

図4 アンジオテンシンIIによるNOS脱共役 (文献¹¹⁾より引用改変)

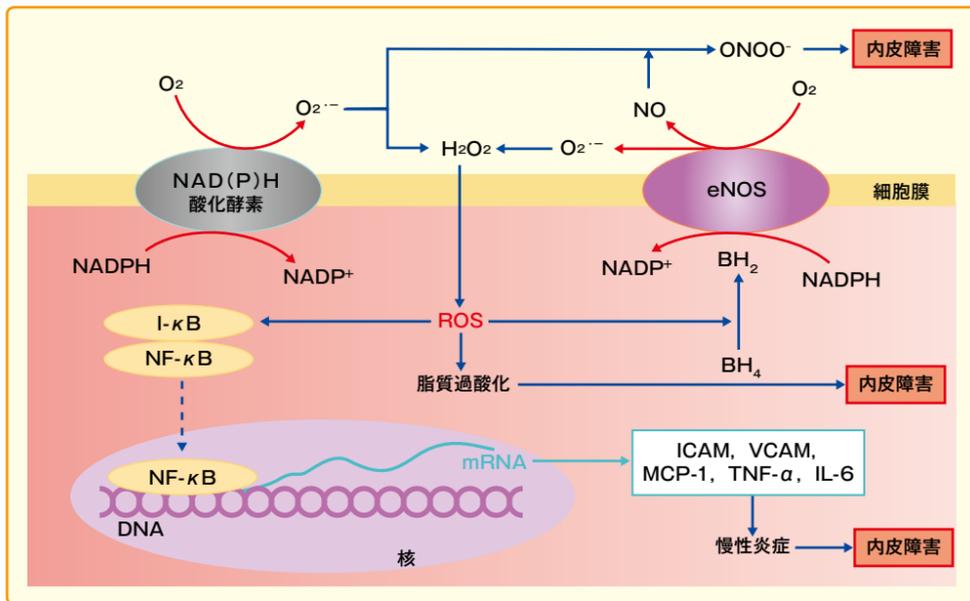


図5 酸化ストレスと内皮機能障害

サイトカイン、MCP-1などのサイトカインの遺伝子発現を増加させ、血管内機能障害を促進させることとなる(図5)。

酸化ストレス亢進による血管透過性亢進

内皮細胞表面は多糖類層 glyocalyx で被覆されており、糸球体の透過性制御に働いている(図6)^{14,15)}。微量アルブミン尿を呈している糖尿病患者では、この glyocalyx が減少していることが示されている¹⁶⁾。この glyocalyx 層は酸化ストレス亢進により生じるヘパラーゼ発現の亢進により低下する¹⁷⁾。すなわち、糸球体内皮の酸化ストレス亢進が、アルブミン尿出現の一因となっ

ている。glyocalyx は全身の血管内皮表面を覆っている。glyocalyx 減少は内皮への炎症細胞接着を促進し、頸動脈肥厚も促進されることが示されており^{18,19)}、glyocalyx 減少は動脈硬化進展への関与も示唆される²⁰⁾。

血管内皮細胞の最も頂端側の構造である glyocalyx は血管のずり応力 (shear stress) を感知し、細胞骨格を介して生化学反応への機械的シグナル伝達 (mechanotransduction) の場へと伝達する²¹⁾。glyocalyx は NO 産生を制御する機械的刺激のセンサーとしての働きがあることが示され、glyocalyx の障害は血管内皮障害の最も初期に生じる変化であるといえる。

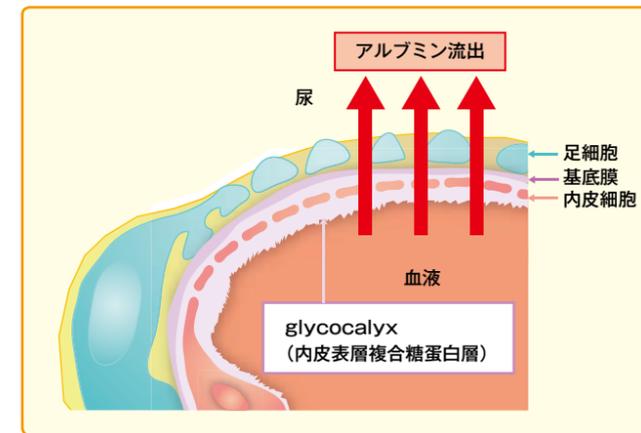


図6 糸球体内 glyocalyx (文献¹⁴⁾より引用改変)
glyocalyx によりアルブミン透過性が制御されている

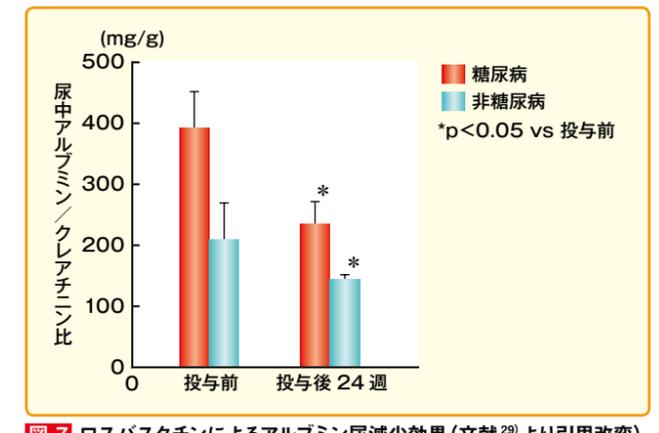


図7 ロスバスタチンによるアルブミン尿減少効果 (文献²⁹⁾より引用改変)

抗酸化作用を有する薬剤の効果

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)

ARB はアンジオテンシン受容体を介した酸化ストレスを直接抑制するのみならず、アンジオテンシン II により惹起される炎症を抑制することでも酸化ストレスを軽減する。RAS 阻害薬の腎機能保護効果については、臨床研究において糖尿病性腎症を中心に、有用性を証明する数多くの結果が蓄積されている。IRMA-2 研究²²⁾ や INNOVATION 研究²³⁾ ではイルベサルタンやテルミサルタンが、微量アルブミン尿の減少効果や顕性腎症への移行を抑制することが報告されている。RENAAL 研究²⁴⁾、IDNT 研究²²⁾ では、ロスサルタン、イルベサルタンが末期腎不全への移行、死亡のリスクを有意に抑制することが示されている。CKD 患者を対象とした ARB による CVD イベント抑制効果を検討した試験はない。ARB の CVD 抑制効果の研究は、多くが高血圧患者を対照としている。CASE-J 研究のサブ解析では、カンデサルタンは Ca 拮抗薬のアムロジピンと比較し、高血圧合併の CKD 患者の CVD イベント発症、腎機能障害を抑制した²⁵⁾。

スタチン

CKD 患者では、高トリグリセリド (TG) 血症の頻度

が高い²⁶⁾。高 TG 血症はメタボリック症候群の診断基準にも含まれ、動脈硬化を進展させる重要な危険因子である。また、CKD 患者にみられる低 HDL 血症は動脈硬化進展の危険因子である。HDL は抗酸化作用、抗炎症作用を有するが、HDL 減少により血管内皮障害が促進される。これらより、CKD の高脂血症治療により CVD の発症が抑制されることが期待される。

コレステロール合成酵素である HMG-CoA の阻害薬であるスタチンは、NADPH オキシダーゼの抑制、eNOS 活性化を介した NO 産生亢進、酸化 LDL 受容体である LOX-1 発現抑制などを介し抗酸化作用を発揮する。CVD イベントの 2 次予防試験である TNT study において、アトルバスタチンは CVD リスク抑制効果を認めた²⁷⁾。また、腎機能もアトルバスタチンの用量依存性に改善した²⁸⁾。アルブミン尿に対しても、ロスバスタチン投与が糖尿病合併の有無を問わず有意に低下させたとの報告がある(図7)²⁹⁾。高感度 CRP の高い一般住民を対象にロスバスタチンを投与した大規模臨床試験では、高感度 CRP の低下により主要 CVD イベントの発生率が有意に低下することが報告されている⁷⁾。

クレメジン

クレメジン (球形吸着炭) は、インドキシル硫酸の前駆物質のインドールを腸管内で吸着し、便とともに排泄することにより、インドールが肝臓で硫酸化されてできるインドキシル硫酸の産生を抑制する。CKD 患者において、インド