

15

肥満・メタボリックシンドローム

ステートメント

- 1 肥満は蛋白尿¹⁻⁷⁾や末期腎不全⁸⁻¹⁴⁾の危険因子である。 **グレードA** **レベル4**
- 2 腹部肥満はアルブミン尿の危険因子である¹⁵⁻¹⁷⁾。 **グレードB** **レベル4**
- 3 メタボリックシンドロームは、アルブミン尿・蛋白尿および腎機能障害の危険因子である¹⁸⁻³⁰⁾。 **グレードA** **レベル4**
- 4 メタボリックシンドロームの治療の中心は、生活習慣の改善である。食事および運動療法による肥満の改善は蛋白尿を減少させる³¹⁻³⁴⁾。 **グレードA** **レベル2**
- 5 CKD にメタボリックシンドロームが合併した場合、メタボリックシンドロームの構成因子である高血圧、脂質異常症、糖尿病の管理は各々のステートメントに沿って行う。 **グレードA** **コンセンサス**

解説

1 肥満とCKD

体格指数(BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ の場合、肥満と定義される。本邦では、BMI が 22 kg/m^2 で疾患の発症率が最も少ない^{a)}。現在、肥満は蛋白尿の発症および末期腎不全への進行に関連することが明らかとなっている。

大規模疫学調査によると、肥満では蛋白尿が出現しやすく、糖尿病を除外しても、蛋白尿やCKDの発症に対する有意な危険因子である¹⁻⁶⁾。MDRD研究³⁾では、BMIが23%増加すると10年後にステージ3~5のCKDに進行するリスクは1.23倍増加する。ただしその危険度は、年齢(2.36倍)、糖尿病(2.60倍)、高血圧(1.57倍)よりも少ない。本邦では、茨城県の40歳以上の住民健診データにおいて、男女ともにBMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ は蛋白尿の危険因子であり、女性ではCKDステー

ジ3,4の危険因子であることが示されている⁷⁾。

また肥満は、喫煙、高血圧、糖尿病で補正しても、末期腎不全に対する有意な危険因子である⁸⁾。10万人以上を登録した沖縄県の疫学調査では、BMI高値($\geq 25.5 \text{ kg/m}^2$)は高血圧や蛋白尿とは独立した末期腎不全危険因子である⁹⁾。また20歳時に肥満があると、その後にCKDを発症するリスクは3倍高い¹⁰⁾。肥満がある透析導入患者では、原疾患や糖尿病の有無で補正しても、家族歴に末期腎不全が高頻度にみられることも観察されている¹¹⁾。

肥満はIgA腎症、片腎摘後、低形成腎、移植腎などの予後に影響する^{12-14, 35)}。肥満ドナー(BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)から腎臓が提供されると、移植後に腎機能低下や急性拒絶反応が起きやすい³⁶⁾。メタ解析では、肥満はすべての腎疾患(CKD, 末期腎不全, 腎癌, 移植腎の機能障害)に対する危険因

子であり、女性では特にその危険度が高い³⁷⁾。

2 肥満関連腎臓病

肥満に伴い、腎臓の血行動態および組織所見が変化する。肥満者は非肥満者に比し、GFRで61%、RBFで31%増加しており、濾過率(FF)が上昇している³⁸⁾。腎組織では、巨大化した糸球体や足突起の融合・消失がみられ³⁹⁾、腎生検検体の7割に巣状分節性糸球体硬化(FSGS)が認められる⁴⁰⁾。また、足突起の形態的变化と尿蛋白排泄量は相関する⁴¹⁾。しかし特発性FSGSと比較すると、足突起の組織障害は軽く、血清Crの上昇は緩徐で、末期腎不全への進行も少ない³⁹⁾。

3 腹部肥満とアルブミン尿

肥満、特に内臓脂肪が蓄積する腹部肥満では、微量アルブミン尿を合併しやすい。糖尿病のない健常人を対象とした検討では、BMI < 25 kg/m²でもウエスト/ヒップ比が腹部肥満の基準(男性 \geq 0.9、女性 \geq 0.8)を満たす場合は、微量アルブミン尿がみられるリスクは約2倍高い¹⁵⁾。またウエスト/ヒップ比が高値の群では、年齢、性、BMI、高血圧、脂質異常症で補正しても、GFRの低下が1.9~2.7倍と高率にみられる。また、ウエスト周囲径が男性で94 cm以上、女性で88 cm以上の場合、微量アルブミン尿が出現するリスクは有意に高い(フランスからの報告)¹⁶⁾。1型糖尿病患者でもウエスト周囲径が10 cm増加すると、微量アルブミン尿が出現するリスクは1.34倍高くなる¹⁷⁾。

4 メタボリックシンドロームとCKD

本邦のメタボリックシンドロームの診断基準は、腹部肥満(ウエスト周囲長が女性で90 m以上、男性で85 cm以上、または内臓脂肪面積 \geq 100 cm²)に加え、1)トリグリセリド \geq 150 mg/dL(または薬物治療中)、2)HDLコレステロール<

40 mg/dL(または薬物治療中)、3)血圧 \geq 130/85 mmHg(または薬物治療中)、4)空腹時血糖 \geq 110 mg/dL(または薬物治療中)の4項目から2項目以上を満たす場合(トリグリセリドまたはHDLコレステロールはどちらか一方でも満たせば1項目とする)、と定義される¹⁾。

メタボリックシンドロームでは、CVDの発症および心血管死のリスクは非メタボリックシンドロームより2~3倍高い⁴²⁻⁴⁶⁾。Japan Diabetes Complications Studyや非糖尿病患者を対象とした端野・壮警町研究においても、メタボリックシンドロームの合併患者は非合併患者に比しCVDの発症率が約2倍高いと報告されている^{43,44)}。

メタボリックシンドロームは、左室肥大、頸動脈内膜中膜複合体の肥厚に加え、微量アルブミン尿を高頻度に合併する^{18,19)}。実際、メタボリックシンドロームの構成因子(NCEP ATP IIIの基準)数が増えるほど、微量アルブミン尿を含むCKDの合併率が増加する^{20,21)}。本邦の疫学研究²²⁻²⁶⁾でも、メタボリックシンドロームはCKDの危険因子であり、構成因子数が多くなるにつれ、CKDのリスクが高くなる。またメタボリックシンドロームの構成因子数が4項目(60歳以上では3項目以上)あると、GFRの低下速度(5年間)は促進される²³⁾。同じアジア系の中国人²⁷⁾、東南アジア人²⁸⁾においてもメタボリックシンドロームはCKD発症の危険因子である。

現在、CKDの発症にメタボリックシンドローム自体が関与するのか、あるいは構成因子である高血圧や糖尿病が関与するのかは明らかではない。非糖尿病患者を対象とした9年間の追跡調査では、新規発生した糖尿病や高血圧で補正しても、メタボリックシンドロームではCKDの発症率が1.24倍高い²¹⁾。また1型糖尿病患者の検討では、糖尿病性腎症の病期が進行するほどメタボリックシンドロームの合併が増える²⁹⁾。一方、糖尿病や高血圧を除外すると、メタボリックシンドローム群と非メタボリックシンドローム群とでCKDの発症率に差がないとする報告もある³⁰⁾。

5 肥満の改善と蛋白尿

食事および運動療法による減量は、インスリン抵抗性を改善させるとともに、肥満による GFR や RBF の増加を是正し、蛋白尿を減らす³⁸⁾。糖尿病性腎症を含む顕性蛋白尿の肥満患者 (BMI ≥ 27 kg/m²) では、5 カ月間に 4.1% の減量により蛋白尿が 31.2% 減少することが報告されている³¹⁾。また日本人の 2 型糖尿病性腎症患者でも、4 週間の減量 (平均 -6.2 kg) により、尿蛋白は平均 1.8 g / 日減少する³²⁾。

健常人を対象とした大規模コホート研究では、微量アルブミン尿は体重の変化とともに増減し、10 kg 以上の体重減少があるとアルブミン排泄量が有意に低下する³³⁾。また 2 型糖尿病を対象とした大規模介入試験 (Look AHEAD trial) では、8.6% の減量により 1 年後の微量アルブミン尿の頻度が有意に低下している³⁴⁾。

高度肥満者 (BMI ≥ 40 kg/m²) では、肥満手術 (bariatric surgery) による減量でアルブミン尿が減少し、その効果が術後 2 年まで持続することが報告されている⁴⁷⁾。

6 メタボリックシンドロームに伴う蛋白尿・CKD の治療

高齢者を対象とした横断的研究では、メタボリックシンドロームの構成因子のうち、高血圧、インスリン抵抗性、耐糖能異常がある場合、微量アルブミン尿を合併しやすい⁴⁸⁾。蛋白尿・CKD とメタボリックシンドロームが合併した場合、高血圧、脂質異常症、耐糖能異常などの管理は、それぞれの治療方針に準じる (各章を参照)。

ランダム化比較試験では、チアゾリジン薬のロシグリタゾン (本邦未発売) は末梢 (筋肉) のインスリン抵抗性を改善し、微量アルブミン尿を減少させる⁴⁹⁾。しかしピオグリタゾンは、糖尿病患者の死亡率、心筋梗塞、脳卒中のリスクを減らすものの、心不全のリスクはむしろ増加させる⁵⁰⁾。さらに重篤な腎機能障害では投与禁忌であり、CKD ステージ 4, 5 での使用は困難である。

一方、メトホルミンは微量アルブミン尿に対しては効果がない⁵¹⁾。

現在、メタボリックシンドロームの構成因子を集約的に治療することにより、CVD や CKD を予防できるというエビデンスはない。集約的治療の有効性は非アルコール性脂肪肝で証明されているのみである⁵²⁾。

アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. Ramirez SP, J Am Soc Nephrol 2002 コホート研究 レベル④	National Kidney Foundation Singapore (NKFS) に登録されている 213,773 例中、データが完全に揃っている 多人種の東南アジア人 189,117 例	家族歴は自己申請。BMI は 18.00～22.99 kg/m ² を基準として、18.00 以下、23.00～24.99、25.00～27.49、27.5～29.99、30.0 kg/m ² 以上の各群で蛋白尿の頻度を検討	BMI と蛋白尿の間には J shape の関係がみられた。特に BMI 25.00～27.49、27.5～29.99、30.0 kg/m ² 以上の各群で蛋白尿のリスクは 1.3 倍、1.6 倍、2.5 倍と増加した。また、収縮期および拡張期血圧が 110 および 90 mmHg 以上になると蛋白尿の危険率は有意に高くなった。腎臓病の家族歴があると有意に蛋白尿の頻度が高かった (OR=1.7) が、高血圧や糖尿病の家族歴は蛋白尿と関連しなかった。
2. Tozawa M, Kidney Int 2002 コホート研究 レベル④	1997 年、1999 年ともに沖縄県で健診を受診し、1997 年の時点で腎機能正常で尿蛋白が陰性 (試験紙法) の 5,403 例 (男性 3,403 例、女性 2,000 例)	血清 Cr 値が男性で 1.2 mg/dL 以下、女性で 1.0 mg/dL 以下の場合に腎機能正常とした。肥満と喫煙が蛋白尿に関わるか検討	2 年間で 5.8% (男性 6.7%、女性 4.4%) に新規に尿蛋白が出現した。尿蛋白の出現は 1 日当たりのタバコ喫煙数および BMI と正相関した。蛋白尿の出現は、肥満 (BMI ≥ 25 kg/m ²) の男性で 1.60 倍高かったが、女性では関係しなかった。
3. Fox CS, JAMA 2004 コホート研究 レベル④	1978～1982 年および 1998～2001 年ともに検査が行われた 2,585 例を対象。平均年齢 43 歳、男性 1,223 例、女性 1,362 例	CKD は MDRD 推定式で男性が 59.25 mL/分/1.73 m ² 以下、女性では 64.25 mL/分/1.73 m ² 以下と定義した。 平均の追跡期間は 18.5 年。 CKD の新規発症に関わる因子を解析	CKD の新規発症は 9.4% であった。年齢 (10 歳上昇で 2.36 倍)、GFR (90 mL/分/1.73 m ² 未満で 3.01 倍)、BMI (1SD 増加で 1.23 倍)、糖尿病 (2.60 倍)、喫煙 (1.42 倍) が CKD の発症に関連した。さらに高血圧 (1.57 倍)、HDL-C 値 (1SD 低下で 0.80 倍)、糖尿病 (2.83 倍) も有意な危険因子であった。GFR < 90 mL/分/1.73 m ² は 120 mL/分/1.73 m ² に比し、CKD の発症率は 3 倍高かった。
4. Kramer H, Am J Kidney Dis 2005 コホート研究 レベル④	Hypertension Detection and Follow-Up Program (HDFP) に登録している高血圧患者 5,897 例	登録時と 5 年後に血清および尿サンプルを集めた。CKD の定義は、尿蛋白の定性が 1+ 以上、または eGFR < 60 mL/分/1.73 m ² とした。 追跡期間 5 年間 CKD の新規発症に関わる因子を解析	CKD の新規発症は登録時の過体重 (BMI 25.0～29.9 kg/m ²) では 1.21 倍、肥満 (BMI ≥ 30 kg/m ²) では 1.40 倍と高かった。糖尿病を除外した群でも、同様に過体重で 1.22 倍、肥満で 1.38 倍と CKD の発症リスクが高かった。
5. Gelber RP, Am J Kidney Dis 2005 コホート研究 レベル④	Physician's Health Study に参加している健常男性 11,104 例	BMI は自己申告の体重と身長より算出し、CKD は MDRD 式で eGFR < 60 mL/分/1.73 m ² と定義した。 追跡期間 14 年間 BMI と CKD 発症との関係を解析	14 年後に、12.4% の登録者が CKD を発症。BMI 低値群 (< 22.7 kg/m ²) に比し、高値群 (> 26.6 kg/m ²) では CKD の発症リスクは 1.45 倍高かった (p < 0.001)。BMI の変化率が 5% 以内の男性に比し、10% 以上体重が増えた男性では CKD の発症率は 1.27 倍高かった。
6. Hallan S, Am J Kidney Dis 2006 横断研究 レベル④	ノルウェーの 20 歳以上の一般男性 30,485 例、女性 34,708 例	MDRD 式で eGFR が 45 mL/分/1.73 m ² 未満の CKD 患者を対象とした。 CKD 発症に関わる因子を解析	eGFR < 45 mL/分/1.73 m ² の頻度は、男性 0.8%、女性 1.1% であった。肥満 (BMI ≥ 30 kg/m ²) は 1.77 倍、喫煙 (> 25 pack-year) は 1.52 倍、活動性低下は 2.14 倍の危険度があり、これらをすべて満たす場合は 5.10 倍の危険度が認められた。

論文コード	対 象	方 法	結 果
7. Yamagata K, Kidney Int 2007 コホート研究 レベル④	1993年に茨城県で住民健診を受けた40歳以上の123,764例(男性41,012例, 女性82,752例)	CKDの定義はMDRD式で推定したeGFRが60 mL/分/1.73 m ² 未満, または尿定性が1+以上とした。CKDステージ1は蛋白尿があつてeGFR \geq 90 mL/分/1.73 m ² , ステージ2は蛋白尿があつてeGFR 60~89 mL/分/1.72 m ² , ステージ3~5はeGFR 30~59, 15~29, <15 mL/分/1.73 m ² でそれぞれ定義した。 追跡期間10年間 CKD発症に関する因子を解析	蛋白尿(CKDステージ1, 2)が出現するリスクに, 年齢, GFR, 血尿, 高血圧, 血清脂質, 肥満(BMI \geq 25 kg/m ²), 喫煙習慣, アルコール消費量が含まれた。治療中の糖尿病や高血圧, 収縮期血圧>160 mmHg, 拡張期血圧>100 mmHg, 糖尿病では, 危険率が2倍であった。一方, CKDステージ3~5となる危険因子には蛋白尿2+以上, 蛋白尿と血尿陽性があり, 男性において, 2倍以上の危険率があつた。成人の19.2%が10年間に新たなCKDを発症した。
8. Hsu CY, Ann Intern Med 2006 コホート研究 レベル④	北カリフォルニアのKaiser Permanenteのメンバーで, 1964~1985年に身長・体重を測定した成人320,252例	2000年度までのU.S.Renal Data Systemの登録データを調べ, 末期腎不全(ESRD)症例を確認した。 BMIとESRDリスクの関連を検討	ESRDのリスクは, 正常体重(BMI, 18.5~24.9 kg/m ²)と比較し, 過体重(25.0~29.9 kg/m ²)で1.87倍, クラスIの肥満(30.0~34.9 kg/m ²)で3.57倍, クラスIIの肥満(35.0~39.9 kg/m ²)で6.12倍, 極肥満(\geq 40 kg/m ²)で7.07倍高かつた。
9. Iseki K, Kidney Int 2004 コホート研究 レベル④	1983年より20歳以上でOkinawa Dialysis Studyに登録している20歳以上の100,753例(男性47,504例, 女性53,249例)	2000年度末でESRDとなった症例をスクリーニング BMIとESRD発症との関連を解析	BMIにより4群(<21.0, 21.0~23.1, 23.2~25.4, \geq 25.5)に分けたところ, ESRDの発生率(/1,000例)は2.48, 3.79, 3.86, 5.81例であった。BMI群別にみたESRDの危険度は, 男性で1.273倍(p=0.0002), 女性で0.950倍(有意差なし)であった。
10. Ejerblad E, J Am Soc Nephrol 2006 横断研究 レベル④	18~74歳で, 血清Crが男性で3.4 mg/dL以上, 女性で2.8 mg/dL以上のCRFがあるスウェーデン人926例	対照群として998例を選び, 1対1のインタビューによる質問を行い, 身体計測, 生活習慣などの調査を行った。	20歳時に過体重(BMI \geq 25 kg/m ²)だった場合, BMI<25 kg/m ² に比し, CRFの相対危険度は3倍高かつた。肥満(BMI \geq 35 kg/m ²)女性は, すべての年代においてCRFの相対危険度は3~4倍であり, すべての腎疾患において肥満はCRFに対する2~3倍の危険因子であった。
11. Speckman RA, Am J Kidney Dis 2006 後ろ向き研究 レベル④	1995~2003年に米国ジョージア州, ノースカロライナ州, サウスカロライナ州のUS ESRD Network 6に登録された新規透析導入患者25,833例	家族歴は一親等~二親等のESRDを調査した。透析導入時のBMIは痩せ(18.5未満), 正常(18.5~25), 過体重(25~30), 肥満(30~35), 病的肥満(35以上)に分類した。	全体の23%にESRDの家族歴があつた。ESRDの家族歴のある患者は, 痩せ5.5%, 正常32.5%, 過体重17.3%, 肥満17.3%, 病的肥満16.7%であった。年齢, 人種, 性, 原疾患, eGFRで補正すると, ESRDの家族歴は肥満(OR=1.25), 病的肥満(OR=1.40)と関連していた。
12. Bonnet F, Am J Kidney Dis 2001 コホート研究 レベル④	腎生検でIgA腎症と診断された162例を対象	初回腎生検時の過体重(BMI \geq 25 kg/m ²)と蛋白尿・血圧, 組織傷害を比較するとともに, その後の臨床経過と比較した。	腎生検時のBMI上昇は組織傷害度と有意に相関した。高血圧のない期間は過体重患者で有意に少かつた。また, BMIと組織所見が高血圧の予測因子であつた。慢性腎不全の危険因子としては, 腎生検時の高血圧, 組織傷害, BMIが有意な因子であつた。

論文コード	対 象	方 法	結 果
13. Praga M, Kidney Int 2000 観察研究 レベル④	13.6 ± 8.6 年前に片側腎摘を行った73例を対象。腎摘の際に残存腎に形態的異常があったり、全身疾患や腎機能障害があった患者は除外	カルテを見直し、フォローアップ期間の臨床データをチェックした。対象患者は全例とも腎機能正常で尿蛋白も陰性であった。	73例中20例で蛋白尿が陽性(3.4 ± 3.1 g/日)となり、蛋白尿が出現するまでの期間は10.1 ± 6.1年であった。蛋白尿のある20例中13例で腎機能障害(血清Cr: 3.9 ± 3.2 g/dL)があり、蛋白尿出現から腎障害が見つかるまでの期間は4.1 ± 4.3年であった。蛋白尿が出現した群では、腎摘時(31.6 ± 5.6 vs. 24.3 ± 3.7 kg/m ²)および観察時(33.3 ± 6.6 vs. 25.1 ± 3.5 kg/m ²)のBMIが有意に大きかった。BMI>30 kg/m ² 以上の14例では13例(92%)に蛋白尿/腎機能障害がみられた。多因子解析で、腎摘時のBMIが腎疾患出現の有意な規定因子となった(OR=1.34)。
14. Gonzalez E, Kidney Int 2005 観察研究 レベル④	片側の腎低形成(URA)または残存腎(RK)のため、重篤な腎容積減少がある54例を対象(URA/RK=33/21)。	100 ± 72 カ月間にわたり、後ろ向き調査をした。	登録時、全例中34例に蛋白尿や腎不全がみられ、これらの患者は高齢で血圧が高く、BMIが大きかった。蛋白尿のなかった20例中9例に蛋白尿や腎不全が出現したが、新たに蛋白尿が出現した群では有意にBMIが大きかった(27.0 ± 3.6 vs. 21.6 ± 2.6 kg/m ²)。元々腎障害のあった34例中14例で腎機能の悪化(血清Cr>50%増加)がみられた。登録時のBMIおよびACEI治療が腎不全の進行の危険因子であった。
15. Pinto-Sietsma SJ, Am J Kidney Dis 2003 横断研究 レベル④	糖尿病を有さない7,676例を対象	微量アルブミン尿は30~300 mg/24時間で定義した。GFRの上昇・低下は、微量アルブミン尿のない痩せ群のGFRの±2SD以上で定義した。過体重はBMI 25~30 kg/m ² 、肥満はBMI 30 kg/m ² 以上で定義した。	中心性肥満では微量アルブミン尿のリスクは1.7倍高かった。ウエスト/ヒップ比(WHR)からみた皮下または中心性肥満では、CCr上昇のリスクはそれぞれ3.2および2.6倍高かった。中心性の脂肪蓄積がある場合、CCr低下のリスクは痩せ、過体重、肥満ともに1.9, 2.0, 2.7倍高かった。WHRが大きいとCCr低下と関連した。
16. Bonnet F, J Hypertens 2006 コホート研究 レベル④	微量アルブミン尿および糖尿病のない2,737例を対象	男女において、腹囲周囲径とMetsの有無を評価した。追跡期間6年	観察期間中、254例でアルブミン尿が陽性(≥20 mg/L)となり、腹囲周囲径(WC)と血圧が相関した。男女ともWCが大きい、あるいはMetsを合併していた場合、アルブミン尿は出現しやすかった。特に、WCが男性で94 cm以上、女性で88 cm以上の場合、アルブミン尿陽性の危険因子となった。Metsは男性におけるアルブミン尿出現の有意な危険因子であった(OR=1.87)。
17. de Boer IH, J Am Soc Nephrol 2007 コホート研究 レベル④	1型糖尿病患者1,279例(DCCT研究)	微量アルブミン尿の発症にウエスト周囲径が関連するか評価。追跡期間5.8年間	観察期間中に、正常アルブミン尿1,105例中93例に微量アルブミン尿が発症した。微量アルブミン尿が発症するリスクは、年齢、性別、糖尿病罹病期間、治療法、喫煙、HbA _{1c} 、アルブミン排泄量で補正しても、ウエスト周囲径10 cm増加により1.34倍上昇した。8年以上の追跡が可能だった患者では、CCrは毎年平均0.34 mL/分/1.73 m ² 低下した。CCrの低下は年齢、従来型インスリン治療、喫煙、HbA _{1c} 、アルブミン排泄量と相関したが、ウエスト周囲径は関連しなかった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
18. Leoncini G, J Intern Med 2005 横断研究 レベル④	糖尿病のない本態性 高血圧患者 354 例	Mets の診断基準は腹囲の代わりに BMI を用いた modified ATPIII を用 いた。アルブミン尿は Cr 補正し、 左室容量係数 (LVMI) と総頸動脈の 内膜中膜厚 (IMT) を測定	Mets は 25% にみられた。Mets 合併例は非 合併例に比し、尿中アルブミン排泄量、 LVMI, IMT が高度であった。年齢、性、高 血圧の期間で補正すると、Mets では微量ア ルブミン尿の頻度は約 2 倍高く、Mets の構 成因子が増えるにつれてアルブミン尿と LVMI は増加した。
19. Mulé G, J Intern Med 2005 横断研究 レベル④	若年～中年で CVD や 腎臓病の既往のない 353 例の高血圧患者。 37% の患者に Mets の合併あり	心エコーによる左室肥大、微量ア ルブミン尿、眼底撮影を施行	Mets 合併患者では非合併例に比して左室容 量、心筋壁厚、アルブミン尿が多く、左室肥 大 (57.7 vs. 25.1%)、微量アルブミン尿 (36.2 vs. 19.3%)、高血圧性網膜症 (87.7 vs. 48.4%) の頻度は有意に高かった。
20. Chen J, Ann Intern Med 2004 横断研究 レベル④	NHANES III (The third National Health and Nutrition Examination Survey) に参加してい る CKD 患者 6,217 例 および微量アルブミ ン尿患者 6,125 例	Mets は、高血圧、低 HDL コレス テロール血症、高中性脂肪血症、 高血糖、腹部肥満の 5 因子のうち、 3 項目以上を満たす場合と定義し た。CKD は $GFR < 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ 、 微量アルブミン尿は $30 \sim 300$ $\text{mg}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ と定義した。	Mets 合併により、CKD および微量アルブミ ンの合併頻度は 2.60 および 1.89 倍高かった。 Mets の構成因子が 0～1 項目と比較し、構成 因子が 2, 3, 4, 5 項目と増えるにつれ、 CKD のリスクはそれぞれ 2.21, 3.38, 4.23, 5.85 倍と上昇した。微量アルブミンのリスクも、 構成因子が 3, 4, 5 項目と増えるにつれ、1.62, 2.45, 3.19 倍と増加した。
21. Kurella M, J Am Soc Nephrol 2005 ARIC 研究 コホート研究 レベル④	Atherosclerosis Risk in Communities study に 登録している糖尿病 を有さない 10,096 例。	Mets の診断基準は NCEP ATPIII ガイドラインに準じる。CKD は $GFR < 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ (MDRD 式) と定義した。 追跡期間 9 年間	9 年間で登録者の 7% に CKD が発症した。 Mets がある場合、CKD の発症リスクは 1.43 倍高かった。Mets の構成因子が 1～5 項目と 増えるにつれ、CKD の発症リスクは 1.13, 1.53, 1.75, 1.84, 2.45 倍と高くなった。新 規発生した糖尿病と高血圧発症で補正して も、Mets による CKD 発症のリスクは 1.24 倍と有意に高かった。
22. Tanaka H, Kidney Int 2006 横断研究 レベル④	沖縄県豊見城中央病 院の人間ドック受診 者 6,980 例 (30～79 歳、平均年齢 49.6 歳、 男性 3,834 例、女性 3,146 例)	Mets の診断基準は NCEP ATPIII ガイドラインに準じる (腹囲：男 性 $\geq 85 \text{ cm}$ 、女性 $\geq 90 \text{ cm}$)。CKD は試験紙法で尿蛋白 $\geq 1+$ または $GFR < 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ (MDRD 式) と定義した。	Mets を有すると CKD の危険性は 1.77 倍高 い ($p = 0.0029$)。60 歳未満の男性では、Mets は CKD の有意な危険因子である ($OR = 1.69$, $p < 0.0001$)。
23. Ninomiya T, Am J Kidney Dis 2006 コホート研究 レベル④	福岡県久山町におい て、1993 年に健診を 受けた 40 歳以上の 1,993 例 (うち Mets は 353 例)	Mets の診断基準は NCEP ATPIII ガイドラインに準じる (腹囲：男 性 $\geq 85 \text{ cm}$ 、女性 $\geq 90 \text{ cm}$)。CKD は試験紙法で尿蛋白 $\geq 1+$ または $GFR < 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ (MDRD 式) と定義した。 追跡期間 5 年間	CKD の発症率は Mets 群で 10.6%、非 Mets 群で 4.8% であった ($p < 0.01$)。年齢、性別、 GFR、蛋白尿、アルブミン、総コレステロ ール、ヘモグロビン、アルコール摂取量、喫煙 の有無で補正した多因子解析では、Mets は CKD 発症の有意な危険因子であった ($OR =$ 2.08, $p < 0.01$)。Mets の構成因子が 1 項目以 下の場合と比較し、構成因子が 2, 3, 4 と増 えるにつれ、CKD の相対危険度は 1.13, 1.90, 2.79 倍と増加した。5 年間の GFR 低下率は、 40～59 歳では Mets 構成因子が 4 項目以上、 60 歳以上では構成因子が 3 項目以上ある場 合、構成因子が 1 項目以下と比較し有意に大 きかった。
24. Miyatake N, Intern Med 2006 横断研究 レベル④	岡山県で一次健診を 行った 20～79 歳の一 般住民 12,032 例およ び二次健診となった 2,121 例	二次健診となった住民を対象と し、Mets と尿蛋白をチェックした。 Mets の診断基準は、5 学会合同の 診断基準を用いた。	一次健診で、尿蛋白 (\pm) は男性で 6.0%、女 性で 4.3% であり、尿蛋白 ($+\leq$) は男性で 4.1%、女性で 1.8% であった。二次健診で、 男性で 29.7%、女性で 3.7% が Mets と診断さ れた。Mets の住民では、尿蛋白陽性の頻度 が有意に高かった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
25. Iseki K, Hypertens Res 2007 横断研究 レベル④	1993年(143,948例)および2000年(154,019例)にOkinawa General Health Maintenance Associationに登録された住民を対象	Metsの診断は、NCEP ATPIIIのガイドラインに準じた(腹部肥満の代わりにBMI \geq 25 kg/m ² を使用). CKDはeGFR<60 mL/分/1.73 m ² で診断	CKDの頻度は、1993年は15.7%、2000年は15.1%であった。2000年のMetsの頻度は19.1%であり、Metsの場合はCKDの危険度は1.332倍(p<0.0001)と有意に高かった。
26. Tsuda S, Diabetes Res Clin Pract 2008 横断研究 レベル④	291例の外来患者(平均年齢60歳、男性134例)	Metsの診断基準は国内8学会合同のメタボリックシンドローム診断基準委員会が作成した診断基準で定義した。	Metsは95例にみられた。Metsが存在すると、微量アルブミン尿および顕性アルブミン尿の合併率は39%および15%であり、非Mets群における各合併率の20%および6%に比して有意に高率であった(p<0.001)。
27. Chen J, Nephrol Dial Transplant 2007 横断研究 レベル④	35~74歳の中国人15,160例を対象	CKDはeGFR<60 mL/分/1.73 m ² 、血清Cr上昇が男性で \geq 1.14 mg/dL、女性で \geq 0.97 mg/dLと定義した。Metsは、高血圧、低HDL-C血症、高中性脂肪血症、血糖高値および腹部肥満の3項目以上を満たす場合と定義した。	Metsがある場合、CKDおよびCr上昇の存在するリスクは1.64および1.36倍高かった。Metsの項目がない場合に比べ、構成因子の項目数が増えるにつれ、CKDのリスクは1.51、1.50、2.13、2.72倍と上昇した。
28. Kitiyakara C, Kidney Int 2007 コホート研究 レベル④	東南アジアの住民2,067例を対象	CKDの定義はeGFR<60 mL/分/1.73 m ² 、Metsの定義は、NCEP ATPIIIまたはNew International Diabetes Federation (IDF)を用いた。追跡期間12年間	12年間にCKDの新規発症は6.3%にみられた。NCEP ATPIIIで定義したMetsはCKD発症に対する有意な危険因子であった(OR 1.62倍)。一方、IDFの基準で診断したMetsはCKD発症の有意な危険因子でなかった。
29. Thorn LM, Diabetes Care 2005 観察研究 レベル④	1型糖尿病患者2,415例(51%が男性、平均年齢37歳、糖尿病歴22年)を対象	Metsの診断はNCEPの基準で行った。全患者を正常アルブミン尿(1,261例)、微量アルブミン尿(326例)、顕性アルブミン尿(383例)、末期腎不全(164例)に分類した。CCrはCockcroft-Gault式より推定した。	Metsは男性で38%、女性で40%にみられた。Metsは正常アルブミン尿で28%、微量アルブミン尿で44%、顕性アルブミン尿で62%、末期腎不全で68%にみられ、Metsの合併している場合に糖尿病性腎症のリスクは3.75倍高く、すべての構成因子は糖尿病性腎症の発症と関連していた。Metsは血糖コントロールの悪化やCCrの低下とも関連していた。
30. Rashidi A, Clin J Am Soc Nephrol 2007 コホート研究 レベル④	イランのテヘランで、糖尿病やCKDを有さない18歳以上の住民4,607例を対象	Metsの定義はNCEP ATPIIIに準じる。CCrはCockcroft-Gault式より求め、CCr<60 mL/分/1.73 m ² をCKDと定義した。追跡期間3年間	全体の21.9%にMetsが存在した。Mets群では3.4%、非Mets群では2.0%にCKDが発症した(OR=1.88)。高血圧患者を除外すると、CKDの発症率はMets群と非Mets群で有意差が消失した(1.82 vs. 1.98%)。
31. Morales E, Am J Kidney Dis 2003 RCT レベル②	BMI>27 kg/m ² で顕性蛋白尿を認めるCKD(糖尿病、非糖尿病を含む)患者30例。食事療法の期間は5カ月間	低エネルギー正常たんぱく質の治療食を20例、通常食を10例に摂取してもらい、一次エンドポイントを尿蛋白排泄量、二次エンドポイントを腎機能(Cockcroft-Gault式)の変化として評価した。	治療食により体重は4.1 \pm 3%減少し、20例中14例は体重が3%以上減った。治療食群では、尿蛋白は2.8 \pm 1.4から1.9 \pm 1.4 g/日と平均31.2%減少したが、コントロール群ではむしろ尿蛋白は増加傾向であった。CCrは両群ともに有意な変化はなかったが、コントロール群では悪化傾向がみられた。
32. Saiki A, Int J Obes 2005 コホート研究 レベル④	肥満のある顕性2型糖尿病性腎症患者22例(BMI:30.4 \pm 5.3 kg/m ² 、HbA _{1c} :7.1 \pm 1.4%、Cr:172.4 \pm 57.5 μ M/L、尿蛋白:3.3 \pm 2.6 g/日)を対象	低カロリー食(11~19 kcal/kg/日)と正常たんぱく質食(0.9~1.1 kg/kg/日)を4週間摂取させ、安全性と効果を検証した。	低カロリー食により体重は6.2 \pm 3.0 kg減少し、収縮期血圧で7.5 \pm 12.7 mmHg、Crで41.6 μ M/L、尿蛋白で1.8 \pm 1.7 g/日減少した。Crと尿蛋白が増えた患者は1例もなかった。また、治療前後でCCrとアルブミン値は変化しなかった。尿蛋白の減少度は体重(r=0.49)および脂肪面積(r=0.58)の減少度と有意に正相関した。血圧の低下度と尿蛋白の減少度は関連しなかった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
33. Bello AK, Nephrol Dial Transplant 2007 コホート研究 レベル④	PREVENT 研究に参加している一般住民 6,894 例	平均 4.2 年間の追跡期間中の体重の変化により, 減少群(> -10 kg の減少, 101 例), 安定群(6445 例), 増加群(>10 kg の増加, 348 例)の 3 群に分け, 尿中微量アルブミン排泄と体重の変化との関連を検討した.	体重減少群では収縮期血圧(-11 ± 15 mmHg)および拡張期血圧(-5 ± 8 mmHg)の低下, コレステロールの低下(-0.7 mM/L)がみられた. 同様に, 微量アルブミン尿は -2.2 ± 1.1 mg/24 hr 減少した. 一方, 体重増加群ではアルブミン尿は 0.42 ± 2.0 mg/日増加した. 体重増加群, 減少群とも GFR は変化なかった. 多因子解析では, アルブミン尿と体重の関係は部分的には血圧とコレステロールの変化で説明できたが, CRP を解析に加えるとその関連性は消失した.
34. The Look AHEAD Research Group, Diabetes Care 2007 RCT レベル②	BMI > 25 kg/m ² (インスリン治療では BMI > 27 kg/m ²) の肥満を有する 2 型糖尿病患者 5,145 例 (45~74 歳)	intensive lifestyle intervention (ILI) 群では, 介入開始 1~6 カ月は毎週, 7~12 カ月は隔週で, 食事療法および運動についての 3 グループミーティングを行い, 毎月 1 回の個人指導も行った. 一方, diabetes support and education (DSE) 群では, 通常の診療と一般的な指導のみで, 具体的な食事や運動指導は行わなかった.	ILI 群では平均 8.6% 体重が減少したのに対し, DSE 群では 0.7% のみの減少であった. 運動能力は ILI 群では 20.9%, DSE 群では 5.8% 増加し, ILI 群ではより多くの患者が糖尿病, 高血圧, 脂質降下薬の服用が少なくなった. 平均 HbA _{1c} は ILI 群では 7.3 から 6.6% に低下したのに対し, DSE 群では 7.3% から 7.2% と不変であった. 血圧, 中性脂肪, HDL-C は ILI 群で有意に低下し, 微量アルブミン尿の頻度も 16.4% から 12.5% と有意に低下した (DSE 群は 16.9% から 15.4%).
35. Meier-Kriesche HU, Transplantation 2002 観察研究 レベル④	USRDS に登録されている腎移植を受けた 51,927 例	腎移植を受けたときの BMI を後ろ向きに算出し, 11 群に分けて検討した. 一次エンドポイントはグラフトと患者生存, 二次エンドポイントを移植腎死, 慢性の移植腎不全, delayed graft function, 急性拒絶とした.	BMI は腎移植後の予後と強く関連し, BMI < 18 kg/m ² または BMI > 36 kg/m ² は有意に生着率が悪かった. BMI 高値は delayed graft function の危険度と関連し, BMI 低値は保護的に働いた. 急性拒絶と BMI には関連はみられなかった.
36. Espinoza R, Transplant Proc 2006 観察研究 レベル④	BMI > 30 kg/m ² の肥満ドナーから生体腎を提供された 37 例	正常 BMI (20~25 kg/m ²) のドナーから腎提供された 37 例を対照とし, 移植後の腎機能を 50.8 ± 28.5 カ月観察	観察期間後の GFR は, 肥満者より腎提供されたレシピエントで低い傾向にあった (GFR: 71.7 vs. 80.1 mL/分/1.73 m ²). また肥満者より腎提供された場合のほうが急性拒絶のエピソードが有意に高かった.
37. Wang Y, Kidney Int 2008 メタ解析 レベル①	肥満と腎臓病の関係について, 1980~2000 年に Pub Med へ掲載された 247 論文のうち, 25 コホート研究, 3 横断研究, 19 症例対照研究	全症例を正常体重 (18.5 < BMI < 25), 過体重 (25 ≤ BMI < 30), 肥満 (BMI ≥ 30 kg/m ²) の 3 群に分け, 肥満と腎臓病 (CKD, 腎癌, 蛋白尿, 移植腎機能低下) との関連性をメタ解析	腎臓病のリスクは, 正常体重と比較し, 過体重で 1.40 倍, 肥満で 1.83 倍高かった. 特に肥満女性では 1.92 倍であり, 男性の 1.49 倍より高かった. BMI と腎臓病の関連は, コホート研究, 横断研究, 症例対照研究のいずれでも認められた.
38. Chagnac A, J Am Soc Nephrol 2003 観察研究 レベル④	高度肥満のある 8 例 (BMI 48.0 ± 2.4 kg/m ²) および健常人 9 例	減量の前でインスリンおよび PAH クリアランスより GFR と腎血流量 (RBF) を測定	肥満群では, GFR 145 ± 4 mL/分, RBF 803 ± 39 mL/分であり, 健常人に比し GFR は 61%, RBF は 32% 上昇していた. 減量 (32 ± 4%, BMI: 32.1 ± 1.5 kg/m ²) により, GFR および RBF は 110 ± 7 および 698 ± 42 mL/分と低下し, 微量アルブミン尿も 16 [4-152] から 5 [3-37] μg/分へ減少した.

論文コード	対 象	方 法	結 果
39. Kambham N, Kidney Int 2001 観察研究 レベル④	BMI \geq 30 kg/m ² の患者で、腎生検で FSGS と巨大糸球体がみられた 57 例 (O-FSGS)、あるいは巨大糸球体が認められた 14 例 (O-GM)、計 71 例の肥満関連腎臓病 (ORG) 患者。対照は特発性 FSGS 患者 50 例	1986~2000 年に腎生検された 6,818 例を後ろ向きに調査。腎生検を行った理由は、蛋白尿が 41 例、腎機能低下が 30 例	ORG 患者では特発性 FSGS に比して高齢であり、ネフローゼ域の蛋白尿の頻度は有意に少なかった。腎生検では、ORG 患者は巣状硬化領域が少なく足突起の消失が少なく、糸球体長径は有意に大きかった。また血清 Cr が倍化する頻度は ORG 患者で少なく、ESRD への進行も有意に少なかった (3.6 vs. 42%)。
40. Chen HM, Am J Kidney Dis 2008 観察研究 レベル④	中国人を対象とし、BMI \geq 28 kg/m ² 、尿蛋白 \geq 0.4 g/日で、FSGS の有無にかかわらず糸球体体積 $>$ 3.27 \times 10(6) μ m ³ の腎生検像を呈した 90 例 (37.5 \pm 9.3 歳、BMI 31.2 \pm 3.3 kg/m ² 、平均ウエスト周囲径：男性 103 cm、女性 96.5 cm、男性 67%)	2002 年 2 月~2006 年 11 月に腎生検された 10,093 検体を調査。全体の 0.89% に肥満関連腎臓病があり、ここ 5 年間で 0.62% から 1.0% に増加していた。	平均蛋白排泄量は 1.48 \pm 1.2 g/日であり、ネフローゼ域の蛋白尿は 10% にみられた。平均 Ccr は 109 \pm 32.2 mL/分であり、CCr $>$ 120 mL/分が 42% にみられた。腎生検では 70% に FSGS が認められ、足突起融合は 36% にみられた。BMI が大きいほど、尿蛋白量、CCr 値および足突起の幅が大きかった。
41. Chen HM, Am J Kidney Dis 2006 観察研究 レベル④	腎生検で肥満関連腎臓病と診断された 46 例。対照群は腎移植ドナー 10 例	糸球体体積、足突起数および足突起の幅を形態的に評価	肥満関連腎臓病群では対照群に比し、糸球体体積は有意に大きく、足細胞密度は有意に減少していた。また糸球体係蹄壁の足突起幅は有意に拡大していた。一方、メサングウム域の容量は変わらなかった。蛋白尿は足突起密度の減少、足突起幅の拡大と強く関連した。さらに CCr は足細胞数の減少と相関した。
42. Lakka HM, JAMA 2002 コホート研究 レベル④	ベースライン時 (1984~1989 年) に CVD および癌、糖尿病を合併していないフィンランドの男性 1,209 例。ベースラインの年齢は 42~60 歳、1998 年まで追跡 (中央値 11.4 年)	Mets の診断基準は NCEP ATPIII と WHO (各々腹部肥満の基準を 2 つ用意)。Mets の有無による CHD 死、CVD 死、総死亡を評価	Mets の頻度は基準により 8.8~14.3% に分布。Mets の合併による CHD 死の相対危険度は、NCEP 基準で 2.9~42.0 倍、WHO 基準では 2.6~3.0 倍だった。また Mets 合併による CVD 死、全体死の相対危険度は、WHO 基準では 2.6~3.0 倍、1.9~2.1 倍であった。一方、NCEP 基準では有意な相対危険度の増加はみられなかった。
43. Sone H, Diabetes Care 2005 コホート研究 レベル④	心血管病の既往のない日本人 2 型糖尿病患者 1,412 例	Mets の診断基準は NCEP ATPIII (腹囲は男性 \geq 85 cm、女性 \geq 90 cm を使用) と WHO 基準を使用。Mets 合併による心血管イベントの発症を検討 8 年間追跡	Mets の合併頻度は WHO 基準で男性 51%、女性 53%、NCEP 基準で男性 45%、女性 38%。Mets の合併による CHD 発症の相対危険度は、NCEP 基準で男性 1.9 倍、女性 1.7 倍。WHO 基準では男性 1.3 倍、女性 2.8 倍だった。Mets 合併による脳卒中発症の相対危険度は、NCEP 基準で男性 1.4 倍、女性 1.3 倍。WHO 基準では男性 2.0 倍、女性 3.7 倍だった。Mets 合併による CVD 発症の相対危険度は、NCEP 基準で男性 1.8 倍、女性 1.4 倍。WHO 基準では男性 1.6 倍、女性 3.2 倍だった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
44. Takeuchi H, Hypertens Res 2005 (端野・壮瞥町研究) コホート研究 レベル④	高血圧, 糖尿病, 高脂血症治療を受けていない北海道の端野・壮瞥町在住の男性 808 例, 平均年齢 60.3 歳	Mets の診断基準は NCEP ATPIII (腹圍 \geq 85 cm) 基準を使用. Mets 合併による心疾患(狭心症, 心筋梗塞, 心不全, 心疾患死)の発症を分析. 6 年間の追跡調査	Mets の合併頻度は 23.5%. Mets の 11.7%, Mets 非合併の 6.7% に心疾患が発症し, Mets 合併による相対危険度は 2.23 倍高い.
45. McNeill AM, Diabetes Care 2005 (ARIC 研究) コホート研究 レベル④	糖尿病および CVD の既往のない白人および黒人 12,089 例 (男性 5,208 例(うち黒人 1,084 例), 女性 6,821 例(うち黒人 1,764 例))	Mets の診断基準は NCEP ATPIII. 冠動脈疾患(CHD)と脳卒中の発症を分析. 平均 11 年の追跡調査	Mets の合併頻度は約 23%. 年齢, 人種, LDL-C, 喫煙で補正した Mets 合併による CHD 発症の危険度は男性 1.46 倍, 女性 2.05 倍, 脳卒中発症の危険度は男性 1.42 倍, 女性 1.96 倍. Mets の構成要素では高血圧と低 HDL-C 血症において CHD リスクと関連した.
46. Wilson PW, Circulation 2005 (Framingham Offspring 研究) コホート研究 レベル④	22~81 歳のベースライン時に CVD のない 3,323 例(男性 1,549 例)	Mets の診断基準は NCEP2005 改定基準. Mets と CVD および CHD, 2 型糖尿病発症との関連を検討. 8 年間の追跡調査	ベースライン時に 2 型糖尿病または CVD のない集団の Mets の合併頻度は男性 26.5%, 女性 16.6%. Mets 合併による CVD の発症危険度は男性 2.89 倍, 女性 2.25 倍, CHD の発症危険度は男性 2.54 倍, 女性 1.54 倍. 糖尿病の発症は男性 6.92 倍, 女性 6.90 倍であった. 人口寄与危険度は, 男性で CVD 34%, CHD 29%, 2 型糖尿病 62%, 女性では CVD 16%, CHD 8%, 2 型糖尿病 47%
47. Navarro-Diaz M, J Am Soc Nephrol 2006 コホート研究 レベル④	肥満手術(bariatric surgery)が施行された高度肥満(BMI \geq 40 kg/m ²)61 例(うち女性 37 例). 24 例の正常体重の成人(うち女性は 15 例)をコントロールとした.	術前から術後 24 カ月まで身体計測, 血圧, 尿蛋白, GFR を評価	術前の体重, BMI, GFR, 24 時間尿蛋白, 24 時間アルブミン排泄はすべて高度肥満者で有意に高かった. 術後 12 カ月の時点で, 全パラメータは改善したが, その効果は主に減量によるものであった. さらに次の 12 カ月間では, アルブミン尿および BMI だけが持続的に改善した.
48. Franciosi M, Clin J Am Soc Nephrol 2007 コホート研究 レベル④	55~75 歳で, CVD や糖尿病の既往はないが, CVD の危険因子を 1 つ以上有する一般住民 1,919 例	微量アルブミン尿のリスクを明らかにするため, tree-based の多因子解析を横断的に行った.	微量アルブミン尿の頻度は 5.9% であった. 高血圧がなく, 75 g oGTT 後の血糖が 140 mg/dL 未満の患者では, 微量アルブミン尿の頻度は 1.9% のみであった. 高血圧と HOMA 指数 $>$ 2.87 の場合, 微量アルブミン尿の頻度は男性で 7 倍, 女性で 4 倍高かった. 高血圧で HOMA 指数が低い場合, あるいは血圧正常だが oGTT 後の血糖が 140 mg/dL 以上の場合も, 数倍以上微量アルブミン尿を合併する頻度が高かった.
49. Miyazaki Y, Kidney Int 2007 RCT レベル②	29 例の 2 型糖尿病患者	15 例にロシグリタゾン 8 mg/日, 14 例にプラセボを無作為に割り付け, 3 カ月間の前向き調査を行った. 投与前後でブドウ糖負荷試験, 正常血糖クランプ, 24 時間蓄尿を行った.	ロシグリタゾン投与群では, 3 カ月後に尿中アルブミン/Cr 比が有意に低下し, 正常血糖クランプによるブドウ糖代謝率が有意に上昇した. ロシグリタゾン群では, 空腹時遊離脂肪酸, TNF- α が低下し, アディポネクチンが増えた. ステップワイズ多因子解析では, アルブミン尿の減少に TNF- α の減少とアディポネクチンの増加が有意に関連した.

論文コード	対 象	方 法	結 果
50. Lincoff AM, JAMA 2007 RCTのメタ解析 レベル①	ピオグリタゾンの臨床試験の際に発生した個々の有害事象を含んだデータベースを解析。臨床試験は、ランダム化した二重盲検コントロール試験を選択。	一次複合アウトカムは死亡、心筋梗塞、脳卒中とし、二次アウトカムには重篤な心不全を加えた。	全19試験、16,390例を解析した。投薬期間は4カ月～3.5年であった。一次複合アウトカムの発生率はピオグリタゾン群で4.4%(375/8,554)、コントロール群で5.7%(450/7,836)であり、ピオグリタゾン群で18%のリスク減少がみられ($p=0.005$)。治療開始約1年後よりリスク減少が始まった。一方、重篤な心不全はピオグリタゾンで2.3%(200例)、コントロール群で1.8%(139例)にみられ、ピオグリタゾン群で危険率は1.41倍高かった($p=0.002$)。ピオグリタゾンによる虚血性イベントに対する効果と、心不全に対する悪影響はさまざまであったが、試験間に有意な違いはなかった。
51. Scherthner G, J Clin Endocrinol Metab 2004 RCT レベル②	血糖管理が十分でない2型糖尿病患者199例を対象(HbA _{1c} 7.5～11%)	ピオグリタゾン(45 mg/日以下)またはメトホルミン(850 mg/日以下)の2群に分け、52週間の観察を行った。 HbA _{1c} 、空腹時血糖、インスリン、総コレステロール、HDL-C、中性脂肪、遊離脂肪酸、尿中アルブミン/Cr比を経時的に測定	ピオグリタゾン群ではメトホルミン群に比し、有意に空腹時血糖や中性脂肪の低下、HDL-Cの上昇がみられた。尿中アルブミン/Cr比は、ピオグリタゾン群で19%と有意に低下したが、メトホルミン群では1%であった。体重はピオグリタゾン群で1.9 kg増加し、メトホルミン群で2.5 kg低下した。副作用の頻度は両群で差がなかったが、その内容は両群で異なった。また、HbA _{1c} の低下度は両群で同様であった。
52. Athyros VG, Curr Med Res Opin 2006 RCT レベル②	非アルコール性脂肪肝(NAFLD)を持ち、糖尿病を有さないメタボリックシンドロームのある186例	生活指導のアドバイス、RA系阻害薬を中心とした血圧管理、メトホルミンによる耐糖能異常の管理、オルリスタットによる肥満治療とともに、アトルバスタチン20 mg/日またはフェノフィブレート200 mg/日による脂質管理を行い、治療の前後で肝臓の超音波検査を行った。 追跡期間は56週間	治療終了時には、アトルバスタチン投与患者の67%、フェノフィブレート投与患者の42%、両者併用患者の70%において、生化学的および超音波検査でNAFLDを示唆する所見はなくなった。特に、アトルバスタチンまたは併用群では有意にNAFLDの所見はなくなった($p<0.009$)。この効果は、薬物治療、高感度CRP、ウエスト周囲径、体重、中性脂肪、LDL-C、TC、血圧、血糖の低下と独立して認められた。4例が副作用のため治療を中断した。

文 献

- Ramirez SP, McClellan W, Port FK, Hsu SIH. Risk factors for proteinuria in a large, multiracial, Southeast Asian population. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1907-1917.
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 956-962.
- Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004 ; 291 : 844-850.
- Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CDK : the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 587-594.
- Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, Gaziano JM. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 871-880.
- Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, Dekker FW, Aasard K, Holmen J. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD : Are men more vulnerable ? *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 396-405.
- Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M, Koyama A. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population : a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159-166.
- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 21-28.
- Iseki K, Ikemiya K, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1870-1876.
- Ejerblad E, Forede CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1695-1702.
- Speckman RA, McClellan WM, Volkova NV, Jurkovic CT, Satko SG, Schoolwerth AC, Freedman BI. Obesity is associated with family history of ESRD in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 50-58.
- Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezene F, Berthoux F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 720-727.
- Praga M, Hernandez E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Diaz-Gonzalez R, Rodicio JL. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2111-2118.
- Gonzalez E, Gutierrez E, Morales E, Hernandez E, Andres A, Bello I, Diaz-Gonzalez R, Leiva O, Praga M. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 263-270.
- Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE ; PREVENT Study Group. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 733-741.
- Bonnet F, Marre M, Halimi JM, Stengel B, Lange C, Laville M, Tichet J, Balkau B ; DESIR Study. Weight circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects : the DESIR Study. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 1157-1163.
- de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, Young B, Cleary PA, Steffes MW, Weiss NS, Brunzell JD ; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 235-243.
- Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005 ; 257 : 454-460.
- Mulé G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongiovi R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005 ; 257 : 503-513.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 167-174.
- Kurella M, Lo CJ, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2134-2140.
- Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A, Iseki K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 369-374.
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, Hirakata H, Iida M. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population : The Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 383-391.
- Miyatake N, Wada J, Kawasaki Y, Matsumoto S, Makino H, Numata T. Relationship between metabolic syndrome and proteinuria in the Japanese population. *Intern Med* 2006 ; 45 : 599-603.
- Iseki K, Kohagura K, Sakime A, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Changes in the demographics and prevalence of chronic kidney disease in Okinawa, Japan (1993 to 2003). *Hypertens Res* 2007 ; 30 : 55-62.
- Tsuda S, Nakano S, Konishi K, Koya D. A lack of increase in high molecular weight-adiponectin in macroalbuminuric subjects with metabolic syndrome may exert renal and atherosclerotic risks. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 ; 79 : 503-509.
- Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Hamm LL, Muntner P, Batuman V, Lee CH, Whelton PL, He J. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1100-1106.
- Kitiyakara C, Yamwong S, Cheepudomwit S, Domrongkitchaiorn S, Unkurapinun N, Pakpeankitvatana V, Sritara P. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 693-700.

29. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, Wadén J, Rönnback M, Rosengård-Bärlund M, Björkstén CG, Taskinen MR, Groop PH : FinnDiane Study Group. Metabolic syndrome in type 1 diabetes : association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2019-2024.
30. Rashidi A, Ghanbarian A, Azizi F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 976-983.
31. Morales E, Valero A, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 319-327.
32. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N, Oyama T, Miyashita Y, Shirai K. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes* 2005 ; 29 : 1115-1120.
33. Bello AK, de Zeeuw D, El Nahas M, Brantsma AH, Bakke SJ, de Jong PE, Gansevoort RT. Impact of weight change on albuminuria in the general population. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1619-1627.
34. The Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes. One-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1373-1383.
35. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes : a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002 ; 73 : 70-74.
36. Espinoza R, Gracida C, Cancino J, Ibarra A. Effect of obese living donors on the outcome and metabolic features in recipients of kidney transplantation. *Transplant Proc* 2006 ; 38 : 888-889.
37. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 19-33.
38. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafer U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1480-1486.
39. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy : an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1498-1509.
40. Chen HM, Li SJ, Chen HP, Wang QW, Li LS, Liu ZH. Obesity-related glomerulopathy in China : A case series of 90 patients. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 58-65.
41. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 772-779.
42. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002 ; 288 : 2709-2716.
43. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1463-1472.
44. Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, Shimamoto K. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men : Applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men : The Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2005 ; 28 : 203-208.
45. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 385-390.
46. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005 ; 112 : 3066-3072.
47. Navarro-Diaz M, Serra A, Romero R, Bonet J, Bayes B, Homs M, Perez N, Bonal J. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients : Long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : S213-S217.
48. Franciosi M, Pellegrini F, Sacco M, De Berardis G, Rossi MCE, Strippoli GFM, Belfiglio M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A : on behalf of the IGLOO (Impaired Glucose tolerance, and Long-term Outcomes Observational Study) study group. Identifying patients at risk for microalbuminuria via interaction of the components of the metabolic syndrome : A cross-sectional analytic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 984-991.
49. Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, DeFronzo RA. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1367-1373.
50. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007 ; 298 : 1180-1188.
51. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, Quartet Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus : A double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 6068-6076.
52. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Giouleme OI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, Kakafika AI, Tziomalos K, Burroughs AK, Elisaf MS. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome : a randomized study. *Curr Med Res Opin* 2006 ; 22 : 873-883.

参考にしたガイドライン

- a. 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研究* 2000 ; 6 : 18-28.
- b. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 2005 ; 94 : 188-203.