

## II. 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 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	2010
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意義	日本臨床	69巻増刊1	26-31	2010
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	2010
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	2010
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	2010
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
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)		2010

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		2010
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 細胞内代謝モデ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, 田蒔昌憲, 小松素明, 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	尿細管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	クレデンシャル	42巻	9-11	2011
Tokuyama H, Wakino S, Harara Y, Washida N, Fujimura K, Hosoya K, Yoshioaka 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
徳山 博文, 脇野 修, 神田 武志, 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, 長谷川 一郎, 水口 斉, 藤村 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本知識 肥満と高血圧の接点 肥満とCKD 肥満によるCKDとCKDにおける腎性リポデistro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, 長谷川 一宏, 水口 斉, 二木 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
田蔭 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 齊, 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istro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

### **III. 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

脇野 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<sup>1)</sup>。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は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<sup>2)</sup>。

## 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<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<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。

## 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。

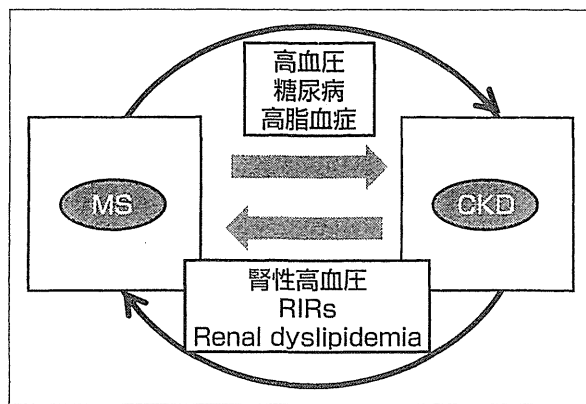


図 1 Mets (MS) と CKD との間の悪循環

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<sup>4)</sup>。また, 糖尿病でなくとも eGFR が 50 mL/分/1.73 m<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<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 (renal dyslipidemia)

CKD には早期より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

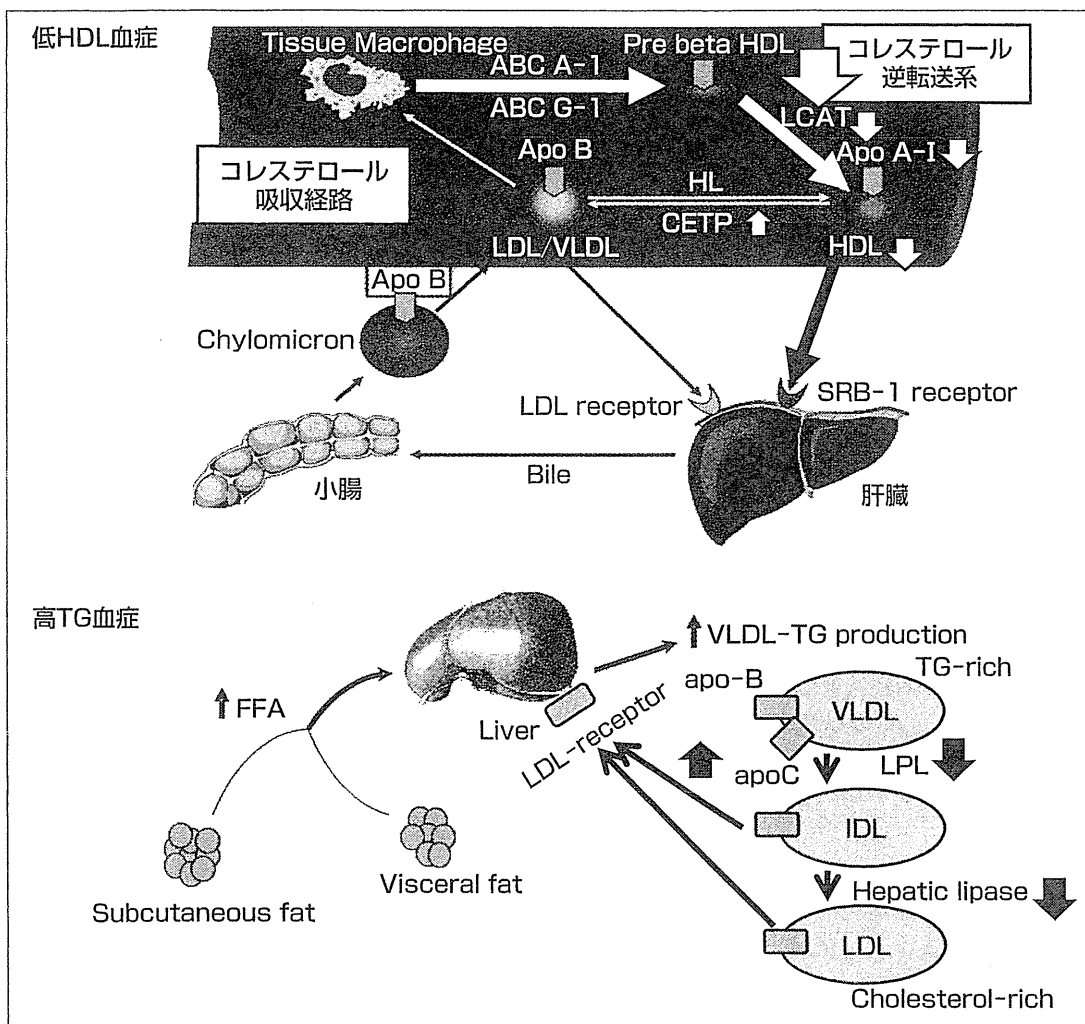


図2 CKDにおける脂質代謝異常

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<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

表 CKD における RE<sup>6)</sup>

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<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 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<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思われる。

---

## 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临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。

## 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

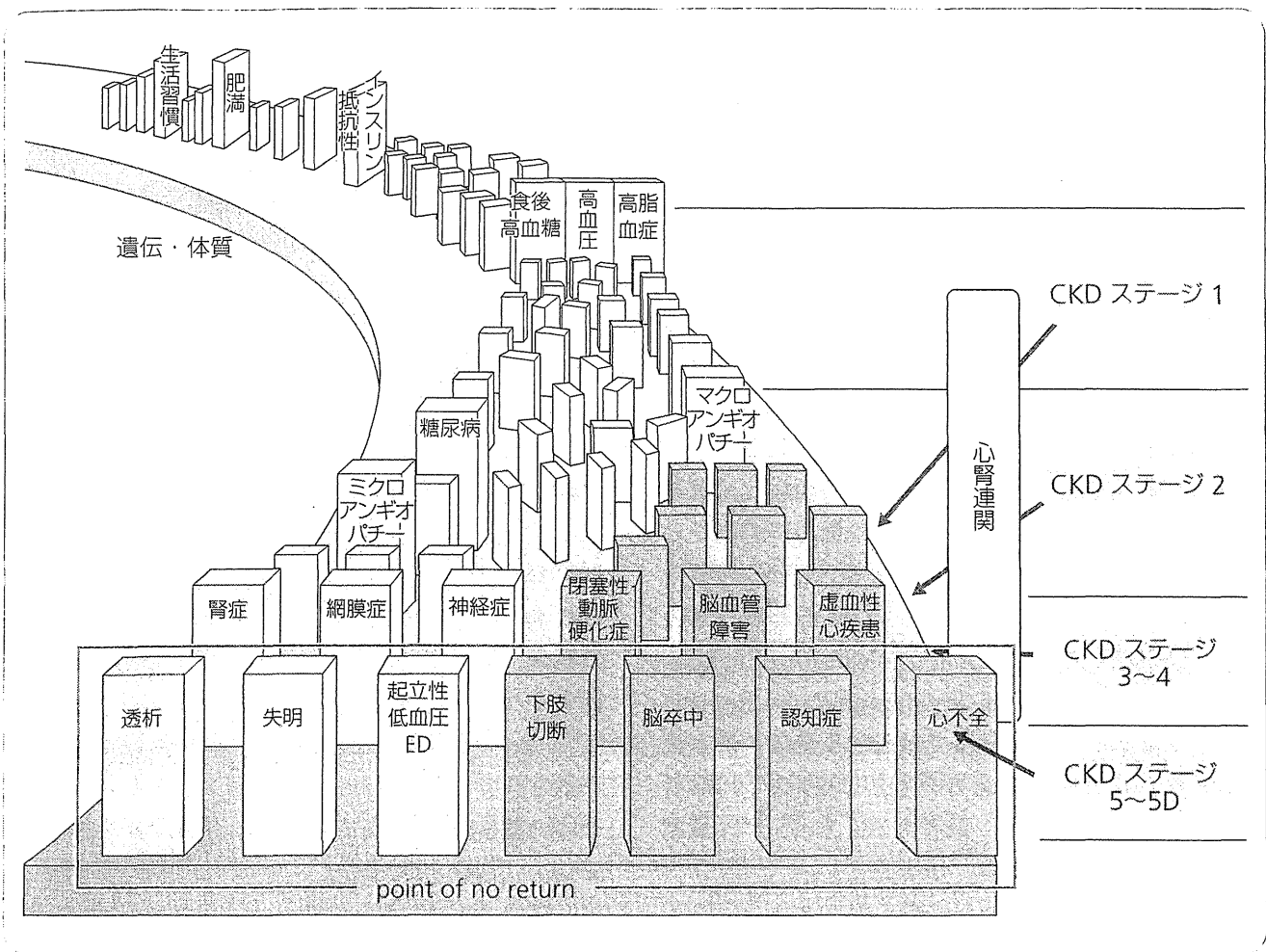


図1 メタボリックドミノとCKD

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  $\alpha$  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) が絡み合って、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

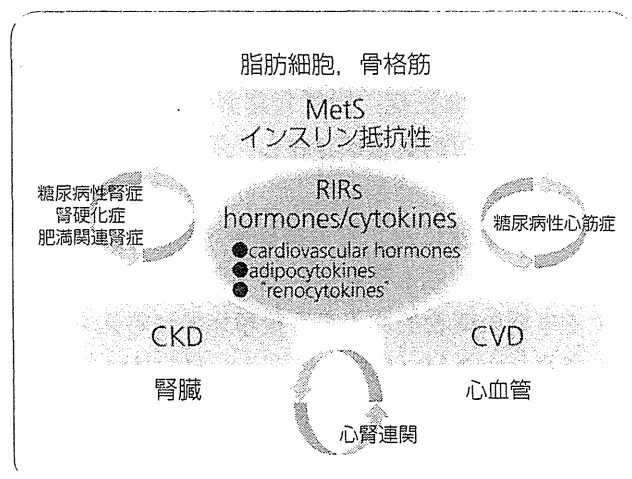


図2 腎性インスリン抵抗性症候群 (RIRs)

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一くつかの診断・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。これらのはかに臓器内 (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。

#### 参考文献

- 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巻 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