

## 内科学(腎・透析科)

### 講座(部署)紹介

当科における臨床及び研究の主たる目標は、1)何れの腎疾患においても末期腎不全への進行を抑制すること、2)透析患者の合併症を抑制することである。腎障害進行においては、レニン・アンジオテンシン系の活性化の関与とともに NO の産生低下が重要であることを報告しており、臨床研究では種々の薬剤と腎機能低下とともに蓄積される NO 阻害物質の関係を、基礎研究では糸球体硬化モデルラットを用いた NO 産生低下と糸球体硬化との関係につき解明をすすめている。透析患者における栄養障害、易感染性、動脈硬化などの合併症は慢性炎症との関係が明らかになっているが、当科では多くの合併症は酸化ストレス・高サイトカイン血症による細胞レベルでの鉄輸送代謝異常が原因であるとの仮説のもとに DIMES(鉄代謝・エネルギー産生障害) 症候群を提唱している。既に多核白血球、血管内皮細胞や網内系細胞で仮説を証明しており、他の合併症との関係を検討中である。

### 研究の現状

#### 概要

腎疾患における腎機能障害の進行および合併症の発症・進展メカニズムの解明とその進展制御を主な目的とし、幅広い臨床的研究ならびに基礎的なアプローチによる独創性の高い先駆的研究活動に取り組んでいる。

#### 主題

##### 1. 透析患者の鉄代謝障害:

透析患者における鉄の動態を解明するために多核白血球において、鉄代謝を検討した。その結果、血清フェリチン値が低い患者でも細胞内に鉄を蓄積しており、その原因が鉄輸送蛋白の調節障害であることを解明した。この鉄調節障害が、動脈硬化、栄養障害、機能的鉄欠乏による貧血などの合併症に深く関与している可能性があり、さらに検討を進めている。

##### 2. 慢性腎不全における動脈硬化症進展の病態解明:

慢性腎不全患者における高サイトカイン血症の存在と血管内皮障害との関連性が示唆されている。腎不全の病態において、サイトカインが血管内皮細胞の鉄輸送蛋白発現に影響を与え、細胞内に蓄積した遊離鉄により酸化ストレスが増幅され細胞障害を惹起することを明らかにした。今後、動脈硬化病変の進展機序と障害抑制および臨床応用に関する検討を進める予定である。

##### 3. 炎症性サイトカイン刺激によるヒト由来単球細胞(THP1)における鉄輸送蛋白の検討:

TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP の刺激により、THP1 における鉄取込蛋白 transferrin receptor(TfR)、divalent metal transporter 1(DMT1)の発現が増加し、鉄放出蛋白 ferroportin1(FP1)の発

現が低下することを明らかにした。透析患者に伴う高サイトカイン血症が単球細胞において鉄輸送蛋白の調節異常を惹起し、鉄利用障害を介してエリスロポエチン抵抗性貧血・機能性鉄欠乏の原因となる可能性を検討している。<

#### 4. 血液透析(HD)における動脈硬化の進展と生命予後:

HD 患者死亡の要因として動脈硬化症の発症・進展は重要である。動脈硬化症進展の関連因子として高血圧、高脂血症、糖尿病等の因子に加えて鉄代謝関連蛋白や血漿中の NO 代謝物、システイン代謝物、チオシアン濃度と、hepatocyte growth factor、 $\beta$ 2-microglobulin を測定し、動脈硬化進展度の指標 ankle brachial index(ABI)・pulse wave velocity(PWV)や生命予後との関係を検討している。

#### 5. 維持透析患者における腎性骨異常栄養症の管理に関する研究:

腎不全に伴う Ca、P 代謝異常および骨代謝異常(腎性骨異常栄養症)は透析患者の QOL や生命予後にも関わる重大な問題であり、当科はこれまでにビタミン D 製剤の適切な使用法や、透析液 Ca 濃度と骨代謝の関与などに関して新たな情報を発信してきた。現在、透析患者のより良い Ca・P 管理の方法確立や血管石灰化に関与する因子の検討などを行っている。

#### 6. IgA 腎症の間質線維化に対するミゾリビンの効果に関する検討:

IgA 腎症は日本で最も多い原発性糸球体疾患であり、腎間質線維化はその進行の重要な因子である。免疫抑制剤ミゾリビンは尿管結紮モデルで間質線維化を抑制することが報告されている。現在 IgA 腎症のステロイド治療にミゾリビンを追加することによる間質線維化抑制効果を、randomized prospective study にて検討中である。<

#### 7. 膜性腎症に対するシクロスポリンの効果の検討:

膜性腎症は成人のネフローゼ症候群の原因として重要であるが、ステロイドに対する反応性は不確実である。シクロスポリンは、現在ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療に用いられているが、膜性腎症に対して治療開始時よりシクロスポリンをステロイドと併用することの有用性を検討するために randomized prospective study を行う。<

#### 8. 維持透析患者における腎性貧血治療と心血管合併症・生命予後との関連:

腎性貧血治療は、貧血改善だけでは必ずしも患者予後改善に結びついていないのが現状である。腎性貧血改善の最適化を図るため、エリスロポエチン・鉄・その他の要因を統合的に管理した治療レジメを確立し、腎性貧血治療が栄養状態・心血管イベント・入院イベント・生命予後に与える影響を 3 年間にわたる多施設・前向き検討にて評価中である。

### 自己評価・点検及び将来の展望

近年の腎臓疾患領域における治療技術の進歩にもかかわらず、腎炎や腎機能障害が進行し、腎不全にいたる症例はいまだ多い。また慢性腎不全および透析患者の予後は依然として不良であり、その原因として腎機能障害自体が独立した心血管事象の危険因子であることが疫学的に解明されてきたが、その両者を結びつける因子は未解決である。これらの病因、病態解明は急務であり、これまでに行ってきた治療法に対する大きな見直しをするべき時期に来ている。現在、当教室では腎炎や腎機能障害の進行および慢性腎不

全の合併症に関して、臨床研究と分子レベルの生物学的情報を統合的に展開し、その病態を解明することを目標としている。当教室での研究活動において、これまでもいくつかの成果が得られており国内外における基礎系、臨床系医学雑誌および学術集会での報告をさらに積極的に推進し、その情報を広く提供する必要がある。今後、この領域での研究成果を基盤とし、診断、治療、予防に関する新規技術を検討するとともに、既存の治療法を評価・整理すること等により、適切な治療方針の確立を目指す。