

経口糖負荷試験で糖尿病型を示さなかった糖尿病性腎症の1例

城 祐輔 市原 淳弘 江口 高 栗原 勲
橋口 明典 小西孝之助 林 松彦 猿田 享男

A case of diabetic glomerulosclerosis without concurrent diabetes mellitus

Yusuke JO, Atsuhiko ICHIHARA, Takashi EGUCHI, Isao KURIHARA, Akinori HASHIGUCHI,
Konosuke KONISHI, Matsuhiko HAYASHI, and Takao SARUTA

Departments of Internal Medicine and Pathology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Diabetic nephropathy is a complication of diabetes mellitus that is characterized by the appearance of diffuse and nodular glomerulosclerosis. A 46-year-old man presented with generalized edema. He had severe nephrotic syndrome, renal insufficiency and hypertension without a family history or clinical evidence of diabetes mellitus. Oral glucose tolerance test showed impaired glucose tolerance, but several fasting plasma glucose determinations and serum hemoglobin A_{1c} levels were normal. Renal biopsy revealed nodular and diffuse glomerulosclerosis characteristic of diabetic nephropathy. The present case demonstrates that nodular glomerulosclerosis may be present without clinically overt diabetes mellitus.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 552-557.

Key words : nodular glomerulosclerosis, diabetes mellitus, nephrotic syndrome, hypertension

はじめに

Diabetic microangiopathy の発生率や重症度は糖尿病の罹病期間によって増加するとされており、糖尿病発症後30年経過した症例のうち50%の症例は明らかな糖尿病性腎症を合併する¹⁾。Microangiopathy は高血糖によって増悪すると考えられるが、実際は糖尿病があっても糖尿病性腎症を合併していない症例もあれば、逆に明らかな糖尿病がないにもかかわらず糖尿病性腎症の病態、所見を呈する症例も存在し、後者は diabetic glomerulosclerosis without diabetes mellitus または idiopathic nodular glomerulosclerosis と呼ばれている。今回われわれは、悪性高血圧を合併したネフローゼ症候群の患者に、血圧をコントロールした後腎生検を施行し、糖尿病性腎症に特徴的な nodular glomerulosclerosis の所見を得たものの、経口糖負荷試験で確実な糖尿病型とは診断し得なかった症例を経験したの

で報告する。

症 例

患 者 : 46 歳, 男性

主 訴 : 全身浮腫, 体動困難

既往歴 : 13 歳時に糸球体腎炎

家族歴 : 母と祖母に高血圧あり。糖尿病の家族歴なし

生活歴 : 喫煙歴なし, 飲酒歴は機会飲酒, 学生時代は柔道部, ラグビー部に所属し, 食欲旺盛であった。スポーツを止めてからは食事内容には気をつけるようになったが, 仕事上食事の時間が不規則で毎日1食であった。体重は17歳時75 kg, 20歳時120 kg(過去最高体重)と高度な肥満歴があったが, 最近5年間(40~45歳)は80 kgを維持していた。

現病歴 : 2001年2月より両下腿に浮腫をきたした。以

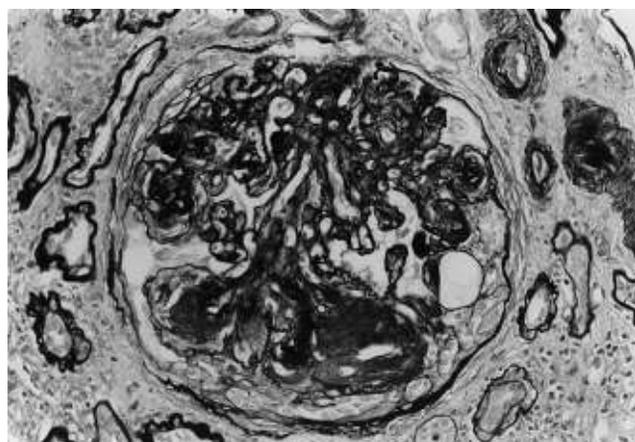


Fig. 1. Histologic appearance of the kidney
Light microscopy shows nodular glomerulosclerosis with capillary dilatations and hyalinosis

免疫グロブリンや補体の糸球体沈着が見られなかった。電顕では糸球体毛細血管基底膜の肥厚(Fig. 2a), ならびにメサンギウム基質の増加(Fig. 2b)が著しく, dense depositは見られなかった。

腎生検後, 75 g OGTT を施行し, 0分値 109 mg/dl, 60分 179 mg/dl, 120分 181 mg/dl と impaired glucose tolerance (IGT) を認めたが糖尿病型ではなかった。また, 糖尿病性変化の精査のため蛍光眼底造影(Fig. 3)を施行したところ, 両眼底とも網膜動脈狭細化, 反射亢進, 動静脈交叉部での動脈の途絶があり, 網膜動脈硬化所見を呈していた。静脈は一部口径不同, 細小血管の途絶, 走行異常を認め, 多くの点状, 斑状出血が散在し, 所々に毛細血管瘤が存在していた。後期には両眼で黄斑領域に毛細血管瘤から漏出したと思われる過蛍光を認めた。

以上より, 高血圧性網膜症を合併した両糖尿病網膜症(前増殖型)と診断した。第52病日, 血圧 130/80 台を維持, 浮腫も改善したため退院した。

考 察

入院時の FBS, HbA_{1c}, 補体価, 血中・尿中免疫電気泳動などの諸検査の結果から, 続発性ネフローゼ症候群は疑いにくく, 原発性ネフローゼ症候群を念頭において確定診断目的に腎生検を施行した。その結果, 予想に反し糖尿病性腎症に類似した nodular glomerulosclerosis を認めた。nodular glomerulosclerosis をきたす鑑別すべき疾患としては, ①糖尿病性腎症, ②膜性増殖性糸球体腎炎, ③ amyloidosis, ④ light and heavy chain deposition disease, ⑤ Takayasu's arteritis があげられる。本症例では ② を示唆する低補体血症は見られず, ⑤ を示唆する臨床所見を欠いていた。また, 腎生検所見でも, Congo-red 染色陰性, 蛍光抗体法で免疫グロブリン, 免疫グロブリン軽鎖, および補体の糸球体沈着

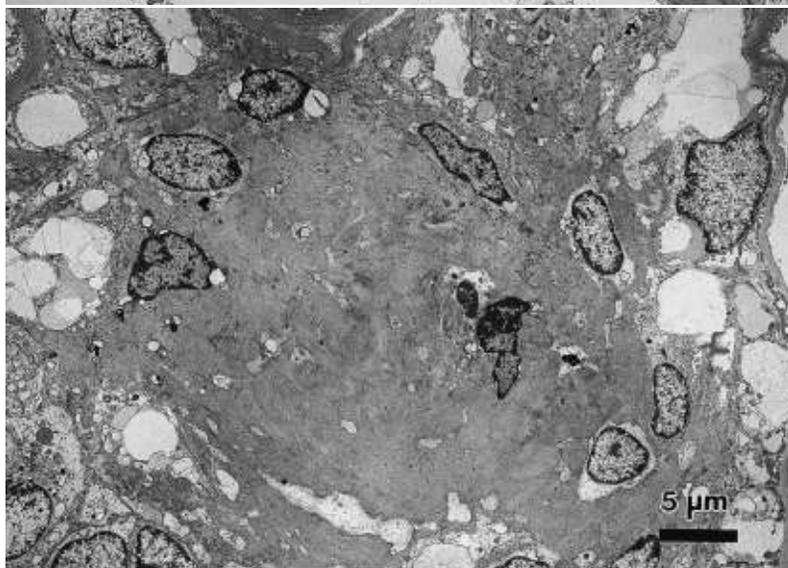
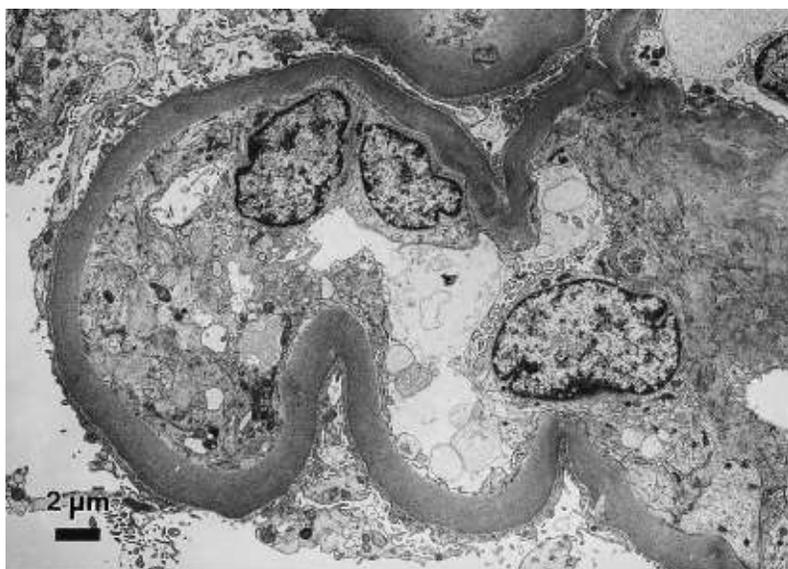


Fig. 2. Electron microscopic observation
Electron microscopy demonstrates the diffuse thickening of glomerular basement membrane(a) and mesangial cell proliferation(b).



Fig. 3. Fluorescence features of the optic fundi
Occlusion of retinal capillaries with microaneurysms is shown.
Dot and blot shaped hemorrhages are also observed.

を認めないこと、ならびに、電顕で dense deposit や amyloid fibril が見られないことなどから ②③④ の可能性は否定的であった。以上より、臨床所見上糖尿病とは診断されない糖尿病性腎症, idiopathic nodular glomerulosclerosis と診断した。

Idiopathic nodular glomerulosclerosis が起こる原因としては 3 つの可能性が考えられる。

1) 第一に、過去に糖尿病の既往があった可能性である。本症例では糖尿病の家族歴はないが、体重が 17 歳時 75 kg, 20 歳時 120 kg, 40~45 歳時 80 kg と高度な肥満歴があり、生活歴も考慮すると過去に糖尿病が存在した可能性は十分に考えられた。すなわち、長期間にわたり未検査、未治療の状態が放置され、そのために非可逆的な糖尿病性腎症が発症し、その後は食習慣の改善、肥満の改善によってインスリン抵抗性がなくなり血糖値は正常化した。腎障害はすでに非可逆的となり、高血圧の合併によってネフローゼ症候群を呈した可能性である。しかし、未検査、未治療の状態が糖尿病性腎症にまで進行した糖尿病患者が自己コントロールのみで血糖値を正常範囲内に近い状態まで戻すことはきわめて困難と考えられる。

2) 第二に、実際は現在も糖尿病が存在している可能性である。糖尿病性腎症が進行することによってインスリンクリアランスは低下する。それに伴いインスリンの必要量も減少するため、たとえ腎生検施行時に OGTT が正常または IGT であっても糖尿病は完全には否定できない。また、本症例では貧血、低アルブミン血症も認めており、

HbA_{1c} やグリコアルブミンは見かけ上低く測定されたかもしれない。

3) 第三に、過去においても現在においても糖尿病が存在しなかった可能性である。明らかな糖尿病がないにもかかわらず糖尿病性腎症の所見を呈する症例が過去に報告されており、高血圧と肥満に加えて、先天的または後天的に第 3 の因子が伴った場合、nodular sclerosis を引き起こす可能性が推測されている。

明らかな糖尿病がないにもかかわらず糖尿病性腎症の病態、所見を呈する症例が idiopathic nodular glomerulosclerosis として過去に報告されている。1957 年、Freedman は 2 例の非糖尿病患者の病理解剖における Kimmelstiel-Wilson nodule の存在を初めて報告した²⁾。さらに、1971 年以降、糖尿病を伴わない nodular glomerulosclerosis は 29 例報告されている³⁾。(1971 年以前の報告は鑑別疾患に対して十分な除外がなされていなかったため省略する。耐糖能異常を伴わない糖尿病性腎症に関する過去の多くの症例報告では、immunofluorescence, 電顕像, OGTT などを行っておらず、現在の診断基準ではしっかりと確定できない。)しかし、当時の基準では糖尿病ではなかったが、現在の診断基準に当てはめると糖尿病型と診断される nodular glomerulosclerosis も確かに存在するため、これらの症例のなかで十分なデータを得られたものと本症例について、表にまとめた (Table 2)。その結果、idiopathic nodular glomerulosclerosis (diabetic glomerulosclerosis without diabetes mellitus) を呈した症例の 94% は男性であり、その 58% に肥満を、80% に高血圧 (平均血圧 166/100 mmHg) を、39% に耐糖能異常または糖尿病の既往を認めた。2 型糖尿病の高血糖は潜在的であったり間欠的であったりするため、高血糖の持続期間や重症度の評価は確実ではないが、長期間にわたる高血糖状態が糖尿病性腎症を惹起し、高血圧と肥満の合併が病態を急速に進行させると推測できる。過去の症例報告のうち、診断後の経過を追っているものが数例ある。それらをまとめたところ、全例において悪性高血圧とは診断されなかったものの、腎死に至った症例では高度な高血圧を伴っていた。糖尿病がある程度進行すると、糸球体基底膜の蛋白透過性亢進による蛋白尿が出現するが、高血圧の合併は糸球体内圧の上昇を介して蛋白尿を増悪させることが考えられる。また、悪性高血圧は溶血性尿毒症候群を伴うことが多いため、これが腎機能低下を助長した可能性も考えられたが、本症例では血小板数、血清 LDH、網状赤血球の値より溶血性変化の存在は否定的であった。

Table 2. Previous case reports of idiopathic glomerulosclerosis

case	age	sex	year	BP (mmHg)	S-Cre (mg/dl)	Ccr (ml/min)	U-TP (g/day)	FPG (mg/dl)	PG (mg/dl)	OGTT	HbA _{1c} (%)	retinopathy	BW (kg)	BMI (kg/m ²)	obesity	PH	FH	renal death	reference
1	70	M	1999		5.0		3.46	104	108			-	102.0	33.3	+	-	-	unclear	3
2	58	M	1999		2.1		9.74	85				-	97.0	32.8	+	?		unclear	3
3	56	M	1994	140/90	0.7		20 mg/kg/day	120		normal	4.8	-				?		(-)	1
4	52	M	1992	180/90	10.9		1.90			normal		-				-		(+)	4
5	75	M	1992		7.8		5.20			impaired		+			-	-		(+)	4
6	48	M	1988	220/110	11.0	6.0	5.30	108	142	impaired	6.8	-			-	+		(+)	5
7	68	M	1988	150/90	2.9	27.0	4.70	86	138	normal	4.2	-			used	+		(-)	5
8	56	M	1988	170/96	3.8	25.0	8.00	99	139	impaired		-			used	+		(-)	5
9	46	M	1988	140/80	1.4	50.0	25.00	77	120	normal		-			-	-		(-)	5
10	76	M	1986	140/90	4.5	16.0	3.80	94	<160		6.5	+			-	-		unclear	6
11	58	M	1990	170/100		73.0	5.70			normal		-			-	-		unclear	7
12	24	M	1997	120/70	1.9		70 mg/kg/day			normal	4.0	-			-	-		(-)	8
13	35	M	1994	150/110	1.5	49.0	4.90		normal	normal		-			-	-		unclear	9
14	66	M	1992	150/110	14.0		0.70	91	152	normal	7.8	-	55.0	20.0	-	-		unclear	10
15	44	F	1983	196/126		51.0	2.50			normal		+	90.0		+	+		(+)	11
16	61	M	1985	220/120	3.3	16.8	6.70	95		impaired	6.3	+	87.8	30.0	+	-		unclear	12
17	29	M	1971	125/80	1.4	105.0	10.00	98	120	normal		-			-	-		unclear	13
this case	46	M	2001	233/140	1.6	39.4	14.48	109		impaired	5.2	+	72.1	23.3	+	-	-	unclear	
mean	53.8			166/100	4.6	41.7	7.00	97.2	131.3		5.7								27.9

BP : blood pressure, S-Cre : serum creatinine, Ccr : creatinine clearance, U-TP : urinal protein, FPG : fasting plasma glucose, PG : plasma glucose, OGTT : oral glucose tolerance test, BW : body weight, BMI : body mass index, PH : past history of diabetes mellitus, FH : family history

以上より、血圧の適切なコントロールは、腎機能低下の進行を抑える重要な因子であり、本症例においては、難治性の高血圧を合併しているため、今後、残存機能を維持するには、肥満の予防に加えて、厳重な血圧コントロールが極めて重要であると考えられる。

文 献

- Gonzalo A, Navarro J, Mampaso F, Ortuno J. Nodular glomerulosclerosis without glucose intolerance : Long-term follow-up. *Nephron* 1994 ; 66 : 481-2.
- Freedman LR. Inapparent diabetes mellitus as a cause of renal insufficiency due to Kimmelstiel-Wilson lesions. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1957 ; 100 : 132-8.
- Herzenberg AM, Holden JK, Singh S, Magil AB. Idiopathic nodular glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 560-4.
- Innes A, Furness PN, Cotton RE, Burden RP, Morgan AG. Diabetic glomerulosclerosis without diabetes mellitus : Two case reports and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7 : 642-6.
- Mactier RA, Luger A, Khanna R. Diabetic glomerulosclerosis without concurrent diabetes mellitus. *South Med J* 1988 ; 81 : 1573-7.
- Kabadi UM. Diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1986 ; 9 : 211-2.
- Kanwar YS, Garces J, Molitch ME. Occurrence of intercapillary nodular glomerulosclerosis in the absence of glucose intolerance. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 15 : 281-3.
- Rivera M, Marcen R, Mampaso F, Arranz M, Ortuno J. Nodular glomerulosclerosis after renal transplantation without diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 219-20.
- Suzuki S, Maruyama Y, Nakamura T, Ueno M, Nishi S, Ooshima A, Isemura M, Arakawa M. Nodular glomerulos-

- clerosis of unknown origin associated with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1994 ; 66 : 462-9.
10. da Silva EC, Saldanha LB, Pestalozzi MSC, del Bueno IJC, Marcondes M, Nussenzeig I. Nodular diabetic glomerulosclerosis without diabetes mellitus. *Nephron* 1992 ; 62 : 289-91.
 11. Bilous RW, Poston RN, Keen H, Viberti GC. Severe diabetic microangiopathy with normal glucose tolerance and pituitary infarction. *Br Med J* 1983 ; 287 : 1168-9.
 12. Chan JYC, Cole E, Hanna AK. Diabetic nephropathy and proliferative retinopathy with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1985 ; 8 : 385-90.
 13. Strauss FG, Argy WP, Schreiner GE. Diabetic glomerulosclerosis in the absence of glucose intolerance. *Ann Intern Med* 1971 ; 75 : 239-42.