

7

特集 心腎連関から考える2型糖尿病の治療戦略～SGLT2阻害薬を中心に～

エネルギー代謝から
考える心腎連関

久米真司

滋賀医科大学 糖尿病内分泌・腎臓内科

慢性腎臓病患者では心不全の治療がうまくいかない。一方、慢性心不全患者では頻りに慢性腎臓病が併発する。日常診療では、このような症例をよく経験する。そして、糖尿病患者数の増加や高齢化に伴いこのような感覚は増す一方で、明らかに心臓と腎臓にはなんらかのつながりを感じる。いわゆる「心腎連関」である。それは神経的なつながりかもしれないし、なんらかの液性因子による連関かもしれないが、いまだその全貌は明らかでない。近年、SGLT2阻害薬が登場した。この薬剤は今、心不全そして慢性腎臓病に対する大きな予後改善効果を示しており、SGLT2阻害薬の心保護・腎保護機構の解明は、「心腎連関」という心臓と腎臓をつなぐ糸を可視化する機会を与えてくれるかもしれない。そこで本稿では、SGLT2阻害薬の臓器保護効果の分子機序解明からみえてきた心腎連関のメカニズムを、両臓器のエネルギー代謝の側面から概説する。

SGLT2阻害薬の心腎保護

SGLT2阻害薬は尿糖排泄を増加させ、血糖値を低下させる薬剤として臨床応用された。しかし、多くの大規模臨床研究から、この薬剤は単なる血糖降下薬ではなく、心不全予後の改善、腎臓病予後の改善をもたらす臓器保護薬としての可能性が示されつつある¹⁻⁴⁾。これまでの糖尿病治療薬のなかで、これほどまでに、心臓と腎臓の予後を同時に改善させた薬剤はなく、この薬剤の効果に対する分子機序の解明は、心腎連関の病態解明につながるのではないかと期待される。

左心機能の低下は腎血流の減弱を招き、右心機能の低下は腎静脈圧の上昇、そして腎うっ血を招き、腎臓病を進展させると考えられている。一方、腎機能低下患者では、塩分排泄能が著しく低下し、体液貯留、血圧上昇を招き、心負荷を増大させ、心不全の悪化を招く。このよ

うに両臓器の障害に起因した血行動態の異常は、さらなる臓器障害を招き、この悪循環が患者の生命予後の悪化をもたらす。よって、心腎連関の病態解明、治療戦略の確立は患者の生命予後改善に不可欠であり、高齢化を背景として、この重要性が増しているように感じる。

肥満は心不全や腎臓病の予後を悪化させるが、この20年間で多く使用されてきたレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬は、いずれの病態にも有効とされ多く使用されてきた。一方近年、我が国は高齢化が進み、肥満を伴わない動脈硬化症例、腎機能低下症例、心不全症例が増加している印象を受ける。その場合、RAS阻害薬は心不全に有効である可能性があるものの、腎硬化症のように蛋白尿を伴わずに腎機能が落ちていくような病態に対しては、RAS阻害薬が、より腎血流を低下させ腎予後を悪化させている印象も受ける。社会が肥満社会から高齢化社会に移行するなか、RAS阻害薬や利尿薬などを用いた、血行動態の改善による心腎連関治療には功と罪が存在するようにも思える。そのようななか、

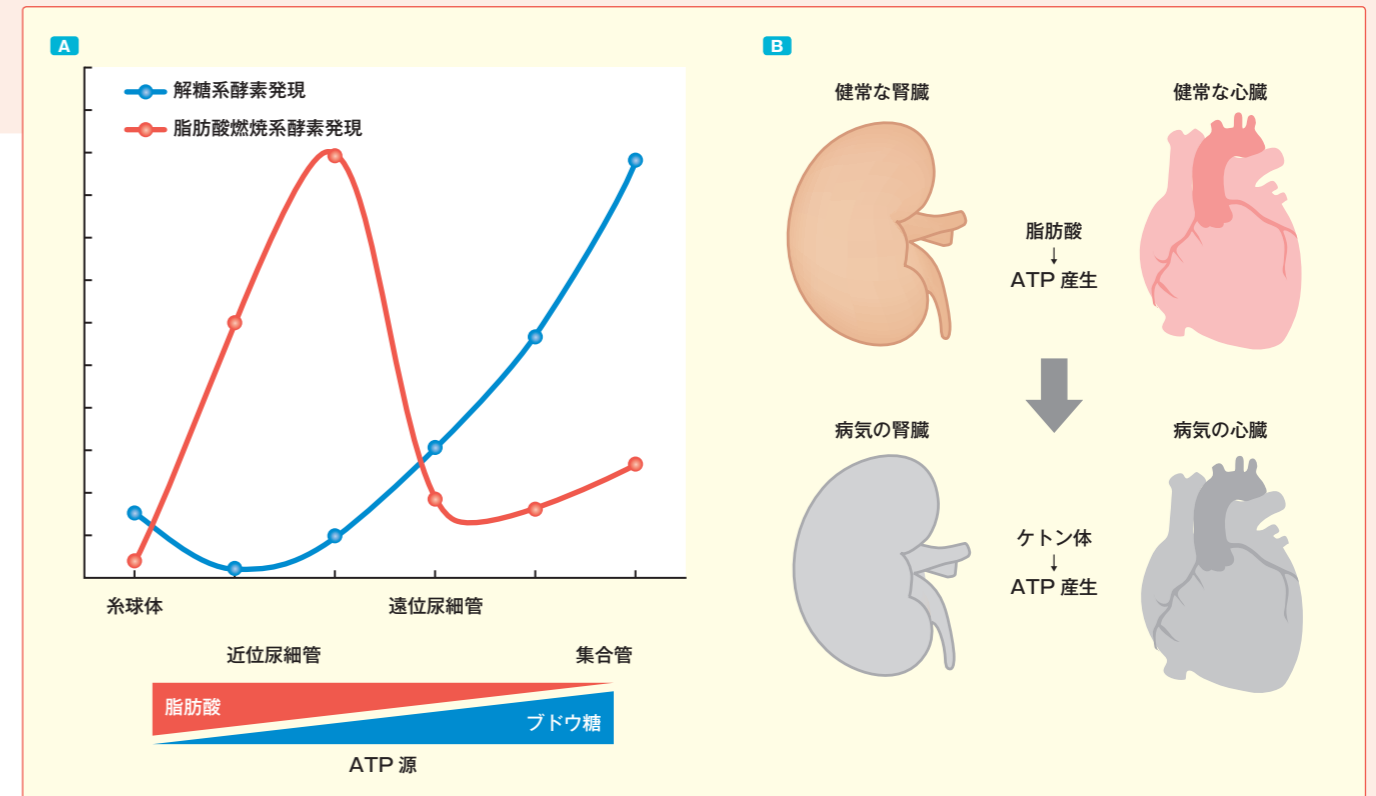


図1 心臓と腎臓におけるエネルギー代謝の特徴

A) 腎臓のネフロンセグメントごとの解糖系・脂肪酸燃焼系酵素の発現分布。腎障害の進展に大きく寄与する近位尿細管細胞では、ATP産生を脂肪酸燃焼に依存している(文献6改変)。
B) 健全な腎臓と心臓、障害された腎臓と心臓におけるエネルギー代謝の変化。通常、腎臓(近位尿細管細胞)ならびに心筋は脂肪酸を利用してATP産生を行うが、障害時にはケトン体利用が亢進するようになる。

SGLT2阻害薬は高齢者を含め、患者背景によらず、心不全、腎臓病の予後を共通して改善する薬剤として、今後大いに期待される。本稿では、このSGLT2阻害薬による心保護・腎保護に共通した分子機序からみえる心腎連関のメカニズムに関して、心筋そして腎尿細管細胞のエネルギー代謝に着目して概説する。

心筋と腎尿細管細胞の
エネルギー代謝の類似性

我々の体を構成するあらゆる細胞はATPを産生し、その機能と生命を維持している。そして、哺乳類においては、ブドウ糖、脂肪酸、ケトン体が主なATP産生源として利用される。一般的に、多くの細胞は、食後はブドウ糖を使用し、絶食時には脂肪細胞に蓄えられていた脂肪酸、そして肝臓において脂肪酸から作られたケトン体を利用してATPを作るが、なかには、脂肪酸を主に

利用する臓器、脂肪酸が利用できない細胞など、ATP産生源にも細胞特異性が存在している。

最近、心臓のエネルギー代謝に関する興味深い知見がScience誌に報告されたので紹介したい⁵⁾。心不全の有無にかかわらず110人の患者を対象に、動脈と冠状静脈から採取した血液のメタボロミクスを用いて、心臓のエネルギー消費に関する包括的なマッピングが行われた結果、心臓は主に脂肪酸を消費し、意外にもグルコースはほとんど消費しないという結果が得られている⁵⁾。さらに興味深いことに、障害された心臓ではケトン体の消費量が多くなることも示されている。このように、正常の心臓と心不全の心臓では、ATP源に変化が現れ、脂肪酸利用からケトン体利用にシフトすることが示されている⁵⁾。

さて、腎臓のエネルギー代謝はネフロンセグメントによって大きく異なることが過去の生理学的な検討から明らかとなっており、教科書にも記載されている(図1-A)⁶⁾。そこには、糸球体に続く近位尿細管細胞には解糖系があまり存在しておらず、同部位でのATP産生は脂肪酸に