

AMCoR

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

最新医学 (2000.03) 55巻3号:362～367.

【糖尿病 病因論・診断,治療の新展開】
合併症の成因と治療
糖尿病性腎症

羽田勝計

糖尿病性腎症

羽田 勝 計*

要 旨

透析導入に至る糖尿病性腎症例が急増しており、糖尿病性腎症の成因解明・治療法確立が求められている。糖尿病性腎症は、遺伝因子の基に糖尿病特有の環境因子が加わり発症すると考えられる。近年、糸球体プロテインキナーゼC (PKC) 活性化が注目され、PKC 阻害薬の有効性が糖尿病動物で提唱されている。現時点での糖尿病性腎症の治療法としては、目標血糖値・血圧値・血中脂質値を設定し、種々の治療法を併用する集約的治療法が優れていると考えられる。

はじめに

近年、糖尿病性腎症に起因する慢性腎不全例が急増しており、1998年には新規透析療法導入症例の35.7%を占め、慢性腎炎を抜いて透析導入原疾患の第1位にランクされるに至っている。したがって、現時点では現行の治療法を駆使して糖尿病性腎症の発症・進展阻止を目指すことが急務であり、また21世紀を目指して糖尿病性腎症の成因を解明し、成因に基づく根本的治療法を開発することが重要であると考えられる。そこで本稿では、糖尿病性腎症の成因および現行の治療法に関し概説したい。

糖尿病性腎症の成因

糖尿病性腎症は、他の糖尿病性合併症（網

膜症、神経障害）と同様、糖尿病特有の代謝異常に基づき発症すると考えられ、DCCT, Kumamoto Study, UKPDSの成績からも血糖コントロールと糖尿病性腎症の発症・進展の関連性は明らかである。さらに、肺移植により10年間にわたって血糖を正常化することで、すでに生じていた糸球体病変が改善することも示されている¹⁾。しかし、糖尿病性腎症が集積する家系も報告されており、何らかの遺伝因子の基に糖尿病に起因する環境因子が加わり、糖尿病性腎症が発症すると考えるのが妥当であろう（図1）。

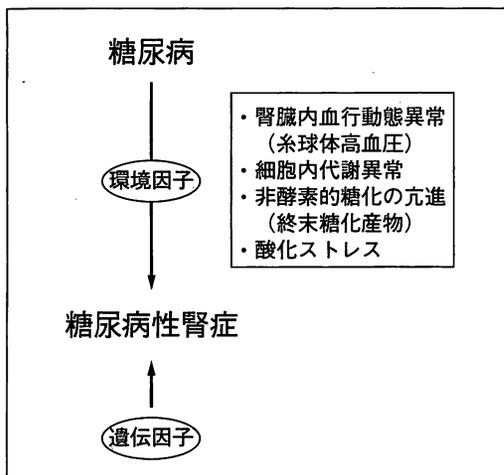
1. 糖尿病性腎症の成因（遺伝因子）

糖尿病性腎症の遺伝因子の検索は、高血圧に関与するとされる遺伝因子の解析から開始された。これまでに、association study〔ケースコントロール（症例対照）研究〕を用いて種々の遺伝子の多型性が検討されているが、レニン・アンジオテンシン系遺伝子の解析、特にアンジオテンシン変換酵素

* 滋賀医科大学 第三内科 講師

キーワード：メサンギウム細胞，ポリオール経路，
プロテインキナーゼC活性化，TGF β ，
PKC β 阻害薬

図1 糖尿病性腎症の成因概要



(ACE) 遺伝子の第 16 イントロンに存在する欠失/挿入 (D/I) 多型性に関する検討が最も多い。報告により結果は必ずしも一致していないが、現時点では、ACE 遺伝子の多型性は糖尿病性腎症の発症には関連しないが、Dアレルを有する症例において糖尿病性腎症の進展が早いと解釈するのが妥当²³⁾と考えられる。

次項で述べる細胞内グルコース代謝経路関連遺伝子に関しては、アルドースレダクターゼ遺伝子上流に存在する CA 繰り返し配列と糖尿病性腎症との関連が報告されている⁴⁾。しかし、著者らは否定的な成績を発表しており⁹⁾、未だ結論が得られていない。

最近、Joslin 糖尿病センターの Krolewski らは、discordant sib-pair 解析を行い、糖尿病性腎症と関連する主要遺伝子が第 3 染色体長腕 (3q) のアンジオテンシン II タイプ 1 受容体遺伝子近傍に存在すると発表した⁶⁾。未だ正確な遺伝子は同定されていないが、今後の検索結果が期待される。

2. 糖尿病性腎症の成因 (環境因子)

糖尿病性腎症の発症に関与すると考えられている環境因子としては、腎臓内血行動態異

常・糸球体細胞代謝異常・非酵素的糖化・酸化ストレスなどが挙げられている。この中で腎臓内血行動態異常に起因する糸球体高血圧は、初期の糸球体過剰濾過に関係するとともに、メサンギウム細胞に圧負荷をかけ、細胞機能障害を惹起すると考えられている。さらに、これらの環境因子は、最終的にメサンギウム細胞の細胞外マトリックス (ECM) 産生を亢進させ、メサンギウム領域の拡大を惹起し得ると考えられる。またこの過程に TGFβ が関与していることも報告されている⁷⁾。本稿ではこの中で、糸球体細胞特にメサンギウム細胞代謝異常に関して述べたい。

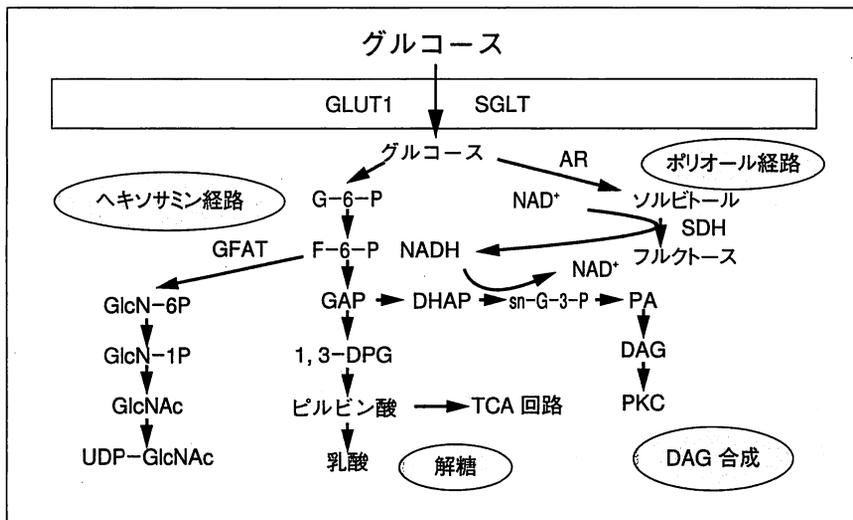
1) メサンギウム細胞の代謝異常

メサンギウム細胞は、インスリン受容体をほとんど有しておらず、生理的範囲の濃度のインスリンはメサンギウム細胞のグルコース取り込みに有意の影響を及ぼさない。また、主要グルコーストランスポーターは GLUT1 および SGLT であると報告されており⁸⁾、インスリン依存性の GLUT4 もほとんど存在しない。したがって、グルコース過剰状態では、細胞外グルコースはインスリン非依存性に細胞内に取り込まれ、細胞内グルコース濃度が容易に上昇する。取り込まれたグルコースは主に解糖系で代謝されるが、過剰のグルコースは図 2 に示す側副路でも代謝される。現在までに、ポリオール経路、ジアシルグリセロール (DAG) 産生経路、ヘキソサミン経路がグルコース過剰状態で亢進すると報告されており、メサンギウム細胞における TGFβ や ECM 産生増加との関連性が示されている⁹⁻¹¹⁾。以下に、この中で DAG 産生亢進とそれに基づくプロテインキナーゼ C (PKC) の活性化に関して述べたい。

2) DAG 産生亢進と PKC 活性化

糖尿病動物より単離した腎糸球体、およびグルコース過剰状態で培養したメサンギウム細胞で、過剰のグルコースからの DAG の

図2 糖尿病状態で生ずる細胞内代謝異常



細胞内に取り込まれた過剰のグルコースは、解糖系で代謝されるのみならず、ポリオール経路・DAG産生経路・ヘキサミン経路などの側副路でも代謝される。

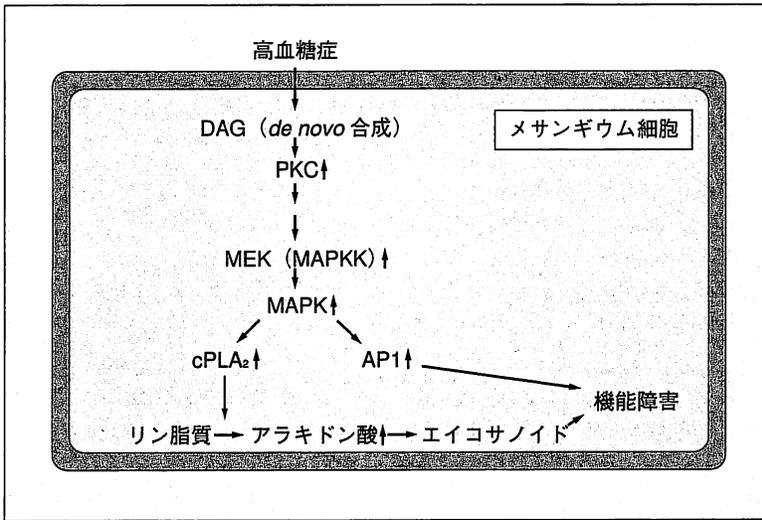
略語：巻末の「今月の略語」参照

de novo 合成が亢進することが示されている¹²⁾¹³⁾。また、DAG合成経路では補酵素としてNADHが必要であるため、図2に示すようにポリオール経路の亢進によるNADH/NAD⁺比の増加もDAG産生亢進に関与していると考えられている⁹⁾。DAGは直接PKCに結合し、PKCを活性化する。実際、糖尿病状態でPKCが活性化されていることが、糖尿病動物から単離した糸球体やグルコース過剰状態で培養したメサンギウム細胞で確認されている¹⁴⁾。PKCは種々の機能に関与する重要なキナーゼであり、その活性化は糖尿病における細胞機能障害に直結し得る。著者らは、糖尿病ラットより単離した糸球体およびグルコース過剰状態で培養したメサンギウム細胞で、細胞情報伝達系に重要であるマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK, ERK)がPKC依存性に活性化されていることを示した¹⁵⁾。すなわち、図3に示すように、糖尿病状態におけるPKC活性化は、一部はMAPK(ERK)活性化を通じ

て、メサンギウム細胞の機能障害を惹起していると推定される。

PKCには多くのアイソフォームが存在するが、最近経口投与可能なPKC β 阻害薬が開発された。この阻害薬を糖尿病ラットに投与することにより、糸球体PKC活性化および糸球体過剰濾過が阻止され、尿中アルブミン排泄量が低下したと報告されている¹⁶⁾。さらに、糖尿病ラット腎糸球体におけるECM遺伝子およびTGF β 遺伝子の発現増加もPKC β 阻害薬により抑制されることが示されている¹⁷⁾。著者らは、このPKC β 阻害薬を2型糖尿病のモデルである*db/db*マウスに投与し、2型糖尿病モデルの糸球体でもPKCが活性化されていることおよびその活性化がPKC β 阻害薬で阻止されることを示すと同時に、糖尿病性腎症の組織学的特徴であるメサンギウム領域の拡大がPKC β 阻害薬によって抑制されることを報告した(図4)¹⁸⁾。以上から、糖尿病状態におけるPKC活性化は糖尿病性腎症の発症・進展に深く関

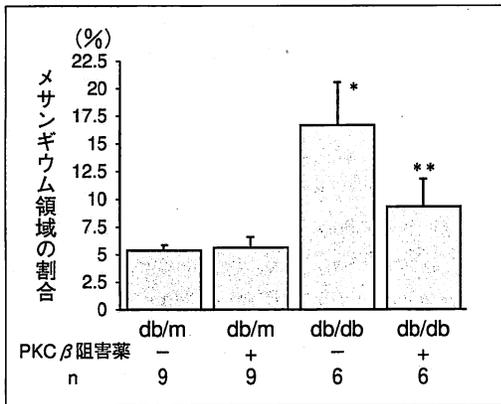
図3 糖尿病状態における MAPK (ERK) 活性化



糖尿病状態の糸球体，メサンギウム細胞では，MAPK (ERK) が PKC 依存性に活性化され，下流に情報を伝達する。

略語：巻末の「今月の略語」参照

図4 db/db マウスの糸球体メサンギウム領域の拡大に対する PKCβ 阻害薬の効果 (文献¹⁹⁾より引用改変)



db/db マウスでは，コントロールマウス (db/m マウス) に比しメサンギウム領域が有意に拡大しているが，これが PKCβ 阻害薬により阻止された。

(*p<0.01 vs db/m, **p<0.01 vs db/db)

db：糖尿病 (遺伝子)

PKCβ：プロテインキナーゼCβ

与していると推察され，今後 PKCβ 阻害薬を含む DAG - PKC - ERK 経路の阻害薬の応用が期待される。

糖尿病性腎症の治療

上記のように，糖尿病性腎症の成因解明が急速に進んでいるが，現時点で臨床応用されているのは糸球体高血圧に対する ACE 阻害薬を含む降圧薬のみであり，成因に基づく治療法が臨床応用されるには未だ時間が必要と考えられる。

現在の糖尿病性腎症の治療目標は，早期糖尿病性腎症の発症阻止・早期糖尿病性腎症から顕性糖尿病性腎症への進展阻止・顕性糖尿病性腎症における腎機能低下阻止であると考えられ，おのおのの病期で，血糖コントロール・糸球体高血圧の是正を視野に入れた血圧コントロール・タンパク質制限食が用いられている。この中で，タンパク質制限食以外は各種多施設共同研究で糖尿病性腎症に対する有効性が確認されている。また前述のよう

表1 Steno type 2 randomised study における集約的治療の目標値 (文献¹⁹⁾ より引用改変)

	標準的治療群	集約的治療群
1. HbA _{1c}	7.5% 未満	6.5% 未満
2. 収縮期血圧	160mmHg 未満	140mmHg 未満
3. 拡張期血圧	95mmHg 未満	85mmHg 未満
4. コレステロール	250mg/dl 未満	200mg/dl 未満
5. 中性脂肪	200mg/dl 未満	150mg/dl 未満
6. HDL-C	35mg/dl 以上	40mg/dl 以上
<p>これ以外に集約的治療群では、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・正常血圧者を含め全員に ACE 阻害薬を投与 ・全員にビタミンC (250mg)、ビタミンE (100mg) を投与 (喫煙者にはビタミンC (1,250mg)、ビタミンE (500mg)) ・虚血性心疾患、末梢血管障害の症例にはアスピリンを投与 		

HbA_{1c}: ヘモグロビンA_{1c}, HDL-C: 高密度リポタンパク質コレステロール, ACE: アンジオテンシン変換酵素

に、脾移植に準じた長期間にわたる血糖正常化が可能となれば、すでに生じている糸球体病変の改善も期待されると考えられる。しかし現時点ではすべての症例で長期間にわたって血糖を正常化することは困難であり、血圧正常化に関しても同様である。そこで、種々の治療法を併用した集約的治療 (intensive treatment) が必要となる。

最近 Steno Group より、早期糖尿病性腎症を呈する 2 型糖尿病に対する集約的治療の成績が発表された¹⁹⁾。彼らは、表 1 に示す目標値を設定して治療を行うとともに、食事療法として、脂質の摂取量を総エネルギーの 30% 以内 (飽和脂肪酸を総エネルギーの 10% 以内) に制限することを目標とした。また、定期的な運動および禁煙を指示するとともに、医師・看護婦(士)・栄養士からなるプロジェクトチームが各症例の治療に当たった。その結果、4 年後の糖尿病性腎症の進展はオッズ比 0.27 と大幅に抑制されていた¹⁹⁾。

糖尿病性腎症に起因する慢性腎不全の急増およびこれまでの臨床成績を勘案すると、早期糖尿病性腎症と診断された糖尿病症例に対しては、現時点でプロジェクトチームによるきめ細かい集約的治療を開始すべきであると考えられる。

文 献

- 1) Fioretto P, et al: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 69-75, 1998.
- 2) Yoshida H, et al: Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 50: 657-664, 1996.
- 3) Tomino Y, et al: Relationship between polymorphism in the angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme or angiotensin II receptor and renal progression in Japanese NIDDM patients. *Nephron* 82: 139-144, 1999.
- 4) Heesom A E, et al: Polymorphism in the 5'-end of the aldose reductase gene is strongly associated with the development of diabetic nephropathy in NIDDM patients. *Diabetes* 46: 287-291, 1997.
- 5) Maeda S, et al: Diabetic nephropathy is not associated with dinucleotide repeat polymorphism upstream of aldose reductase (ALR2) gene but with erythrocyte ALR2 content in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 48: 420-422, 1999.
- 6) Moczulski D K, et al: Major susceptibility locus for nephropathy in type 1 diabetes on chromosome 3q: Results of novel discordant sib-pair analysis. *Diabetes* 47: 1164-1169, 1998.
- 7) Sharma K, et al: Hyperglycemia and diabetic

- kidney disease: the case for transforming growth factor- β as a key mediator. *Diabetes* 44: 1139-1146, 1995.
- 8) Wakisaka M, et al: Glucose entry into rat mesangial cells is mediated by both Na⁺-coupled and facilitative transporters. *Diabetologia* 38: 291-297, 1995.
 - 9) Ishii H, et al: An aldose reductase inhibitor prevents glucose-induced increase in transforming growth factor- β and protein kinase C activity in cultured human mesangial cells. *Diabetologia* 41: 362-364, 1998.
 - 10) Studer RK, et al: Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium. *Diabetes* 42: 118-126, 1993.
 - 11) Kolm-Litty V, et al: High glucose-induced transforming growth factor β 1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 101: 160-169, 1998.
 - 12) Ayo SH, et al: High glucose increases diacylglycerol mass and activates protein kinase C in mesangial cell culture. *Am J Physiol* 261: F571-F577, 1991.
 - 13) Craven PA, et al: Increase in diacylglycerol mass in isolated glomeruli by glucose from *de novo* synthesis of glycerolipids. *Diabetes* 39: 667-674, 1990.
 - 14) Craven P A, et al: Protein kinase C is activated in glomeruli from streptozotocin diabetic rats: Possible mediation by glucose. *J Clin Invest* 83: 1667-1675, 1989.
 - 15) Haneda M, et al: Mitogen-activated protein kinase cascade is activated in glomeruli of diabetic rats and glomerular mesangial cells cultured under high glucose conditions. *Diabetes* 46: 847-853, 1997.
 - 16) Ishii H, et al: Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC β inhibitor. *Science* 272: 728-731, 1996.
 - 17) Koya D, et al: Characterization of protein kinase C β isoform activation on the gene expression of transforming growth factor- β , extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 100: 115-126, 1997.
 - 18) Koya D, et al: Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC β inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J*. (in press)
 - 19) Gaede P, et al: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353: 617-622, 1999.

Pathogenesis and Treatment of Diabetic Nephropathy

Masakazu Haneda

Third Department of Medicine, Shiga University of Medical Science