

2) 糖尿病性腎症の治療

新潟大学医学部第二内科学教室 (主任: 荒川正昭教授)

柄澤 良・鈴木 芳樹
笠井 昭男・阪田 郁
成田 一衛・荒川 正昭

The Therapeutic Approach to Diabetic Nephropathy

Ryou KARASAWA

*Department of Medicine II,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masaaki Arakawa)*

The number of diabetic patients suffering from end stage renal disease is increasing year by year. It is important to prevent and postpone the initiation and progression of diabetic nephropathy (DN). The purpose of this review is to discuss preventive treatment in the field of DN. The target of glycemic control is reported such as below 7.2% and 6.5% in serum HbA_{1c} level in IDDM and NIDDM patients, respectively. Since it is difficult to achieve these targets, aldose reductase inhibitor, protein kinase C- β inhibitor and other drugs such as aminoguanidine may be a treatment which can compensate incomplete glycemic control. Concerning to glomerular hyperfiltration, ACE inhibitor (ACEI) is more beneficial among antihypertensive agents. Since recommended target level of blood pressure (BP) is below 130/85 mmHg (JNC VI), it is difficult to control BP using only ACEI, and then combination with other antihypertensive drugs will be necessary in many cases. The preventive effects of dietary protein restriction in the progression of DN will be proven by prospective controlled multicenter-study. Administration of prostaglandin (PG) E₁, PGI₂, and pancreatic elastase (PE) induce the reduction of urinary albumin excretion rate (UAER) in some patients with DN. Long term effect of these agents remains to be investigated. Glycosaminoglycans (GAGs) including heparin is reported to reduce UAER in human and animal models of DN. GAGs with low anticoagulation action is necessary for clinical use. Concerning the clinical stage of DN, therapeutic approach to DN is summarized.

Key words: diabetic nephropathy, therapeutic approach

糖尿病性腎症, 治療

Reprint requests to: Ryou KARASAWA,
Department of Medicine II,
Niigata University School of Medicine
Asahimachi-dori 1-757, Niigata 951-8510
JAPAN.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町757
新潟大学医学部第二内科学教室 柄澤 良

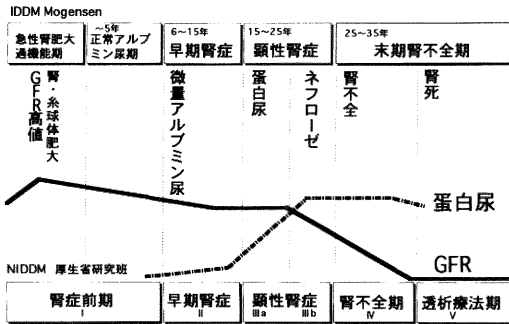


図1 糖尿病性腎症の経過

IDDM (Mogensen)と NIDDM (厚生省研究班)の対比

糖尿病性腎症 (DM 腎症) を原疾患とする慢性腎不全患者は、年々増加の一途を辿り、本邦でも、1996年度の新規透析導入患者の33%を占めるに至った。このため、医療経済的観点からも、DM 腎症の発症の予防と進展の阻止が重要な問題となっている。DM 腎症の治療について、現況をふまえて、当科のアプローチをまとめたい。

糖尿病性腎症の特徴

DM 腎症は、メサンギウム細胞の増加を伴わない、メサンギウム基質の増加を主体とした糸球体疾患を呈し、その基質の増加の程度は直接腎機能と相関している¹⁻³⁾。糸球体基底膜は、びまん性に肥厚し³⁾、その構成成分も質量的に異常をきたす⁴⁾⁵⁾ため、血漿蛋白に対する barrier 機能が障害され、蛋白尿を主体とした尿異常が現れる。一方、尿細管間質では、尿細管基底膜の肥厚の他に、進行症例では間質の浮腫、細胞浸潤、線維化がみられる。さらに、血管系では、特徴的な全周性の hyalinosis を有する細動脈硬化が輸入および輸出細動脈の両者にみられ、糸球体病変と同様に、重要な形態的变化と考えられる⁶⁾。

糖尿病の発症時期が明確な IDDM に関する知見をまとめると、糖尿病性腎症は、蛋白尿と糸球体濾過率 (GFR) について、特徴的な経過をとる (図 1)。すなわち、発症時より GFR の増加が観察され、微量アルブミン尿、臨床的な顕性蛋白尿の時期を経て、進行性に GFR が低下していく。このため、アルブミン尿、臨床的蛋白尿、腎機能に基づいた病期分類が行われている。IDDM については、Mogensen の病期分類⁷⁾があり、本邦では、NIDDM にも対応するように考えられた厚

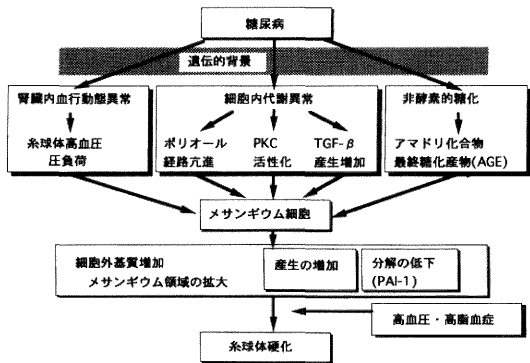


図2 糖尿病性腎症の成因

生省の病期分類がある。厚生省の分類では、顕性腎症期を腎機能の低下の有無でⅢaとⅢbの2期に分け、腎不全期に透析療法期を追加している。蛋白尿の増加に伴って、進行性に腎機能が低下するため、尿中アルブミン排泄率 (UAER) や蛋白尿の減少効果、GFR の低下速度の減少効果が治療効果の指標となる。現在、厚生省糖尿病性腎症研究班の報告では、微量アルブミン尿期と顕性腎症Ⅲa 期は、治療に対して「point of return」と認識されているが、UAER より早期の糖尿病性腎症の指標が求められており、私達は尿中 podocalxin の有用性⁸⁾を報告している。

糖尿病性腎症の成因

現在想定されている糖尿病性腎症の成因を図2にまとめた。

DM 腎症の発症が限定されていることより、遺伝的な因子の関与が想定されている。レニン-アンギオテンシン系の遺伝子多型、特にアンギオテンシン I 変換酵素 (ACE) の遺伝子多型が注目されたが、現在のところ決着はついていない。私達の検討では、NIDDM では ACE 遺伝子多型との関連は認めていない⁹⁾。そのほかの候補遺伝子として、私達は、plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 多型について、4G allele が腎症の危険因子、5G allele が腎症の保護因子であることを報告している⁹⁾。また、apolipoproteinE 多型では、E4 allele が腎症の保護因子、E3 allele が腎症の促進因子であることを報告している¹⁰⁾。

DM 腎症の成因として、糸球体過剰濾過、ポリオール経路の亢進や protein kinase C (PKC) の活性化などの細胞機能異常、TGF-β (当科では血漿 TGF-

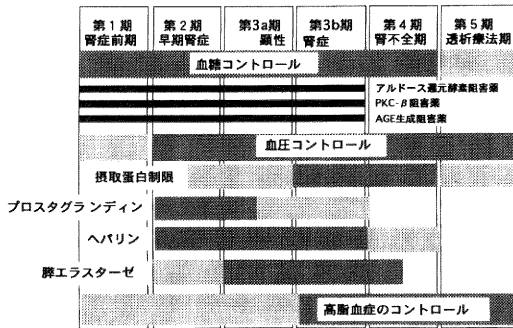


図3 糖尿病性腎症の病期に基づいた治療

β_2^{11}) などの増殖因子の増加、蛋白の非酵素的糖化によるアマドリ化合物終末糖化産物 (Advanced glycation endproduct: AGE) が重要であると考えられている。これらが、メサンギウム細胞に作用し、細胞外基質の産生の増加を引き起こすと考えられる。また、基質の分解の低下も観察され、私達は、様々な分解酵素を調節する PAI-1 が重要な働きを演じていることを報告してきた¹²⁾。細胞外基質の増加によって、糸球体硬化に進行していくが、臨床的には、高血圧や高脂血症が促進因子として作用していると思われる。

糸球体過剰濾過は、輸出細動脈に比して、輸入細動脈が相対的に拡張することによって、糸球体血流量が増加し糸球体内高血圧となって生じる。この過剰濾過の原因は単一ではなく、高血糖自体、インスリン不足、成長ホルモン・グルカゴン増加、心房性ナトリウム利尿ペプチド、そのほか、プロスタグランディン、nitric oxide、キニンなどの血管作動性物質などが関与している。私達も、プロスタグランディン¹³⁾¹⁴⁾、nitric oxide¹⁵⁾ の関連を報告している。

ポリオール経路の亢進に対して、アルドース還元酵素阻害薬を用いた治療効果が検討されている¹⁶⁾。PKC の活性化については、PKC- β 阻害薬をモデル動物に投与して、糸球体 PKC 活性化が阻止されるとともに糸球体過剰濾過が阻止され、尿中アルブミン排泄率が低下したことが報告されている¹⁷⁾。

AGE については、私達も糖尿病性腎症での関与を報告している¹⁸⁾。AGE 阻害薬 (アミノグアニジン) には、モデル動物の腎組織病変の改善と蛋白尿の減少効果が報告されており¹⁹⁾、欧米諸国では臨床試験が開始されている。

糖尿病性腎症の治療の現況

1. 血糖コントロール

DCCT の結果は、DM 腎症の発症・進展に血糖のコントロールが重要であることを証明した²⁰⁾。血糖のコントロールの指標として、DCCT より、IDDM では HbA1c 7.2 以下に、熊本 study より、NIDDM では HbA1c 6.5 以下にコントロールすることが目標とされている²¹⁾。

2. 降圧薬

ACE 阻害薬の DM 腎症に対する有効性は、Taguma らが最初に報告し、Lewis らの多施設共同研究²²⁾ で確認された。当科でも、Taguma らの報告直後、DM 腎症患者では、正常健常人や慢性腎炎患者と比較して、血清 ACE 活性が上昇していることを報告している²³⁾。ACE 阻害薬は、輸出細動脈を拡張させ糸球体内高血圧を是正すると考えられており、実際に、メタアナリシスにおいても、他の降圧薬に比較して、蛋白尿減少効果や腎機能保持効果を強く認めている。しかし、臨床では、1997年の米国 JNC VI では、130/85 mmHg 未満が目標値として提唱されており、ACE 阻害薬単独でのコントロールが難しい場合も多く、他剤との併用が問題となる。第4世代の Ca 拮抗薬 (manidipine, efonidipine など) が有効な可能性がある。

3. プロスタグランディン (PG)

糸球体過剰濾過に、プロスタノイドのインバランス、すなわち vasodilator と vasoconstrictor の不均衡が関与することが確認されており、これらを是正する薬剤が DM 腎症に有効である可能性がある。当科でも、微量アルブミン尿期の NIDDM 患者について、PGE₁ と PGI₂ 誘導体である beraprost の UAER の減少効果を報告している¹³⁾¹⁴⁾。

4. 蛋白摂取制限

一般に進行性腎疾患では、腎機能の低下速度が蛋白摂取制限で減少することが、多施設共同研究で確認されている²⁵⁾。糖尿病性腎症でも、単施設の検討ではその有効性が報告されているが、現在多施設共同研究による証明はない。このため、当科を含めた厚生省糖尿病性腎症治療研究班で、多施設共同研究が開始されている。

5. 膵エラスターゼ

膵エラスターゼが、糖尿病腎症のモデル動物の糸球体基底膜肥厚を抑制することが報告されている。当科でも、微量アルブミン尿患者で、膵エラスターゼの UAER 減少効果を報告している²⁶⁾。

6. ヘパリンやグリコサミノグリカン

近年、抗凝固作用に依らない腎保護作用がヘパリンにあることが明らかとなっている。また、他のグリコサミノグリカンにも、同様の効果があることが報告されている。このため、ヘパリンを含むグリコサミノグリカンの抗凝固作用に依らない腎保護作用が、DM 腎症でも注目されている。

以上、DM 腎症の発症・進展機序から、治療の現状をまとめた(図 3)。

参 考 文 献

- 1) Suzuki, Y., Ueno, M., Hayashi, H., Nishi, S., Karasawa, R., Inn, H., Satou, H., Suzuki, S., Maruyama, Y., Ninomiya, Y. and Arakawa, M.: Morphologic study of the kidney in Japanese non-insulindependent patients. *J Diab Complications* 5: 79~81, 1991.
- 2) Suzuki, Y., Ueno, M., Nishi, S., Satou, H., Karasawa, R., Inn, H., Suzuki, S., Maruyama, Y. and Arakawa, M.: A light microscopic study of glomerulosclerosis in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between clinical and histological features. *Clinical Nephrology* 42 (3): 155~162, 1994.
- 3) Hayashi, H., Karasawa, R., Inn, H., Saitou, T., Ueno, M., Hishi, S., Suzuki, Y., Ogino, S., Maruyama, Y., Kouda, Y. and Arakawa, M.: An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 41: 749~757, 1992.
- 4) Karasawa, R., Nishi, S., Suzuki, Y., Imai, N. and Arakawa, M.: Early increase of chondroitin sulfate glycosaminoglycan in the glomerular basement membrane of rats with diabetic glomerulopathy. *Nephron* 76 (1): 62~71, 1997.
- 5) 柄澤良, 鈴木芳樹, 西慎一, 今井直史, 仲丸司, 宮川芳一, 五十嵐仁, 大矢実, 木村秀樹, 島田久基, 上野光博, 荒川正昭: 糖尿病性腎症の糸球体基底膜障害. 新潟糖尿病性腎症研究会記録 2: 5~13, 1995.
- 6) Ueno, M., Kawashima, S., Nishi, S., Shimada, H., Karasawa, R., Suzuki, Y., Maruyama, Y. and Arakawa, M.: Tubulointerstitial lesions in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 52 Suppl 63: S-199~194, 1997.
- 7) Mogensen, C.E.: How to protect the kidney in diabetic patients. With special reference to IDDM. *Diabetes* 46 Suppl 2: S 104~111, 1997.
- 8) 勝井郁, 鈴木芳樹, 柄澤良, 西慎一, 上野光博, 山本格, 木村秀樹, 荒川正昭: 糖尿病性腎症における尿中 podocalyxin 濃度の臨床的意義. 新潟糖尿病性腎症研究会記録 3: 11~13, 1996.
- 9) 木村秀樹, 鈴木芳樹, 柄澤良, 西慎一, 上野光博, 荒川正昭: 糖尿病血管合併症とプラスミノージェンアクチベーターインヒビター-1 および ACEE 遺伝子多型との関連. *日本腎臓学会誌* 38 suppl: 81, 1996.
- 10) 木村秀樹, 鈴木芳樹, 柄澤良, 西慎一, 上野光博, 荒川正昭: 糖尿病血管合併症とプラスミノージェンアクチベーターインヒビター-1 および Apoe E 遺伝子多型の関連. *糖尿病* 39 suppl 1: 463, 1996.
- 11) 笠井昭男, 鈴木芳樹, 柄澤良, 阪田郁, 荒川正昭: 糖尿病性腎症患者における各種成長因子の動態. 第9回日本糖尿病性腎症研究会抄録集: 15, 1997.
- 12) Brees, D.K., Narita, I., Ketteler, M., Noble, N. A. and Border, W. A.: Effect of high glucose on the expression of plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in rat mesangial cells. *JASN* 4: 647 (abstract), 1993.
- 13) Ninomiya, Y. and Arakawa, M.: Renal effects of rostaglandin E1 in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with subclinical nephropathy. *Diabetes Research* 10 (3): 129~134, 1989.
- 14) 鈴木芳樹, 柄澤良, 勝井郁, 笠井昭男, 今井直史, 木村秀樹, 上野光博, 西慎一, 荒川正昭: 糖尿病性腎症と WBN/Kob ラットにおける beraprost sodium の短期的効果. *糖尿病性腎症* 8: 76~78, 1997.
- 15) 鈴木芳樹, 勝井郁, 柄澤良, 今井直史, 木村秀樹, 成田一衛, 上野光博, 西慎一, 荒川正昭: NIDDM 腎症患者と WBN/Kob ラットにおける nitric oxide の腎への関与. *糖尿病* 40 Suppl 1: 282, 1997.
- 16) Sugimoto, H., Shikata, K., Hirata, K., Akiyam, K., Matsuda, M., Kushiro, M., Shikata, Y., Miyatake, N., Miyasaka, M. and Makino, H.: Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in diabetic rat glomeruli - Glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICA M-1 upregulation. *Diabetes* 46: 2075~2081, 1997.
- 17) Ishii, H., Jirousek, M. R., Koya, D., Takagi, C., Xia, P., Clermont, A., Bursell, S.S.E., Kern, T.

- S., Ballas, L.M., Heath, W.F., Stramm, L.E., Feener, EP. and King, G.L.: Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC β inhibitor. *Science* 272: 728~731, 1996.
- 18) Imai, N., Nishi, S., Suzuki, Y., Karasawa, R., Ueno, M., Shimada, H., Kawashima, S., Nakamaru, T., Miyakawa, Y., Araki, N., Horiuchi, S., Gejyo, F. and Arakawa, M.: Histological localization of advanced glycosylation end products in the progression of diabetic nephropathy. *Nephron* 76 (2) : 153~160, 1997.
- 19) Brownlee, M., Vlassara, H., Kooney, A., Ulrich, P. and Cerami, A.: Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science* 232: 1629~1632, 1986.
- 20) D.C.C.T. Reserch, Group.: The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977~986, 1993.
- 21) Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., Kojima, Y., Furuyoshi, N. and Schichiri, M.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 28: 103~117, 1995.
- 22) Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Bain, R.P. and Rohde, R.D.: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *N Engl J Med* 329 (20) :1456~1462, 1993.
- 23) Ninomiya, Y. and Arakawa, M.: Serum angiotensin converting enzyme activity in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with chronic glomerulonephritis. *Diabetes Resarch* 11 (3) : 121~124, 1989.
- 24) Klahr, S., Levey, A.S., Beck, G.J., Gaggiola, A. W., Hunsicker, L., Kusek, J. W. and Striker, G.: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877~884, 1994.
- 25) Ninomiya, Y., Abe, M., H. Inn, and M. Arakawa: Effect of pancreatic elastase on diabetic nephropathy. In *Recent progress of diabetic mellitus in east Asia* edited by Miura G and Zhishing. Chi. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V.; 289~295, 1992.