

# 腎脂肪毒性に着目した治療抵抗性糖尿病性腎症に対する 新規治療戦略の開発

滋賀医科大学内科学講座

久米 真司

## はじめに

糖尿病性腎症は微量アルブミン尿期から顕性蛋白尿期を経て末期腎不全に至る進行性の病態であり、中高年者のQOLを低下させる重大な疾患の一つである。厳格な血糖・血圧管理により尿蛋白の減少や腎予後改善が見られる一方で、尿蛋白が減少せず、末期腎不全に至る症例が未だ多く存在していることも事実であり、この治療抵抗性腎症に対する新規病態把握、治療法の開発は今後の腎症研究における課題の一つである。尿蛋白（アルブミン）排泄の増加は糸球体病変の存在を示す指標であると共に、その後の尿細管障害を介した腎機能低下の原因となる。よって、アルブミン尿による尿細管障害の程度を把握し、抑制していく事が、尿蛋白持続症例における新規病態把握、また治療標的の解明をもたらすこととなる。

我々はこの新規臨床課題に対し、尿蛋白に付随する尿細管細胞での脂肪酸毒性に着目し基礎研究を推進してきた<sup>1-5)</sup>。元来アルブミンは脂肪酸を運搬する輸送蛋白であり、糖尿病での高脂肪酸血症は、アルブミンと共に大量の脂肪酸を尿細管腔に流入させることになる。我々はこれまでに、この脂肪酸（特に飽和脂肪酸）の流入増加が尿細管障害の悪化に寄与することを基礎研究を通し報告してきた<sup>1-5)</sup>。

更に脂肪酸毒性を検討する上で、脂肪酸の量のみならず、脂肪酸種の違いが臓器障害に及ぼす影響も考慮する必要がある。血中の脂肪酸は、二重結合を有しない「飽和脂肪酸」、1つの二重結合を有する「一価不飽和脂肪酸」、複数の二重結合を有する「多価不飽和脂肪酸」からなり、その働きは脂肪酸種により異なる。近年、糖尿病患者では、血中の各脂肪酸種の濃度変化（脂肪酸の分画異常）が認められること、この異常が臓器障害の進展に関与していることが明らかとなってきた。そこで我々は、これら脂肪酸種の違いが近位尿細管細胞障害に及ぼす影響を培養近位尿細管細胞を用い検討した。結果、脂肪酸種の中でも飽和脂肪酸は尿細管細胞において細胞死ならびに炎症性サイトカイン産生の増強を引き起こすのに対し、不飽和脂肪酸は、一価、多価に関わらず細胞障害性を示さず、さらに飽和脂肪酸による細胞障害を抑制していることが明らかとなった<sup>1)</sup>。

これら基礎研究の結果を背景に、不飽和脂肪酸の補充による脂肪酸バランスの是正が、治療抵抗性腎症に対する尿細管保護を標的とした新規治療法の提案となるとの仮説に至った。そこで本研究では、治療抵抗性腎症症例において、 $\omega$ 3系多価不飽和脂肪酸の経口投与による血中脂肪酸バランスの是正が、尿細管障害や腎機能低下速度の改善をもたらすかを経

過観察研究にて検討する。

## 方 法

本研究は高中性脂肪を対し、 $\omega$ 3製剤を内服されている腎症症例に対する後ろ向き観察研究である。対象患者は投与開始前、血糖コントロール良好 (HbA1c<7.0)、レニンアンギオテンシン系阻害薬内服中、尿中蛋白排泄0.5g/日以上、顕性2型糖尿病性腎症 (eGFR>30) を有する外来症例を対象とした。ただし、担癌患者を含む腎症以外の明らかな他臓器合併症を有する患者は対象外とした。評価項目として、血中脂肪酸分画の変化、尿細管障害マーカー (尿中 $\beta$ 2ミクログロブリン、尿中NAG、尿中L-FABP、尿中Ngal) の測定、eGFR低下速度の解析を行う。(倫理委員会承認番号: 24-119)

## 結 果

1) 対象とした患者背景を表1に示す。14例中の男女比は1:1で、平均年齢は59.5 $\pm$ 12.7歳と壮年～初期高齢期を対象とした。BMIは23.3 $\pm$ 3.2と顕著な肥満患者はいなかった。平均HbA1cは6.58 $\pm$ 0.6と合併症予防に十分な血糖管理目標 (HbA1c<7.0) に達していた。血圧はレニン・アンギオテンシン系阻害薬内服状態で収縮期血圧<130mmHgとまずまずの管理状態にあった。このような全身の代謝管理状況においても、尿中蛋白排泄量 1.01g/gCre、Estimated glomerular filtration rate (eGFR) 37.4 $\pm$ 23.5と顕性蛋白尿を伴う腎機能障害を呈する患者を選択対象とした。

表1.  $\omega$ 3製剤服用開始時の臨床背景

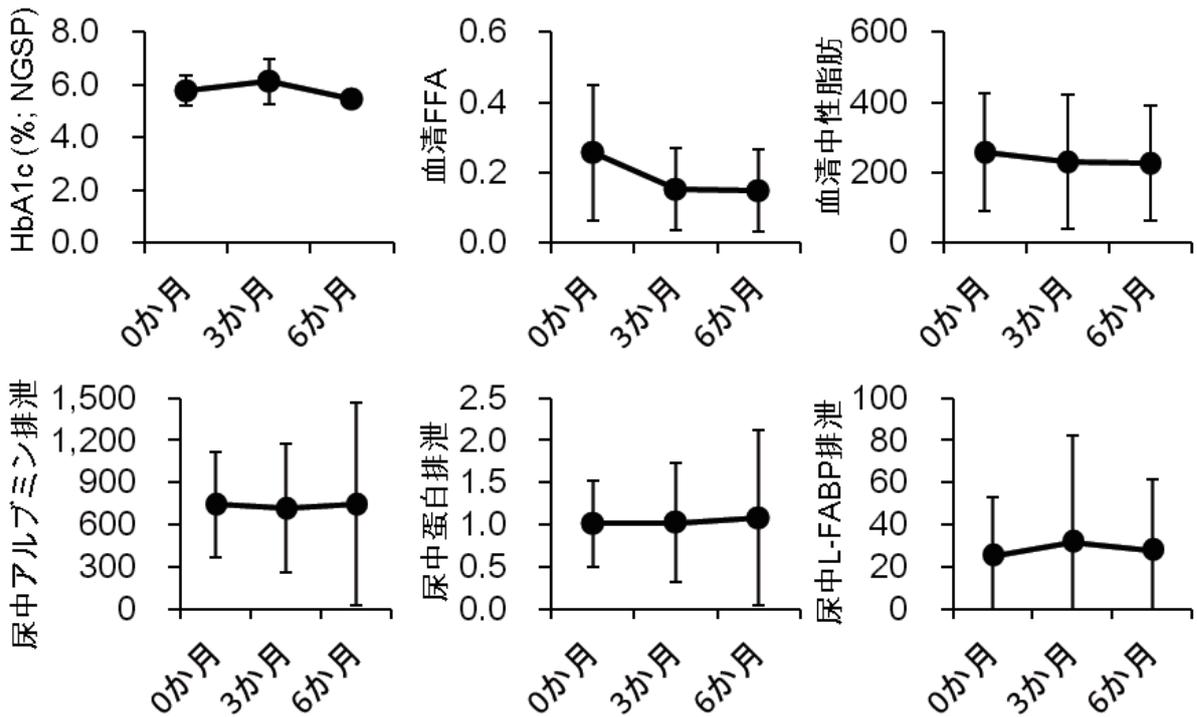
評価項目	平均値(±SD)
性別(男女人数) (人)	7:7
年齢 (歳)	59.5 $\pm$ 12.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 $\pm$ 3.2
収縮期血圧(mmHg)	128.9 $\pm$ 21.6
A1c(NGSP) (%)	6.58 $\pm$ 0.6
空腹時GLU (mg/dl)	115.9 $\pm$ 34.4
血清脂肪酸( $\mu$ Eq/L)	0.25 $\pm$ 0.2
血清LDL(mg/dl)	122.1 $\pm$ 41.6
血清HDL (mg/dl)	51.1 $\pm$ 12.6
血清TG (mg/dl)	257 $\pm$ 167.7
血清Cre (mg/dl)	1.79 $\pm$ 0.8
eGFR	37.4 $\pm$ 23.5
尿中ALBクレアチン補正值 (mg/gCre)	742.1 $\pm$ 372.3
U-TPクレアチン補正值 (g/gCre)	1.01 $\pm$ 0.5
L-FABPクレアチン補正值 ( $\mu$ g/gCre)	25.3 $\pm$ 27.4

2)  $\omega$ 3製剤内服後の各種臨床評価項目の推移を図2に示す。投与開始後、血清中の $\omega$ 3脂肪酸分画は有意に増加した。一方、飽和脂肪酸分画の有意な減少が認められ、 $\omega$ 3製剤による

脂肪酸分画の是正が確認された。

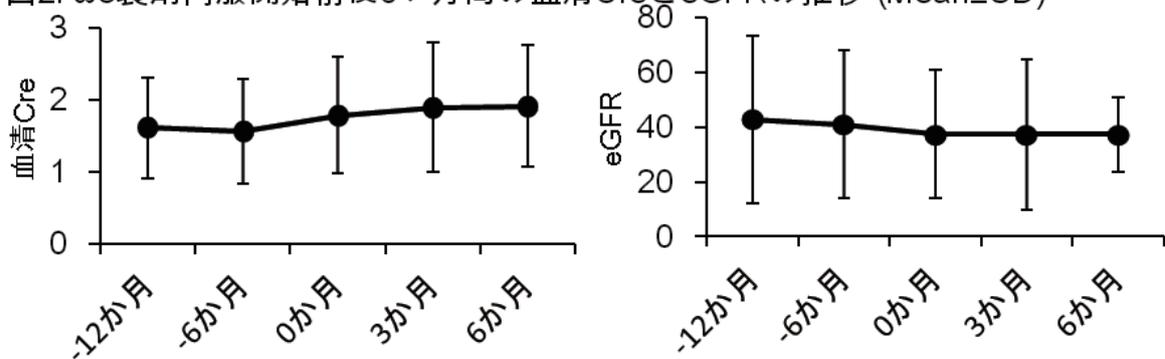
投与開始後、HbA1cに大きな変動はみられなかったが、血清脂肪酸 (FFA) ならびに血清中性脂肪の有意な低下が認められ、脂質異常の改善が認められた。一方、尿中アルブミン、尿中蛋白、尿中L-FABPと、糸球体病変ならびに尿細管病変の程度を反映する各種指標には大きな変動は認められなかった。

図2. ω3製剤内服開始後6ヶ月間の各臨床評価項目の推移 (Mean±SD)



3) ω3製剤内服前後の血清Cre値、eGFRの推移を図2に示す。投与前6カ月間で上昇傾向にあった血清Cre値、下降傾向にあったeGFRは投与後6カ月後に横ばいとなり、投与後に腎機能障害の進展が抑制される結果となった。

図2. ω3製剤内服開始前後6ヶ月間の血清CreとeGFRの推移 (Mean±SD)



## 考 察

本観察研究では、治療抵抗性糖尿病性腎症症例に対する $\omega$ 3製剤の腎保護的効果を検証した。現時点では6カ月間という短期間であるが、 $\omega$ 3製剤投与のeGFR低下速度の改善（腎機能保護効果）が認められた。一方で、糸球体病変の程度を反映する尿蛋白排泄量、尿細管病変の程度を反映する尿中L-FABP排泄量は $\omega$ 3製剤投与によっても有意な変化を認めなかった。このことは、 $\omega$ 3製剤による腎機能保護機構には、糸球体病変、尿細管病変以外への効果も関与しうる可能性を示唆しており、本研究を背景に更なる $\omega$ 3製剤による腎保護効果の解明を進める必要があることが示された。本研究は、未だ登録症例が少なく、観察期間も6カ月と短期間であることから、 $\omega$ 3製剤の有効性、安全性を評価確認する為にはさらなる臨床研究の継続が必要である。

## 要 約

血糖コントロール良好かつレニン・アンギオテンシン系阻害薬にて加療されているにも関わらず、進行性の尿蛋白陽性症例に対する $\omega$ 3製剤の有効性の可能性を検討した。結果、投与前のeGFR低下速度に比し、 $\omega$ 3製剤投与後はeGFRの低下速度に改善が認められた。今後、更なる検討が必要であるが、治療抵抗性腎症症例に対する新規治療法としての $\omega$ 3製剤の可能性が示された。

## 文 献

1. Soumura M. et al. Oleate and eicosapentaenoic acid attenuate palmitate-induced inflammation and apoptosis in renal proximal tubular cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Nov 12;402 (2) :265-71.
2. Tanaka Y. et al. Fenofibrate, a PPAR  $\alpha$  agonist, has renoprotective effects in mice by enhancing renal lipolysis. *Kidney Int*. 2011 Apr;79 (8) :871-82.
3. Koyama T. et al. SIRT3 attenuates palmitate-induced ROS production and inflammation in proximal tubular cells. *Free Radic Biol Med*. 2011 Sep 15;51 (6) :1258-67.
4. Yang X. et al. GW501516, a PPAR  $\delta$  agonist, ameliorates tubulointerstitial inflammation in proteinuric kidney disease via inhibition of TAK1-NF  $\kappa$  B pathway in mice. *PLoS One*. 2011;6 (9) :e25271.
5. Takeda N. et al. Altered unfolded protein response is implicated in the age-related exacerbation of proteinuria-induced proximal tubular cell damage. *Am J Pathol*. 2013 Sep;183 (3) :774-85.