

第82回 日本循環器学会学術集会

ランチョンセミナー 44 第7会場 (大阪国際会議場 12F 1202)

共催：シミックホールディングス株式会社、積水メディカル株式会社

心血管腎臓病に克つために



座長：

国立循環器病研究センター
臨床研究部 部長
北風 政史 氏

演者：

横浜市立大学医学部
循環器・腎臓・高血圧内科学
主任教授
田村 功一 氏

「心腎連関」というフレーズが医学用語として定着して久しい。心血管疾患と腎疾患は病態機序レベルで深いつながりがあり、研究と臨床そして教育を一体的に進める必要がある。また治療に際しては、腎疾患をできるだけ早期に把握して介入していくことが心疾患の発症・進展抑制のためにも求められる。本講演では「心血管腎臓病」研究の最新トピックスと、その早期介入を可能にするための新規バイオマーカーについて、横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学主任教授の田村功一氏に総括いただいた。

循環器疾患・腎疾患・高血圧の一体的な臨床・研究・教育体制が必要

医学の研究と臨床は年々専門細分化が進んでいるが、我々の横浜市大では循環器科に加えて腎臓・高血圧内科という広範な領域を一つの教室のもとに運営している。「なぜなのか?」とよく尋ねられるのだが、循環器疾患と高血圧、腎臓病はそれぞれが別個に存在しているのではなく、病態機序のレベルで非常に密接な連関があるからだ。実際にこの三つが併存している患者が少なくなく、包括的な対応が求められることが多い。我々はこの一連の病態を「心血管腎臓病」あるいは「病態連関病」と捉えて研究・臨床・教育を進めている(図1)。そこで我々がふだんのような研究をしているのかを示しながら、心血管腎臓病に対して立ち向かっていくべきかを考えてみたい。

我々の研究の柱は三つに分けられる。一つは血圧変動に関する臨床的研究、二つ目は循環器・腎臓・高血圧内科の連携による先進医療の取り組み、そして三つ目はアンジオテンシンIIタイプ1(AT₁)受容体結合蛋白の基礎的研究だ。

血圧変動が腎機能低下と動脈硬化進展のリスク因子

まず一つ目の柱である血圧に関連し、この領域の最近のトピックと言えば2017年のAHA/ACCで発表された米国の新たな高血圧診断基準だろう。つい最近まで血圧管理を緩める傾向にあったものが、SPRINT試験の結果を受けて突然のように厳格化され、従来prehypertension

とされていた130~139/80~89mmHgもステージ1の高血圧と定義された¹⁾。

しかし、SPRINTにおいてベースライン時にCKDを有していた群のサブグループ解析をみると、厳格降圧群と通常降圧群とで主要評価項目である心血管イベントと腎イベントのいずれも有意差がない。ところが全死亡に関しては厳格降圧群で有意に抑制されていた²⁾。この点が重視された結果、前述の診断基準改訂につながったのであろう。しかしCKD患者の予後には人種差があり、日本人では死亡よりも末期腎不全リスクの方が高いとの報告がある^{3~6)}。また最近では日本人のネフロン数は欧米人の3分の2ほどしかなく、生来的に腎臓が弱い可能性も指摘されている⁷⁾。よって海外のエビデンスの解釈は慎重であらねばならず、わが国発のエビデンスが求められる。

そこで我々がいま注目しているのが先ほど述べた血圧変動だ。既報ではCKDのステージ進行とともに血圧変動パターンがnon-dipper、riserを呈する患者が増え⁸⁾、それに伴い心血管疾患発症リスクが有意に増加することが示されている⁹⁾、我々は血圧変動へ介入することによる臓器障害への影響を検討している。現在までに、診察室血圧の低下幅よりもABPMで把握した夜間睡眠時血圧のそれの方が、腎障害のマーカーであるアルブミン尿の改善とより強く相関することを明らかにしている¹⁰⁾。また病態連関の視点から動脈硬化にも目を向けbaPWVとの相関も検討したが、同様の結果が得られている。

正脂血症のASO患者にもLDLアフェレーシスが有効

研究の二つ目の柱は、血清脂質正常のASO発症透析患者に対するLDLアフェレーシスだ。先進医療Bとして厚労省から認可され全国唯一の施設として行っており、循環器科と腎臓内科を一体化した我々の教室の特色を生かした取り組みと言える。

これまでの成果として、治療抵抗性ASO患者の歩行可能距離がLDLアフェレーシスによって有意に改善すること^{11, 12)}、eNOS活性化が歩行可能距離やABIの改善と有意に相関すること^{13, 14)}などを報告してきた。LDLアフェレーシスの効果は単にLDL-Cを低下させるだけでなく、酸化ストレスや炎症系、凝固系を抑制するなどの経路を介して内皮機能を向上させ、その結果ASOの症状改善に結び付くと考えている。

長寿遺伝子Sirtuin 1との関連からも注目されるATRAP

三つ目の柱の基礎的研究ではAT₁の下流に位置する情報伝達系の研究を進めている。主要なターゲットは我々がエートラップ(ATRAP: angiotensin II receptor associated protein)と呼ぶ、AT₁受容体C末端に特異的に結合する蛋白質だ。

ATRAPは、AT₁受容体が刺激を受け細胞内にinternalization(内在化)する過程を促進することで受容体機能を選択的に阻害すると考えられている。まだ研究途上ではあるが、現在までにわかったポイントを述べてみたい。

ATRAPは腎尿細管上皮に多く発現しており、腎機能低下や寿命とも関連を認める

ATRAPを高発現させたトランスジェニックマウスも通常飼育下では、野生型マウスと血圧や心機能・形態に何ら変わりない。ところが心肥大刺激

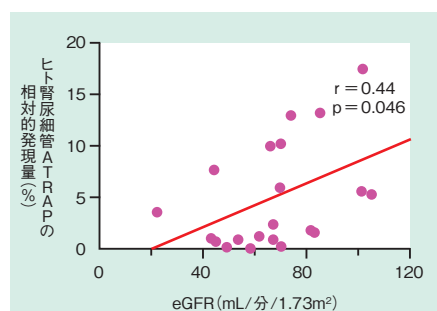
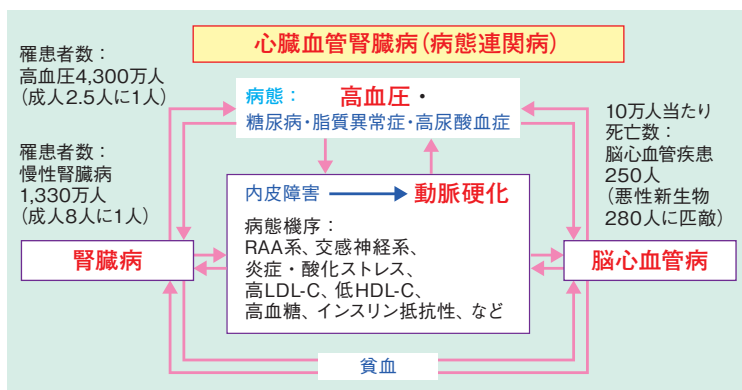


図2 ヒト腎尿細管のATRAP発現と腎機能の相関

[Am J Physiol Renal Physiol 299 : 720-731, 2010]

を加えて飼育すると、野生型マウスではp38-MAPKが活性化し心肥大が進行する一方、ATRAP高発現マウスはその変化を認めない¹⁵⁻¹⁷⁾。つまり、病的刺激が存在する時にATRAPは臓器保護的に働く可能性がある。

このATRAPの発現は2型糖尿病モデルマウスでは有意に低下しており、ヒトにおいても糖尿病やMet-Sで発現が低下している¹⁸⁾。そしてヒト生体内でのATRAPの組織分布をみると、脂肪組織や心血管系、筋肉などにもみられるが、最も多く発現しているのは腎尿細管、ことに上皮細胞であることがわかった¹⁹⁾。またヒトにおいて腎尿細管のATRAPの発現はeGFRが低いほど減少することも示され(図2)、腎機能の低下に伴ってATRAPの機能も低下してくると考えられる。

この他、ATRAPをノックアウトした5/6腎摘マウスでは、野生型マウスに比べて血圧が有意に上昇しナトリウム再吸収チャネルの発現が増加することを報告しており²⁰⁾、腎組織の線維化が亢進することも確認した。またこれらの違いの背景として長寿遺伝子と呼ばれるSirtuin1の腎臓における発現がATRAPノックアウトマウスで低下していることも見出している。

我々の検討ではATRAPノックアウトマウスは寿命が18.4%短縮しており、これをヒトに当てはめると15~17年に相当する。最近『NHKスペシャル』で「腎臓が寿命を決める」と放送され話題になったが、仮にそうだとすると腎尿細管でのATRAPの発現もそれに関与しているのかもしれない。

腎機能低下に早期介入して 心血管腎臓病を抑制する

冒頭に述べたように、心血管病と腎臓病はともに生活習慣を起点として密接に関連しながら進行する。その過程において腎臓から出る初期のシグナルとしてアルブミン尿があり、古くからマーカーとして使われている。しかし本日の話題はそのアルブミンよりさらに早期のマーカーであるL型脂肪酸結合蛋白「L-FABP」である。

L-FABPはアルブミン尿よりも早く腎機能低下を捉えることが可能

L-FABPは近位尿細管上皮細胞に存在している蛋白質で、腎尿細管に虚血や酸化ストレスが加わると発現が増強する。この点は腎臓の構造上の変化が生じバリア機能が破綻した結果として出てくるアルブミン尿との違いである。具体的なデータをいくつか紹介する。

図3は同程度のアルブミン尿を呈している糖尿病性腎症と微小変換型ネフローゼ症候群を比較した結果だ。前者の予後は不良となりやすい一方、後者は急性期を過ぎれば後遺症なく寛解することが多いが、実際に組織障害スコアを比較すると前者が後者より有意に高い。そしてL-FABPも前者が有意に高値であり、尿中アルブミンの多寡では判断できない腎障害をL-FABPで判別可能であることがわかる。

さらにL-FABPを用いることで腎機能正常の時点から予後を予測できることも明らかになっている。図4は尿アルブミン陰性の1型糖尿病患者をL-FABPで

四分位に分け経過を追った結果だ。ベースライン時のL-FABPが高い群ほど腎症の新規発症リスクが高いことがわかる。

AKIの早期診断や発症リスク、重症度判定にもL-FABPが有用

CKDのみならず急性腎障害(AKI)の予測にもL-FABPが有用との報告が多い。例えば、心血管手術を受けた患者の腎機能マーカーを複数同時測定し経時的に比較してみると、L-FABPはNGALやNAGなどに比較し、術直後の早期から有意に上昇することが報告されている²¹⁾。また造影剤腎症によりAKIを来した群は造影剤投与後にL-FABPが上昇するのみならず、投与前の時点で既にAKI非発症群より有意にL-FABPが高いとの報告もみられる²²⁾。

さらにAKIの予後についても、ICU入室後14日間の死亡率との関連を複数のマーカーで検討したところ、L-FABPのROC曲線下面積は最も高値であったことが報告されている(図5)。

脳心血管疾患の発症リスクもL-FABPで評価できる

心血管腎臓病の観点からは腎機能との関連にとどまらず、脳心血管疾患との関連にも着目したい。

2型糖尿病患者をL-FABPで三分位に分け、透析導入+心血管イベントを複合エンドポイントとして追跡した結果からは、やはりL-FABPが高い群ほどイベント発生率も有意に高いことが示されている²³⁾。さらに同様の結果は糖尿病の有無に関わらず認められており²⁴⁾、L-FABPが腎障害の原因疾患によらず

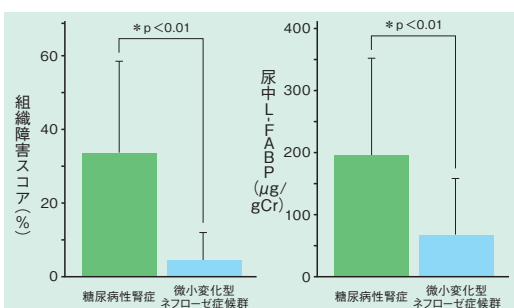


図3 糖尿病性腎症と微小変換型ネフローゼ症候群での組織障害スコアと尿中L-FABPの比較

(聖マリアンナ医科大学雑誌 33 : 301-309, 2005)

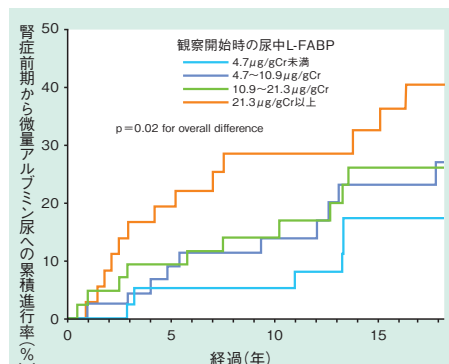


図4 尿中L-FABPと糖尿病性腎症の進行の関連 (Diabetes Care 33 : 1320-1324, 2010)

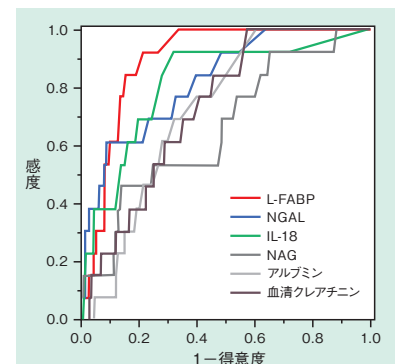


図5 各種マーカーのAKI重症化予測能 ICU入室時の検査値と14日間の死亡率のROC解析

(Crit Care Med 39 : 2464-2469, 2011)

に広く心血管腎臓病のリスクを把握可能であることがわかる。

ガイドライン上のL-FABPの位置づけと保険適用

以上のエビデンスにより、L-FABPは既に各種疾患ガイドラインに取り上げら

れている。CKDにおいては有望なマーカーとして解説されており(表1)、AKIにおいては推奨レベルとエビデンスレベルも示されている(表2)。

もちろん保険適応もあり先生方にすぐにお使いいただける状況だ。具体的に、

CKDを念頭におく場合は腎機能が低下する前の早期診断やリスク評価に適用され、薬剤性腎障害や敗血症、多臓器不全などでAKIを疑う場合にも適用される(表3)。

このL-FABPのような心血管腎臓病を早期かつ鋭敏に捉える新規マーカーや、前述のATRAPなどの新規分子標的候補の研究を推進することで得られる新たな知見が、今後より臨床に役立つていくことを期待しているところである。

表1 CKD診療ガイドラインにおけるL-FABP

1. CKDの診断と意義



CKDのフォローアップに有用な尿中バイオマーカーは何か?

CKDの予後の指標として、尿蛋白および尿中アルブミンのフォローアップを推奨する。その他の尿中バイオマーカーとしては、 α 1ミクログロブリン、 β 2ミクログロブリン、L-FABPが有望である可能性がある。

[エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京医学社, 2013]

表2 AKI診療ガイドラインにおけるL-FABP

5章



AKIの早期診断として尿中バイオマーカーを用いるべきか?

推奨

尿中NGAL、L-FABPはAKIの早期診断に有用な可能性があり測定することを提案する。尿中シスタチンCの有用性は限定的で明確な推奨はできない。

尿中NGAL、尿中L-FABP：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **B**

尿中シスタチンC：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **C**

[AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016. 東京医学社, 2016]

表3 L-FABP診断薬の保険適用条件(中医協答申)

【測定内容】	尿中のL-FABPの測定(尿細管機能障害を伴う腎疾患の診断の補助)
【主な対象】	① eGFR \geq 60の、断続的に治療を受けている糖尿病患者、糸球体腎炎などの慢性腎臓病が疑われる患者 ② 急性腎障害が確立されていない、薬剤性腎障害、敗血症または多臓器不全等の患者
【有用性】	① 腎機能が低下する以前の糖尿病患者に対して、本検査を行うことにより糖尿病性腎症の病期進行リスクを判別し、また治療効果の判定にも使用できる可能性がある。 ② 急性腎障害が確立されていない、敗血症または多臓器不全等の患者対し、治療転帰を含めた重症化リスクを判別することで、血液浄化療法などの適応判断に利用可能性がある。

[中医協(総-3)23.7.27]

Discussion

座長(北風氏) 血清脂質が正常な方にLDLアフェレーシスをする、LDL-Cはどのくらい下がるのでしょうか?

田村氏 例えば90mg/dLぐらいであれば50mg/dL程度に下がります。その値は次に施行する時には前値近くに戻っているのですが、酸化や炎症のマーカーは低値傾向が維持されています。それがeNOSの活性化につながりASOに対して効果を発揮するのではないかと考えています。

北風氏 PCSK9阻害薬はいかがでしょうか?

田村氏 私どもPCSK9阻害薬での検討はしていないのですが最近、同薬でASOの症状が改善する可能性も指摘されていますが、結果の再現性や機序等について今後の検討が必要であると考えます。

北風氏 L-FABPは心疾患のマーカーとしても使えるのでしょうか?

田村氏 これまでに、末期腎不全だけでなく心血管イベントとも関連があると複数報告されてきていますので使えるのではないかと思います。L-FABPが心腎連関のマーカーとなるというのは、今までのエビデンスが示唆しているところです。

北風氏 心不全などでどのように変化しているのか興味があります。

文献

- 1) Ann Intern Med 168 : 351-358, 2018
- 2) J Am Soc Nephrol 28 : 2812-2823, 2017
- 3) JAMA. 285 : 2719-2728, 2001
- 4) Am J Kidney Dis 63 : 236-243, 2014
- 5) Kidney Int 90 : 1109-1114, 2016
- 6) Kidney Int 91 : 227-234, 2017
- 7) JCI Insight. 2017 Oct 5. [Epub ahead of print]
- 8) Nat Rev Nephrol 9 : 358-368, 2013
- 9) Arch Intern Med 171 : 1090-1098, 2011
- 10) Clin Exp Hypertens 38 : 744-750, 2016
- 11) 循環器内科 80 : 270-274, 2016
- 12) 日内会誌 105 : 802-810, 2016
- 13) Arterioscler Thromb Vasc Biol 30 : 1058-1065, 2010
- 14) Ther Apher Dial 17 : 185-192, 2013
- 15) FEBS Letters 579 : 1579-1586, 2005
- 16) Hypertension 50 : 926-932, 2007
- 17) Hypertension May 55 : 1157-1164, 2010
- 18) J Am Heart Assoc : e000312 August 12, 2013
- 19) Curr Med Chem 22 : 3210-3216, 2015
- 20) Kidney Int 91 : 1115-1125, 2017
- 21) Circ J 76 : 213-220, 2012
- 22) Am J Kidney Dis 47 : 439-444, 2006
- 23) Diabetes Care 36 : 1248-1253, 2013
- 24) Clin Exp Nephrol 20 : 195-203, 2016

製造販売元

シミツクホールディングス株式会社

L-FABP事業部 〒105-0023 東京都港区芝浦1-1-1 浜松町ビルディング
TEL:03-6779-8017
URL:http://www.fabp.jp E-mail:l-fabp@cmic.co.jp

取扱店