

5) 糖 尿 病 性 腎 症

新潟大学医学部第二内科学教室（主任：荒川正昭教授）

鈴木 芳 樹

Recent Advances in Diabetic Nephropathy

Yoshiki SUZUKI

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

The number of patients with diabetic nephropathy (DMN) and chronic renal failure due to DMN was increasing year by year in Japan. Clinical features of them were very various, many factors might contribute to the cause and development of DMN. Although many investigations of treatment for DMN were reported, a few were established to prevent its progression.

Microalbuminuria was recognized to be useful to detect an early phase of DMN, however, our results revealed that mesangial expansion which was the most characteristic histological finding in DMN was already found in patients with microalbuminuria by renal biopsy specimens. From this point, more early and specific markers should be found in patients without renal histological changes.

Renal hemodynamics in patients with DMN was different from that in those with chronic glomerulonephritis in some points. More exact and convenient measurements should be needed. And the frequency of hyperfiltration and its participation in the progression of DMN were unclear in patients with NIDDM as well as IDDM.

Three major histological parameters, the degree of mesangial expansion, arterio-arteriolo sclerosis and tubulo-interstitial changes, related with GFR and urine protein and determined the prognosis of renal function. Especially, increase in mesangial matrix was resulted from that in some extracellular matrices. At present, many investigators considered that it was caused by increased synthesis and decreased degradation of them, regulating by some cytokines such as TGF- β or PDGF et al.

In many trials for treatment of DMN, restricted protein intake and use of angiotensin converting enzyme inhibitor were reported to have beneficial effects on urine protein and renal function. However, the effects of other treatments were controversial, since there

Reprint requests to: Yoshiki SUZUKI,
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学教室
鈴木 芳 樹

were few prospective, placebo-controlled, multicenter-trial for them.

Key words: Diabetic nephropathy, Diabetic glomerulosclerosis, Histopathology, Pathogenesis, Treatment

糖尿病性腎症, 糖尿病性糸球体硬化症, 病理組織学, 病因, 治療

1. はじめに

近年, 糖尿病性腎症(腎症), およびこれに基づく慢性腎不全は著しく増加している。その臨床像は極めて多彩で, 発症と進展には多くの要因が関与し, 病態には不明の点が多い。一方, 治療についても, 多くの報告はあるが, 確定した評価を得たものは少なく, 根治的治療のないのが現状である。

本稿では, 腎症の病態と治療について, 現在まで明らかにされた幾つかの知見の総括と問題点を概説したい。なお, 糖尿病性腎不全の病態²⁵⁾²⁶⁾については, 紙面の関係から割愛した。

2. 蛋白質尿

微量アルブミン尿が, 早期腎症の診断の一つとして重要であることは, 広く認識されてきたが, その臨床的意義に問題がない訳ではない。私達は, この時期に行った腎生検組織を検討した結果, 糸球体にメサンギウム基質の増加, すなわち糖尿病性糸球体硬化症が既に認められることを明らかにした¹⁾。また, 微量アルブミン尿により診断される早期腎症の, 顕性腎症へ移行する頻度や進行速度については, 現在のところ一定の成績がなく, 早期診断が臨床経過の予測, 治療に反映されていないからである。微量アルブミン尿は, あくまで尿中蛋白排泄率により分類した基準に従ったものと考える必要がある。

一方, 蛋白尿の出現機序については, 糸球体腎炎における蛋白尿と同様に, 糸球体基底膜の size barrier と charge barrier の破綻という従来の考え方が, 依然支持されている。特に, 後者については, グリコサミノグリカン(GAG)の中で, ヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)の減少が主たる要因であることが明らかにされている。しかし, HSPGの側鎖および core-protein の変化と, 蛋白尿の出現時期との関係, その他の GAG の動態などについては不明の点がある。

また, 腎症では後述する糸球体だけでなく, 尿細管や間質の検討も重要である。私達は, 尿細管および間質病変の程度が, 糸球体病変とともに, 蛋白尿や腎機能への影響が大きいことを報告した²⁾。近位あるいは遠位尿管

管に特異的で, 血中濃度に依存しない指標が得られれば理想的である。これらの可能性の一つとして, FABP (Fatty acid binding protein)³⁾などが考えられる。

3. 腎機能

腎症の治療の目的は, 蛋白尿の減少は勿論であるが, なにより腎機能の保護である。

腎機能の評価には, 未だ問題点が少なくなく, 例えば, GFR の測定についても議論が多い。チオ硫酸ソーダ, イヌリン, RI を用いた測定値は, 腎症において一定ではなく, より正確で簡便な測定法の検討が必要である。

糸球体過剰濾過 hyperfiltration は, IDDM の初期で観察されることが多いが, NIDDM におけるその頻度, あるいは糸球体硬化に関与する役割が不明である。

腎機能に関与する組織病変因子は, メサンギウム基質の増加, 細動脈硬化, 尿細管・間質病変の程度などである⁴⁾。私達の成績では, 結節性病変を有する症例の腎機能の予後は, びまん性病変を有する症例より不良であり(図1), 両者には, 血圧, 血糖, 脂質などには差がなかった⁵⁾。病変形成に関与する腎局所の要因, 例えば腎血行動態や凝固線溶系の関与⁶⁾などが推察されるが, この点については, 今後さらに検討が必要である。

4. 糖尿病性糸球体硬化症

この病変の発症と進展機序は, 成書に記述したが⁷⁾, 形態学的あるいは分子生物学的なアプローチがさらに精力的に行われている。

本症の基本的な病理は, 糸球体メサンギウム基質の増加と糸球体基底膜の肥厚²⁷⁾であるが, これには高血糖を背景として, コラーゲンを主体とする細胞外基質²⁸⁾が, 蛋白および mRNA レベルで増加することが中心的な病態である。この細胞外基質の合成系には, TGF- β , PDGF, PAI-1 などのサイトカインが作用することが明らかにされつつある。すなわち, 糖尿病ラットの糸球体⁸⁾, あるいは高糖濃度培養メサンギウム細胞⁹⁾で, TGF- β ⁸⁾, PDGF⁸⁾⁹⁾などの mRNA の発現が増加すると報告された。また, TGF- β を添加すると, コラーゲンの合成が亢進することから, これらのサイトカイン

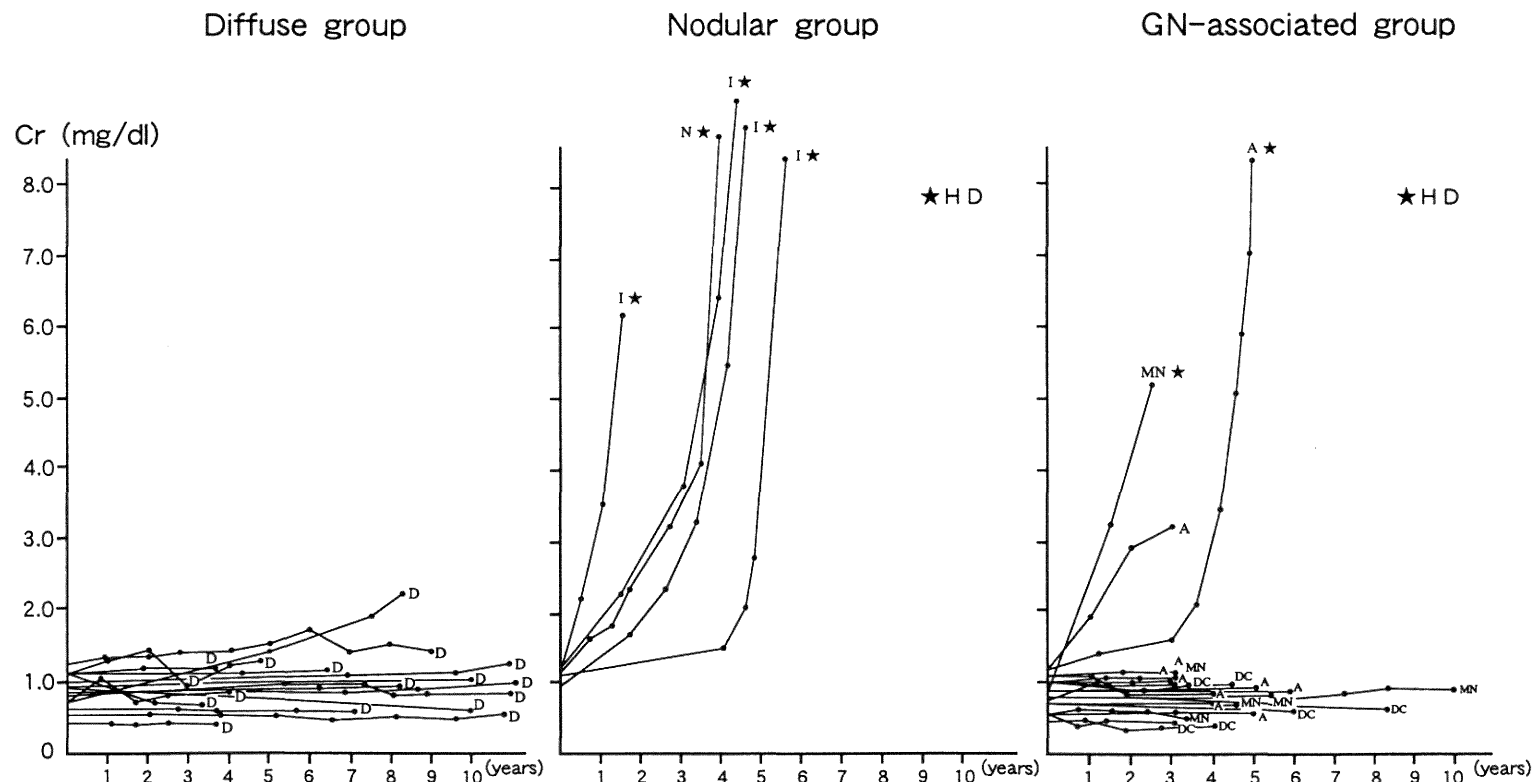


Fig. 1 The change of serum creatinine level after renal biopsy in patients with NIDDM. (Ref. 5)
 D: Diffuse type I: Intermediate type N: Nodular type
 A: IgA nephropathy MN: Membranous nephropathy DC: Diffuse type with mes. cell prol.

が重要な役割を持っていることが推察される。

また、細胞外基質の増加は、産生と分解のバランスで決定されと考えられる。分解系については一定の成績はなかったが、matrix metalloprotease (MMP) が促進的に関与し、MMP には tissue inhibitor metalloprotease (TIMP) が抑制的に作用することが明らかにされつつある。腎症では、MMP が減少し TIMP が増加する、すなわち分解系が低下すると考える報告が多いようである¹⁰⁾。

一方、組織蛋白の糖化現象は、糖尿病臓器合併症の本質的な問題であると考えられる。特に、advanced glycosylated end products (AGE)¹¹⁾ の形成とその組織障害の過程は、腎症の進展に深く関連していると推察される。しかし、腎および糸球体内の局在については、現在のところ一定の成績はない。また、その血中濃度が、腎症の進行とともに増加することが報告されており¹²⁾、今後さらに検討すべき重要な問題と思われる。

以上、蛋白尿、腎機能、組織病変の形成について、幾つかの問題点を述べた。

5. 治療

前述したように、腎症の病期分類には全く問題がないわけではないが、腎症の病態は病期毎に大きく変化することから、病期毎の治療の指針が検討されている¹³⁾。治療に関する報告は多数あるが、ここでは要点を記述する。

I. 血糖コントロール

強化インスリン療法などによる厳格な血糖コントロールが、従来のインスリン療法によるものと比較して、糸球体濾過値 (GFR) の上昇の抑制や、尿中アルブミン排泄率 (UAE) の減少に、より有効に働いているが、顕性腎症では GFR の低下率を改善しないことから、その効果には限界があると報告されていた。最近、多数の IDDM 患者について、血糖コントロールと合併症の発症頻度との関係を長期にわたって観察した結果が報告された¹⁴⁾。微量アルブミン尿および顕性蛋白尿の出現と進展の頻度は、強化療法によるものが、従来のインスリン療法によるものと比べて有意に低く、血糖コントロールの重要性が改めて指摘された。

II. 低蛋白食

低蛋白食により、GFR の上昇が抑制され、UAE が減少¹⁵⁾ し、また GFR の低下率も軽減すること¹⁶⁾ から、蛋白制限は腎に対して保護的に作用することが認められている。蛋白制限の程度は、通常は 0.8 g/体重 kg/日

でその効果が認められるが、さらに厳しく 0.6 g/体重 kg/日がよいという報告もある。ただし、どの時期から低蛋白食を開始するか、長期的な効果などについては、未だ議論の多いところである。

III. 薬物療法

1) 降圧療法

腎症では、糸球体過剰濾過や糸球体内圧上昇などの特異的な血行動態がみられることから、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) の効果が注目されていた。現時点では、顕性蛋白尿、UAE、GFR の低下率に対して有効であるという報告が、否定する報告より多い。また、正常血圧の腎症例でも、UAE が減少するという報告もあり、今後は、これらの近接効果だけでなく長期効果が問題となる。

腎機能が低下した症例の、同薬の使用も大きな問題である。使用開始時の血清 Cr 値が 1.5 mg/dl 以上の症例で、同値が2倍となる。あるいは腎死に至る頻度が減少すると報告された¹⁷⁾。しかし、腎機能障害がさらに進行した症例に、使用すべきか否かについての回答はない。血清 Cr 値が 2.0 mg/dl 以上の症例では、腎機能が急速に低下する可能性もあり、少量から慎重に使用すべきと考えられる。

一方、Ca 拮抗薬にも、ACE 阻害薬と同様な作用があることが知られている。早期腎症における、両薬剤の効果には、大きな差はないようである。Ca 拮抗薬の長期効果についての検討は少なく、今後の課題と思われる。

以上より、現在のところ、腎保護作用の点から、ACE 阻害薬が第一選択薬と考えられる。しかし、低レニン低アルドステロン症の合併、片側 (両側) の腎動脈狭窄 (閉塞) 症例では、その使用には十分な注意が必要である。

2) 脂質改善薬

脂質、特に LDL-コレステロールは、糸球体障害の促進因子であることが提唱されている。しかし、腎症に対するこれらの影響、すなわち脂質改善薬の効果は現在のところ不明である。HMG-CoA 還元酵素阻害薬が最も注目されているが、pravastatin は単独¹⁸⁾ で、あるいは ACE 阻害薬との併用¹⁹⁾ により、蛋白尿の減少と GFR 低下率の減少がみられるが、lovastatin では蛋白尿は減少しないと報告され²⁰⁾、一定の成績はない。

3) アルドース還元酵素阻害薬

糖尿病の続発性代謝異常として、ポリオール代謝異常がよく知られている。この経路でソルビトールの産生を阻害する同薬は、糖尿病性神経症と網膜症に対してすぐ

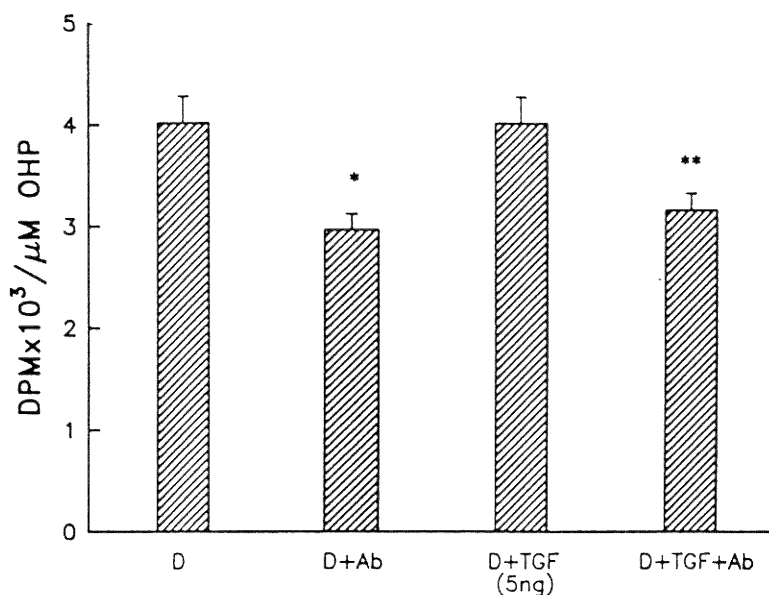


Fig. 2 Effect of TGF- β 1, antibody (Ab) on collagen synthesis by glomeruli from diabetic (D) rats. (Ref. 24)

* $p < 0.025$ (D vs. D+Ab), ** $p < 0.02$ (D+TGF vs. D+TGF+Ab)

れた効果が報告されたが、腎症についての臨床成績および動物実験では、その効果が一定ではない。

4) アミノグアニジン

Aminoguanidine は、AGE の産生を抑制することが知られており、その腎症に対する効果が注目されている。糖尿病ラットにおいて、蛋白尿が減少し²¹⁾、組織学的にはメサンギウム基質の増加は減少するが、糸球体基底膜の肥厚は改善しない²²⁾という報告があり、未だ一定の成績はない。

5) 抗血小板、抗凝固薬、プロスタグランジン関連薬剤など、および治療の展望

腎症では、血小板凝集能や血液凝固能の亢進⁶⁾が報告されており、抗血小板薬や抗凝固薬の効果が報告されている。これらに関連する薬剤の治療効果は、極めて多数の報告があるが、一定の評価を得たものは少ない。

IGF-1 が糸球体肥大や硬化に関与する可能性があり、ソマトスタチン誘導体で、糖尿病ラットの蛋白尿が減少すると報告された²³⁾。

また、糖尿病動物の糸球体²⁴⁾、あるいは高糖濃度液培養メサンギウム細胞⁹⁾で、TGF- β に対する抗体を添加すると、コラーゲン²⁴⁾ (図 2)、I 型コラーゲン (α 2)

あるいはIV型コラーゲン (α 1)⁹⁾ の mRNA の発現が低下することが報告された。このことから、これらのサイトカインに対する特異的抗体には、腎症の発症と進展を抑止できる可能性が推察される。

6. おわりに

糖尿病性腎症の病態と治療は、莫大な内容を包括しており、本シンポジウムで扱った内容はその一部である。今後、患者数はさらに増加することが予想され、医学および医療上の重大な問題となることは疑いがない。さらに病態が解明され、治療法が確立されることが期待される。

参考文献

- 1) 荒川正昭, 他: 糖尿病性糸球体硬化症の早期病変の病理組織学的研究. 平成5年度厚生省糖尿病調査研究報告書, 366~367, 1994.
- 2) Suzuki, Y. et al.: The relationship between clinico-pathological findings and prognosis in diabetic nephropathy patients. Intern Med., 30: 612~616, 1991.

- 3) **Kimura, H. et al.**: Primary structure and cellular distribution of two fatty acid-binding proteins in adult rat kidneys. *J. Biol. Chem.*, **266**: 5963~5972, 1991.
- 4) **Suzuki, Y. et al.**: Morphological study of the kidney in Japanese non-insulin-dependent diabetic patients. *J. Diab. Complications*, **5**: 79~81, 1991.
- 5) **Suzuki, Y. et al.**: A light microscopic study of diabetic glomerulosclerosis in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: The relationship between clinical and histological features. *Clin Nephrol* **42**: 155~162, 1994.
- 6) 鈴木芳樹, 他: 糖尿病性細小血管症一特に腎症と凝固・線溶異常 血栓と循環, **2**: 242~249, 1994.
- 7) 鈴木芳樹, 他: 顕性糖尿病性腎症の病理. 新糖尿病性腎症 (繁田幸男, 海津嘉蔵 編), pp 170~186, 医学書院, 東京 (1992).
- 8) **Nakamura, T. et al.**: mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diabetes*, **42**: 450~456, 1993.
- 9) **Ziyadeh, F.N. et al.**: Stimulation of collagen gene expression and protein synthesis in murine mesangial cells by high glucose is mediated by autocrine activation of transforming growth factor- β . *J. Clin. Invest.*, **93**: 536~542, 1994.
- 10) 羽田勝計, 他: メサンギウム細胞培養と糖尿病性腎症発症・進展機序 腎と透析, **35**: 517~521, 1993.
- 11) **Brownlee, M. et al.**: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N. Engl. J. Med.*, **318**: 1315~1321, 1988.
- 12) **Makita, Z. et al.**: Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **325**: 836~842, 1991.
- 13) 鈴木芳樹, 他: 糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群の治療 nano GIGA, **3**: 1007~1015, 1994.
- 14) **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group**: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **329**: 977~986, 1993.
- 15) **Cohen, D. et al.**: Effect of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br. Med. J.*, **294**: 795~798, 1987.
- 16) **Zeller, K. et al.**: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **324**: 78~84, 1991.
- 17) **Lewis, E.J. et al.**: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **329**: 1456~1462, 1993.
- 18) **Shoji, T. et al.**: Decreased albuminuria by pravastatin in hyperlipidemic diabetics. *Nephron*, **59**: 664~665, 1991.
- 19) **Mulec, H. et al.**: Cholesterol: A renal risk factor in diabetic nephropathy?. *Am. J. Kidney Dis.*, **22**: 196~201, 1993.
- 20) **Biesenbach, G. et al.**: Lovastatin in the treatment of hypercholesterolemia in nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy stage IV-V. *Clin Nephrol*, **37**: 274~279, 1992.
- 21) **Edelstein, D. et al.**: Aminoguanidine ameliorates albuminuria in diabetic hypertensive rats. *Diabetologia*, **35**: 96~97, 1992.
- 22) **Soulis-Liparota, T. et al.**: Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetes*, **40**: 1328~1334, 1991.
- 23) **Flyvbjerg, A. et al.**: Octreotide administration in diabetic rats: Effects on renal hypertrophy and urinary albumin excretion. *Kidney Int.*, **41**: 805~812, 1992.
- 24) **Bollineni, J.S. et al.**: Transforming growth factor- β 1 enhances glomerular collagen synthesis in diabetic rats. *Diabetes*, **42**: 1673~1677, 1993.
- 25) **Suzuki, Y. et al.**: The treatment of the uremic diabetics. Are we doing enough? A view from Japan. *Nephrol. Dial. Transplant.* (in press), 1995.
- 26) 鈴木芳樹, 他: 糖尿病性腎症, 新しい治療の展開. *BIO clinica*, **9**: 883~888, 1994.
- 27) **Hayashi, H. et al.**: An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.*, **41**: 749~757, 1992.
- 28) **Suzuki, Y.**: Constituents of extracellular matrices

in diabetic glomerulosclerosis. Jpn. J. Nephrol.
31: 1047~1054, 1989.

司会 どうもありがとうございました。

伊藤 詳細な検討を教えてくださいましてありがとうございました。2つほど教えていただきたいのですが、形態的变化で、ノルモアルブミヌリアの方で、メサンギウムの増加がすでにあったという群で、正常とオーバーラップする部分の人と、正常よりも越えて変化のあった人との間で、予後的な変化があったかどうかということ、それから結節性病変がある場合、クレアチニンが上昇し始めると予後が非常に悪いということをお話されましたが、それは血圧などをコントロールしても同じなのか、その2点を教えていただきたいのですが。

鈴木 先程の谷先生の講演に私がコメントした点ですが、正常アルブミン尿の病期でもいろいろな症例が入ってくると思います。先生がご指摘なさるように、微量アルブミン尿で、実際にメサンギウム基質が増えている症例もあるし、ほとんどない症例もある。病期毎の平均値として上がっているということです。今後、糸球体病変

の程度によって予後を検討する予定であります。2点目は結節性病変がある方がリスクファクターが大きいのではないかというご質問だと思うのですが、結節性病変を持つ症例では明らかに血圧の高い症例が多くみられますし、実際に蛋白尿も多いといったことから、低蛋白血症の状態が多く見られると思います。このような水、電解質、血圧の関与が腎機能の促進因子として働いていると考えております。

伊藤 その先生方の症例でそういう病変があった人を、例えば血圧をコントロールをしても実際には駄目だったかどうかということを知りたかったのですが。

鈴木 それにつきましては当然、何も治療をしないわけではありませんで、血糖や血圧は十分にコントロールするように努力し、それから高脂血症についても正常化するようにしても、そのような結果になるというわけです。

司会 ありがとうございました。次は腎症の食事療法に移ります。最初は低蛋白食の適応と食事性蛋白質の扱いについて第一内科の中村先生お願い致します。

6) 低蛋白食の適応と食事性蛋白質の扱い

新潟大学医学部内科学第一教室 (主任: 柴田 昭教授)

中村 宏志・伊藤 正毅
柴田 昭

Indication of Low Protein Diet and Renal Effects of Different Types of Protein

Hiroshi NAKAMURA, Seiki ITO and Akira SHIBATA

*The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)*

Previously, it has been reported that a low protein diet prevents the progression of diabetic nephropathy. Low protein alimentation can reduce proteinuria in patients with moderate diabetic nephropathy (serum creatinine ≤ 2.0 mg/dl). However, dietary protein

Reprint requests to: Hiroshi NAKAMURA,
The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科学教室

中村 宏志