老年者糖尿病における微量アルブミン尿の臨床的意義

池田 幸雄 山下 英敏 高松 和永* 橋本 浩三*

<要 約> 目的：近年，糖尿病性早期腎症の診断法として尿中アルブミン濃度の測定が広く用いられている。今回，筆者らは，老年者糖尿病患者における微量アルブミン尿の臨床的意義を検討するために，糖尿病患者を老年者群および若壮年者群に分け，両群における臨床背景と微量アルブミン尿の頻度について比較検討した。対象と方法：対象は，現在，当院糖尿病外来にて加療中のインスリン非依存型糖尿病患者167例で，65歳以上の老年者群81例（平均年齢：72±5歳，男/女：31/50）と，65歳未満の若壮年者群86例（平均年齢56±8歳，男/女：49/37）に分けた。両群において，肥満度，空腹時血糖値，HbA_{1c}濃度，血漿脂質濃度，血中C-ペプチド濃度，高血圧の頻度，腎症の指標としての尿中アルブミン濃度およびその他の血管合併症の頻度を求めた。結果：老年者群は，若壮年者群と比べて，推定罹病期間（10±7 vs 9±7年），Body Mass Index（24.3±4.1 vs 23.9±3.5kg/m²），空腹時血糖値（142±38 vs 144±40mg/dl），HbA_{1c}濃度（7.4±1.6 vs 7.8±1.6%），血漿コレステロール濃度（203±34 vs 212±46mg/dl），血漿中性脂肪濃度（117±57 vs 121±67mg/dl）には有意差を認めなかったが，微量アルブミン尿（尿中アルブミン濃度30以上300mg/g・Cr未満）を有する頻度が有意に高く（43.2 vs 20.0%， $\chi^2=10.39$ ， $p<0.01$ ），大血管障害（脳血管障害，虚血性心疾患，閉塞性動脈硬化症），高血圧の頻度も有意に高かった（29.6 vs 10.5%， $\chi^2=9.66$ ， $p<0.01$ ，42.0 vs 24.4%， $\chi^2=5.82$ ， $p<0.05$ ）。考察：老年者糖尿病患者の微量アルブミン尿の出現には，糖尿病性腎症による変化に加え，加齢や高血圧の影響が考えられた。老年者糖尿病患者における微量アルブミン尿，大血管障害，高血圧は，糖尿病および加齢に伴う血管壁の代謝異常という共通の基盤を有し，互いに緊密な関係をもって進展していることが示唆された。

Key words：老年者糖尿病，微量アルブミン尿，大血管障害，高血圧

緒 言

近年，老年者の糖尿病の増加は著しく¹⁾，これら老年者糖尿病における糖・脂質代謝動態の把握，血管合併症の予後診断，治療法の選択などに際して，若壮年者のそれと同様に行うべきか否か議論のあるところである。これらの解決には，老年者糖尿病における糖・脂質代謝動態や血管合併症の臨床的特徴を明らかにすることが必要である。

今回，筆者らは糖尿病性早期腎症の指標とされる微量アルブミン尿をとりあげ，老年者糖尿病における臨床的意義を明らかにするために，当院糖尿病外来にて加療中のインスリン非依存型糖尿病患者を老年者群，若壮年者群に分けて，血糖コントロール状態，血漿脂質濃度，内因性インスリン分泌能，高血圧，微量アル

ブミン尿，血管合併症の頻度などを比較検討した。

対象と方法

対象は，現在，当院糖尿病外来にて加療中のインスリン非依存型糖尿病患者167例で，高知県西部の宿毛市および近郊町村在住者である。これを65歳以上の老年者群81例（平均年齢：72±5歳，発症年齢：62±8歳，男/女：31/50）と，65歳未満の若壮年者群86例（平均年齢56±8歳，発症年齢：47±9歳，男/女：49/37）に分けた。これら2群間には，推定罹病期間（10±7 vs 9±7年），Body Mass Index（24.3±4.1 vs 23.9±3.5kg/m²），治療法（食事療法/経口糖尿病剤/インスリン：28/39/14 vs 32/36/18）の差はみられなかった（表1）。なお，10本/日×1年以上の喫煙歴を有する頻度にも差はみられなかった（19.8 vs 26.7%）。これらの患者より，朝食前空腹来院時に採血を行った。尿中アルブミン濃度の測定には各自に持参させた早朝第一尿を用いた。なお，尿沈渣に赤血球，顆粒円柱が認められるものなど原発性腎疾患の合併が疑われるものや，

Y. Ikeda, H. Yamashita：高知県立宿毛病院内科

* K. Takamatsu, K. Hashimoto：高知医科大学第二内科

受付日：1993. 10. 22，採用日：1994. 5. 20

表1 患者背景

	老年者群	若壮年者群	
Number	81	86	
Sex (M/F)	31 / 50	49 / 37	p<0.05
Age (yrs)	72±5	56±8	p<0.01
Age at onset (yrs)	62±8	47±9	p<0.01
Duration (yrs)	10±7	9±7	ns
BMI (kg/m ²)	24.3±4.1	23.9±3.5	ns
Therapy	Diet	32	ns
	SU	36	ns
	Insulin	18	ns

明らかに原発性腎疾患の既往があるものは対象から除外した。

方法は、血糖値は、グルコース・オキシダーゼ法で、HbA_{1c}は、高速液体クロマトグラフィーで、血中C-ペプチド (CPR) は、RIA 法で、血漿コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、リン脂質 (PL) は、酵素法で、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) は、沈澱法で、アポ蛋白 A-I, B は、免疫比濁法で測定した。低比重リポ蛋白コレステロール濃度 (LDL-C) は、Friedewald の計算式 (TC-TG/5-HDL-C) として求めた。また、尿中アルブミン濃度は、RIA 法を用いて測定した。

成績は、平均値±標準偏差で示し、統計学的な処理は、Student's t 検定および χ^2 検定で行った。

結 果

1. 老年者群、若壮年者群における空腹時血糖値 (FPG)、HbA_{1c} 濃度、血中 CPR 濃度 (表2)

FPG, HbA_{1c}, 空腹時血中 CPR 濃度は、老年者群 142±38mg/dl, 7.4±1.6%, 1.8±1.1ng/ml, 若壮年者群 144±40mg/dl, 7.8±1.6%, 1.7±1.2ng/ml であり、いずれも両群間で統計学的な有意差はみられなかった。

2. 老年者群、若壮年者群における血漿脂質濃度およびアポ蛋白 B/A-I 比 (表2)

TC, TG, PL, LDL-C, HDL-C 濃度、アポ蛋白 B/A-I 比は、老年者群 203±34, 117±57, 228±31, 125±33, 54±16mg/dl, 0.7±0.2, 若壮年者群 212±46, 121±67, 238±42, 131±43, 56±19mg/dl, 0.9±0.3 であり、いずれも両群間で統計学的な有意差はみられなかった。

3. 老年者群、若壮年者群における高血圧、血管合併症の頻度および尿中アルブミン濃度 (図1, 表2)

血圧は、仰臥位で測定し、2 回以上、収縮期圧160

図1 老年者群および若壮年者群における網膜症および腎症の頻度

表2 老年者群および若壮年者群の臨床像の比較

	老年者群	若壮年者群	
FPG (mg/dl)	142±38	144±40	ns
HbA _{1c} (%)	7.4±1.6	7.8±1.6	ns
F-CPR (ng/ml)	1.8±1.1	1.7±1.2	ns
TC (mg/dl)	203±34	212±46	ns
TG (mg/dl)	117±57	121±67	ns
PL (mg/dl)	228±31	238±42	ns
LDL-C (mg/dl)	125±33	131±43	ns
HDL-C (mg/dl)	54±16	56±19	ns
apo B/A-I	0.7±0.2	0.9±0.3	ns
Hypertension (%)	42.0	24.4	p<0.05
Retinopathy (%)	47.3	36.6	ns
Microalbuminuria (%)	43.2	20.0	p<0.01
Macroangiopathy (%)	29.6	10.5	p<0.01

mmHg 以上または拡張期圧90mmHg 以上のものを高血圧とした。高血圧の頻度は、老年者群42.0%で、若壮年者群24.4%と比べて有意に高頻度であった ($\chi^2 = 5.82$, $p < 0.05$) (表2)。

網膜症は、眼科専門医による診断を受け、眼底が透見できた156例 (老年者群74例, 若壮年者群82例) を Scott O 期群, Scott I~II 期群, Scott III 期以上群に分けた。老年者群では、Scott O 期群52.7%, Scott I~II 期群28.4%, Scott III 期以上群18.9%, 若壮年者群では、Scott O 期群63.4%, Scott I~II 期群24.4%, Scott III 期以上群12.2%で、各群の頻度あるいは網膜症全体の頻度にも、両群間に有意差を認めなかった (図1)。

クレアチニン・クリアランス (Ccr) 50ml/min 以上

の患者を、尿中アルブミン濃度により、正常アルブミン尿群; 30mg/g・Cr 未満, 微量アルブミン尿群; 30以上300mg/g・Cr 未満, マクロアルブミン尿群; 300mg/g・Cr 以上に分け, Ccr 50ml/min 未満を腎機能不全群とした。老年者群の正常アルブミン尿群, 微量アルブミン尿群, マクロアルブミン尿群, 腎機能不全群の頻度は, 43.2%, 43.2%, 8.7%, 4.9%で, 若壮年者群の70.6%, 20.0%, 7.1%, 2.3%と比べて, 微量アルブミン尿群の頻度が有意に高かったが ($\chi^2=10.39$, $p<0.01$), マクロアルブミン尿群, 腎機能不全群の頻度には, 統計学的な有意差はみられなかった (図1)。また, 高血圧を有しない112例 (老年者群47例, 若壮年者群65例) に限っても, 微量アルブミン尿の頻度は, 老年者群で42.6%と若壮年者群の16.9%と比べて有意に高く ($\chi^2=8.95$, $p<0.01$), 喫煙歴を有しない128例 (老年者群65例, 若壮年者群63例) に限った場合にも, 老年者群44.6%, 若壮年者群17.5%と前者で高頻度であった ($\chi^2=12.25$, $p<0.01$)。

大血管障害については, 虚血性心疾患, 閉塞性動脈硬化症, 脳血管障害の有無について検討した。虚血性心疾患は, 心筋梗塞, 狭心症の既往のある者, または, 運動負荷心電図で有意な虚血性のST・T変化を示した者, 閉塞性動脈硬化症は, 間歇性跛行を有し, 足背動脈の拍動に左右差を認める者あるいは足壊疽・潰瘍を認める者とし, 脳血管障害の診断は, 臨床所見および頭部CTスキャンにより行った。大血管障害の合併頻度は, 老年者群29.6%で, 若壮年者群10.5%と比べて有意に高頻度であった ($\chi^2=9.66$, $p<0.01$)。

考 察

今回, 筆者らは, 高知県西部にある宿毛市および近郊町村在住のインスリン非依存型糖尿病患者において老年者, 若壮年者の臨床的特徴について検討を行った。老年者の定義については, 明確なものがなく, WHOや厚生省の統計で, 65歳以上を老年人口としていることなどより, 65歳以上を老年者とした¹⁾。この基準で, 現在の当院の糖尿病患者を分けると167例中81例, 48.5%が老年者群で, 平成2年度厚生省の患者調査 (病院外来)²⁾での老年者群の頻度の42.1%と比較すると, 当院での老年者群は, 頻度の高い傾向がみられた ($\chi^2=2.72$, $p<0.1$)。今後, 人口の高齢化とともに, 老年者糖尿病患者の頻度が増加してくることが予想された。

このように65歳以上の老年者群, 65歳未満の若壮年者群に分けると, 老年者群で女性が多く, 若壮年者群

で男性が多かった。推定罹病年数には差がなかったが, 糖尿病発症年齢は老年者群で若壮年者群に比し有意に高かった。年代別の死亡率の男女の比較では, 64歳以下では, 男性の頻度が高く³⁾, 老年期にいたる過程で比較的若年発症の糖尿病患者が, かなりの頻度で死亡する一方, 新たに糖尿病患者が発症していることが推測された。今後, 老年者糖尿病患者において, 若壮年発症例と老年発症例との臨床的特徴について検討を行う必要性が考えられた。

今回の検討においては, 老年者群, 若壮年者群において血糖コントロール状態, 空腹時血中CPR濃度, 血漿脂質濃度, アポ蛋白A-I/B比に差はなかった。つまり, 糖・脂質代謝動態や内因性インスリン分泌能には明らかな差はみられなかった。このような両群において, 微量アルブミン尿の頻度が, 老年者群で有意に高く, 高血圧, 大血管障害の頻度もやはり老年者群で有意に高かった。

微量アルブミン尿の診断に際しては, 日内変動, 日差変動, 採尿法などの問題点が指摘されているが, 今回, 多数例の外来患者を検討するため, スクリーニングに適した早期第1尿での尿中アルブミン濃度をクレアチニン補正した値を用いた⁴⁾。本法でのアルブミン濃度は夜間蓄尿, 24時間蓄尿でのアルブミン排泄率と良く相関するとされ⁵⁾, 臨床的検討に耐えるものと考えた。

微量アルブミン尿に関連する因子として, 近年のprospective studyにおいて, 高血圧が微量アルブミン尿の増悪因子であり, その管理により尿中アルブミン排泄率の低下がみられること^{6)~9)}や, 喫煙が大血管障害のみならず腎症, 特に持続性蛋白尿の促進因子であること¹⁰⁾¹¹⁾が報告されている。今回, 微量アルブミン尿の出現頻度が, 患者全体のみならず非高血圧者, 非喫煙者のみの検討においても, 老年者群で高かったことより, 老年者糖尿病における微量アルブミン尿の出現には血圧, 喫煙以外の修飾因子の関与も考えられた。

腎と加齢との関係について, Darmadyら¹²⁾は, ヒト糸球体, 尿細管の加齢に伴う変化は, 基底膜の肥厚であるとし, Cohenら¹³⁾は, ヒト腎糸球体基底膜において, 加齢とともに, 糖化が進行することを報告している。老年者糖尿病患者においては, 糖尿病性腎症による糸球体基底膜の変化にさらに加齢にともなう変化が, 蛋白透過性の亢進をもたらし, 微量アルブミン尿の出現に関与している可能性も考えられた。近年, 糖尿病性早期腎症の診断は, 微量アルブミン尿の出現を

もってなされるが、老年者糖尿病患者においては微量アルブミン尿の出現をもって直ちに早期腎症の診断を行うことには、若干の問題点が残るものと思われた。

今回の検討では、マクロアルブミン尿の頻度には両群間で差がなかった。佐々木¹⁾は、糖尿病患者における持続性蛋白尿の頻度は加齢と共に増加し、この頻度の増加と罹病期間との関連を述べている。今回検討した両群は、罹病期間に差はなく、老年者糖尿病患者における持続性蛋白尿、マクロアルブミン尿の出現には、やはり糖尿病の罹病期間と関連した糖尿病性腎症の顕性化があるのかも知れない。

大血管障害および高血圧の出現に加齢の影響があることはよく知られていることであるが、近年、微量アルブミン尿が糖尿病患者、非糖尿病患者においても心・血管疾患の独立した危険因子であることが報告されており¹⁴⁾¹⁵⁾、また、アルブミン尿の原因となる糸球体基底膜病変と大血管病変が共通の血管壁のヘパラン硫酸の代謝異常に起因しているという主張¹⁶⁾もみられる。今回、老年者群において微量アルブミン尿、大血管障害、高血圧の頻度が高かったことは、糖尿病および加齢に伴う血管壁の異常という共通の基盤に、腎動脈の粥状硬化や高血圧性腎硬化も加わり、互いに緊密な関係をもってこれらの病変が進展していることを示唆するものと考えられた。

老年者糖尿病患者にみられる微量アルブミン尿が、若壮年糖尿病患者と同様に早期腎症の診断的基準になりうるのか、欧米の若壮年者と同様に心・血管疾患の独立した危険因子になりうるのか、またインスリン依存型糖尿病や若壮年者糖尿病と同様の頻度、過程で臨床的腎症に進展していくのかなど臨床的意義を明らかにする必要があると思われた。今後、これらの解明には、cross sectional な検討のみならず longitudinal な検討も必要であると思われた。

文 献

- 1) 佐々木陽：老年者糖尿病の疫学。Diabetes Frontier 1991 ; 2 : 303—307.
- 2) 厚生省大臣官房統計情報部：平成 2 年患者調査（全国編）。1992；上巻：92—97.
- 3) 佐々木陽，上原ます子：死亡統計からみた糖尿病死因の動向—25年間にわたる推移の観察—。糖尿病 1988 ; 31 : 753—760.
- 4) 矢島義忠，守屋達美：糖尿病性腎症における尿アルブミン・蛋白検査（腎症臨床経過の指標としての意義）。Diabetes Frontier 1993 ; 4 : 573—579.
- 5) 横山宏樹，内潟安子，児玉公二，富岡光枝，大谷敏嘉，矢野かを里ほか：Microalbuminuria の追跡に關しての早期第一尿アルブミン濃度測定の有用性。糖尿病 1992 ; 35 : 963—967.
- 6) Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group : Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. Brit Med J 1991 ; 302 : 210—216.
- 7) Mogensen CE : Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. Brit Med J 1982 ; 285 : 685—688.
- 8) Parving H-H, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA : Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. Brit Med J 1987 ; 294 : 1443—1447.
- 9) Parving H-H, Hommel E, Smidt UM : Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. Brit Med J 1988 ; 297 : 1086—1091.
- 10) Stegmayr B, Lithner F : Tobacco and end stage diabetic nephropathy. Brit Med J 1987 ; 295 : 581—582.
- 11) Telmer S, Christiansen JS, Andersen AR, Nerup J, Deckert T : Smoking habits and prevalence of clinical diabetic microangiopathy in insulin-dependent diabetics. Acta Med Scand 1984 ; 215 : 63—68.
- 12) Darmady EM, Offer J, Woodhouse MA : The parameters of the ageing kidney. J Pathol 1973 ; 109 : 195—207.
- 13) Cohen MP, Yu-Wu V : Age-related changes in non-enzymatic glycosylation of human basement membranes. Exp Geront 1983 ; 18 : 461—469.
- 14) Schmitz A : Microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes. In : The kidney and hypertension in diabetes mellitus, Mogensen CE(eds), Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1988, p65—70.
- 15) Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA : Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non diabetic subjects. Islington diabetes survey.

1988 ; Lancet ii : 530—533.

- 16) Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A : Albumin-

uria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. Diabetologia 1989 ; 32 : 219—226.

Abstract

Clinical Significance of Microalbuminuria in Elderly Diabetic Patients

Yukio Ikeda, Hidetoshi Yamashita, Kazunaga Takamatsu* and Kozo Hashimoto*

To clarify the clinical significance of microalbuminuria in elderly diabetic patients, 167 diabetic patients were divided into two groups, 81 elderly patients aged 65 or more (mean age $\pm$ SD: 72 ± 9 , 31 men and 50 women) and 86 middle-aged patients less than 65 years (mean age $\pm$ SD: 56 ± 8 , 49 men and 37 women). We then examined the prevalence of microalbuminuria and other clinical parameters in both groups. The duration of diabetes (10 ± 7 vs 9 ± 7 years), body mass index (24.3 ± 4.1 vs 23.9 ± 3.5) and the levels of fasting plasma glucose (142 ± 38 vs 144 ± 40 mg/dl), HbA_{1c} (7.4 ± 1.6 vs $7.8 \pm 1.6\%$), plasma cholesterol (203 ± 34 vs 212 ± 46 mg/dl) and triglyceride (117 ± 57 vs 121 ± 67 mg/dl) showed no significant difference between elderly

and middle-aged patients. However, the prevalence of microalbuminuria ($30 \leq$ urinary albumin level < 300 mg/g $\cdot$ Cr), macroangiopathies involving cerebrovascular disease, ischemic heart disease and atherosclerosis obliterans, and hypertension were higher in elderly patients than those in the middle-aged patients (43.2 vs 20.0% , $\chi^2=10.39$, $p<0.01$, 29.6 vs 10.5% , $\chi^2=9.66$, $p<0.01$, 42.0 vs 24.4 , $\chi^2=5.82$, $p<0.05$, respectively). Microalbuminuria in elderly patients may be caused not only by diabetic glomerular changes but also by glomerular changes due to aging and hypertension. Microalbuminuria, macroangiopathies and hypertension in elderly diabetic patients may develop interrelatedly depending on common vascular damages due to diabetes and aging.

Key words: *Elderly diabetics, Microalbuminuria, Diabetic macroangiopathy, Hypertension.*

(Jpn J Geriat 1994; 31: 616—620.)

Division of Internal Medicine, Kochi Prefectural Sukumo Hospital

* Second Department of Internal Medicine, Kochi Medical School