

糖尿病性腎症による持続性蛋白尿患者 の予後左右因子に対する臨床的解析

新潟大学医学部第1内科学教室（主任：柴田 昭教授）

笠原 紳

Clinical Analysis of Prognostic Factors
in Diabetic Patients with Persistent
Proteinuria

Shin KASAHARA

*First Department of Internal Medicine
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)*

To evaluate prognostic factors in diabetic patients with advanced nephropathy, the degree of urinary protein, mean BP, Hb-A1c, serum Ca²⁺-IP, hemoglobin levels and mean age were analysed in 18 diabetic patients with persistent proteinuria. These patients included out-patients of the 1st Department of Internal Medicine, Niigata University Hospital from 1982 to 1988. The patients were divided into two groups: One group (Group A) included 8 patients with under 2 mg/dl of serum creatinine levels during treatment and the other group (Group B) included 7 patients whose serum creatinine levels increased over 2 mg/dl during treatment. The degree of urinary protein and mean BP were significantly lower in Group A. Mean age was significantly older in Group A. These findings suggest that the degree of urinary protein, mean BP and age may be related to the exacerbation of diabetic nephropathy in patients with serum creatinine levels between 1.2 and 2 mg/dl. After determining the plot of 1/Cr in 10 patients with over 2 mg/dl of serum creatinine, these patients were further divided into two groups: rapid progression group (Group C N: 7) and slow progression group (Group D N: 3). The degree of urinary protein and mean BP were significantly lower in group D as compared with that in group C. Hb-A1c in group D was significantly higher than that in group C. The findings led us to consider that the degree of urinary protein and mean BP may play an important role in an increase

Reprint request to: Shin KASAHARA,
Department of internal medicine,
Niigata Minami Hospital,
1-7-1 Meikeshinmei, Niigata,
950, JAPAN.

別刷請求先：〒950 新潟市女池神明1-7-1
新潟南病院内科 笠原 紳

of serum creatinine levels and that blood sugar control is not related to the exacerbation of diabetic nephropathy in patients with over 2 mg/dl of serum creatinine levels.

Key words: diabetic nephropathy, urinary protein, mean blood pressure

糖尿病性腎症, 尿蛋白, 平均血圧

緒 言

糖尿病性腎症は尿中アルブミンの排泄量により normoalbuminuria, microalbuminuria, macroalbuminuria に分けられる¹⁾²⁾. さらに macroalbuminuria は血清クレアチニンが正常と異常に分かれる. 治療法よりみると, macroalbuminuria の時期になると血糖コントロールの意義が少ない事が報告され¹⁾²⁾, 近年では血圧の調整¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾, 低蛋白療法³⁾⁴⁾, が導入されている. しかし, macroalbuminuria で血清クレアチニンが上昇する時期になると前述の治療を併用しても腎機能の悪化を阻止する事は困難である⁷⁾. このため臨床的に腎機能の悪化に関する因子を明らかにし, それを取り除く事は临床上重要であると考えられる.

糖尿病性腎症の予後を左右する因子として血糖値, 血圧, 食事中蛋白量, 血清カルシウム及びリン, 尿中アルブミン排泄量, 成長ホルモン, 血色素量等¹⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾ が報告されている.

今回これらの因子を中心に糖尿病患者における持続性蛋白尿患者の臨床的解析により糖尿病性腎症の予後を左右する因子について検討したので報告する.

対 象

1982年から1988年の間の新潟大学病院第1内科外来通院患者の中で Albustix 持続陽性で血清クレアチニン値(以下 Cr)が 1.2 mg/dl 以上となり1年以上経過観察しえた症例を対象とした. インスリン依存型糖尿病1例, インスリン非依存型糖尿病17例の計18例(男性14例, 女性4例, 平均年齢55才:35才~73才)である. 合併症は高血圧, 網膜症が18例全例に認められた. 網膜症の程度は単純型1例, 前増殖型3例, 増殖型14例であった. 神経症は末梢神経障害17例, 自律神経障害16例に認められた. 尚, 血圧は安静臥位で測定し, 網膜症の程度は新潟大学病院眼科医が判定した. 神経症の有無は表在知覚障害の有無, 深部腱反射の有無, 神経伝導速度により末梢神経障害を判定し, 安静時心拍数, Schellong test, 深呼吸時の心電図 R-R interval の変動係数により自律神経障害を判定した.

分 析 方 法

(1) 外来時随時尿における尿蛋白量(以下 UP: mg/dl)
(2) 平均血圧(以下 mBP: mmHg) (3) Hb-A1c(%) (4) 血清カルシウム値(以下 Ca: mg/dl) (5) 血清リン値(以下 IP: mg/dl) (6) 血色素量(以下 Hb: g/dl) について各症例ごとに観察期間内の平均値を求め, これらを予後左右因子として解析した. 腎症の時期により次の3点について解析した. (a) Cr 1.2 mg/dl から 2.0 mg/dl までの期間を左右する因子 (b) Cr 2.0 mg/dl を越えた例の腎機能の悪化を左右する因子 (c) 血液透析(以下 HD)までの期間. また年齢についても検討した. 各因子の有意差検定は student t 検定でおこなった. (a) では Cr が 2.0 mg/dl を越えた群と Cr が 1.2 mg/dl から 2.0 mg/dl の間で維持し得た群の2群に分け, Cr が 1.2 mg/dl から 2.0 mg/dl の期間で各因子に付き比較検討した. (b) では Cr が 2.0 mg/dl を越えてからの期間で昭和56年東京女子医大井らの成績¹⁷⁾と比較し, 同様な経過の群(以下不良群: Poor)とそれらより経過の緩やかな群(以下良好群: Good)に分け, 各因子を比較検討した. (c) では昭和56年東京女子医大井らの成績¹⁷⁾と比較検討した.

結 果

(a) 経過観察中 Cr が 2.0 mg/dl を越えた群(A群)と Cr が 2.0 mg/dl 以内にとどまった群(B群)の各パラメーターを表1に示す. A群では尿蛋白量は 581±321 mg/dl と B群の尿蛋白量(202±147 mg/dl)に比し有意に高値であった. 平均血圧は A群(111±12 mmHg)が B群(99±5 mmHg)に比し有意に高かった. 血糖コントロールの指標である Hb-A1c, 血清 Ca, IP, 貧血の程度には両群で有意差はなかった. 平均年齢は A群(53.8才)が B群(62.5才)に比し若かった. 平均観察期間は A群(19カ月)が B群(41カ月)に比し短期間であった.

(b) Cr が 2.0 mg/dl を越えてからの検討では, 東京女子医大の昭和56年の成績(表2)と比較し 1/Cr が緩やかな例は3例(Good群)であり, 1/Cr がほぼ東

表 1 血清クレアチニン値が 1.2 mg/dl から 2.0 mg/dl までの臨床的分析。(血清クレアチニン値が 1.2 mg/dl から 2.0 mg/dl を越えた例と血清クレアチニン値が 1.2 mg/dl から 2.0 mg/dl の間にとどまった例の臨床的分析)

| | Cre 2.0 \leq となった群 (n=7) | Cre 2.0 $>$ の群 (n=8) | t |
|----------------|-------------------------------|-------------------------|--------|
| UP (mg/dl) | 581 \pm 321 | 202 \pm 147 | p<0.02 |
| mBP (mmHg) | 111 \pm 12 | 99 \pm 5 | p<0.02 |
| Hb-A1c (%) | 7.7 \pm 1.4 | 6.6 \pm 1.7 | p>0.1 |
| Ca (mg/dl) | 9.4 \pm 0.3 | 9.2 \pm 0.3 | p>0.1 |
| IP (mg/dl) | 3.7 \pm 0.3 | 3.6 \pm 0.4 | p>0.1 |
| Hb (g/dl) | 11.8 \pm 2.0 | 11.9 \pm 1.3 | p>0.1 |
| Age (mean) | 53.8 | 62.5 | p<0.02 |
| 観察期間 (mean) | 19M | 41M | |

(m \pm SD)

UP: 尿蛋白量, mBP: 平均血圧, Ca: 血清カルシウム値, IP: 血清無機磷値, Hb: 血色素量, Age: 平均年齢

表 2 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dl を越えてから透析導入まで (1/Cr のプロットによる経過). 昭和56年 東京女子医大 大井ら. 文献(17)より引用.

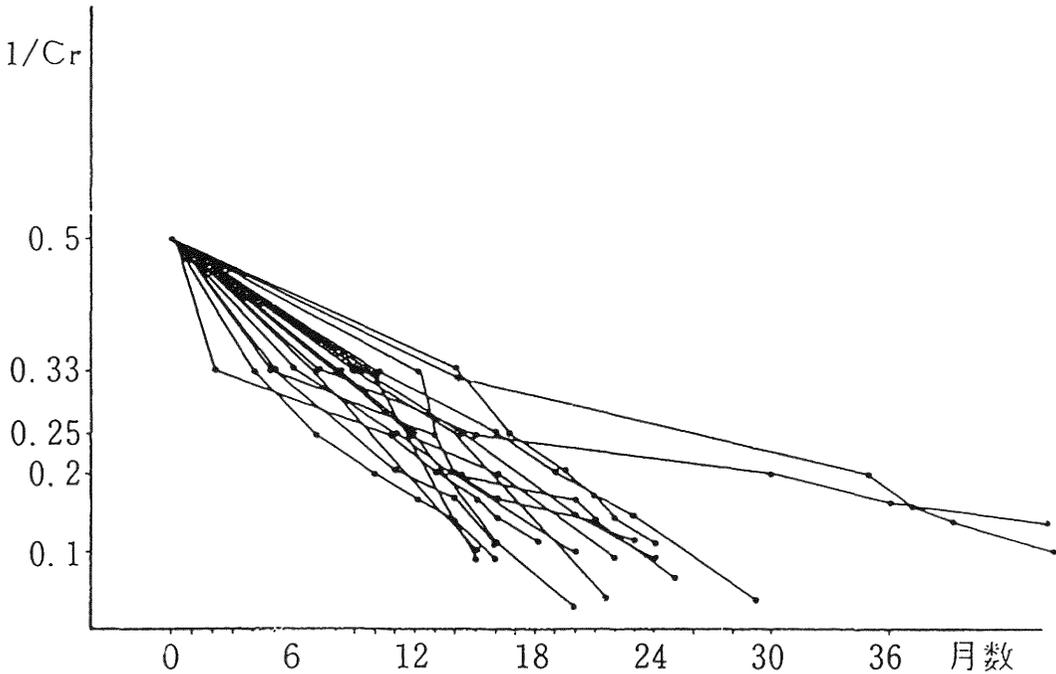


表 3 当科における血清クレアチニン値が 2.0 mg/dl を越えてからの経過 (1/Cr のプロットによる経過). スクリーントーンで示した範囲は表 2の範囲を示す. ↑印の3例が経過良好群.

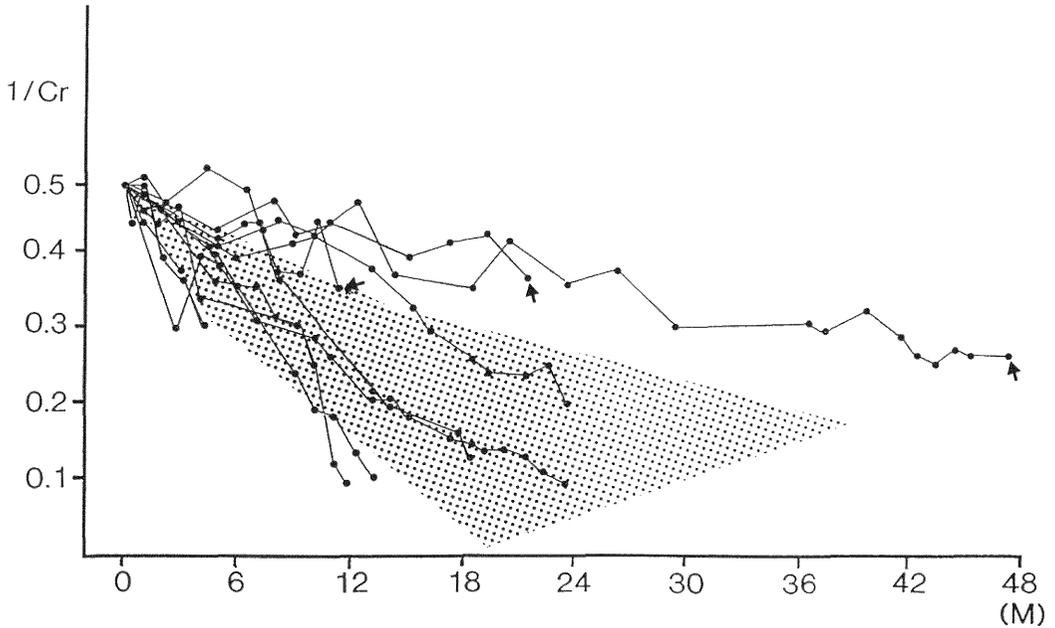


表 4 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dl を越えてからの臨床的分析. (表 3で↑印の3例を Good 群, スクリーントーンの内の7例を Poor 群とした).

| | Poor (n = 7) | Good (n = 3) | t |
|----------------|-----------------|-----------------|--------|
| UP (mg/dl) | 670±248 | 321±60 | p<0.05 |
| mBP (mmHg) | 110±9 | 103±1 | p>0.1 |
| Hb-A1c (%) | 5.8±0.5 | 7.0±1.0 | p<0.05 |
| Ca (mg/dl) | 9.1±0.6 | 8.9±0.4 | p>0.1 |
| IP (mg/dl) | 4.3±0.3 | 4.0±0.1 | p>0.1 |
| Hb (g/dl) | 10.2±1.5 | 11.3±1.7 | p>0.1 |
| Age (mean) | 50.0 | 51.0 | p>0.1 |
| 観察期間 (mean) | 14M | 25M | |

(m±SD)

UP: 尿蛋白量, mBP: 平均血圧, Ca: 血清カルシウム値, IP: 血清無機磷値, Hb: 血色素量, Age: 平均年齢

京女子医大の成績と同じである症例は7例 (Poor 群) であった (表 3)。両群の各パラメーターを表 4 に示す。Good 群の尿蛋白量 (321 ± 60 mg/dl) は Poor 群の尿蛋白量 (670 ± 248 mg/dl) に比し有意に低値であった。Hb-A1c は Good 群 (7.0 ± 1.0 %) よりも Poor 群 (5.8 ± 0.5 %) で有意に低値であった。平均血圧, 血清 Ca, IP, 血色素量, 平均年齢に有意差はなく, 平均観察期間は Poor 群で透析に入る為か短かった。

(c) 表 2 の東京女子医大の成績では 1/Cr のプロットより Cr 2.0 mg/dl より約 2.5 年で透析となっていた。当科例においては, 観察年数別症例数は 2 年以下 2 例 (透析 1 例), 3 から 4 年 12 例 (透析 3 例), 5 年以上 4 例 (透析例なし) で 18 例の平均観察年数は 3.8 年 (透析 (-) 例で 4.0 年, 透析 (+) 例で 3.5 年) であった。観察期間中 Cr 2.0 mg/dl 以下を維持した例は 18 例中 8 例で平均観察年数 4.5 年であった。観察期間中 Cr 2.0 mg/dl 以上となった例は 18 例中 10 例で, その 10 例中 4 例が血液透析となり, 1 例が持続腹膜透析, 1 例が肝細胞癌で死亡した。当科例における経過は昭和 56 年東京女子医大の成績と比較してみて透析導入までの期間は延長しているとおもわれた。

考 察

Cr 2.0 mg/dl 以下にとどまった A 群に対して Cr 2.0 mg/dl 以上となった B 群の間では尿蛋白量, 平均血圧に有意差を認め, 他の検索したマーカーである血清 Ca, IP, 血色素量, Hb-A1c の間には有意差を認めなかった。この事は尿蛋白陽性の患者をみた場合, 尿蛋白量が多い方が予後不良である事を示唆する。もう一つの有意差を認めた血圧においては, 血圧のコントロールが糖尿病性腎症を持つ患者の予後を改善する事が知られている。またその時の血圧のコントロールの程度は血圧の正常化を目指すべきとされている¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。A 群の平均血圧は 111 mmHg と血圧の正常化に至っていないのに対し B 群の平均血圧は 99 mmHg とほぼ正常化している。この事は A 群の血圧をさらに厳しくコントロールすれば予後を改善しうる可能性がある事を示唆するように思われる。尿蛋白量, 平均血圧の 2 つのマーカーに比し, 血糖のコントロールの指標である Hb-A1c が両者間ではっきりした差を認めなかった事は持続性蛋白尿を認めた症例では血糖コントロールの意義は少ないとする Viverdi らの報告¹⁹⁾と一致している。さらに A 群と B 群の間には年齢に有意差を認めた。この事は若年である事が一つの悪化要因となる事を示唆する為, 尿蛋白量が多く血圧の

コントロールが不十分な糖尿病性腎症を持つ若年患者はより厳しい管理下におくべきと考える。

Cr 2.0 mg/dl を越えた後では, 約 10 年前の東京女子医大の成績と比較し 1/Cr の slope が緩やかな症例が 10 例中 3 例存在した。この 3 例の Good 群は尿蛋白量が 7 例の Poor 群に比し低値であり, Hb-A1c はむしろ高値であった。この事は Cr 2.0 mg/dl 以下にとどまった例同様, 尿蛋白量が多く Cr 2.0 mg/dl 以上となった糖尿病性腎症は透析療法に直線的に入っていく事を意味し, 尿蛋白量を減少させる治療の発見が重要である事を示唆する。Hb-A1c はむしろ Good 群で高く Poor 群で低かった事はこの時期の血糖コントロールが腎症の予後を変えるものでない事を示唆する。この点は従来の報告と同じ結果であった。血圧に関しては今回の検討では有意差はなかったものの Poor 群: 110 ± 9 mmHg, Good 群: 103 ± 1 mmHg と Good 群の方が低い傾向にあり, 前述のごとくこの時期においても血圧管理は予後決定の重要な因子である可能性が示唆された。

透析導入の時期をできるだけ遅らせる必要がある事は当然の事であるが, 特に糖尿病性腎症による腎不全で透析となった場合, 非糖尿病患者に比し透析導入後の生存率が特に 2 年以後で著明に悪いという点にある²⁰⁾。当科例では昭和 58 年当時より今回の検討では透析導入までの期間はやや延長しているように思われるが, これは前述のごとく血圧の管理の重要性が言われており臨床面で血圧の管理をできるだけ行った結果と思われる。さらに低蛋白食事療法などの新しい治療法の導入を含め今後さらに検討が必要と思われた。

結 論

本研究によって Albustix 陽性の糖尿病性腎症をみた場合, 年齢が若く, 血圧が正常化しない尿蛋白量が多い症例は予後が厳しい事が明らかとなった。また血糖コントロールはあまり重要な意義をもたず, 貧血の程度, 血清 Ca, IP 値も予後を左右する因子とは思われなかった。この事より尿蛋白量を減らす試みと血圧の正常化をめざす治療が持続性蛋白尿を持つ糖尿病患者に対して重要であると考えられた。

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました新潟大学第一内科学教室柴田 昭教授, 伊藤正毅助教授に厚く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) **Mogensen, C.E.**: Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy, *Kidney international*, **31**: 673~689, 1987.
- 2) **Alberti, K.G.M.M. and Krall, L.P.** editors.: THE DIABETES ANNUAL, **4**: 411~448, 1988.
- 3) **Evanoff, G., Thompson, C., Brown, J. and Weinman, E.**: Prolonged dietary protein restriction in diabetic nephropathy, *Arch. Inter. Med.*, **149**: 1129~1133, 1989.
- 4) **Bending, J.J., Dodds, R.A., Keen, H. and Viberti, G.C.**: Renal response to restricted protein intake in diabetic nephropathy, *Diabetes*, **37**: 1641~1646, 1988.
- 5) **Parving, H.H., Andersen, A.R., Smidt, U.M., Hommel, E., Mathiesen, E. and Svendsen, P.A.**: Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy, *Br. Med. J.*, **294**: 1443~1447, 1987.
- 6) **Parving, H.H., Andersen, A.R., Smidt, U.M., Christiansen, J.S., Oxenboll, B. and Svendsen, P.A.**: Diabetic nephropathy and arterial hypertension, *Diabetes*, **32**: 83~87, 1983.
- 7) **Nyberg, G., Blohmé, G. and Nordé, G.**: Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy, *Diabetologia*, **30**: 82~86, 1987.
- 8) **Ditzel, J.**: Impaired oxygen release caused by alterations of the metabolism in the erythrocytes in diabetes, *Lancet*, **1**: 721~723, 1972.
- 9) **Brenner, B.M., Meyer, T.W. and Hoptetter, T.H.**: Dietary protein and the progressive nature of kidney disease, *N. Engl. J. Med.*, **307**: 652, 1982.
- 10) **Malone, J.I., Lowitt, S., Duncan, J.A. and Shah, S.**: Hematuria and hypercalciuria in children with diabetes mellitus, *Pediatrics*, **79**: 756~759, 1987.
- 11) **Barsotti, G., Giannoni, A., Morelli, E., Lazzeri, M., Vlamis, I., Baldi, R. and Giovannetti, S.**: The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet, *Clinical Nephrology*, **21**: 54~59, 1984.
- 12) **Rabin, D., Bloomgarden, Z., Feman, S. and Davis, T.**: Nephropathy, neuropathy, and retinopathy in a patient with postpancreatectomy diabetes and growth hormone deficiency, *Diabetes*, **28**: 412, 1979.
- 13) **Merimee, T.J., Fineberg, S.E. and Hollander, W.**: Vascular disease in the chronic HGH-deficient state, *Diabetes*, **22**: 813~819, 1973.
- 14) **Mogensen, C.E.**: Management of diabetic renal involvement and disease, *Lancet*, **1**: 867~869, 1988.
- 15) **Viberti, G.C., Pickup, J.C., Phil, D., Jarrett, R.J. and Keen, H.**: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and β_2 microglobulin in insulin-dependent diabetes, *New Engl. J. Med.*, **300**: 638~641, 1979.
- 16) **Parving, H.H., Andersen, A.R., Smidt, U.M. and Svendsen, P.A.**: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy, *Lancet*, **1**: 1175~1178, 1983.
- 17) 水野美淳監修: 糖尿病性腎症および網膜症: 85~87, 1981.
- 18) **Jone, R.H., Hayakawa, H., Mackay, J.D., Parsons, V. and Watkins, P.J.**: Progression of diabetic nephropathy, *Lancet*, **1**: 1105~1106, 1979.
- 19) **Viberti, G.C., Bilous, R.W., Mackintosh, D., Bending, J.J. and Keen, H.**: Long term correction of hyperglycemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetes, *Br. Med. J.*, **256**: 598~602, 1983.
- 20) 小坂樹徳, 赤沼安夫編: 糖尿病学: 270~298, 1990.
(平成4年7月30日受付)