

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

糖尿病と妊娠 (2003.08) 3巻1号:44～46.

糖尿病と腎障害

羽田勝計

ワークショップ

糖尿病と腎障害

滋賀医科大学内科学講座

羽田 勝計

【要約】 現在、種々の糖尿病性合併症のなかでも糖尿病性腎症の増加が問題となってきた。すなわち、糖尿病性腎症は、1998年から透析療法導入症例原疾患の第1位を占めるに至り、かつ透析療法導入後の生命予後も5年生存率約50%ときわめて不良である。この現状を打破するためには、糖尿病性腎症の早期診断と病期に応じた適切な治療が重要と考えられている。糖尿病性腎症の早期診断に微量アルブミン尿の検出が重要であることはすでに確立しており、随時尿で30~300mg/gCrを微量アルブミン尿と診断することが一般的である。問題点は、尿蛋白陰性の症例全例に必ずしも定期的に尿アルブミンが測定されていない点にある。糖尿病性腎症の診断には、非糖尿病性糸球体疾患を鑑別する必要があるが、血尿が高度な場合、発症早期にネフローゼ症候群を呈する場合、腎機能が急激に低下する場合には腎生検による鑑別診断が必要である。糖尿病性腎症の治療に関しては、すでに多くの大規模ランダム化比較試験が行われ、血糖コントロール、血圧コントロール、レニン-アンジオテンシン系阻害薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬）の有用性が確立してきた。安全な妊娠・出産、出産後の母体の糖尿病性腎症の予後を考慮すると、妊娠前に腎機能（少なくとも血清クレアチニン値）が正常であること、妊娠前・中・後の全期間を通じ血圧値が良好にコントロールされていることがきわめて重要であると考えられる。

●キーワード：糖尿病性腎症、クレアチニン・クリアランス、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿、血圧コントロール

糖尿病と腎障害

糖尿病性腎症は糖尿病に合併する代表的な腎障害であるが、糖尿病には他の腎障害が併発することもある。その大部分は慢性糸球体腎炎の併発である。1型糖尿病における非糖尿病性糸球体疾患合併の正確な頻度は報告されていないが、10年以上の糖尿病歴のある尿蛋白陽性症例の約2~3%ときわめて低いと考えられている。一方、2型糖尿病ではかなり高頻度で非糖尿病性糸球体疾患が合併すると報告されている（表1）。Olsenらは腎生検を行った自験例とこれまでの報告をまとめ、25%に慢性糸球体腎炎が合併していたと述べている¹⁾。日本からの報告は、7~27%とばらつきがあるが、糖尿病症例で腎生検を行う基準が施設によって異なっていることがばらつきの原因と考えられる。一般的に表1下段に示す所見が認められた場合に、腎生検を考慮することが一般的であると考えられる。妊娠希望の女性でこのような所見が認められた場合は、腎生検で診断を確定し必要な治療を妊娠前に行うことがよいと考えられる。

腎機能障害例における妊娠・出産の基準

慢性腎炎症候群の症例における妊娠・出産の基準は、日本腎臓学会から、糸球体濾過量（クレアチニン・クリアランス：Ccr）により表2のように提唱されている²⁾。一方、糖尿病症例の妊娠・出産に関しては、旧厚生省研究班の答申を「糖尿病性腎症に関する合同委員会」が改定した基準が提出されている³⁾（表3）。両者とも、安全な妊娠・出産を考えるとCcr 71 ml/分以上が望まれる、としており、糖尿病性腎症の場合は顕性腎症前期までと考えられる。

糖尿病性腎症の診断と治療

糖尿病性腎症の早期診断には「微量アルブミン尿」の検出が必須であり、尿アルブミン排泄量を基に表4のように診断している。通常、随時尿（来院時尿）を検体として用いることが多く、尿クレアチニンを同時に測定し、アルブミン・クレアチニン比から診断することが一般的である。尿アルブミン排泄量には日差変動が大きいいため、複数回測定することが重要である。

表 1 糖尿病に合併する腎障害

● 糖尿病性腎症
● 非糖尿病性糸球体疾患
<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病：稀(10年以上の糖尿病歴を有し、蛋白尿陽性例の2~3%、Mauerら) ・2型糖尿病：533例中135例(25.3%、Olsen and Mogensen, 1996)
<ul style="list-style-type: none"> 日本では？
<ul style="list-style-type: none"> 154例中11例(7.1%、Matsumura N, et al, 1994) 128例中20例(15.6%、Suzuki Y, et al, 1994) 109例中29例(26.6%、Suzuki D, et al, 2001)
腎生検の適応
<ul style="list-style-type: none"> ・糖尿病罹病期間が短い症例にネフローゼ症候群を合併した場合 ・肉眼的あるいは高度の持続的顕微鏡的血尿が認められた場合 ・急激に腎機能が低下した場合 ・網膜症・神経障害・高血圧を合併しない症例に大量の蛋白尿が出現した場合
(文献1. を改変)

表 2 慢性腎炎症候群患者の妊娠・出産

病期	Ccr (ml/分)	妊娠・出産
1. 腎機能正常	91以上	差しつかえない
2. 腎機能軽度低下	71~90	差しつかえない
3. 腎機能中等度低下	51~70	原則としてすすめられない
4. 腎機能高度低下	31~50	すすめられない
5. 腎不全期、尿毒症期	30以下	すすめられない

(文献 2 より引用)

表 3 糖尿病性腎症患者の妊娠・出産

病期	妊娠・出産
第1期(腎症前期)	可
第2期(早期腎症)	可
第3期-A(顕性腎症前期)	原則として可 (Ccrが60-70 ml/分の場合は慎重に検討する)
第3期-B(顕性腎症後期)	不可
第4期(腎不全期)	不可
第5期(透析療法)	本人の希望および医療側の出産条件が揃えば可

(文献 3 より引用)

糖尿病性腎症、とくに早期の腎症(顕性腎症前期まで)に対する治療としては、血糖コントロール・血圧コントロール・レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用が重要であり、ランダム化比較試験でも確認された、いわゆるエビデンスに基づく治療と考えられる。治療目標も設定されており、血糖値に関してはHbA_{1c}値6.5%未満、血圧値に関しては130/80mmHg未満を目指して治療を行うことになる。また、糖尿病性腎症

の成因の1つとして重要な「糸球体高血圧」の治療という意味から、降圧薬としてはレニン-アンジオテンシン系阻害薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬)が第一選択薬と考えられている。妊娠中は使用できないが、妊娠前からの治療が重要と考えられる。

表4 糖尿病性腎症の診断

- 微量アルブミン尿
 - 時間尿: 20~200 μ g/分(30~300 mg/日)
 - 随時尿: 30~300 mg/gCr
- 顕性蛋白尿
 - アルブミン尿
 - 時間尿: 200 μ g/分以上(300 mg/日以上)
 - 随時尿: 300 mg/gCr以上
 - 蛋白尿
 - 24時間尿: 500 mg/日以上
 - 随時尿: 試験紙法で持続的に陽性

表5 妊娠は糖尿病性腎症を進行させるか?

・1型糖尿病、顕性腎症、血清クレアチニン値正常(平均0.89 mg/dl)例を対象
 ・Steno Diabetes Centerにおけるobservational follow-up study

	Non-pregnant (n=67)	Pregnant (n=26)
観察期間(年)	16(3-28)	16(10-26)
血圧値(mmHg)	139/85	136/83
尿アルブミン(mg/日)	882(706-1100)	786(474-1303)
HbA1c(%)	9.4	9.4
Ccr低下速度(ml/分/年)	3.2	3.2
血清クレアチニン値倍化	33%	31%
末期腎不全への進行	24%	23%

(文献4を改変)

妊娠・出産は糖尿病性腎症を悪化させるか?

当然のことではあるが、薬剤とは異なりランダム化比較試験を行うことができないため、グレードの高い科学的なエビデンスは得られていない。しかし、それに準ずる臨床試験はいくつか行われている。Steno Diabetes Centerからは、顕性腎症期にあり腎機能が正常(平均血清Cr値0.89mg/dl)な1型糖尿病症例93

例を、妊娠経験例と非経験例に分けて長期間(平均16年)観察する observational follow-up study の成績が発表された⁴⁾。表5に示すように、Ccr低下速度、血清クレアチニン値倍化の頻度、末期腎不全への進行の頻度は、妊娠群と非妊娠群の間に差はなく、妊娠は糖尿病性腎症を悪化させないと結論している。ただし、このような結論をえるために重要な点として、妊娠前の腎機能(血清クレアチニン値)が正常であること、および全経過を通じて血圧値が良好にコントロールされていることが挙げられる。実際、この study において、血糖コントロールは必ずしも良好ではないが、血圧値はACE阻害薬を含む多剤併用で良好にコントロールされていた。なお、妊娠中は、メチルドーパ、 β 遮断薬、利尿薬が用いられていた。

一方、顕性腎症を呈し血清クレアチニン値が1.4 mg/dl以上の1型糖尿病症例を対象とした study では、40%以上に妊娠による腎機能の永続的な悪化が生ずると報告されており⁵⁾、母体の予後の面からは妊娠前の腎機能がきわめて重要と考えられる。

文 献

- 1) Olsen S, Mogensen CE: How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and literature. Diabetologia, 39: 1638-1645, 1996.
- 2) 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. 日腎会誌, 39: 1-37, 1997.
- 3) 糖尿病性腎症に関する合同委員会: 糖尿病性腎症生活指導基準の妊娠・出産の項について. 糖尿病, 44: 623, 2001.
- 4) Rossing P, Jacobsen P, Hommel E, et al: Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. Diabetologia, 45: 36-41, 2002.
- 5) Prudy L, Hantsch C, Molitch M, et al: Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to severe diabetic renal insufficiency. Diabetes Care, 19: 1067-1074, 1996.