

# 1

特集 糖尿病患者の心・腎・肝を診る11のポイント

## 糖尿病における心・腎・肝連関

宮地康高<sup>1)</sup>，小川佳宏<sup>2)</sup>

1)九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 助教  
2)九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学 教授

糖尿病発症早期の血糖降下治療は、その後の心血管リスクを低下させる。一方で、罹病期間の長い糖尿病患者に対しての強力な血糖降下治療は、むしろ死亡率を上昇させるおそれがある。GLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬の臨床試験を受けて米国および欧州の糖尿病ガイドラインが改訂されるなかで、心血管イベントや腎症の予防と進展抑制を意識した診療がますます重要になっている。このような臨床現場での変化に合わせて、糖尿病治療法をカロリーの流れと臓器連関に着目して把握する試みがなされている。とくにSGLT2阻害薬による肝臓の代謝変化に注目することで、心腎連関のみならず肝腎連関や心肝連関の重要性が明らかになりつつある。心・腎・肝連関の解明は、新たな治療法の開発につながる可能性がある。

### はじめに

栄養状態や環境の変化に対して、臓器が協調して対応することにより個体の恒常性が維持されている。各臓器は、液性因子や神経系を介したネットワークを形成しているが、臓器間の相互作用が破綻すると2型糖尿病や動脈硬化性疾患の発症につながる。

ある臓器に大きな障害が起こると他の臓器にまで影響が生じることが、以前から心腎症候群、肝腎症候群として知られ、治療法の確立が臨床上の課題となっていた。

これらの症候群は、心不全や肝硬変といった臓器機能が非常に低下したときに観察されるが、臓器間の相互作用は空腹や摂食などの生理的条件下や過栄養や肥満などの病態生理的条件下でも確認されている。

臓器連関は、生理的あるいは病態生理的条件下の臓器

間相互作用による恒常性維持機構に着目することで、病態の解明だけでなく治療法の開発を目指す研究分野である(図1)。

本稿は前半で心臓と腎臓と肝臓の相互作用を生理学と病態生理学的視点から紹介して、後半で2型糖尿病と心・腎・肝連関を、主にSGLT2阻害薬の臨床および基礎研究から得られた知見をもとに概説する。

### 心・腎・肝連関の生理学と病態生理学

#### 心腎連関(図2)

心臓と腎臓は、循環血液量と血圧の維持に中心的な役割を担っている。心不全患者では、しばしば腎不全を合併することが2000年ごろから注目され、心腎症候群と呼ばれるようになった。腎不全や慢性腎臓病(CKD)は、

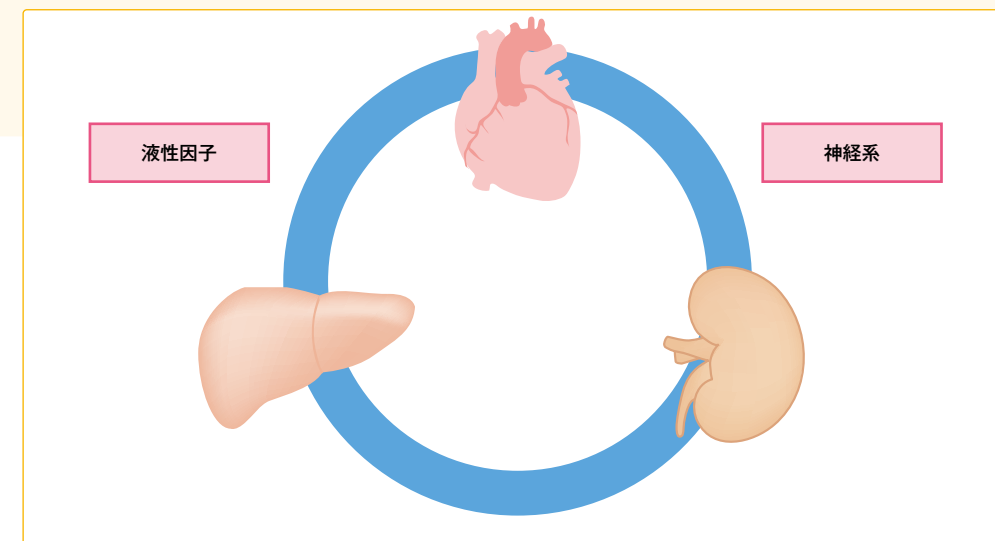


図1 心・腎・肝連関  
心臓、腎臓、肝臓は、ホルモンをはじめとする液性因子や交感神経系に代表される神経系を介して恒常性を維持している。

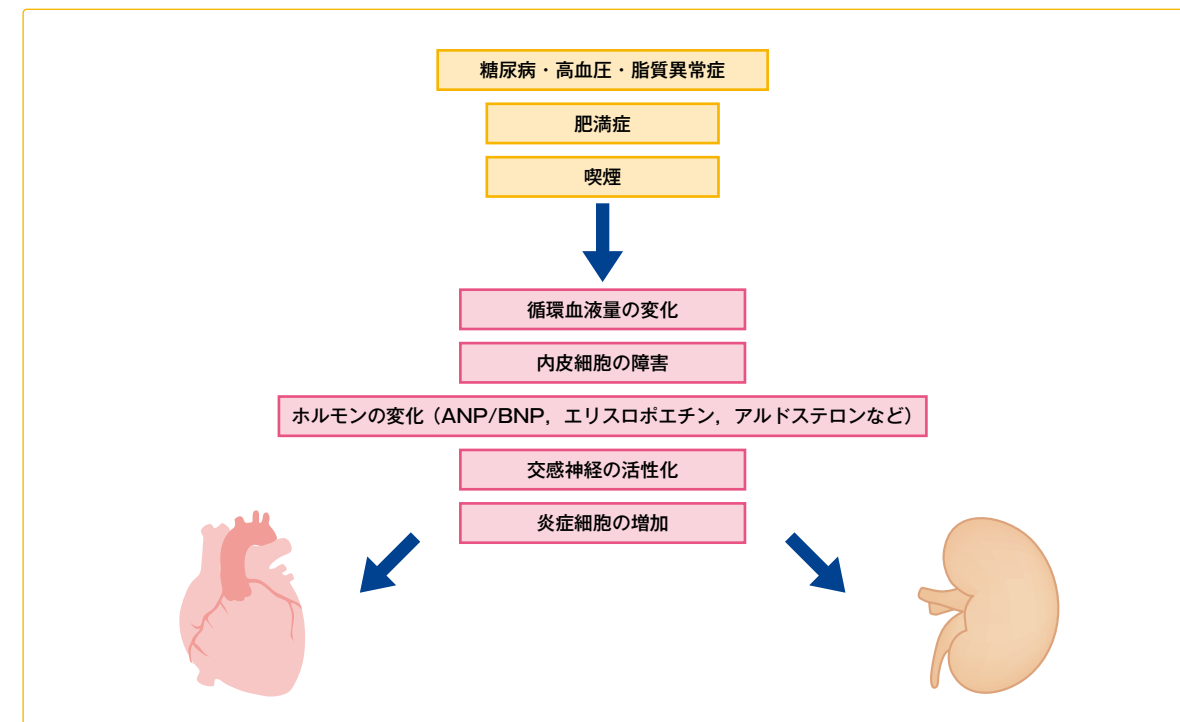


図2 心腎連関  
糖尿病・高血圧・脂質異常症・肥満症・喫煙が血管内皮障害、動脈硬化の増悪因子であることがわかり、従来から各リスク因子への介入(薬物療法、減塩、減量、禁煙)が行われている。

冠動脈疾患、心不全、不整脈のリスク因子であることも知られるようになり、このような心臓と腎臓の密接な関係(心腎連関)については数多くの知見が得られている。

たとえば、心臓から分泌されるナトリウム利尿ペプチドである ANP/BNP は腎臓に作用して利尿を促す。貧血は心不全の予後と関連するが、腎臓から分泌されるエリスロポエチンは、赤血球産生を促して心筋細胞への酸素供給と循環血液量の保持に関与する。さらに、腎臓は尿細管での

ナトリウムとカリウムの再吸収を通して、電解質を血中で一定に保つことにより、血圧や洞調律を維持する。

近年、治療抵抗性高血圧の新たな治療法として、腎デナベーション(交感神経除神経術)が注目されている。腎交感神経の活性化は、①尿細管でのナトリウムと水の再吸収の増加、②腎血流量および糸球体ろ過量の低下、③傍糸球体装置からのレニンの放出(RAA系の活性化)を引き起こす<sup>1)</sup>。したがって、腎交感神経の活動は、腎