

図2 L-FABPの機能

L-FABPは、過剰に負荷された脂肪酸の代謝を促進することで、尿細管障害を抑制することを示している⁶⁻⁸⁾。

L-FABPは、脂肪酸代謝を促進し、酸化ストレスを軽減することで、腎臓保護的に働く蛋白であるといえる。

おわりに

過剰な脂肪酸負荷は細胞障害を引き起こすため、細胞内の脂肪酸レベルの恒常性に関する蛋白:L-FABPは、近位尿細管の機能維持に極めて重要である。今後、このような蛋白に注目した

新規腎疾患治療薬の開発が行われることを期待する。

文献

- 1) Sasaki H, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, et al: Nephron Clin Pract 112: c148-c156, 2009
- 2) Kamijo Y, Hora K, Tanaka N, et al: J Am Soc Nephrol 13: 1691-1702, 2002
- 3) Urahama Y, Ohsaki Y, Fujita Y, et al: Am J Pathol 173: 1286-1294, 2008
- 4) Furuhashi M, Hotamisligil GS: Nat Rev Drug Discov 7: 489-503, 2008
- 5) Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, et al: Am J Pathol 165: 1243-1255, 2004
- 6) Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, et al: Mol Cell Biochem 284: 175-182, 2006
- 7) Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Sekizuka A, et al: Nephrol Dial Transplant 24: 788-800, 2009
- 8) Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, et al: Am J Pathol 178: 1021-1032, 2011

CRS、タイプ2:慢性心不全が慢性的な腎機能低下をもたらす chronic CRS、タイプ3:急性の腎機能障害が急速な心機能低下をもたらす acute renovascular syndrome、タイプ4:慢性的な腎機能低下が慢性的な心機能低下をもたらす chronic renovascular syndrome、タイプ5:糖尿病などの全身性疾患により二次性に心および腎に機能低下をもたらす secondary CRSの5病型である。しかし、その病因論については、その病型や各病期において多くの要素が複雑に関連しており、病態生理を完全に把握することは難しい。たとえば、我々腎臓内科医が近年しばしば遭遇する慢性心不全に伴う腎機能障害、すなわち chronic CRSをとってみても、腎機能障害の原因は単なる心不全に伴う腎血流量の低下のみならず、炎症性サイトカインや内皮細胞障害、腎静脈圧上昇が腎機能に影響を及ぼす一方で、逆に腎から心へのフィードバックとして恒常的なレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系の賦活化が介在し、心機能低下を促進する要因となるなど、

その病態は複雑に絡まりあっている⁵⁾。また、長期予後は解明されておらず、その治療に関しても無作為対照比較試験が行われていないことから、確固たる治療方針は定まっていない。しかし、たとえば前記の chronic CRSに対しては、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬やβブロッカーによる死亡率の低下が報告されており⁶⁾、図に示すような根拠から、これら薬剤の有効性が期待される。人口の高齢化に伴い、今後はCRSに代表されるような多臓器連関を伴う疾病が増加することが予想され、臨床経験の蓄積と無作為対照比較試験による臨床研究および、基礎研究による病態解明が治療法の開発に向けて必須であると思われる。

文献

- 1) NHLBI Working Group: <http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-nf-nd.htm>
- 2) Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al: J Am Coll Cardiol 35: 681-689, 2000
- 3) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: N Engl J Med 351: 1296-1305, 2004
- 4) Shah BN, Greaves K, Int J Nephrol 2011: 920915, 2010
- 5) Ronco C, Haapio M, House AA, et al: J Am Coll Cardiol 52: 1527-1539, 2008
- 6) McAllister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al: Circulation 109: 1004-1009, 2004

心と腎

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎臓原病内科学 金子佳賢



心腎連関(cardio-renal syndrome; CRS)は2004年になって登場した用語であり¹⁾、当初は心不全に伴って二次的に生じる腎機能障害と考えられてきたが、たとえば慢性腎臓病が心不全や心血管事故による死亡のリスクファクターであることが周知されているように^{2,3)}、近年は腎機能の低下が心機能に影響を及ぼす病態も含めて心腎連関と捉えられるようになった。うっ血性心不全患者の約1/3の患者に、クレアチンクリアランス30mL/min以下の

高度の腎機能障害を認め、逆に末期腎不全患者の死因の44%は心血管障害であるとする報告もあり、CRSは想像以上に広く認められる疾患概念であると考えられる⁴⁾。Roncoらは、心腎連関の定義として「急性あるいは慢性的な心あるいは腎機能障害がもう一方の臓器に急性あるいは慢性的な臓器障害をもたらす状態」を提唱しており、病態生理に基づき5種類のサブタイプに分類している⁵⁾。すなわち、タイプ1:急性心不全が急速な腎機能低下をもたらす acute

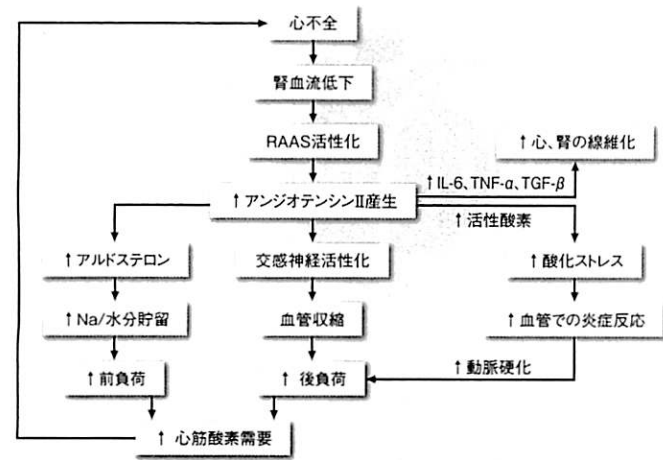


図 心腎連関においてアンジオテンシンIIが心、腎に及ぼす負の影響(文献4より一部改変)

高尿酸血症と 高血圧・慢性腎臓病

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 大野岩男



高尿酸血症は痛風関節炎を惹起する以外に、高血圧や腎疾患の発症・進展と密接に関係することがわかってきている。これは尿酸がpro-oxidantとして作用することにより出現すると考えられている。

高尿酸血症と高血圧

高尿酸血症と高血圧発症に関する疫学研究では、Perlstainらは10年間の縦断研究であるThe Normative Aging Studyにおいて、各種因子で補正しても、血清尿酸値は高血圧の発症と有意に関連していたと報告している¹⁾。また、Zhangらは中国人の前向きコホート研究において、エントリー時に高血圧のない7,220人を4年間追跡し、血清尿酸値は高血圧の発症に関連することを報告している²⁾。このなかで高血圧発症

の相対危険度は、血清尿酸値が高いほど、メタボリックシンドロームの構成要素数が増えるほど増加することを示しており、血清尿酸値と高血圧の発症の関連にはメタボリックシンドロームおよび腹部肥満が重要であることを示している。

高尿酸血症治療と高血圧・慢性腎臓病

慢性腎臓病(CKD)における高尿酸血症の役割を明らかにする方法の一つに、高尿酸血症に対する治療の介入研究がある。CKDでの高尿酸血症の治療介入と治療中断の代表的な研究成績を以下に示す。CKDにおいて高尿酸血症を治療することが腎疾患の進展にどのような影響を示すかについて、Goicoecheaらは興味深い報告を行っている。彼らは、推算GFRが60mL/min/1.73m²未満

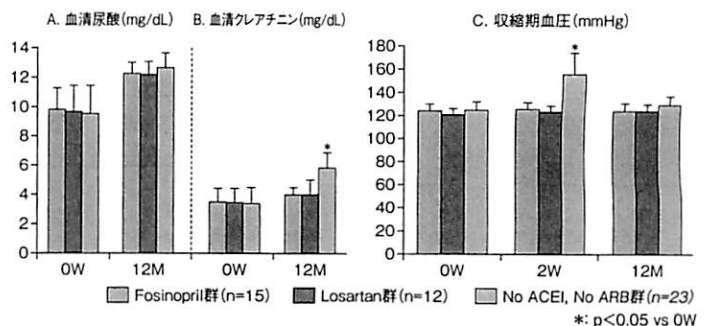


図1 アロプリノール治療中止による効果(CKD患者、非糖尿病)(文献4より改変)