

糖尿病性腎症とその管理

大 角 誠 治

富山医科薬科大学内科学第 1 教室

はじめに

糖尿病性腎症は一般的には糖尿病に起因する糸球体硬化症を指すが、広義にはそのみならず腎盂腎炎、乳頭壊死、腎周囲膿瘍など糖尿病に起因、あるいはそれに伴う腎疾患を含め糖尿病性腎疾患と総称している。ここでは狭義の腎症、すなわち糖尿病性糸球体硬化症について述べる。

1. 糖尿病性腎症とその成立機序 (図 1)

糖尿病で腎硬化症が発症する背景因子は、高血糖、蛋白の非酵素的糖化反応 (glycation)、ポリオール代謝の亢進、糖蛋白代謝異常、高脂血症など糖尿病に伴う代謝異常や遺伝、血小板凝集能亢進などである。これらの因子を背景として糖尿病性腎症発症早期に起こってくる機能的・形態的变化は腎内血行動態の変化による hyperfiltration、糸球体基底膜の肥厚、メサンジウム領域の拡大であることが、インスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者における研究から明らかになってきた。

腎症が確立すると機能的には血管透過性の亢進として蛋白尿の出現、形態的には糸球体のびまん性病変、結節性病変、滲出性病変という特徴的な変化が認められるようになり、更に糸球体の閉塞、硝子化

は腎機能の廃絶、腎不全へと進行する。

2. 糖尿病性腎症の病期

IDDM は欧米、特に北欧での発症頻度が高い。ケトアシドーシスで発症する典型的な IDDM では発症時期を容易に推定できるため、それを起点として合併症の進展を経時的に観察することが可能である。

IDDM における糖尿病性腎症の病期分類としてよく引用されるのは表 1 に示す Mogensen による分類で、腎の形態、機能、臨床的指標としての尿中アルブミン排泄 (UAE または AER) に基づいて分けられている^{1,2)}。

I 期は糖尿病発症後間もない時期である。高血糖下で糸球体毛細管内圧の亢進と hyperfiltration (GFR の亢進) が主体の時期で、形態的には腎の腫大が認められる。

II 期は糸球体の毛細管基底膜の肥厚やメサンジウム基質沈着の増大、メサンジウム領域の拡大といった初期の構造変化が出現する時期で、機能的には尿中アルブミン排泄はストレス負荷時以外正常である。

III 期は微量蛋白尿の時期と定義される。微量蛋白尿とは $20 \sim 200 \mu\text{g}/\text{min}$ 、または $30 \sim 300 \text{mg}/\text{日}$ の量の尿中アルブミン排泄とされている^{2,3)}。この時期では腎の機能的、形態的变化に可逆性が認められ、

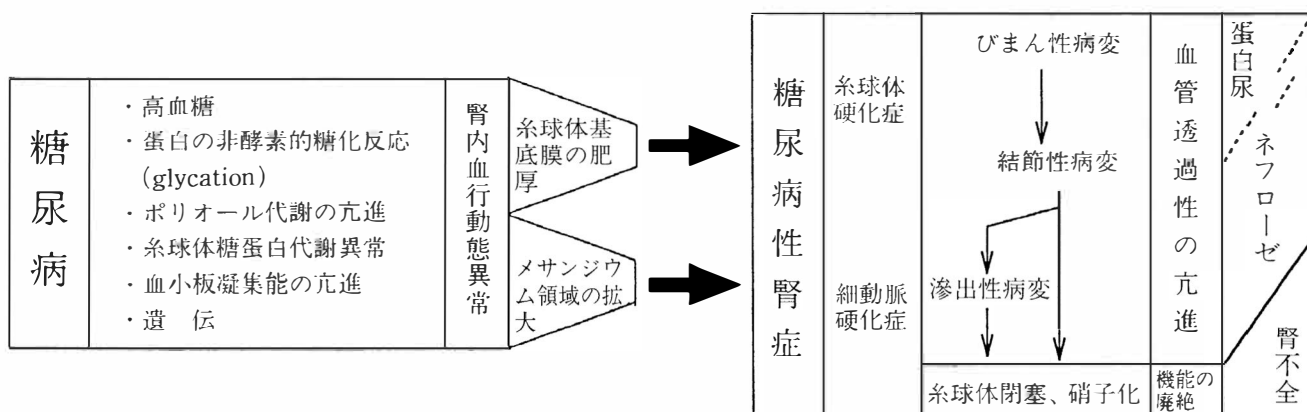


図 1 糖尿病性腎症の成立とその関連因子

表 1 糖尿病性腎症の病期分類

繁田らによる 病期分類	Mogensen による 病期分類	腎の構造変化	(機能変化)	尿中アルブミン排泄
I. 腎症前期	I. 機能亢進と 腎肥大期	腎糸球体の肥大 基底膜とメサンジウム の異常は認めない	(糸球体内圧の亢進と hyperfiltration)	正 常
	II. 腎病変出現 かつ無症候期	糸球体基底膜の肥厚, メサンジウム領域の拡大		正 常 ストレス負荷で増加
II. 早期腎症	III. 初期腎症	種々の程度の基底膜 の肥厚, メサンジウ ムの領域の拡大		20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$
III. 顕性腎症	IV. 顕性腎症	閉塞糸球体数の増加 残存糸球体の肥大	(残存糸球体の hyperfiltration)	200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 以上
IV. 腎不全期	V. 末期腎不全	糸球体全般の閉塞		腎機能の低下とともに 減少

血糖コントロールが腎症の予後に影響する点で臨床的に重要な時期である。この時期から一部の糸球体に閉塞と機能の喪失が始まり、また、微量蛋白尿の出現後、血圧も上昇傾向を示すようになる⁴⁾。

IV期の顕性腎症は通常の尿蛋白試験紙で陽性になる時期で、最近までこの時期で初めて臨床的に腎症の出現としていた。この病期では腎の機能的、形態的变化は不可逆とされる。尿蛋白の増加で低蛋白血症、浮腫等ネフローゼ症候群を呈してくるのもこの時期である。機能糸球体数の減少とともに腎機能が低下する。

V期は末期腎不全で、IDDMでは糖尿病発症後20~30年の経過で起こるとされる。腎機能の廃絶によって尿毒症を来す。糖尿病性腎症による腎不全では利尿(水排泄)が比較的最後まで維持されている場合が多い。

以上の病期分類はIDDMに関する研究から生まれたものである。若年発症が多いIDDMに対し、インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)は中年以降に多いため、NIDDMの腎症では加齢、高血圧、動脈硬化など糖尿病以外の因子の関与が考えられ、IDDMの腎症と同じことが言えるかまだ不明である。しかしながら、日本人のNIDDMにおいても微量蛋白尿の存在が臨床的蛋白尿の危険因子であることが報告されており⁵⁾、NIDDMにおける腎症の発症、進展についてもIDDMの病期を念頭に糖尿病を管理することが大切と考えられる。

また、IDDMにおけるI期とII期の区別は腎生検をしない限り無理であり、NIDDMでは糖尿病発症時期の確定困難なことが一層I、II期の診断を難しくしている。繁田らはこのI、II期を合わせて腎症前期としているが、臨床的にはこれで十分である⁶⁾。

3. 糖尿病性腎症の治療と管理

1) 血糖コントロール

糖尿病性合併症治療の基本は代謝異常の是正、高血糖のコントロールである。微量蛋白尿の出現する初期腎症の時期においては腎の変化は可逆性があるとされ、厳格な血糖コントロールが、顕性腎症、更には腎不全への進展を予防するために重要である。コントロール目標としてはHbA_{1c}の正常化、少なくとも7%未満を目標とする。

2) 食事蛋白の制限

糖食病食における蛋白量はカロリー比で17%から20%未満、日本糖尿病学会の食品交換表では標準体重1kg当たり1g以上の摂取が適当とされている。

一方、多量の蛋白、アミノ酸摂取は健常者において腎血流量(RPF)、糸球体濾過率(GFR)を増加させ、腎症のI~III期にみられるような機能の異常(hyperfiltration)を起こすことが報告されている⁷⁾。このように、過剰な蛋白摂取は腎に負荷を与え、糖尿病の糸球体病変を進展させると考えられることから蛋白制限食が腎症治療に試みられている。この蛋白制限食では0.8g/kg体重以下の蛋白量が勧められ、尿中アルブミン排泄の低下、腎機能低下の予防の点

で有効性が報告されている⁸⁾。

蛋白制限における問題として、蛋白の減量分糖質が増えることになり、糖質を制限してきたつものの患者にとってそれまでの方針と異なるため、受入れ困難な場合がある。また、蛋白制限を強化するほど献立が次第に難しくなり制限に失敗して食べてしまう場合と、これとは逆に特に高齢者では「食べるものがない、一層のこと食べない」と食欲を失くして栄養不良に陥る例が少なくない点注意と工夫を要する。蛋白制限は顕性腎症の時期において効果が大きい、臨床の場で腎機能がどのレベルから実際に始めるのがよいか議論のある所である。

3) 高血圧の管理

IDDM では微量蛋白尿の出現以降に血圧上昇が観察されている⁴⁾。高血圧は腎症において腎機能の悪化を促進し、血圧のコントロールによってその悪化が抑制されることが示されている⁹⁾。血圧は収縮期140mmHg 拡張期90mmHg 以下に維持することが望ましい。薬物治療では腎血流を低下させない降圧剤が望ましい。ACE 阻害剤は蛋白尿を減少させることが報告されており^{10,11)}、糸球体内圧の亢進を是正する作用面から関心を持たれたが、臨床的には期待されたほどの効果は挙げられていない。

4) 末期腎不全の治療

末期腎不全の治療には血液透析(HD)、CAPD(持続携行式腹膜透析)、腎移植がある。腎不全に陥るような患者では糖尿病性網膜症による視力障害をほとんどの例が有しており、CAPD ではその自己管理が困難で腹膜炎を起こす危険性が高く治療の第一選択とはされていない。腎移植は我が国の臓器移植の中では受け入れられている分野であるがまだ多くない。糖尿病性腎症の腎移植は他の合併症(網膜症や神経症など)を有している場合、腎移植を行っても社会復帰が困難な場合が多く、また、移植腎そのものに再び糖尿病性変化を来すという問題点がある。このため日本の糖尿病性腎症による腎不全治療のほとんどは HD であり、最近では新規透析導入患者の25%以上が糖尿病患者を占めるほどに増加している。糖尿病性腎症における透析導入の適応基準を表2に示す。糖尿病性腎症はネフローゼ症候群を来し、溢水によって早期に透析が必要になる場合の多いことが特徴であるが、水の管理をうまく行い、腎機能

を悪化させないように透析を行い、可能な限り透析離脱を図るべきである。また、保存期には腎機能を悪化させる因子をできるだけ除外し機能維持に努めるべきである。

おわりに

平均寿命では日本は世界一の長寿国となった。糖尿病患者の寿命も厳格な血糖コントロールや糖尿病の合併症、併発症、管理の向上によって延長している。

日本では末期腎不全に陥った糖尿病患者はそのほ

表2 慢性透析療法の透析導入のガイドライン
(厚生科学研究・腎不全医療研究班、透析療法合同専門委員会：1989年度)

慢性腎不全末期患者の保存療法において、腎不全症状の改善が望めない状況にいたった場合には、透析療法に導入される。〔注1〕

具体的な基準としては、下記の〔I〕、〔II〕、〔III〕項のうち2項目以上の条件が存在するとき。

〔I〕末期腎不全に基づく臨床症状(下記の①～⑦のうち2項目以上)が存在する。

- ①. 体液異常(管理不能の電解質、酸塩基平衡異常)
- ②. 神経症状(中枢・末梢神経障害、精神障害)
- ③. 消化器症状(悪心、嘔吐、食思不振、下痢など)
- ④. 血液異常(高度の貧血症、出血傾向)
- ⑤. 循環器症状(重篤な高血圧、心不全、心包炎)
- ⑥. 体液貯留(全身性浮腫、高度の低蛋白血症、肺水腫)
- ⑦. 視力障害(尿毒症性網膜症、糖尿病性網膜症)

〔II〕腎機能障害

持続的に血清クレアチニン値8mg/dl 以上(あるいはクレアチニン・クリアランス10ml/min 以下)〔注2〕

〔III〕日常生活能の障害

透析導入により活動力の回復が期待できる。

注1. ただし、透析に導入された場合でも、その離脱の可能性について常に検討されなければならない。また、導入理由については具体的に診療録に明記する。

注2. ただし、小児、高齢者、糖尿病性腎症、悪性高血圧、血管炎による腎不全においては、上記の腎機能障害基準にこだわらない。

とんどが HD 導入となるが、この HD は CAPD や腎移植に比べ医療費が高い。糖尿病患者の HD 導入が現在の割合で増加すれば、訪れつつある日本の高齢化社会での保険財政に大きな負担になる可能性がある。また、HD では週数回数時間ずつ透析のため拘束されるという、患者の QOL を考えた場合決して最良な治療法とは言えない。患者の社会復帰の可能性を考えながら日本においても腎移植とそれに続く厳格な血糖コントロール、または臍腎同時移植の推進を考慮すべきであろう。

文 献

- 1) Mogensen C. E., Christensen C. K. and Vittinghus E. : The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stages of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* **32** : 64—78, 1983.
- 2) Mogensen C. E. : Microalbuminuria. In : *Recent Advances in Diabetes 2* (Nattrass M. ed.) : 139—150. Churchill Livingstone, London, 1986.
- 3) Mogensen C. E. : Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int.* **31** : 673—689, 1987.
- 4) Mathiesen E. R., Ronn B. Jensen T. et al. : Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* **39** : 245—249, 1990.
- 5) Shigeta Y., Haneda M. and Kikkawa R. : Clinical significance of microalbuminuria in Japanese subjects with non-insulin-dependent diabetes. *J. Diabetic Complications* **5** : 84—86, 1991.
- 6) 繁田幸男 : 糖尿病と腎合併症総論, *Diabetes Frontier* **4** : 475—480, 1990.
- 7) Vanrenterghem Y. F. C., Verberckmoes R. K. A., Roels L. M. and Michielsens P. J. : Role of prostaglandins in protein-induced glomerular hyperfiltration in normal humans. *Am. J. Physiol.* **254** : F463—469, 1988.
- 8) Viberti G. C. and Walker J. D. : Diabetic nephropathy, etiology and prevention. *Diabetes/Metabolism Reviews* **4** : 147—162, 1988.
- 9) Mogensen C. E. : Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br. Med. J.* **285** : 685—688, 1982.
- 10) Toguma Y., Kitamoto Y., Futaki G. et al. : Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N. Engl. J. Med.* **313** : 1617—1620, 1985.
- 11) Parving H. H., Hommel E. and Nielsen M. D. : Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetes with nephropathy. *Br. Med. J.* **299** : 533—536, 1989.