し、各ステージごとにパラメータの分布を分散分析にて比較、相関が疑われるパラメーターにつき単回帰分析及び重回帰分析にて解析した。さらには 3 年間のコホート研究にて、HOMA-IR と腎機能障害進行の関連を検討した。

アルドステロンの RIRs に対する影響を検討するため介入試験を行った。対象は当院腎臓病外来患者 12 名、CKD stage 2~3、HOMA-IR > 1.6 、血中

アルドステロン値 $> 200\text{pg/ml}$ の全てを満たすという条件で選定した。対象患者 12 名を無作為に 2 グループに分配し、1 グループに対してはアルドステロンブロッカーであるスピロノラクトン 25mg/日 の投与、もう 1 グループは対象群として、4 ヶ月後の検査データを比較した。

C. 研究結果

1. CKD における IR

CKD Stage 1 は 5 名、Stage 2 は 89 名、Stage 3 は 78 名、Stage 4 は 6 名、Stage 5 は 8 名であった。各ステージ間に内服薬の有意な差は認められなかった。各 CKD ステージごとのパラメーターは、CKD ステージが進行するに従い有意な IRI 値の上昇、HOMA-IR 値の上昇を認めた。（図 1）また、単回帰分析では、HOMA-IR と IRI に対して eGFR が有意な相関を認め（図 2）、腎性インスリン抵抗性症候群の存在が明らかとなった。

2. CKD における eGFR とアルドステロン

CKD における IR とアルドステロンとの関連を検討したところ、CKD ステージが進行するに従い、HOMA-IR と血中アルドステロンが同様に上昇傾向であることが分かった。（図 3）。さらに CKD において、血中アルドステロンは eGFR と相関することが分かり（図 4）、アルドステロン調節因子である ARC、K、ACTH、eGFR による重回帰分析にて eGFR のみが採択され、CKD において、eGFR がアルドステロンのもっとも強い調節因子である可能性が示唆された。（図 5）

3. CKD におけるアルドステロンと糖代謝

次に CKD における血中アルドステロンと糖代謝の関連を検討したところ、HOMA-IR は血中アルドステロンと相関し（図 6）、さらに HOMA-IR に対する年齢・血圧・Hg・BMI 脂質代謝マーカー・測定したホルモン値の重回帰分析にても血中アルドステロンが採択され（図 7）、CKD における IR にはアルドステロンが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

以上より、CKD においては、CKD ステージが進行するに従い、血中アルドステロン値が上昇し、上昇した血中アルドステロンが IR を引き起こす可能性が示唆された。

4. アルドステロン投与による RIRs の改善

スピロラクトン投与群と、対象群間に年齢、BMI、血圧、脂質代謝マーカー、血清カリウム HOMA-IR を含めたパラメーターに有意差は認められなかった。内服薬に関しても 2 群間に有意差は認められなかった。

スピロラクトン投与開始 4 ヶ月後の HOMA-IR を比較したところ、血清カリウム値の上昇を伴うことなく、HOMA-IR の有意な改善を認めた（図 8）。

5. RIRs と尿細管障害

CKD に、 $\alpha 1$ MG との単回帰分析を規定されているのかを検討するために、IRI と尿細管マーカーである $\alpha 1$ MG との単回帰分析をおこなったところ、有意な正相関が認められた（図 9）。さらに $\alpha 1$ MG に対する重回帰分析においても、eGFR とともに IRI が採択され（図 10）、CKD において、インスリンが尿細管障害を引き起こす可能性が示唆された。

6. RIRs

3 年間の追跡調査で、HOMA-IR が高値である症

例ほど、腎機能障害が進行していることがあきらかとなった。（図 11）

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かった。

本研究において、RIRs 発生機序には CKD の進行とともに上昇する血中アルドステロン濃度が関与している可能性が示唆された。CKD の進行にともなうアルドステロン血中濃度の上昇は、以前より指摘されており、その機序としては、血中 K 値の上昇および CKD 進行に伴うアルドステロン尿排泄の低下が考えられている。また、アルドステロンがインスリン抵抗性を増悪させることも以前より指摘されており、その機序としては、アルドステロンによる血中 K 低下、酸化ストレス、炎症を介した間接的なものの他、アルドステロンがインスリン標的臓器の IRS-1 発現を低下させることによりインスリン感受性を低下させる直接的な機序も想定されている。アルドステロンブロッカーによる介入試験にても RIRs の改善が認められ、RIRs の発症機序にアルドステロンが関連している可能性がより強固となった。

インスリン抵抗性は、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いるが、本研究対象である CKD における IR に関しても同様な病態が予想される。つまり、CKD では、その進行にともない IR が引き起こされ、その IR がさらに CKD を進

行させるといふ悪循環が形成されている可能性が示唆される。またこの RIRs が心腎連関の基盤病態となっている可能性も示唆される。RIRs の病態を解明しその治療を行うことで、CKD の進行を抑え、さらには CKD に伴う心血管イベントを抑制することが出来る可能性が示唆される。その RIRs の臓器障害の1つとして、本研究でしめした IRI と $\alpha 1$ MG の関連は、インスリンの尿細管障害を示唆するデータである。また3年間のコホート研究では RIRs の腎機能障害作用が確認された。

E. 結論

CKD においては、IR が存在し、その発生機序にアルドステロンが関与している可能性が示唆された。さらに CKD における高インスリン血症は、尿細管障害を引き起こし、CKD の進行に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

後述

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

図 1

	IRI($\mu\text{U/mL}$)	HOMA-IR
CKDstage1	8.38	2.17
CKDstage2	9.98	2.63
CKDstage3	10.87*	3.00*
CKDstage4/5	19.07**	5.06**

*;p<0.05 vs. stage 1 **;p<0.01 vs. stage 1

図 2

a) HOMA-IR p=0.0004, R= - 0.309

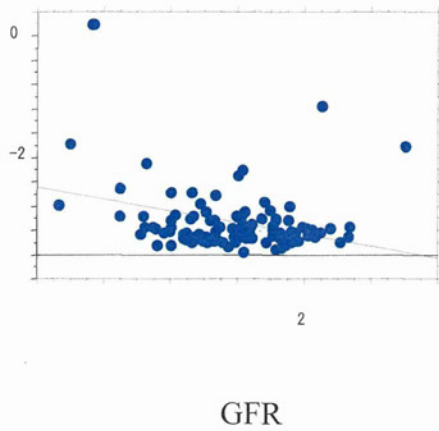


図 2

b)

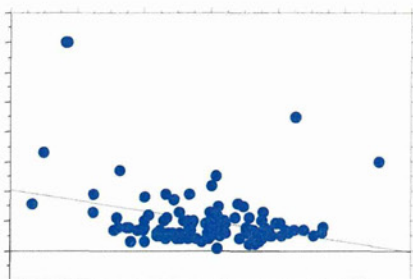
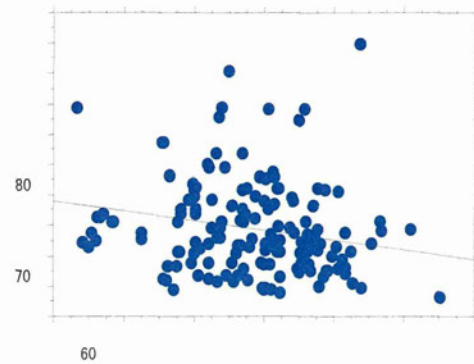


図 3

	HOMA-IR	Ald(pg/ml)
CKDstage1	2.17	131.5
CKDstage2	2.63	130.8
CKDstage3	3.00*	156.2
CKDstage4/5	5.06**	168.2

*;p<0.05 vs. stage 1 **;p<0.01 vs. stage 1

図 4



	β 値	P 値
TG	0.347	<0.0001
Ald	0.149	<0.0001
BMI	0.178	<0.0001
eGFR	-0.178	<0.0001

図 5

血中アルドステロンに対する ARC, ACTH, K, eGFR の重回帰分析

eGFR のみが β 値-0.874 で採択された

図 6

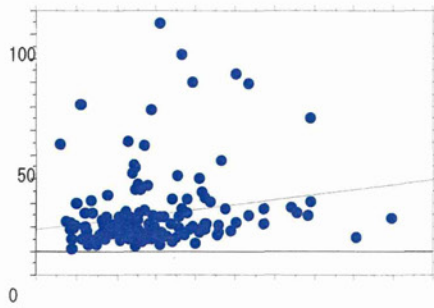


図 7

HOMA-IR に対する重回帰分析
TG, BMI, eGFR とともに Ald が採択された

	β 値	P 値
eGFR	-0.874	0.0017

図 8

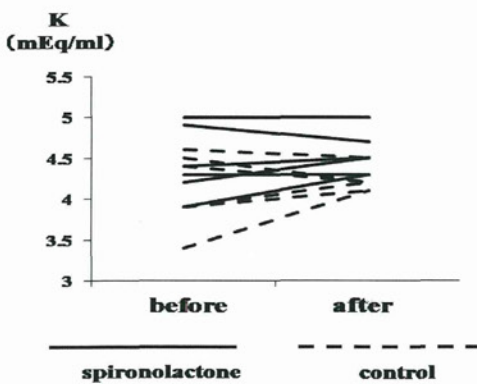
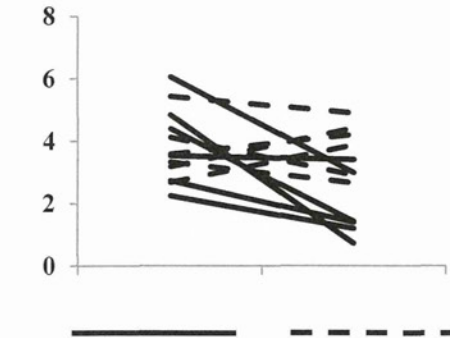


図 9

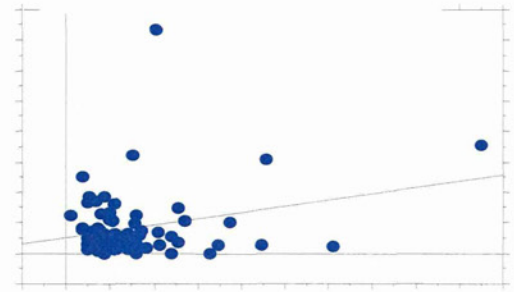


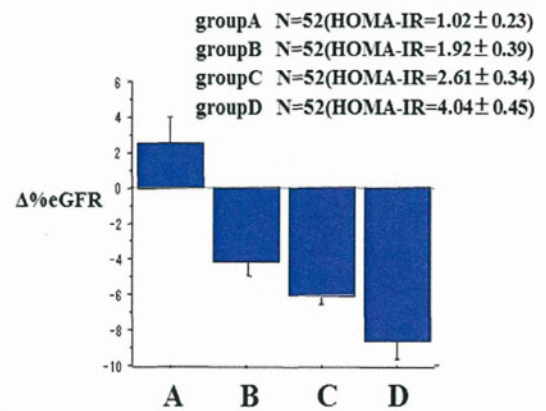
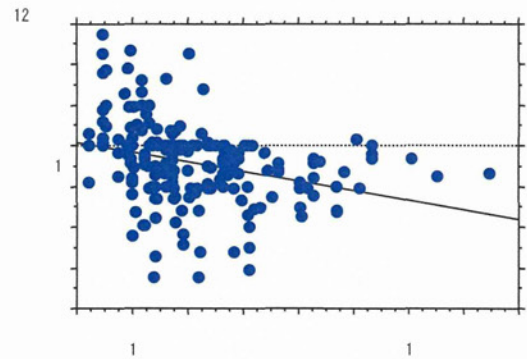
図 10

α 1MG に対する重回帰分析

	β 値	P 値
eGFR	-0.339	P<0.0001
IRI	0.142	P<0.0001

eGFR と IRI が採択された

図 11



1

I-3. CKDでのインスリン抵抗性の臨床的意義 末期腎不全患者における血糖の日内変動の影響—CGMSを用いた検討—

A. 研究目的

CKDに関しては非糖尿病患者においても糖代謝異常が認められる。しかし、HbA1c、グリコアルブミン、空腹時血糖では、その実態を正確に把握できない。また、CKD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。(Clin J Am Soc Nephrol. 2009 June; 4(6): 1121-1127)近年、持続血糖測定装置(CGMS)が開発され、実用化され、血糖日内変動の詳細な把握が可能になった。以上より、CKD、腹膜透析導入前後における血糖日内変動を調べた。

B. 研究方法

コントロール群として正常者(含、腎生検目的入院患者6例)10名の血糖をCGMSを用いて36~48時間連続測定した。CKD stage 5症例(非糖尿病性腎症、透析導入目的にて入院)16例を同様にCGMSにて血糖日内変動を調べた。食事は、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。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CKD群の比較にMann-WhitneyのU検定法により解析した。

C. 研究結果

患者背景(表1) 血圧、HbA1c、GA年齢に有意差は認めなかった。このことは、従来の血糖評価、インスリン抵抗性評価としての指標に差がなかったことを示す。

患者背景、血液検査データ(表2) BUN, Cre、Ca, P, ALP, Hb, Ht など通常の腎不全者で異常値を認めるもので、本研究腎不全者においても有意差を認めた。これ以外には、TC、GOTで有意差を認めた。CGMSによるコントロール群及びCKD患者での血糖の日内変動(図1) コントロール群とCKD群のCGMSの結果を示す。このように、CKD群で血糖変動が大きいことが判明した。

CGMSによるコントロール群及びCKD患者での平均血糖の日内変動(図2) コントロール群とCKD群の平均の血糖変動を示す。CKD群で血糖変動が大きいことを認めた。

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

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(下段)(図4)については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)では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。有意差のついたパラメーターを図6にまとめる。

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(図7)では free fat acid (FFA)において、有意差を認めた。

以上の結果より、CKD 患者においては食後高血糖になりやすい傾向があり、その規定因子として FFA の脂質系物質が強い関連を示した。

D. 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。さらに今回多変量解析では遊離脂肪酸の意義が明らかとなった。

E. 結論

末期腎不全では血糖日内変動が大きい傾向を示された。この血糖変動における遊離脂肪酸の意義が明らかとなった。

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

後述

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=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。

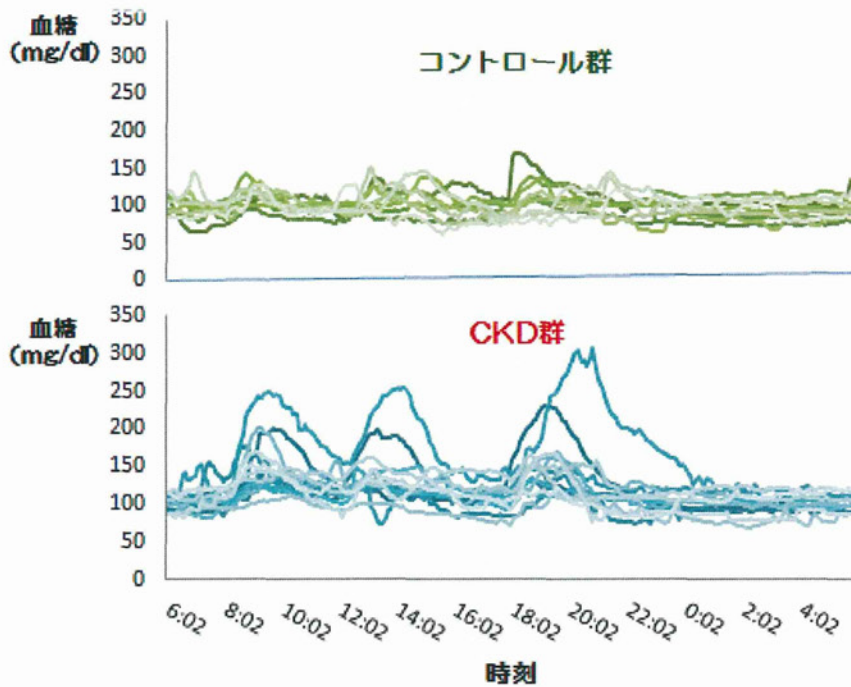


図1、コントロール群と腎不全患者群での血糖日内変動の比較
 コントロール群では血糖日内変動が非常に安定しており、腎不全群で日内変動が増悪している。

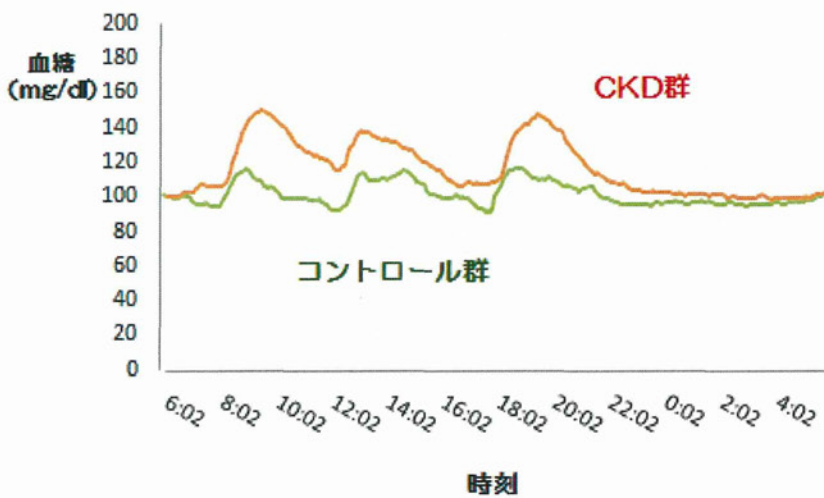


図2、コントロール群と腎不全群の平均血糖の日内変動
 平均血糖においても、コントロール群では食後血糖の上昇は小さく、腎不全群では非常に大きい。

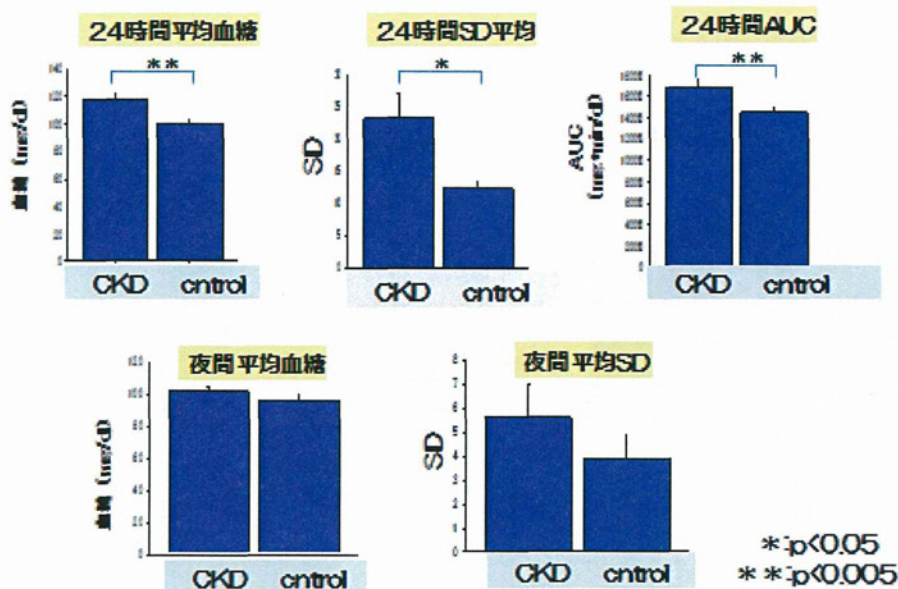


図 3、24 時間の平均血糖、標準偏差、area under the curve (AUC)、夜間平均血糖、夜間標準偏差

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。

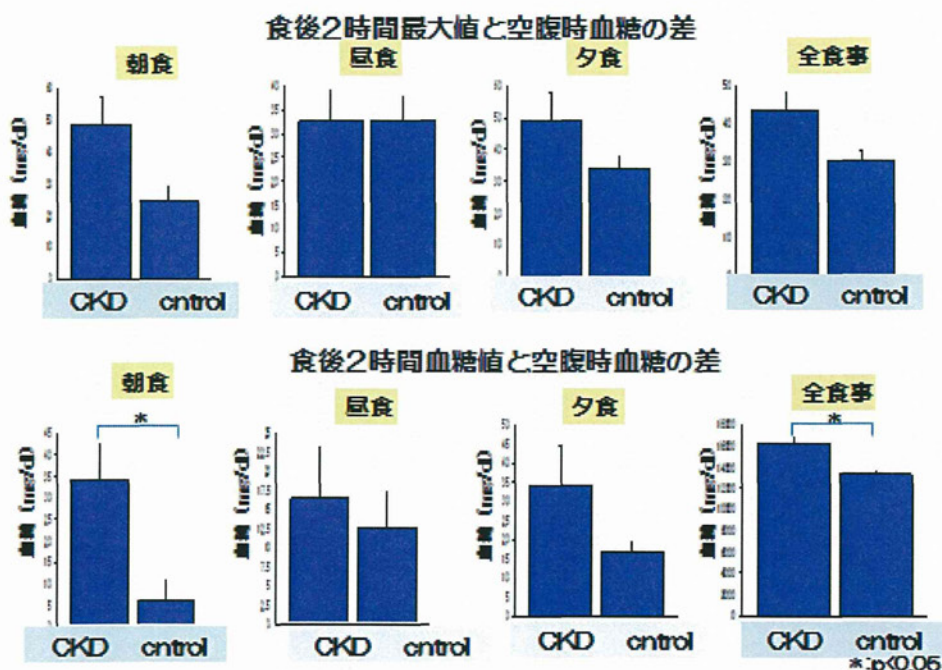


図 4、食後 2 時間中の最大血糖値と空腹時血糖値の差 (上段)、及び食後 2 時間経た血糖と空腹時血糖の差 (下両パラメーターにおいて、CKD 群が高い傾向を示したが有意差を認めなかった。食後 2 時間経た血糖と空腹時血糖の差では朝食時と全食事において有意差を持って CKD 群が高い傾向を示した。

食後2時間のAUCの比較

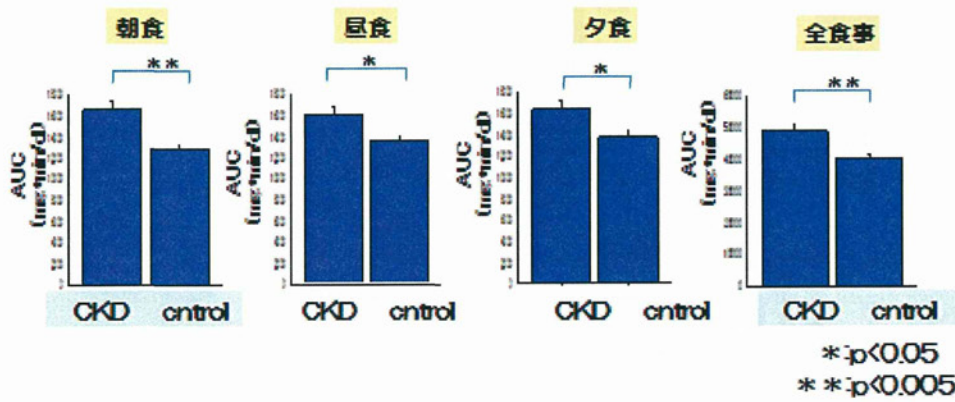


図5、食後2時間のAUCの比較

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。

I-4. 腎性インスリン抵抗性症候群の発症機序に関する研究

A. 研究目的

CKD 患者において、糖代謝異常、インスリン抵抗性の存在は広く報告されており、種々の原因が報告されているが、近年、アルドステロンによる糖代謝異常、インスリン抵抗性の増悪が報告されており、我々も CKD 患者においてアルドステロン血中濃度の上昇し、CKD 患者のインスリン抵抗性に関与することを報告している。我々の以前の報告より、CKD 患者において eGFR が糖代謝に与える影響、HOMA-IR に与える影響では、アルドステロンにより規定されている可能性が示唆された。また、CKD 患者においてスピロラクトン投与後の観察結果ではスピロラクトンで HOMA-IR の改善を認めた。以上よりアルドステロンを介する CKD におけるインスリン抵抗性の分子メカニズムの検討した。

B. 研究方法

SD ラットのコントロール群、5/6 腎摘群、5/6 腎摘スピロラクトン投与群の全 3 群を作成し比較検討し、また 3T3L1fibroblast を脂肪細胞に分化させアルドステロン投与後の DDAH1 及び DDAH2 の発現を検討した。

C. 研究結果

図 1 にラット生化学データを示す。Cre, BUN, FFA, また尿タンパクで有意差を認め、人における腎不全と同様の結果を示した。図 2、3 にラット 3 群間の OGTT、IPTT の結果を示す。OGTT、IPTT の結果より、CKD 群で糖代謝の異常、スピロラクトン投与群で改善を認めました。腎不全群におけるインスリン抵抗性の増悪及びスピロラクトン投与群における改善を示した。図 4、5 にインス

リン刺激後の糖代謝の反応の指標としてのリン酸化 Akt の変化を、脂肪組織、筋組織、肝臓組織で比較したものを示す。5/6Nx ラット脂肪組織においてのみ低下が認めスピロラクトン群は回復を認めた。筋組織、肝臓組織においては明らかな変化は認めなかった。このことから、脂肪組織でのインスリン抵抗性の調整機構が重要と考えた。図 6、7 に脂肪組織における核内ミネラルコルチコイドレセプターの活性及びその下流の SGK1 濃度の比較を示す。CKD 群で上昇し、スピロラクトンで抑制された。図 8 にラット脂肪組織中のアルドステロン量の比較を示す。組織内濃度で有意差を認めた。以上より、CKD ラット (5/6Nx ラット) においては、1. 耐糖能異常とインスリン抵抗性があり、MR拮抗薬はインスリン抵抗性を改善し、耐糖能異常の一部を改善した。2. 脂肪組織においてのみインスリン抵抗性を認め、MR拮抗薬はそれを改善した。3. 脂肪組織における MR の活性化が認められた。そこでわれわれは、脂肪組織におけるインスリン抵抗性の原因物質として尿毒素であり内因性の NOS 阻害物質である ADMA 及びに注目した。1. DDAH1 過剰発現マウスではインスリン感受性が亢進する。2. ADMA 添加により insulin による脂肪細胞における糖取り込みが低下する。以上を検証した。ADMA の分解酵素である DDAH は、DDAH の活性または発現の低下により、ADMA のレベルが上昇する。図 9、10 は、脂肪組織における ADMA の組織濃度、DDAH1、DDAH2 の発現を示す。CKD ラットにおいては脂肪組織における ADMA の組織濃度は上昇し、DDAH1、DDAH2 は発現低下を