

図4 MSとCKDとCVDの関係および基盤病態

(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。そしてMSの基盤病態としてインスリン抵抗性が考えられていることと合わせるとインスリン抵抗性はCKDとMSを結び付けるkey factorのひとつと考えられる。次にRASの亢進もMS、CKDの共通の基盤病態として考えられる。多くの疫学データがRASの抑制がCKDの進行を抑えることを示す(RENAAL試験)¹⁰⁾とともに、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)¹¹⁾や、高血圧の発症を抑制すること(TROPHY試験)¹²⁾が示され、RASの亢進がMSの病態にも早期より関与することが示唆されている。これらのほかに臓器内(脂肪組織および腎組織)の微小炎症、それに伴う臓器内(脂肪組織および腎組織)の酸化ストレスの亢進、交感神経系の亢進などが想定される(図4)。

IV 心腎連関のメディエーターとしてのADMA

われわれはCKDにおける心腎連関およびMSをつなぐ共通のメディエーターとして、内因性の一酸化窒素合成酵素(NOS)の阻害物質であるassymet-

ric dimethylarginine (ADMA)に注目している。ADMAはメチル化タンパクの分解の際に生成される物質で、アミノ酸であるアルギニンがメチル化されたものである(図5)。ADMAはアルギニンより一酸化窒素(NO)を合成する酵素であるNO合成酵素(NOS)の阻害物質として働いており、CKD、糖尿病、高血圧といった病態においてADMAの血中レベルが上昇していることが報告されている¹³⁾。ADMAは生体内でdimethylarginine dimethylaminohydase (DDAH) 1およびDDAH2により代謝、分解される。われわれは腎不全モデル動物において、心臓の冠状動脈における内皮依存性の血管拡張反応が低下していること、そしてその低下に血中ADMAレベルの上昇が相関することを証明した¹⁴⁾。さらにADMAの上昇はCKDの状態での血管におけるDDAH2の発現レベルの低下がかかわることを証明した。ヒトにおいてもADMAが心腎連関の原因物質のひとつであり、CKDにおけるCVDの予測因子であることが報告されている^{15), 16)}。さらに注目すべきことにインスリン抵抗性とADMAとの関与を示唆するデータも報告された。インスリン抵抗性を有する肥満者にインスリン抵抗性改善薬であるrosiglitazoneを投与したところ、インスリン抵抗性が改善されたのみならず、血中ADMAレベルが低

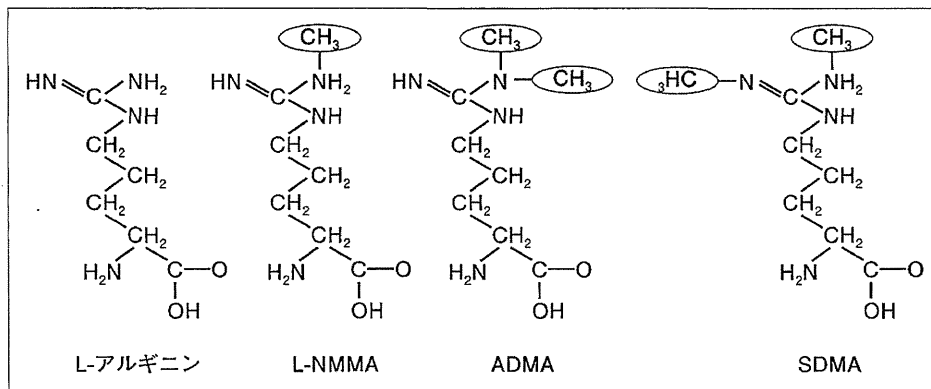


図5
ADMAの構造, ADMA; asymmetric dimethylarginine=内因性NOS阻害物質

下することが報告された¹⁷⁾. われわれはその機序を検討し, インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンがDDAH2の腎臓での発現を誘導し, ADMAを低下させることを報告した¹⁸⁾.

V 心腎連関のメディエーターとしてのアルドステロン

ミネラルコルチコイド受容体 (MR) の拮抗薬であるスピノラクトン, エプレレノンの心血管事故抑制効果について大規模臨床研究であるRALES¹⁹⁾, EPHUSUS²⁰⁾ 試験で証明され, MRの活性化が心機能の低下, 血管の炎症を引き起こすことが明らかとなった (図6). そしてその主たるリガンドであるアルドステロン (Aldo) のCVDにおける病的意義が注目され, レニン・アンジオテンシン (RA) のみならずその下流のAldoを含めたRAA系の抑制が臨床重要視されている. 肥満症およびMSの患者において血中Aldo濃度の上昇が報告されている²¹⁾. そのメカニズムのひとつとして脂肪細胞由来因子 (adipose tissue factors) の存在が示唆されている²²⁾. 2002年に脂質由来の因子が培養副腎細胞においてAldoの合成を促進させることが明らかとなり²²⁾, その因子として酸化脂肪酸12, 13-epoxy-9-keto10 (trans) octadecenoic acidが想定されている²²⁾. その一方でAldo自身の脂肪細胞, 脂肪組織への影響も検討されている. エプレレノンが肥満型糖尿病モデルであるdb/dbマウスの白色脂肪組織においてアディポサイトカインの発現を抑え, 体重増加を抑制することが報告されている²³⁾. 以上より,

AldoがMSの中心臓器である脂肪組織と関連し, MSの発症進展に寄与する可能性が考えられる. その一方でAldoが慢性の腎障害因子であることが明らかにされている²⁴⁾. MRの発現は皮質集合管のみならず, 糸球体周囲の細血管やメサンギウム細胞, 間質の線維芽細胞にも認められる²⁵⁾.

Aldoによる腎障害のメカニズムについてもさまざまな面から検討されており, ①炎症惹起 (MCP-1, IL-6, IL-1 β の産生の亢進), ②活性酸素の上昇 (NADPHオキシダーゼの活性の上昇), ③線維芽細胞の増殖の促進 (CTGF, TGF- β の産生の亢進), ④細胞外マトリック産生の亢進 (I型およびIV型コラーゲンの産生の亢進) を介し, 糸球体および間質尿細管の線維化を引き起こし腎障害に寄与することが明らかにされている (図3)²⁵⁾. 以上より, 肥満・MSではMRの活性化が認められ, それが腎症を引き起こすことが想定される. そしてこのMRの活性化が心血管イベントを引き起こすことが想定され, Aldo/MR経路のMSにおける心腎連関仲介因子としての意義が指摘される.

VI 心腎連関を念頭に置いたMSの治療戦略

MSとCKDの基盤病態 (図4) を踏まえ, 心腎連関を念頭に置いたMSの治療戦略について概説する. ひとつはRAS阻害薬である. これまで多くの大規模臨床試験のデータがアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) による心血管イベント抑制効果, 腎

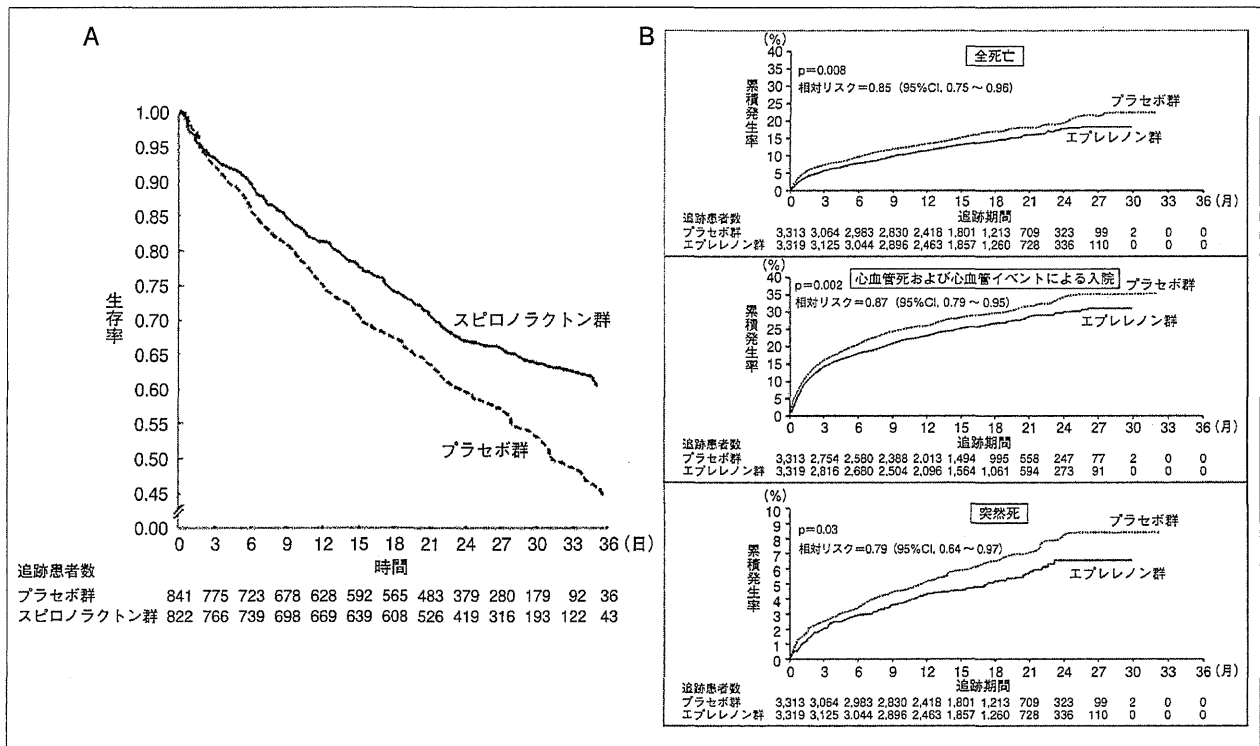


図6 RALES試験ならびにEPHUSUS試験

A: RALES; プラセボ群およびスピロラクトン群の生存曲線 (Kaplan-Meier法), スピロラクトン群で死亡リスクが30%低下していた。

B: EPHUSUS; 急性心筋梗塞後に左室機能不全および心不全を合併した患者では, 最適な薬物療法にエプレレノンを併用すると, 死亡および心血管イベントの発生リスクが抑制された。

[参考文献19)より引用改変]

保護効果さらに糖尿病発症抑制効果を示している。したがってCKD, 心腎連関から考えるとMS患者において有効な選択薬となる。次に共通の病態であるインスリン抵抗性に対する治療として, インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体 (TZD) が有効と考えられる。近年の大規模臨床試験ではピオグリタゾンは血管障害を有する糖尿病患者の心血管イベントの2次予防を抑制したことが示されている (PROactive 試験)²⁶⁾。また, 前述のADMAのレベルを低下させるという意味でもTZDは有効であると考えられる。TZDであるrosiglitazoneを投与することによってADMAが低下し, 障害されていた上腕動脈の血流依存性血管拡張反応が改善するという結果も報告されている²⁷⁾。日本では近年指摘される膀胱癌発症のリスクでTZDの投与は慎重となっている。腎機能障害でTZDは慎重投与となっているが, MSの早期で注意しながら使用することが腎障害を含めた心血管イベントの抑制という意味では

肝要である。さらにMR阻害薬であるスピロラクトン, エプレネロンもMS, CKDの双方の進行やそれに伴うCVDにおいて有効であると考えられる。しかしCKDでは高K血症の副作用もあり, エプレネロンでは中等度以上の腎障害は禁忌となっているため注意が必要である。

VII おわりに

MSの病態にCKDそして心腎連関がどう関与するかを中心に論じてきたが, 今後いくつか解明しなければならぬ問題点を最後に述べる。まずCKDのMS発症進展に対する影響についての検討である。MSの心血管合併症に心腎連関を介してCKDがどれだけ関与するか, すなわちMSにおいてCKDの有無で心血管事故発症が異なるかどうかの臨床的な検討が必要であろう。その際心腎連関のメディエーター,

例えばADMAがどう関与するかが重要である。さらにMSの発症に対するCKDの意義である。CKDのみでMSを発症すること、つまりCKDによって内臓肥満蓄積が生じるとは考えにくい。内臓脂肪の量的変化ではなく質的变化(脂肪組織の炎症、アディポサイトカインの分泌の異常)が生じる可能性も検討すべき問題である。このような腎臓から脂肪組織への臓器連関は今後検討すべき課題と思われる。

参考文献

- 1) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al : Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67 : 2089-2100, 2005
- 2) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo 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) Kurella M, Lo JC, Chertow GM : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2134-2140, 2005
- 4) Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al : The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 140 : 167-174, 2004
- 5) Sowers JR : Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int* 71 : 719-720, 2007
- 6) DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, et al : Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 67 : 563-568, 1981
- 7) Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, et al : MMKD Study Group : 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) Kato Y, Hayashi M, Ohno Y, et al : Mild renal dysfunction is associated with insulin resistance in chronic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 54 : 366-373, 2000
- 9) 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
- 10) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al : RENAAL Study Investigators : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 : 861-869, 2001
- 11) Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al : VALUE Trial Investigators : 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
- 12) Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al : Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators : Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 354 : 1685-1697, 2006
- 13) Böger RH : Asymmetric dimethylarginine (ADMA) : a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 38 : 126-136, 2006
- 14) Tatematsu S, Wakino S, Kanda T, et al : Role of nitric oxide-producing and -degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18 : 741-749, 2007
- 15) Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, et al : Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease : a prospective study. *Lancet* 358 : 2113-2117, 2001
- 16) Ravani P, Tripepi G, Malberti F, et al : Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease : a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2449-2455, 2005
- 17) Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al : Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 287 : 1420-1426, 2002
- 18) Wakino S, Hayashi K, Tatematsu S, et al : Pioglitazone lowers systemic asymmetric dimethylarginine by inducing dimethylarginine dimethylaminohydrolase in rats. *Hypertens Res* 28 : 255-262, 2005
- 19) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341 : 709-717, 1999
- 20) Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al : Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators : Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348 : 1309-1321, 2003
- 21) Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al : Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 48 : 239-245, 2006
- 22) Goodfriend TL, Ball DL, Raff H, et al : Oxidized products of linoleic acid stimulate adrenal steroidogenesis. *Endocr Res* 28 : 325-330, 2002
- 23) Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, et al : Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation* 29 : 2253-2261, 2008
- 24) Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N : The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 19 : 1459-1462, 2008
- 25) Del Vecchio L, Procaccio M, Viganò S, et al : Mechanisms of disease : The role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nat Clin Pract Nephrol* 3 : 42-49, 2007
- 26) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al : PROactive investigators : 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
- 27) Wang TD, Chen WJ, Cheng WC, et al : Relation of improvement in endothelium-dependent flow-mediated vasodilation after rosiglitazone to changes in asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, and C-reactive protein in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 98 : 1057-1062, 2006

