

慢性腎臓病と非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD

CKD and nonalcoholic fatty liver disease [Am J Kidney Dis. 2014 Oct;64\(4\):638-52.](#)

NAFLD と慢性腎臓病をつなぐメカニズム

NAFLD と慢性腎臓病(CKD)を結びつける機序は完全には解明されていない。この2つの病態を結びつける経路を解明されると、新たな治療戦略につながり、腎機能低下を遅らせることが可能になる。NAFLD と CKD はいずれも腹部肥満やインスリン抵抗性と密接に関係するため、NAFLD のどの因子が特に腎疾患リスクを増大させるのかを見極めることは難しい。

NAFLD が CKD の一つの徴候なのか、それとも感受性を高める要因なのか、今日まで判然としなかった。まだ多くの研究が必要ではあるが、疫学的、実験的データからは、**NAFLD は単に腎疾患の徴候ではなく、感受性（媒介）因子である、**と考えられる。NAFLD と CKD は、強さ、一貫性、特異性、時間性、生物学的尤度のある関連性を有しており、因果関係の基準の多くを満たす。肝臓は、ブドウ糖と脂質代謝を制御する中心であり、多くの血中凝固因子や炎症性因子を生成する主要臓器である。その多くが血管や腎臓の疾患の発症に関与している。

NAFLD と CKD とを結びつける機序として、図2のように、肥大して炎症を起こした内臓脂肪組織が想定されている。肝臓と肥大・炎症を起こした脂肪組織との間には病原性の相互関係が存在する。肥大した脂肪組織は遊離脂肪酸を放出し、炎症性サイトカインの分泌が亢進する。その結果、**内臓脂肪組織の炎症**が生じるが、これは全身の**インスリン抵抗性**につながる最初のプロセスの一つである。インスリン抵抗性によって遊離脂肪酸の肝臓への取り込みが増加する。肝臓はこの内臓脂肪組織の異常の影響を受ける一方、病原性メディエーターを産生して、腎臓と血管の損傷をさらに増幅する。従って、インスリン抵抗性は **NAFLD と合併症を発症する重要な原因**である可能性がある。インスリン抵抗性は **CKD の感受性因子**でもあり、腎障害の発症に重要な役割を果たす。このように**インスリン抵抗性が NAFLD と CKD の共通する発症機序**である可能性が示唆されている。

これらの炎症過程は、細胞内の転写・シグナル伝達の2つの主要経路である、**NF- κ B 経路**と **C-Jun-N 末端キナーゼ (JNK) 経路**に収

束する。動物実験では、脂肪組織の JNK-1 経路が活性化すると、肝臓のインスリン抵抗性が増悪する。

NAFLD の肝臓において NF- κ B 経路が活性化すると、いくつかの炎症誘発性遺伝子の転写が亢進して、全身の慢性炎症を増幅する。したがって、**肝細胞の障害**と脂肪組織由来の因子が媒介する**肝臓のサイトカイン発現の増加**が、**腎疾患の進行**に影響する可能性が高い。

NAFLD、特にその壊死炎症形態である NASH は、全身と肝臓のインスリン抵抗性を悪化させ、アテローム形成性脂質異常症を引き起こし、炎症誘発、凝固促進、酸化障害、線維化促進の因子を無数に放出する（図 2）。さらに、NASH において、高血圧の発生に關与する主要成分である、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（すなわちアンジオテンシノーゲン）の放出も増加する。腎臓や血管の損傷の原因になり得るメディエーターのメッセンジャー RNA 発現が NASH の肝臓内で亢進しているという実験結果があり、これらのバイオマーカーの血中濃度上昇は、脂肪性肝炎を生じた肝臓における合成亢進が原因と考えられる。また NASH の肝臓において、脂肪酸代謝、脂肪分解、単球およびマクロファージの動員、凝固および炎症に関する多くの遺伝子が過剰発現していることも、いくつかの実験で照明されている。

この危険な状況では（図 2）、**肥満による腎洞と腎実質の脂肪蓄積**が局所的な悪影響を及ぼして、腎臓の血管に構造的あるいは機能的な異常を起こすことが、動物とヒトの研究で示されている。

病態生理学的観点からは、慢性炎症、脂肪毒性、酸化ストレス、凝固促進が、動物モデルにおける CKD の病因としてますます強調されている。ただし、慢性炎症、脂肪毒性、酸化ストレスが腎障害を引き起こす詳細なメカニズムはまだよく判っていない。CKD では、様々な向炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインの生成と分解に、異常が見られることが多い。動物実験では、サイトカイン不均衡が炎症経路を活性化、血管内皮細胞の機能不全を誘発し、アディポネクチンの発現を低下させることが考えられている。まだ他のメカニズムが残っている可能性もある。

NAFLD の患者は、脂肪肝でない人に比べて血漿アディポネクチン値が低い。他の重要な交絡因子とは無関係に、血漿アディポネクチン値は NAFLD 組織の重症度に反比例する。肥満、NAFLD、CKD を結びつける候補として、**アディポネクチン**と **fetuin-A** は興味深く魅力

的である。アディポネクチンは抗アテローム性・抗炎症性効果を有する脂肪分解タンパク質である。fetuin-A は血漿アディポネクチン値を調節する肝臓の分泌タンパク質である。アディポネクチンと fetuin-A を介した、脂肪、腎臓、肝臓の間の相互通信が、CKD と NAFLD の共通の発症機序になり得ることが、最近のいくつかの研究から示唆されている。アディポネクチン低値は、エネルギーセンサーである AMPK 活性を肝臓と腎臓において低下させ、これは肝細胞と腎足細胞を代償性に炎症、線維形成に導く。この有害な反応は臓器損傷につながる可能性がある（すなわち、末期肝臓疾患、末期腎疾患）。

しかし、NAFLD に特異的な腎臓の病理・形態学的特徴、NAFLD の病因機序がどのように CKD の発症に関連するのか、まだ研究が必要である。

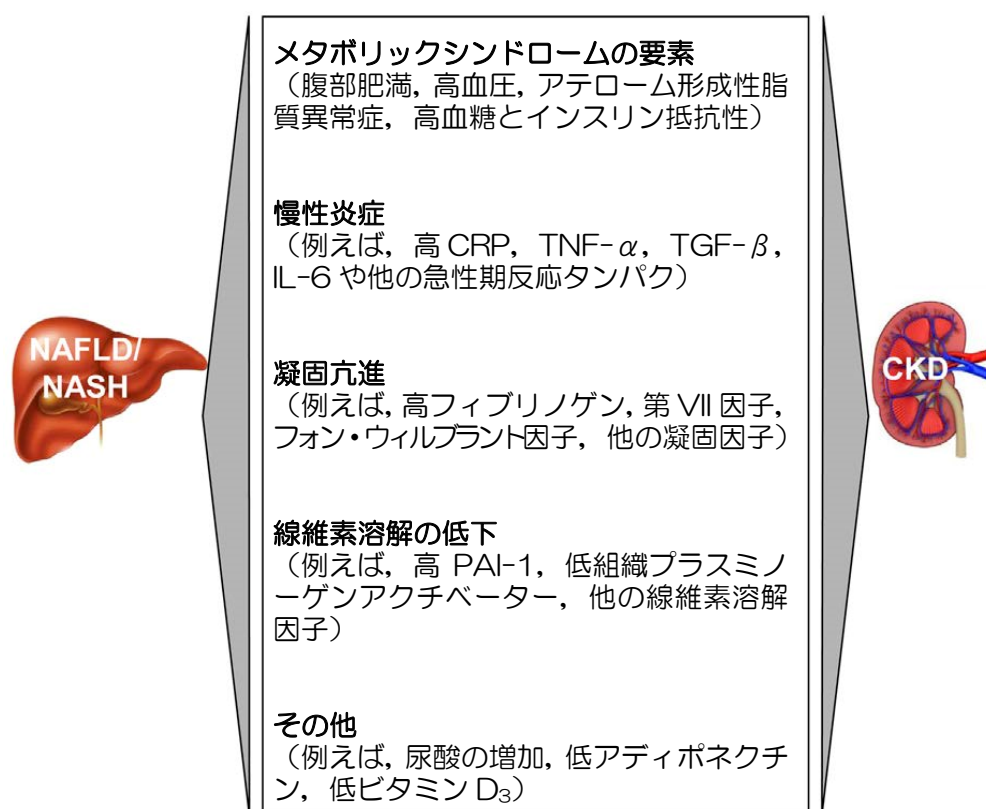


図 1. NAFLD の患者は、メタボリックシンドロームの典型的な特徴を示し、慢性腎臓病の危険因子やリスクマーカーを数多く有する。

略語: PAI-1, プラスミノゲンアクチベーター阻害剤 1 (plasminogen activator inhibitor 1); TGF, トランスフォーミング肥大因子 (transforming growth factor); TNF, 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor).

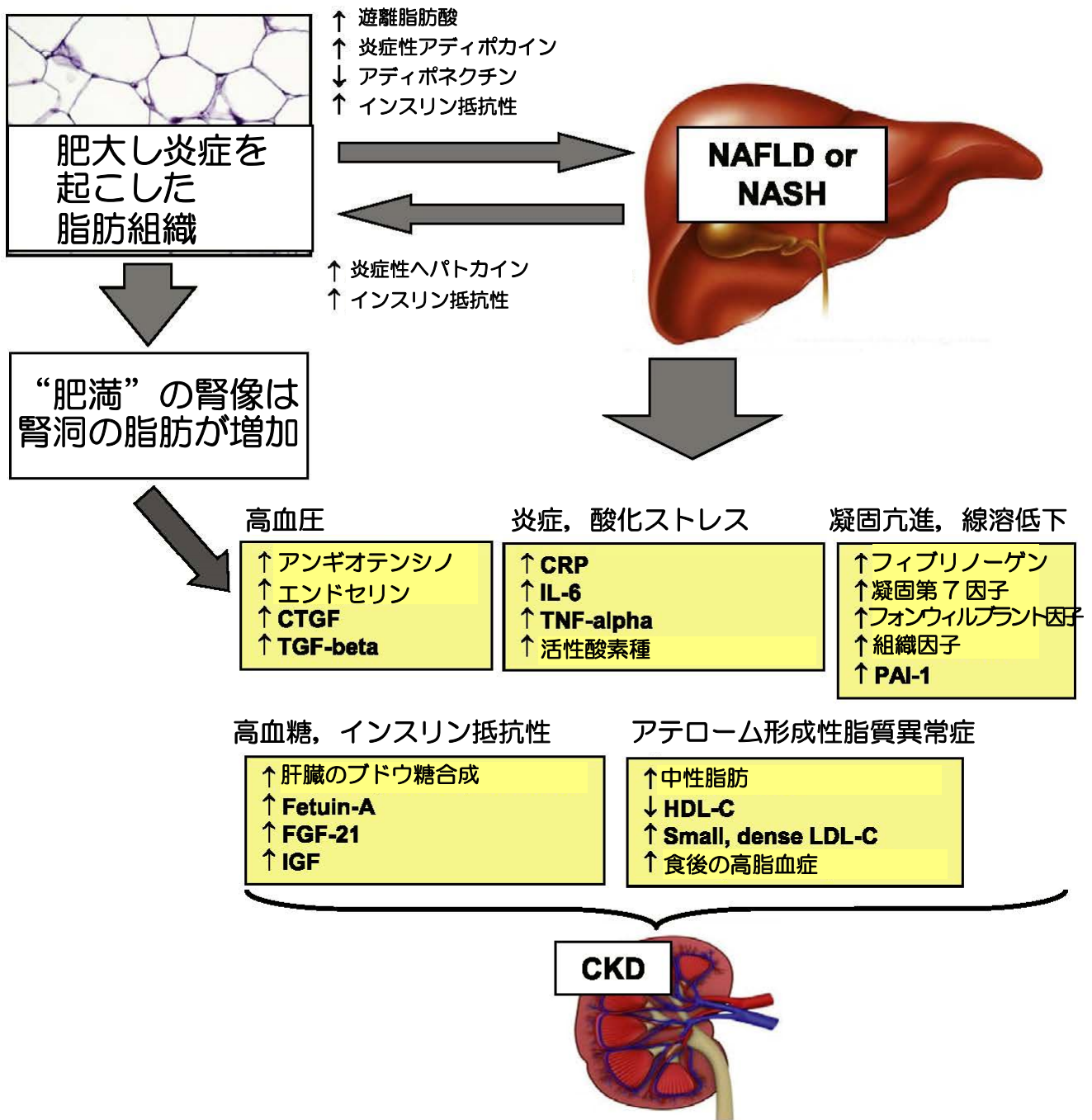


図 2. NAFLD が慢性腎疾患 (CKD) のリスクを増加させる推定メカニズム。NAFLD, 腹部肥満, インスリン抵抗性は複雑に絡み合っ互作用するため, NAFLD が CKD を併発するリスク因子の中で, 肝臓特有の役割を特定することは極めて難しい。NAFLD は, アテローム形成性脂質異常症, 全身・肝臓インスリン抵抗性, 高血糖 (肝臓におけるブドウ糖の産生増加), および多数の潜在的な媒介因子 (すなわち, 炎症性マーカー, 凝固促進因子, 線維化促進因子) によって, CKD の発生と進行に関係し得る。

略語: CTGF, 結合組織成長因子(connective tissue growth factor); FGF-21, 線維芽細胞肥大因子 21 (fibroblast growth factor 21); IGF, インスリン様成長因子(insulin-like growth factor); VWF, フォン・ウィルブラント因子。