

11

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～

腸内細菌叢と心腎連関

菊地晃一^{1, 2)}, 阿部高明^{1, 3)}

1) 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科

2) 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

3) 東北大学大学院 医工学研究科 分子病態医工学分野/医学系研究科 病態液性制御学分野

近年、心腎連関の病態を修飾する因子の1つとして腸内細菌が注目されている。腎機能の低下に伴って蓄積する代表的尿毒素であるインドキシル硫酸、パラクレシル硫酸、TMAOはいずれも食事成分を原料にして腸内細菌代謝によって産生される。これらの尿毒素の血中濃度が高いと腎障害を惹起し腎機能のさらなる低下を招くだけでなく、心血管イベント発生率や総死亡率を高めることが報告されている。現在、腎臓病だけでなく心血管疾患の治療選択肢の1つとして、プレバイオティクスやプロバイオティクスといった腸内環境を整え尿毒素を低減させる方法の可能性が模索されている。

はじめに

心臓と腎臓の機能は相互に密接に関係しており、どちらか一方に急性あるいは慢性の障害が起きると、もう一方の臓器にも機能の障害が及び悪循環に陥るといふ心腎連関が知られている。さまざまな腎臓病のなかでも慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は、いまや本邦の8人に1人が罹患する国民病である¹⁾。CKDは糖尿病、高血圧、慢性糸球体腎炎などを原疾患として慢性の経過で徐々に腎機能が低下する進行性の病態である。最終的には永続的な腎代替療法を必要とする末期腎不全 (end stage renal disease; ESRD) に至るだけでなく、心不全や急性心筋梗塞などの心血管イベントの発生率も高める。疫学的にもCKDは心血管疾患の独立した危険因子であることが知られている。他方では心機能の低下は腎機能障害の発症や増悪因子でもあり心血管疾患患者

ではCKDの合併率が高い。このような心腎連関が生じる機序としては心臓と腎臓が体液量調節や循環動態に密接に関係していることや、レニン・アンジオテンシン系をはじめとしたさまざまな経路が関与していることが知られているが、近年では腸内細菌叢が腎機能障害の進行、さらには心血管イベントへ関与することも明らかになっており、心腎連関に腸管を加えた心-腎-腸の臓器連関が着目されている (図1)。

腸内細菌叢

ヒトの腸管内には約100兆個の腸内細菌が常在し腸内細菌叢を形成している。腸内細菌は健常時には宿主のヒトにとって栄養面や免疫制御をはじめ種々の有益な機能を果たしている。したがってなんらかの原因でひとたび健常な腸内細菌叢のバランスが破綻するとさ

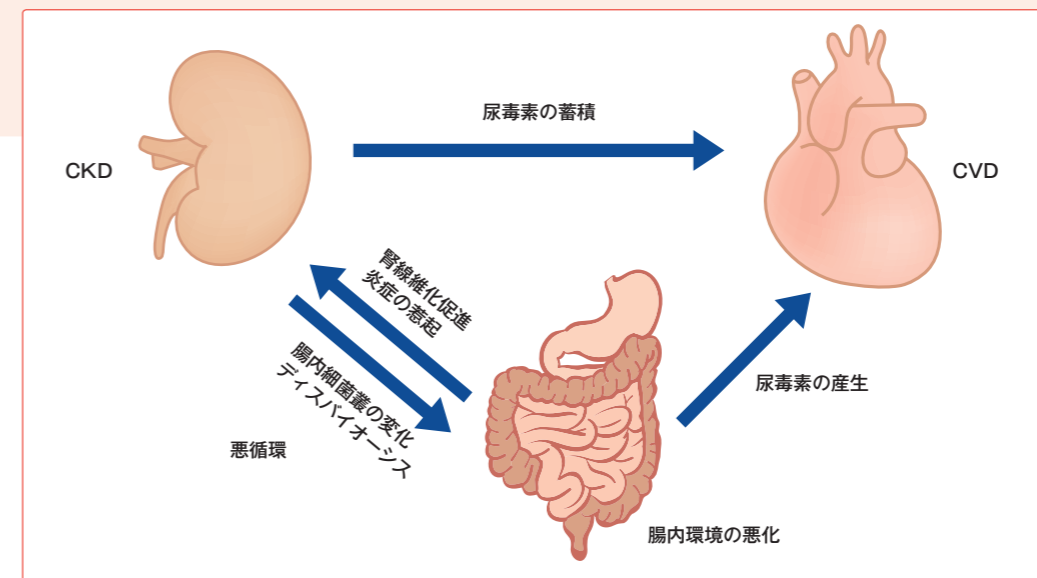


図1 心-腎-腸連関

まざまな疾患を引き起こし、その病態を修飾しうる。近年の次世代シーケンサーを用いた菌叢解析や代謝物の網羅的メタボロミクスなど解析技術の飛躍的向上に伴い腸内細菌に関する研究は目覚ましく進歩しており、腸疾患以外にも全身の病態との関与が続々と報告されている。疾患に関連するような宿主生体にとって好ましくない腸内細菌叢の状態を「ディスバイオーシス (dysbiosis)」と呼ぶ。CKD患者においても腸内細菌叢が変容しディスバイオーシスが生じていることが患者検体や腎不全動物モデルの糞便、腸管内容物を用いた検討から報告されてきた²⁾。具体的にはCKDにおける腸内細菌叢では *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Bifidobacteria* など一般的にいわれる善玉菌と呼ばれる菌種の割合が減少しているという報告が多く、一方でCKDの腸内細菌叢で増加する菌種としては腎不全患者サンプルの検討から *Brachybacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae* などが報告されている³⁾。

尿毒素と腸内細菌

心-腎-腸の臓器連関を結ぶキーワードの1つが尿毒素である。腎臓は生体内で生じたさまざまな老廃物を尿中へ排泄し生体の恒常性を維持している。しかしCKD

に代表されるように慢性的に腎機能が低下した病態では、本来尿中へ排泄されるべき種々の代謝物が血中や生体内に蓄積するようになる。このようにCKD患者で血中に蓄積する物質を総称して「腎不全物質」と呼び⁴⁾、そのなかでも生体に毒性を発揮する物質をとくに「尿毒素 (uremic toxin)」と称する。尿毒素の蓄積は腎機能をさらに悪化させるため、腎機能低下→尿毒素の蓄積→さらに腎機能低下という悪循環に陥る⁵⁾。さらに尿毒素の蓄積は腎障害のみならず腎不全時に出現する全身の諸症状にも関与しており、心血管合併症にも密接に関係している⁶⁾。

現在、尿毒素として100種以上の代謝物が報告されており⁴⁾、そのなかでも代表的尿毒素としてインドキシル硫酸、パラクレシル硫酸、トリメチルアミン-N-オキシド (TMAO) が挙げられる。これら3つの尿毒素はいずれも腸内細菌叢の代謝を介して生体内で産生される代謝物であり、かつCKD患者の腎予後のみならず心血管合併症の発生率や総死亡率への関与など患者の生命予後にも密接に関連することが報告されており、心-腎-腸の臓器連関を考えるうえで重要な代謝物である。

食事に含まれるトリプトファン、チロシン、カルニチンやコリンが小腸で体内に吸収されきれずに大腸まで到達すると腸内細菌が有する代謝酵素の働きにより、それぞれインドール、パラクレゾール、トリメチルアミンに変化する。その後、これらが腸管から生体に吸収され