

## 小児糖尿病の腎合併症予防に関する研究

ーインスリン非依存型糖尿病の肥満モデルラットOLETFの  
腎症進展に及ぼすアンギオテンシン変換酵素阻害剤の効果ー

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：佐々木望

共同研究者：吉田孝子、森野正明

要旨：学校検尿の普及により思春期に肥満を伴うNIDDMが発見されることが多くなり、その合併症を予防するための治療法の確立が課題となっている。

そこで、肥満型のインスリン非依存性糖尿病モデルラットであるOLETF雄ラットを用いて、ACE阻害剤であるTemocapril(TP)を投与し、腎症に及ぼす影響を検討した。

このラットでは生後26週令までにはほぼ全例で糖尿病が発症するといわれているので、生後26週令でコントロール(C)群とTP投群に分けた。26週から52週までの26週間にわたりTPを飲用水に15mg/lの割合で溶解し投与した。TPはNIDDMラットの血圧の上昇と腎組織の効果病変の進展に抑制的に作用した。

研究目的：従来小児期にはインスリン依存型(IDDM)が多いが、最近、尿糖検査を目的とした学校検尿が普及し、思春期の肥満例でインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)が発見されることが多くなってきている。一方、糖尿病腎症による腎不全が腎透析にシめる割合は約35%であり、今後さらに増加すると考えられる。NIDDMによる腎症はIDDMの腎症の発生率に比べ頻度は少ないが、患者数が絶対的に多いことから、小児期・思春期に発症したNIDDMでも、その腎症進展を予防することは重要な課題となっている。そこでNIDDMの腎症進展を予防することを目的として、肥満型のNIDDMモデルラットであるOLETF雄ラットを用

いてアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤であるテモカプリル(TP)を投与し、腎症に及ぼす影響を検討した。

対象と方法：OLETF雄ラットは大塚製薬徳島研究所から提供を受け、標準固形食と水道水にて飼育を開始した。生後26週令のラットをコントロール(C)群とTP投与群に分け、TPは飲用水に15mg/lの割合で溶解し投与した。ラットは代謝ケージ内で標準食にて飼育し飲水、飼料ともに自由摂取とした。投与前(26週令)、投与6週目(32週令)、投与12週目(38週令)、投与26週目(52週令)にそれぞれ、血糖(空腹時血糖)、体重、血圧、尿量と尿中アルブミン(クレアチニン比:Alb/Cr)を測定した(表1)。血糖の測定は、マイルス社の血糖測定器タイドを用いて酵素法で測定した。

血圧はtail cuff法 (PS-100理研開発社) を用い尾動脈で測定した。尿中アルブミンは代謝ケージを用いて回収した一日蓄尿を検体として、ELISA法で測定した。同時に尿中クレアチニンを測定した。腎機能は薬剤投与後21週にラットをネンブタールで麻酔後に大腿静脈にカテーテルを挿入し、同時に膀胱を24ゲイジのサーフローで穿刺し完

全採尿し後、パラアミノ馬尿酸 (PAH) 0.4mg/kg体重を静注してから、PAH2.5mgを生食水20mlで溶解し、2ml/時/kg体重で1時間平衡を保った。その後30分毎に採血、採尿を3回繰り返し、クレアチニン(Cr)、PAHを測定し、クレアチニークリアランス(Ccr)とPAHクリアランス(PAHcr)、Filtration fraction(FF)を測定した。

腎組織学的評価はメサングウム硬化度指数を用いた。重松らのMSI計算法に準じ光顕切片上の20の糸球体につき算定した。各糸球体につきその1/10など細かな区域毎に硬化度を算定した。硬化度は軸性変化が殆どみられない(0)、軽度(1/4)、中等度(1/2)、高度(3/4)、完全硝子化(4/4)、として算定した。

統計解析：各群のデータを統計ソフト

Stat View4.5を用いて解析した。各時期の血糖、尿量、体重、血圧をKruskal-Wallis検定で評価し、各群間の有意差はScheffe法を用いた。尿Alb/Cr)、腎機能(Ccr、CPAH、FF)はt検定法を用いた。各群間の経時的変化の有意差についてはFriedman検定法を用いた。相関関係はSpearman順位相関係数による相関分析を行った。

成績：血糖(図1)；32週ではC群(n=6, 181.1±

31.2)に比較し、TP群(n=6, 123.6±21.1)が有意(p<0.05)に低かったが、投与前と38、52週では両群に差がなかった。体重(図2)；投与前のC群は582.6±74.9g(n=6)、TP群では611±29.8g(n=6)であり、その後のいずれの週においても両群間に有意差はなかった。血圧(図3)；TP群の投与前は131.3±3.7(n=6)有意な血圧変動はなかった。C群では投与前、123.8±2.3(n=6)で38週まで有意の変動はなく、52週で有意に上昇した(141.3±10.9、n=6)(p<0.05)。またその時の血圧はTP群の120±6.1(n=4)より有意(p<0.05)に高かった。腎機能；52週でのCcr、PAHcrとFFは両群間で有意差はなかった。腎組織学的検討；GSIはTP群でC群よりも有意(p<0.01)に低かった(図4)。

考察：本研究においてACE阻害剤のテモカプリルを肥満型糖尿病モデルであるOLETFに投与した結果、IDDMラットで見られたと同様に糖尿病腎症の進展に有効であることが腎組織所見から明らかにされた。

ヒトIDDMの臨床的研究において、ACE阻害剤が著明に尿中アルブミンの低下を来すことが報告されている(1,2)。また、ヒトのNIDDMでも同様に尿中アルブミンの減少に有効との報告もある(3)。腎の組織学的変化については、IDDMラットで高用量のテモカプリルが腎基底膜の肥厚を有意に抑制したのと報告がある(4)。しかし、NIDDMでのACE阻害剤の影響は、アルブミン尿、高血圧や腎機能について報告されているが、腎の組織所見について検討した報告はない。雄性OLETFラットは過食とともに高度の肥満、耐糖能異常、高脂血症を呈し、他の肥満ラットと比較し内蔵脂肪の蓄積が顕

著で、生後25週令にはほぼ100%糖尿病を発症すると言われている。そして生後40週よりメサンギウムの増殖と基底膜肥厚の瀰漫性糸球体硬化症と、70週には、その効果増がより著明になり、糸球体の結節像が明瞭となることが報告されている5)。またカロリー制限により糖尿病の軽快と腎症進展が抑制されることも報告されている。これらのことから、肥満型のNIDDMモデルラットであるOLETF雄ラットでの腎症は糖尿病性腎症と同様と考えられている。そこで、小児糖尿病腎症による糖尿病性腎

症の研究に本ラットを用いた。

我々の研究では、糸球体の糖尿病病変であるメサンギウム基質の増加を示す硬化像がACE阻害剤で著明に抑制された成績がえられた。ACE阻害剤がIDDMにおいて腎保護作用があることが知られており、その理由として腎細動脈に作用し血管抵抗を減弱させ、intraglomerular hypertension(IGH), hyperfiltration(HF)を改善するためと考えられている。しかし、本成績ではCcr, PAHCcrおよびfiltration fractionともコントロールと差は認められなかった。血圧のコントロールが腎症の進展のにとって重要であることは明らかにされているので、本実験でもTP投与群の血圧がコントロールより低くコントロールされたことも有効な原因と考えられる。

尿中アルブミンがテモカプリルによって有意に減少しなかったが、本ラットでは生後6週より尿中にアルブミンが出現し始めることから、26週からの投与ではアルブミン尿の減少に影響しえなかったものと考えられる。しかし、26週からの投与でも有意に腎病変の

進展を阻止し得たことは、早期からACE阻害剤を投与すれば、より有効な腎症予防効果が期待された。

#### 文献

1. Viberti G et al: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with IDDM and microalbuminuria. J. A. Med. Assoc. 271:275, 1994
2. Lewis EJ et al: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N. Engl. J. Med. 329:1456, 1993
3. Ravid et al: Ann Intern. Med. 118: 557, 1993
4. 柳沢康敏: 糖尿病ラットの腎症に対する胆汁排泄型アンギオテンシン変換酵素阻害薬、テモカプリルの効果。日腎会誌。36: 1095、1994
5. Sato T et al: insulin resistance in skeletal muscle of the male Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat, a new model of NIDDM. Diabetologia 38: 1033, 1995

表 1

PROTOCOL		
	投薬開始	検査項目
26週令	→ テモカプリル	血糖、血圧、蓄尿
32週令	→	血糖、血圧、蓄尿
38週令	→	血糖、血圧、蓄尿
52週令	→	血糖、血圧、蓄尿、腎機能、 尿中アルブミン、腎組織

図 3

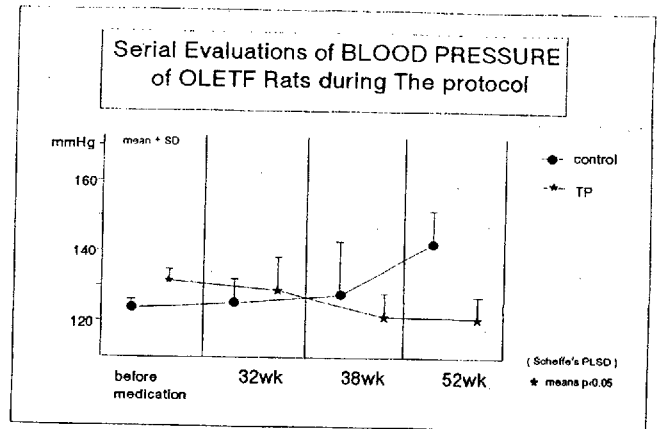
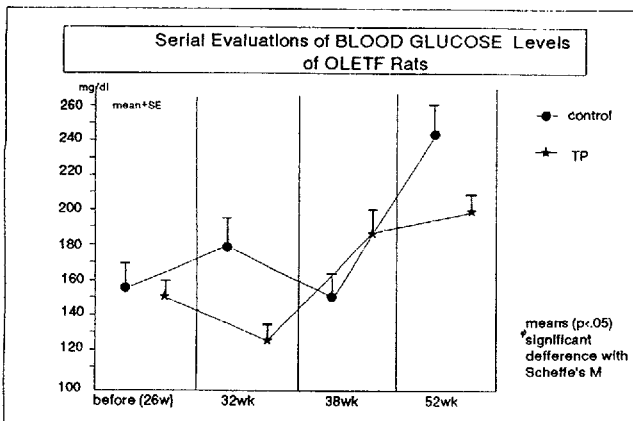


図 1



血圧；投与 52 週令でコントロール群と比較して  
テモカプリル群の血圧は有意に低下した。(p<0.05)

血糖：両群間の血糖に有意な差は  
認めませんでした。

図 2

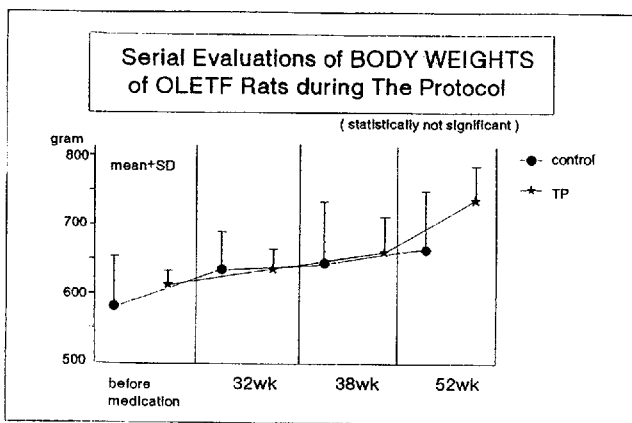
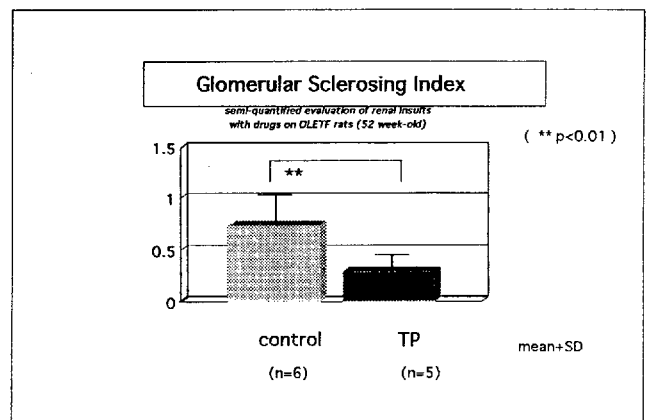


図 4



体重：両群間での体重増加に有意な差は  
ありませんでした。

GSI：テモカプリル群はコントロール群に比し  
糸球体硬化を有意に抑制した (p<0.01)。



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨:学校検尿の普及により思春期に肥満を伴う NIDDM が発見されることが多くなり、その合併症を予防するための治療法の確立が課題となっている。

そこで、肥満型のインスリン非依存性糖尿病モデルラットである OLETF 雄ラットを用いて、ACE 阻害剤である Temocapril (TP) を投与し、腎症に及ぼす影響を検討した。

このラットでは生後 26 週令までにほぼ全例で糖尿病が発症するといわれているので、生後 26 週令でコントロール(C)群と TP 投群に分けた。26 週から 52 週までの 26 週間にわたり TP を飲用水に 15mg/l の割合で溶解し投与した。TP は NIDDM ラットの血圧の上昇と腎組織の効果病変の進展に抑制的に作用した。