

# II-3

特集 糖尿病合併症の成因と薬物療法

II. 合併症の成因を標的とした薬物療法の開発

## 非酵素的糖化反応と AGE 阻害薬

山岸昌一

久留米大学 医学部 糖尿病性血管合併症病態・治療学 教授

慢性的な高血糖状態では、糖による蛋白や脂質の非酵素的糖化反応（Maillard 反応）が進み、循環血液中や組織で終末糖化産物（advanced glycation end products；AGE）が促進的に形成、蓄積される。糖尿病における大小さまざまな血管障害の発症・進展機構に、AGEとその受容体である receptor for AGE（RAGE）がかかわることが報告されてきている。AGEの形成阻害薬や分解薬（AGE プレイカー）、RAGE以降の細胞内シグナル経路を阻害する薬剤を用いることで、糖尿病性血管合併症の発症・進展・増悪を阻止できるかもしれない。

### はじめに

2009年度の糖尿病実態調査により、日本には予備軍まで含めて推定2800万人の糖尿病患者が存在することが明らかとなった。今や成人の5人に1人がなんらかの糖代謝異常を持つ時代を迎えたことになる。これに伴い、大小血管合併症を抱えた患者数も激増の一途を辿っている。現在、およそ国民の430人に1人に当たる29万人が維持透析を受けているが、糖尿病性腎症は1998年以降、新規透析導入の原因疾患の第1位となっており、今や透析導入患者の約43.5%を占め、その数はいまだに増えつづけている。また、最近になり、保存期腎不全患者や透析患者の心血管系疾患の発症率や死亡率が高いことが明らかにされ、“心腎連関”なる概念も注目を集めている。また、糖尿病網膜症によっても年間約3000人の方々が中途失明に至っているし、糖尿病患者の約40～50%が心筋梗塞や脳血管障害などの心血管系イベントが原因で死

亡したり、寝たきりや認知症に陥っているのが現状である。これらの結果、糖尿病患者では、健康で若々しく余生を過ごせる寿命である「健康寿命」が、男女とも約15年短いこともわかってきた。したがって糖尿病においては、心血管イベントを含めた慢性の血管合併症を未然に防いでいくことが、治療戦略上最も重要な課題となる。

本稿では、糖尿病性血管合併症の病態にかかわる AGEとその受容体（RAGE）の役割について解説するとともに、AGEの形成阻害薬や分解薬（AGE プレイカー）、RAGE以降のシグナル経路を阻害する作用のある薬剤の現状について言及する。

### 高血糖の記憶と血管合併症

最近、糖尿病性血管合併症の病態メカニズムを考えるうえで興味深い報告がなされた。DCCT 試験を追跡調査した EDIC-DCCT 研究によれば、1型糖尿病患者の初期6.5

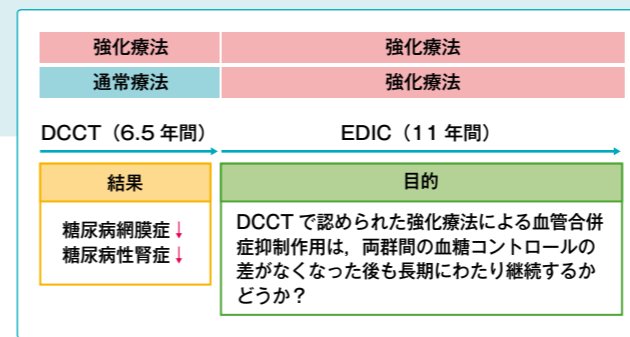


図1 EDIC-DCCT 研究の概要と目的

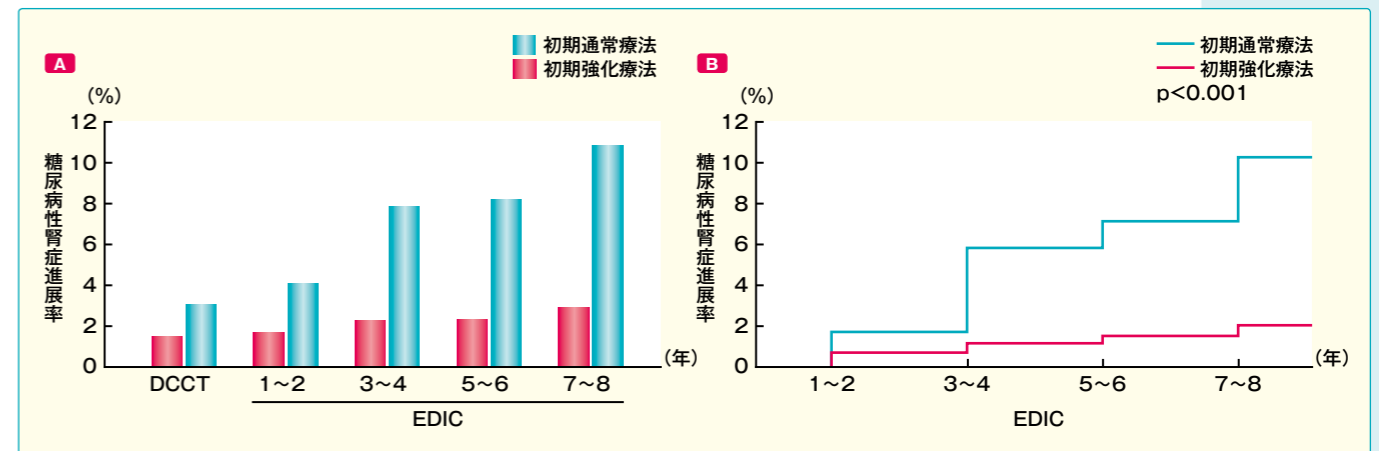


図2 初期強化療法による糖尿病性腎症進展抑制効果の長期持続効果  
A: 年間有病率 / B: 累積罹患率

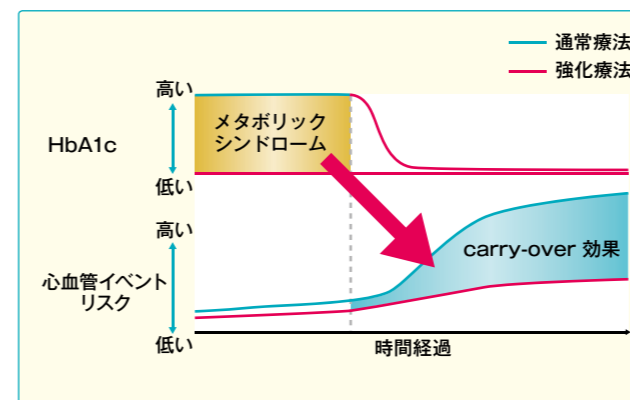


図3 高血糖の記憶と糖尿病患者の心血管イベントリスク

年間の血糖コントロールが不良であると、その後血糖コントロールの改善が図られても、血管合併症の進行を十分に抑制できないことが明らかにされた（図1・図2・図3）。実際、DCCT 期間中に血糖コントロールが不十分であった通常療法群では、初期からの厳格な血糖管理が図られた強化療法群に比べて、DCCT 終了後8年間にわたって腎症や網膜症などの細小血管障害の進展リスクが高く、11年後の心血管イベント、死亡のリスクも2倍以上となることが報告されている<sup>1)</sup>。これらの事実は、

表1 UKPDS 研究の初期強化療法群における血管合併症抑制率

細小血管障害	24%低下 (p=0.001)
心筋梗塞	15%低下 (p=0.014)
死亡	13%低下 (p=0.001)

9年間の介入後、8.5年間の追跡を行った。初期からの厳格な血糖コントロールが、長期にわたって遺産効果 (legacy effect) を及ぼし、2型糖尿病患者の血管合併症のリスクを低下させた (UKPDS 80)。

糖尿病患者がある程度の期間高血糖に曝露されてしまうと、生体がそれを“高血糖のつけ・借金”として認識、記憶してしまい、その後血糖コントロールの強化を図っても必ずしも血管合併症の進展を抑えることができないことを意味している (図3)。つまり、ヒトの糖尿病性血管合併症においても、実験動物での結果と同様に、“高血糖の記憶 (metabolic memory)” という現象が存在することが、EDIC/DCCT 研究により初めて示されたわけである。

さらに、2型糖尿病患者を対象に、UKPDS 終了後10年間にわたって経過観察が行われた UKPDS 80 においても、初期からの厳格な血糖管理が、長期にわたって大小さまざまな血管合併症に対して遺産的な保護効果 (legacy effect) を及ぼしうることが明らかにされている (表1)<sup>2)</sup>。これらの事実は、高血糖により一度生体内で形成される