

高血圧・糖尿病の最適管理の将来

東京大学腎臓・内分泌内科教授

南 学 正 臣

(聞き手 中村治雄)

中村 南学先生にご意見をいただきながら、〈高血圧・糖尿病の管理にむけて〉シリーズを作ってくださいました。このことに関して、両方の病態に関して何か共通なファクター、例えば炎症、Bリンパ球、免疫とか、そういったものがあるのかどうか、先生のご意見をまず承りたいと思います。

南学 両者とも生活習慣病で、かつ加齢に伴って増えていきますので、まず根源的な背景として、そういったものが両者に関わっていることは間違いありません。

さらに病態生理として、ご指摘の慢性炎症というのは非常に重要な役割を果たしています。脂肪組織に入っていた炎症細胞がそこで炎症を増悪させてインスリン抵抗性を引き起こす、あるいは血管における慢性炎症が動脈硬化、ひいては様々な心血管系の合併症を引き起こす、その共通の根底に慢性炎症があることも間違いないと思っています。それにどういったかたちでBリンパ球、Tリンパ球等が関わって

るのか、それが共通の関わり方をしていのかについては、まだ今後検討していくべき課題だと思っています。

中村 いずれにせよ、臨床家としてはできるだけ早くどちらかの病態、あるいは両方の病態を見つけて、徹底的な管理をするということでしょうか。

南学 おっしゃるとおりです。これもたいへん重要な問題で、最近ですと、門脇孝先生、植木浩二郎先生らが行われたJ-DOIT 3という日本が世界に誇る臨床研究があります。これは糖尿病患者を対象にして、集学的に多因子に介入して治療をした場合と、今までの通常の治療をした場合で、糖尿病の方々の合併症進展等がどうなるかを見たものですが、やはり多因子に集学的に治療介入したほうが有効でした。血糖のコントロールは当然として、血圧、肥満等々に介入することによって大幅に合併症を減らすことができますので、早期に発見をし、これに対して多角的に治療介入することが最も有効な治療だと思われます。

中村 そうしますと、できるだけ管理について医師の知識を豊富にしておかなければいけないし、患者さんを啓発しながら治療していくことになると思います。今回のシリーズで、全体から見て一つ、食事、あるいはそれに絡む腸内細菌のことが抜けているかと思っていますので、この辺での先生のコメントをいただけますか。

南学 腸内細菌の問題もたいへん重要だといわれていまして、様々な疾患の進展に腸内細菌叢の変化が大事だといわれており、最近では糞便移植等による研究も盛んに行われています。一方、私の知り合いがある日、イタリア料理で脂っこいものを食べて、次の日に腸内細菌を測ったら全く変わっていたと言っていました。彼自身はかなり変動が激しいので、どこまでそのデータをどう解釈したらいいのか、よくわからなくなったと言っていました。

中村 変わらないという報告もありますね。

南学 彼の個人の経験だと、こつてりしたイタリア料理はあつという間に腸内細菌を変えたそうです。

中村 そうですか。私の知り合いにメイヨークリニックの人がいて、その人たちは尿毒症、uremic toxinとトリメチルアミン-N-オキサイドでしょうか、それが絡むのではないかということを書いて、それが腸内細菌から出てくるという話をうかがったことが

あるのですが。

南学 尿毒症に伴う尿毒素についても、腸内細菌での代謝はたいへん重要な役割を果たしています。例えば代表的な尿毒素であるインドキシル硫酸は、やはり腸内での代謝のできるインドールが吸収されてインドキシル硫酸になり、様々な症状を起こします。今、クレメジンという薬が使われていますが、これは腸内で尿毒素を吸着することによって血中の尿毒素の上昇を抑える薬です。腸内細菌を対象にして尿毒症の症状をやわらげるという治療法も以前から幾つか試みがあり、一つの重要なターゲットだと考えています。

中村 あと、オートファジーのようなものも絡んでくることはあります。

南学 オートファジーは、様々な病態で重要です。私は腎臓内科医ですが、腎臓の病態でも、あと加齢の状況でもオートファジーはたいへん重要です。現在、これに直接治療介入する方法はまだ開発されていません。

一方、最近出てきたHIFを活性化する薬があります。低酸素に対する応答をつかさどっている転写因子の発見で、低酸素応答とその感知機構を見つけたことから、3人の著名な科学者が去年、ノーベル医学生理学賞を受賞しました。

これは現在、活性化薬が腎性貧血の薬として世界に先駆けて日本と中国で承認を受けて、すでに日常臨床で使えるようになっていますが、このHIFを

活性化すると、ミトファジーといって、ミトコンドリアのオートファジーが起こることがわかっています。ミトコンドリアは酸素がない状態ではエネルギーを作ることができず、逆に酸化ストレスの原因になるので、このHIFがミトファジーを誘導することによってミトコンドリアを減らし、低酸素状態でも酸化ストレスを減らし、不要にエネルギーを産生するような状態を避けるという機構だといわれています。

中村 腎性貧血は、例えばeGFRで換算したとして、60を切るとエリスロポエチンに影響を与えることで起こるのでしょいか。

南学 おっしゃるとおりで、疫学的にeGFRが60を切ると腎性貧血が増えています。現在、日本腎臓学会では柏原理事長の指導のもとで、医療情報学会と共同でJ-CKDデータベースという電子カルテから自動的にデータを抽出するという、非常に大きな、20万人規模のコホートデータベースを作っています。その解析によると、eGFRが30を切ると5割以上の方が腎性貧血になることもわかっていて、こういった方々に適切な治療を行うことが今後の改善、それからもちろん患者さんのクオリティ・オブ・ライフの向上の観点からもたいへん重要だと考えています。

中村 先生がこれからの将来のことも考え、現在、その薬を開発され、臨

床にお使いになっているというお話がうかがいましたが、その辺のお話をもう少しいただけますか。

南学 このHIFの活性化薬は腎性貧血の薬として承認を受けていますが、低酸素に対する抵抗性を高める防御機構を誘導するので、おそらくは虚血性の疾患、虚血性心疾患、脳卒中、慢性腎臓病にも効くのではないかと期待しています。

中村 線維化が抑えられるのですか。

南学 動物実験では線維化も抑えますので、様々な疾患に効くと思われます。もう一つ、同じような転写因子としてNRF2というものがある、これは抗酸化機構を誘導するものです。この活性化薬が糖尿病性腎臓病の治療薬として臨床試験が行われ、phase IIは大成功し、今phase IIIでAYAME研究というものを全国で大規模に行っています。2022~23年に結果が出せると思っています。

中村 楽しみです。ぜひ成功していただきたいと思います。実際には腎性貧血で、エリスロポエチンを使ったりしましたが、だんだんエリスロポエチンを使う状態ではなくなる可能性が強いのでしょうか。

南学 現時点では、昨年末から今年にかけて幾つもの薬が同時に承認されているような状態ですので、HIFの活性化薬はまだこれから広がるころだと思います。注意しなければいけ

ないのは、エリスロポエチンは造血系
のみに働く薬ですが、HIFの活性化薬
は全身に働くので、そういった保護作
用も期待できる代わりに、思いもよら
ない作用が出る可能性もあります。慎
重に薬を使っていただいて、ノーベル
医学生理学賞の結果できた素晴らしい
薬を適切に育薬していくことが我々臨
床家の大事な役目だと考えています。

中村 具体的な注意点はこういった
ことになりますか。

南学 血栓塞栓症が増える可能性が
あることがいわれています。また、が
んや糖尿病網膜症のように血管新生が
悪さをする病態は、HIFを活性化する

ことによって悪影響があるかもしれま
せん。

中村 血管新生が増強するのですか。

南学 HIFの活性化は、血管新生を
低酸素に対する適応応答として増強し
ますので、それが逆効果として出る可
能性があります。そういった患者さん
では注意が必要だと思っています。

中村 そういった薬が私たちの手元
に入り、上手に、しかも慎重に使って
いくことで、多少将来は明るくなるか
いことでしょうか。

南学 大幅に動いていますので、と
ても明るいと思います。

中村 ありがとうございます。