

## ■ 文 献

- 1) van Hecke MV. et al: Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia* 48: 1300–1306, 2005.
- 2) Miyahara S. et al: Simvastatin inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in the retinas of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Am J Pathol* 164: 1697–1706, 2004.
- 3) Hirata K. et al: Increased expression of selectins in kidneys of patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 41: 185–192, 1998.
- 4) Güler S. et al: Plasma soluble intercellular adhesion molecule 1 levels are increased in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Horm Res* 58: 67–70, 2002.
- 5) Clausen P. et al: Plasma concentrations of VCAM-1 and ICAM-1 are elevated in patients with type 1 diabetes mellitus with microalbuminuria and overt nephropathy. *Diabet Med* 17: 644–649, 2000.
- 6) Sugimoto H. et al: Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in diabetic rat glomeruli: glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM-1 upregulation. *Diabetes* 46: 2075–2081, 1997.
- 7) Sassy-Prigent C. et al: Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 49: 466–475, 2000.
- 8) Utimura R. et al: Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int* 63: 209–216, 2003.
- 9) Okada S. et al: Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are resistant against renal injury after induction of diabetes. *Diabetes* 52: 2586–2593, 2003.
- 10) Chow FY. et al: Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 16: 1711–1722, 2005.
- 11) 羽田勝計, 横野博史(編): 糖尿病性腎症. 基礎と臨床の最前線, p48, 中外医学社, 2007.
- 12) Hillege HL. et al: Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106: 1777–1782, 2002.
- 13) Nakamura A. et al: Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2890–2895, 2005.
- 14) Kajitani N. et al: Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 88: 171–176, 2010.
- 15) Nukada H: Mild ischemia causes severe pathological changes in experimental diabetic nerve. *Muscle Nerve* 15: 1116–1122, 1992.

Evidence for remission of diabetic nephropathy

## 腎症の寛解は可能か？ ：最近のエビデンスより

廣田 大昌・四方 賢一

Key Words : ①糖尿病性腎症 ②寛解 ③集約的治療 ④DNETT-Japan

### □はじめに

糖尿病性腎症の自然経過では、微量アルブミン尿から顕性蛋白尿へと進展し、腎機能の低下を経て血液透析療法へと至る。この経過は慢性に進行し、治療により可逆性となるか否かについての十分なエビデンスは得られていなかったため、これまでの治療目的は主に腎症の発症・進展の抑制であった。しかし、最近になって、早期腎症は寛解 (remission)あるいは退縮 (regression)するということが明らかとなってきた。その結果、これまでの進展抑制を目的とする治療戦略から、寛解や退縮を目的とした治療戦略への転換・対策が求められている。

### 糖尿病性腎症の進展抑制から 寛解への転換

糖尿病性腎症の進展抑制を証明した臨床研究としては、1型糖尿病では1993年のDCCT (Diabetes Control and Complications Trial)<sup>1)</sup>、2型糖尿病では1995年のKumamoto Study<sup>2)</sup>、1998年のUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>3)</sup>が有名であり、これらのエビデンスのもと、糖尿病性腎症進展抑制の治療が行われていた。

アルブミン尿を伴う1型糖尿病患者に腎移植を行った後、5年ごとに腎生検を行った1998年のFiorettoらの報告によると、血糖値が正常化した5年後には明らかな改善を認めないものの、10年後には腎組織の改善とアルブミン尿の減少を認めている<sup>4)</sup>。その後、1型糖尿病における早期腎症 (アルブミン尿期の腎症)が、血圧、血糖および脂質の管理によって高率にアルブミン尿が陰性化するという報告が、2001年および2003年にそれぞれHovind<sup>5)</sup>とPerkins<sup>6)</sup>から報告された。

2005年には、Arakiらが216例のアルブミン尿を伴う日本人2型糖尿病患者を6年間追跡し、その51%が正常アルブミン尿へ移行したと報告している<sup>7)</sup>。このなかで、アルブミン尿の陰性化に寄与する独立した因子として、アルブミン尿が出現してからの期間が短いこと、HbA1c (JDS) <6.95%、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) を使用していること、収縮期血圧 <129 mmHg が挙げられている。さらに、糖尿病治療ガイドラインで推奨される治療目標である血糖 [HbA1c (JDS) 6.5% 未満]、血圧 (130/80 mmHg 未満)、脂質 (総コレステロール 200 mg/dL 未満、中性脂肪 150 mg/dL 未満、HDL コレステロール 40 mg/dL 以上) の3項目のうち、1つでも達成でき

## 特集 糖尿病合併症とその治療に関するエポックメイキングトピックスの展開

ていた場合には、1つも到達できていない場合に比べて寛解が得られやすく、3つすべて達成できた場合には約6倍も寛解が得られていたと報告されている。

一方、2002年、赤井らによってネフローゼ症候群が寛解した糖尿病性腎症の2症例が報告されている<sup>8)</sup>。この症例では、インスリン治療による良好な血糖コントロール、およびACE阻害薬を中心とした多剤による血圧コントロールにて尿蛋白が消失している。

このように2000年前後から2005年にかけて、血糖、血圧、脂質の管理を厳格に行うことで、アルブミン尿期の早期腎症のみならず、ネフローゼ症候群を呈しているような顕性腎症期であっても寛解が報告されるようになった。

### 寛解が報告されて以後の経過

Arakiらは216例の検討をさらに2年間延長した報告のなかで、微量アルブミン尿の減少が腎・心血管イベントに与える影響を検討している<sup>9)</sup>。このなかで、非寛解群と比較して、寛解群では、血液浄化療法の導入および入院を必要とした心血管イベントの発症率が有意に抑制され、糸球体濾過率(GFR)を用いた腎機能低下率の検討でも、腎機能低下率が抑制されていたことが明らかとなった。また、50%以上の尿中アルブミン排泄率減少が得られたかどうかで検討したところ、50%以上の減少群では同様にイベントの発症率が有意に抑制されていたことも明らかとなった。

2007年には、SMART研究<sup>10)</sup>およびINNOVATION研究<sup>11)</sup>が報告されている。両研究とも、早期腎症を伴う日本人の2型糖尿病患者を対象としており、SMART研究ではARBのバルサルタンとカルシウム拮抗薬のアムロジピンによる効果比較検討を、INNOVATION研究ではARBのテルミサルタンとプラセボによる効果比較検討を行っている。

SMART研究では、アムロジピン投与群で

11%、バルサルタン投与群で32%の症例が寛解に至っている。さらに、バルサルタン投与群では血圧に関係なくアルブミン尿の減少効果が認められたことに対して、アムロジピン投与群では血圧が130/80 mmHg未満ではアルブミン尿の減少効果を認めたものの130/80 mmHg以上ではむしろアルブミン尿が増加する傾向を認めた。このことから、カルシウム拮抗薬は血圧依存性に、ARBは血圧非依存性に寛解を導く可能性を示唆している。

INNOVATION研究では、プラセボ群に対してテルミサルタン投与群では、早期腎症から顕性腎症への進展は有意に抑制され、寛解率も高値であったと報告されている。

赤井らは報告した2例をさらに追跡し、寛解後それぞれ8年後と5年後の腎生検組織について検討したところ、ともに腎糸球体の硬化病変改善を認めており、腎症は治癒したといってもよいほどであると報告している<sup>12)</sup>。

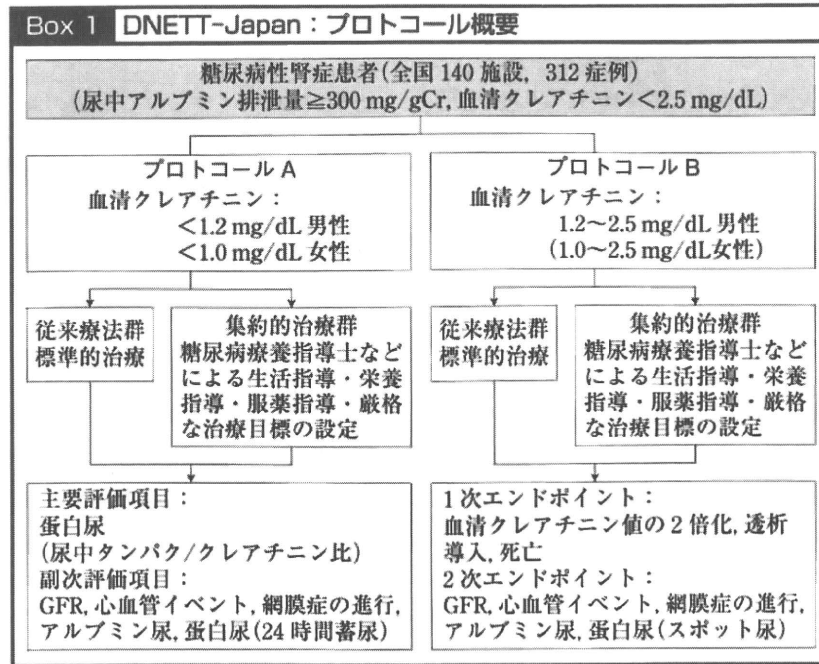
2009年、Haraguchiらは1日2.9gの蛋白尿を認める17年の罹病期間がある1型糖尿病患者に対して、強化インスリン療法、低蛋白減塩食、ACE阻害薬と利尿剤を用いた多角的治療を行い治療前と治療開始5年後で比較検討したところ、腎機能とともに組織変化も改善していたと報告している<sup>13)</sup>。

### 今後の展望

このように早期腎症と顕性腎症ともに寛解の報告は増加しているが、顕性腎症の症例での大規模臨床試験によるエビデンスは存在していない。寛解にいたる確率や蛋白尿はどれくらい軽減させられるのか、あるいは透析導入はどれくらい延ばせるのかといった疑問に対する明確な答えは残念ながら見つかっていない。

このエビデンスを得るべく、2004年度より厚生労働省研究事業としてDNETT-Japan(Diabetic Nephropathy Remission and Regression

# 腎症の寛解は可能か？：最近のエビデンスより



Team Trial in Japan)が開始されている<sup>14)</sup>。この研究は、3期～4期の顕性腎症を伴う2型糖尿病患者を対象に、医師および糖尿病療養指導士(CDEJ)を中心としたコメディカルスタッフによるチーム医療によって強力的に治療介入(集約的治療)を行うことで、腎症の進展を抑制できるか否か、さらに寛解させることが可能かどうかを検証する多施設共同無作為化臨床試験である。

A, Bの2つのプロトコルに分かれており、プロトコルAでは腎機能が比較的保たれている第3期を対象として蛋白尿の減少効果を主要評価項目としている。一方、プロトコルBでは腎機能の低下した症例を対象として血清クレアチニン値の2倍化、透析療法への導入または腎移植、死亡を複合エンドポイントとして、集約的治療による腎症の進展抑制効果を検討する。両プロトコルとも、集約的治療群と従来療法群の2群に無作為に割り付けして5年間観察する(Box 1)。

従来療法群では、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会が提唱している治療ガイドラインに準拠した治療目標値が設定され、集約

**Box 2 DNETT-Japan：従来療法群と集約的治療群の治療目標**

	従来療法群	集約的治療群
血糖管理	HbA <sub>1c</sub> (JDS) <6.5%	HbA <sub>1c</sub> (JDS) <5.8%
血圧管理	<130/80 mmHg	<125/75 mmHg ACE阻害薬、 ARBを使用 家庭血圧測定
脂質管理	T.cho <200 LDL.cho <120 HDL.cho >40	T.cho <180 LDL.cho <100 HDL.cho >40
食事：エネルギー	25~30 kcal/kg/日	30 kcal/kg/日
蛋白質	1.0 g/kg/日	0.8 g/kg/日
食塩	6 g/日	5 g/日
その他		服薬指導・ 禁煙指導・ 生活指導

的治療群ではこれよりもさらに厳しい治療目標が設定されている(Box 2)。

治療の際、薬物療法においては、従来療法群では現在の標準的な治療を継続し、集約的治療群で



## 特集 糖尿病合併症とその治療に関するエポックメイキングトピックスの展開

は降圧薬として ACE 阻害薬と ARB, 脂質異常症治療薬として HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)を, サプリメントとしてマルチビタミンを必ず使用することとなっている。

食事療法は, デジタルカメラを用いた食事記録などを参考に, 管理栄養士が栄養指導を行う。

また, 集約的治療群では, 家庭血圧計による早朝血圧の測定, 禁煙指導, 服薬状況の厳格なチェックなどにて治療効果の向上をはかるよう設定されている。

本研究は, 2009 年 5 月 31 日に登録が締め切られ, 全国 65 施設から 312 症例が登録されて現在観察期間に入り進行中である。

この研究を含め多数の臨床研究により, 腎症の寛解をめざした集約的治療法が確立されることに期待が高まる。■

### 文献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive therapy of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986
- 2) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al (1995) 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: 103-117
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with convention treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853
- 4) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al (1998) Reversal of lesion of diabetes nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 69-75
- 5) Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al (2001) Remission and regression in the nephropathy on type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 60: 378-379
- 6) Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al (2003) Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 348: 2285-2293
- 7) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al (2005) Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54: 2983-2987
- 8) 赤井裕輝 (2002) 糖尿病性腎症は軽快するか. *腎臓* 24: 70-77
- 9) Araki S, Haneda M, Koya D, et al (2007) Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 56: 1727-1730
- 10) The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group (2007) Reduction of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 30: 1581-1583
- 11) Makino H, Haneda M, Babazono T, et al (2007) Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1577-1578
- 12) 赤井裕輝 (2010) 糖尿病性腎症のレミッション(寛解)例. *治療学* 44: 342-347
- 13) Haraguchi K, Hara S, Ubara Y, et al (2009) Complete remission of diabetic nephropathy in a type 1 diabetic patient with near-nephrotic range proteinuria and reduced renal function. *Diabetes Res Clin Pract* 83: 295-299
- 14) Shikata K, Haneda M, Koya D, et al (2010) Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan): Rationale and study design. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 228-232

ひろた だいしょう

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科

しかた けんいち

岡山大学病院 新医療研究開発センター

(〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1)

## 糖尿病における CKD の成因と治療

廣田大昌\*<sup>1</sup> Hirota, Daisho (写真) 四方賢一\*<sup>2</sup> Shikata, Ken-ichi

\*<sup>1</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

\*<sup>2</sup>岡山大学病院新医療研究開発センター



1. 糖尿病性腎症の成因
2. 糖尿病性腎症の臨床経過
3. 糖尿病性腎症の治療
4. 鑑別診断

## はじめに

日本透析医学会の調査<sup>1)</sup>によると、2008 年末のわが国の透析患者数は 28 万 2,622 人であり、前年度より 7,503 人増加している。この末期腎不全増加の最大の要因は、糖尿病性腎症の増加である。1998 年にそれまで新規透析導入原因疾患の第 1 位であった慢性糸球体腎炎に替わって糖尿病性腎症が第 1 位となり、その後も年々増加を続けている。2008 年の 1 年間に新たに透析導入となった 37,671 人のうち糖尿病性腎症が 43.2% を占め、糖尿病性腎症は医学的・医療経済的に問題となるだけでなく、透析導入後の 5 年生存率が約 53.6% (2008 年) と生命予後不良であるという大きな問題を抱えている。

このような状況のなか、2002 年に米国で提唱された慢性腎臓病 (CKD) の概念は、ここ数年のあいだに急速に普及した。本稿では、CKD のなかで最も重要な疾患である糖尿病性腎症の成因と治療を解説するとともに、糖尿病に合併しうるほかの腎疾患との比較・鑑別について述べる。

## 1. 糖尿病性腎症の成因

糖尿病性腎症の成因の最上流に位置するものは高血糖であり、高血糖から腎障害に至る過程にはさまざまな経路が存在すると考えられる<sup>2)</sup>。すなわち、高血糖に起因する細胞内代謝異常や糸球体高血圧・糸球体過剰濾過、終末糖化産物の生成、ポリオール経路の活性化、protein kinase C の活性化、酸化ストレス、レニン-アンジオテンシン (RA) 系の変化、血管内皮機能障害とそれに続く局所の微小炎症などが、それぞれ単独、あるいは相互に作用することによって、細胞外基質の増加・蓄積やメサンギウム領域の増生・拡大などの器質的異常がおこり、その結果として腎臓に機能のおよび組織学的異常を引きおこすと考えられる。

## 1) 糸球体高血圧・糸球体過剰濾過

糸球体内の血管 (係蹄) は輸入細動脈 (入口) と輸出細動脈 (出口) に挟まれており、これらの動脈の収縮・弛緩によって糸球体内圧が調節されている。糖尿病状態の糸球体では輸入細動脈と輸出細動脈の両者がともに拡張し、その程度が輸入

細動脈で強いため、相対的に輸出細動脈の血管抵抗が大きくなり、糸球体内圧上昇と糸球体過剰濾過が生じる。

糸球体内圧が上昇する機構として、Ca<sup>2+</sup>チャネル障害、筋原反応・尿細管糸球体フィードバック (TGF) の異常、RA 系の亢進、インスリン抵抗性などがあり、糸球体過剰濾過に関与する因子として、高血糖、ポリオール代謝異常、心房性利尿ペプチド、一酸化窒素 (NO) などがある。

糸球体高血圧と糸球体過剰濾過により、メサンギウム領域の拡大から最終的には糸球体硬化に至る。糸球体硬化が生じると、全腎におけるネフロンが減少し、代償機構としてさらに糸球体内圧が上昇するという悪循環から腎障害が進展すると考えられる。

## 2) 終末糖化産物

(advanced glycation end products ; AGEs)

AGEs はグリケーション (メイラード反応) と呼ばれる一連の反応によって、蛋白と糖が酵素の触媒なしで (非酵素的に) 結合することで生成される。その生成には炎症や酸化ストレスが関与すると考えられ、腎糸球体の構成と生理的機能に関与するメサンギウム細胞の機能的障害にも関与が示唆されている。

## 3) ポリオール経路

ポリオール経路は解糖経路の側副路であり、グルコース (ブドウ糖) をソルビトールに、さらにソルビトールをフルクトースへ変換する経路である。糖尿病状態ではメサンギウム細胞でのポリオール経路が活性化されることにより、ソルビトール蓄積による細胞内浸透圧の上昇、NADPH 低下、フルクトースによる AGEs 蓄積、NAD 消費と NADH 産生に伴う NADH/NAD 比の上昇による細胞内偽虚血状態を介して細胞機能障害を生じると考えられる。

## 4) protein kinase C (PKC) の活性化

PKC は種々の細胞外シグナルを細胞内へ伝達

する際に重要な役割を演じる酵素で、細胞増殖や分化・収縮、ホルモン応答のみならず、血管透過性、細胞外基質の産生、イオンチャネル活性化の制御に関与している。高血糖状態では、メサンギウム細胞内への大量のグルコース流入からジアシルグリセロール (DAG) 産生が亢進する。DAG 産生には補酵素として NADH が必要となるが、高血糖状態では前述のポリオール経路亢進により NADH 産生が亢進しているため、DAG 産生がさらに増加する。この DAG によって PKC が活性化され、糸球体濾過率の上昇やメサンギウム細胞での TGF- $\beta$  産生亢進がおこることで細胞機能障害が生じると考えられる。

## 5) 酸化ストレス

糖尿病に伴う高血糖により、酸化ストレスが亢進することはよく知られている。ビタミン C, E,  $\alpha$ -リポ酸、メラトニン、タウリンなどの抗酸化薬による治療で、糖尿病モデル動物における腎症改善効果が示されており、ミトコンドリア起因の酸化ストレスと細胞内代謝異常が相互に関連していることも示されている。

## 6) レニン-アンジオテンシン (RA) 系の変化

ほぼすべての腎障害の進展に RA 系が関与していることは、さまざまな大規模臨床研究からも明らかにされており、最近の研究では腎局所の RA 系が全身とは独立した活性化機構をもっていることも報告されている。また、糖尿病ではプロレニンが増加し、これが活性化されることによって腎障害に関与するという報告もある。

局所の RA 系が活性化されアンジオテンシン II (AngII) 濃度が上昇することで糸球体内圧が上昇し、この糸球体高血圧によって前述のように腎障害が進展する。

## 7) 微小炎症 (microinflammation)

糖尿病性腎症患者の腎組織には、動脈硬化薬と同様に、糸球体や間質に炎症細胞 (マクロファージ) の集積を認め、マクロファージを中心とした

## Main Theme

特集：糖尿病と慢性腎臓病 (CKD)

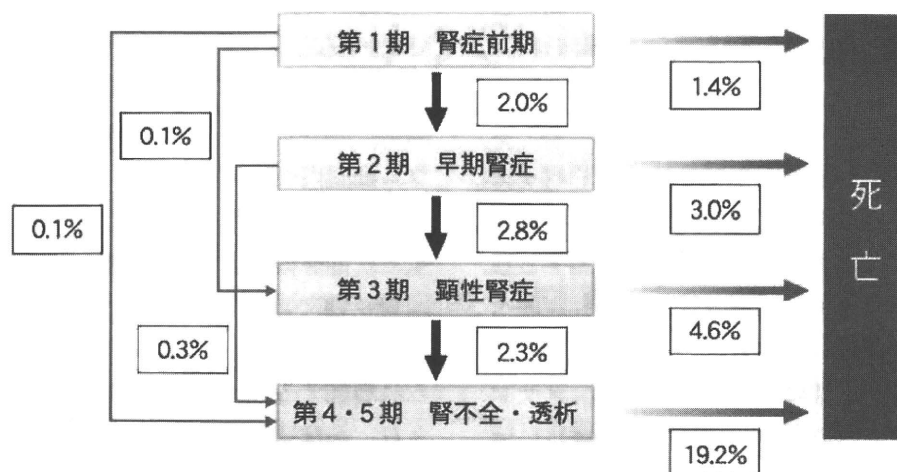


図1 2型糖尿病患者の腎症各病期から死亡への年間移行率(UKPDSのサブ解析, 文献6より)

微小な慢性炎症 (microinflammation) が腎症の進展に関与していると考えられる。

## 2. 糖尿病性腎症の臨床経過

2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の病期は<sup>3,4)</sup>、アルブミン尿・蛋白尿と腎機能によって分類されている。この病期分類は、2型糖尿病の発症から末期腎不全に至る経過を、アルブミン尿・蛋白尿と腎機能の2つの面から分類しており、eGFRで分類したCKDステージ分類<sup>5)</sup>とは異なっている。第1期(腎症前期)から第5期(透析療法)まで分類されており、UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)のサブ解析からは、腎症の病期は年間に2~3%の割合で進展し、その進展とともに心血管疾患 (cardiovascular disease; CVD) による死亡率が増加していくと報告されている(図1)<sup>6)</sup>。このことは、心腎連関 (Cardio-Renal Axis) と呼ばれて最近注目されている。

## 3. 糖尿病性腎症の治療

糖尿病性腎症の治療は血糖コントロールを中心に、血圧コントロール、蛋白制限を主とする食事

療法が3本柱であるが、病期分類第3期以降の顕性腎症段階になると特に厳格な管理が必要となる<sup>7)</sup>。

### 1) 血糖コントロール

1型糖尿病を対象としたDCCT (Diabetes Control and Complications Trial) や、2型糖尿病を対象としたUKPDS, Kumamoto Studyなどの研究<sup>8-10)</sup>により、糖尿病の細小血管合併症すなわち3大合併症である神経障害、網膜症、腎症の発症・進展阻止における血糖コントロールの重要性が示された。Kumamoto studyは、腎症の病期が第1期~第2期に相当する2型糖尿病患者を対象とした研究であるが、これにより腎症を含めた細小血管合併症の発症・進展阻止のための血糖コントロールとしてHbA<sub>1c</sub><6.5%、空腹時血糖値<110mg/dl、食後2時間血糖値<180mg/dlが提唱されている。また、最近報告されたADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)においても、より厳格な血糖コントロールにより腎症の進展が抑制されることが示されている<sup>11)</sup>。

腎機能低下を認める腎症第3期B以降では、腎

表1 糖尿病性腎症の食事療法基準 (文献14 および日本糖尿病学会・日本腎臓学会糖尿病性腎症合同委員会報告, 1999より)

	総エネルギー (kcal/kg*/日)	蛋白制限 (g/kg*/日)	食塩 (g/日)	カリウム (g/日)	備考
第1期 (腎症前期)	25~30		制限せず**	制限せず	糖尿病食を基本とし、血糖コントロールに努める。蛋白質の過剰摂取は好ましくない。
第2期 (早期腎症)	25~30	1.0~1.2	制限せず**	制限せず	
第3期-A (顕性腎症前期)	25~30	0.8~1.0	7~8	制限せず	浮腫の程度、心不全の有無により、水分を適宜制限する。
第3期-B (顕性腎症後期)	30~35	0.8~1.0	7~8	軽度制限	
第4期 (腎不全期)	30~35	0.6~0.8	5~7	1.5	
第5期 (透析療法期)	維持透析患者の食事療法に準ずる				

\*：標準体重

\*\*：高血圧合併例では7~8 g/日以下に制限

排泄性薬剤であるスルホニル尿素 (SU) 薬、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド系薬剤) の投与には注意が必要であり、ビグアナイド薬は原則禁忌となる。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン系薬は腎排泄性ではないため使用可能であるが、ピオグリタゾン高度腎機能障害を認める場合は禁忌となる。

腎不全期の腎症第4期, 5期では、インスリン治療が原則となるが、インスリンの半減期が長くなるため低血糖の発生に十分注意する必要がある。

## 2) 血圧コントロール

降圧薬による降圧治療により糖尿病性腎症の進展を遅らせることができるということが、1980年代に確立されて以降、さまざまな大規模臨床研究からACE阻害薬やARB, L型カルシウム拮抗薬,  $\beta$ 遮断薬による腎保護効果・腎症進展抑制効果が多数報告されている。また, ACE阻害薬やARBを用いた厳格な血圧コントロールによって進展抑制だけではなく、蛋白尿を微量アルブミン尿へ、

微量アルブミン尿を正常アルブミン尿へ戻せるという報告があり、糖尿病性腎症の寛解 (remission), あるいは退縮 (regression) と呼ばれ、血圧コントロールの大きな目標といえる。

そのための降圧目標として、高血圧治療ガイドライン (JSH 2009)<sup>12)</sup> やCKDガイドライン (2009)<sup>13)</sup> では、糖尿病患者においては130/80 mmHg未満、ただし蛋白尿1 g/日以上の場合には125/75 mmHg未満と設定されている。

降圧に際して、生活習慣の修正はもちろんのことであるが、使用する薬剤の第一選択としてACE阻害薬、あるいはARBといったRA系を抑制する薬剤の投与を行い、降圧目標に到達しない場合には、それぞれの薬剤の増量もしくはカルシウム拮抗薬または利尿薬を追加することが推奨されている。

ACE阻害薬とARBの併用に関しては今後のさらなる検討が必要であるが、おのおの単剤と同等もしくはそれ以上の効果があるとの報告があり、併用することに十分な意義があると考えられる。



## Main Theme

特集：糖尿病と慢性腎臓病（CKD）

また、両薬剤とも投与開始後は血清クレアチニン値上昇や高カリウム血症に十分注意する必要がある。

### 3) 食事療法（蛋白制限，塩分制限）

1型糖尿病患者における検討では、蛋白制限食（0.3～0.8 g/kg/日）での腎症進展抑制効果が報告されているが、2型糖尿病患者における検討では有用性を証明した報告は少なく、現時点で一定の結論は出ていない。エビデンスに乏しいものの、蛋白制限食による末期腎不全や死亡のリスクが軽減されるとの報告もあり、1型と2型の糖尿病いずれにおいても蛋白制限食は勧められる。

その際の基準として、厚生省糖尿病調査研究班報告<sup>14)</sup>および日本糖尿病学会・日本腎臓学会の糖尿病性腎症合同委員会報告の食事療法基準(表1)を用い、各病期に合わせて総エネルギー量、蛋白質、塩分、カリウムの摂取量を考慮する。

具体的には、腎症2期では蛋白質を1.0～1.2 g/kg/日、腎症3A期では蛋白質0.8～1.0 g/kg/日、エネルギー量25～30 kcal/kg/日、腎症3B期では蛋白質は3A期と同じであるがエネルギー量は30～35 kcal/kg/日とし、4期では蛋白質0.6～0.8 g/kg/日とする。

また、循環血漿量低下による降圧効果が期待できること、食塩感受性高血圧患者ではインスリン抵抗性や脂質の改善が期待できること、ACE阻害薬やARBの降圧効果が増強されることなどから、高血圧を合併した糖尿病では、腎症の病期にかかわらず食塩摂取量6 g/日未満の塩分制限が推奨されている。

### 4) 脂質コントロール

糖尿病においては、インスリンの相対的あるいは絶対的な作用不足による結果として、中性脂肪(triglyceride；TG)の上昇、高比重リポ蛋白(high density lipoprotein；HDL)の低下、低比重リポ蛋白(low density lipoprotein；LDL)の上昇を認める。このような脂質代謝異常は動脈硬化促進の重要な因子であり、腎症の発症・進展因子とも

なることから、脂質コントロールは重要である。

また、動脈硬化性疾患の発症率は糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて2～4倍も高く、糖尿病大血管障害の危険因子として加齢、性別(男性)、高血圧、高血糖、肥満、喫煙に加えて脂質代謝異常が含まれることから、こちらの観点からも脂質コントロールは重要である。

HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)や、中性脂肪低下作用をもつフィブラート薬による2型糖尿病患者のアルブミン尿減少効果が報告されており、主にこれらの薬剤を用いて治療を行う。ただし、顕性腎症以降の病期では腎機能が低下しており、これら薬剤の副作用である横紋筋融解症の発症に十分な注意が必要である。スタチンやフィブラート薬が使用できない場合、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、陰イオン交換樹脂、ニコチン酸誘導体、プロブコール、EPAなどを用いる。

動脈硬化性疾患予防治療ガイドライン(2007年)では、糖尿病(耐糖能異常を含む)を合併するだけで一次予防の高リスク群に分類され、管理目標値はLDL<120 mg/dl、HDL≥40 mg/dl、TG<150 mg/dlである。

### 5) 運動療法

2型糖尿病ではインスリン抵抗性だけではなく、肥満、高血圧、脂質異常症を伴うことも多く、運動療法によるこれらの改善が期待される。確たるエビデンスはないが、腎症第2期まででは中等度以下の強度の運動、腎症3期以降では散歩などにて日常生活上の身体活動量が低下しないようにすることが推奨されている。増殖網膜症や虚血性心疾患を合併している場合には運動制限が必要となる。

### 6) 多角的強化療法

Steno type 2 randomized study<sup>15)</sup>は、チーム医療による厳格な血糖・血圧の管理に加えて、スタチン投与による脂質コントロール、ACE阻害薬あるいはARBの投与、低用量アスピリンや抗酸化

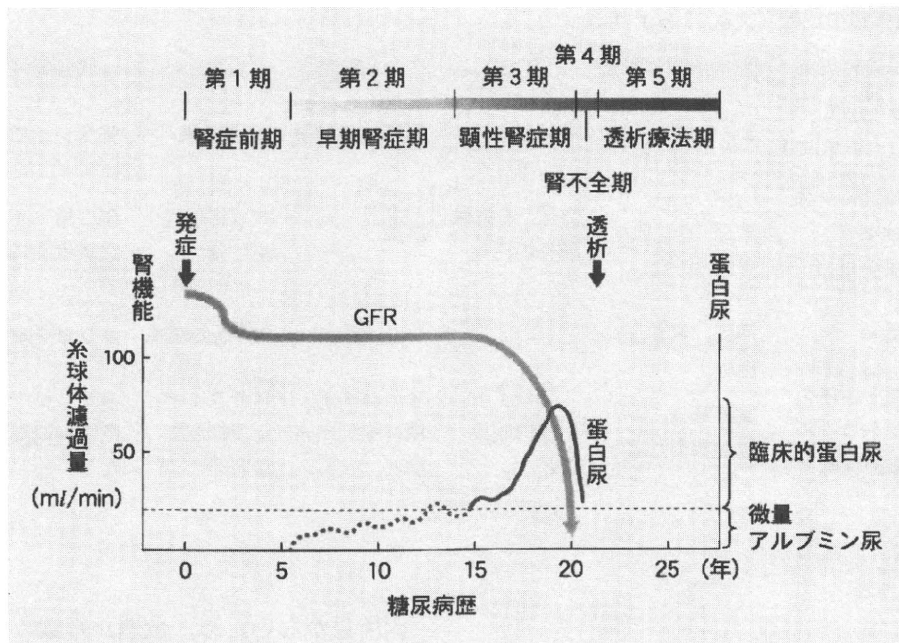


図2 糖尿病性腎症の臨床経過<sup>16)</sup>

薬の投与、運動・禁煙指導などの集約的治療を行うことにより、早期糖尿病性腎症の進展や心血管イベントの発生が抑制されることが示された、2型糖尿病患者を対象とした重要な研究である。

このことから、厳格な血糖コントロール ( $HbA_{1c} < 6.5\%$ )、厳格な血圧コントロール (ACE阻害薬や ARB を中心に 130/80 mmHg 未満)、脂質コントロール (スタチンなど)、抗血小板薬 (低用量アスピリンなど)、生活指導 (運動・禁煙など) などの多角的な強化療法を早期腎症の段階から行うことが推奨される。病期の進行した腎症では蛋白制限などの食事療法も併用することが推奨される。

#### 4. 鑑別診断

糖尿病患者に顕性蛋白尿を認める場合には、ほかの腎疾患との鑑別が必要となる。主な腎疾患としては、急性糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、IgA 腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、腎硬化症などが挙げられる。鑑別に際し重要

なのは臨床経過である (図2)<sup>16)</sup>。通常、糖尿病発症から顕性蛋白尿を認めるまでには少なくとも5年の経過を有するため、糖尿病発症5年以内の早期から蛋白尿を呈する場合にはほかの腎疾患の合併を考慮すべきである。また、腎症が発症する時期にはすでに網膜症や神経障害などを発症していることが多く、ほかの細小血管合併症を伴わない場合は慎重に診断する必要がある。

ほかの腎疾患との合併を疑う徴候として、

- ①蛋白尿の急速な増加や腎機能の急速な低下を認める
  - ②糖尿病発症早期から蛋白尿を認める
  - ③網膜症などほかの血管合併症を伴わない持続性蛋白尿を認める
  - ④肉眼的あるいは中等度以上の持続性顕微鏡的血尿や顆粒円柱を認める
  - ⑤腎肥大を認めない
- などが挙げられる。

これらの徴候を認め、ほかの腎疾患の合併を疑う場合には腎生検による鑑別が必要となる<sup>17)</sup>。

以下に、主な腎疾患の特徴についてまとめる

# Main Theme

特集：糖尿病と慢性腎臓病 (CKD)

表2 主な腎疾患の比較 (文献 13 および 18 より)

	糖尿病性腎症	急性糸球体腎炎	RPGN	IgA 腎症	MCNS	膜性腎症	腎硬化症
好発年齢	1型：小児 2型：中年以降	3~10歳	中高年	幅広い年齢層	10~20歳	幅広い年齢層	中高年以降
尿所見	アルブミン尿 蛋白尿 血尿なし	血尿	血尿, 蛋白尿, 種々の円柱	血尿	ロウ様円柱 脂肪滴	蛋白尿 血尿は約10%	蛋白尿
そのほか の特徴	腎肥大	浮腫, 高血圧			血中 IgE 高値	ネフローゼ	腎萎縮
治療	血糖・血圧の コントロール 食事療法など	食事療法, 抗生物質など	ステロイド, 免疫抑制薬 など	ステロイド, 扁桃摘出術 など	ステロイド, 免疫抑制薬 など	ステロイド, 免疫抑制薬 など	血圧の コントロール

(表2)<sup>13,18)</sup>

## 1) 急性糸球体腎炎

A 群β溶血性連鎖球菌などによる上気道あるいは皮膚感染後に発症するものが大部分を占め、これら先行感染の1~3週間後に血尿、浮腫、高血圧の3主徴を認めた場合には可能性を考慮する必要がある。好発年齢は3~10歳であるが、成人でも発症し、男性に多い。溶連菌関連抗体であるASO, ASK, 抗DNaseの上昇や感染巣からの菌の検出、補体(CH 50)の一過性の低下を認めることなどで診断する。溶連菌由来の抗原と抗体が免疫複合体を形成し、結果として糸球体病変が形成され、発症する。塩分、蛋白質、水分の摂取制限による食事療法が主な治療法であり、感染悪化を予防する目的で抗生物質の投与を行うこともある。

## 2) 急速進行性糸球体腎炎

(rapidly progressive glomerulonephritis ; RPGN)

中高年に好発し、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody ; ANCA) 陽性や抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane ; GBM) 抗体陽性の症例が多い。ANCA 関連の RPGN では、感染などによる反応から血管内皮細胞が傷害され、GBM が破綻することから発症すると考えられている。特徴的な臨

床所見がないため、数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行し、血尿、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱などの尿所見を認める場合には、腎生検を含めた診断や治療が可能な腎疾患専門医療機関に速やかに紹介することが重要である。副腎皮質ステロイド製剤と免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬による多剤併用療法が行われるが、予後不良であるため、早期発見、早期診断による早期治療開始が重要である。

## 3) IgA 腎症

慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞の増殖・メサンギウム基質の拡大 (増生) とメサンギウム領域への IgA を主体とする顆粒状沈着物を認めるものと定義されている疾患で、発症ピークは20歳代にあるものの、幅広い年齢に発症する。発症・進展機序は解明されていないが、遺伝因子や免疫複合体の関与などが考えられている。血尿が必発所見であり、尿検査の評価が重要である。確定診断のためには、腎生検による糸球体の観察が唯一の方法となる。発症後20年以内に約40%が末期腎不全に至る疾患であり、収縮期高血圧、高度の蛋白尿、血清クレアチニン高値、初回腎生検所見で障害度が高いといった予後不良因子を有する場合には、早期から積極的な治療が望まれる。予後判定に応じた塩分制限や蛋白制限など

の食事療法, ACE 阻害薬あるいは ARB による降圧療法, ステロイドの経口投与あるいはパルス療法, 扁桃腺摘出術+ステロイドパルス療法, 抗血小板薬などで治療を行う。

#### 4) 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS)

10~20 歳に好発し, ネフローゼが急性発症するため, 急激な浮腫を認めることが多い。持続性蛋白尿で発症する場合も約 20% 認める。発症にはポドサイト障害の関連が重要であるが, 詳しい機序は明らかにされていない。尿蛋白選択性が高く, 血清 IgG の低下や IgE の上昇を認める。入院安静にて, 塩分制限や軽度の蛋白制限といった食事療法, ステロイドの経口投与やシクロスポリンの投与で治療を行い, 予後は比較的良好である。

#### 5) 膜性腎症

約 80% は原因不明の一次性 (特発性) で, 残りの約 20% は悪性腫瘍, 薬物, 膠原病, 感染症などに伴って生じる二次性である。好発年齢はなく各年齢層に発症し, 平均年齢は約 50 歳で男性に多い。免疫複合体沈着と補体の活性化により惹起される疾患であるが, 詳しい発症機序は明らかにされていない。臨床的にはネフローゼを呈することが多く, 浮腫で気づくことがある。約 10% で軽度の血尿を認める。二次性の場合には原因を取り除くことが第一選択であるが, 一次性の場合にはステロイドや免疫抑制薬 (シクロスポリンやシクロフォスファミドなど) を単独あるいは併用し, 必要に応じて抗血小板薬や抗凝固薬を用いる。高血圧を合併している場合には ACE 阻害薬や ARB も併用する。しかし, 自然寛解もしばしばみられることから治療の有効性に関する評価が難しく, 十分なエビデンスのある治療は少ない。

#### 6) 腎硬化症

高血圧が長期的に持続することと年齢から生じる腎の病変であり, 腎内の小葉間動脈から輸入細動脈における硬化性病変により腎血流の低下をおこし, 腎間質の線維化や糸球体の硬化が進行し,

最終的に腎実質の硬化に至る。軽微な無症候性蛋白尿が主な検査所見であり, 血清クレアチニン, 尿素窒素などの上昇, 超音波検査や CT 検査にて腎表面の凹凸を伴う両側の腎萎縮を認める。降圧治療が重要で, 顕性蛋白尿の有無にかかわらず, 進行抑制のためには 130/80 mmHg 未満, 尿蛋白が 1g/日以上では 125/75 mmHg 未満の降圧目標が推奨され, ACE 阻害薬や ARB を第一選択薬として使用する。

糖尿病性腎症は末期に至るまで臨床症状に乏しく, 腎症の発症を防ぐとともに, 定期的にアルブミン尿を測定することで早期に診断し, 寛解・退縮を目指した集約的な治療を行うことが, 日常の糖尿病診療において重要である。現在, 顕性腎症期患者を対象に, 医師と糖尿病療養指導士を中心としたコメディカルスタッフが参加するチーム医療による集約的治療を行い, 腎症の進展抑制・寛解を目的とした DNETT-Japan 試験 (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial)<sup>19)</sup> が進行中であり, 結果が待たれる。

#### 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2008年12月31日現在). <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
- 2) 羽田勝計, 榎野博史編著: 糖尿病性腎症 基礎と臨床の最前線. 中外医学社, 2007.
- 3) 繁田幸男・他: 糖尿病性腎症に関する研究. 平成3年度厚生省糖尿病調査研究班報告書, 1991, pp. 317~320.
- 4) 糖尿病性腎症に関する合同委員会: 糖尿病性腎症病期分類厚生省案の改定について. 糖尿病, 44: 623, 2001.
- 5) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 39(Suppl): S1~S266, 2002.
- 6) Adler, A. I. et al.: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 63: 225~232, 2003.
- 7) 榎野博史編著: 糖尿病性腎症は軽快するか? わかる糖尿病性腎症. 診断と治療社, 2002, pp. 1~6.
- 8) The Diabetes Control and Complications Trial

## Main Theme

特集：糖尿病と慢性腎臓病 (CKD)

- Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329 : 977~986, 1993.
- 9) 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 : 837~853, 1998.
  - 10) 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 : 103~117, 1995.
  - 11) The ADVANCE Collaborative Group : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358 : 2560~2572, 2008.
  - 12) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, 2009.
  - 13) 日本腎臓学会編集 : エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 東京医学社, 2009.
  - 14) 繁田幸男・他 : 糖尿病性腎症に対する食事療法基準の作成. 平成4年度厚生省糖尿病調査研究報告書. 1992, pp.353~354.
  - 15) Gæde, P. et al. : Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the Steno type 2 randomized study. *Lancet*, 353 : 617~622, 1999.
  - 16) 榎野博史編著 : 糖尿病性腎症 発症・進展機序と治療, 診断と治療社, 1999.
  - 17) Tone, A., Shikata, K. et al. : Clinical features of non-diabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 69 : 237~242, 2005.
  - 18) 下条文武監修 : 専門医のための腎臓病学 (内山聖・他編) 第2版. 医学書院, 2009.
  - 19) 榎野博史・他 : 糖尿病性腎症の寛解をめざしたチーム医療とDNETT-Japan. *総合臨床*, 55 : 1266~1270, 2006.

\*

\*

\*

### White Board

#### 第4回日本慢性看護学会学術集会

日時：2010年6月26日(土)・27日(日)  
会場：かでの2・7 北海道立道民活動センター  
札幌市中央区北2条西7丁目  
テーマ：患者・家族の視点で創造する慢性看護  
会長：野川道子(北海道医療大学看護福祉学部長)

#### 【内容】

会長講演：「不確かさを生きる」  
基調講演：「もう一度たどる病みの軌跡-The Chronic Illness Trajectory Framework Revisited-」/ジュリエット M. コービン  
教育講演「地域医療の再生-一患者・家族を支える予防医療への転換-」/村上智彦(医療法人財団「夕張希望の社」理事長)  
シンポジウム「慢性看護の知の体系化をめざして」,

「未来をつむぐ患者・家族支援プログラム」ほか  
参加費：2010年4月30日(金)までの事前申し込み  
会員9,000円, 非会員11,000円, 大学院生8,000円,  
学生2,000円  
当日受付  
会員10,000円, 非会員12,000円, 大学院生8,000円,  
学生2,000円  
懇親会5,000円

申込方法：郵便局備え付けの払込取扱票(1人1枚)に  
必要事項を記入し, 通信欄に, 登録区分(会員・非  
会員・大学院生・学生), 懇親会(参加する・参加し  
ない), 学会員は会員番号を明記のうえ, 払い込み  
\*詳細は下記ホームページを参照

問い合わせ先:

第4回日本慢性看護学会学術集会 事務局  
〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢1757  
北海道医療大学看護福祉学部成人看護学講座  
Fax. 0133-23-1472  
E-mail jscicn10-office@umin.ac.jp  
ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~jscicn10/>

●WHITE BOARD掲載ページ → p. 239, p. 242, p. 249, p. 280, p. 301, p. 344



# 【糖尿病性腎症治療薬開発の動向】

Trends in development of diabetic nephropathy treatment

小寺 亮・四方 賢一

Kodera Ryo Shikata Kenichi

Key word

糖尿病性腎症, 細胞内代謝異常, 酸化ストレス,  
細胞外基質, Microinflammation

## 要 約

糖尿病は近年、生活習慣の欧米化とともに増加の一途をたどり、糖尿病の合併症は罹患患者の生命予後に多大な影響を及ぼす。合併症のひとつである腎症は糖尿病罹患数の増加とともに増え続け、1998年以降、新規透析導入の原因として第一位となり、2007年には43.4%を占めるに至っている。さらに、腎症病期の進行は、2型糖尿病患者を対象とする大規模臨床試験であるUKPDSにおいて、主に大血管疾患による年間死亡率を相乗的に増加させる因子として報告されている。それゆえに、現在の医療経済的、社会的な問題を解決するうえで、腎症は注目すべき合併症であることがいえる。現在の治療として、血圧、血糖の管理、RAS系の抑制が重要であることは、多くの基礎研究、臨床研究で実証されているが、完全なる腎症の発症・進展抑制には及んでいないのが実情である。

本稿では、糖尿病性腎症の病態から種々のターゲットについて現状を報告する。

## 1. 糖尿病性腎症の病態

糖尿病性腎症は長期の高血糖暴露による二次性の尿蛋白を生じる腎疾患であり、根本的には高血糖により惹起される細胞内代謝・機能異常から生じる。その生化学的な異常に加えて、糸球体高血圧、RAS系などの血行動態の変化が加わり、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子の発現増加から糸球体過剰ろ過、アルブミン尿などの機能障害へと進行する。最終的に基底膜の肥大、メサンギウム領域の拡大など糖尿病性腎症の特異的な病理学的変化を形成していく。この過程の中で生じる様々な要因が複雑に絡み合った病態であり、現在、種々のアプローチが行われている。(図1)

## 2. 現在、確立された糖尿病性腎症の治療

1)血糖の管理：1990年代に1型糖尿病患者を対象としたDCCT(Diabetes Control and Complication Trial)、2型糖尿病患者を対象としたUKPDS(UK Prospective Diabetes Study)、日本の2型糖尿病患者を対象としたKumamoto Studyによって、HbA1cを指標とした血糖改善によって腎症の発症・進展を認めなかったことが報告された。また、最近のADVANCE研究においても同様な報告がされ、細小血管合併症の進行予防目標とするHbA1c<6.5%を裏付ける根拠となっている。

2)血圧の管理：UKPDSにおいて腎症など血管合併症の抑制には血圧を可能な限り低下させることがbetterとされている。顕性腎症も含んだADVANCE研究でも同様な結果が確認され、実際の医療における高血圧治療ガイドライン(JSH2009)では130/80mmHg、尿蛋白1g/日以上では125/75mmHg未満を目標としている。

3)RAS系阻害剤：早期腎症例を対象にしたIRMA2、INNOVATIONではARBはプラセボに比べて、顕性腎症への進行を有意に抑制した。また、早期腎症に対するアルブミン尿抑制効果はMARVAL、SMART試験においてCa拮抗剤に比べ、ARBの方が優れていることが報告された。また基礎研究においても、ARB、カルシウム拮抗剤、βブロッカーを糖尿病モデルラットに使用し、同等な降圧効果を認めるものの、ARBにはより腎保護効果(抗酸化ストレス作用など)を持つことが報告されている<sup>1)</sup>。そのため、JSH2009でも糖尿病患者の降圧剤の第一選択薬としてRAS系阻害薬を推奨している。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences 〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1 Tel: 086-223-7151

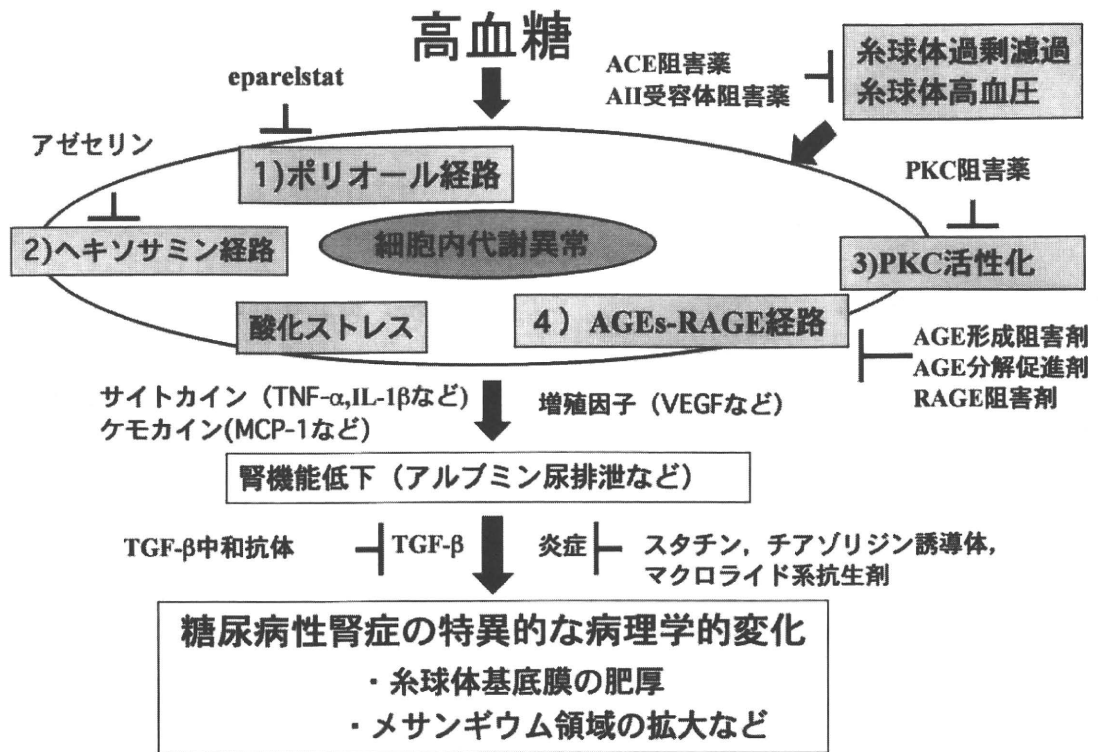


図1 糖尿病性腎症の成因と治療ターゲット

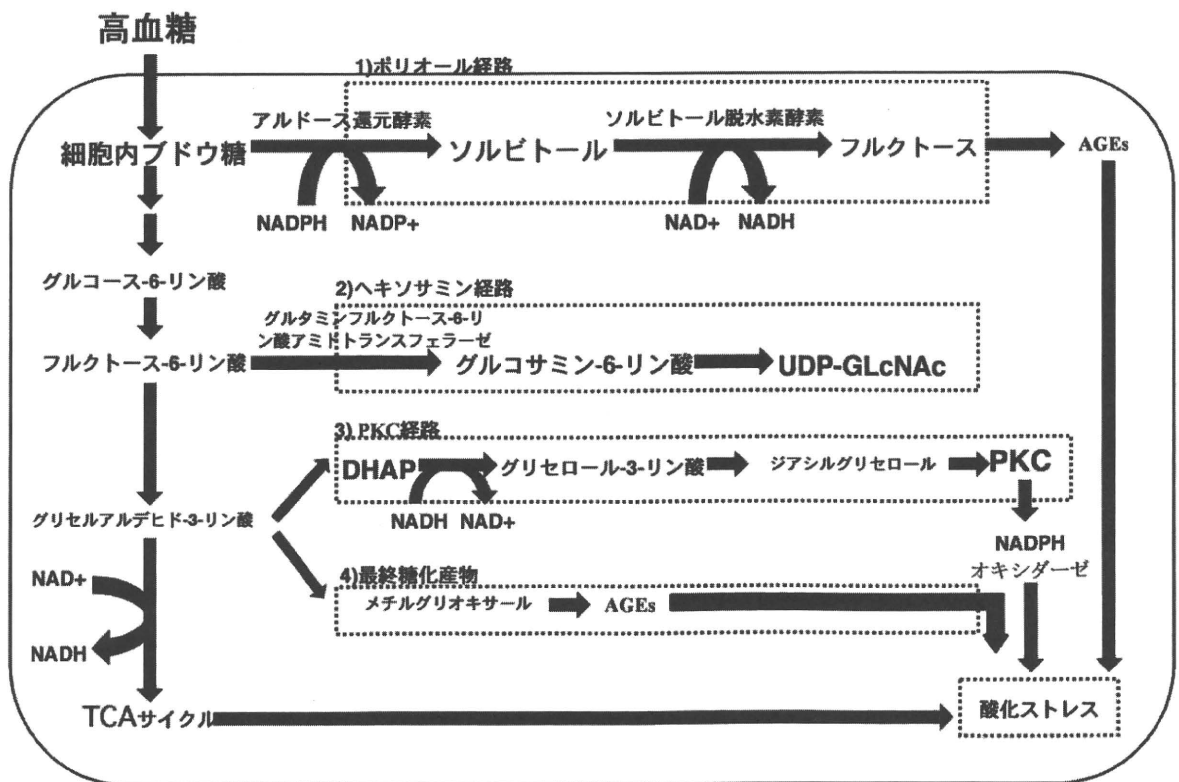


図2 高血糖による細胞内代謝異常 (文献2引用改変)

### 3. 高血糖における細胞内代謝異常

高血糖の代謝経路として、図2のように過剰な糖を代謝するうえで種々の側副路が亢進する。その経路としては1)ポリオール経路、2)ヘキソサミン経路、3)protein kinase C (PKC) 経路、4)終末糖化産物 Advanced Glycation Endproducts (AGEs) 経路が考慮される<sup>2)</sup>。

1) ポリオール経路：解糖経路の側副路で、アルドース還元酵素によりグルコースからソルビトールに代謝され、ソルビトール脱水素酵素により最終的にフルクトースに代謝される。この経路で過剰発現したソルビトール（細胞内浸透圧上昇、NADPHの低下）、フルクトース（AGEsの過剰発現、NADH/NAD<sup>+</sup>比の増加による細胞内偽虚血状態）が腎障害をおこす。アルドース還元酵素阻害剤であるeparelstatは糖尿病性神経障害に対して有効性を示すが、本薬剤によって腎症進展を抑制した報告がなされている<sup>3)</sup>。

2) ヘキソサミン経路：解糖系のフルクトース-6-リン酸がグルタミンフルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼによりグルコサミン-6-リン酸へ代謝される経路である。現在、グルタミンフルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼの阻害剤であるアゼセリン投与によって、細胞外基質の産生に重要な役割を果たすとされるtransforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 遺伝子発現を抑制することが報告されている<sup>4)</sup>。

3) PKC経路：解糖系のグリセルアルデヒド-3-リン酸からの側副路であり、最終的にPKC産生が亢進する。また、前述のポリオール経路の亢進によるNADH/NAD<sup>+</sup>比の上昇もジアシルグリセロールを亢進させ、PKCの産生を増強する。現在、PKC阻害剤の使用により、基礎実験では糖尿病モデルでアルブミン尿の低下、糸球体、間質の病理学的な変化を抑制する<sup>5)</sup>。また、培養メサンギウム細胞、上皮細胞において尿蛋白発現に影響するvascular endothelial growth factor(VEGF)の発現を抑制することも証明されている。臨床試験においても2型糖尿病腎症2~3期の症例に対してアルブミン尿の低下と腎機能低下を抑制することが報告されている<sup>6)</sup>。

4) AGEs経路：高血糖の長期的な暴露により蛋白質のアミノ基が非酵素的に反応することによって終末糖化産物AGEsが生じる。AGEsとその受容体であ

るreceptor AGEs(RAGE)の活性がreactive oxygen species(ROS)の産生を引き起こし、血管障害、メサンギウム・間質の線維化、上皮細胞のアポトーシスに関与し腎障害を引き起こす。現在、AGE形成阻害剤 (pimagedine, pyridorin), AGE分解促進剤 (ALT-711), RAGE阻害剤 (TT P 488) の開発が進行中である。

### 4. 酸化ストレス

糖尿病において、通常、細胞内シグナルとして働いているスーパーオキシド (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) などの酸素種の産生系と消去系のバランスが崩れ、活性酸素の過剰な状態を生み出す。その産生経路は様々であり、1)PKC活性の増加によるNADPHオキシダーゼを介した活性酸素の増加、2)AGEs由来の活性酸素増加、3)ミトコンドリア由来の活性酸素増加、4)ポリオール経路により産生されたフルクトースのAGEs増加による活性酸素の増加などが言われ、また、消去系の低下によっても活性酸素の過剰な状態を作り出す要因となる。以前より抗酸化作用をもつ薬剤の使用により基礎実験では腎障害など改善させた報告はあるが、臨床的な創薬までには至っていない。

### 5. 細胞外基質の増加

TGF- $\beta$ は高血糖環境下において、活性化されるPKC経路やAGEsによって発現亢進を認め、糖尿病性腎症の病理学的な特徴とされる細胞外基質の産生増加、腎線維化の形成に中心的な役割を果たすとされる。TGF- $\beta$ 中和抗体は培養細胞の細胞肥大、細胞外基質の産生を抑制、2型糖尿病モデルにおいても細胞外基質の改善をみとめる<sup>7)</sup>。

### 6. Microinflammation

我々は腎症の進展メカニズムとして炎症が重要な役割を果たすことを示してきた。ここでいう炎症は発赤、熱感、疼痛、腫脹、機能低下といった従来の炎症の5徴を示すものではなく、動脈硬化進展のメカニズムにみられるマクロファージを主体とした炎

症性細胞の浸潤と内皮細胞の相互作用を表している。高血糖に由来する前述の細胞内代謝異常から炎症関連遺伝子発現に重要な役割を果たすNF- $\kappa$ Bの活性化を介し、接着分子の発現増加、マクロファージの浸潤、サイトカイン産生増加がさらにマクロファージの浸潤を加速化させ腎症を進展させる。この観点から、現在、心血管イベント抑制に重要視されるスタチンを使用し、1型糖尿病モデルに対するスタチンの腎保護効果を検討した。その結果、腎組織における炎症関連遺伝子の発現に重要なNF- $\kappa$ Bを抑制し、その下流の接着分子であるICAM-1を抑制、最終的にマクロファージの浸潤を抑制し腎保護効果を示した<sup>8)</sup>。この研究の注目すべき点は、スタチンがもつコレステロール低下作用には依存しない腎保護効果を示し、スタチンの多面的効果を証明したことにある。スタチン自体、Rho/Rhoキナーゼ系を抑制し、また、Rac抑制による酸化ストレス産生系の抑制作用もあり抗炎症効果を持つ。臨床試験では心血管の既往のある2型糖尿病、顕性腎症の患者を対象としたTAT(The treating to New Targets)試験のサブ解析でもアトルバスタチンの容量依存的なeGFR改善効果を示しており、心血管イベントだけでなく、腎症の進展抑制にも期待される。

また、我々はマクロライド系抗生剤、糖尿病治療薬であるチアゾリジン誘導体を糖尿病モデルラットに投与し、同等な血糖の暴露状態において抗炎症効果による腎症の改善を認めており、既存の薬剤においても知られていない腎保護効果が存在している<sup>9,10)</sup>。

### まとめ

糖尿病は様々な因子が複雑に絡み合い病態を作り出しているため、一元的な治療、病因の解明は困難であり、数多くの治療ターゲット、研究が各施設で行われている。現在、大規模臨床試験においても血糖、血圧、脂質など総合的、かつ集約的な治療によって糖尿病性腎症を含めた糖尿病性血管合併症の発症、進展を抑制しようとする試みが行われている。

上記にあげた新たな治療ターゲットも現在研究されている中のほんの一部であり、まだまだ数多くの治療開発が今もなお行われ、心血管イベント発症リスクである腎症の発症、進展の抑制は今後も重要な分野であり、新たな発展を期待するところである。

### 文献

- 1) Izuhara Y, Nangaku M, Inagi R, *et al.* Renoprotective properties of angiotensin receptor blockers beyond blood pressure lowering. *J Am Soc Nephrol.* Dec 2005;16(12):3631-3641.
- 2) Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* Jun 2005;54(6):1615-1625.
- 3) Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, *et al.* Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care.* Jul 2006;29(7):1538-1544.
- 4) Weigert C, Friess U, Brodbeck K, Haring HU, Schleicher ED. Glutamine:fructose-6-phosphate aminotransferase enzyme activity is necessary for the induction of TGF- $\beta$ 1 and fibronectin expression in mesangial cells. *Diabetologia.* Jun 2003;46(6):852-855.
- 5) Koya D, Haneda M, Nakagawa H, *et al.* Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *Faseb J.* Mar 2000;14(3):439-447.
- 6) Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K, Anderson PW. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* Nov 2005;28(11):2686-2690.
- 7) Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, *et al.* Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jul 5 2000;97(14):8015-8020.
- 8) Usui H, Shikata K, Matsuda M, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. *Nephrol Dial Transplant.* Feb 2003;18(2):265-272.
- 9) Tone A, Shikata K, Sasaki M, *et al.* Erythromycin ameliorates renal injury via anti-inflammatory effects in experimental diabetic rats. *Diabetologia.* Nov 2005;48(11):2402-2411.
- 10) Ohga S, Shikata K, Yozai K, *et al.* Thiazolidinedione ameliorates renal injury in experimental diabetic rats through anti-inflammatory effects mediated by inhibition of NF- $\kappa$ B activation. *Am J Physiol Renal Physiol.* Apr 2007;292(4):F1141-1150.



# DPP-4阻害薬の登場で 薬物療法はどう変わるか

小寺 亮\*, 四方 賢一\*\*

KODERA Ryo, SHIKATA Kenichi

## はじめに

2型糖尿病患者の急速な増加は、現在の医療経済的、社会的な問題であり、ここ数年の糖尿病治療薬の開発状況からも、その注目度は極めて高いことがうかがえる。今回、新たにわが国での使用が承認されたDPP-4阻害薬は、今までのインスリン分泌促進薬による低血糖、体重増加といったデメリットをもたない、新たな作用機序をもつ薬剤である。また、動物実験ではインスリン分泌障害を主体とした糖尿病発症に重要な膵β細胞への保護効果をもつことから、今後、糖尿病発症予防の可能性を秘めた薬剤として注目を浴びている。今回、DPP-4阻害薬の概要から、経口血糖降下薬の薬物治療戦略の変貌の可能性について解説する。

## インクレチンとは

食事摂取によって消化管から分泌され、膵β細胞に働いてインスリン分泌を促進させる消化管ホルモンの総称である。現在、GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) とGLP-1 (glucagon-like peptide-1) の2つのホルモンが確認されている。これらの共通した特徴は、血糖が高値であるときにのみインスリン分泌を促進させるため、低血糖の発現をより少なくし、臨床的に安全な治療が期待される。また、動物実験レベルではあるが、膵β細胞への分化・増殖、抗アポトーシス作用から

膵保護作用をもち、インスリン分泌障害への根本的な治療としての可能性がある<sup>1)</sup>。

## インクレチン効果から創薬へ

### 1. GLP-1とGIPの特徴と創薬について (図1<sup>1)</sup>)

GLP-1とGIPは前述に示した糖尿病治療薬として共通の特徴をもつが、異なる作用も存在する。GIPには、①脂肪、②骨への膵外作用が報告されている。脂肪細胞へグルコースの取り込みを促進する作用があり、肥満を助長する働きをもつ。また、骨への作用は、血中のカルシウムを骨へと蓄積させる作用がある。これらは生理的な作用であり、一般的に栄養素を体内に蓄積する方向に向かい、肥満助長の面で糖尿病加療に悪影響を及ぼす可能性がある。

一方、GLP-1にはどのような作用があるか。GLP-1受容体作動薬を使用した研究から、薬理学的な効果として、高血糖の遅延に影響を及ぼすとされる①グルカゴンに対して膵α細胞からの分泌を抑制する作用がある。また、膵外作用としては、②中枢に作用して摂食抑制、③胃排泄抑制による食後高血糖の是正、④肝臓での糖新生の抑制、⑤骨格筋でのグルコースの取り込み促進、⑥脂肪細胞でのエネルギー蓄積の制御——など、総合的に高血糖を改善させる作用を併せもつ。さらに、今までのインスリン分泌促進作用をもつ薬物には必ず、副作用として体重増加を認めたが、GLP-1の薬理学的な効果として、

\* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

\*\* 岡山大学病院新医療研究開発センター



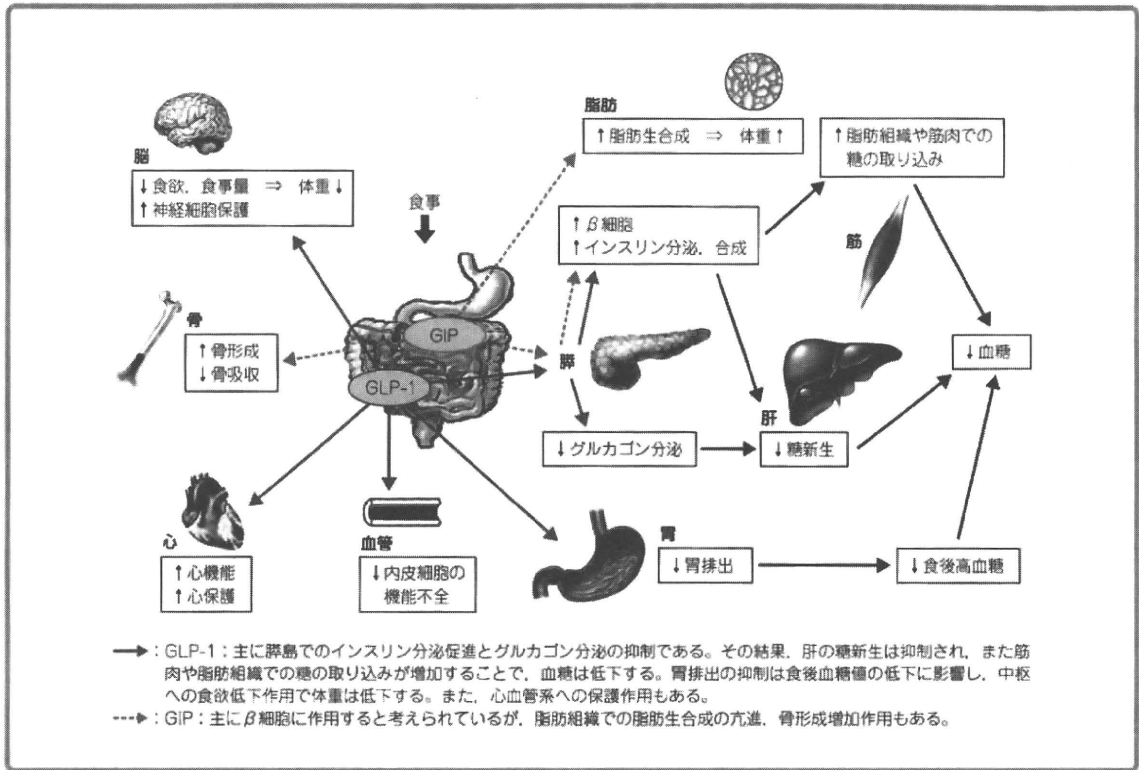


図1 GLP-1とGIPの作用 [Baggio LL, et al: Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology, 132: 2131-2157, 2007より引用, 改変]

体重低下作用をもつことは興味深いところである。

では、実際の薬としてGIP, GLP-1が創薬して使用可能かどうかである。2型糖尿病患者においてGIP, GLP-1ともにインスリン分泌促進作用は減弱していることが報告されている。GIPは2型糖尿病患者に投与しても本来のインスリン分泌増強作用は減弱したままであり、血糖降下薬としての効果が期待できない。一方、GLP-1は補充することによって、低下していたインスリン分泌作用が回復するため、血糖降下薬としての効果が期待でき、GLP-1受容体作動薬の開発が進んできた理由となる<sup>2)</sup>。

## 2. GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬

これらのインクレチン効果を薬剤として使用するために問題となるのが、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) とよばれる酵素による分解である。DPP-4はセリンプロテアーゼの一つであり、ペプチドのN末端から2番目にプロリン、もしくはアラニンが存在するペプチドからN末

端側の2つのアミノ酸を切断する(図2)。腸管、肝臓、腎臓など多くの組織の上皮、内皮細胞、また、リンパ球の細胞表面に広く分布し、また、血中には可溶性のDPP-4も存在する。生理学的なインクレチンはこのDPP-4によって数分で不活化され、通常はその作用は食後の数分間のみである。(半減期 GIP: 5分, GLP-1: 1~2分)。そのため、現在、①DPP-4の分解に抵抗性をもつGLP-1受容体作動薬、②DPP-4自体を阻害し、内因性のGLP-1, GIPの半減期を伸ばすDPP-4阻害薬——の開発が進んだ。

### ▶ DPP-4阻害薬とは

DPP-4を可逆的・競合的に阻害することで血中の活性型GLP-1濃度を上昇させる。注射での投与となるGLP-1受容体作動薬とは異なり、DPP-4阻害薬は経口投与であり、また、バイオアベイラビリティは80~85%と非常に良好で、血中半減期もヒトで8~14時間であり、1日1