

4) 糖尿病性腎症の治療の進歩

新潟大学医学部第二内科 (主任: 荒川正昭教授)

二宮 裕・阿部 昌洋

荒川 正昭

Current treatments for diabetic nephropathy

Yutaka NINOMIYA, Masahiro ABE and Masaaki ARAKAWA

Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)

Pathophysiologic and clinical manifestations of kidney damage are duration related in diabetic patients. They appear according to a well-described sequence beginning with glomerular hyperfiltration and reversible proteinuria, progressing through fixed massive proteinuria (nephrotic syndrome), and ending in renal insufficiency. Over the past decade, uremia complicating diabetic nephropathy has emerged as the second prevalent cause of renal failure treated by maintenance hemodialysis. What makes the high prevalence of diabetic nephropathy so important is that the outcome of uremia therapy is generally unsatisfactory as measured by survival rate. In this session, some of current treatments for diabetic nephropathy are described.

Key words: diabetic nephropathy, treatment

糖尿病性腎症, 治療

緒 言

糖尿病に合併する細小血管障害 (microangiopathy) を代表する疾患として, 糖尿病性腎症 (以下腎症) がある。これを放置すると持続的蛋白尿期を経て腎不全となり, 生命の維持が不可能となる。腎症発症の防止, 或は進行の遅延を目的に, 近年種々の治療法が試みられている。本稿では腎症の診断と最近の治療法について述べる。

診 断

腎症を治療する前に, その診断が正しいか否かを検討

しなければならない。糖尿病患者には, 腎症のみならず原発性糸球体腎炎の合併を見ることがある。腎症状が出現するまでの既往の詳細な聴取と検査成績の注意深い分析は腎症か否かの鑑別を助けるが, 臨床所見で腎症が疑われても, 実際には原発性糸球体腎炎である例が少なからず存在する。しかもその病変によっては副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬剤が有効であるため, 安易に腎症と診断し治療を開始することは避けなければならない。

腎症の確定診断は生検による。したがって, 十分な検討の結果, 診断に少しでも疑問が生じた場合には, 躊躇

Reprint requests to: Yutaka NINOMIYA
Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二内科教室

二宮 裕

表1 原発性糸球体腎炎を疑うべき条件

1. 糖尿病の経過が10年未満のうちにネフローゼを呈した場合
2. 肉眼的または持続的顕微鏡的血尿がある場合
3. 突然のあるいは急激な腎機能の低下をきたした場合
4. 糖尿病性網膜症や高血圧を合併せずにネフローゼを呈した場合

せず腎生検を実施すべきであろう。原発性糸球体腎炎を疑うべき条件を表1に示す。

治 療

糖尿病性腎症は、長い糖尿病の経過の間に徐々に進行する(図1)。治療の基本は、患者がどのような病期にあるかを知り、それに応じた治療をすることにある。腎症の経過は機能変化に始まり、組織変化、腎不全の順で進行する。機能変化および初期の組織変化は可逆的な変化で、原因療法により改善する。しかし組織変化が進行すると腎症は不可逆的となり、その治療は対症療法となる。以下治療法について述べる。

1 全ての病期における普遍的治療法

1) 血糖のコントロール

高血糖は糸球体基底膜(GBM)を非酵素的に糖化(glycosylation)し、その性状を変えるため、GBMでのアルブミン透過性亢進の原因となる。また、腎症初期に

おける腎の腫大や GFR の亢進は血糖のコントロールにより改善する。したがって、腎症の進行を防ぐために血糖のコントロールは重要である。

2) 血圧のコントロール

高血圧の合併は腎症の進行を促進するが、降圧療法によりその進行は抑制される(図1)。

2 病期に応じた治療法

1) 可逆的な時期における腎症の治療

この時期の腎機能の特徴は、GFRの上昇で、しばしば150以上の“supernormal”な値を呈する。RPFは、上昇あるいは低下との報告があり定説はない。FFに関しては上昇することが知られている。腎症における尿蛋白の成因の一つに、腎糸球体内圧の上昇があり、また糸球体内圧の上昇は、腎機能の面からはFFの上昇として反映される。microalbuminuriaの時期では、腎血管拡張作用を有するプロスタグランジンE₁を投与することにより、尿中微量アルブミン排泄が減少し、その際に上昇しているFFが正常化する。その機序として糸球体内圧の正常化が推察されており、この時期における腎症の治療薬としてPGE₁が期待される。

2) 病態が更に進行し組織変化をきたした場合の治療法

i) ACE inhibitor

1985年12月に、アンギオテンシン変換酵素(以下ACE)阻害剤は腎症に対し有効であると報告された。しかしその後、有効であるとの評価もあれば疑わしいとの反論もあり、評価は定まっていない。なお興味深いことに、腎

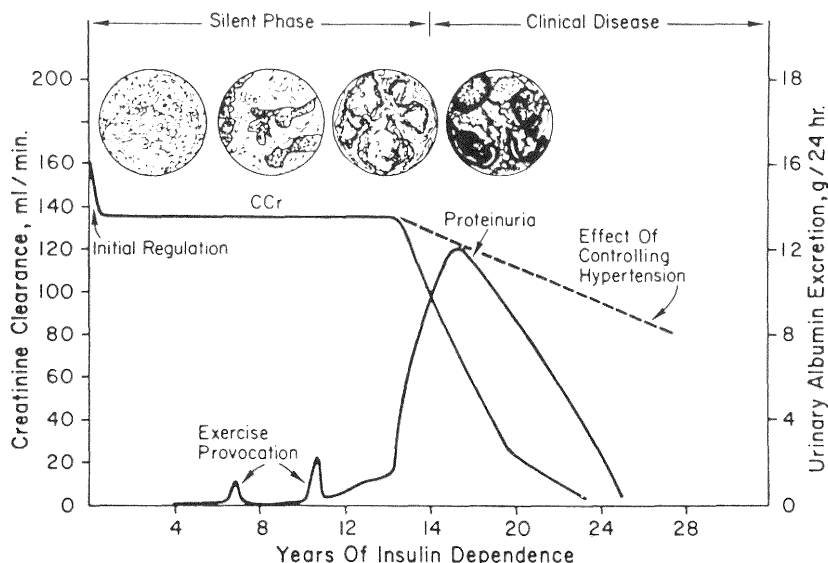


図1 糖尿病性腎症の臨床経過 (Friedman, E.A. 1986¹⁾)

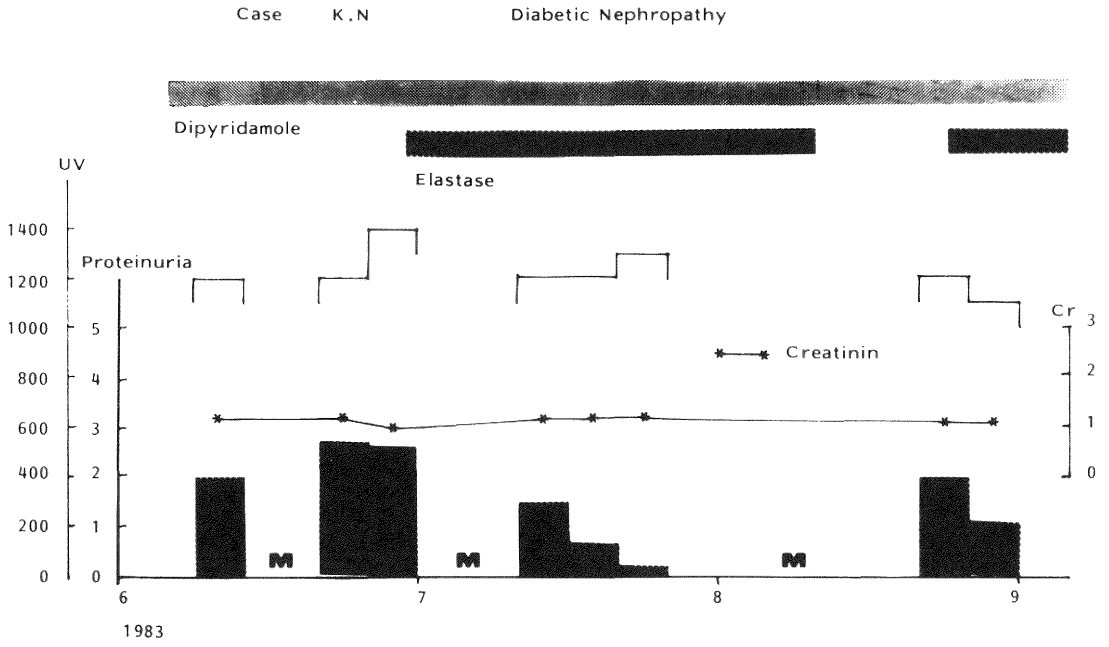


図2 エラスターゼの効果

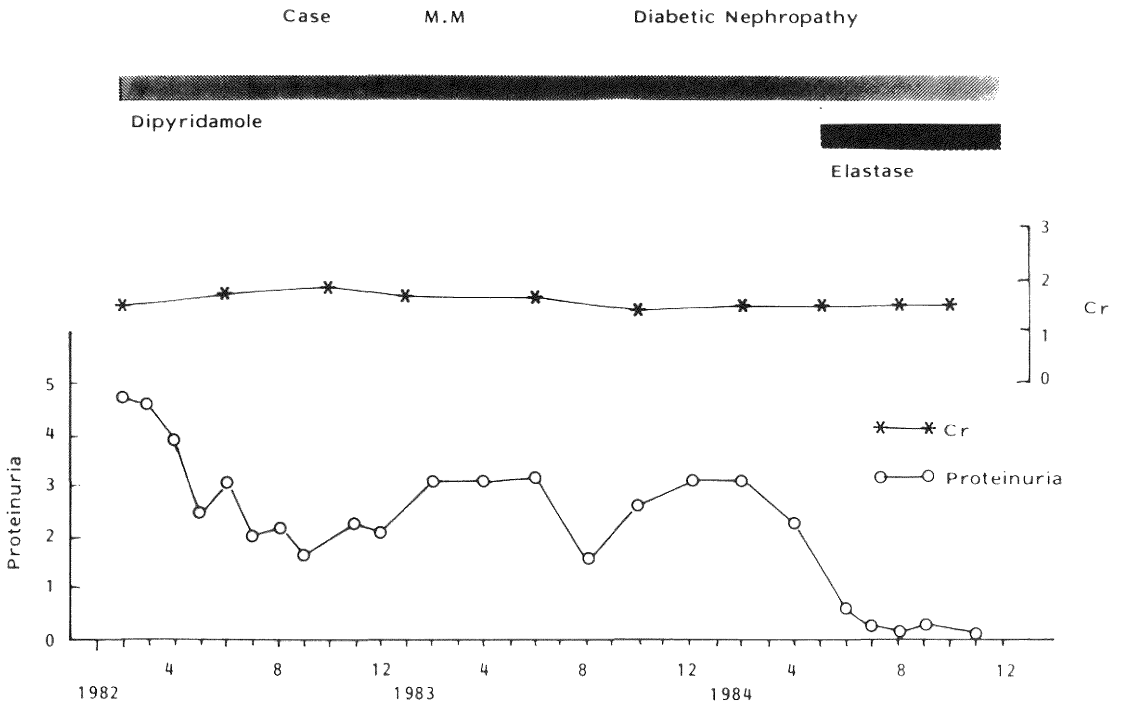


図3 エラスターゼの効果

症では慢性腎炎と比較して ACE 活性が高く、また尿蛋白の多い群で活性が上昇している事実が知られている。しかし、糖尿病性腎症でみられる血清 ACE 活性の値が、腎症の原因であるのか、或は結果であるのかは不明である。

ii) エラスターゼ

GBM は主としてコラーゲンや糖蛋白で構成されてる。腎症の形態学的な特徴の一つとして GBM の肥厚があげられる。膵エステラーゼにはコラーゲンの水解作用があり、基底膜の肥厚を阻止する可能性がある。また、血液レオロジーの立場からは、エラスターゼ処理によりコラーゲンによる血小板凝集が抑制される。これらの事実を根拠として、腎症の治療に膵エステラーゼ製剤が注目されつつある。糖尿病ラットではすでにその効果が実証されており、ヒトでの臨床効果が期待されている。エラスターゼの使用により蛋白尿が減少した2症例を図2、3に示す。

iii) ジピリダモール

ジピリダモールには、血小板凝集能の抑制作用がある。血小板凝集亢進に起因する GBM でのアルブミン透過性亢進を阻止する目的で、ジピリダモールは腎症の治療に応用されつつある。

iv) アルドース還元酵素阻害薬 (ARI)

高血糖状態では AR が活性化し、グルコース代謝は polyol pathway に移行する。腎ではメサングウムや尿細管に AR が存在し、高血糖によりそれが活性化されると、細胞内にソルビトールが蓄積し腎が障害される。その防止のために ARI の効果が検討されつつある。

3) 慢性腎不全の治療法

i) 糖尿病性腎症による慢性腎不全の特徴について

血液透析例の原疾患について頻度順にみると、昭和42年には糖尿病性腎症は第5位であったが、10年後には2位となり、その人数は現在も増加の傾向にある。透析生存率について比較すると、糖尿病性腎症では透析導入後の生存率が低く、腎症における透析例の予後は極めて不良である。

ii) 透析導入について

血液透析の導入の動機について比較すると、原疾患が糸球体腎炎の場合には、臨床症状のない時期、或は、あっても、ごく軽度なうちに透析が導入されているが、糖尿病の場合には、重篤な症状が出現してから導入されている。この原因として、糖尿病の場合には、クレアチニン或は BUN が低い時期より尿毒症の症状が出現する事と、その出現が急激であるという事があげられる。透析導入時の BUN, GFR の値を、糖尿病性腎症と糸球体腎炎で、比較すると、BUN, GFR とともに、糖尿病性腎症の方が低値である。Cre, BE について比較しても、糖尿病性腎症の方が変化が少ない。

以上の事実より、糖尿病性腎症では、BUN, Cre, 更に GFR の値で透析の導入時期を判断する事はできず、検査値にたより経過を観察すると、急激に肺水腫が出現したり、さらに胸水の貯留をきたして、呼吸不全にて不幸な転帰をとる事がある。糖尿病性腎症の場合には、早期より腎臓専門医と協力しつつ、その管理治療にあたる事が必要である。維持透析の扱いについては、これまでに優れた総説²⁾が報告されているので紹介するにとどめる。

結 語

腎症の治療薬としては、その病期に応じて PGE1, アンギオテンシン変換酵素阻害剤、ジピリダモール、エラスターゼ、ARI が有効である。また血糖のコントロールや血圧のコントロールは、腎症の病期に関係なく普遍的に重要である。

参 考 文 献

- 1) Friedman, E.A. and Peterson, C.M.: Diabetic nephropathy: Strategy for therapy, p. 75, Martinus Nijhoff (Boston), 1986.
- 2) 原 茂子, 三浦雅弘, 葛原敬八郎, 鈴木好夫, 二瓶宏, 三村信英: 糖尿病患者の透析, 新訂維持透析, p. 527, 日本臨床, 1985.