

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2005.2) 63巻増刊2:279-283.

【耐糖能障害 基礎・臨床研究の最新情報】 臨床的事項 各種疾患・病態にみられる耐糖能障害 腎不全

安孫子亜津子, 羽田勝計

耐糖能障害

各種疾患・病態にみられる耐糖能障害

腎不全 Renal failure

はじめに

腎疾患における病態の解明やその治療に関する研究が進歩する一方で、今なお慢性腎不全は増加の一途をたどり、透析療法や腎移植を必要とする患者も増加している。わが国での透析導入患者数は年々増加し、その原因疾患として従来は慢性腎炎が第1位であったが、1998年以來は糖尿病腎症が第1位となっている。糖尿病が腎不全の原因である一方、腎不全自体が多様な病態を伴い、耐糖能異常を引き起こすことが証明されてきている。

1. 腎不全とは

腎不全とは何らかの原因によって糸球体濾過量（GFR）が減少することにより起こる病態と、それに基づく臨床的症候を意味する。腎機能は主としてクレアチニン・クリアランス（Ccr）で診断される。外来では、血清クレアチニン値から、Ccrを推測している。簡単には成人男性では $75 \div \text{クレアチニン値}$ で Ccr を推測可能である。たとえば血清クレアチニン値が 2.5mg/dl では Ccr は 30ml/min、さらに 8mg/dl では 10ml/min 未満と推測される。しかし Ccr は年齢、体重、性別によって影響を受けるので、Cockcroft の式、 $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重} \div (72 \times \text{血清クレアチニン})$ にて算出される Ccr が蓄尿による Ccr に近似の値となる。女性の場合この式に 0.85 を掛ける。そのほかにも血清クレアチニン値から Ccr を予測する計算式が幾つか提唱されている。

Ccr 50ml/min 以下を高度腎機能低下と規定し、30ml/min 以下を腎不全期、10ml/min 以下は尿毒症期と分類される。日本腎臓学会のガイドラインによる腎機能分類を表1に示す。腎不全は短期間で腎不全に至るが可逆的である急性腎不全と、数年から数十年の経過を経て進行性に腎機能が障害され不可逆的な腎不全に至る慢性腎不全とがあり、その病態の違いを区別して考えなければならない。

本稿では、主に慢性腎不全における耐糖能障害の病態について述べる。

2. 腎不全におけるインスリン代謝異常

インスリンは糸球体で濾過され、近位尿細管で再吸収される。尿中には1%以下のインスリンが存在し、腎でのインスリンクリアランスは GFR に加え、尿細管上皮や血管内皮細胞膜でのインスリンの取り込みや分解に影響される。一般に GFR40ml/min まではインスリンクリアランスの変化は小さいが、更に GFR が低下すると、尿細管上皮でのインスリン取り込みが増加し、インスリンクリアランスは低下するといわれている。非糖尿病の腎不全で低血糖が起こるのもそのためである。腎以外の肝臓や筋肉でのインスリン分解も腎不全においては低下し、血液中のインスリン半減期が延長し、この延長したインスリン半減期

は血液透析によって正常化する。

慢性腎不全患者では軽度の空腹時高血糖、経口ブドウ糖負荷検査での耐糖能異常が認められる。ブドウ糖負荷によるインスリン分泌の反応は様々なパターンがある。

3. 腎不全におけるインスリン抵抗性の部位

インスリン抵抗性は、①肝糖新生の増大、②肝糖取り込みの低下、③末梢組織での糖取り込み低下の3つのうちのどれかが原因となって起こる。

DeFronzoらは、正常血糖高インスリンクランプを用い、肝での基礎糖新生は腎不全患者と健常人で差がないことを報告している。肝糖取り込みは肝静脈カテーテル法で評価しているが、腎不全と健常人で肝臓での糖取り込みに差はみられなかった。一方、下肢筋でのインスリンの糖取り込み促進効果は、腎不全患者では健常人に比して低下していることが報告されている。インスリンクランプ法でインスリンにより健常人でも腎不全患者でも筋肉での糖取り込みが増加するが、腎不全患者ではその取り込み増加が約60%低下している(図1)。この下肢筋での糖取り込み低下は全身での糖取り込み低下と相関している。更に血液透析により腎不全での糖の取り込み低下は改善されると報告している^{1,2)}。つまり腎不全では、末梢組織でのインスリン感受性低下に伴うインスリン抵抗性が耐糖能障害の原因と考えられる。

4. インスリン抵抗性のメカニズム

インスリンは標的器官の細胞膜上にあるインスリンレセプターに結合して、その作用を引き起こす。腎不全のヒトや動物で、インスリンレセプターの数と親和性は、赤血球、単球、脂肪細胞、肝細胞などで正常である。Smithらは、腎不全患者の単球でレセプター数も親和性も正常であることを見出した³⁾。Friedmanらは、腎不全患者の生検筋組織でインスリン刺激による糖取り込みが正常筋組織より減少しているが、インスリンレセプター結合やβサブユニットの自己リン酸化、チロシンキナーゼ活性化などは変化がなく、GLUT-4の発現も変化していないことを示している⁴⁾。

更に、尿毒症で蓄積される **uremic toxin** がインスリン抵抗性を引き起こす一つの要因であるといわれている。腎不全患者では血液透析や腹膜透析後に糖代謝が改善することがその裏付けになっている。ただし、どの **uremic toxin** が直接の原因になっているかは不明である。Makらや Lariviereらは、低蛋白食が腎不全患者の糖代謝を改善したり、インスリン感受性を増加させたり、エネルギー産生率を増加させることを報告している^{5,6)}。低蛋白食は蛋白代謝によって生じる数々の窒素化合物の産生や蓄積を減少させることができる。

腎不全時に循環血液中に増加した遊離脂肪酸、グルカゴン、その他のインスリン拮抗ホルモンや、エンドセリン1などもインスリン抵抗性を引き起こす原因になると考えられている。

腎不全に合併した貧血もインスリン抵抗性の一要因であるといわれている。腎不全患者

をエリスロポエチンで貧血治療すると、インスリンによるブドウ糖利用が約 50%増加した⁷⁾。貧血を改善させ、組織の酸素供給を改善すると、運動に対する耐性が増加することからインスリン感受性を改善させる。健常者で運動がインスリン抵抗性を改善させる報告は多いが、腎不全でも運動能力とインスリン感受性の間に関連があり、血液透析中の患者でも長期に運動のトレーニングをすることで、空腹時血糖やインスリン濃度を低下させる⁸⁾。

5. 腎不全でのインスリン分泌

腎不全におけるインスリン分泌不全は2次性の副甲状腺機能亢進によるといわれている。Makらは、透析中の副甲状腺亢進状態の患者で副甲状腺を摘出すると、インスリン感受性は変わらずにインスリン分泌を増加させることで、耐糖能が改善したと報告している⁹⁾。Akmalらは、副甲状腺を摘出した犬では5/6腎摘出により腎不全を起こしても糖代謝は正常で、その原因はインスリン分泌の増加であったと報告している¹⁰⁾。Faddaらは、過剰なPTHが膵ラ氏島へのカルシウム流入を増加させると報告している¹¹⁾。膵β細胞における正常なインスリン分泌にはブドウ糖刺激によるCa²⁺オシレーションが必要であり、その結果パルス状のインスリン分泌が見られる。持続的なPTH高値による細胞内へのカルシウム流入の増加は、ミトコンドリアの酸素供給やATP産生を低下させるためインスリン分泌不全を引き起こすとされる。また細胞実験では、持続的なCa²⁺増加により、膵β細胞のアポトーシスを起こす。腎不全患者や透析患者で、副甲状腺の摘出により、ブドウ糖に対するインスリン分泌能が正常化したとの報告もみられる。ビタミンDの投与はインスリン分泌を回復させ、糖代謝を正常化する。興味あることに、Kautzky-Willerらは、透析中の腎不全患者に12週間ビタミンDを投与するとPTHを低下させ、インスリン抵抗性も改善させたと報告している¹²⁾。

6. 腎不全時の耐糖能障害の治療

腎不全ではインスリン抵抗性、インスリン分泌不全、インスリン代謝異常などのために、血糖値は高値となる場合や、低値となる場合など様々である。糖尿病腎不全患者の血糖コントロールも腎不全を合併しない時期に比較して困難である。糖尿病患者における血糖管理目標はHbA1c値6.5%未満が妥当であると考えられているが、腎不全ではHbA1c値が貧血のため偽低値をとる場合や、尿毒物質やアシドーシスの影響により偽高値をとる場合があるため、その評価には注意を払う必要がある。

慢性腎不全の治療の主体は食事療法である。日本腎臓学会食事療法ガイドライン¹³⁾により、総エネルギー、蛋白質量などの指標が定められており、保存期慢性腎不全では0.6g/kg/dayの蛋白摂取が推奨されている。腎機能の維持や改善に加え、低蛋白食はインスリン抵抗性も改善させる効果が報告されている。ただし、低蛋白食開始後のエネルギー摂取不足は血糖値の低下を起こすこともあり、十分なエネルギー摂取を維持するよう注意を要する。

糖尿病を合併する腎不全時の薬物療法は、インスリン療法が主体となる。通常、腎不全合併以前に比較して、腎不全合併後は必要インスリン量が減量することが多い。個々の血糖値に応じて、食前の速効型または超速効型インスリンの注射と就寝前の中間型インスリンの組み合わせでコントロールするのが容易であるが、使用インスリン量が少ない場合には1日1-2回の少量の混合型インスリン注射で代用する場合も多い。透析中の場合は、透析日と非透析日でインスリン量を変更する必要もある。

腎不全患者に対してはインスリン療法が主体ではあるが、実際には経口血糖降下薬が使用される場合もある。ビグアナイド薬、第2世代のSU薬であるグリベンクラミドは腎排泄型の薬剤であるため、遷延性の低血糖を引き起こす危険性が高く、禁忌とされている。 α グルコシダーゼ阻害薬や、短時間作用のナテグリニド、半減期が短く一部胆汁に排泄されるSU薬のグリメピリドなどは比較的安全に使用できる可能性が示唆されているが、重篤な低血糖には十分注意して使用すべきである。

腎機能障害を有する患者では、早期に原因疾患を鑑別し、その治療を優先し、腎不全への進行を予防していくことが、腎不全に伴う耐糖能異常をも予防するのに何よりも重要である。また定期的な血糖値やインスリン値の検査で糖代謝状態の変化を把握し、病態に応じた早期対応が望まれる。

参考文献

1. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R: Glucose intolerance in uremia: Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 62:425-435, 1978
2. DeFronzo RA, Smith D, Alvestrand A: Insulin action in uremia; *Kidney Int* 24: Suppl.16, S102-114, 1983
3. Smith D, Defronzo RA: Insulin resistance in uremia is mediated by postbinding defects. *Kidney Int* 22: 54-62, 1982
4. Friedman JE, Dohm GL, Elton CW, Rovira A, Chen JJ, Leggett-Frazier N, Atkinson SMJ, Thomas FT, Long SD, Caro JF: Muscle insulin resistance in uremic humans: Glucose transport, glucose transporters, and insulin receptors. *Am J Physiol* 261:E87-94, 1991
5. Mak RHK, Turner C, Thompson T, Haycock GB, Cantler C: The effects of low protein diet with amino acid/keto acid supplements on glucose metabolism in children with uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 63:985-989, 1986
6. Larrivere F, Chiasson IL, Taveroff A, Hoffer LJ: Effects of dietary protein restriction on glucose and insulin metabolism in normal and diabetes humans. *Metabolism* 43:462-467, 1994
7. Mak RHK: Effect of recombinant human erythropoietin on insulin, amino acid, and lipid metabolism in uremia. *J Pediatr* 129:97-104, 1996
8. Goldberg A, Hagberg J, Delmez J, Haynes ME, Harter HR: The metabolic effects of ezercise training in hemodialysis patients. *Kidney Int* 18:754-761, 1989
9. Mak RHK: The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *J Endocrinol Metabol* 60:229-233, 1985
- 1 0. Akmal M, Massry SG, Goldstein DA, Fanti P, Weisz A, DeFronzo RA: The role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J Clin Invest* 75:1037-1044, 1985
- 1 1. Fadda GZ, Haijar SM, Perna AF, Zhou X-L, Lipson LG, Massry SG: On the mechanicm of impaired insulin secretion in chronic renal failure. *J Clin Invest* 87:255-261, 1991
- 1 2. Kautzsky-Willer A, Pacini G, Barnas U, Ludvik B, Streli C, Graf H, Prager R: Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 47:200-206, 1995
- 1 3. 日本腎臓学会(編):腎疾患の生活指導・食事療法のガイドライン, 東京医学社,1998

表 1 腎機能分類

腎機能正常	Ccr 91 ml/min 以上
軽度腎機能低下	Ccr 71~90 ml/min
中等度腎機能低下	Ccr 51~71 ml/min
高度腎機能低下	Ccr 31~51 ml/min
腎不全期	Ccr 11~30 ml/min
尿毒症期	Ccr 10 ml/min~透析前

図 1

正常血糖高インスリンクランプ法による下肢筋でのブドウ糖取り込み²⁾
(尿毒症患者とコントロール各 6 人、*p<0.001)

腎不全

Renal Failure

安孫子 亜津子・羽田 勝計・

旭川医科大学 内科学第2講座

Abiko Atsuko・Haneda Masakazu

Second Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

Key words

腎不全, クレアチニンクリアランス, インスリン抵抗性