

# 尿細管から見た糖尿病性腎臓病

菅原 翔 久米 真司

## 要 旨

糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease : DKD) は糖尿病の血管合併症の1つであり、典型的な臨床所見としてアルブミン尿を呈する。厳格な血糖管理やレニン・アンジオテンシン系阻害薬を用いた降圧療法等による集学的治療の確立によりアルブミン尿の減少が得られ、DKDの予後は大きく改善してきている。一方で、肥満や高齢化といった、糖尿病患者の臨床背景因子の多様化により、顕性アルブミン尿を伴わずに腎機能低下を来す患者群の割合が増加するといった変化もみられ始めている。こうした患者群では、糸球体病変に比べて尿細管病変が進行した腎硬化症の特徴が認められる。我が国では、アルブミン尿を伴わずに腎機能低下を呈するDKD症例が今後も増加すると予想され、腎機能低下のfinal common pathwayとしての尿細管病変に対する包括的な病態解明が求められている。本稿では、DKDの病理学的特徴について尿細管の観点から述べると共に、その作用点を尿細管とする治療薬であるSGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬の腎保護機構について最近の知見を交えて概説する。

(日内会誌 110 : 1178~1183, 2021)

**Key words** 糖尿病性腎症, 糖尿病性腎臓病 (DKD), 尿細管, SGLT2阻害薬

## はじめに

糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease : DKD) は我が国の透析導入原疾患の第1位であり、その早期発見と効果的な治療法の開発が重要な臨床的意義を持つ。DKDには5つの病期がある。すなわち、(1) 腎症前期 (正常アルブミン尿)、(2) 早期腎症 (微量アルブミン尿)、(3) 顕性腎症期 (顕性アルブミン尿期あるいは持続性蛋白尿)、(4) 腎不全期、(5) 透析療法期である。この病期分類をみてもわかるように、DKDは主にアルブミン尿を伴い腎機能が低下する疾患として広く認知されてきた。

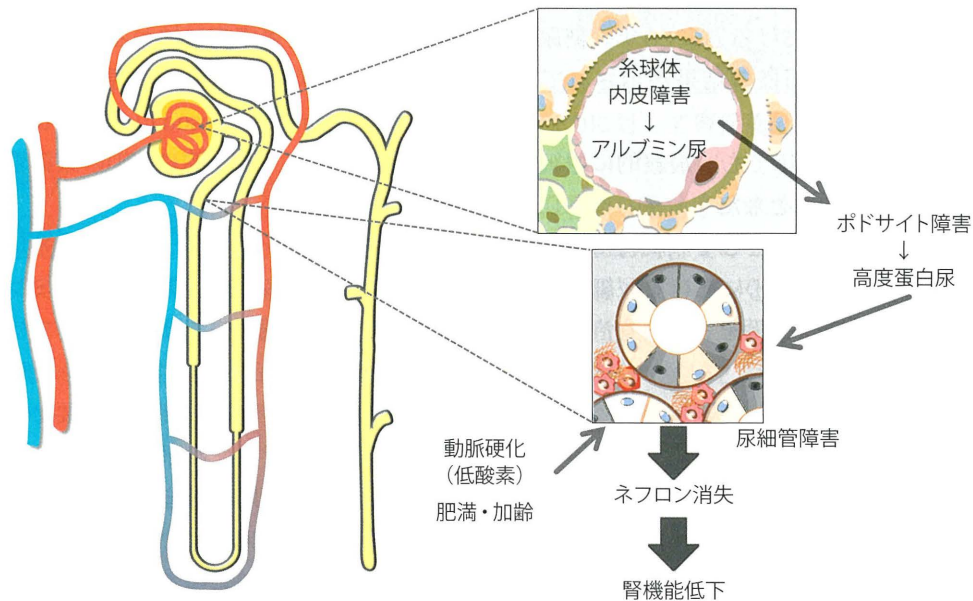
このような典型的なDKDの病態首座は糸球体

障害にあり、その主症状であるアルブミン尿の減少を目的とした治療法の確立が進められてきた。結果、糖尿病や高血圧治療の進歩により、アルブミン尿の減少や腎機能の保持が得られる例が増加したが、依然として多量の蛋白尿を伴い末期腎不全へと至る症例は一定数存在する。また近年は、前述の病期分類に合致せず、顕性アルブミン尿を伴わないまま腎機能が低下する、いわゆる非典型的な臨床経過をとる症例の割合が増加しており<sup>1,2)</sup>、肥満患者数の増加や高齢化を背景にDKDの病態は多様性を増している。このようなDKDを取り巻く臨床的背景の変化から、近年では、腎機能低下の最終的な決定要因となる尿細管病変の理解の重要性が増している。

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科

The Cutting-edge of Medicine : Tubulopathy in diabetic kidney disease.

Sho Sugahara and Shinji Kume : Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Japan.



**図1 多様化する糖尿病性腎臓病の病態背景**

顕性アルブミン尿を伴うDKDは、通常糸球体病変を経て高度蛋白尿、尿細管障害を来す経過を辿るが、近年では肥満・加齢を背景とした動脈硬化性病変により、アルブミン尿を伴わずに尿細管が障害される病態の割合が増加している。

そこで、本稿では、DKDにおける尿細管の病理組織学的変化とその意義について概説すると共に、主な薬効部位が尿細管であるSGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬の腎保護効果について新たな知見を提供したい。

## 1. DKDの臨床像 (DKDの現状と尿細管障害)

古典的なDKDは、糖尿病に伴う代謝異常による糸球体血管内皮障害や糸球体過剰濾過、それに続く微量アルブミン尿の出現から始まる。その後、ポドサイト障害の進展と共に顕性蛋白尿へ移行すると持続的な尿細管への蛋白曝露が生じ、尿細管障害が惹起され、ネフロンの喪失を来し、やがて末期腎不全へと至る。アルブミン尿を呈するDKDの病態首座は糸球体障害にあるものの、糸球体から漏出したアルブミンが尿細管障害を来し、腎機能低下をもたらすこと

から、この典型的なDKDの進展過程においても、尿細管障害の重要性は大きい (図1)。

近年、上記のような典型的な経過をたどらない、すなわち、顕性アルブミン尿を伴わずに腎機能が低下していく患者群に注目が集まるようになった。このようなタイプのDKDにおいては、動脈硬化に起因した虚血や、その他のさまざまな要因で尿細管障害を来し、ネフロン喪失、GFR (glomerular filtration rate) 低下を来していると考えられている (図1)。高齢化や糖尿病罹病期間の延長、食生活の欧米化に伴う肥満の増加等、患者背景の変化により、こうしたDKD症例の割合は増加している。米国の健康調査 (National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES) の解析によると、1980年代以降、時代を経るにしたがってアルブミン尿陽性患者の割合は低下していく一方で、顕性アルブミン尿を伴わないeGFR (estimated glomerular filtration rate) 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の腎機能

低下者の割合は増加していることが示されている<sup>1)</sup>。そして、本学における過去20年の糖尿病経過外来の検討でも同様の結果が示されている<sup>2)</sup>。

いずれのタイプのDKDでも、最終的に尿細管障害が生じ腎機能低下を来す。それゆえDKDのfinal common pathwayとして尿細管に対する注目は高まっており、DKDにおける尿細管障害の病態解明及び尿細管保護をもたらす治療法の開発が求められている。

## 2. DKDの病理的特徴

本来、DKDの確定診断は腎生検によりなされるべきであるが、日常診療では非現実的であり、一定以上の糖尿病罹病期間、アルブミン尿の増加とGFRの低下、糖尿病網膜症の存在、他の腎疾患の徴候がないこと等から臨床的に判断されている。そして、こうした項目にそぐわない場合に腎生検が考慮されているのが実情であり、DKDの組織像を網羅的に解釈することは困難となる。しかしながら、現在に至るまで、DKDの病理所見は議論され続けており、最近の病態変化を捉える意味でも、一部の症例に代表される病理学的側面からの考察は有用である。

1936年にKimmelstielとWilsonにより、DKDの糸球体病変の特徴としてびまん性・結節性糸球体硬化症の報告がなされた。DKDの大きな特徴である結節性病変、メサンギウム融解等の糸球体構造の変化は、他の糸球体腎炎との鑑別を助けるものであることは間違いない。実際、我が国では糖尿病性腎症の病理診断基準として、メサンギウム拡大、結節性病変、基底膜の二重化、滲出性病変、メサンギウム融解、糸球体門部小血管増生、糸球体肥大、全節性・分節性硬化といった糸球体の病変が取り上げられ、詳細に定義されている<sup>3)</sup>。

尿細管病変に関しては、尿細管萎縮・間質の線維化、炎症細胞浸潤、尿細管基底膜の肥厚が

目立つことが多い。特徴的な所見としては、尿細管極から近位尿細管に広がる滲出性病変である、傍尿細管基底膜滲み込み現象(paratubular basement membrane insudation: PTBMI)が指摘されているが、基本的にDKDの尿細管病変は非特異的なものが多い。

顕性アルブミン尿を伴う症例では糸球体病変を呈することが多いが、顕性アルブミン尿を伴わずに腎機能低下を来すDKD患者では、典型的な糸球体病変を呈することが少なく、尿細管・間質病変がその病態評価に重要となる。以下、顕性アルブミン尿を呈する場合、呈さない場合、それぞれの臨床像における尿細管病変の意義について考えてみたい。

## 3. 顕性アルブミン尿を呈するDKDの尿細管病変の意義

DKDに伴うアルブミン尿の漏出には糸球体バリア機能の破綻が寄与するが、尿細管障害も関与していることが1980年代後半に行われた臨床研究によって示されている<sup>4)</sup>。糸球体からのアルブミン漏出が軽度であれば全て尿細管で再吸収されるが、尿細管障害があると再吸収能が低下してアルブミン尿という形で顕在化する。動物モデルの検討では、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットでは、近位尿細管におけるアルブミンの再吸収が減少していることが明らかになっている。これは、尿細管腔に存在するエンドサイトーシス受容体であるメガリンの発現低下に伴う再吸収能の低下によって部分的に説明できると考えられている<sup>5)</sup>。糖尿病の進展によりアルブミン漏出が増加すると、近位尿細管に到達したアルブミンは近位尿細管細胞内に取り込まれ、ER(endoplasmic reticulum)ストレス、酸化ストレス、オートファジー不全、ミトコンドリア機能不全といったさまざまな機序で近位尿細管を傷害するとされており、アルブミン尿は糸球体バリア破綻の結果という意味合いだけ

でなく、尿細管障害の原因とも捉えられる<sup>6)</sup>。つまり、アルブミン尿を減少させる臨床的意義の1つは、引き続き尿細管障害の抑制にもある。

#### 4. 顕性アルブミン尿を伴わないDKDにおける尿細管病変の意義

アルブミン尿が出現しないまま腎機能が低下するDKD患者の割合は、1型糖尿病症例で約20%、2型糖尿病症例で約40%との報告がある<sup>7)</sup>。この点からも、このような腎機能低下の背景に、肥満や高齢化をはじめとする血糖以外の要素が含まれていることが推察できる。金沢大学のグループが行った2型糖尿病の検討では、アルブミン尿が陰性あるいは軽度の症例では、典型的なDKD病理所見を呈する割合が、糸球体病変のみならず、尿細管・間質病変においても少なかった<sup>8)</sup>。例えば、結節性糸球体病変を呈する割合は、顕性アルブミン尿症例では55%であったのに対し、アルブミン尿の陰性～軽度症例では22%であった。高度尿細管間質病変においてもこの傾向はみられるが、一方で中等度以上(Interstitial Fibrosis/Tubular Atrophy score: IFTA score  $\geq 2$ )の尿細管間質病変に拡げるとこの差はなくなり、細動脈の硝子化等の動脈硬化病変も有意な差を認めない。すなわち、アルブミン尿の陰性～軽度のDKD病理では、軽微な糸球体病変に比べ、中等度以上の尿細管病変、動脈硬化病変といった腎硬化症の特徴を有する症例の割合が多くなっており、両者の境界は曖昧で個々の患者にさまざまな割合で双方の病変が混在していると考えられる。こうしたDKDについて、いわゆる非典型的なDKDと捉えるのか、単なる腎硬化症なのか、それとも腎硬化症に対して糖尿病の修飾が加わった病態と判断するのかについては、未だ答えが出ていない。

#### 5. 尿細管を標的としたDKD治療 —SGLT2阻害薬による腎保護作用—

DKDに対して腎保護効果をもたらす薬剤は、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の登場以降、永らく開発されてこなかったが、2015年以降、SGLT2阻害薬の大規模臨床試験により、その腎保護効果が次々と報告されている。ここでは、近位尿細管に存在するNa<sup>+</sup>/グルコース共役輸送担体(SGLT2)を選択的に阻害するSGLT2阻害薬の尿細管保護機構について概説する。

エンパグリフロジンを用いたEMPA-REG OUTCOME (the Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose) 試験、カナグリフロジンを用いたCANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) 試験、ダパグリフロジンを用いたDECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) 試験では、副次評価項目であったものの、SGLT2阻害薬の腎保護効果が立て続けに示された。また、進行したDKD患者を対象としたCREDESCENCE (the Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) 試験やDAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) 試験においては、主要評価項目として腎保護効果が示された。現在、こうした腎保護効果の分子機構の解明が精力的に進められている。

SGLT2阻害薬の腎保護効果の分子機構の1つとして、尿細管糸球体フィードバック機構(tubuloglomerular feedback: TGF)の是正が挙げられる。高血糖状態では、多量の糖が近位尿細管に到達するため、SGLT2を介した糖とNaの再吸収が増加する結果、マクラデンサに到達するNaCl量の低下が生じる。マクラデンサは到達した原尿中のNa濃度の低下を感知して、アデノシン産生抑制を介した輸入細動脈の拡張、レニン・アンジオテンシン系活性化を介した輸出細

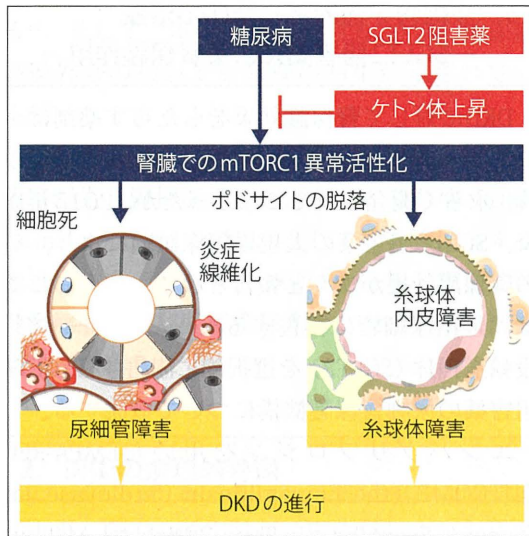


図2 SGLT2阻害薬の腎保護におけるケトン体の役割  
糖尿病状態では腎臓の栄養シグナルmTORC1の異常活性化が生じている。SGLT2阻害薬は血中ケトン体濃度を上昇させることで、腎臓でのmTORC1異常活性化を抑制し、尿細管・腎保護効果をもたらす。

動脈の収縮をもたらし、糸球体過剰濾過をもたらす。一方、SGLT2阻害薬は糖の排泄と共にNa再吸収を抑えることでマクラデンサにおけるNaデリバリーを正常化し、糸球体過剰濾過を是正する。結果として、アルブミン排泄量を減少させ、典型的なDKDに対する腎保護効果を発揮する。しかしながら、SGLT2阻害薬の腎保護効果は、アルブミン尿の減少だけでなく、顕性アルブミン尿を呈さない2型糖尿病患者を対象とした場合でも、腎機能低下速度を改善し得ることから、このTGF以外の分子機序、特に尿細管保護機構の存在が推察される。

SGLT2阻害薬の尿細管に対する腎保護機構としては、近位尿細管における異常解糖系の是正が挙げられる。本来、近位尿細管は脂質代謝によって高効率にATP (adenosine triphosphate) を産生しているが、糖尿病状態においてはピルビン酸キナーゼ2の異常によりWarburg効果に類似した異常解糖系が亢進することが知られている<sup>9)</sup>。SGLT2阻害薬はこの異常解糖系を抑制し、

さらにミトコンドリアの破綻と酸化ストレスを軽減すると共にTCAサイクル (tricarboxylic acid cycle) を正常化することが明らかになっている。

また、近年明らかになったSGLT2阻害薬の作用としては、尿細管におけるケトン体供給という側面が挙げられる。我々の検討では、SGLT2阻害薬によるケトン体上昇がDKDの病態改善に寄与することが明らかになっている<sup>10)</sup>。高度動脈硬化病変を伴うDKDマウスモデルの近位尿細管では、エネルギー代謝基質が脂肪酸からケトン体にシフトしており、ケトン体前駆物質である1,3ブタンジオールあるいはSGLT2阻害薬の投与による血中ケトン体濃度上昇が障害腎に対して保護効果をもたらすことが示された<sup>10)</sup>。そして、ケトン体が腎保護効果をもたらす機序として、ケトン体が代替エネルギー源としてATP産生を改善させることの他に、尿細管やポドサイトにおいて、DKDで異常活性化した細胞内栄養シグナルの1つ、mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) シグナルの活性を抑えることにあることを明らかにしている (図2)。この結果は、血中のケトン体濃度を至適濃度に維持することがDKDに対する新たな治療手段になり得ることを示している。

これまでの検討から、SGLT2阻害薬による腎保護には、当初予想されたTGF以外の多面的な要素が含まれていることが明らかとされており、尿細管におけるエネルギー代謝の是正は、その分子機序の1つとして重要な役割を果たしているようである。このように、SGLT2阻害薬の登場により、DKD治療標的としての尿細管の重要性が改めて注目されている。

### おわりに

本稿では、近年、その診断と治療において変革期を迎えたとも言えるDKDについて、尿細管の視点から概説した。アルブミン尿と糸球体病変がDKDの診断・治療のための指標として重要

であることは今後も変わることはないが、糖尿病患者の臨床背景が多様化するなかで、腎機能低下のfinal common pathwayとしての尿細管の意義は今後ますます重要になると思われる。尿細管はユニークな生理的特徴を持ち、さまざまな代謝性・非代謝性因子の影響を受ける。それゆえに今後も尿細管を標的とした治療は進歩を続けるであろう。誌面の都合上紹介できなかったが、SGLT2阻害薬のみならず、DPP-4(dipeptidyl

peptidase-4) 阻害薬による間質線維化予防作用、抗酸化機構であるNrf2 (NF-E2-related factor 2) を活性化させるNrf2活性化薬、腎性貧血治療薬として上市されたHIF-PH (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase)阻害薬の尿細管保護作用にも注目していきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：久米真司；研究費・助成金 (ペーリンガーインゲルハイム)

## 文献

- 1) Afkarian M, et al : Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes. 1988-2014. JAMA 316 : 602-610, 2016.
- 2) Kume S, et al : Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. J Diabetes Investig 10 : 1032-1040, 2019.
- 3) 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究 研究班編：糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き. 日腎会誌 57 : 649-725, 2015.
- 4) Gibb DM, et al : Renal tubular proteinuria and microalbuminuria in diabetic patients. Arch Dis Child 64 : 129-134, 1989.
- 5) Tojo A, et al : Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats. Histochem Cell Biol 116 : 269-276, 2001.
- 6) Kume S, Maegawa H : Lipotoxicity, nutrient-sensing signals, and autophagy in diabetic nephropathy. JMA J 3 : 87-94, 2020.
- 7) Porrini E, et al : Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 3 : 382-391, 2015.
- 8) Yamanouchi M, et al : Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease : a propensity score-matched analysis of a nationwide, biopsy-based cohort study. Diabetes Care 42 : 891-902, 2019.
- 9) Qi W, et al : Pyruvate kinase M2 activation may protect against the progression of diabetic glomerular pathology and mitochondrial dysfunction. Nat Med 23 : 753-762, 2017.
- 10) Tomita I, et al : SGLT2 inhibition mediates protection from diabetic kidney disease by promoting ketone body-induced mTORC1 inhibition. Cell Metab 32 : 404-419.e406, 2020.