

糖尿病性腎症

富野 康日己

順天堂大学医学部腎臓内科

はじめに

2000年度に、腎不全により透析導入された患者数は約3万人であり、現在維持透析されている患者総数は20万人を超えたと報告されている。2000年度の導入患者のうち36.6%(11,685人)が糖尿病性腎症からのものであり、慢性糸球体腎炎(32.5%, 10,381人)を抜いて3年連続第1位の原因疾患となっている。1979年1月から1998年12月までの順天堂大学腎臓内科の集計においても透析導入538症例の原因疾患は、139例(25.8%)が糖尿病性腎症であり、その大半は2型糖尿病である。ちなみに慢性糸球体腎炎は22.6%で第2位の原因疾患であった。

糖尿病性腎症が増加してきた原因は、生活習慣の変化(若年時からの食生活の乱れや車社会による運動不足が原因の肥満・高脂血症など)による糖尿病自体の増加、血糖コントロールの進歩による糖尿病患者の延命率の延長、糖尿病性腎症進行期の治療に対する難治性や治療開始の遅れなどがあげられる。一方、糖尿病の発症・進展には、遺伝的背景も深く関与していると考えられている。

本稿では第30回日本腎臓学会東部学術大会Primers of Nephrology(2000年11月)での講演内容を中心に、2型糖尿病性腎症の診断・病期分類、発症と進展、病理組織ならびに治療について概説する。

1. 2型糖尿病性腎症の診断・病期分類

糖尿病性腎症の臨床的特徴は、蛋白(アルブミン)尿の持続、高血圧・浮腫の出現と腎機能の低下である。糖尿病性腎症の確定診断は、腎生検による組織診断によるが、患者が高齢であることが多く、多くの症例に組織診断を行うことは不可能である。そこで、一般に、

- ①糖尿病の罹病期間が5年以上であること
- ②網膜症・神経症などの他の合併症が存在すること
- ③尿中蛋白(アルブミン)排泄量の持続的増加がみられ、その他の原因疾患(糸球体腎炎、高血圧性腎障害、痛風腎など)が除外されること
- ④顕著な顕微鏡的血尿や肉眼的血尿など、他の尿異常が存在しないこと
- ⑤初期では、ときに糸球体濾過量(GFR)の高値、腎臓の肥大が存在すること

が本症診断の基準とされている(1991年、吉川隆一)。

糖尿病性腎症の病期分類は、第1期(腎症前期)、第2期(早期腎症期)、第3期A・B(顕性腎症期)、第4期(腎不全期)と第5期(透析療法期)の5つに分けられている(1991年厚生省班会議糖尿病調査研究

表 1 Classification of diabetic nephropathy
— Ministry of Health and Welfare, Japan, 1991 —

Stage I	: normoalbuminuric stage
Stage II	: microalbuminuric stage
Stage IIIa	: macroalbuminuric stage without renal dysfunction
Stage IIIb	: macroalbuminuric stage with renal dysfunction
Stage IV	: renal failure stage
Stage V	: dialysis stage

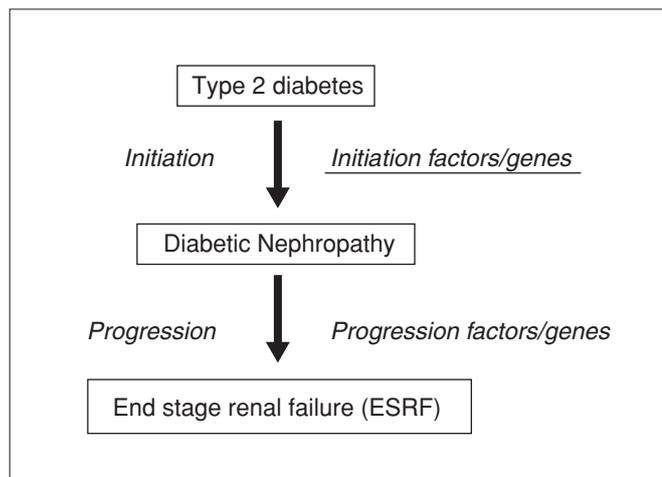


図 1 Progression of type 2 diabetes to ESRF

班) (表 1)。現在、2型糖尿病性腎症の診療には、これらの診断基準と病期分類が広く用いられている。

2. 2型糖尿病性腎症の発症と進展

2型糖尿病では、人種差や家族内発症がみられることから、発症ないし進展に何らかの遺伝因子が関与していると考えられる (図 1)。遺伝的解析には、Linkage analysis, Alle-sharing method (Affected sib-pair analysis, Discordant sib-pair analysis, Association study (Case-control study, Transmission disequilibrium test=Family-based association study)などがある。しかし、ヒトでは解析困難な面も多く Association studyがよく行われている。現在、2型糖尿病性腎症の遺伝子解析として種々の候補遺伝子の検討がなされている。レニン・アンジオテンシン(RAS)系 (図 2)、プラスミノージェンアクチベーター インヒビター (PAI-1)、アポ・リポ蛋白 E、アルドース還元酵素、 β -3アドレナリン受容体、一酸化窒素合成酵素 (NOS)、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)などが候補遺伝子として検索対象となっている。しかし、本症の発症に関する遺伝子の解明については十分には進んでいない。

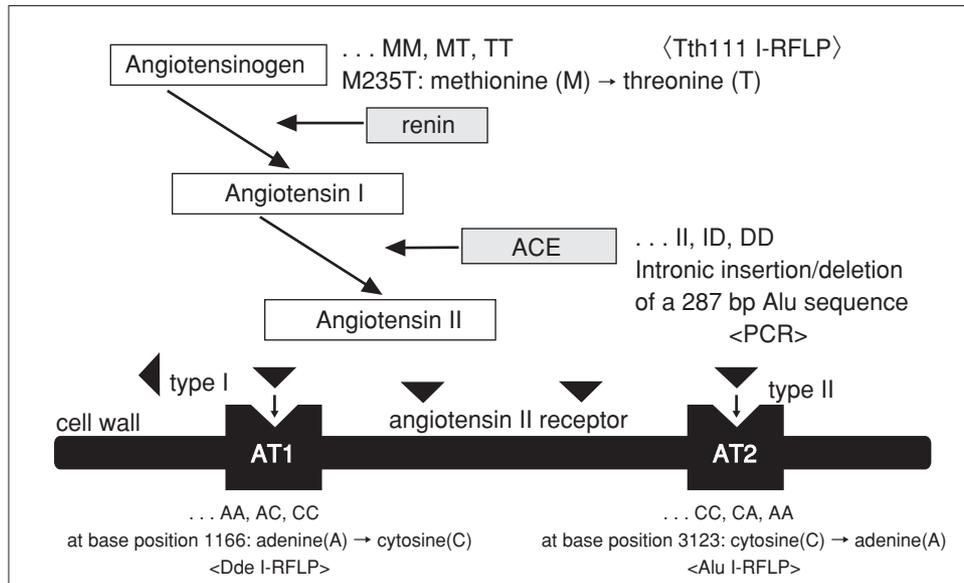


図 2 Gene polymorphism of renin-angiotensin system

表 2 Well-known factors in progression of diabetic nephropathy

- 1) Persistent hyperglycemia
- 2) Increased glycosylation of high molecular glycoprotein:
hyperproduction of AGE
- 3) Increase of polyol pathway
- 4) Impairment of myoinositol metabolism
- 5) Increase of PCK activation
- 6) Increase of cytokine / growth factor secretion
- 7) Activation of free radicals
- 8) Increase of blood coagulation
- 9) Decrease of fibrinolysis
- 10) Persistent glomerular hypertension
- 11) Persistent hyperlipidemia and increased lipid peroxidation
- 12) Abnormal glomerular extracellular matrix (ECM) production and/or degradation
- 13) Others: cardiac dysfunction, severe stress and/or exercise, obesity, alcohol consumption, smoking, contrast media etc.

最近われわれが行った2型糖尿病性腎症1,152症例に及ぶ多施設共同研究によるRAS系の解析では、ACE遺伝子多型でDD genotypeが、アンジオテンシンII (AT1) 受容体では女性でAC+CC genotypeが、本症の進展・増悪と強く関連することが認められた (Nephron 1999; 82: 139-44.)。しかし、糖尿病性腎症の発症・進展には、多遺伝因子が関与していると考えられるため、一つ一つの候補遺伝子を個別に検討するのではなく、動物モデルなどを用いた統括的な検討が必要と思われる。

2型糖尿病性腎症の進展には多くの因子(高血糖, ポリオール経路の亢進, サイトカインの産生・分泌, 活性酸素の活性化, 糸球体・全身性高血圧など)が複雑に関与している(表2)。特に、持続す



図3 フィブロネクチンの染色像
 フィブロネクチンが糸球体メサンギウム領域と毛細血管壁に認められる。

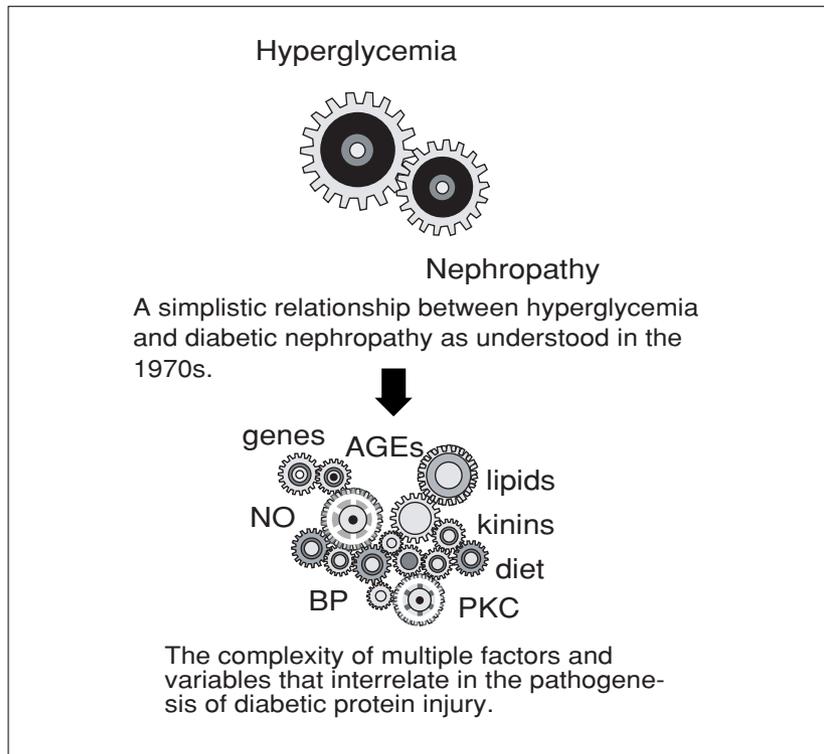


図4 New concept of pathogenesis in diabetic nephropathy
 (Friedman EA, Nephrol Dial Transplant 14(Supple 3);1999:1-9.)

る高血糖と高分子蛋白成分の advanced glycosylated endopproducts(AGEs)化が重要な因子の一つである。AGEsには種々の物質があり、糸球体細胞外基質(ECM)の増生・拡大に関与していると考えられる。例えば、ヒト2型糖尿病性腎症の糸球体メサンギウム領域には、AGEsの一つであるカルボキシ

ルメチルリジン(CML)の蓄積が認められている。AGEsが、メサンギウム細胞に発現しているAGE受容体(RAGE)を介してPDGFやTGF- β などのサイトカインを産生亢進させ、IV型コラーゲン、フィブロネクチンなどのECMの産生を亢進させると考えられている(図3)。こうした変化が本症にみられる糸球体硬化に深く関与している。

Friedmanの記載によれば、1970年代には糖尿病性腎症の発症には高血糖のみが直接関与すると考えられていたが、現在は遺伝因子、AGEs、脂質、一酸化窒素(NO)、PKC (protein kinase C)、キニン、血圧、食事(高蛋白・高脂質食)が複雑な歯車のように互いに関与し合っていると述べている(NDT 1999;14(Suppl 3):1-9.) (図4)。さらに、サイトカイン・ケモカイン、成長因子、フリーラジカルなどもその歯車のなかに入る因子と考えられる。

3. 2型糖尿病性腎症の病理組織

腎生検による糖尿病性腎症の組織像では、びまん性病変が最も多く、メサンギウム基質の増生・拡大と糸球体毛細血管壁の肥厚が認められる(図5)。結節性病変は本症に特異性の高い病変である。典型的な結節は、円形で糸球体毛細血管係蹄の中心部に形成(エオジン好性、PAS染色陽性)され、その大きさは様々である(図6)。同部位の細胞は結節の周辺に局在する。進行例では、結節は大型となり糸球体毛細血管を閉塞する。浸出性病変では、糸球体内、ボウマン嚢内ならびに輸出・輸入細動脈壁の硝子様沈着が認められる。糸球体毛細血管あるいは糸球体外小血管内に血漿蛋白、脂質およびムコ蛋白からなる成分の浸出がみられる。これは、エオジン好性、PAS染色陽性、鍍銀染色陰性で、マロリー染色で赤染する。浸出性病変は、比較的少ないが糖尿病の早い時期から認められる。

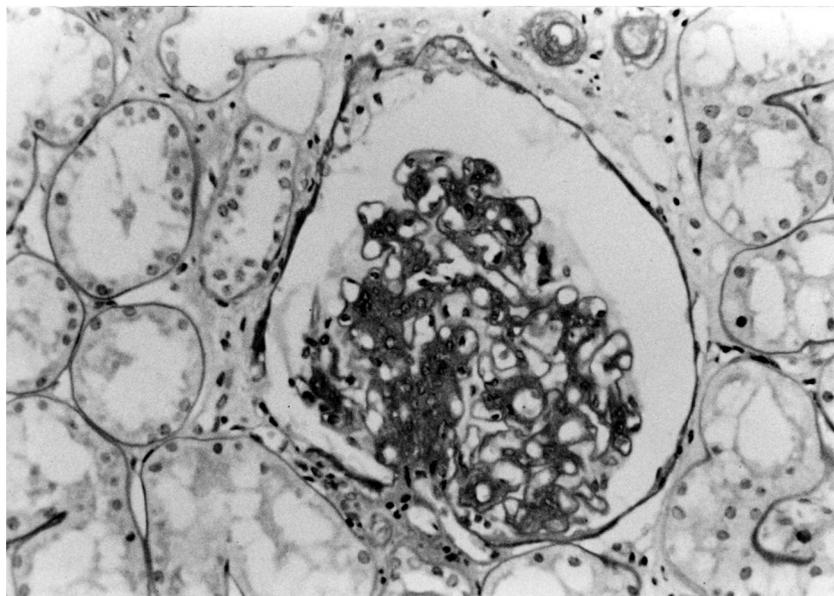


図5 糖尿病性腎症の光顕像(びまん性病変) (PAS染色)

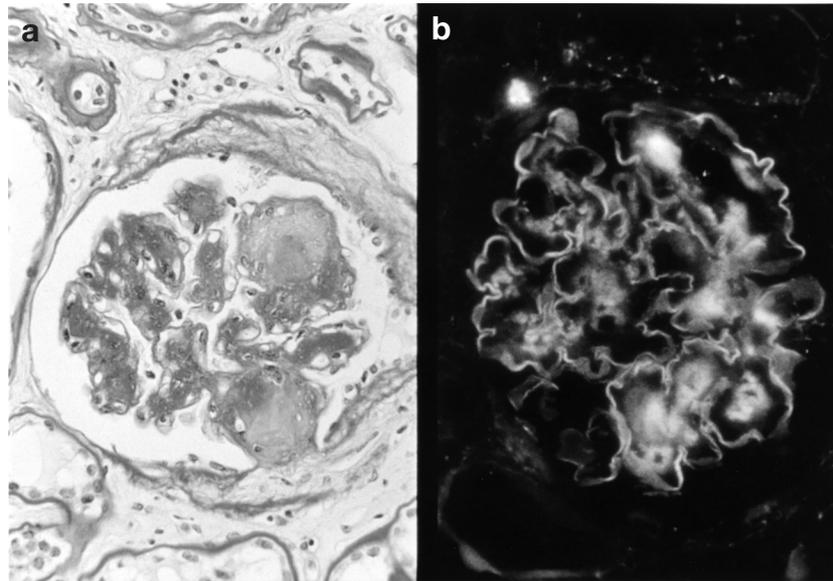


図6 糖尿病性腎症の光顕・免疫組織像

a：結節性病変(PAS染色) b：IgG染色(糸球体毛細血管壁およびメサンギウム領域に認められる。)

4. 2型糖尿病性腎症の治療

現在、2型糖尿病性腎症の治療は、前述した病期分類(表1)に従ってなされている。その基本は、血糖と血圧の厳格なコントロールと蛋白制限食(低蛋白食)である。

1) 血糖コントロール

高血糖状態が長期間持続することは、腎や網膜の血管系のみならず全身の血管や水晶体など、体組織のコラーゲン成分ならびに血中の蛋白・脂質のグリケーションを一層進行させうると考えられる。したがって、AGEs形成を予防する意味からも、病期に従った血糖のコントロールが必要と思われる。UKPDSによれば、HbA1cを1%低下させると腎症を含めた細小血管症の発症がそれぞれ35%減少したと報告されている(Lancet 1998;352:837-53.)。

血糖のコントロールには、適切な食事療法(標準体重と労働の強度によるエネルギーの決定)、運動療法(中年以降の肥満型の糖尿病や2型糖尿病で食事療法と併用する)の継続と薬物療法が重要である。運動療法は、インスリンの関与なしに筋肉内でブドウ糖が利用される結果、血糖値を低下させる効果があるとされている。糖尿病性腎症でGFRの上昇や微量アルブミン尿の増加がみられる第2期(早期腎症期)での運動はある程度許される。しかし、第3期(顕性腎症期)以降の進行期では運動によって腎血流量の低下が起これ、蛋白尿が増悪したりGFRが低下することが多い。また、長時間の激しい運動によって急性腎不全を呈することもあるので十分な注意が必要である。したがって、この時期には強度の運動や等尺性の運動(筋肉が伸び縮みせずに緊張を継続するもの)は禁止すべきである。運動療法に関しては、「腎疾患の生活指導・食事療法ガイドライン(日本腎臓学会編、東京医学社、1998年)」を参照いただきたい。2型糖尿病の薬物療法については、インスリン抵抗性を改善するものとして、メトホルミン(ビグアナイド薬)やピログリダゾンが、インスリン分泌の改善薬と

して α グルコシダーゼ阻害薬、インスリン、スホニル尿素薬(SU薬)が用いられている。最近、これまで乳酸アシドーシスを惹起するとの懸念から使用を敬遠されていたビグアナイド薬とスホニル尿素薬との併用投与が有効であるとして見直されている。

2) 血圧コントロール

血圧に関しては、ACE阻害薬の腎保護作用(尿蛋白減少効果)が知られているが、ACE阻害薬とカルシウム拮抗薬やAT1受容体拮抗薬との併用がさらに効果的であるとする報告も相次いでいる。高血圧(systemic hypertension)の持続は、本症の進展に深く関わっているため、種々の降圧薬を用いて十分に血圧を低下させるべきであるとされている。一般には血圧130/85mmHg以下が、尿蛋白1.0g/日以上の症例では125/75mmHg以下が推奨されている。降圧はゆっくりと行うことが大切であり、特に高齢者では注意を要する。

最近、ロサルタンとイルベサルタンを用いた多施設共同研究の成果が報告されている(New Engl J Med 2001;345:861-9, 2001;345:851-60, 2001;345:870-8)。また、糖尿病性腎症では体内へのNa貯留傾向が強く、尿毒素の体内への蓄積がそれほど著しくなくても下肢の浮腫や腹水・胸水(腔水症)が高度にみられることが多く、早期から食塩制限食や利尿薬による浮腫に対する管理が必要である。また、UKPDSによれば、収縮期血圧を10mmHg低下させると腎症を含めた細小血管症の発症が18%減少したと報告されている(BMJ 1998;317:703-13.)。

これらの成績は、血糖と血圧のコントロールが2型糖尿病性腎症の併発を抑制しうることを裏付けている。

3) 低蛋白食

食事療法については、第1期(腎症前期)での糖尿病食から糖尿病性腎症食への転換が重要であり、医師・看護師・栄養士間の十分な連携のもとに患者・家族を指導していくことが重要である。現在、わが国で本症における低蛋白食の有用性についてのエビデンスを得るための多施設共同研究(代表:吉川隆一滋賀医科大学学長)が実施されており、その結果が期待されている。

4) その他

一方、血糖や血圧のコントロールがほぼ同程度であるにも関わらず、腎症が進展・増悪する症例としない症例があり、遺伝因子を含む血糖や血圧以外の因子の解明とその治療の確立が必要である。今後、2型糖尿病性腎症に対する遺伝子治療も期待されている。

おわりに

2型糖尿病性腎症の基礎と臨床について簡潔にまとめてみた。各分野については、優れた原著や解説書が数多く発刊されているので参照されたい。

Primers of Nephrologyでの講演内容をこのような形で概説する機会をお与え下さった第30回日本腎臓学会東部学術大会会長 川口良人教授に深謝いたします。