

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¹⁾、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

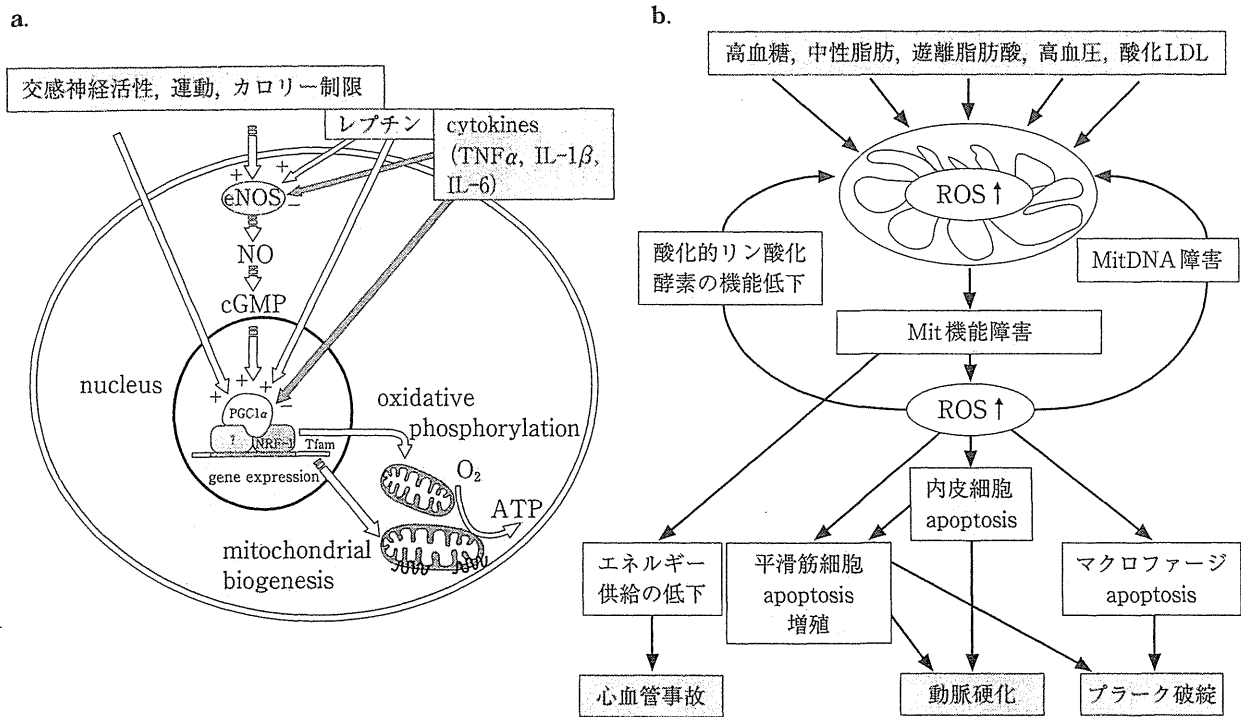


図2 ミトコンドリア障害と MetS(文献³⁾より引用)
 a: MetS における Mit 障害の原因. b: Mit 障害による酸化ストレスの亢進.

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 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α) や Mit の酸化了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²⁾。

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, O₂⁻) 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 での酸化了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 β -酸化が亢進し, その過程で発生する FADH₂ や NADH が電子伝達系へ流入し, 更に β -酸化の最終産物であるアシル CoA が TCA 回路で用いられ, β -酸化の亢進は酸化了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²⁾.

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)³⁾. 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^{4,5)}. 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 α 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⁶⁾. 更にAMPK(AMP-activated protein kinase)の活性化もPGC1 α 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 α とATP/AMPK/PGC1 α 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 α 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⁷⁾.

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 β 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³⁾. 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⁸⁾. 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, 動脈硬化巢の進展とMitDNA障害が血管内皮組織を中心に相関している⁸⁾. 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³⁾.

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的リン酸化反応の亢進, β -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- κ 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- κ 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- β , 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巢の進展に寄与する. 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⁹⁾.

酸化LDLは内皮細胞, 血管平滑筋細胞, マク

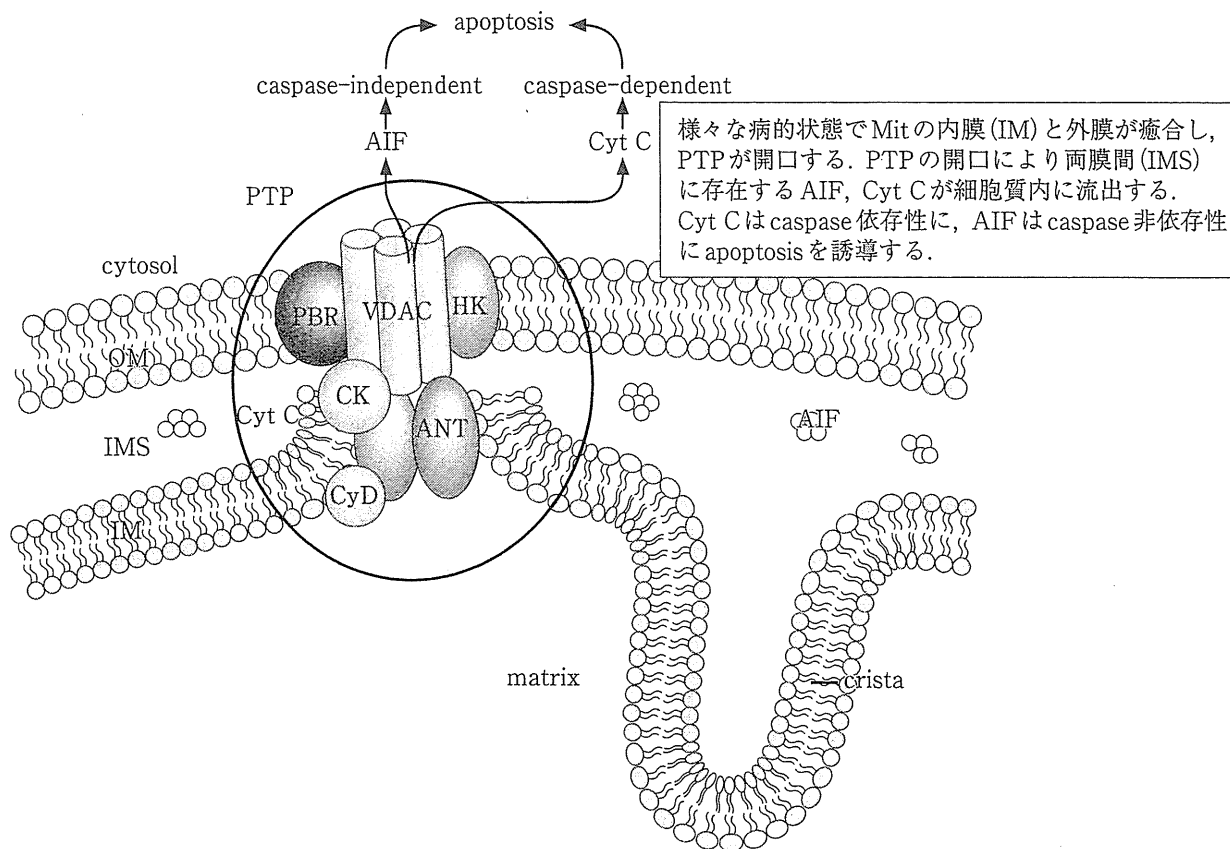


図3 ミトコンドリア依存性の apoptosis の機序(文献³⁾より引用)

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的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¹⁰⁾。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¹⁾。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、ほかの末期

腎不全のリスクで調整したのちなお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²⁾。

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

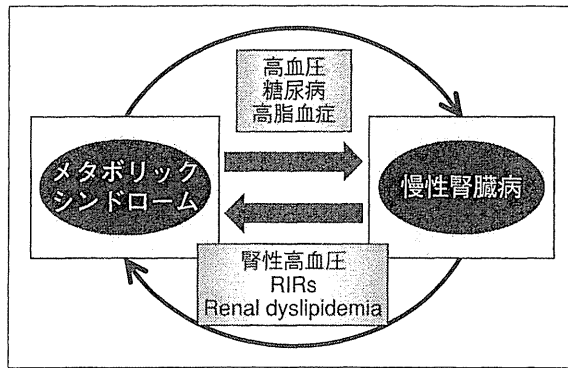


図1 メタボリックシンドロームと慢性腎臓病との間の悪循環

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³⁾。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³⁾。

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 γ リガンド、脂質異常を改善させるPPAR α 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⁴⁾。また、糖尿病でなくともeGFRが $50\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 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⁴⁾。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 、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⁴⁾。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⁵⁾。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

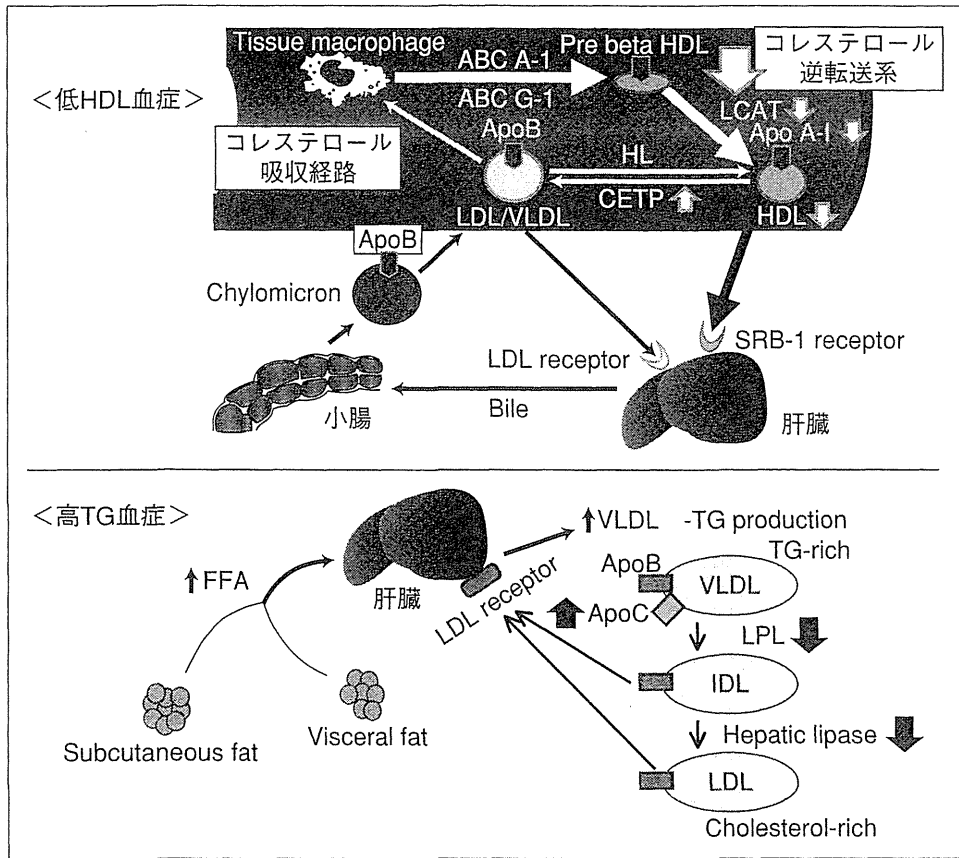


図2 慢性腎臓病における脂質代謝異常

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り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⁶⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。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⁶⁾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⁸⁾. 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⁹⁾. 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%¹⁰⁾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¹¹⁾。糖質の過剰摂取はこの食後高血糖を容易に引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¹²⁾。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常人での検討で明らかにされている¹³⁾。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¹³⁾、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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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、この病態は臨床上重要な位置を占められる¹⁶⁾。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.

* * *

内科

臨床雑誌

INTERNAL
MEDICINE

2

Vol.107 No.2
2011 FEB.

特集

慢性腎臓病

—CKDの新たなパラダイムを求めて—

Special Article

CKDの本邦における現況と将来への展望

斎藤大輔 榎野博史

CKDの病態とその管理の実際

林 晃一

座 談 会

CKDの評価, 管理の仕方, 治療の仕方

脇野 修 柴垣有吾 竹中恒夫 岡田知也

■診療 controversy—medical decision makingのために

超急性期ラクナ梗塞に対するtPAの使用

積極的立場から 豊田一則

慎重な立場から 宮元伸和

■診断力をみかくイメージトレーニング

イレウスが主病態となって死亡した全身性硬化症の2例

萩原清文

■目でみる症例

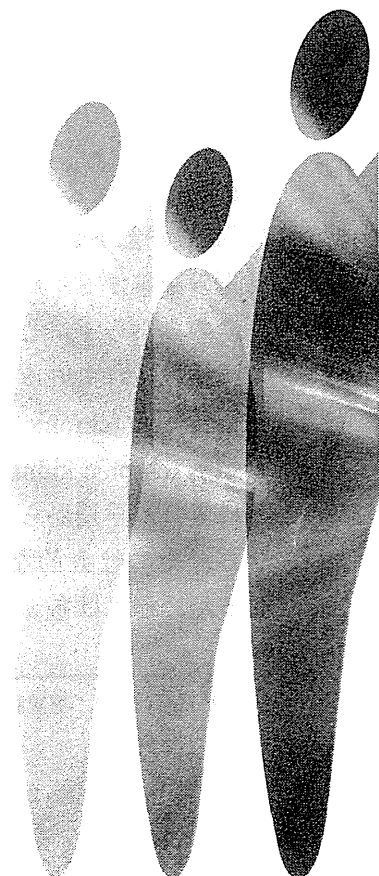
染色体異常を伴う急性骨髄性白血病

高田 覚

■臨床ノート: 症例から学ぶピットフォール

“かぜ”はもちろん, “引きこもり”も
肺炎や慢性閉塞性肺疾患(COPD)の兆候!

須藤英一



<Editorial>

CKD——全身疾患としての位置付け

脇野 修*

要 旨

- 慢性腎臓病(CKD)の概念の予防医学的な見地での意義は果たされつつある。しかしその一方で、CKD の新たな病態の解明も CKD の重要な意義である。CKD を全身の代謝異常と捉えるといった新たなパラダイムの確立が必要ではないか。
- 酸塩基代謝異常の是正、ビタミン D 代謝異常への早期介入が注目されている。その他脂質代謝異常、インスリン抵抗性、甲状腺機能異常など新たなリスクファクター、代謝異常も重要である。
- ガイドラインを遵守した治療により、透析早期導入も晚期導入も予後に差はないことが IDEAL study で示され、CKD のステージ 3~5 での治療介入の重要さが指摘される。この時期の集学的な治療介入が今後患者の QOL や透析人口の抑制につながってくると思われる。

はじめに○

慢性腎臓病(CKD)の概念が提唱されてから 10 年が経っており、一般臨床家、医学生にもその概念は広まっている。CKD とは推算糸球体濾過量(eGFR)が低下しているか、尿蛋白をはじめとする腎臓の障害が3ヵ月以上持続する状態であり、腎不全のみならず、心血管事故のリスクであるがゆえに注目されている。CKD はこれまでの腎不全医療を腎不全(chronic renal failure)という形でなく腎臓病(chronic kidney disease)という形で示すことにより、早期からの治療介入を喚起することになり、その社会的なインパクトは大きいものとなった。それはちょうど肥満を糖尿病と心血管事

故のリスクとして、早期介入の必要性を訴えたメタボリックシンドロームと非常によく似た側面を有している。CKD の概念は予防医学的な見地のみならずその効用が注目されているが、ここでその他の意義について考え直してみたい。

全身性の代謝異常としての CKD○

CKD の考えでは、eGFR の低下、腎機能障害が早期より全身の恒常性に影響を及ぼしていることを示している。維持透析患者の病態の解明で明らかのように、CKD 患者はさまざまな代謝異常を併発している。骨カルシウム代謝異常、電解質異常、酸塩基平衡異常といったものから、糖代謝異常、脂質代謝異常、甲状腺ホルモン異常、性腺ホルモン異常も認められる。そして重要なことはこれら

* S. Wakino(講師)：慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科。

Table 1. 薬剤処方割合 (420 名の患者)

薬 剤	症例数 (%)
降圧薬	93.1
RAS 阻害薬	67.1
利尿薬	80.0
Ca 拮抗薬	64.8
中枢性交感神経遮断薬	54.5
β 遮断薬	42.4
エリスロポエチン刺激薬	67.4
鉄補給薬	48.3
カルシウム塩	53.6
リン吸着薬 (Ca>1 g/day)	38.1
ビタミン D 誘導体	0.4
活性型ビタミン D (alfacalcidol, calcitriol)	21.2
重曹補充	15.5
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	36.2
フィブラート	6.9

[文献 2) より引用]

がきわめて早期より発症していることである。Moranne らはこれを CKD-related metabolic complications と称し、その発症時期と eGFR との関連を 1,038 名のステージ 2 以上の CKD 患者において検討している¹⁾。その結果 90% の患者が各合併症を罹患する。eGFR 値は副甲状腺機能亢進症 (iPTH>60 pg/ml) が 50 ml/min/1.73 m²、貧血 (Hb<11.0 g/dl) が 44 ml/min/1.73 m²、アシドーシス (HCO₃⁻<22 mmol/l) が 40 ml/min/1.73 m²、高カリウム血症 (K>5 mmol/l) は 39 ml/min/1.73 m²、高リン血症 (P>4.3 mg/dl) は 37 ml/min/1.73 m² であった。すなわち、おおまかにいえば血清クレアチニン値にして 2~3 mg/dl 程度でこのような異常が認められることが临床上明らかとなった。CKD 患者は CKD ステージ 3 の後半からステージ 5 までの長いあいだこのような代謝異常にさらされている。それにもかかわらず、われわれがこれらの異常に対応するのはステージ 5 になってからのことが多いと思われる。その間、人体はさまざまな緩衝機構 (副甲状腺機能亢進症、高インスリン血症)、フィードバック機構を駆使してこの状況に適応しているが、その代償が CKD 自体の進行や低栄養などの悪影響を及ぼしている可能性

がある。CKD により早期からの介入が叫ばれる本当の意義は、CKD が全身性の代謝異常であると捉え直すところにもあるのではないかと思う。

高度 CKD に対する治療介入○

それでは、CKD の治療に対する治療介入は十分であろうか。フランスでの AVENIR study (AVantage de la Néphroprotection dans l'Insuffisance Rénale) では透析導入され、透析導入前に 1 ヶ月以上は腎臓内科で治療された 420 名の CKD 患者に関し、腎臓内科紹介から透析導入までのあいだの治療の検証がなされた²⁾。その結果 93.1% が高血圧の治療を受けていたが、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬は 67.1%、貧血治療で ESA 製剤は 67.4% である一方、重曹補充治療は 15.5%、スタチンは 36.2% であった (Table 1)。すなわち、十分な治療を受けずに透析導入となっている患者が多いことがわかる。さらに本年になり透析療法に関し注目すべき研究結果が報告された。すなわち IDEAL study では、eGFR = 10 ml/min/1.73 m² で透析導入しても、eGFR = 15 ml/min/1.73 m² で導入しても全死亡率で評価して有意な差が認められなかったということである³⁾。ここで重要な

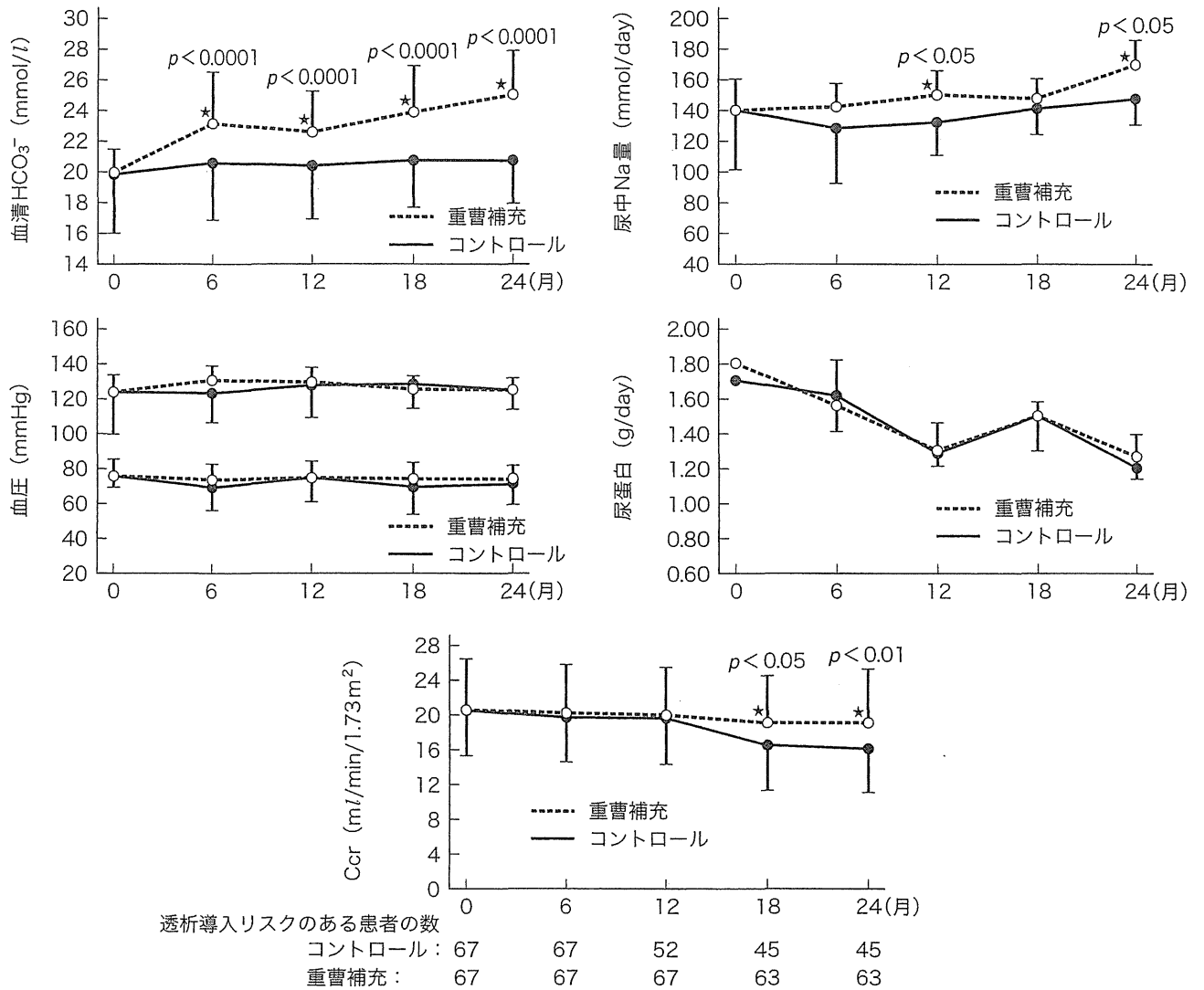


Fig. 1. 重曹補充の意義

[文献4)より引用, 改変]

はこれらの患者が従来のガイドラインに厳密に則して治療されたことで、厳格な治療をすれば透析開始を遅らせても予後は変わらないということである。この二つの事実は保存期といわれた時期、すなわちステージ4やステージ5の治療を充実させることの意義を伝えていると思われる。すなわち透析を早期に導入してもしなくても予後が変わらないのであれば、pre-dialysisの時期は延びる可能性が出てきており、その期間で心血管事故を起こさないこと、消耗状態をいかに少なくするかが腎臓内科医の使命になるのではないかと考えられる。その治療介入はCKDを全身性の代謝異常

であるから多面的な異常に多角的に根気強く対処する忍耐力を有するものである。透析すればそれらは一気に改善するので透析療法に頼ってしまいがちであるが、患者のQOL、医療コストの高騰を考えればこれを耐えることが重要であると思われる。腎臓内科医は同時に透析医でもあるが、CKDの概念とはまさに前者の側面をフルに活用する場面である。これは今後CKDの認知度が高まるにつれて重要視されるであろう。

新たなリスクファクターの解明◎

CKDという新たな概念は、さらにCKD自体の

病態の解明についての検証の重要性についても訴えている。これまでレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制、血圧のコントロール、貧血の改善などがCKD進行のリスクとして研究が盛んに行われていた。しかし、それらだけでは十分ではなく、その他の腎不全進行、予後改善の因子が模索されている。その例がアシドーシスの改善とビタミンDの補充であろう。de Brito-Ashurstらは134名のステージ4のCKD患者で血清重炭酸イオンが16~20 mmol/lの患者に対し、ランダムに経口重曹を投与して腎機能の推移を検討した⁴⁾。重曹投与群では血清重炭酸イオンが23 mmol/lを超えるようにし、平均1.8 g/day投与された。その結果、Ccrの低下が重曹投与群で有意に低く、透析なしの時期が重曹投与群で有意に長いことがわかった(Fig. 1)。ビタミンDの補充についても現在検討されている。最近のメタアナリシスでは補充によりCa代謝関連の生化学的なパラメータは改善するも死亡率、栄養状態や腎機能については今後の検討課題とされている⁵⁾。このような新たなリスクファクター同定が今後重要になろう。甲状腺機能異常、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、肥満なども重要な要素である。そしてリスクの同定に関して重要なのはエンドポイン

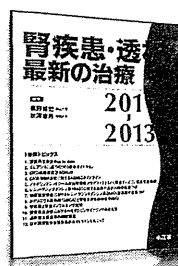
トの設定である。腎機能、心血管事故のみならず、低アルブミン血症に代表される低栄養の改善、感染症罹患率などもアウトカムとして重視されるであろう。

本特集ではCKDの新たなパラダイムというテーマで日本を代表する臨床家の先生方やその研究に従事する最先端の方々に原稿をお願いした。筆者自身を含め多くの臨床の先生方の勉強に役立つ内容を解説していただいた。これからのCKD臨床、研究のきっかけになればと願っている。

文 献●

- 1) Moranne O et al: Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 20: 164, 2009
- 2) Thilly N et al: Chronic kidney disease: appropriateness of therapeutic management and associated factors in the AVENIR study. *J Eval Clin Pract* 15: 121, 2009
- 3) Cooper BA et al: A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 363: 609, 2010
- 4) de Brito-Ashurst I et al: Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 20: 2075, 2009
- 5) Kandula P et al: Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, in press

nko



■年々進歩する腎疾患・透析領域の治療指針と最新情報を簡潔にまとめた最新版

腎疾患・透析最新の治療 2011-2013

編集 槇野博史/秋澤忠男

■B5判・414頁 2011.2. ISBN978-4-524-26383-7

定価 8,925 円 (本体 8,500 円+税 5%)

internal medicine

《トピックス》 腎不全に伴うインスリン抵抗性

水口 齊 脇野 修 伊藤 裕*

要 旨

- 慢性腎臓病では、非常に早期の段階からインスリン抵抗性が存在する。
- 腎不全に伴うインスリン抵抗性の原因としては、尿毒症物質、慢性炎症、酸化ストレス、vitamin D 欠乏、代謝性アシドーシス、貧血、アルドステロンなどが想定される。
- NHANES III 研究にてインスリン抵抗性は、独立した有意な腎不全進行のリスクであるということが示されている。
- CKD と腎性インスリン抵抗性症候群(RIRs)は相互に影響を及ぼし、悪循環を形成し、さらには心腎連関も RIRs の影響を受けている可能性がある。
- RIRs の治療戦略としては、従来どおりの CKD 管理のほか、チアゾリジン誘導体、アルドステロンブロッカーなどの投与も考えられる。
- 今後、CKD 患者における IR の重要性を確認したうえで、チアゾリジン誘導体およびアルドステロンブロッカーによる治療効果の検討も行うべきであると考えられる。

はじめに○

慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)は、日本で約 2,000 万人の患者が想定されており、さらには心血管系疾患(cardiovascular disease: CVD)の重要なリスクファクターであることで、近年では大変重要な疾患概念であると認識されている。今日までに、CKD の治療戦略はさまざまなエビデンスの蓄積により構築され、具体的には血圧管理・蛋白制限・塩分制限・貧血の改善・レニン-アンジオテンシン系(renin-angiotensin sys-

tem: RAS)の抑制・アシドーシスのコントロールにより、ある程度の CKD 治療効果は認められている。しかしながら、現在のところ CKD はほとんどの場合進行性であり、毎年新しく 1 万人以上の CKD 患者が血液透析・腹膜透析導入および腎移植といった末期腎不全の加療を必要とし、また多くの患者が CVD に苦しめられているのが現状である。このような状況で、CKD の進行を抑制する新たな治療戦略の発見が急務であるが、われわれはその治療ターゲットとして腎不全に伴うインスリン抵抗性(腎性インスリン抵抗性症候群, renal insulin resistance syndrome: RIRs)に注目し

* H. Minakuchi, S. Wakino(講師), H. Itoh(教授): 慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝内科.

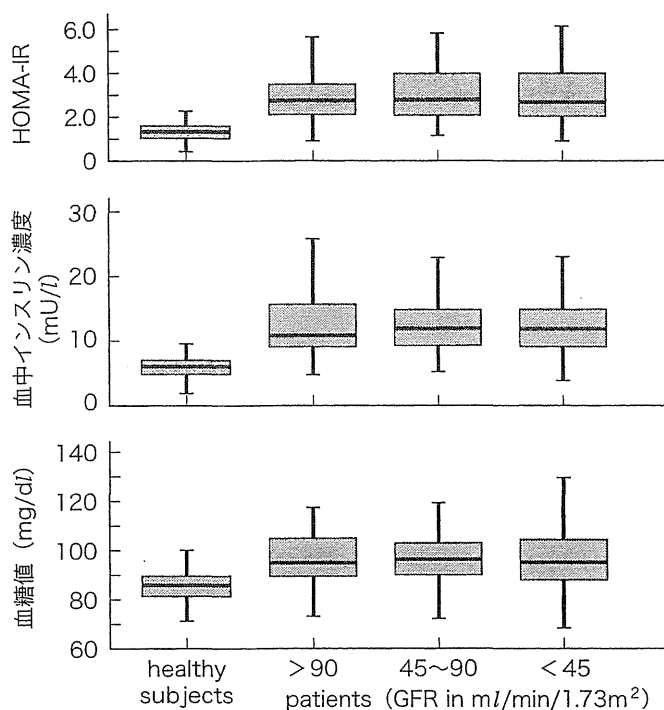


Fig. 1. CKD ステージとインスリン抵抗性
[文献 3) より引用]

stage 1 と非常に早期の段階より HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Of Insulin Resistance) 指数で算出したインスリン抵抗性が存在することを報告している³⁾ (Fig. 1).

一方でインスリン抵抗性自体が CKD 進行のリスクファクターであることも大規模臨床試験で報告されている。Iseki らは、17 年間 10 万人の日本人の観察を継続することにより、男性において BMI 上昇が末期腎不全移行のリスクであることを証明し⁴⁾、また Atherosclerosis Risk In Communities Study (ARIC) および The Third National Health And Nutrition Examination Survey (NHANE III 研究) では、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome : MS) であることが CKD 発症のリスクであると報告されている^{5,6)} (Table 1)。さらに高インスリン血症は、肝臓の VLDL 産生増加により高中性脂肪血症を引き起こすほか、腎尿細管への直接作用にてナトリウム貯留に伴う高血圧を発症させ、血管内皮細胞増殖を介してアテローム性動脈硬化症を進行させるなど臓器傷害性に働く。以上よりわれわれは、Fig. 2 のような CKD における RIRs の病態モデルを想定している。

CKD では、さまざまな要素によりその基盤病態としてインスリン抵抗性が存在するが、腎不全に伴うインスリン抵抗性自体が CKD を増悪させる、つまりは CKD 進行と RIRs のあいだに悪循環が生じている可能性があるというものである。また CKD に伴う CVD・心腎連関もこの RIRs を介して発症している可能性も示唆される。以上より

ている。本稿では RIRs の病的意義および治療戦略について述べたいと思う。

RIRs の病態モデル

腎不全の状態ではインスリン作用異常が認められることは古くより知られており、1950 年台前半に Zubrod らが報告した¹⁾のをはじめとして、1980 年台前半には DeFronzo らが慢性透析患者のインスリン抵抗性をグルコースクランプにて証明し²⁾、最近では 2005 年に Becker らが CKD の

Table 1. インスリン抵抗性と腎障害 (NHANES III 研究)

	年齢, 性別, 人種/民族による補正	多変量補正*
グルコース (10.91 mg/dl)	1.13 (0.86 to 1.48)	1.04 (0.79 to 1.37)
インスリン (7.14 μU/ml)	1.39 (1.18 to 1.63)	1.35 (1.16 to 1.57)
C-ペプチド (0.45 pmol/ml)	2.46 (1.98 to 3.05)	2.78 (2.25 to 3.42)
HbA1c (国際標準値) (0.52%)	1.73 (1.34 to 2.24)	1.69 (1.28 to 2.23)
HOMA-IR (1.93)	1.35 (1.15 to 1.58)	1.30 (1.13 to 1.50)

* 年齢, 人種/民族, 性別, 収縮期血圧, BMI, コレステロール, 教育, 身体活動性, 喫煙, 過去の NSAID の使用, アルコール消費による補正。

[Chen J et al : J Am Soc Nephrol 14 : 469, 2003 より引用]

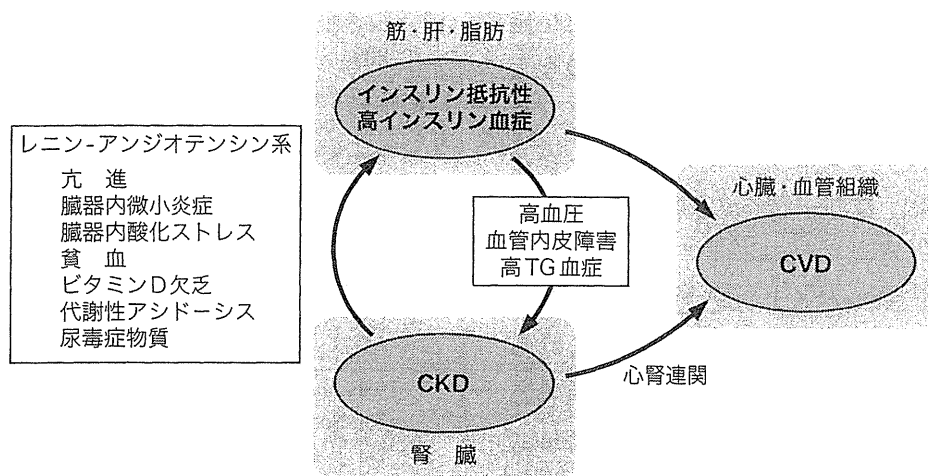


Fig. 2. RIRs の病態モデル

RIRs を治療戦略のターゲットとすることで CKD 進行および CVD 発症の抑制が期待され、CKD 患者の予後改善を得られる可能性がある。実際、Brunelli らは糖尿病を合併した維持透析患者に対する peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist であるチアゾリジン誘導体投与にて長期予後の改善が得られたと報告している⁷⁾。

RIRs の発症機序●

RIRs の発症機序であるが、CKD に伴う尿毒症物質の蓄積、慢性炎症、酸化ストレス、vitamin D 欠乏症、代謝性アシドーシス、貧血はいずれもインスリン抵抗性発症のリスクとなる。炎症性サイトカインである TNF- α の静脈内投与にてインスリンシグナルの減弱すなわちインスリン刺激後の AKT リン酸化の低下を認めた⁸⁾、また vitamin D 投与にて維持透析患者のインスリン抵抗性の改善を認めた⁹⁾などの報告も認められる。またわれわれは、CKD 患者においてアルドステロンが HOMA-IR の独立した調節因子であることを確認しており、RAS も RIRs の発症機序として重要であると考えている。分子生物学的な検討では、進行した CKD においては骨格筋の PI3-kinase pathway の activity が著明に低下しており⁹⁾RIRs 発症に大きく関与しているとされている。PI3-kinase pathway の activity 低下は、ubiquitin protea-

some pathway (UPP) の亢進を引き起こし¹⁰⁾、蛋白分解を亢進させ蛋白エネルギー喪失へとつながる。

RIRs への治療戦略●

RIRs への治療戦略としてはその発症機序を考えると、貧血のコントロール・代謝性アシドーシスの補正・vitamin D 補充・活性炭での尿毒症物質吸着など、まず従来どおりの CKD への対応が重要となる。またくに維持透析患者においては、十分な透析による尿毒症物質の除去も RIRs の抑制に効果的であると考えられる。vitamin D の投与が維持透析患者において、長期予後の改善に有用であるとの報告も多数認められ^{11~16)}、RIRs の改善による影響も示唆される。新規の治療戦略としては、チアゾリジン誘導体が糖尿病合併維持透析患者の予後を改善しており⁷⁾、体液貯留などの副作用が問題となるが、より早期からの CKD への治療戦略として期待される。またわれわれは、ステージ 2~3 の CKD 患者に対して、アルドステロンブロッカーである spironolactone 投与を行い HOMA-IR の改善を確認している。

今後の展望●

現在のところ、CKD 患者にて HOMA-IR 指数と腎不全進行のリスク・CVD リスクとの関連を

証明する報告は認められず、まずはその関連を確認することが重要であると考えられる。そのうえで、従来の CKD の管理を十分に行い、チアゾリジン誘導体およびアルドステロンブロッカーなどの RIRs 改善効果、長期予後への影響を検討していく必要があると考えられる。チアゾリジン誘導体では体液貯留、アルドステロンブロッカーでは低 Na・高 K などの副作用が問題となり、これらの薬剤を使用する際には、厳重な観察が必須である。また近年、RIRs に伴う PI3-kinase pathway activity 低下・UPP 亢進・蛋白エネルギー喪失が CKD 患者の予後に影響する¹⁷⁾という報告も認められ、RIRs 管理の重要性を示唆するデータであると考えられる。

文 献

- 1) Zubrod CG et al : Amelioration of diabetes and striking rarity of acidosis in patients with Kimmelstiel-Wilson lesions. *N Engl J Med* **245** : 518, 1951
- 2) DeFronzo RA et al : Insulin action in uremia. *Kidney Int Suppl* **16** : S102, 1983
- 3) 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, 2005
- 4) Iseki K et al : Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in screened cohort. *Kidney Int* **65** : 1870, 2004
- 5) Kurella M et al : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* **16** : 2134, 2005
- 6) Chen J et al : The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults. *Ann Intern Med* **140** : 167, 2004
- 7) Brunelli SM et al : Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int* **75** : 961, 2009
- 8) Plomgaard P et al : Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* **54** : 2939, 2005
- 9) Lee SW et al : Regulation of muscle protein degradation : coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol* **15** : 1537, 2004
- 10) Du J et al : Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* **113** : 115, 2004
- 11) 日本透析医学会 : わが国の慢性透析療法の実況 (1998年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会統計調査委員会, p622-624, 1999
- 12) Teng M et al : Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitrol therapy. *N Engl J Med* **349** : 446, 2003
- 13) Shoji T et al : Lower risk for cardiovascular mortality in oral α -hydroxy vitamin D3 user in a hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* **19** : 179, 2004
- 14) Teng M et al : Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival : a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* **16** : 1115, 2005.
- 15) Kalantar-Zadeh K et al : Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* **70** : 771, 2006
- 16) Tentori F et al : Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* **70** : 1858, 2006
- 17) Edward D et al : Insulin resistance and protein energy metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Semin Dial* **23**(4) : 378, 2010



■感染症の日常診療で浮かぶ疑問に IDATEN (日本感染症教育研究会) メンバーが回答!

IDATEN のプロが答える ところが知りたかった感染症

編集 IDATEN (日本感染症教育研究会)

■A5 判・210 頁 2009.11. ISBN978-4-524-25089-9
定価 **3,465 円** (本体 3,300 円+税 5%)

internal medicine

