

12

特集 臓器からみた糖尿病の病態と治療

腎臓からみた糖尿病の病態と治療

宮本大資, 藤田恵美子, 鶴岡秀一
日本医科大学 腎臓内科

2007年国民健康・栄養調査によると、わが国において糖尿病の可能性を否定できない人、強く疑われる人は合計で1320万人いると推計されている。また、糖尿病による腎症から透析導入となる割合が一番高く、2013年には全導入患者の43.8%を占めている。

早期からの糖尿病のコントロールにより腎症の寛解が得られたとの報告もあり、腎症の進行抑制において血糖コントロールは非常に重要である。糖尿病の3大合併症の一つとして知られる糖尿病腎症では、典型的な組織像として、腎糸球体においては硬化性病変(結節性硬化やメサンギウム基質の増加、糸球体や尿細管の基底膜肥厚)と滲出性病変(内皮下腔への血漿成分滲出)、硬化性変化が知られている(図1)。これらの病変形成には高血糖に起因する代謝因子や血行動態因子や酸化ストレス・微小炎症(microinflammation)などが関与していると考えられている。それとともに、その病態から導かれる治療について概要を記載した。さらに、治療については、最近注目を集めているSGLT2阻害薬についてもその機序と注意点などを含め、概要を記載した。

糖尿病の病態と腎臓への関与

代謝因子

高血糖による細胞内代謝異常と血管への影響

血糖の高い状態では、細胞内に流入するブドウ糖も増加し、その一部が通常のブドウ糖代謝経路だけでは処理できず、側副路にも流入する現象が起こる。この側副路には、ポリオール経路、ジアシルグリセロール(DAG)産生-プロテインキナーゼC(PKC)経路、ヘキサミン経路、終末糖化産物(AGEs)形成経路などがあり、糖尿病の状態ではこれらの経路の活性化亢進がみられる(図2)。

また、解糖系からブドウ糖の代謝産物がミトコンドリアのクエン酸回路に流入することにより、過剰に活性酸素が産生される。

高血糖によるこれらすべての経路の亢進は、それぞれ単独ではなく相互的に作用すると考えられており、その結果、さまざまな細胞内シグナル伝達系の変異や血管内皮増殖因子、血小板由来成長因子、エンドセリン1、TGF-βなどのサイトカインの発現や変異、Na⁺-K⁺ATPaseなどの酵素や蛋白機能の変異を起こすと言われている。

これによって最終的に、血管新生の異常、血管透過性の亢進、細胞外基質の増加や炎症など種々の異常を起こし、腎臓、網膜、末梢神経、血管組織において糖尿病性血管合併症を発症・進展させると考えられている。

酸化ストレス・microinflammation

活性酸素による酸化ストレスの腎組織への影響

糖尿病による酸化ストレス亢進機序としては、図3に示すように先ほど述べたブドウ糖代謝の側副路の一部を

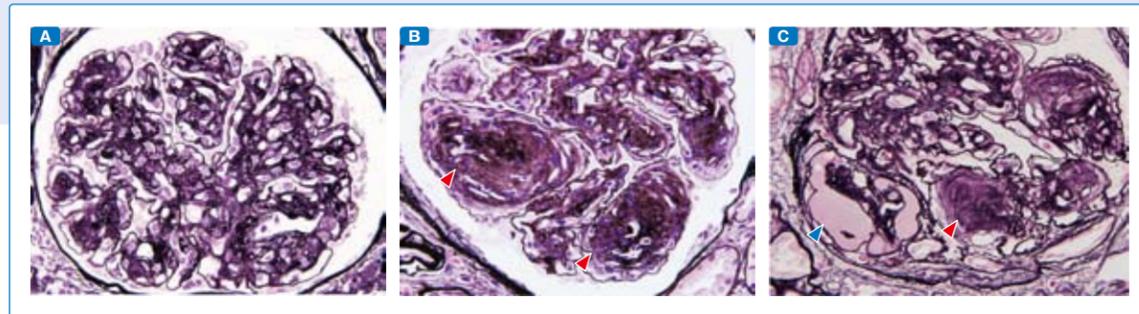


図1 糖尿病腎症の病理像

A: びまん性病変; 糸球体にびまん性にメサンギウム基質の増加を認める。
B: 結節性病変(赤矢頭); Kimmelstiel-Wilson lesionとも呼ばれる。
C: 滲出性病変(青矢頭); fiblin capと呼ばれる滲出性病変。同時に結節性病変も認める。

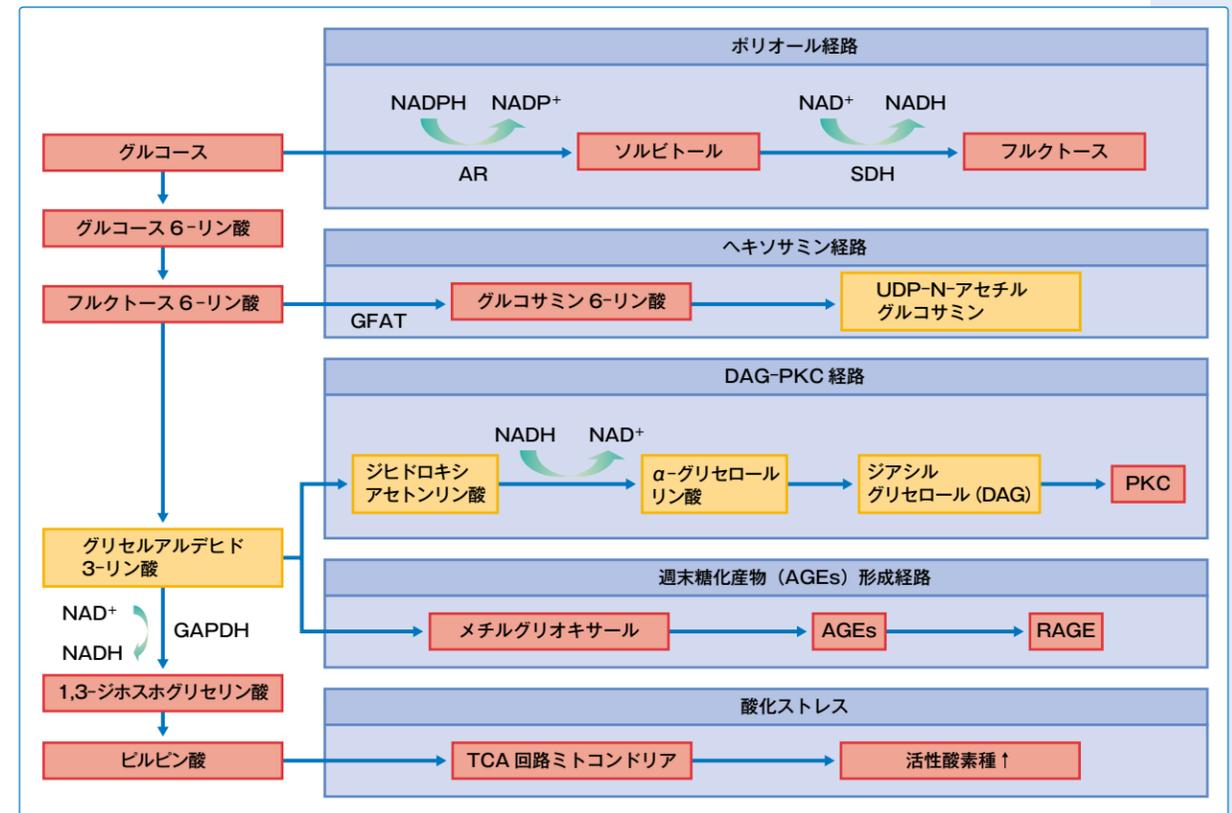


図2 高血糖による細胞内代謝異常(文献1 改変)

含めた経路で活性酸素が過剰産生されることによると言われている。

多くの臨床試験で糖尿病腎症におけるレニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬の降圧効果を超えた臓器保護作用が示されているが、アンジオテンシンII(Ang II)はAT1受容体を介して細胞内カルシウムおよびジアシルグリセロールの上昇、それに続くPKC-NAD(P)Hオキシダーゼ経路の活性化を惹起することが知られている(図4)。

糖尿病では血中のAng II濃度は必ずしも上昇していないことから、腎組織におけるRA系の活性化が推定されている。RA系阻害薬であるACE阻害薬およびARBの糖尿病腎症抑制効果は、腎組織RA系活性化によるAng II産生亢進または受容体活性化を抑制し、PKC-NAD(P)Hオキシダーゼ経路の活性化や発現亢進を抑制し、腎保護効果を示すと考えられる。