AMCoR
Asahikawa Medical University Repository http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/

糖尿病 (2007.03) 50巻3号:197～202.

糖尿病罹病期間30年で集学的治療にて寛解した糖尿病性腎症の1例

安孫子亜津子, 磯江つばさ, 宮内和誠, 本庄潤, 上堀勢位嗣, 滝山由美, 伊藤博史, 長谷部直幸, 羽田勝計

糖尿病罹病期間30年で集学的治療にて寛解した糖尿病性腎症の1例

安孫子亜津子[*1]　磯江つばさ[*1]　宮内　和誠[*1]　本庄　潤[*1]
上堀勢位嗣[*1]　滝山　由美[*1]　伊藤　博史[*1]　長谷部直幸[*2]
羽田　勝計[*1]

要約：症例は73歳男性で糖尿病罹病期間は約30年．1999年から尿タンパク陽性を指摘．2002年1月に尿中アルブミン1604 mg/gCreであり，その後他院の腎臓内科に下腿浮腫で入院時，尿蛋白1.2 g/日，24hrCcr 68 ml/分であった．血糖は経口薬内服するもコントロール不良，血圧もアンジオテンシン受容体拮抗薬でコントロール不良であり，同年10月当院を紹介される．このとき随時尿の尿中アルブミンは773 mg/gCre，神経障害，増殖網膜症も合併．2003年5月急性心筋梗塞発症．入院時，尿中アルブミン167 mg/gCre，24hrCcr 71 ml/分．インスリン治療を導入し，降圧薬の増量，抗血小板薬やスタチンも開始となる．退院後，血糖コントロールはHbA1c 7%前後で経過．1年後に尿中アルブミンは約50 mg/gCre，2年後には12 mg/gCreに減少した．糖尿病罹病期間が長く，その他の合併症があっても，集学的治療で腎症の3期から1期への寛解がみられた．

Key words：①糖尿病性腎症　②血糖コントロール　③血圧コントロール　④レニン・アンジオテンシン系阻害

〔糖尿病 50(3)：197～202, 2007〕

はじめに

糖尿病性腎症は糖尿病患者の約3分の1に発症する慢性かつ進行性の腎臓病である．わが国の成人の透析導入原因第1位が糖尿病性腎症であり，年間の透析導入患者数は現在も増加の一途をたどっている[1]．また透析後の予後も慢性糸球体腎炎に比較して極めて不良である．厳格な血糖コントロールや血圧コントロールによって腎症の進展抑制が認められることが多く報告されており，近年では糖尿病性腎症の寛解例も認められている．糖尿病性腎症は尿蛋白（アルブミン），糸球体濾過量（Ccr：クレアチニンクリアランス）によって，第1期から第5期に病期分類される[2]．今回われわれは，糖尿病の罹病期間が長期間でその他の血管性合併症を有していたにもかかわらず，糖尿病性腎症3期からの寛解を認めた症例を経験した．

症　例

症例：73歳，男性．

主訴：高血糖．

既往歴：69歳時帯状疱疹，71歳時右下肢静脈瘤手術．

家族歴：糖尿病なし，その他特記すべきことなし．

嗜好：喫煙なし，飲酒なし．

現病歴：40歳代はじめごろに健康診断にて糖尿病の診断．近医にて約10年間は食事療法のみ，その後スルホニルウレア薬の内服治療をしていた．1996年には眼底出血を指摘され，1999年頃から尿蛋白陽性を指摘されていた．当時のHbA1cは8～9%台と血糖コントロールは不良．2002年1月前胸部痛で当院循環器科受診時，随時尿の尿中アルブミン量（U-Alb）が1,604 mg/gCreであった．2002年9月に下腿浮腫が続くため，他院の腎臓内科を紹介され，入院精査とな

[*1] 旭川医科大学内科学講座　病態代謝内科学分野（〒078-8510　北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1）
[*2] 同　内科学講座　循環・呼吸・神経病態内科学分野
連絡先：安孫子亜津子（〒078-8510　北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1　旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野）

受付日　2006年9月8日
採択日　2006年12月3日

Table 1 Laboratory findings

(Urinalysis)		(Biochemistry)			
Protein	(+2)	TP	7.4 g/d*l*	Na	137 mEq/*l*
Sugar	(+1)	Alb	4.3 g/d*l*	K	4.4 mEq/*l*
Blood	(+1)	GOT	23 IU/*l*	Cl	98 mEq/*l*
Keton	(−)	GPT	28 IU/*l*	Ca	9.5 mEq/*l*
		γ-GTP	24 U/*l*	IP	3.4 mEq/*l*
		ALP	184 IU/*l*	UA	4.8 mg/d*l*
(CBC)		LDH	236 IU/*l*		
WBC	6,800/μ*l*	T-Bil	1.0 mg/d*l*	FPG	151 mg/d*l*
Neutro	57.1%	D-Bil	0.2 mg/d*l*	HbA1C	8.7%
Lymph	34.4%	ChE	511 IU/*l*	IRI	6.14 μU/m*l*
Eos	1.0%	T-chol	207 mg/d*l*		
RBC	561×10⁴/μ*l*	TG	167 mg/d*l*		
Hb	16.7 g/d*l*	HDL-c	40.7 mg/d*l*		
Ht	51.8%	CPK	124 IU/*l*		
Plt.	23.6×10⁴/μ*l*	BUN	15 mg/d*l*		
		Cre	0.87 mg/d*l*		

る．このとき尿素窒素(BUN)18 mg/d*l*，血清クレアチニン(Cre)1.3 mg/d*l*，尿蛋白1.2 g/日であり，24時間蓄尿によるCcr(24hrCcr)は68 m*l*/分であった．バルサルタンが開始され，経口血糖降下薬が増量となり，退院後当院を紹介され，10月21日に当科を初診．

外来初診時現症：身長167 cm，体重71 kg，BMI 25.5，頭頸部異常なし，血圧138/90 mmHg，胸部心雑音なし，腹部異常なし，下腿浮腫なし，膝蓋腱反射左右消失，アキレス腱反射左右消失，振動覚左右下肢0秒．

初診時検査所見(Table 1)：前医からのグリベンクラミド，アカルボース，メトホルミン内服下で空腹時血糖値151 mg/d*l*，HbA1c 8.7%と血糖コントロールは不良．総コレステロール(TC)207 mg/d*l*，中性脂肪(TG)167 mg/d*l*，HDL-コレステロール(HDL-c)40.7 mg/d*l*と高脂血症あり．検尿所見では蛋白(2+)，潜血(2+)であり，Creは0.87 mg/d*l*でCockcroft-Gaultの式から求めたCcrは75.9 m*l*/分であった．低蛋白血症や，電解質異常は認めなかった．随時尿のU-Albは772.5 mg/gCreであり，糖尿病性腎症第3期Aと診断した．

その他の糖尿病合併症関連検査(Table 2)：眼底検査にて増殖網膜症の診断で光凝固療法が追加となった．神経伝導速度の結果，下肢の運動・感覚神経，上肢の感覚神経で伝導速度の遅延を認め，末梢神経障害ありと診断した．動脈波伝播速度は2,000 cm/秒以上と高値であった．

臨床経過(Fig. 1, 2)：当科外来で血糖コントロールを，当院循環器内科で血圧コントロールをしながら外来通院していた．経口血糖降下薬の内服継続で，2003年1月にはHbA1c 7.3%まで低下したが，その後8%前後に再上昇した．血圧はバルサルタンの増量とニフェジピンが追加となった．2003年5月14日早朝より前胸部不快感を自覚し，循環器内科を受診．心電図上$V_{1\sim4}$でQSパターン，$V_{1\sim5}$でST上昇が認められ，急性前壁心筋梗塞の診断で緊急入院となった．緊急冠血管造影にて三枝病変が認められ，責任冠動脈である前下行枝に対して経皮的冠動脈形成術(PCI)が施行された．さらに後日，重症狭窄を認めた回旋枝に対してもPCIが施行された．その後硝酸薬，ワーファリン，アスピリン，塩酸チクロピジンの内服が開始された．入院時の腎機能は24hrCcr 71.1 m*l*/分，U-Alb 167.9 mg/gCreであった．1日量として蛋白50 g(0.8 g/kg標準体重)，塩分7 g，1,800 kcal(29 kcal/kg標準体重)の食事療法を開始し，グリベンクラミドとアカルボースの内服を再開するが，食前血糖値150〜300 mg/d*l*と高値であったため，5月30日より各食前速

Table 2 Diabetic complications

- Retinopathy: Proliferative diabetic retinopathy (post photocoagulation)
- Nerve Conduction Velocity:

MCV	median nerve	48.6 m/s
	tibial nerve	33.9 m/s
F wave	minimal latency	
	median nerve	25.2 ms
	tibial nerve	57.1 ms
SCV	median nerve	34.4 m/s
	sural nerve	not detectde

- Pulse wave velocity:

PWV	rt. 2,332 cm/s, lt. 2,011 cm/s
ABI	rt. 1.13, lt. 0.93

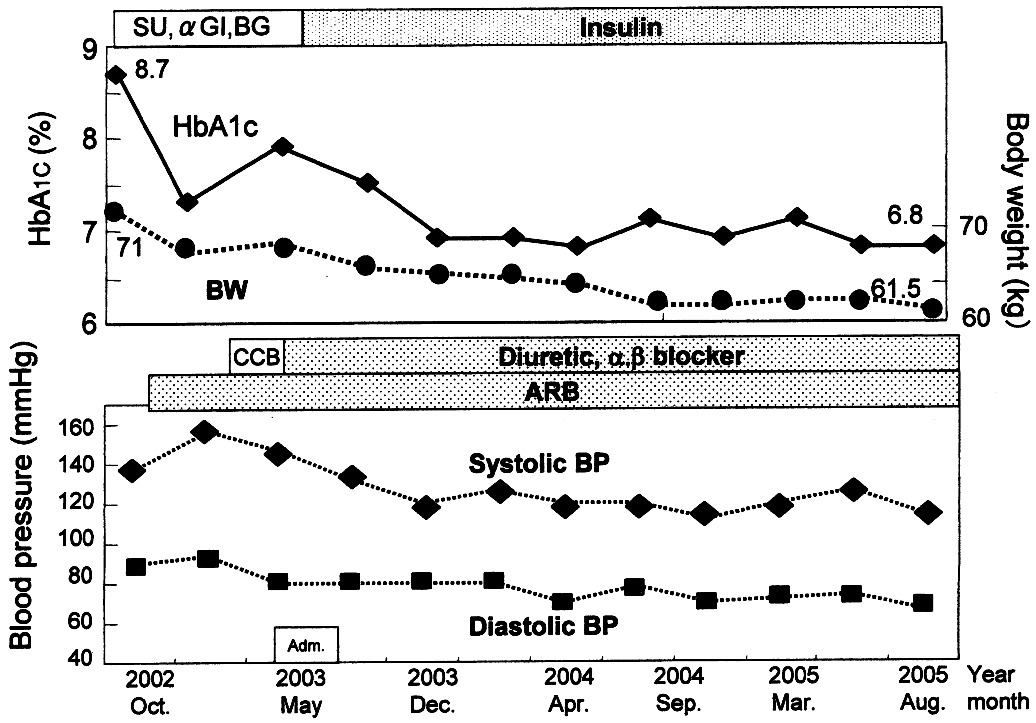

Fig. 1 Clinical course of the patient. The upper diagram shows changes of the HbA1c and body weight (BW) and the lower diagram shows the changes in systolic and diastolic blood pressures (BP) with time.

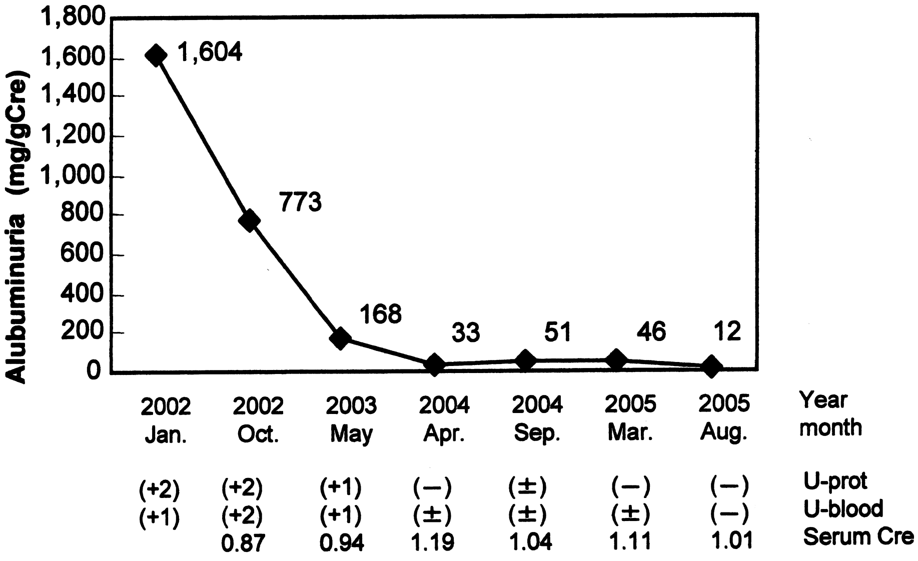

Fig. 2 Time-course of changes in the severity of albuminuria, other urinary test results and serum creatinine (Cre)

効型インスリンによる治療を開始した．その後混合型インスリン朝夕2回の自己注射に変更した．血圧に対しては入院中にバルサルタンは継続のまま，ニフェジピンを中止し，トラセミド，フロセミド，カルベジロールが追加となった．入院中の TC 154 mg/d*l*，TG 106 mg/d*l*，HDL-c 29.9 mg/d*l* でありフルバスタチンによる高脂血症治療も開始となった．7月1日に循環器内科を退院し，その後は外来通院で治療を続けた．

インスリンは退院時には26単位/日を要したが，同年11月には HbA1c 7% 以下となり，徐々にインスリン量を減量した．初診から18カ月後の2004年4月には体重 64 kg，血圧 120/76 mmHg，インスリン20単位/日で HbA1c 6.6%，U-Alb 32.9 mg/gCre．34カ月後の2005年8月には体重 61.5 kg，血圧 110/60 mmHg，インスリン12単位/日で HbA1c 6.8%，TC 127 mg/d*l* であり，U-Alb 11.6 mg/gCre と著明なア

ルブミン尿減少を認め，また尿潜血も消失した．

考 察

本症例は高齢で糖尿病罹病期間が約30年と長く，血糖コントロールも不良，さらに網膜症，神経障害，大血管障害も合併していた．当科初診前のデータから1 g/日以上のアルブミン尿が認められており，3B期相当の腎症であったと考えられる．しかしその後アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の開始，血糖コントロールがやや改善したことによって，U-Albの減少を認め，当科初診時には3A期腎症であった．心筋梗塞発症後にインスリンによる血糖コントロールの強化，蛋白塩分制限食，降圧薬多剤併用療法による血圧コントロールの強化，スタチンや抗凝固薬の追加など集学的な治療を行った結果，さらにU-Albの減少が可能であり，3期から1期への腎症寛解を認めた．

これまでに1型糖尿病で膵移植により血糖値が正常化すると，約10年で糸球体や尿細管の基底膜肥厚や糸球体肥大といった糖尿病性腎症の組織学的変化が改善したとの報告がある[3]．この報告症例の中には尿中アルブミンの減少が認められた症例も存在していた．本症例では経口血糖降下薬では血糖コントロール不良であったが，インスリン治療に変更後，HbA1c 7%以下にコントロールすることができた．しかしガイドラインによる血糖コントロールの評価としては不十分であった．荒木らは微量アルブミン尿を有する日本人2型糖尿病で51%に寛解が認められ，それに関連する因子の一つにHbA1c 6.95%未満があることを示している[4]．

レニン・アンジオテンシン(RAS)系の降圧薬は数多くの大規模臨床試験から，糖尿病性腎症の病期進行を抑制する効果が証明されている[5~10]．その中にはアルブミン尿の減少が認められたという報告もある．本症例でも高血圧治療の第1選択薬にARBが使用され，その後多剤併用療法とした．血糖コントロールが不十分でも尿中アルブミンが減少した背景にARBを主体とした血圧コントロールの関与が大きい可能性が考えられる．

ステノ糖尿病センターから，アルブミン尿2,500 mg/日以上のいわゆるネフローゼ型の糖尿病性腎症の患者において，1型糖尿病では26%，2型糖尿病では25%でアルブミン尿600 mg/日以下に寛解することが報告されている[11,12]．ここでは寛解群と非寛解群で血圧およびコレステロール値に有意差が見られ，HbA1cには差がみられなかった．また寛解例はほとんどでRAS系抑制薬を使用していた．つまり血糖のみならず，血圧や脂質のコントロールを強化することによって，アルブミン尿が多い症例でも腎症の寛解が見られる．しかし，これまで糖尿病性腎症病期で1段階の寛解報告はあるが，本症例のように3B期から1期相当へのアルブミン尿の減量を認める例はまれである．本症例では経過中，血清クレアチニン値は1前後で改善したわけではなく，実際に腎組織学的に改善があるかどうかは興味ある点である．また経過中に約10 kgの体重減量により，BMIが25.5から22に減少したことも関連している可能性がある．肥満に伴った腎症で，体重減量により蛋白尿の大幅減量が可能であった症例の報告も認められる[13,14]．

血糖，血圧，脂質，体重などを含めた集学的治療により，顕性蛋白尿からの寛解が認められることは，今後の糖尿病性腎症治療に大いなる期待が持てる，興味深い症例であると考えられた．

本論文の要旨は第39回糖尿病学会北海道地方会にて報告した．

文 献

1) 日本透析医学会統計調査委員会(2006)我が国の慢性透析療法の現況(2004年12月31日現在)．日本透析学会誌 39:1-22
2) 糖尿病性腎症に関する合同委員会(2001)糖尿病性腎症病期分類厚生省案の改定について．糖尿病 44:623
3) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M(1998) Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 339:69-75
4) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D (2005) Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Diabetes 54:2983-2937
5) Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME (2000) Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ 321:1440-1444
6) Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P (2001) The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 345:870-878
7) Viberti G, MD, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators (2002) Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 106:672-678
8) Zandbergen AA, Baggen MG, Lamberts SW, Bootsma AH, de Zeeuw D, Ouwemdijk RJ (2003) Effect of losartan on microalbuminuria in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized

clinical trial. Ann Intern Med 139 : 90-96
9) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 345 : 861-869
10) Haneda M, Kikkawa R, Sakai H, Kawamori R, Candesartan in Diabetic Nephropathy Study Group (2004) Antiproteinuric effect of candesartan cilexetil in Japanese subjects with type 2 diabetes and nephropathy. Diabetes Res Clin Pract 66 : 87-95
11) Hovind P, Rossing P, Tanow L, Toft H, Parving J, Parving H-H (2001) Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 24 : 1972-1977
12) Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Parving H-H (2005) Remission of nephrotic-range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival in type 2 diabetic patients. Diabetologia 48 : 2241-2247
13) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD (2001) Obesity-related glomerulopathy : an emerging epidemic. Kidney Int 59 ; 1498-1509
14) Tran HA (2006) Reversible obesity-related glomerulopathy following weight reduction. Med J Aust 184 : 367