特集 糖尿病
—今日の考え方—

順天堂医学 41(1)
p. 26 ~ 32 (1995)

糖尿病性腎症の管理**

Control of patients with diabetic nephropathy

富 野 康 日 己*

YASUHIKO TOMINO, M.D.

近年、糖尿病性腎症から末期腎不全へと進行し、透析療法を余儀なくされている患者数は急増し、患者の Quality of Life のみならず社会的にも大きな問題をなげかけている。しかし、糖尿病性腎症の管理は、NIDDM の発見が遅れがちなこともあり、十分になされていないのが現状である。本症の主な病態は、蛋白尿の持続、高血圧の出現と腎機能の低下である。従って、本症管理の基本は、①糖尿病（血糖）の十分なコントロール、②血圧のコントロール（135/85mmHg 以下）と③微量アルブミン尿（早期）の改善により、腎機能の低下を少しでもく止めることである。

キーワード：グリケーション、微量アルブミン尿、糸球体過剰濾過、糖尿病性腎症

Key words: glycation, microalbuminuria, glomerular hyperfiltration, diabetic nephropathy

はじめに

糖尿病性腎症 (Diabetic nephropathy) は、糖尿病の発症とともに起こりはじめ、経過と共に進行する。糖尿病性腎症から腎不全透析療法に移行する患者数は年々増加しており、患者の Quality of Life に大きな問題をなげかけている。具体的には、1980 年の新規透析導入患者の 10% が糖尿病性腎症であったのに対し、最近ではその数が 30 % になりつつある。一方、慢性糸球体腎炎から透析療法に移行した患者数は、63% から 42% へとちじりく減少している。この理由としては、糖尿病患者数の増加と慢性腎炎に対する学校検尿な

どによる早期発見・治療の充実が考えられる。糖尿病性腎症の管理は、NIDDM の発見が遅れる傾向にあることもあり、十分にはなされていない。

本稿では、糖尿病性腎症の診断、進展機序ならびに治療（管理）について述べてみたい。

糖尿病性腎症の診断と進展機序

本症の診断は、全例腎生検による組織診断がなされるわけではないため、以下の診断基準によってなされるのが一般的である¹⁾。

- ① 糖尿病の罹病期間がほぼ 5 年以上であること。
- ② 網膜症や神経症など他の合併症が存在すること。
- ③ 尿中蛋白（アルブミン）量の持続的増加がみられ、他の原因病態が除外されること。
- ④ 顕著な血尿など他の尿異常が存在しないこと。
- ⑤ 時に、糸球体濾過量（GFR）の高値、腎の肥大が存在すること（初期）。

* 順天堂大学医学部腎臓内科学講座
Division of Nephrology, Department of Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

** 第 271 回順天堂医学会学術集会 [Nov. 19, 1994 開催]
[Dec. 6, 1994 原稿受領]

図-1 糖尿病性腎症の結節性病変
メサンギウム基質の著しい増生・拡大と結節性病変 (左上)
(PAS 染色 ×400)

図-2 糖尿病性腎症のフィブロネクチン (FN) 染色像
(×400)

FNが糸球体メサンギウム領域を中心に、一部糸球体毛細血管壁に認められる。

図-3 メイラード初期および後期段階反応

糖尿病性腎症の腎病理組織像は、糸球体硬化性病変 (glomerulosclerosis)、細動脈の硝子化 (arteriolar hyalinosis) などより成っている。本症の初期では、不規則な糸球体基底膜 (GBM) の肥厚が出現し、罹病期間の延長につれて、びまん性に高度となる。さらに、メサンギウム基質の増生・拡大がみられ、糸球体硬化へと進展する。糸球体硬化というのは、メサンギウム基質の増生や GBM の変性による線維性物質を主体とするもので、糸球体の細胞外基質 (extracellular matrix: ECM) の産生亢進と分解低下が関与している。光学顕微鏡的には、糸球体病変は、結節性 (nodular)・びまん性 (diffuse) および滲出性 (exudative) の3

型に分けられるが、結節性は糖尿病性腎症として特異性が最も高く、びまん性は頻度が最も多い (図-1)。免疫組織学的には、糸球体硬化の部位に一致して、IV型コラーゲン・フィブロネクチン (FN) 染色の増強がみられ、間質系コラーゲンであるI型 III型コラーゲンの沈着が認められる (図-2)。一方、糸球体のラミニン (LN) やヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) の染色性は低下している。

糖尿病性腎症の成因・進展には、高血糖による糸球体の高分子蛋白の非酵素的糖化 (nonenzymatic glycosylation) の亢進による advanced glycosylation endproducts (AGE) の形成が深

図-4 糖尿病性腎症のIgG染色像(×400)

IgGが線状に糸球体毛細血管壁とボウマン襄に認められる。AGE化したIgGの反応と思われる

表-1 糖尿病性腎症の進展因子

- (1) 持続する高血糖
- (2) 糸球体細胞外基質成分の産生異常と非酵素的糖化亢進
- (3) サイトカイン, 成長因子の放出
- (4) 活性酸素種の関与: 脂質過酸化・ポリオール代謝異常
- (5) 血小板凝集亢進
- (6) 糸球体内高血圧の持続
- (7) 高脂血症・高血圧・肥満
- (8) その他

図-5 糖尿病性腎症の臨床病期(文献³⁾による)

く関与している(図-3)。流血中のアルブミン、血漿蛋白(α 1-アンチトリプシン)やリポ蛋白も glycation を受け、これがGBMのコラーゲン成分のAGEと結合して架橋を形成する。本症では、蛍光抗体法でIgGがGBMに沿って線状(linear)に染色される(図-4)のも、この機序によると思われる。また、AGEはサイトカインの放出を促し、糸球体固有細胞(メサンギウム細胞・内皮細胞・上皮細胞)の増殖やECM産生の亢進を促すとされている。その他、表-1に示すような種々の進展因子が、本症の進行に関与している。

糖尿病性腎症の臨床経過

NIDDM患者の腎症の発症時期については、IDDMに比べ明らかでないが、一般に図-5に示すような臨床経過を呈する³⁾。糖尿病性腎症にみられる主な病態は、蛋白尿の持続、腎機能の低下、高血圧の出現(糸球体内高血圧の持続)である。本症の初期では、微量アルブミン尿(micro-albuminuria; 300mg/日未満)がみられ、アルブミンが主体で尿蛋白の選択性(C_{IgG}/C_{trans} ; 基準値0.2以下)は高い。しかし、糖尿病歴が10年前後になると顕性蛋白尿(overt proteinuria; 0.3~0.5g/日以上)が出現し、尿蛋白は低選択性となり、さらに高度になるとネフローゼ症候群を

表-2 糖尿病性腎症のコントロール基準 (目標) 値

1) 空腹時血糖	第1目標 140 mg/dl 以下 第2目標 120 mg/dl 以下
2) HbA _{1c}	7.4 % 以下
3) 尿糖	早朝尿 陰性 食後定性 1 (+) ~ 2 (+) 1日 10 g 以下
4) 尿蛋白	1日 1.0 g (もしくは 0.5 g) 以下
5) 尿中ケトン体	常に陰性
6) 血清脂質	正常
7) 体重	標準±10 %
8) 血圧	135/85 mmHg 以下

呈する。

GFR は、糖尿病の初期では上昇するが、腎症へ進行と共に徐々に低下する。罹病歴が10~15年の蛋白尿の増加と GFR の低下が交差する時期に専門医を訪れることが多いが、この時期での治療・管理は大変難しく、早い時期での対応が強く望まれる。GFR が30ml/分低下になると、血清クレアチニン (s-Cr)、血中尿素窒素 (BUN) の上昇が認められる。s-Cr2.0mg/dl、BUN20mg/dl以上は腎不全状態であり、この値を超えると腎機能は急激に低下する。この時期では体内のNa貯留が起こり、高血圧と浮腫 (うっ血性心不全) が生じやすくなる。

糖尿病性腎症の治療・管理

本症治療の基本は、血糖コントロール・血圧コントロールと蛋白尿の改善 (腎機能の保持) である (表-2)。

1. 血糖コントロール

微量アルブミン尿期では、嚴重な血糖のコントロールが重要であるが、顕性蛋白尿期での血糖コントロールは腎症の進展を抑制しないとされてきた。しかし、IDDM 患者で HbA_{1c} 値と腎機能低下速度との間に相関がみられたとの報告⁴⁾や高血糖の持続がコラーゲン成分などの glycation を

表-3 糖尿病性腎症に対する食事療法の目安

1) エネルギー	: 標準体重×30 kcal/日 (糖質 60 %・脂質 25 %・蛋白質 15 %)
2) 蛋白質	: 0.5 ~ 0.7 g/体重 kg/日 (動物性蛋白 1/3)
3) 塩分	: 6 ~ 8 g/日
4) 水分	: 制限なし (乏尿・浮腫例 900 ml/日前後)
5) カリウム	: 制限なし (高カリウム血症例 1000 mg/日以下)
6) 脂質	: 植物油 10~20 g/日 コレステロール 300 mg/日以下
7) 糖質	: 250 ~ 280 g/日 (100~150 mg/日以下にはしない)
8) その他	: 牛乳1本/日 緑黄色野菜・海草類・食物繊維をとる

亢進させるとの事実から、血糖はある程度 (空腹時血糖 140mg/dl 以下、次いで 120mg/dl 以下) にコントロールすべきである。しかし、網膜症 (増殖性・前増殖性) が存在する場合には、その進行を予防する意味から急激な血糖の低下はさけるべきである。血糖のコントロールには、①食事療法 (表-3)、②運動療法、③薬物療法の3つがある。

運動療法は、食事療法の補助療法である。顕性蛋白尿期では、運動によって蛋白尿が一層増強したり、腎機能が低下するので運動よりもむしろ安静が必要である。

薬物療法には、経口血糖降下薬 (スルフォニル尿素薬) とインスリンがある。経口血糖降下薬は、肝で代謝され腎から排泄されるため、高度の肝障害 (肝硬変など) や腎不全 (s-Cr2.0 ~ 3.0mg/dl 以上) はこれに異常を与え、臨床効果が不安定になったり重篤な副作用を来しやすくなる。従って、こうした場合には経口血糖降下薬からインスリン療法に切り換える。腎機能低下が高度 (透析療法への移行期および移行後) になるとインスリン代謝も低下し、耐糖能は逆に改善する症例もよ

血清Cr値が1.5mg/dl 以上									
■ プラセボ	49	44	39	32	25	15	8	4	1
◆ カプトプリル	53	50	46	42	37	28	17	13	3
血清Cr値が1.5mg/dl 未満									
□ プラセボ	153	140	134	129	117	84	67	41	21
◇ カプトプリル	154	149	144	138	130	92	65	37	21

血清Cr値が1.5mg/dl 以上									
■ プラセボ	49	48	44	40	33	23	16	7	1
◆ カプトプリル	53	53	52	51	48	36	25	17	8
血清Cr値が1.5mg/dl 未満									
□ プラセボ	153	150	148	146	138	98	84	52	25
◇ カプトプリル	154	154	152	150	147	104	78	47	29

図-6 糖尿病性腎症患者に対するACE阻害薬の効果(文献⁷⁾による)

40～60%遅らせることが出来るとされ、腎不全への進展を予防するうえで最も重要なポイントである。望ましい血圧は、135/85mmHg以下であるが、血圧を短期間で急激に低下させたり、最高血圧を100～110mg/dl以下に厳しくコントロールすることは、腎への血流量を低下させるので注意を要する。微量アルブミン尿期では、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が主体であり、顕性蛋白尿期ではカルシウム(Ca)拮抗薬がよく用いられている。その他に、 α -メチルドパや α 遮断薬が用いられる。顕性蛋白尿期から腎不全への移行期(後)で浮腫傾向や乏尿がみられる症例では、ループ利尿薬(フロセミド)が用いられる。ACE阻害薬は、糸球体の輸出細動脈を選択的に拡張することにより、本症の発症機序として重要なhyperfiltration(過剰濾過)、糸球体内高血圧を是正し、腎機能の低下、蛋白尿の出現や糸球体病変の悪化に対し優れた効果を示すと考えられている(図-6)。

ACE阻害薬やCa拮抗薬は、GFRを低下させずに降圧効果と共に微量アルブミン

くみられる。このような症例では、低血糖発作を呈することもあるので、インスリンを減量もしくは中止し、食事療法を主体とする。

2. 血圧コントロール

本症での積極的な降圧は、腎機能の低下速度を

尿の減少がみられたとの報告^{5) 6)}も多く(表-4)、血圧のコントロールは糖尿病の初期から始めるべきである。最近では、正常血圧の本症患者に少量のACE阻害薬を投与する試みがなされている。ACE阻害薬の多くは、腎で代謝されるため、

表-4 高血圧を伴った早期糖尿病性腎症に対する降圧薬投与の効果 (6ヵ月間)
(順天堂大学 腎臓内科)

	血圧 (mmHg)*		尿中アルブミン (mg/g CRE)*	
	前	後	前	後
ACE 阻害薬 (n = 9)	176.6/104.7	139.3/82	75.7	39.0
Ca 拮抗薬 (n = 9)	170.7/100.7	132.0/74.7	148.3	23.8

* 平均値

表-5 糖尿病性腎症の養生訓 (文献³⁾による)

- (1) 糖尿病・糖尿病性腎症について, 正しい知識を身につける。
- (2) 民間療法にまどわされない。
- (3) 規則正しい生活を心がける。
- (4) 感冒・膀胱炎にかからないよう注意する。また, 身体を清潔に保つ。
- (5) 運動は腎機能の程度に応じて行う。
- (6) 指示された食事療法を実施し, 食事はゆっくりと時間をかける。
- (7) 標準体重を保つよう努力する。
- (8) 薬は医師の指示に従う。
- (9) 定期的な通院と検査を受け, 現在の状態を理解する。

本症の微量アルブミン尿期・顕性蛋白尿期患者に塩酸ジラゼプ (comelian®-kowa 300mg/日) を投与する多施設共同研究を行ったところ, 蛋白 (アルブミン) 尿の改善と GFR (CCr) の改善効果が認められた⁷⁾。

今後開発が期待される薬剤

表-1に示した本症の進展増悪因子に対する薬剤, たとえば輸出細動脈拡張による降圧作用・高脂血症改善作用・過酸化脂質低下作用, および血糖降下作用 (インスリン分泌促進作用・インスリン受容体活性作用・血糖処理能増強作用) をあわせもつ薬剤の開発が望まれる。また, AGE の合成を阻害する糖化阻害薬 (アミノグアニジン) の臨床応用も期待される。

おわりに

GFR の低下例では血清カリウム (K) 値を上昇させたり, 貧血を惹起させる可能性が大きく, s-Cr が 2 ~ 3 mg/dl 以上では十分に注意する。最近, 腎と肝で代謝される ACE 阻害薬 (塩酸テモカプリル) も発売されている。

3. 蛋白尿の改善

蛋白尿の持続は, 腎病変による結果としてばかりでなく, 腎組織 (糸球体・尿細管) そのものにも障害を与えると考えられる。本症の進展因子の一つに血液凝固・線溶系の関与があげられており, ジピリダモールや塩酸ジラゼプを中心とする抗血小板薬の投与や, ヘパリン・ウロキナーゼによる抗凝固・線溶療法がなされている。私達は最近,

糖尿病性腎症の診断, 進展機序ならびに治療について記述した。本症管理の基本は, 糖尿病性腎症の初期, つまり微量アルブミン尿が出没する時期からの定期的管理 (血糖・血圧のコントロールとアルブミン尿の改善) である。

また, s-Cr が 4 ~ 5 mg/dl 程度であっても浮腫・乏尿・心不全を呈する症例の管理は非常に難しいが, 体内 Na 貯留が生じないような食事療法とループ利尿剤の適切な投与が望まれる。腎不全が一層進行し, 透析療法が必要な場合には, その時期をいたずらに遅らせることなく開始すべきで

ある。最後に、私が日常患者さんにお話ししている本症のコントロール基準と養生訓を表-2,-5に示したので、臨床の場で利用して頂ければ望外の喜びである。

文 献

- 1) 吉川隆一：腎症の診断と腎不全治療のすすめ方。Clinical Disease, 1 : 41, 1991
- 2) Tomino Y *et al.*: Alteration of extracellular components of glomeruli in patients with diabetic nephropathy. by Sakamoto, S., Current status of prevention and treatment of diabetic complications, Excerpta Medica, p. 543, 1990
- 3) 平田幸正, 平田清文：糖尿病性腎症—治療と管理のてびき。医歯薬出版, p. 46, 1992
- 4) Nyberg, G. *et al.*: Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. Diabetologia, 30 : 82, 1987
- 5) Baba, T. *et al.*: Comparison of the renal effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium antagonist in hypertensive Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with micro-albuminuria: a randomised control trial. Diabetologia, 32 : 40, 1989
- 6) Lewis, E. T. *et al.*: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The New Engl. J. Med. 329 : 1456, 1993
- 7) 小出 輝, 他：糖尿病性腎症における尿中マイクロアルブミンおよび顕性蛋白尿に対する塩酸ジラゼブの臨床効果—多施設共同研究による検討。腎と透析, 37 : 557, 1994

医学における立体撮影の応用

近年、コンピュータ・グラフィックによる3D画像の本が沢山、本屋さんに並んでいる。それらの本にはきらびやかな彩色を施した何枚もの3D画像が並べられ、実際に立体視してみると別世界を垣間見る様である。

正確なことは分らないが、立体写真の歴史は古く、放射線科領域では既に数十年前から骨撮影、血管撮影に応用されている。形成外科領域においても、顔面骨骨折症例の単純撮影（ウォータース）で立体撮影を行うことにより全体的な骨の偏位をとらえることが出来、CT撮影と併用することによって、術前の貴重な診断資料となっている。

裸眼による立体視の方法には、二種類あり、二つの画像間の距離が観察者の瞳孔間距離（約6～7cm）よりも短い場合には、「平行法」あるいは「交叉法」が良く、また、レントゲン写真などの様に、二枚の写真間の距離が瞳孔間距離よりも長い場合には「交叉法」

によって観察される。最近流行のコンピュータ画像は、ほとんどの場合、平行法による観察向きに画像が作られている。

平行法にしても交叉法にしても多少の練習が必要で、かつては形成外科でも若い研修医の中には立体視が出来ず、二枚のレントゲン写真をシャウカステンに左右を間違えて並べる者も見られた。しかしここ1～2年は、術前カンファランスの折にも、レントゲン写真が左右の間違いがなく並べられており、「皆やっと立体視が出来る様になったか。立体撮影の歴史は古いが、顔面骨骨折に対する有効な診断手技であることを皆も確認したに違いない」と満足していた。

が、ついこの間、ちょっとした折に、二枚のレントゲン写真のうちの右側におくべき写真の右角が目立たない様に小さくカットされていたのを見つけた。

（形成外科 梁井 皎）