

AMCoR

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

現代医療 (2000.03) 32巻3号:807～812.

腎疾患の分子医学
糖尿病性腎症の発症機構と診断・治療

羽田勝計

糖尿病性腎症の発症機構と診断・治療

羽田 勝計

滋賀医科大学 第三内科 (講師)

はじめに

近年、糖尿病性腎症に起因する慢性腎不全により透析療法に導入される症例数が、急増している。日本透析医学会の最近の統計では、1998年に透析療法に導入された症例(30,051例)の中で糖尿病性腎症が10,729例(35.7%)を占め、慢性腎炎(10,506例)を抑えて第一位になるに至っている。したがって、糖尿病性腎症の発症機構を解明し根本的な治療法を開発することが急務であるとともに、現時点では糖尿病性腎症の早期診断・早期治療がきわめて重要であると考えられる。

そこで本稿では、糖尿病性腎症発症機構に関する現在の考え方、および早期診断・治療法に関し概説したい。

糖尿病性腎症の発症機構

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、DCCT¹⁾、UKPDS²⁾、Kumamoto Study³⁾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、臍移植により10年間に

渡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も改善することも示されている⁴⁾。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。

1. 糖尿病性腎症の発症・進展に関与する遺伝因子

このような遺伝因子を同定できれば、ハイリスク症例を抽出することが可能であり、そのような症例には厳格な集約的治療を行うことで糖尿病性腎症の発症・進展をある程度阻止することが可能と考えられる。現在、アンジオテンシン変換酵素遺伝子のD alleleが一つの可能性と考えられているが、今後ゲノムプロジェクトの推進とともにこの分野の研究が大きく進行すると期待される。

2. 糖尿病性腎症の発症・進展に関与する環境因子とその対策

腎症の発症に関与すると考えられている環境因子を図1に示す。おもに、腎臓内血行動態異常・糸球体細胞内代謝異常・非酵素的糖化に大別される。腎症の機能的特徴は、初期の糸球体過剰濾過およびアルブミン尿であり、組織学的

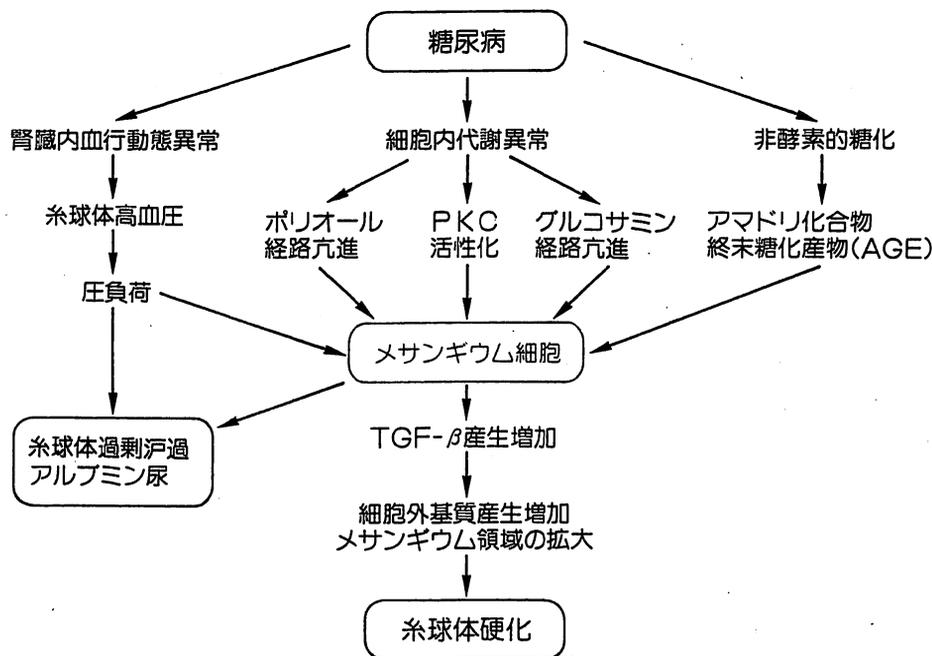


図 1. 糖尿病性腎症の発症に関与する環境因子

特徴はメサンギウム領域の拡大および糸球体基底膜の肥厚であるとされている。この中で、糸球体過剰濾過は腎臓内血行動態異常に起因する糸球体高血圧およびメサンギウム細胞の収縮障害によって引き起こされると考えられる。さらに、腎臓内血行動態異常・糸球体細胞内代謝異常・非酵素的糖化は、最終的にメサンギウム細胞の細胞外基質産生を亢進させ、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 TGF- β が関与していることも報告されている⁵⁾。

1) 腎臓内血行動態異常

糖尿病では、腎臓内の細動脈系の拡張が認められるが、とくに輸入細動脈系の拡張が著しく、その結果、糸球体内静水圧の上昇、すなわち糸球体高血圧が惹起される。糸球体高血圧により糸球体毛細血管は圧負荷を受け、メサンギウム細胞は周期的に伸展されると考えられる。この周期的伸展刺激により、メサンギウム細胞の TGF- β 産生および細胞外基質産生が増加することが報告されている^{6,7)}。著者らは、この

TGF- β 産生および細胞外基質産生に、周期的伸展刺激による mitogen-activated protein kinase (MAPK) 活性化が関与していることを示した⁸⁾。

この糸球体高血圧の是正法に関しては、輸入細動脈系を拡張させ得る血管拡張物質をターゲットにその阻害薬が開発されつつある⁹⁾が、臨床応用されるには至っていない。現在は、おもにアンジオテンシン変換酵素阻害薬により輸出細動脈をさらに拡張させ、糸球体高血圧を是正する治療法が用いられている。

2) 糸球体細胞内代謝異常

糖尿病性腎症の病変部位に位置するメサンギウム細胞の代謝異常がおもに検討されている。メサンギウム細胞はインスリン受容体をほとんど有さず、主要糖輸送担体は GLUT (glucose transporter) 1 であることから、糖尿病状態では過剰のブドウ糖がメサンギウム細胞に取り込まれる¹⁰⁾。この過剰のブドウ糖はおもに解糖系で代謝されるが、一部が、ポリオール経路¹¹⁾、ジアシルグリセロール (DAG) 産生経路¹²⁾、ヘキ

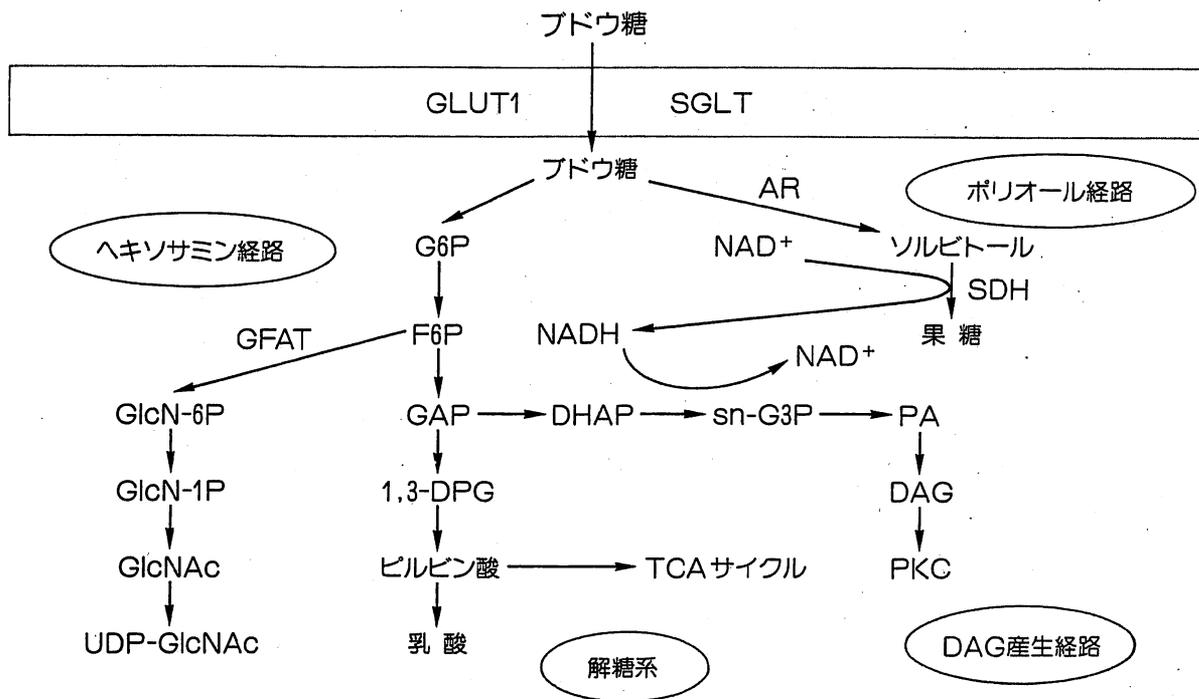


図 2. 糖尿病におけるメサンギウム細胞内代謝異常

ソサミン合成経路に流入する¹³⁾。その結果、ポリオール経路の亢進、DAGの *de novo* 産生増加による protein kinase C (PKC) 活性化などが惹起される(図 2)。著者らは、活性化された PKC が MAPK ファミリーの一つである extracellular signal-regulated kinase (ERK) を活性化することを見だし¹⁴⁾、周期的伸展刺激とともに ERP が糖尿病状態でのメサンギウム細胞機能障害に重要な役割を果たしていることを報告した。また、これら三つの経路の亢進は、TGF- β および細胞外基質蛋白の産生増加を来すことが報告されており、各々の経路の阻害薬の糖尿病性腎症に対する有効性が実験動物で検討されている。とくに、最近開発された PKC- β は経口投与可能であり、糖尿病動物において、腎症の指標である糸球体過剰濾過・アルブミン尿・糸球体における細胞外基質遺伝子発現を抑制することが報告されており^{15,16)}、臨床応用に向けて今後の発展が期待される。

3) 非酵素的糖化亢進

糖尿病では種々の蛋白が非酵素的に糖化を受ける。初期段階ではアマドリ化合物が生じ、後期段階で糖化終末産物 (advanced glycation end products: AGE) が生ずる。

メサンギウム細胞は AGE 受容体 (RAGE) を有しており、AGE は受容体を介して細胞機能を修飾すると考えられる。実際、AGE はメサンギウム細胞に作用し、IV 型コラーゲン mRNA の発現を増加させ、その増加が抗 AGE 受容体抗体により抑制されることが示されている¹⁷⁾。さらに、最近 IV 型コラーゲン遺伝子の AGE 反応共プロモータに関する成績も発表されている¹⁸⁾。

AGE 阻害薬としてはアミノグアニジンがおもに用いられているが、最近新しい AGE 阻害薬が開発されつつある。その中で OPB-9195 は、自然発症糖尿病ラット (OLET-F ラット) の糸球体病変を有意に抑制することが示されている¹⁹⁾。また、N-phenacylthiazolium bromide

(PTB)が糖化による蛋白のクロスリンクを切断することが、*in vitro* および *in vivo* で確認された(crosslink breaker²⁰⁾。この化合物の糖尿病性腎症に対する効果はいまだ検討されていないが、今後注目すべき化合物の一つと考えられる。

糖尿病性腎症の診断

糖尿病患者に微量アルブミン尿が出現することにより、糖尿病性腎症を診断することが世界的に確立している。厚生省研究班の早期診断基準では採尿方法として時間尿を採用しており、夜間尿：10 μg/分、24時間尿：15 μg/分、昼間安静時尿：20 μg/分以上の尿中アルブミン排泄量を微量アルブミン尿と定義している²¹⁾。また、微量アルブミン尿の上限値は約 200 μg/分とされている。しかし、時間尿の採取は一般臨床上必ずしも簡便とはいえず、来院時尿(随時尿)あるいは早朝尿を用いた基準が望まれる。現在、このような基準作成および尿中アルブミン測定標準化が、厚生省研究班および日本糖尿病学会と日本腎臓学会とで構成される糖尿病性腎症

に関する合同委員会で検討されつつある。一方、米国糖尿病学会(ADA)では、時間尿を用いた基準とともに随時尿を用いた基準を併記しており、微量アルブミン尿は随時尿で 30~300 mg/gCr と定義されている。現時点では時間尿採取が困難な場合、この ADA 基準値を用いることが妥当であると考えられる。なお、尿中アルブミン排泄量には日差変動が大きいことから、複数回の採尿を行い診断することが必要である。

糖尿病性腎症の治療

糖尿病性腎症の治療の基本は、血糖コントロール・血圧コントロール・アンジオテンシン変換酵素阻害薬・蛋白制限食であると考えられており、蛋白制限食を除き多施設共同研究での成績が蓄積している。

まず血糖コントロールの効果は、DCCT, Kumamoto study, UKPDS および膵移植の成績より明らかであり^{1~4)}、現時点では腎症の発症・進展に血糖の閾値(glycemic threshold)はなく、可能な限り良好にコントロールすることが求められている。

表 1. Steno type 2 randomised study における集約的治療の目標値

	標準的治療群	集約的治療群
1. HbA1c	7.5%未満	6.5%未満
2. 収縮期血圧	160 mmHg 未満	140 mmHg 未満
3. 拡張期血圧	95 mmHg 未満	85 mmHg 未満
4. コレステロール	250 mg/dl 未満	200 mg/dl 未満
5. 中性脂肪	200 mg/dl 未満	150 mg/dl 未満
6. HDL-C	35 mg/dl 以上	40 mg/dl 以上

これ以外に集約的治療群では、

- ・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 250 mg, ビタミン E 100 mg を投与
喫煙者にはビタミン C 1250 mg, ビタミン E 500 mg を投与
- ・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

(文献 26 より改変引用)

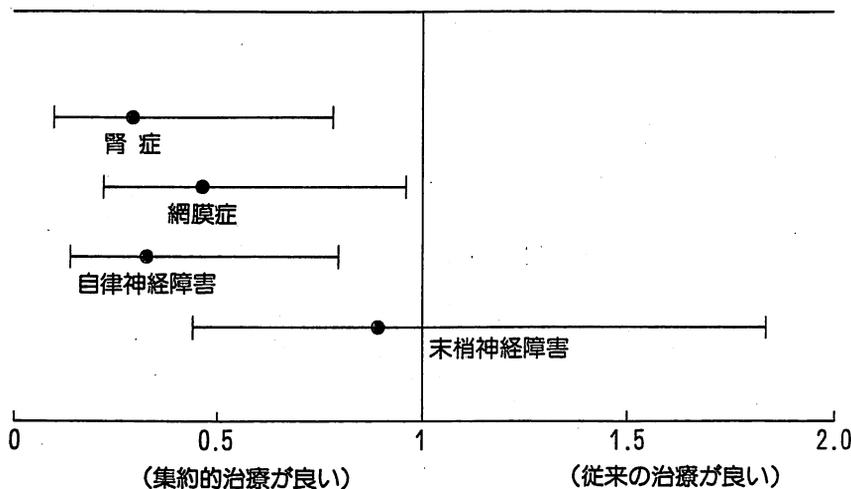


図 3. Steno type 2 randomised study における具体的治療の成果

(文献 26 より引用)

血圧コントロールに関しても同様であり、米国合同委員会第 6 次報告 (JNC-VI) では、糖尿病患者の降圧目標を 130/85 mmHg とし、1 g/日以上 of 蛋白尿を伴う腎疾患 (腎症では顕性腎症後期に相当する) の場合 125/75 mmHg を降圧目標とする基準が提唱されている²²⁾。なお、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の有効性に関しては、腎症を伴う 1 型糖尿病ではすでに確立しており^{23~25)}、JNC-VI でも第一選択薬とされている。

最近、Steno Group より、早期腎症を呈する 2 型糖尿病に対する集約的治療 (intensive treatment) の成績が発表された²⁶⁾。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 年後の腎症の進展は図 3 に示すように、odds ratio 0.27 と大幅に抑制されていた。現在、血糖の正常化、血圧の正常化は必ずしも容易ではなく、いわゆ

る集約的治療を行うことがきわめて重要であると考えられる。

おわりに

種々の新薬の登場により、以前に比し糖尿病治療および高血圧治療が容易になってきているが、それにもかかわらず糖尿病性腎症は増加している。現在行うべきことは、糖尿病性腎症の早期診断および集約的治療であると考えられる。今後、本稿に述べた糖尿病性腎症の成因に基づく根本的治療法が臨床応用されてくると期待される。

文 献

- 1) The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 45; 1289, 1996.
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes

- (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837, 1998.
- 3) Ohkubo Y *et al* : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28 : 103, 1995.
 - 4) Fioretto P *et al* : Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New Eng J Med* 339 : 69, 1998.
 - 5) Sharma K, Ziyadeh FN : Hyperglycemia and diabetic kidney disease : the case for transforming growth factor- β as a key mediator. *Diabetes* 44 : 1139, 1995.
 - 6) Riser BL *et al* : Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 90 : 1932, 1992.
 - 7) Riser BL *et al* : Cyclic stretching force selectively up-regulates transforming growth factor- β isoforms in cultured rat mesangial cells. *Am J Pathol* 148 : 1915, 1996.
 - 8) Ishida T *et al* : Stretch-induced overproduction of fibronectin in mesangial cells is mediated by the activation of mitogen-activated protein kinase. *Diabetes* 48 : 595, 1999.
 - 9) Sakamoto K *et al* : Prevention of glomerular hyperfiltration in rats with streptozotocin-induced diabetes by an atrial natriuretic peptide receptor antagonist. *Diabetologia* 38 : 536, 1995.
 - 10) Heilig CW *et al* : Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 96 : 1802, 1995.
 - 11) Kikkawa R *et al* : Identification and characterization of aldose reductase in cultured rat mesangial cells. *Diabetes* 41 : 1165, 1992.
 - 12) Craven PA *et al* : Increase in diacylglycerol mass in isolated glomeruli by glucose from *de novo* synthesis of glycerolipids. *Diabetes* 39 : 667, 1990.
 - 13) 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, 1998.
 - 14) 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, 1997.
 - 15) Ishii H *et al* : Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC β inhibitor. *Science* 272 : 728, 1996.
 - 16) 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 prostanooids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 100 : 115, 1997.
 - 17) Doi T *et al* : Receptor-specific increase in extracellular matrix production in mouse mesangial cells by advanced glycosylation end products is mediated via platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 2873, 1992.
 - 18) Iehara N *et al* : Advanced glycation end products modulate transcriptional regulation in mesangial cells. *Kidney Int* 50 : 1106, 1996.
 - 19) Nakamura S *et al* : Progression of nephropathy in spontaneous diabetic rats is prevented by OPB-9195, a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetes* 46 : 895, 1997.
 - 20) Vasani S *et al* : An agent cleaving glucose-derived protein crosslinks *in vitro* and *in vivo*. *Nature* 382 : 275, 1996.
 - 21) 厚生省 平成 3 年度 糖尿病調査研究報告書, 320 頁.
 - 22) National High Blood Pressure Education Program : The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH publication No. 98-4080, p 48, 1997.
 - 23) Laffel LMB *et al* : The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 99 : 497, 1995.
 - 24) The Microalbuminuria Captopril Study Group : Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39 : 587, 1996.
 - 25) Lewis EJ *et al* : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med* 329 : 1456, 1993.
 - 26) Gaede P *et al* : Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria : the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 353 : 617, 1999.