メタボリックドミノとCKD

伊藤 裕

要 旨

肥満, インスリン抵抗性を基盤にメタボリックシンドロームが生じ, その合併症として, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) が起こり, CKDは心血管病発症につながる (心腎連関). この一連の流れは, 「メタボリックドミノ」として捉えられる. メタボリックドミノの上流から下流にいたるまで, その病態生理にレニンアンジオテンシンアルドステロン系が連続的に関与する. CKDにおいて血中アルドステロン濃度は上昇し, インスリン抵抗性の増悪に寄与していると考えられる (腎性インスリン抵抗性症候群). またメタボリックドミノにおいて認められる難治性高血圧症の発症に, ミネラルコルチコイド受容体の活性化が関与している可能性があり, 我々はこうした病態を, 「ミネラルコルチコイド受容体関連高血圧症」とよんでいる. メタボリックドミノの治療においてはこうした病態を考慮した戦略の構築が望まれる.

[日内会誌 100 : 191~198, 2011]

Key words メタボリックドミノ, 肥満, インスリン抵抗性, メタボリックシンドローム, CKD, アルドステロン, レニンアンジオテンシン系

1. メタボリックドミノとは

脳血管疾患と虚血性心疾患は, 日本人の死因の2位, 3位を占めており, 3人に1人は動脈硬化性疾患によって死亡しているのが現状である. 心血管病の危険因子は肥満, 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, これらの危険因子が同一の個体に重積すると, 動脈硬化性疾患の発症頻度はきわめて高率になることが明らかにされている. 危険因子が重積する病態は, 1980年末より, Reavenはsyndrome X, Kaplanはdeadly quartet (死の四重奏) と名づけ注目していたが, 当時, DeFronzoはインス

リン抵抗性症候群, 松澤らは内臓脂肪症候群と, 病態の共通の病因を意識した疾患名を示している. Reavenが¹, この生活習慣病の重積概念の中に肥満を入れていないことは注目すべき点である. 1999年になり, こうした病態に対して“メタボリックシンドローム (metabolic syndrome)”という疾患名が与えられた. 現在までに世界においてさまざまな診断基準が示されたが, わが国の診断基準は, これまでわが国が世界の研究を牽引してきた“アディポサイエンス”の成果をもとに, メタボリックシンドロームの診断は「内臓脂肪蓄積を必須項目とし, 過剰栄養摂取の制限や身体活動度の増加などのライフスタイル改善をメタボリックシンドローム介入, 心血管

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

The Cutting-edge of Medicine ; Metabolic domino and CKD.

Hiroshi Itoh : Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Japan.

表 1. 日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積	ウェスト周囲径	男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm
内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm ² に相当 上記に加え以下のいずれか 2 項目以上 (男女とも)		
高トリグリセリド血症 低HDL-Cコレステロール血症	かつ/または	TG ≥ 150 mg/dl HDL-C < 40 mg/dl
収縮期血圧 拡張期血圧	かつ/または	≥ 130 mmHg ≥ 85 mmHg
空腹時高血糖		≥ 110 mg/dl

図 1. メタボリックドミノとCKD

疾患予防の第一目標とする」という観点から設けられている（表1）。すなわち、肥満特に内臓脂肪蓄積をその病因的基盤と考え、その治療により多くの病態を同時に改善することができるという考えに基づいている点が画期的である。

21世紀の内科医療において、おそらく悪性疾患とともに、メタボリックシンドロームを基盤にした代謝性疾患から循環器疾患への連続した一連の疾患群が、2大疾患を形成すると考えられる。わたしは、この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）。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一つの駒（ドミノ）を倒すことになり、その結果、まず肥満、とくに内臓肥満そして、アディポサイトカイン分泌異常、

インスリン抵抗性など共通の病因を引き起こし、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。これがメタボリックシンドロームの段階である。動脈硬化症はこの段階から既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、糖尿病が起こり、その後、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はじめて生じてくる。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、失明といった病態であり、この段階はもうpoint of no returnと考えられる。すなわち、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、危険因子の“流れ”と、その流れのなかで危険因子が“連鎖”反応を起こすことを重要視する。最近では、糖尿病腎症において特に明らかなように、病期によっては治療介入によって病態の改善(regression)が起こることが臨床的に示されるようになり、point of no returnのラインは一体メタボリックドミノのどのあたりのかについては、臨床的に再検討がなされている。

最近では、メタボリックドミノの下流に位置する動脈硬化症の発症においてその重要性が確立されている炎症(炎症細胞浸潤)が各臓器において生じ、各臓器で活性酸素が産生され酸化ストレスが上昇することが、メタボリックドミノのど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。肥満の病態は、脂肪組織への炎症細胞の浸潤が重要であることが明ら

かにされ、また、最近注目されている脂肪肝、さらにNASH(non-alcoholic steatohepatitis、非アルコール性脂肪性肝炎)では、肝細胞と炎症細胞の相互作用のなかで糖脂肪代謝の中心臓器である肝臓の機能障害が生じ、複数のドミノが同時に倒れることに寄与している。また糖尿病発症において決定的な役割を演じる膵臓でのインスリン分泌障害も、高血糖により生じる膵臓ラ氏島における炎症が重要である。

2. メタボリックドミノにおけるCKDの位置づけ

新たな心血管病(cerebrovascular diseases : CVD)のリスクとして腎機能障害の存在が注目されてきている。すなわち、腎機能の低下はそれが早期の段階であっても、(例えば微量アルブミンの段階)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るようになってきた。そのような中で腎機能の評価、主としてGFR(glomerular filtration rate)値に関して見直しがなされ、慢性腎臓病(CKD : chronic kidney disease)の概念がNKF(National Kidney Foundation)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(表2)、CVDの発症予防と維持透析患者増加の抑制を目指す目的で、CKDの重要性を強調するキャンペーンが展開されている。

CKDを、メタボリックドミノの流れの中で捉えることができる。高血圧、糖尿病の初期に生じる腎臓の変化は既にCKD stage 1の状態であり、メタボリックドミノの上流に位置する。インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームによるmacroangiopathyが生じ、同時に、いわゆる“メタボ型の糖尿病”が起こり、糖尿病性3大合併症が生じるころはCKD stage 2、そして、糖尿病の顕性腎症のころ(糖尿病性腎症の第3b期)で

表 2. 慢性腎臓病の定義と重症度分類

慢性腎臓病 (CKD) の定義		
<p>< 1 か 2 のどちらかを満足する場合 ></p> <p>1. 腎障害 (kidney damage) が 3 カ月以上継続する.</p> <p>— 腎障害とは腎臓の形態的または機能的な異常を指し, GFR低下の有無を問わない.</p> <p>— 腎障害の診断は,</p> <p>・ 病理学的診断または</p> <p>・ 腎障害マーカーによって行う. (このマーカーとしては血液または尿検査, または画像診断がある.)</p> <p>2. $GFR < 60 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ が 3 カ月以上継続する. この場合腎障害の有無を問わない.</p>		
慢性腎臓病 (CKD) の重症度分類		
Stage	重傷度の説明	換算GFR値 (ml/分/1.73 m ²)
0	リスクの増大 (CKDには至っていない)	CKD危険因子が存在する (糖尿病, 高血圧など) (≥ 90)
1	腎障害 (+) GFRは正常または亢進	≥ 90
2	腎障害	GFR軽度低下 60 ~ 89
3	腎障害	GFR中等度低下 30 ~ 59
4	腎障害	GFR高度低下 15 ~ 29
5	腎不全	< 15
5D	透析期	透析

は $GFR < 60$ でありCKD stage 3であり, この時期は, メタボリックドミノの中流あたりである. その後のpoint of no returnの段階ではCKD stage 4~5もしくは5Dと対応すると思われ, メタボリックドミノの下流に相当する (図1).

Mets (メタボリックシンドローム) がCKDの発症要因となり, CKDはCVD発症を加速させる因子となり, (いわゆる「心腎連関」), Mets, CKD, CVDはメタボリックドミノのなかで一連の流れとして捉える事が出来る. NKF (National Kidney Foundation) は, 透析患者のCVDによる死亡が正常者の10~30倍高いことを指摘している. Goらは100万人のコホートをを用い2.8年の観察でCVDイベントハザード比がGFRが45~59 ml/分/1.73 m²以下で1.4倍, 30~44で2.0倍, 15~29で2.8倍, 15以下で3.4倍となると報告した¹⁾. 本邦においても久山町研究においてその関連を示している²⁾. CKD患者はCVDのみならず, 心不全の発症も有意に高い.

メタボリックドミノからわかるように, CKD

stage 1~2までは比較的長期間かけて病態が進行するが, stage 3を超えるとCKD自身も含めさまざまな因子 (ドミノ) が絡み合うことでドミノ倒しのごとくその病態の進行が加速し, 心血管事故, 腎透析まで一気に到達する.

3. CKDとメタボリックシンドローム

Metsと腎障害との関連については数多くの報告がなされている. 先述の久山町研究では1,440名のCKDのない一般住民を対象に5年間の追跡調査が行われた. 88名が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2.79の危険率であった²⁾. 10,096名の非糖尿病患者を対象としたAtherosclerosis Risk In Communities Study (ARIC) においては, 9年の観察期間でMetsの存在でCKD発症 (推定GFRが60

未満) のリスクは 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 個有するものは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³⁾。7,832 名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NHANESIII 研究 (the third National Health and Nutrition Examination Survey) ではMetsを有する者はMetsを有さない者に比べCKD発症($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) 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⁴⁾。

肥満そのものと腎障害の関連を示す疫学的事実も報告されている。本邦においては 100,000 人の沖縄のコホートを用いた前向き調査でBMI (body mass index) の上昇に伴い末期腎不全に至るリスクが高血圧や尿蛋白の存在とは独立に上昇することが示されている⁵⁾。Hsuらは 320,000 人のアメリカのコホートを用いた検討でも同様の報告をしており、他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となることを報告している。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痩せ ($BMI < 25$) の健常腎臓に比べて移植腎の障害が多い。これらの成績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。

最近、高血圧や糖尿病を合併していない肥満患者に生じる腎症として、肥満関連腎症obesity-related glomerulopathy (ORG) が注目されている。1974 年に肥満症と蛋白尿との関連が初めて報告された。病理所見としては、腎糸球体の肥大を認める。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⁶⁾。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、原発性の巣状糸球体硬化症 (FGS) 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⁶⁾。

4. 腎性インスリン抵抗性症候群 (renal insulin resistance syndrome : RIRs)

CKDの早期においてすでにメタボリックドミノの源流をなす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 (homeostasis model assessment-insulin resistance) 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⁷⁾。また糖尿病が存在しなくてもeGFRが 50 ml/分/1.73 m^2 以下となれば、インスリン抵抗性が認められることがグルコスクランプ法で証明されている。我々の教室でも、CKD200 名の解析では、CKDのステージが進行するにつれ、空腹時血糖が変化はないにもかかわらず、血中インスリン値は上昇し、HOMA指数の上昇を認めた (図 2)。

5. 「腎性インスリン抵抗性症候群」の分子機序：アルドステロンの意義

RIRsのメカニズムについてはこれまで活性型ビタミンDの欠乏、腎性貧血、尿毒素物質の上昇などが指摘されている。またCKDの患者においてはTNF α (tumor necrosis factor α)、IL-6

図 2. 腎性インスリン抵抗性症候群

(interleukin-6) などインスリン抵抗性を引き起こす炎症性サイトカイン、増殖因子などが増加していることが報告されている。これら液性因子の血中濃度の上昇は、腎臓でのクリアランスの低下とともに、前述したように、メタボリックドミノの流れにおいて、脂肪組織その他の臓器で生じる炎症に伴う浸潤したマクロファージなどの炎症細胞からの分泌亢進が重要であることが指摘されている。

我々は、これまでメタボリックドミノの病態生理において循環調節ホルモンであるレニンアンジオテンシンアルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system : RAAS) の連続的関与を提唱してきた。すなわち、RAASの亢進はMets, CKDの共通の基盤病態として重要である。多くの疫学データがRAASの抑制がCKDの進行を抑制することを示す (RENAAL試験など)⁸⁾と

ともにRAAS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⁹⁾, CASE-J試験, NAVIGATOR試験など), 高血圧の発症を抑制すること (TROPHY試験¹⁰⁾) が示され, RAASの亢進がメタボリックドミノのかなり早期から関与することが示唆されている。我々は動物実験により、適切な時期にRAASを一時的に抑制することで、高血圧の発症を予防できるのみならず、退行 (regression) も可能であることを明らかにした¹¹⁾。また、RAAS抑制による糖尿病の発症抑制には、RAAS抑制による骨格筋でのミトコンドリアの機能の保護が重要であることも報告した¹²⁾。

RIRsの発症において、我々はアルドステロンの意義に注目している。我々の検討したCKD患者において、CKDのステージの進行に伴い、高アルドステロン血症が認められ、eGFRと血中

図 3. アルドステロンとeGFR (左), HOMA-IR (右) との相関

図 4. MRの病的活性化を伴う治療抵抗性高血圧
(柴田洋孝・伊藤 裕 最新医学 2009)

アルドステロン濃度は逆相関し、eGFRがレニン、ACTH(adrenocorticotrophic hormone)と独立した血中アルドステロン濃度の決定因子であった。更に、血中アルドステロン濃度は、IRの指標であるHOMA-Rと正の相関が認められた(図3)。そこで4カ月間、CKD患者にアルドステロン拮抗薬を投与したところ、IRは有意に改善した。また、肥満腎症モデルラットを用いた検討でも、腎臓および脂肪組織のアルドステロン活性が亢進しており、アルドステロン拮抗薬は肥満および腎症の双方を抑制した。これらの成績は、RIRsにおけるアルドステロンの意義を示唆している。

6. 難治性高血圧症とアルドステロン：「ミネラルコルチコイド受容体関連高血圧症」

治療抵抗性高血圧症は、3種類以上の降圧薬を用いても、SBP (systolic blood pressure) <140 mmHg, DBP (diastolic blood pressure) <90 mmHgにコントロールできない高血圧と定義されている。その原因としては、二次性高血圧症(原発性アルドステロン症、腎血管性高血圧症など)、治療コンプライアンスの低下、高齢、肥満、睡眠時無呼吸症候群、食塩摂取過剰、CKDなど

が挙げられる。最近原発性アルドステロン症の頻度が高く、高血圧症患者の5~10%にも達するとの報告が世界中の複数の施設からなされている。原発性アルドステロン症のみならず、治療抵抗性高血圧症患者においては、アルドステロン拮抗薬の追加投与が有効であることが種々の施設から報告されている。しかしこれらの患者では必ずしも血中アルドステロン濃度の上昇は認められない。またレニンアンジオテンシン系阻害薬を投与された心不全患者へのアルドステロン拮抗薬の追加投与は患者生命予後を著しく改善する。そこで我々は、メタボリックドミノの病態においてミネラルコルチコイド受容体(mineralcorticoid receptor: MR)の感受性の亢進が生じている可能性を仮説し、その分子機序を解析している。CKDなどでは、炎症性サイトカインの血中濃度が上昇しているが、MRは炎症性サイトカインによりその発現が増加し、この現象は、MRのユビキチン化による分解が、サイトカインにより抑制される結果もたらされることを明らかにした。また、高血糖状態では、ヘキソサミン合成経路の活性化によりMRが糖鎖修飾を受け、その結果、MRの発現が増加することも明らかになった。このようにMRタンパクは、種々の化学修飾をうけることによりその発現量、感受性が変化する可能性があり、必ずしもアルドステロン濃度の上昇がなくてもアルドステロン作用が増強する状況があると考えられる。我々はこのような病態による高血圧を“MR関連高血圧症: MR-associated hypertension”と呼んでいる(図4)。

おわりに

Mets, CKD, CVDはメタボリックドミノの中で一連の流れとして捉えることができる。従ってその早期介入により病態をより効果的に抑制、

あるいは、発症の抑制や退行を実現することが可能であり、その治療戦略において、RAASの抑制は有効な手段の一つであると考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 伊藤 裕: 講演料(塩野義製薬、武田薬品工業、第一三共、大日本住友製薬、ノバルティス、バイエル薬品、万有製薬)、研究費・助成金(日本イーライリリー)、寄付金(アステラス製薬、サノフィ・アベンティス、塩野義製薬、武田薬品工業、万有製薬)

文 献

- 1) Go AS, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 23: 1296-1305, 2004.
- 2) Ninomiya T, et al: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 68: 228-236, 2005.
- 3) Kurella M, et al: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16: 2134-2140, 2005.
- 4) Chen J, et al: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 140: 167-174, 2004.
- 5) 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.
- 6) Kambham N, et al: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 59: 1498-1509, 2001.
- 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) Brenner BM, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
- 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) Ishiguro K, et al: "Pulse" treatment with high-dose angiotensin blocker reverses renal arteriolar hypertrophy and regresses hypertension. *Hypertension* 53: 83-89, 2009.
- 12) Mitsuishi M, et al: Angiotensin II reduces mitochondrial content in skeletal muscle and affects glycemic control. *Diabetes* 58: 710-717, 2009.