Japanese Society for Apheresis

日本アフェレシス学会雑誌 17(2):85-90, 1998

総　説

糖尿病性腎症に対するLDLアフェレシス

中尾　俊之*・松本　博*・岡田　知也*・韓　明基*・日高　宏実*・吉野　麻紀*
篠　朱美*・山田　親行*・長岡　由女*・宮原　正**

*東京医科大学腎臓科，**東京慈恵会医科大学

LDL Apheresis for Diabetic Nephropathy

Toshiyuki Nakao*, Hiroshi Matsumoto*, Tomonari Okada*, Myongi Han*, Hiromi Hidaka*, Maki Yoshino*, Tamami Shino*, Chikayuki Yamada*, Yume Nagaoka* and Tadashi Miyahara**

**Department of Nephrology, Tokyo Medical College, **The Jikei University School of Medicine*

Summary Factors other than hyperglycemia have been suggested to contribute to the progression of overt diabetic nephropathy (DN) with massive proteinuria, and hyperlipidemia has recently been incriminated in this process. Expecting the effect of lipid lowering in the retardation of progression of DN, we applied LDL apheresis a total of 6 times, twice a week for 3 weeks, to nine patients whose renal function had been progressively declining. In seven patients, renal function was improved only transiently during the period of therapy and 2 weeks after therapy. Two patients who received additional LDL apheresis, once every 2 weeks repeatedly showed the suppression of decline in renal function for 5 to 9 months. In conclusion, LDL apheresis may retard the progression of overt DN when it is performed repeatedly for a long period at two-week intervals.

Key words: diabetic nephropathy, LDL apheresis

1. 緒　　言

糖尿病性腎症はいったん顕性化して多量の蛋白尿を認めるようになると，その後は直線的かつ急速に腎機能が低下して，数年のうちに末期腎不全に至るのが一般的な経過である[1]．また我々の調査では，末期腎不全に至り人工透析療法を必要とした糖尿病性腎症のうち，約90%の患者が3.5 g/日以上の多量の蛋白尿を呈するネフローゼ期を経過していた[2]．

このような糖尿病性腎症の発症には，高血糖が関与することは疑いのないところであり，未だ尿蛋白量が少ない早期の糖尿病性腎症においては，血糖のコントロールを良好に保つことにより，病変を改善させ得ることが明らかにされている．しかし，多量の蛋白尿を認める顕性期以後では血糖のコントロールとは無関係に腎機能低下が進行し，高血糖以外の進行要因が想定されている．このような顕性期以後の糖尿病性腎症において，種々の薬物療法や低蛋白食事療法が行われているものの，その効果は未だ不十分の状態である[3]．

一方最近，高脂血症とくに高LDL血症が糸球体硬化を促進する可能性が示唆されており，糸球体への脂質沈着が既存の腎障害をさらに進行促進させる要因として注目されている[4~6]．顕性期以後の糖尿病性腎症でも，進行要因の1つとして，最近，脂質代謝異常が注目されてきており，高脂血症のコントロールが重要視されるに至っている[7~9]．

LDLアフェレシス（LDL-A）はすでに，高脂血症を伴う巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群や微小変化型ネフローゼ症候群を寛解導入させ得ることが報告されている[10~12]．しかし糖尿病性腎症に対するLDL-Aを試みた報告はほとんどない．そこで今回われわれは，多量の蛋白尿を呈するネフローゼ期の糖尿病性腎症に対しLDL-Aを施行し，その有効性の有無を検討した．

2. 方　　法

2.1 対　　象

対象は，多量の蛋白尿を認める糖尿病性腎症患者9例（男性6例，女性3例，平均年齢60.3±6.3歳）である．対象症例を厚生省糖尿病調査研究班病期分類[13]にあてはめると，全例が顕性腎症後期あるいは腎不全期に該当する患者であり，進行性の腎機能低下を呈し

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

表1　対象患者

	Gender	Age (years)	U. Protein (g/day)	Ccr (ml/min)	S. cr (mg/dl)	T. Chol (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)
1. KS	M	50	7.23	34.0	1.68	288	203	1,112	180
2. SI	F	59	2.68	18.9	1.68	312	1,002	884	1,426
3. FK	M	60	2.42	26.3	2.62	237	200	693	307
4. SS	M	71	4.36	50.2	1.71	265	106	733	115
5. TK	F	53	3.84	8.7	6.10	238	151	736	101
6. SH	M	57	13.8	25.5	3.48	250	190	662	324
7. MH	F	66	8.7	38.2	1.44	342	315	952	376
8. II	M	66	5.9	79.3	1.25	243	92	558	108
9. TO	M	61	10.0	38.8	2.00	201	122	574	87

Normal range: LDL 130-580 mg/dl, VLDL less than 210 mg/dl.

表2　1回のLDL-Aによる血清脂質濃度の変化

	n	Pre	Post	% decrease
T. Chol (mg/dl)	9	245.8± 44.1	101.0± 22.3[a]	58.6± 7.3
TG (mg/dl)	9	268.2±291.6	129.4±184.5[b]	57.9±11.1
LDL (mg/dl)	8	685.1±186.6	176.3±101.1[a]	73.4±14.9
VLDL (mg/dl)	8	360.5±515.9	148.8±322.1[b]	75.8±16.7
HDL-Ch (mg/dl)	7	39.0± 13.3	35.7± 11.5[c]	8.1± 4.8
Apo A_1 (mg/dl)	8	139.4± 27.1	108.4± 28.1[a]	22.7± 9.8
A_2 (mg/dl)	8	35.3± 11.6	25.3± 8.9[a]	28.1±10.6
B (mg/dl)	8	162.3± 88.3	49.6± 52.4[a]	72.8±11.8
C_2 (mg/dl)	8	6.6± 5.0	3.6± 3.6[b]	48.0±18.7
C_3 (mg/dl)	8	16.9± 8.6	12.0± 11.7	34.7±27.8
E (mg/dl)	8	6.1± 3.8	2.5± 2.2[b]	59.7±22.1
Lp(a) (mg/dl)	7	26.4± 19.3	6.9± 5.0[c]	70.4±11.6
RLP-Ch (mg/dl)	7	7.1± 4.7	2.4± 2.2[c]	62.0±19.7
Lipoperoxides (nmol/ml)	4	4.8± 2.1	2.8± 1.2[c]	41.9±15.3

Significance a: $p<0.001$, b: $p<0.01$, c: $p<0.05$.

ていた．対象症例の腎機能や血清脂質濃度は表1に示すとおりであった．

対象患者では，インフォームドコンセントを得て，下記のようにLDL-Aを行った．

2.2 LDL-A

2.2.1 施行方法

LDL-Aは，患者の大腿静脈を穿刺して血液を体外循環回路に導き，中空糸型血漿分離器にて持続的濾過により得た血漿を，towカラム賦活型リポソーバLA 15 pxに循環させることにより行った．1回の血漿処理量は，4 Lとした．

2.2.2 施行間隔，継続期間

a)　短期集中療法

対象患者では，週2回の頻度で連続3週間，合計6回のLDL-Aを行い，短期集中療法とした．

b)　長期間歇療法

2名の患者に対し，上記の短期集中療法の3～8カ月後より，2週間に1度の頻度で可及的に長期間にわたり継続してLDL-Aを行い，長期間歇療法とした．

2.3 検討項目

対象患者では，24時間蓄尿による尿蛋白排泄量やクレアチニンクリアランス（Ccr）の測定を行った．また血清クレアチニン（Cr），総コレステロール（T. Chol），中性脂肪（TG），低比重リポ蛋白（LDL），超低比重リポ蛋白（VLDL），リポ蛋白コレステロール（HDL-Ch），アポリポ蛋白（Apo）A_1，A_2，B，C_2，C_3，E，リポ蛋白a（Lp(a)），レムナントリポ蛋白コレステロール（RLP-Ch），過酸化脂質を測定した．

3. 結　　果

3.1 血中脂質の動態

1回のLDL-Aによる血中脂質およびリポ蛋白濃度の変化および減少率は表2に示す通りであり，Apo C_3以外は血中濃度がLDL-A後に有意に低下を認めた．また，長期間歇療法での1回のLDL-A施行直前，直後および2週間後の施行直前の血中LDLならびにVLDL濃度の変化は図1に示す通りであり，両者と

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

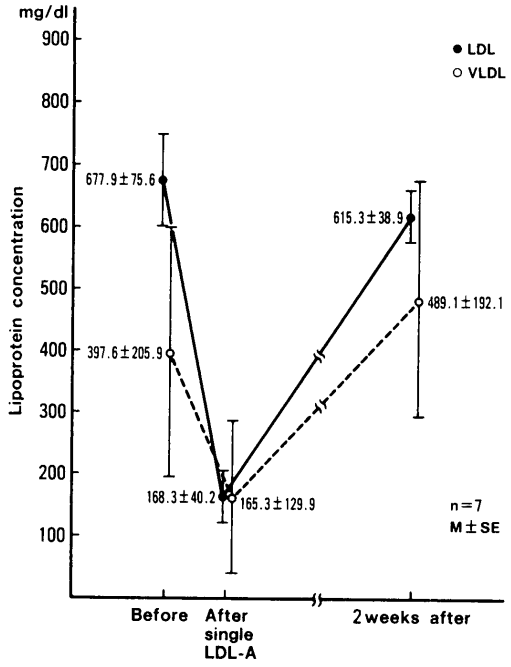

図1　LDL-A 施行前，直後，2週間後での血中 LDL，VLDL 濃度の変動

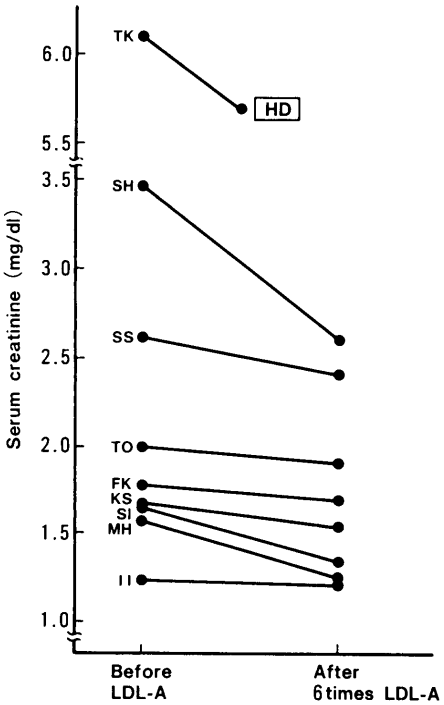

図2　LDL-A 短期集中療法前，後での血清 Cr 濃度の変化

も施行直後では著しく低下したが，2週間後では再上昇を認めた．

3.2　短期集中療法の効果

3.2.1　1クール施行直後での評価

血清 Cr は9名中7例で低下を認めた（図2）．対象患者のうち，LDL-A 開始時の血清 Cr 6.1 mg/dl の1

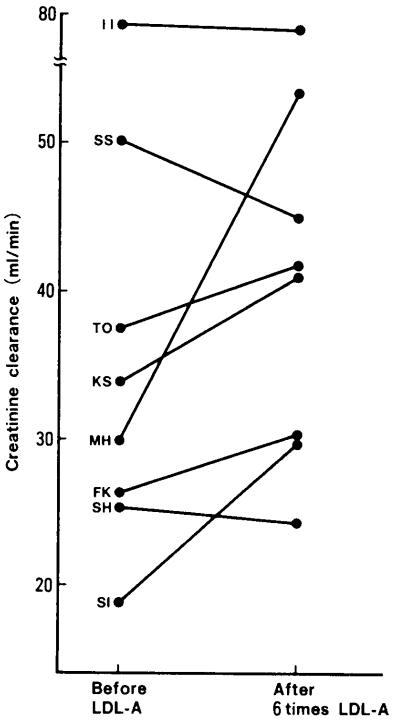

図3　LDL-A 短期集中療法前，後での Ccr の変化

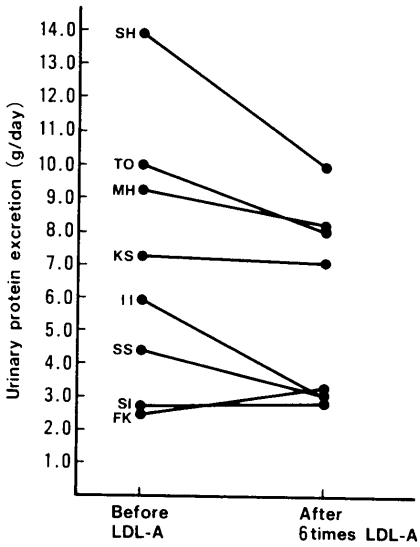

図4　LDL-A 短期集中療法前，後での尿蛋白尿血清 Cr 濃度の変化

例（症例 T. K.）では，血清 Cr の低下を認めたものの溢水のため途中で人工透析療法へ導入となった．この1名を除いた8名のうち，Ccr は5名にて改善を認め（図3），尿蛋白排泄量は5名にて減少を認めた（図4）．

3.2.2　1クール施行後の長期観察結果

腎機能低下進行速度の変化を，血清 Cr の逆数（1/Cr）にて観察すると，LDL-A 施行中および直後では一時的に進行の抑制を認めたが，施行2週間後からは

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

全例が再び元の速度で腎機能低下が進行した（図5）．

3.3 長期間歇療法の効果

長期間歇療法を施行した2名の腎機能の推移を1/Crにて観察した結果は図6および図7に示す通りである．

症例M. H.では，5カ月間の本療法施行中に腎機能低下の進行のほぼ停止を認めた．この間，毎回のLDL-A施行直前の血清LDL濃度は711～935 mg/dlにて推移した（図6）．本例は遠隔地へ転居のため，その後の治療や経過観察を継続し得なかった．

症例K. S.でも腎機能低下の進行の抑制を認めた．本例では低蛋白食事療法との併用によりさらに進行が抑制され，9カ月間にわたり有効性が認められていたが，10カ月目以後では再び進行速度が増加した．本例での毎回のLDL-A施行直前の血清LDL濃度は当初900 mg/dl以上の高値であったが，施行9カ月目以後は正常に近くまで低下していた（図7）．

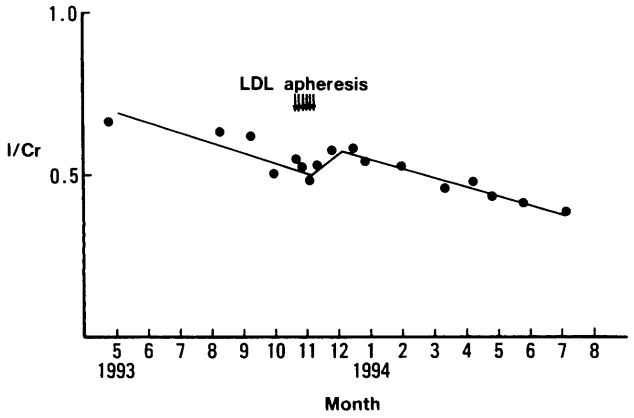

図5 症例S. S.に対するLDL-A短期集中療法と腎機能の推移（1/Cr）

4. 考　　察

慢性の腎疾患により，腎臓がある程度以上のネフロン数に障害をうけると，以後はその障害を惹起した初期の原因の如何を問わず，あるいはその原因がすでに鎮静化していても，進行性に腎機能低下をきたすことは広く認識されているところである．そして各種の慢性腎疾患の終末像である糸球体硬化は，障害原因にかかわらず極めて類似の形態学的所見を呈することが認められている．糖尿病性腎症においても，その発症には糖尿病での高血糖が関与しているが，1日0.5～1.0 g以上の多量の蛋白尿を認める顕性期以後では，血糖

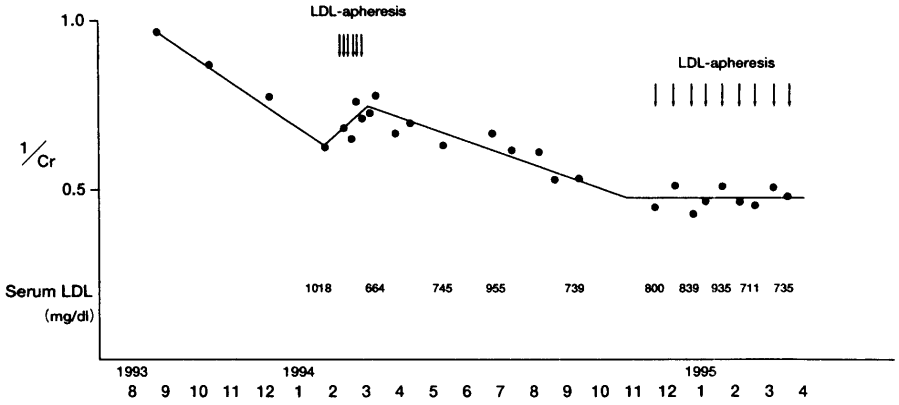

図6 症例M. H.の腎機能の推移（1/Cr）とLDL-A短期集中療法および長期間歇療法の効果

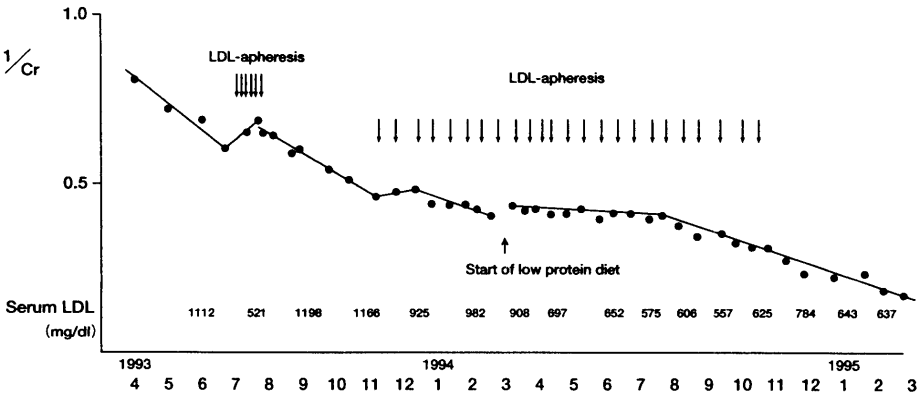

図7 症例K. S.の腎機能の推移（1/Cr）とLDL-A短期集中療法および長期間歇療法の効果

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

のコントロールとは無関係に腎機能低下が進行する[14]．そして最終的には他の腎疾患と同様な糸球体硬化が完成して，末期腎不全に至る．

このような慢性腎疾患の進展・増悪の共通の機序として，腎内血行動態の異常による残存ネフロンの過剰濾過亢進（hyperfiltration）や糸球体内高血圧，あるいは糸球体内凝固亢進などが重要な因子として論じられている．さらに最近では，脂質代謝異常が注目されてきており，高脂血症は慢性腎疾患の進行要因の一つとして重要視されている[15]．とくにネフローゼ症候群では，多量の蛋白尿に伴って高脂血症を呈することが多いが，この高脂血症がさらに腎障害を悪化させるという悪循環を形成している可能性が指摘されている．

ラットやマウスを高コレステロール食で飼育すると尿蛋白や腎障害が認められることや，先天性肥満ラットではリポ蛋白の異常とともにヒト巣状糸球体硬化症（FGS）類似の糸球体病変の出現が認められている[16]．このことは，高脂血症は単独でも糸球体病変を惹起し得る可能性が示唆される．またヒトでの種々の糸球体疾患における腎生検像にて，脂質やリポ蛋白の糸球体内沈着が認められており，これらを認めた患者では蛋白尿や糸球体硬化の程度がより高度であったという[17]．

このような脂質が腎障害を惹起・促進する機序の詳細は未だ不明であり推測の域を出ないが，現在では，主として以下の4つの点があげられている[4]．その1つは，糸球体疾患の1次的原因に由来して既に発現している血小板由来成長因子（PDGF）などの作用をリポ蛋白がさらに増強させて，メサンギウム増殖を促進させるとするものである．第2には，リポ蛋白とマクロファージとの相互作用により，動脈硬化形成と類似の過程で糸球体硬化が形成されるとするものである．3番目としては，リポ蛋白がTGF-β_1（transforming growth factor）の作用を介して，メサンギウム基質の蓄積を促進し，糸球体硬化が進むと考えられている．さらに4番目として，脂質が細動脈内皮細胞の機能低下を引き起こし，これにより糸球体内高血圧が惹起されて糸球体障害が進行するとするものである．とくに最近では，酸化LDL，糖化LDLさらには酸化糖化LDLの果たす役割が注目されている[18]．

このような点から，血清脂質を低下させることは，腎疾患の改善や進行阻止に有用と考えられる．しかし実際には，糖尿病性腎症において，薬物療法により血清脂質を低下させることが進行阻止に有効とする報告[19,20]がある反面，無効とする報告[21]もあり，必ずしも見解が一致しているわけではない．

一方LDL-Aは，これまでに高脂血症を伴う原発性糸球体疾患とくに巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群に試みられ，一定の効果を示すことが認められてきている[10,11]．このように，LDL-Aが有効となる機序については，単に，高脂血症の直接の有害性を軽減するということばかりではないと考えられてきており，本療法による血液凝固能の変動[22]や尿中IL-6排泄量の変動[23]が，有効性の発揮と関連している可能性も述べられている．

本研究で対象とした糖尿病性腎症でも，その進行過程に上述したような高脂血症の関与が報告されている[7]．そこで我々は，ネフローゼ期の糖尿病性腎症患者に対しLDL-Aを適用したところ，本症でも尿蛋白減少や腎機能改善の効果を示す患者を認めた．しかし，その効果は必ずしも一定ではなく，症例数が未だ少ない関係もあり，短期集中療法での6回のLDL-A前後での改善は，血清Cr，Ccr，尿蛋白排泄量とも統計学上で有意のレベルには達しなかった．また，巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群[10,11]や微小変化型ネフローゼ症候群[12]でみられるような著明な改善を認めた症例はなかった．さらに短期集中療法にて腎機能低下進行の抑制効果が認められたのは，LDL-A施行期間中の3週間および施行後2～4週までであり，それ以後の期間ではまた元通りの速度で腎機能が低下し，長期的にみればLDL-Aを行った意義は何ら認められなかった．

血清LDL濃度は，短期集中療法期間中では著しい低下を認めたが，終了後4週では再び元のレベルに戻っていた．LDL-A治療における血清脂質動態に関するわれわれの検討では，LDL-A施行後に血清脂質が元の濃度に回復するまでの期間，T. CholやLDLは約7日後，Lp(a)，RLP-Chでは約14日後，VLDLでは1日であった[24]．このことより，LDL-Aにより血清脂質濃度を一定以下にコントロールして糖尿病性腎症の進行を抑制するには，少なくとも2週間以内に反復して，長期に行う必要があると考えられた．そこで2例に対し長期間歇療法を行った．

長期間歇療法を行った2例では数カ月間にわたって腎機能低下進行の抑制効果が認められたが，1例では途中でこの効果が認められなくなった．この際の血清LDL濃度の推移を観察すると，前半では，毎回のLDL-A直後の濃度は低下しても2週後の次回治療直前濃度が未だ高値となっていたが，後半ではこれが正

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

常値に近くまで低下していた．このことより，期間中の後半でLDL-Aの効果が認められなくなったのは，患者の血清LDL濃度が腎障害を促進するほどには高くなくなったためとも考えられた．

5. 結　　論

糖尿病性腎症に対するLDL-Aは，巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群で行われているような短期集中方式の施行では，何ら臨床的意義が認められない．しかし，高脂血症を呈して進行性に腎機能低下を認めるような糖尿病性腎症に，2週間に1回の頻度で長期にLDL-Aを行うことは，腎機能低下進行の抑制に寄与できる可能性がある．

文　　献

1) DeFronzo RA: Diabetic nephropathy. In: Diabetes Mellitus, fifth ed, Porte D, Sherwin RS (eds), Appleton & Lange, Stanford, 1997, p. 971-1008
2) 中尾俊之：糖尿病患者の蛋白尿の対応．臨床成人病 **26**: 582-587, 1996
3) Rodby RA: Type II diabetic nephropathy: Its clinical course and therapeutic implications. Semin Nephrol **17**: 132-147, 1997
4) Guijarro C, Kean WF: Lipid-induced glomerular injury. Nephron **67**: 1-6, 1994
5) Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, et al: Hyperlipidemia and progressive renal disease. Kidney Int **39**: s41-s48, 1991
6) Kondo S, Yoshizawa N, Wakabayashi K: Natural history of renal lesions in spontaneously hypercholesterolemic (SHC) male rats. Jpn J Nephrol **37**: 91-99, 1995
7) Ellis D, Lloyd C, Becker DJ, et al: The changing course of diabetic nephropathy: Low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure correlate with regression of proteinuria. Am J Kid Dis **27**: 809-818, 1996
8) Mulec H, Johnsen SA, Wiklund O, Bjock S: Cholesterol: A risk factor in diabetic nephropathy? Am J Kid Dis **22**: 196-201, 1993
9) Krowlewski AS, Warram JH, Christlieb AR: Hypercholesterolemia—a determinant of renal function loss and death in IDDM patients with nephropathy. Kidney Int **45**: s125-s131, 1994
10) 酒井聡一, 宗　正敏, 飯野靖彦, 他：難治性ネフローゼ症候群に対するLDL吸着療法の臨床効果．腎と透析 **33**: 141-148, 1992
11) Muso E, Yashiro M, Matsusima M, et al: Dose LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? Nephrology Dialysis Transplantation **9**: 257-264, 1994
12) 岡田知也, 高橋　創, 小倉　誠, 他：LDL吸着療法を契機にシクロスポリンが奏効したステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群の一例．日腎誌 **38**: 46-51, 1996
13) 繁田幸男：糖尿病性腎症に関する研究．厚生省糖尿病調査研究班，平成3年度調査報告書, p. 317, 1991
14) Viberti G, et al: Diabetic nephropathy. In: Joslin's Diabetes Mellitus, 13th ed, Kahn CR, Weir GC (eds), Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, p. 691-737
15) Wheeler DC: What is the evidence for their role in progressive renal disease? Nephrol Dial Transplant **10**: 14-16, 1995
16) Kamanna VS, Kirschenbaum MA: Association between very-low-density lipoprotein and glomerular injury in obese Zucker rats. Am J Nephrol **13**: 53-58, 1993
17) Takemura T, et al: Apolipoproteins and lipoprotein receptors in glomeruli in human kidney diseases. Kidney Int **43**: 918-927, 1993
18) Schlondorff D: Cellular mechanisms of lipid injury in the glomerulus. Am J Kid Dis **22**: 72-82, 1993
19) Lam KSL, Cheng IKP, Janus ED, Pang RWC: Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. Diabetologia **38**: 604-609, 1995
20) Sasaki T, Kurata H, Nomura K, et al: Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus. Jpn J Med **29**: 156-163, 1990
21) Hommel E, Anderson P, Gall MA, et al: Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. Diabetologia **35**: 447-451, 1992
22) 宮原　正, 酒井聡一：高脂血症を合併した原発性糸球体疾患におけるLDL-apheresisの効果発現機序—血小板系および凝固・線溶系からの検討．昭和63年度東京都特殊疾病（難病）に関する研究報告書，東京都衛生局, 1989, p. 184-191
23) 内田俊也, 長瀬光昌：LDLアフェレーシス療法．腎と透析 **42**: 225-229, 1997
24) 岡田知也, 中尾俊之：LDL吸着療法（LDL-A）における血清脂質動態に関する検討．人工臓器 **25**: 697-701, 1996

NII-Electronic Library Service