

平成25年度青森県臨床内科医学会 弘前大会

日時：平成26年3月15日 16時50分～17時50分

場所：ベストウェスタンホテルニューシティ弘前3階アメジスト

演題名：グルコーススパイクによる腎血管障害のメカニズムとその治療

東北大学 高度教養教育機構

東北大学病院 腎高血圧内分泌科

小川 晋

内容抄録

我々は、今まで糖尿病治療の評価指標としてヘモグロビン(Hb)A1cを重要視してきました。しかし近年、HbA1cには反映されない血糖変動が臓器障害をきたすことが解明されてきています。本日は、このHbA1cに反映されない血糖の臓器障害の病態と治療方法について概説させていただきます。

20世紀末に行われた United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)において、細血管障害である網膜症の発症率は HbA1c と極めて強く関連するのに対して、大血管障害である心筋梗塞の発症率は HbA1c とは関連しないことが明らかにされました。HbA1cは血糖の高さのみならずその持続時間が反映される指標であることを考慮すると、細血管障害は持続的な高血糖と強く関連していると考えられます。一方、大血管障害は持続的な高血糖ではない病態と関連している可能性が考えられます。

糖負荷試験における血糖上昇の推移を耐糖能別に検討してみると、耐糖能正常例では baseline の血糖は正常、短時間の血糖上昇(glucose spike)も認められません。ところが、境界型耐糖能異常症(IGT)では baseline の血糖は上昇しませんが glucose spike の高さは上昇します。さらに HbA1c が 5%~7%の糖尿病においても baseline の血糖値はさほど上昇せず glucose spike の高さがさらに上昇していきます。しかし HbA1c が 8%~10%の糖尿病になると、今度は baseline の血糖値が上昇して glucose spike の高さは変化しなくなります。すなわち HbA1c = 5~7%と 8~10%の糖尿病では glucose spike の高さには差がなく、差は baseline の血糖値ということになります。上記の UKPDS の心筋梗塞(大血管障害)発症率は HbA1c = 5~7%と 8~10%の糖尿病で差がないことを考慮すると、大血管障害を引き起こしているのは glucose spike の大きさである可能性が推測されます。UKPDS と同時期に行われた DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe)研究や舟形町研究においても glucose spike が心血管イベントの原因であることが明らかにされました。

A Risso らは、glucose spike が血管内皮細胞のアポトーシスを誘導することで血管障害を惹起することを報告しました。糖尿病には、二つの高血糖が存在します。一つが持続的な高血糖、もう一つが glucose spike です。持続的な高血糖によりアマドリ化合物が形成され、さらに 3-deoxyglucosone (3-DG)が生成されます。この 3-DG は CML と呼ばれる AGE (advanced glycation endproducts)の前駆物質であり、主として細血管を障害し網膜症、神

経症、糸球体障害を引き起こすとされています。これが、細血管症と持続的高血糖の指標である HbA1c が強く関連する所以であると考えられます。一方、glucose spike により methylglyoxal (MG) と呼ばれるアルデヒドが生成されます。MG も CEL と呼ばれる AGE の前駆物質であり、大血管を強く障害します。この MG は細胞外で、AGE へ変化し receptor of AGE (RAGE) を介して細胞内へそのシグナルを伝達することでミトコンドリアから酸化ストレス(reactive oxygen species: ROS)を発生させる経路が確認されています。さらに、直接細胞内に入って細胞内で AGE へ変化し ROS を発生させる経路、直接ミトコンドリア内に入って ROS を発生させる経路なども確認されています。この ROS は p38MAPK の活性化を介して細胞のアポトーシスを誘導するのみならず、炎症や過剰な増殖を引き起こして細胞障害を起こすことが示されています。さらに ROS は renin angiotensin system (RAS) の基質である angiotensinogen (AGT) の酸性を増大させるため RAS が亢進し angiotensin II の産生が増大します。Angiotensin II はその 1 型受容体を介して ROS を増大させる作用があり、ROS-RAS-ROS cycle が形成されることで ROS が飛躍的に増幅されると考えられています。Glucose spike しかない IGT の段階からこの cycle 形成が確認されており、耐糖能異常を有する例では早期からの RAS 抑制治療が重要と考えられます。さて血中の MG は糸球体より濾過され尿細管腔内に流出しますが、近位尿細管の管腔側に発現しているメガリンと結合してエンドサイトーシスにより尿細管細胞内へ再吸収されます。再吸収された MG は近位尿細管細胞内に ROS を発生させ、さらに ROS-RAS-ROS cycle を介してこの ROS は飛躍的に増幅されていきます。この近位尿細管における ROS 増大が糸球体障害を惹起し、糸球体からのアルブミン漏出が増大、近位尿細管におけるアルブミン再吸収も増大します。ところがこのアルブミン再吸収も尿細管内 ROS 産生を増大させるため尿細管内 ROS はさらに増大していくことになります。ROS により生成が増大する因子の一つに transforming growth factor beta (TGF β) があります。この TGF β はメガリンの発現を抑制するため MG やアルブミンの再吸収が減少してこれらの尿中排泄が増大することになります。さらにメガリンは近位尿細管細胞に発現している Na⁺-H⁺ Exchanger (NHE) と複合体を形成して相互に抑制し合っていますが、このメガリンの発現抑制によってこの抑制が減弱するため、NHE 活性が増大し Na⁺再吸収が増大、血圧が上昇します。さらに近位尿細管細胞中には dipeptidyl peptidase(DPP)-4 が発現し、やはり NHE と複合体を形成し、こちらは相互に活性化し合っています。よって DPP-4 阻害薬治療により降圧効果が期待されます。また DPP-4 阻害薬は eGFR を減少させること(糸球体内圧を減少させること)なく尿中アルブミン排泄を抑制することが報告されています。すなわち DPP-4 阻害薬は、糸球体バリアーを丈夫にすることでアルブミン漏出を減少させたか、近位尿細管におけるアルブミン再吸収を増大させて尿中アルブミン排泄量を減少させたと考えられます。DPP-4 阻害薬の効果は大きく二つに分類されます。1 つは DPP-4 阻害により Glucagon-like polypeptide (GLP)-1 活性が増大することによる GLP-1 作用の増強であり、もう 1 つは DPP-4 阻害による GLP-1 以外への作用です。GLP-1 増強により glucose spike が抑制され

るため MG 産生が抑制され、腎近位尿細管などにおける MG の蓄積が抑制されます。そのため近位尿細管内の ROS 発生が減少し、近位尿細管におけるアルブミン再吸収が増大するため尿中へのアルブミン排泄は減少する可能性が考えられます。また正常状態では腎糸球体と近位尿細管に GLP-1 受容体が発現しており、GLP-1 はこれらに作用し ROS 抑制作用や NHE 抑制作用などを発揮しています。ところが糖尿病状態ではこの GLP-1 受容体発現が著しく現弱しており、いくら血中 GLP-1 が増大しても GLP-1 の腎臓への効果は増大しないことが判明しました。この GLP-1 受容体発現抑制は近位尿細管細胞内の DPP-4 活性増大が原因であることが判明しました。DPP-4 阻害薬は糸球体から濾過され近位尿細管内に再吸収され尿細管細胞内の DPP-4 活性を阻害することで、糖尿病状態における GLP-1 受容体発現を回復させ GLP-1 の ROS 抑制作用を増強しているものと考えられます。これにより近位尿細管における ROS 増大が抑制されアルブミン再吸収が低下していかないことが DPP-4 阻害薬のアルブミン尿抑制効果のメカニズムの一つではないかと考えられています。DPP-4 阻害薬は GLP-1 増強による血糖効果作用のみならず、極めて多彩な作用が期待できる薬剤として注目されています。