

# uremic toxin の管理

## 丹羽利充

名古屋大学医学部附属病院予防医療部

key words : uremic toxin, インドキシル硫酸, 経口吸着薬

### 要 旨

uremic toxin であるインドキシル硫酸は腎不全進行因子のみでなく、酸化ストレス、大動脈石灰化などの心血管障害因子でもあり、骨代謝異常（低回転骨）とも関連している。インドキシル硫酸は有機アニオントランスポーターを介して尿細管細胞に取り込まれる。そこでフリーラジカルを産生し、尿細管細胞障害を起こしトランスフォーミング成長因子(TGF)- $\beta_1$ などを発現し、間質線維化を促進する。経口吸着薬（クレメジン®）は、腸内でインドールなどを吸着しインドキシル硫酸の血清濃度を低下させる。経口吸着薬の臨床効果として、腎不全進行の抑制、透析導入の遅延、倦怠感などの尿毒症症状の改善、動脈硬化の改善が認められる。

### 1 uremic toxin

末期腎障害のため全身の諸臓器病変の症状が現れる病態を尿毒症という。尿毒症は腎障害患者の体内に蓄積した毒性物質により引き起こされると考えられている。これらの物質は尿毒症毒素（uremic toxin）と呼ばれている。uremic toxin としては、インドキシル硫酸、副甲状腺ホルモン（PTH）、 $\beta_2$ ミクログロブリン（ $\beta_2m$ ）、リン、p-クレソール硫酸、3-カルボキシ-4-メチル-5-プロピル-2-フランプロピオン酸（CMPF）、非対称性ジメチルアルギニン（ADMA）、ホモシステイン、グアニジン化合物、最終糖化産物（AGEs）と

その前駆物質であるジカルボニル化合物（3-デオキシグルコソシオン：3-DG、グリオキサール、メチルグリオキサール）などがある。

### 2 インドキシル硫酸

インドキシル硫酸は腎障害進行因子としての uremic toxin であり、動脈硬化（血管石灰化）、酸化ストレス亢進、骨代謝障害（低回転骨）との関連が報告されている。

#### 1) uremic toxin としてのインドキシル硫酸

インドキシル硫酸は腎不全進行作用などを示す uremic toxin である<sup>1)</sup>。経口的に摂取したタンパク質が大腸内で加水分解され、生成したトリプトファンが大腸菌などによりインドールに代謝される。インドールは腸管から吸収され肝臓で酸化、硫酸抱合によりインドキシル硫酸となって血中に放出される。正常では血中のインドキシル硫酸は腎臓から尿中に排泄される。

腎不全ではインドキシル硫酸のクリアランスが低下し、血清インドキシル硫酸濃度は著明に増加する（正常者：0.064 mg/dl、血液透析患者：透析前 5.3 mg/dl、透析後 3.5 mg/dl<sup>2)</sup>）。経口吸着薬（クレメジン®）はインドキシル硫酸の前駆体であるインドールを腸内で吸着することにより、血清および尿中インドキシル硫酸濃度を低下させる（図 1）。

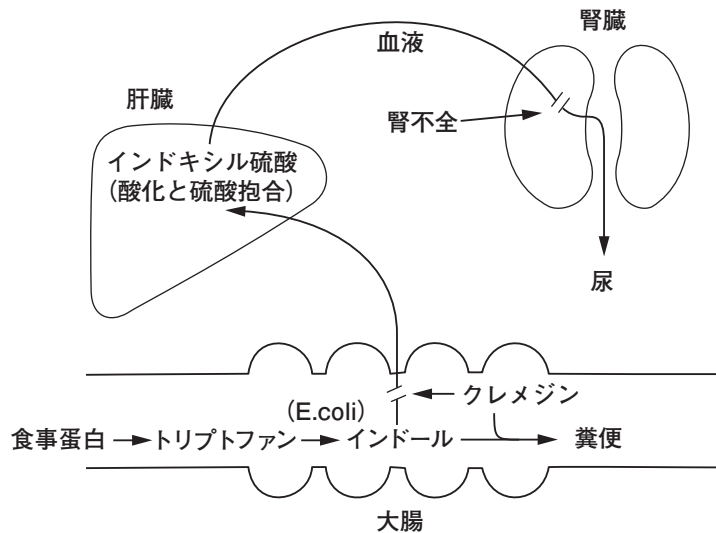


図1 インドキシル硫酸の代謝経路と経口吸着剤の作用点

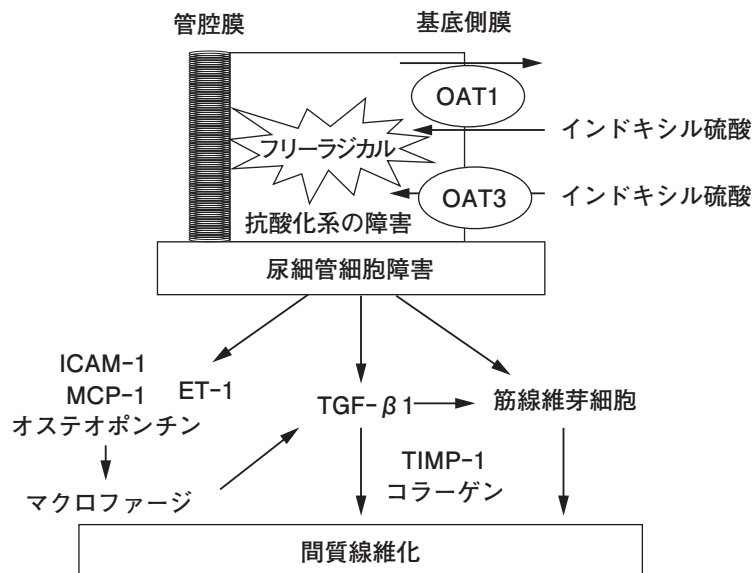


図2 インドキシル硫酸によるフリーラジカル産生と腎尿細管細胞障害・間質線維化の促進

2) 腎不全進行因子としてのインドキシル硫酸

腎不全ラットにインドキシル硫酸、インドールを投与すると腎不全がより進行することから、インドキシル硫酸は腎不全の進行を促進する uremic toxin である<sup>2-5)</sup>。インドキシル硫酸は transforming growth factor(TGF)- $\beta_1$ , tissue inhibitor of metalloprotease (TIMP)-1, プロ  $\alpha_1$  (I) コラーゲンの発現を増加させ腎臓の間質線維化や糸球体硬化を起こす<sup>4)</sup>。インドキシル硫酸は有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) を介して近位尿細管に蓄積し、フリーラジカルの産生と抗酸化系の障害により尿細管細胞障害を来たす (図2)<sup>5)</sup>。またインドキシル硫酸は腎糸球体メサンギウム細胞における NADPH オキシダーゼを活性

化して、スーパーオキシドなどの活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) を増加させる<sup>6)</sup>。インドキシル硫酸は腎臓におけるスーパーオキシドジスムターゼの活性を低下させる<sup>7)</sup>。

経口吸着薬 (クレメジン<sup>®</sup>) はインドキシル硫酸の血清濃度、尿中排泄量を低下させ、腎不全の進行を抑制する<sup>8,9)</sup>。また経口吸着薬は、腎不全ラットの腎臓における糸球体 eNOS と尿細管間質 nNOS の発現を誘導し、NO 生成を増加させる<sup>10)</sup>。筆者らは、インドキシル硫酸などの食事タンパク由来の代謝物の蓄積が腎不全の進行を促進しているというタンパク代謝物説を提唱している<sup>11)</sup>。

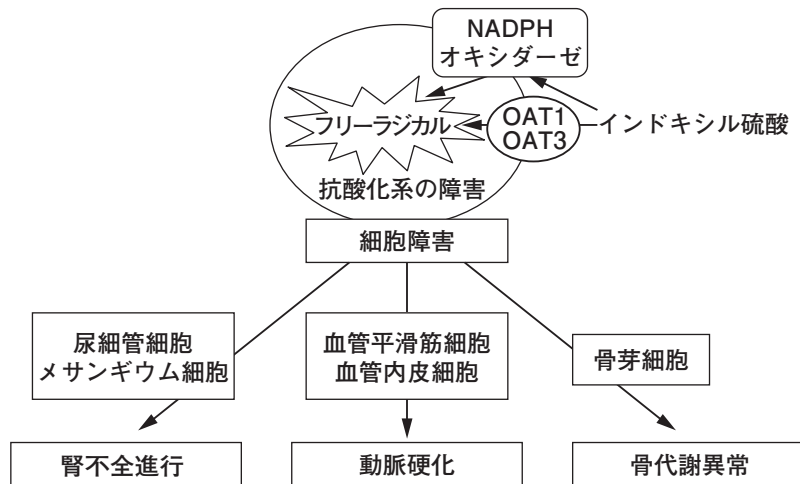


図3 インドキシル硫酸によるフリーラジカル産生と細胞障害  
—腎不全進行, 動脈硬化, 骨代謝異常との関連

### 3) 心血管障害因子としてのインドキシル硫酸

インドキシル硫酸は酸化ストレスを亢進し<sup>12~14)</sup>, 血管平滑筋細胞増殖<sup>15, 16)</sup>や大動脈の石灰化<sup>17)</sup>などの動脈硬化, 骨代謝異常<sup>18)</sup>とも関連している (図3).

インドキシル硫酸は, 血管内皮細胞におけるNADPH オキシダーゼを活性化してROSを産生させる<sup>12, 13)</sup>. インドキシル硫酸は血管内皮細胞におけるNO生成を抑制する<sup>13)</sup>. 経口吸着薬はインドキシル硫酸の血清濃度を下げて血管内皮細胞におけるROSの産生を抑制し, 腎不全における血中の酸化ストレスを軽減する<sup>14)</sup>. インドキシル硫酸は血管平滑筋細胞の増殖を促進する<sup>15, 16)</sup>. インドキシル硫酸を高血圧ラットに経口投与すると, 大動脈の石灰化および壁肥厚を促進する<sup>17)</sup>.

### 4) 経口吸着薬の臨床効果

米国で行われたCKD患者に対する経口吸着薬 (クレメジン®) のrandomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study<sup>19)</sup>において, 血清インドキシル硫酸の低下, および倦怠感という尿毒症症状の改善が用量依存性に認められた.

CAP-KD study<sup>20)</sup>によると, 経口吸着薬 (クレメジン®) 群では, eGFRの低下でみた腎不全進行速度が既存治療群よりも緩徐であった. すなわちCKD患者において, クレメジン®の腎不全進行抑制効果が認められた. また経口吸着薬 (クレメジン®) は, CKD患者において, 動脈硬化の指標であるintima-media thickness (IMT), pulse wave velocity (PWV) を改善

した<sup>21)</sup>.

## 3 PTH

PTHは, 副甲状腺から分泌される84個のアミノ酸からなるホルモンであり, 骨, 腸管, 腎臓に作用して血中カルシウムを増加させる作用をもつ. 透析患者では, 血清カルシウム低下, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の低下, 副甲状腺細胞の細胞外カルシウムに対する感受性の異常や1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の低下に対する抵抗性の結果, 多くの症例においてPTHが増加する. 高PTH血症は線維性骨炎をきたし, 透析患者の骨病変の主原因となっている. さらにPTHは, 骨, 腎以外のPTH受容体を有する種々の組織の細胞内カルシウム濃度を増加させ, 多くの尿毒症症状に関連していると考えられている. PTH高値例では活性型ビタミンDによるパルス療法, エタノールによる副甲状腺破壊, 副甲状腺摘出術を行う.

## 4 β<sub>2</sub>ミクログロブリン

β<sub>2</sub>mは分子量11,700の低分子タンパク質であり, すべての細胞表面に存在し主要組織適合性抗原 (HLA) のL鎖を担っている. 透析患者では血清β<sub>2</sub>m濃度が著明に高い. β<sub>2</sub>mは骨, 関節を中心とした全身組織に沈着し, 透析アミロイドーシスをきたす. 血清β<sub>2</sub>m濃度とアミロイドーシスとの発症頻度には明確な相関関係がみられないが, ハイパフォーマンス透析膜の使用により血清β<sub>2</sub>m濃度を積極的に除去することにより, 透析アミロイドーシスの発症頻度を低下させることができる.

腎不全患者では、腎排泄が低下するため血清リン濃度は増加する。透析患者では高リン血症を示しやすい。血清リン濃度が高くなると、リン酸塩としてカルシウムの異所性沈着をきたし、骨からのカルシウム放出を抑制し、腎臓での  $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$  産生を抑制し、血清カルシウム濃度を低下させるため PTH 濃度を上昇させる。リンの蓄積は異所性沈着により血管石灰化を促進し、心血管系合併症をきたす。経口リン吸着剤の投与により血清リン濃度を  $3.5\sim 6.0\text{ mg/dl}$  にコントロールする。

## 5 p-クレソール硫酸

p-クレソールは細胞毒性の強い uremic toxin として報告されていたが、最近の研究により透析患者の血中には p-クレソールはほとんど検出されず、p-クレソール硫酸として存在していることが明らかになった<sup>22, 23</sup>。p-クレソール硫酸は白血球に対する刺激作用が報告されている<sup>24</sup>。

## 6 CMPF

CMPF は透析患者の血清中で増加している。CMPF はアルブミンとほぼ 100% と強く結合しており、通常の血液透析では除去されない。薬物のアルブミン結合阻害、腎尿細管分泌の阻害、甲状腺機能異常、肝臓における薬物代謝阻害作用などが報告されている。アルブミン漏出性透析膜を使用した血液透析、あるいは腹膜透析によって一部除去される。

## 7 ADMA

ADMA はアルギニンの代謝産物であり、内因性の NO 合成酵素阻害剤である。ADMA は、血管組織の NO 代謝や血管内皮機能に影響を与える。透析患者においては ADMA が蓄積し、動脈硬化に関与していると報告されている<sup>25</sup>。

## 8 ホモシステイン

ホモシステインは含硫アミノ酸であるが、タンパク質には含まれていない。腎不全患者では高ホモシステイン血症となるが、ホモシステインの再メチル化（メチオニンへの変換）障害のためと考えられている。ホモシステインは分子量 135 の小分子であるが、70~80% はアルブミンと結合しているため透析では十分に

除去されない。

透析患者においては、血漿ホモシステインは動脈硬化促進因子でもあるが栄養状態の指標でもある。低栄養では心血管系合併症による死亡リスクが増加するが、このような患者ではかえってホモシステイン濃度は減少する。したがって、健常者では高ホモシステイン血症は心血管系死亡の独立した危険因子であるが、透析患者では逆に低ホモシステイン血症が死亡の予測因子となる。

## 9 グアニジン化合物

メチルグアニジン、グアニジノコハク酸などのグアニジン化合物が透析患者血中で増加している。メチルグアニジンはクレアチニンのヒドロキシラジカル産物であり、腎不全患者における酸化ストレス亢進を反映している。

## 10 最終糖化産物 (AGEs)

タンパク質などのアミノ基とジカルボニル化合物などのケトン、アルデヒドの反応をメイラード反応という。メイラード反応の最終産物として生成する物質を AGEs という。透析患者ではペントシジン、イミダゾロン、N<sup>ε</sup>-カルボキシメチルリシン (CML) などの AGEs の血漿濃度が増加している。ペントシジンは、リシンとアルギニン残基がリボースなどのペントースを介して、イミダゾピリジニウム環を有する架橋を形成している。イミダゾロンはアルギニンと 3-DG が反応して生成する。CML はグリオキサールとリシンが反応して生成する。

AGEs は透析患者の動脈硬化、透析アミロイドーシス、腹膜患者における腹膜硬化の進展と関連している。AGEs の生成抑制には、生体適合性透析膜、ペプチド・タンパク質透過性透析膜、オンライン HDF、連日透析、超純粋透析液、低グルコース分解産物 (GDP)・中性 pH (重炭酸) 腹膜透析液の使用が有効であると報告されている。

## 文 献

- 1) Niwa T: Uremic Toxicity. Indoxyl sulfate. Textbook of Nephrology 4<sup>th</sup> ed.; Massry SG, Glasscock RJ (eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1269-1272, 2001.
- 2) Niwa T, Ise M: Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. J Lab Clin

- Med, 124; 96-104, 1994.
- 3) Niwa T, Ise M, Miyazaki T : Progression of glomerular sclerosis in experimental uremic rats by administration of indole, a precursor of indoxyl sulfate. *Am J Nephrol*, 14; 207-212, 1994.
  - 4) Miyazaki T, Ise M, Seo H, et al. : Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF- $\beta_1$ , TIMP-1 and pro  $\alpha_1$  (I) collagen in kidneys of uremic rats. *Kidney Int*, 52(S62); S15-S22, 1997.
  - 5) Enomoto A, Takeda M, Tojo A, et al. : Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol*, 13; 1711-1720, 2002.
  - 6) Gelasco AK, Raymond JR : Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 290; F1551-1558, 2006.
  - 7) Owada S, Goto S, Bannai K, et al. : Indoxyl sulfate reduces superoxide scavenging activity in the kidneys of normal and uremic rats. *Am J Nephrol*, 28; 446-454, 2008.
  - 8) Miyazaki T, Aoyama I, Ise M, et al. : An oral sorbent reduces overload of indoxyl sulfate and gene expression of TGF- $\beta_1$  in uremic rat kidneys. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 1773-1781, 2000.
  - 9) Aoyama I, Shimokata K, Niwa T : An Oral adsorbent down-regulates renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in diabetic rats. *Nephron*, 92; 635-651, 2002.
  - 10) Tumor Z, Niwa T : An oral sorbent AST-120 increases renal NO synthesis in uremic rats. *J Ren Nutr*, 18; 60-64, 2008.
  - 11) Niwa T, Nomura T, Sugiyama S, et al. : The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure : An oral sorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int*, 52(S62); S23-S28, 1997.
  - 12) Dou L, Jourde-Chiche N, Faure V, et al. : The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells. *J Thromb Haemost*, 5; 1302-1308, 2007.
  - 13) Tumor Z, Niwa T : Indoxyl sulfate inhibits NO production and cell viability by inducing oxidative stress in vascular endothelial cells. *Am J Nephrol*, 29; 551-557, 2009.
  - 14) Shimoishi K, Anraku M, Kitamura K, et al. : An oral adsorbent, AST-120 protects against the progression of oxidative stress by reducing the accumulation of indoxyl sulfate in the systemic circulation in renal failure. *Pharm Res*, 24; 1283-1289, 2007.
  - 15) Yamamoto H, Tsuruoka S, Ioka T, et al. : Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney Int*, 69; 1780-1785, 2006.
  - 16) Muteliefu G, Enomoto A, Niwa T : Indoxyl sulfate promotes proliferation of human aortic smooth muscle cells by inducing oxidative stress. *J Ren Nutr*, 19; 29-32, 2009.
  - 17) Adijiang A, Goto S, Uramoto S, et al. : Indoxyl sulfate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant*, 23; 1892-1901, 2008.
  - 18) Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, et al. : Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int*, 71; 738-743, 2007.
  - 19) Schulman G, Agarwal R, Acharya M, et al. : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis*, 47; 565-577, 2006.
  - 20) 浅野 泰, 秋澤忠男, 福原俊一, 他 : 慢性腎不全患者における経口吸着炭素製剤の腎不全抑制効果に関するRCT, *日腎会誌*, 50; 528-531, 2008.
  - 21) Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al. : Oral adsorbent AST-120 decreases carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res*, 27; 121-126, 2004.
  - 22) de Loor H, Bammens B, Evenepoel P, et al. : Gas chromatographic-mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic and normal serum. *Clin Chem*, 51; 1535-1538, 2005.
  - 23) Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, et al. : Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 16; 3430-3436, 2005.
  - 24) Schepers E, Meert N, Glorieux G, et al. : P-cresylsulfate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 592-596, 2007.
  - 25) Kielstein JT, Zoccali C : Asymmetric dimethylarginine : a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis*, 46; 186-202, 2005.