

特集 糖尿病性腎症治療と腎症治療薬の新しい展望

腎症治療薬の新しい展望 炎症をターゲットとした 治療薬

小寺 亮¹⁾，四方賢一²⁾，槇野博史³⁾

1) 岡山大学病院 新医療研究開発センター

2) 岡山大学病院 新医療研究開発センター 教授

3) 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 教授

糖尿病性腎症は多様な因子が複合的に関連し病態を形成している。この発症メカニズムの複雑さゆえに、治療法の開発も滞り、腎症進展抑制にも歯止めがかかっていないのが現状である。本章で述べる炎症 (microinflammation) は、糖尿病性腎症の進展の一端を担う重要な要素である。さらに、microinflammation は糖尿病血管合併症のみならず、多くの研究の結果から糖尿病発症にも関与し、糖尿病自体の病態形成にも深くかかわっている。腎症におけるmicroinflammationの概要からそれをターゲットとした臨床的な応用について、筆者らの検討、最近の知見も踏まえて概説する。

はじめに

糖尿病性腎症の治療としては、現在、血糖・血圧・脂質の厳格な管理、RAS抑制と食事療法がコンセンサスとエビデンスの集積から主体として行われている。しかし、腎症の進展を完全に抑制できる画期的な治療法は確立されていない。近年、糖尿病性腎症は、日本における慢性透析療法の導入原因として最も主要なものであり、医療経済上の問題、糖尿病患者の予後の観点からも新たな治療の確立は重要な課題となっている。そのため、新たな治療薬の開発、治療法の構築は、私たちに課せられた急務である。本章では、筆者らが検討を行ってきた炎症 (microinflammation) をターゲットとした腎症の治療戦略について、最新の知見を加えて概説する。

糖尿病性腎症の成因

糖尿病性腎症の新たな治療ターゲットを模索するには、糖尿病性腎症の成因の解明が必須となる。腎症の成因としては、慢性的な高血糖の暴露を契機として、細胞内代謝異常、糸球体高血圧などの血行力学的な因子、レニン・アンジオテンシン系の活性化などが生じ、それぞれの因子が複合的に影響し最終的に機能的、構造的な変化といった腎症の病態を形成することとなる。これらの因子は腎固有細胞内レベルのものから腎組織全体に関与しており、病態を複雑にしている。細胞内の代謝レベルではポリオール経路、ヘキソサミン経路、PKC経路、酸化ストレス、最終糖化産物 (advanced glycation end product ; AGE) などが報告され、腎組織内ではRA系、NO系、TGF- β などの線維化促進機序が糖尿病性腎症の成因として報告されている。

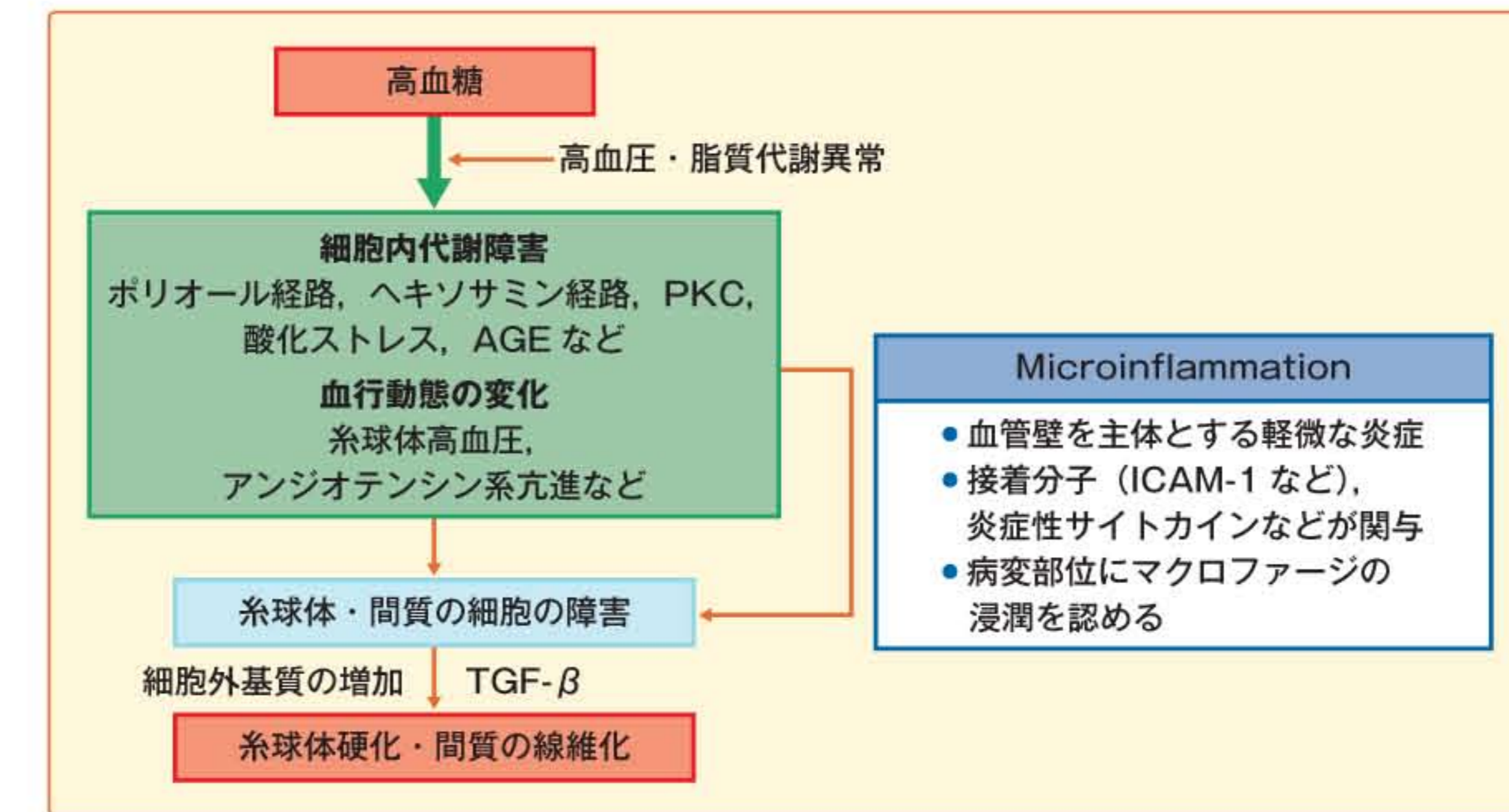
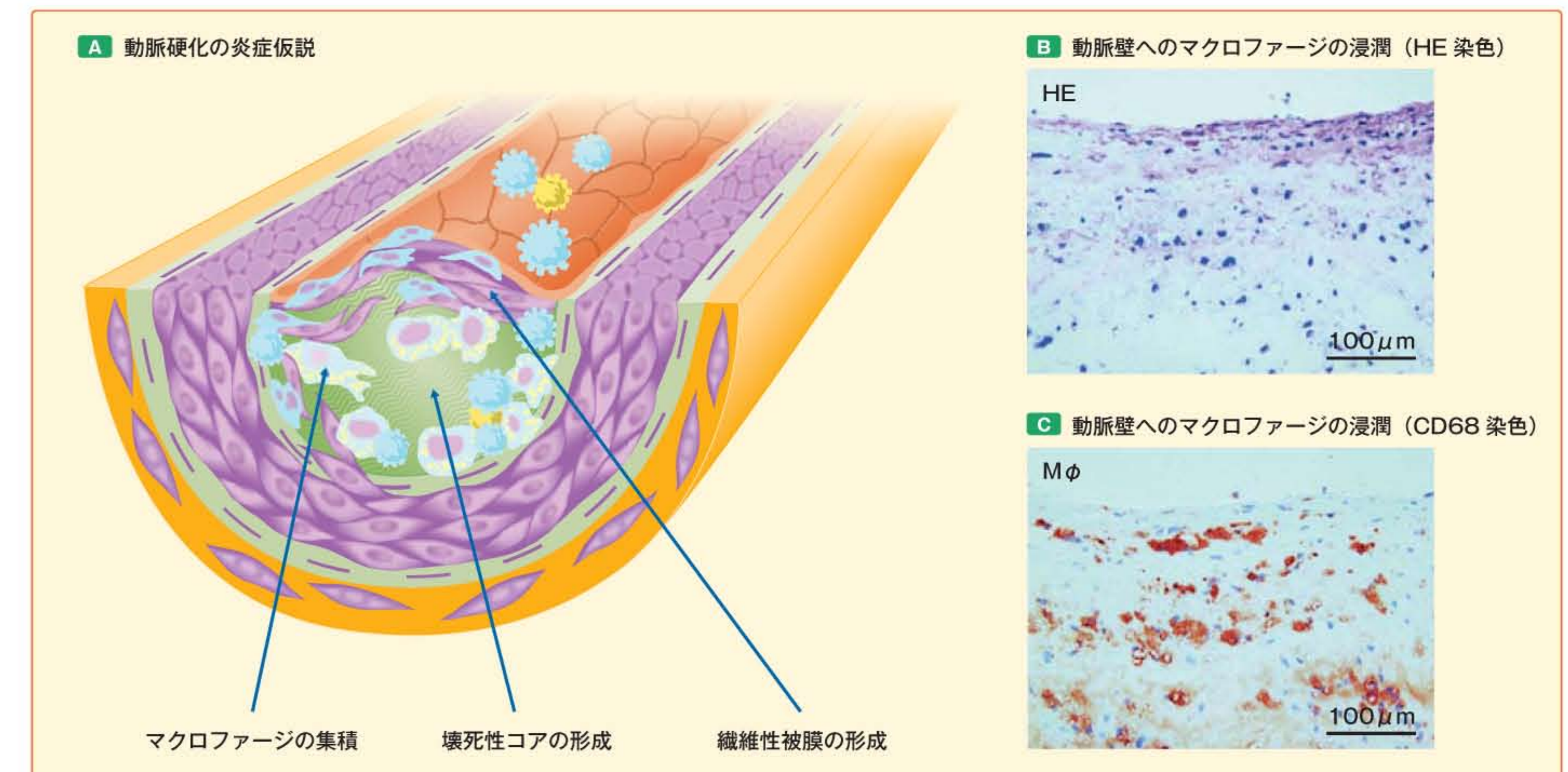


図1 糖尿病性腎症とmicroinflammation

図2 炎症 (microinflammation) と動脈硬化^{1), 2)}

その成因のひとつとして、内皮細胞障害を発端とする炎症 (microinflammation) が腎症の進展促進因子となり、病態形成に深くかかわることを提唱してきた (図1)。

Microinflammation とは

炎症 (microinflammation) について、古典的な炎症といわれるものは関節リウマチを代表とした炎症性疾患にみ

られる発熱、発赤、疼痛、腫脹、機能障害を示すが、ここで述べる炎症 (microinflammation) とは血管を中心に、マクロファージを主体とした炎症細胞浸潤、細胞接着分子の発現亢進、ケモカイン・炎症性サイトカインの産生増加がみられ、高感度CRPで検出される程度の軽微な炎症のことを意味している。

同様の所見は1990年代にRossら¹⁾によって、動脈硬化の成因として炎症が関与することが提唱されており、この仮説は現在では広く支持されている (図2)^{1), 2)}。血管の大きさと構造に関しては異なるが、細胞接着分子やケモ