

## CQ 1 メタボリックシンドロームは CKD の危険因子か？

- メタボリックシンドロームは、腎機能低下とアルブミン尿の危険因子である(閉経前女性とCKD ステージ G4, G5 を除く)。
- 2型糖尿病では、メタボリックシンドロームが改善した群で、腎機能が保持され、アルブミン尿が減少している。

## 背景・目的

メタボリックシンドローム(以下, MetS)は, 内臓脂肪型肥満, インスリン抵抗性を基盤とした耐糖能異常, 脂質代謝異常, 高血圧症などのCVD危険因子が集積した病態であり<sup>1)</sup>, 複数の経路を介して腎臓に悪影響を与えることが想定される。そこで, 本稿では, MetSがCKDの危険因子であるかについて, 疫学データをもとに解説する。MetSの注意点として, AHA/NHLBIとIDFの合同診断基準(2009)<sup>a)</sup>および日本の基準(2005)<sup>b)</sup>で示されているように, ウエスト周囲長の基準が人種・性別により異なる設定値であるため, 理想的には, 疫学データの評価時にも人種, 性別を考慮する必要があることがあげられる。

## 解説

MetSと腎機能予後の関連について, 既存の報告をレビューし, 横断研究を除外し, 前向きコホート研究のみをメタ解析した結果が2011年にCJASNに報告されている<sup>1)</sup>。このメタ解析によると, 10本のコホート研究に基づき, MetSのeGFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以下への低下リスクをランダム効果モデルで解析したオッズ比は1.55 [CI: 1.34-1.79] であっ

た。MetSの5項目(血圧, 空腹時血糖, 高中性脂肪血症, 低HDL血症, 肥満)は個々が独立してeGFR低下と相関し, 該当MetS項目数の増加とともに腎機能低下との相関は強くなる。同様に, 3本のコホート研究に基づき, MetSが蛋白尿またはアルブミン尿の危険因子であると結論された。MAGIC研究<sup>2)</sup>では, MetSとアルブミン尿の合併が腎機能低下リスクとして相乗的に作用すると結論された。組織学的には, 尿細管萎縮, 間質線維化, 細動脈硬化, 糸球体硬化が, 非MetSの腎臓に比較してMetSの腎臓で進行していることが示されている<sup>3)</sup>。腎移植でも, ①移植後のMetS発症頻度が高い, ②MetS群で腎臓絶リスクが高い, ことが示されている<sup>4)</sup>。

MetSと関連する臨床検査所見では, ① $\gamma$ GTP高値の非アルコール性脂肪性肝疾患, とりわけ非アルコール性脂肪(性)肝炎(NASH)の肝組織線維化がeGFRの低下, アルブミン尿と相関すること<sup>5-7)</sup>, ②体重自体より体重の変化量がCKDのリスクであることが示されている<sup>5,8)</sup>。特に脂肪組織体積の変化は, 炎症マーカーCRP<sup>5)</sup>や, 横断研究ではあるが活性化マクロファージマーカー血清sCD163濃度<sup>9)</sup>や代謝異常マーカーFGF23<sup>10)</sup>と相関することが報告されている。このような脂肪組織由来の炎症は, 肥満に伴う腎障害(肥満関連腎症)の主たる原因と想定されている。

MetS と CKD の関連性の例外として、CKD ステージ G4, G5 の症例では MetS は CKD 進展の危険因子ではないこと<sup>11)</sup>、横断研究にて、閉経前女性では MetS は CKD と相関しないこと<sup>12)</sup>が報告されており、CKD ステージ、年齢、性別に注意を払う必要がある可能性がある。

MetS の改善と CKD の関連に関して、2 型糖尿病では、結果として MetS が改善した群で腎機能が保持され、アルブミン尿が減少していることが後ろ向き研究で示されている<sup>13)</sup>。

### ■ 検索式

検索は Pubmed(キーワード: chronic renal failure, albuminuria, proteinuria, chronic kidney disease, metabolic syndrome, fatty liver)で、2011 年 7 月までに対象期間を指定し検索し、電子版で確認できた文献 2 も採用した。

### ■ 参考にした二次資料

- a. Alberti KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 ; 120 : 1640-5.

- b. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 2005 ; 94 : 794-809.
- c. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Geneva : World Health Org, 1999.

### ■ 参考文献

1. Thomas G, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2364-73.(レベル 4)
2. Leoncini G, et al. *J Hum Hypertens* 2012 ; 26 : 149-56.(レベル 4)
3. Alexander MP, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 751-9.(レベル 4)
4. Ozdemir FN, et al. *Transplant proceedings* 2010 ; 41 : 2808-10.(レベル 4)
5. Bello AK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1619-27.(レベル 4)
6. Targher G, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2166-71.(レベル 4)
7. Arase Y, et al. *Internal Med* 2011 ; 50 : 1081-7.(レベル 4)
8. Ryu S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1798-805.(レベル 4)
9. Axelsson J, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 916-25.(レベル 4)
10. Mirza MA, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011 ; 31 : 219-27.(レベル 4)
11. Lee CC, et al. *Clin Nephrol* 2011 ; 75 : 141-9.(レベル 4)
12. Yu M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 469-77.(レベル 4)
13. Duran-Perez EG, et al. *Metab Syndr Relat Disord* 2011 ; 9 : 483-9.(レベル 4)

## CQ 2

# メタボリックシンドロームを伴う CKD に摂取エネルギー量の制限は推奨されるか？

**推奨グレード C1** メタボリックシンドロームを伴う CKD (閉経前女性と CKD ステージ G4, G5 を除く) では、摂取エネルギー量の制限による体重減少、内臓脂肪組織の減少が腎機能低下の進行を抑制する可能性があり、推奨する。

## 背景

MetS が CKD の危険因子であること、ただし、閉経前女性と CKD ステージ G4, G5 においては明らかでないことが、CQ1 で示された。ここでは、CKD における MetS への治療介入が、腎機能低下の進行を抑制するかについて解析する。

## 解説

### 1. MetS/MetS 関連脂肪肝への治療介入と腎機能予後

MetS に伴う腎障害は、脂肪細胞を介した炎症・血圧やコレステロールの高値、耐糖能障害が複合した結果と考えられる。肥満/内臓脂肪組織の蓄積は

これら複数の原因に共通する増悪因子であることから、実臨床では減量、運動、低エネルギー・低脂肪食がMetS治療の第一選択とされている<sup>1)</sup>。減量と腎保護の関連について2型糖尿病で、結果としてMetSが改善した群で腎機能が保持され、アルブミン尿が減少していることが後ろ向き研究で示されている<sup>2)</sup>。一方、介入による減量単独の効果としては、血圧とアルブミン尿の低下が示されているが<sup>3,4)</sup>、腎機能改善効果については明らかでない<sup>4)</sup>。腎機能の改善が検出されない原因として、検討期間が2年以下のものが多くことがあげられる。肥満/MetSは糸球体に過剰濾過の負荷をかける状況であるため、CKDに合併するMetSへの治療介入により過剰濾過が軽減されると尿アルブミン、尿蛋白は減少する。一方、GFRは短期的に低下する可能性があるが、それは、長期的な腎機能低下の進行の徴候ではないと考えられる。腎機能低下の検討には、より長期間のフォローアップが必要と推測され、今後の検討課題である。

## 2. MetS/MetS 関連脂肪肝への具体的な治療介入方法とその効果

肥満/MetS治療の第一選択となっている食事、運動などの生活改善療法での減量効果は、1年で平均-8%程度である<sup>5)</sup>。一方、Bariatric手術(胃バイパス術、胃縫縮術、空回腸バイパス術)では短期間での確実な減量効果(1年で平均-30%程度)が得られる。Bariatric手術については、アルブミン尿とCRPが減少すること、その減少度は体重の減少度と相関すること、手術前後で、腎機能正常者の血清Cr値は保持され、腎機能低下者では血清Cr値の改善を認めることが示されている<sup>5~8)</sup>。ただし、肥満に伴い糸球体過剰濾過を認める場合、術後に負荷軽減により血清Cr値が上昇するとの報告もある<sup>4)</sup>。Bariatric手術関連の留意点として、対象症例は高度肥満(日本肥満症治療学会のステートメント2010では、減量主体の場合はBMI 35以上、併存症の改善目的ではBMI 32以上が手術適応と規定されている)である点、また、Bariatric手術後の高シュウ酸尿症による腎障害を水分負荷により予防することの重要性が示されていることがあげられる<sup>1)</sup>。以上の報告よ

り、摂取エネルギー制限療法を確実に行えば、安全に腎機能低下の進行を抑制することができると推測されることから、委員会サブグループでは、治療介入の推奨度はエビデンスレベルC1に相当すると結論した。

ただし、一般的なMetS治療と同程度の異化がMetS合併CKDで許容されるか否かについては、CKDステージにより異なる可能性も予想されるが明らかでない点、生活改善療法での確実な摂取エネルギー制限の達成は難しく、効果的な生活改善への介入方法の確立が今後の課題である点、また、減量トレーニング中の心血管病死や、極端な食事によるウェルニッケ脳症に代表されるビタミン欠乏症の報告があり、介入時には注意が必要である点が指摘された。

MetS診断基準の、ウエスト周囲長以外の各項目の治療目標や第一選択薬について明らかでなく、現時点では個別項目のガイドラインに準ずるしかない。参考となる報告として、MetS症例のコレステロール値に関連して、①LDL-Cの治療目標は100 mg/dL以下のほうが、130 mg/dL以下よりeGFRの改善度が高いこと<sup>9)</sup>、②エゼチミブの内服が減量とアルブミン尿の低下に有効であること<sup>10)</sup>、また、血圧に関連して、③ARBに併用する降圧薬としては、サイアザイド系利尿薬とCa拮抗薬は同等の降圧作用とアルブミン尿低下作用を示すが、糖尿病の発症がサイアザイド系利尿薬群で多いこと<sup>11)</sup>が示されている。

## 文献検索

PubmedでCQ1と同条件で行い、さらに、肥満の減量治療について文献3を追加採用した。

## 参考にした二次資料

なし。

## 参考文献

1. Agrawal V, et al. Nat Rev Nephrol 2009; 5: 520-8.(レベル4)
2. Duran-Perez EG, et al. Metab Syndr Relat Disord 2011; 9: 483-9.(レベル4)
3. Bello AK, et al. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1619-27.(レベル4)

4. Afshinnia F, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 1173-83.(レベル 4)
5. Hofso D, et al. Eur J Endocrinol 2010 ; 163 : 735-45.(レベル 3)
6. Agrawal V, et al. Clin Nephrol 2008 ; 70 : 194-202.(レベル 4)
7. Schuster DP, et al. Surg Obes Relat Dis 2011 ; 7 : 459-64.(レベル 4)
8. Agrawal V, et al. Surg Obes Relat Dis 2009 ; 5 : 20-6.(レベル 4)
9. Athyros VG, et al. Curr Med Res Opin 2011 ; 27 : 1659-68.(レベル 2)
10. Yagi S, et al. J Atheroscler Thromb 2010 ; 17 : 173-80.(レベル 4)
11. Martinez-Martin FJ, et al. J Hum Hypertens 2011 ; 25 : 346-53.(レベル 2)

## CQ 3

# CKD におけるメタボリックシンドロームへの治療介入は、生命予後を改善するため推奨されるか？

**推奨グレード C1** ステージ G1～G3b の CKD における肥満・メタボリックシンドロームへの治療介入は、生命予後を改善する可能性があるため推奨する。

- ステージ G4～G5 の CKD において、肥満およびメタボリックシンドローム (内臓脂肪組織の蓄積を含む) と生命予後との関連は明らかではない。

## 背景・目的

本稿では、肥満および MetS の合併が CKD の生命予後に関連する可能性、さらに CKD における MetS に対する治療介入が生命予後を改善する可能性について検討した。

## 解説

CKD では、MetS および内臓脂肪組織蓄積の合併と心血管系死亡には有意な関連が示されていないが、総死亡および CVD 発症リスクとは有意な関連が示されている。ただし、これらの研究の多くは CKD ステージ G1～G3b を主な対象にしており、ステージ G4, G5 を対象として有意な関連を示した研究がほとんどない。つまり、ステージ G4, G5 については、データが少なく関連は明らかではない。

CKD における MetS 治療介入の効果についての研究は、対象被験者数が少なく、介入期間が短い研究が中心であり、ハードエンドポイントでの有効性を示した研究がない。しかしながら、メタ解析において減量後に尿蛋白と収縮期血圧の有意な低下が認められること、肥満者では、大幅な減量による生命予後改善が示されていること、疫学研究では、CKD ス

テージ G1～G3b における MetS および内臓脂肪組織の蓄積と生命予後不良との関連が示唆されていることを勘案し、委員会サブグループは、CKD ステージ G1～G3b では MetS への治療介入による減量、特に内臓脂肪組織の減少は、生命予後を改善する可能性があり、推奨度は C1 に相当すると結論した。なお、CKD ステージ G4～G5 については報告数が少なく、治療介入による生命予後への効果は明らかではない。

### 1. CKD における MetS/内臓脂肪組織蓄積と生命予後の関連

CKD における MetS と生命予後との関連を検討した研究結果については、CKD (ステージ G3a, G3b が大半) を対象としたコホート研究<sup>1)</sup>において、MetS ありの群で、ない群に比べて有意な総死亡リスクおよび CVD 発症リスクの増加を認め、これらのリスクは他の危険因子 (喫煙, CVD 既往, アルコール摂取) で調整後も有意であった。一方、心血管系死亡をエンドポイントとした研究<sup>2)</sup>によると、ステージ G1～G2 の CKD では、MetS ありの群の心血管系死亡ハザード比は、なしの群に比べてわずかに高かったが、ステージ G3a～G5 の非透析 CKD ではむしろ MetS ありの群でリスクが低かった。CVD 発症リスクとの関連を検討した研究では、日本人本態性高血

圧患者を対象とした研究<sup>3)</sup>および外国人一般集団を対象とした研究<sup>4)</sup>において、CKD と MetS の両方を有する場合、CKD 単独の場合に比べて CVD 発症リスクが有意に高いことが示された。

内臓脂肪組織蓄積の指標と生命予後を評価した研究では、ステージ G1～G4 の CKD について、ウエスト周囲長増加が BMI を含む因子で調整後も総死亡リスク増加に関連した<sup>5)</sup>。また、ステージ G3a～G4 の CKD において、ウエストヒップ比高値は心筋梗塞および致死性心疾患発症リスク増加に関連し、副次評価項目であるが、心筋梗塞および致死性心疾患発症に脳卒中発症、総死亡を加えた複合アウトカムについてもリスクが有意に増加した<sup>6)</sup>。

以上の研究より、CKD では、MetS および内臓脂肪組織蓄積の合併と心血管系死亡には有意な関連が示されていないが、総死亡および CVD 発症リスクとは有意な関連が示されていると結論される。ただし、これらの研究の多くは CKD ステージ G1～G3b を主な対象としており<sup>1～3,6)</sup>、ステージ G4、G5 以降を対象として有意な関連を示した研究がほとんどないことを考慮し、本ガイドラインでは、ステージ G1～G3b の CKD において、MetS および内臓脂肪組織の蓄積は生命予後不良と関連する可能性があるが、ステージ G4、G5 については、データが少なく関連は明らかでないとした。

一方、肥満の程度を BMI で評価した研究では、BMI 高値群が、BMI 正常または低値群に比べて総死亡リスク<sup>5,7)</sup>が有意に低いこと、つまり、MetS や内臓脂肪組織の蓄積で評価した場合と逆の関連を示すことが報告されている。腎機能別に BMI と心血管系死亡リスクとの関連を検討した研究<sup>8)</sup>では、健康成人およびステージ G1～G2 の CKD では BMI 25 kg/m<sup>2</sup>を超えるとリスクが上昇する傾向が示されたが、ステージ G3a、G3b の CKD では逆にリスクが低下する傾向が示された。BMI 高値と総死亡および心血管系死亡リスクとの逆相関は血液透析患者でも認められることが知られている<sup>9)</sup>。以上より、肥満の程度を BMI で評価する場合、必ずしも予後とは相関しない点に留意する必要がある。

## 2. CKD における MetS への治療介入と生命予後

一般に、MetS 治療の中心は食事、運動などの生活習慣改善による減量とされているが、ハードエンドポイント(総死亡、心血管系死亡および CVD 発症)をアウトカムとして、生活習慣改善による改善効果を示した研究は、多数の肥満者を対象に長期間介入を行った研究<sup>9,10)</sup>を含めても存在しない。一方、肥満手術による大幅な減量は総死亡リスク、心血管系死亡リスクおよび CVD 発症リスクを有意に低下させることが非ランダム化介入研究によって示されており<sup>11,12)</sup>、生活習慣改善のみでは十分な減量が達成できなかったことが生命予後の改善が示されていない原因の一つと考えられる。

CKD における MetS 治療が生命予後へ与える影響について、ハードエンドポイントを主要アウトカムとして検討した研究は、RCT の post hoc 解析が 2 件検索されるのみであるが<sup>13,14)</sup>、対象となる MetS を有する CKD の被験者数、CVD の発症数が少なく、ハードエンドポイントでの評価が可能な結果は得られていない。生命予後ではないが、サロゲートマーカーを用いて MetS の治療効果を評価した報告に関しては、CKD(大部分がステージ G1～G3b)を対象に減量の効果を検討した研究のメタ解析結果がある<sup>15)</sup>。本研究では、非手術治療(主に食事療法)と手術治療のいずれでも、減量後に尿蛋白と収縮期血圧の有意な低下が示されており、介入前の GFR が正常または低下した場合でも有意な腎機能の低下は認められていない。

### ■ 文献検索

PubMed(キーワード: CKD, chronic kidney disease, kidney failure, renal insufficiency, renal dysfunction, metabolic syndrome, obesity, obese, visceral fat, mortality, survival, cardiovascular, risk)で、2011 年 7 月まで検索した。また期限以降の重要な文献 4、11 採用した。

さらに、MetS の治療効果について、肥満者を対象に減量による生命予後の改善効果を検討した報告を 4 件引用した。

## ■ 参考にした二次資料

- a. 社団法人日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 透析会誌 2011 ; 44 (5) : 337-425.

## ■ 参考文献

1. Ramkumar N, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 356-64.(レベル 4)
2. Martins D, et al. J Nutr Metab 2010 ; Article ID 167162, 8 pages.(レベル 4)
3. Iwashima Y, et al. Am J Hypertens 2010 ; 23 : 290-8.(レベル 4)
4. Agarwal S, et al. Cardiol Res Pract 2012 : doi : 10.1155/2012/806102.(レベル 4)
5. Kramer H, et al. Am J Kidney Dis 2011 ; 58 : 177-85.(レベル 4)
6. Elsayed EF, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 52 : 49-57.(レベル 4)
7. Kwan BC, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007 ; 2 : 992-8.(レベル 4)
8. Obermayr RP, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 2421-8.(レベル 4)
9. Uusitupa M, et al. PLoS One 2009 ; 4 : e5656.(レベル 2)
10. Li G, et al. Lancet 2008 ; 371 : 1783-9.(レベル 2)
11. Sjöström L, et al. JAMA 2012 ; 307 : 56-65.(レベル 3)
12. Sjöström L, et al. N Engl J Med 2007 ; 357 : 741-52.(レベル 3)
13. Johnson DW, et al. Nephrology(Carlton)2007 ; 12 : 391-8.(レベル 4)
14. Athyros VG, et al. Curr Med Res Opin 2011 ; 27 : 1659-68.(レベル 4)
15. Navaneethan SD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1565-74(レベル 4)