
 原 著

ネフローゼ症候群を合併した糖尿病性腎症の臨床経過と予後

奈良県立医科大学第1内科学教室

 金内雅夫, 川野貴弘, 辻本伸宏
 藤本隆, 椎木英夫, 土肥和紘

 CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS OF PATIENTS WITH DIABETIC
 NEPHROPATHY AND NEPHROTIC SYNDROME

 MASAO KANAUCHI, TAKAHIRO KAWANO, NOBUHIRO TSUJIMOTO,
 TAKASHI FUJIMOTO, HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received October 26, 1998

Abstract: The aim of this study was to assess the clinical course and prognosis of diabetic nephropathy as confirmed by renal biopsy associated with nephrotic syndrome in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). We conducted a retrospective study of 20 patients with NIDDM and nephrotic syndrome who had undergone renal biopsy between 1982 and 1997, and who were observed for at least 6 months until maintenance hemodialysis was started, or until death intervened. The mean duration of follow-up was 30 (range 9-72) months. At the initial renal biopsy, nearly all the patients exhibited advanced, diffuse glomerular lesions with various stages of nodular and vascular lesions. Eight patients required maintenance hemodialysis between 11 and 57 months (mean 36 months) after the renal biopsy; 3 patients died before hemodialysis was initiated; 3 patients were admitted for treatment of congestive heart failure; 2 patients were lost to follow-up, and 4 patients were alive with stable renal function. The prognosis of NIDDM and nephrotic syndrome is poor, as 11 (55%) of our 20 patients required maintenance hemodialysis or died within a mean period of 3 years after the initial renal biopsy. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 1~5, 1999)

Key words: diabetic nephropathy, prognosis, renal biopsy

はじめに

糖尿病性腎症では、ネフローゼ症候群を経過して末期腎不全にまで進行することが多く、その大半がネフローゼ症候群の発症時点から3年以内に維持透析療法に移行するといわれている¹⁻⁴⁾。つまり、ネフローゼ症候群の存在は糖尿病性腎症の予後に対して重要な因子であると考えられる。しかし、糖尿病性腎症でのネフローゼ症候群

に焦点を当てた研究は少ないのが実情であり⁵⁻⁸⁾、腎組織所見と予後との関連についての知見もきわめて少ない⁹⁻¹²⁾。すでに著者ら¹³⁾は、ネフローゼ期に腎生検を施行し得た糖尿病患者を対象として、その臨床病理学的特徴について横断的検討を加えた。そこで今回の研究は、ネフローゼ症候群を発症した時期での腎組織病変が明らかにされているインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)症例の臨床経過を追跡し、その予後を調査した。

対 象 と 方 法

1. 対象

1982年から1997年の間に奈良県立医科大学第1内科で腎生検が施行されたNIDDM患者のなかで1日3.5g以上の尿蛋白排泄量と血清総蛋白濃度6.0g/dl以下の低蛋白血症(または血清アルブミン濃度3.0g/dl以下の低アルブミン血症)の両条件を満たした26例の中から、原発性糸球体腎炎の合併例と判断された症例を除外し、かつ腎生検後6ヵ月以上の経過を追跡し得た20例を抽出した。なお、今回の検討では、高脂血症(血清総コレステロール濃度250mg/dl以上)、および浮腫の有無についてはネフローゼ症候群の選択条件として問わないことにした。

2. 腎生検時の臨床像と臨床検査成績

臨床像：性別、年齢、糖尿病の推定罹病期間、浮腫の有無(局所性浮腫と胸腹水などの腔水症を伴う全身性浮腫に区分)、高血圧の有無、糖尿病性網膜症の合併頻度、および糖尿病の治療法と降圧薬の種類について調査した。

臨床検査成績：1日尿蛋白排泄量、血清総蛋白濃度、血清アルブミン濃度、血清総コレステロール濃度、血清クレアチニン(Scr)値、クレアチニンクリアランス(Ccr)値、およびHbA1c値を調査した。

3. 腎生検所見

糸球体びまん性病変：Gellman, et al.¹⁴⁾の基準により、D0~DIV度の5段階に分類した。

糸球体結節性病変：Gellman, et al.¹⁴⁾の基準により、N0~NIV度の5段階に分類した。

血管病変：Takazakura, et al.¹⁰⁾の基準により、V0~VIII度の4段階に分類した。

4. 予後調査

腎生検施行時および追跡期間中のネフローゼ症状の有無、併発症、透析導入前の死亡(死因)、および透析導入の有無と時期を調査した。腎機能は、症例毎に任意の間隔でのScrの推移を追跡した。なお、追跡期間は9~72(平均30)ヵ月であり、1998年3月の時点での最終状況を調査した。

成 績

1. 腎生検時の臨床像と臨床検査成績

臨床像：性別は、男性14例、女性6例であった。腎生検時の年齢は45~74(平均60.0)歳であり、腎生検時の糖尿病推定罹病期間は5~34(平均13.6)年であった。浮腫は全例に認められ、その内訳は局所性浮腫が70%、胸腹水などの腔水症を伴う全身性浮腫が30%であった。高血

圧は60%、糖尿病性網膜症は100%の症例に合併していた。糖尿病の治療法については、食事療法単独例が4例、経口血糖降下薬療法が7例、インスリン療法が9例であった(Table 1)。

臨床検査成績：1日尿蛋白排泄量は平均5.57g、血清総蛋白濃度が平均5.44g/dl、血清アルブミン濃度は平均2.98g/dl、血清総コレステロール濃度は平均245mg/dl、Scr値は平均1.27mg/dl、Ccr値は平均45ml/分、HbA1c値は平均8.4%であった(Table 1)。

2. 腎生検所見

腎生検は、全例が浮腫の発症から6ヵ月以内に施行された。糸球体びまん性病変では、DI度以下の症例がなく、DII度が1例(5%)、DIII度が10例(50%)、DIV度が9例(45%)であった。糸球体結節性病変では、2例(10%)がN0度であったが、残る18例(90%)はNI度からNIV度の種々の病変を呈していた。血管病変では、V0度の症例がなく、VI度が2例(10%)、VII度が7例(35%)、VIII度が11例(55%)を占めた(Fig. 1)。

3. 臨床経過と予後

腎生検施行時には20例の全例がネフローゼ症候群を呈していたが、追跡期間中に12例(60%)が非ネフロー

Table 1. Clinical background and laboratory data in 20 patients

Clinical background		
Patients (n)	20	
Sex (M/F)	14/6	
Age (years)	60.0±8.6	(45-74)
Duration of diabetes (years)	13.6±6.8	(5-34)
Edema		
Local edema (%)	70	
Anasarca (%)	30	
Hypertension (%)	60	
Retinopathy (%)	100	
Treatment (n)		
Diet alone	4	
Sulfonylurea	6	
α-glucosidase inhibitor	1	
Insulin	9	
Laboratory data		
Urinary protein (g/day)	5.57±2.49	(3.5-11.3)
Total protein (g/dl)	5.44±0.64	(4.1-6.8)
Serum albumin (g/dl)	2.98±0.52	(1.9-4.7)
Total cholesterol (mg/dl)	245±68	(118-379)
Serum creatinine (mg/dl)	1.27±0.71	(0.6-3.0)
Creatinine clearance (ml/min)	45±23	(13-84)
HbA1c (%)	8.4±2.9	(4.7-13.3)

Data are number or mean±SD (range).

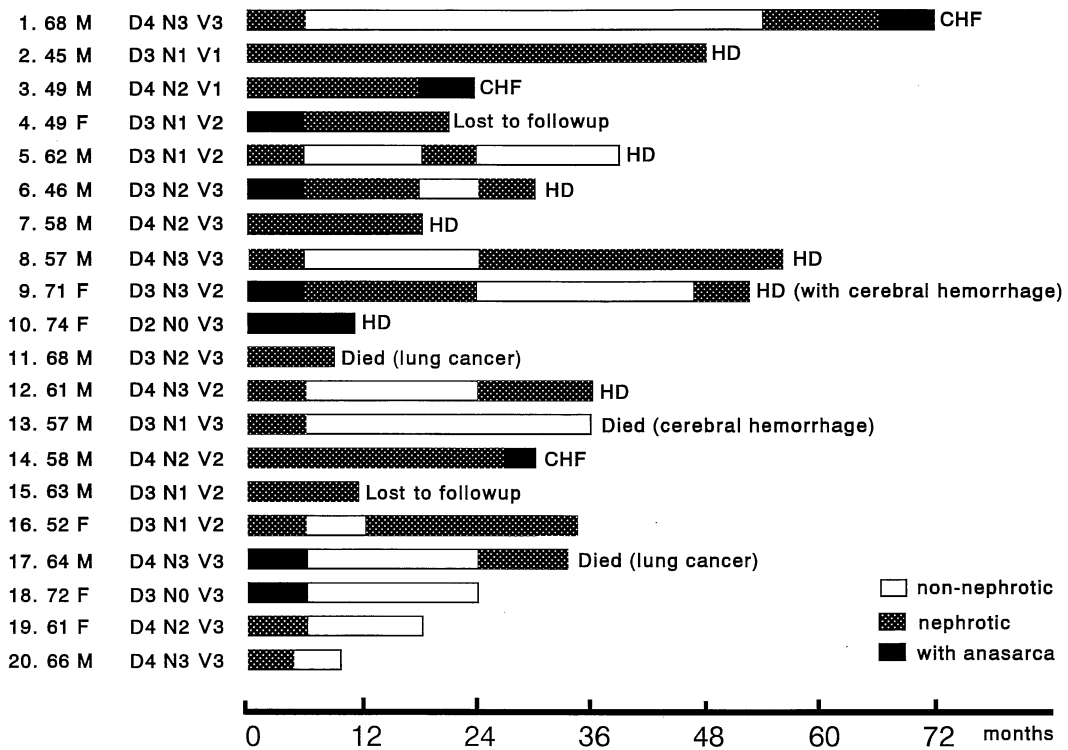


Fig. 1. Clinical course and outcome in 20 patients with NIDDM and nephrotic syndrome following the initial renal biopsy. CHF, congestive heart failure; HD, hemodialysis.

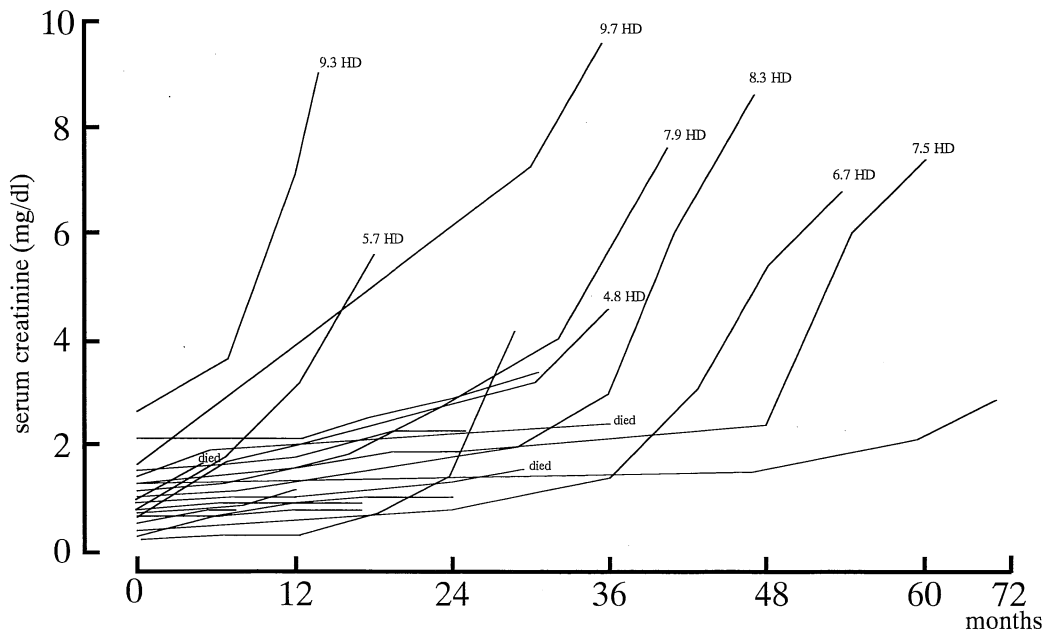


Fig. 2. Time course of serum creatinine level in 20 patients with NIDDM and nephrotic syndrome.

ゼ域の蛋白尿に軽減した。ただし、この12例中8例は、その後再びネフローゼ期になっている。追跡中断の2例(症例4と15)を除く18例の予後の内訳は、維持透析療法への導入が8例、透析導入前の他疾患での死亡が3例(肺癌2例、脳出血1例)、鬱血性心不全の発症時点で追跡中断(他院へ入院)が3例、未透析での通院中が4例であった。なお、1例(症例9)は、脳出血発症と同時期に維持透析療法へ導入された(Fig. 1)。

全症例でのScr値の推移をFig. 2に示した。維持透析へ導入された8例に限ると、腎生検時から透析導入時までの期間は11~57(平均36)カ月、透析導入時のScr値は4.8~9.7(平均7.5)mg/dlであった。

考 察

1. ネフローゼ期の臨床像と臨床検査成績

NIDDM患者では、糖尿病の発症時期が不明で罹病期間を正確に把握し得ないこともあるので、ときに数年の経過でネフローゼ期に至る症例も経験されるが、概ね13~15年の罹病期間がネフローゼ症候群の発症に必要といわれている¹⁵⁾。今回の検討では、腎生検時の平均罹病期間が13.6年であり、定説と矛盾するところはなかった。ただし、今回の対象は腎生検を施行し得た症例に限定されているため、ネフローゼ期の糖尿病性腎症のなかでも腎機能障害の比較的軽いものが研究対象として選別された可能性は否めない。このことは、今回の腎機能検査成績にも反映しており、高橋ら¹⁶⁾の報告によると糖尿病性腎症ネフローゼ期でのScr値とCcr値はそれぞれ平均2.6mg/dlと平均29ml/分であったが、われわれの症例では平均1.27mg/dlと平均45ml/分であった。換言すると、今回の観察開始時の成績はネフローゼ症候群の発症直後で腎機能障害が進行していない時期をみているといってもよい。

2. ネフローゼ期の腎組織像

糖尿病性腎症ネフローゼ期の腎組織像について、詳細な検討は極めて少ない。中本ら¹⁵⁾は、1日3.5g以上の蛋白尿が検出されるのはDIII~IV度の症例に限られ、ほとんどが結節性病変を伴うと述べている。しかし、一部にはびまん性病変のみで結節性病変を示さない症例が存在することも事実であり、したがってネフローゼ症候群の出現に結節性病変が不可欠ということにはならない。今回の検討でも、20例中19例までが高度(DIII~IV度)の糸球体びまん性病変を呈していたが、結節性病変のない症例も全体の10%に認められた。さらに、今回の研究では血管病変についても検討したが、中等度~高度の血管病変が高頻度に認められた。今回の対象に高血圧合併

例が多いことも、腎生検での血管病変が高度であったことの背景になっているのかもしれない。

3. ネフローゼ合併例の臨床経過と予後

大塚ら¹⁷⁾は、ネフローゼ症候群を経過して維持透析に移行した糖尿病性腎症20例について検討し、ネフローゼ症候群の発症から透析導入までは平均1.2年であったと報告している。また、宇治原¹⁸⁾は、ネフローゼ症候群を呈する12例の累積透析導入率が1年後に39.9%、2年後に78.7%であったと述べている。このように、ネフローゼ発症以後の予後が極めて不良なのは、糖尿病性腎症では浮腫や溢水などの体液過剰に対する管理が極めて困難であるため、しばしば早期の透析導入を余儀なくされる所以である。ただし、これらの研究での追跡開始時の腎機能は、前者でCcr値が平均28ml/分、後方でScr値が平均2.3mg/dlとされているので、われわれの選択した対象よりも腎機能障害が進行した時点からの予後をみたことになろう。一方、腎組織病変と予後との関連について検討したものは少ない。Takazakura, et al.¹⁰⁾は、腎生検が施行された糖尿病患者23例について予後を調査しているが、5例(DIII度1例、DIV度4例)が末期腎不全、1例(DII度)が心筋梗塞、1例(D0度)が脳血管障害で死亡したと報告している。しかし、彼らの研究では、ネフローゼ症候群の有無については言及されていない。Hatch, et al.⁹⁾も、腎生検施行の糖尿病患者41例を追跡調査し、糸球体びまん性病変が主体の病型では46%の症例が平均2.9年で、糸球体びまん性病変に結節性病変を併存する病型では82%の症例が平均6カ月で死亡したと報告している。今回の研究は前述のとおり腎生検施行可能な症例に限定されたものであるから腎機能障害の比較的軽微な時点で観察を開始していることになり、その時点から維持透析に導入されるまでの期間が平均36カ月(3.0年)であったことは妥当な結果といえる。

ま と め

ネフローゼ症候群の発症6カ月以内に腎生検が施行され、かつ腎生検後6カ月以上の経過を追跡し得たNIDDM患者20例を9~72(平均30)カ月間追跡し、臨床病理学的特徴と臨床経過および予後について調査した。

1. 臨床経過と予後の内訳は、維持透析療法への導入例が8例、透析導入前の他疾患での死亡が3例、鬱血性心不全の発症時点での追跡中断が3例、その他の追跡中断が2例であり、残る4例が未透析での通院中であった。

2. 糖尿病の発症から腎生検時までの期間は平均13.6年であった。維持透析導入例での腎生検時から維持透析導入までの期間は平均3.0年であった。

3. 腎生検時での Scr 値は平均 1.27 mg/dl であった。維持透析導入例での透析導入時の Scr 値は平均 7.5 mg/dl であった。

4. 腎組織像では、高度の糸球体びまん性病変が大多数の症例にみられ、結節性病変の合併が高頻度で、血管病変も進行していた。

本論文の要旨は第 41 回日本腎臓学会総会(1998 年 5 月, 東京)で発表した。

文 献

- 1) **McCrary, R. F., Pitts, T. O. and Puschett, J. B.** : Diabetic nephropathy; natural course, survivorship and therapy. *Am. J. Nephrol.* **1** : 206-218, 1981.
- 2) **Parving, H. H. and Hommel, E.** : Prognosis in diabetic nephropathy. *Br. Med. J.* **229** : 230-233, 1989.
- 3) **Goldstein, D. A. and Massry, S. G.** : Diabetic nephropathy; clinical course and effect of hemodialysis. *Nephron* **20** : 286-296, 1978.
- 4) **Austin, S. M., Lieberman, J. S., Newton, L. D., mejia, M., Peters, W. A. and Myers, B. D.** : Slope of serial glomerular filtration rate and the progression of diabetic glomerular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **3** : 1358-1370, 1993.
- 5) **Dornan, T. L., Jenkins, S., Cotton, R. E., Tattersall, R. B. and Burden, R. P.** : The nephrotic syndrome at presentation of IDDM. *Diabetic Med.* **5** : 387-390, 1988.
- 6) **Hebert, L. A., Bain, R. P., Verme, D., Cattran, D., Whittier, F. C., Tolchin, N., Rohde, R. D. and Lewis, E. J.** : Remission of nephrotic range proteinuria in type 1 diabetes. *Kidney Int.* **46** : 1688-1693, 1994.
- 7) **Gault, M. H. and Fernandez, D.** : Stable renal function in insulin-dependent diabetes mellitus 10 years after nephrotic range proteinuria. *Nephron* **72** : 86-92, 1996.
- 8) **McGregor, D. and Bailey, R. R.** : Over 11 years of stable renal function after remission of nephrotic-range proteinuria in type 1 diabetics treated with an ACE inhibitors. *Nephron* **76** : 270-275, 1997.
- 9) **Hatch, F. E., Watt, M. F., Kramer, N. C., Parrish, A. E. and Home, J. S.** : Diabetic glomerulosclerosis; a long-term follow-up study based on renal biopsies. *Am. J. Med.* **31** : 216-230, 1961.
- 10) **Takazakura, E., Nakamoto, Y., Hayakawa, H., Kawai, K., Muramoto, S., Yoshida, K., Shimizu, M., Shinoda, A. and Takeuchi, J.** : Onset and progression of diabetic glomerulosclerosis. *Diabetes* **24** : 1-9, 1975.
- 11) **Watkins, P. J., Blainey, J. D., Brewer, D. B., Fitzgerald, M. G., Malins, J. M., O'Sullivan, D. J. and Pinto, J. A.** : The natural history of diabetic renal disease. *Q. J. Med.* **41** : 437-456, 1972.
- 12) **Gall, M. A., Nielsen, F. S., Smidt, U. M. and Parving, H. H.** : The course of kidney function in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* **36** : 1071-1078, 1993.
- 13) **金内雅夫, 川野貴弘, 椎木英夫, 土肥和紘** : ネフローゼ症候群を呈した糖尿病性腎症の臨床病理学的研究. *奈医誌.* **49** : 39-44, 1998.
- 14) **Gellman, D. D., Pirani, C. L., Soothill, J. F., Muehrcke, R. C. and Kark, R. M.** : Diabetic nephropathy; a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine* **38** : 312-367, 1959.
- 15) **中本 安, 保田 正** : 糖尿病性腎症. *腎と透析* **30** : 573-578, 1991.
- 16) **高橋千恵子, 成瀬典子, 馬場園哲也, 新城孝道, 平田幸正** : 透析に至った糖尿病性腎不全患者の透析前 1 年の経過について. *ネフローゼ群と非ネフローゼ群の比較.* *東女医大誌.* **56** : 903-908, 1998.
- 17) **大塚和子, 吉田政彦, 小出 輝** : 糖尿病性腎障害進展におけるネフローゼ症候群の意義. *糖尿病* **31** : 1-6, 1988.
- 18) **宇治原典子** : インスリン非依存型糖尿病における糖尿病性腎症の透析導入に至る進展因子に関する研究. *東女医大誌.* **61** : 988-997, 1991.