Editorial

他臓器とのつながりで考える 腎疾患治療

岩野 正之

〔日内会誌 106：909～910, 2017〕

Key words 慢性腎臓病, 心腎連関, 肺腎連関, 腸腎連関, 脳腎連関

腎臓生理学の父として知られるHomer Smithが、腎臓は体内環境のMaster Builderであると表現したことからわかるように、約80年前から腎機能悪化は他臓器に悪影響を与えることが知られていた。同時に、全身各臓器の障害は、直接的あるいは間接的に腎障害の進展を導く。慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）の概念が提唱された当初は、複雑で多様な腎疾患を糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）と蛋白尿のみで規定する十把一絡げ的な発想に、多くの腎臓内科医は困惑とともに憤りを覚えたものである。しかし、この大胆な発想転換は、臨床疫学の発展と相まって、腎機能低下あるいはアルブミン尿・蛋白尿が全身各臓器の障害進展や患者の死亡率そのものと密接に関連することを詳らかにしてくれた。心腎連関の存在が明らかとなり、早くも12年が経過した¹⁾。現在では、肺腎連関、腸腎連関、および脳腎連関などの造語拡散とともに、他臓器とのつながりで考える腎疾患の病態に注目が集まり、その発症メカニ

ズムや治療戦略に関しての基礎的および臨床的研究が盛んに行われるようになった。

CKDの病態に共通する背景因子は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進、一酸化窒素産生障害、慢性炎症、エリスロポエチン産生障害、および酸化ストレスなど多岐にわたるが、これらの因子は心血管疾患の発症に関与することが明らかにされてきた。最近では、soluble fms-like tyrosine kinase 1（sFlt1）の低下やplacental growth factor（PlGF）の上昇が動脈硬化の誘因であり、CKD患者の死亡率上昇や心血管イベントの発症と関連することが示されている²⁾。また、CKD患者の血中では骨細胞から産生されるfibroblast growth factor（FGF）23が上昇している。FGF23は心血管イベントや心肥大に関与することから注目を集めており、今後はFGF23を中心としたミネラル・骨代謝異常を軸として心腎連関を考える視点も重要であろう³⁾。

急性腎障害（acute kidney injury：AKI）は生

福井大学腎臓病態内科学

Treatment of Kidney Disease from the View of Organ Crosstalk. Editorial：Treatment of kidney disease from the view of organ crosstalk.
Masayuki Iwano：Department of Nephrology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Japan.

命予後に直結する。AKIにより腎臓で産生される炎症性メディエータや酸化ストレスは心血管系疾患ばかりではなく、肺障害も誘発する。肺胞は糸球体同様に毛細血管が豊富であることから、肺は流血中因子を介した臓器障害の標的になりやすい。AKIにより誘導された急性肺障害はさらに腎障害を進行させ、悪循環が形成されることになる。血管炎の多くは腎と肺に病巣の主座があることから、肺腎連関の存在は臨床的に明らかである。

最近、メタボロゲノミクスや次世代シーケンサーなど解析技術の飛躍的な向上により、腸内細菌叢と腎不全の病態にも深い関連（腸腎連関）があることが明らかにされた⁴⁾。CKDに合併する尿毒素の蓄積、代謝性アシドーシス、栄養障害、あるいは便秘などが、腸内細菌叢に悪影響を与えて善玉菌を減少させること、およびCKDの病態が腸管壁の透過性を亢進させ、バクテリアルトランスロケーションによる慢性炎症が惹起されることが腸腎連関の病態として想定される。

アルブミン尿の存在は、糸球体同様に圧較差にさらされるstrain vesselの1つである脳動脈穿通枝における内皮細胞障害を示唆する⁵⁾。メタ

解析でも、アルブミン尿や蛋白尿が脳卒中発症の危険因子であることが示されている。また、前述したCKDの背景因子は認知機能低下の誘因にもなり、多くの臨床研究でCKDが認知機能の悪化に関与することが明らかにされている。

肝疾患、血液疾患、および骨・筋肉と腎疾患の関連を考えるときにも、最新の視点が必要である。肝炎ウイルス薬の開発や利尿薬の登場は、肝炎・肝硬変合併CKDや肝腎症候群の治療法に変革をもたらしている。肝疾患合併CKD患者の治療法確立は今後の大きな課題であろう。血液疾患においては、monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) の概念定着により、M蛋白を合併した腎疾患に対する早期治療介入の有効性が検討されている。骨・筋肉とCKDの関連については、高齢CKD患者や透析患者のフレイル対策の重要性が認識されつつある。

以上、本特集の内容をまとめさせていただいた。全ての内科医に、他臓器とのつながりから腎疾患治療を考えるという視点を培っていただき、日常診療の糧としてもらいたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：岩野正之；講演料（大塚製薬）、寄附金（アステラス製薬、大塚製薬、日本イーライリリー、バクスター）

文献

- 1) Go AS, et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351 : 1296-1305, 2004.
- 2) Matsui M, et al : Placental growth factor as a predictor of cardiovascular events in patients with CKD from the NARA-CKD Study. *J Am Soc Nephrol* 26 : 2871-2881, 2015.
- 3) Charytan DM, et al : Cardiorenal syndrome and the role of the bone-mineral axis and anemia. *Am J Kidney Dis* 66 : 196-205, 2015.
- 4) Mishima E, et al : Alteration of the intestinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine-induced CKD. *J Am Soc Nephrol* 26 : 1787-1794, 2015.
- 5) Ito S, et al : Strain vessel hypothesis : a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res* 32 : 115-121, 2009.