



2010年2月17日放送

領域別入門漢方医学シリーズ

腎領域と漢方医学

市立島田市民病院 腎臓内科部長・漢方内科部長 小野 孝彦

(5) 腹膜透析時の腹膜線維症対策の展望 基礎研究の成果から

末期の慢性腎不全の治療において、腎臓移植とともに血液透析および腹膜透析の治療法の選択があります。本日は、漢方治療が腹膜透析の際の腹膜線維症対策に貢献できるかどうかの展望を、基礎研究の成果からお話ししたいと思います。

本日の内容ですが、血液透析と腹膜透析の長所と短所、そして被嚢性腹膜硬化症（EPS）について、EPS治療の現状、そして基礎研究でEPS治療に有望とされるものをご紹介します。さらに後腹膜線維症に対する柴苓湯の臨床報告をご紹介します。そして最後に、柴苓湯の基礎的検討と臨床的な展望をお話しいたします。

腹膜透析は、残存腎機能の保持と尿量の維持が血液透析よりも期待できまして、また、中分子サイズの除去能が比較的良好な点で有用性がありますが、10年以上の長期の腹膜透析によりまして、腹膜線維化、さらには被嚢性腹膜硬化症（EPS）が引き起こされるとい

うことがわかってまいりました。そのため、腹膜透析導入に躊躇する医師や患者さんも見られます。また、EPSは腹膜透析から血液透析に移行して半年あるいは1年を経てから発症することもしばしば報告されています。以前経験した症例も、血液透析に移行してから発症されました。この被嚢性腹膜硬化症（EPS）であります。これは酸化ストレスの関与であるとか、マクロファージの浸潤が腹膜線維化の引き金になるということが指摘されています。また、腹膜での血管新生、凝固系活性化、細胞外基質蓄積が知られています。そして、進行すると腹痛、嘔吐、および栄養不良、さらに腸閉塞、イレウス症状を引き起こします。

次に、EPS治療の現状であります。まず、予防のために5年程度で血液透析か腎臓移植に移行いたします。腹膜透析から血液透析に移行してしばらくの間は、腹腔内の洗浄を継続いたします。早期においては、ステロイドや免疫抑制剤を用いた治療が行われます。

欧米では抗エストロゲン剤のタモキシフェンを使用することも報告されています。経静脈栄養（TPN）を用いて消化管の安静を図ります。進行期においては外科的な消化管癒着の剥離の手術治療を行います。

しかしながら、これらの治療効果は限定的なことがありまして、そのようなことから、EPSの予防や治療法の開発により、発症や重症化のリスクを改善することが望まれます。

これまでの基礎研究で、EPS治療に有望であるものをご紹介します。

まず、これはわれわれのグループで報告いたしました。凝固の第Xa因子阻害薬フォンダパリヌクスが有用でありました。ラットのモデルで有用でありました。そのほかの報告といたしまして、免疫抑制薬のミゾリピンであるとか、あるいは糖尿病のインスリン抵抗性を改善するための核内受容体型転写因子PPAR γ アゴニストであるロシグリタゾンが有用であったという報告もございます。また、レニン・アンジオテンシン系阻害薬のエナラプリルやバルサルタンが有効であったという報告もあります。また、さらにメディエーター遊離阻害薬のトラニラストが有効であったという報告もございました。これらのあるものは臨床的にすでに使われているものもあります。

後腹膜線維症に対する柴苓湯の臨床報告は、これまでいくつか見られます。この後腹膜線維症という疾患は、一部、自己免疫的な要因が指摘されております。

浅野先生のグループからの英文、あるいは杉本先生のグループから、そしてさらに松岡先生のグループからの報告、そして志田先生からのグループからの報告などがあります。いずれの臨床報告も、後腹膜線維症による上部尿路通過障害に対して柴苓湯治療によりまして改善を認めたものであります。腹膜透析時の被嚢性腹膜硬化症（EPS）に対する柴苓湯治療の臨床報告は、未だ見られません。

最後に、柴苓湯の基礎的検討と臨床的展望をご紹介します。

柴苓湯は、慢性腎炎、ネフローゼ症候群などに応用されておりますが、適応の記載には吐き気、下痢などの消化器症状が含まれています。柴苓湯は、先ほどご紹介したように、特発性後腹膜線維症に対して効果的であったとの臨床報告が見られます。

これまでわれわれは、実験腎炎における柴苓湯の細胞外基質蓄積抑制効果を報告してまいりました。こういったことをバックグラウンドに、ラットのモデルにおきまして基礎的な検討を行いました。その際に、黄芩の成分のバイカリンについて注目いたしました。これはフラボン誘導体であるバイカレインの **glucuronide** であります。これまでバイカリンには抗酸化作用、抗炎症作用などが報告されています。

ラットの腹膜線維化モデルにおきまして、疾患群では血清の総蛋白が栄養状態を反映して低下するのでありますが、柴苓湯を投与すると回復を認めました。また一方、コレステロールのレベルは疾患群では上昇しまして、これは柴苓湯の投与によりまして正常レベルへの回復が見られました。このモデルでは腹膜が著明に肥厚するのでありますが、柴苓湯の投与によりまして約 3 割、肥厚が抑制されました。

さらに肥厚した腹膜に対して細胞が増殖ないしは浸潤して、著しく細胞数が増えるのですが、これも柴苓湯の投与によりまして抑制が認められました。

マッソン・トリクローム色と言いますものは線維性の成分を青色に染色する方法であります。疾患群では著しく青色の領域が拡大いたしまして、柴苓湯の投与でこれが半分以下に抑制されました。

マクロファージは炎症のときに浸潤いたしまして、さらに炎症を悪化させる要因が考えられております。非常に多数のマクロファージ浸潤が疾患群では観察されますが、柴苓湯投与によりまして浸潤マクロファージ数の減少が観察されました。

酸化ストレスの評価に **HNE** を検出いたしました。この **HNE** は酸化した脂肪を示すものであります。疾患群では多量の **HNE** が蓄積していましたが、柴苓湯の投与でこの蓄積の減少が観察されました。

また、この腹膜の線維化モデルにおきまして、多数の血管が新生されてまいります。柴苓湯を投与しますと、血管の断面積ならびに血管の数そのものも抑制されるということが認められました。

柴苓湯を投与したラットの血漿中にバイカリンがどの程度含まれているかどうかをクロマトグラフィで観察いたしました。投与したラットの血漿中ではこのバイカリンが検出されまして、この濃度は **in vitro** での濃度に相当するものであると考えられました。

以上のまとめであります。柴苓湯投与によりまして栄養状態が改善し、腹膜肥厚、細胞増殖、腹膜線維化が抑制されました。マクロファージの浸潤、**HNE** の蓄積、血管新生も抑制されました。

これまでバイカリンの抗酸化作用が報告されておりますが、柴苓湯投与ラットの血漿中

濃度は *in vitro* での抗酸化作用活性濃度に到達しまして、有効成分につながるものと思われました。腹膜線維症モデルにおいて、柴苓湯投与により酸化ストレスの軽減とマクロファージの浸潤抑制を介して線維化抑制につながることを示唆されました。

柴苓湯の適応には、吐き気や下痢などの消化器症状が含まれておりますので、今後の臨床応用が期待されるものと思われまます。