

# 糖尿病性腎症における遺伝的素因の検討

## 小児腎疾患の進行阻止に関する研究 進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究

武田 浩, 町村英郎, 井上 渉, 金重秀明, 堺 秀人

インスリン非依存性糖尿病患者(NIDDM)において腎症発現に関する遺伝的素因の有無を検討した。持続性蛋白尿陽性群56名と、年齢、平均血圧、Body-mass Index、HbA1c、空腹時血糖値、コレステロール値、中性脂肪値、平均血圧に有意差のない非持続性蛋白尿陽性群56名を調査対象とし、アンケートによる家族歴調査を行った。その結果父親に高血圧を有する遺伝的素因がNIDDMにおける腎症発現に関与する事が示唆された。

### 糖尿病性腎症、遺伝的素因、高血圧、父親

#### 【目的】

糖尿病性腎症の発症が持続的高血糖と関連している事については、臨床ならびに実験的に多数の報告<sup>1-2)</sup>があり、また高血圧に関しても腎不全移行例との相関が高いとされている<sup>3)</sup>。しかし遺伝的背景に関しては、現在までのところインスリン依存型糖尿病(以下IDDM)に伴う腎症に報告が限られている<sup>4-7)</sup>。糖尿病患者の中に腎症が発現しやすい遺伝的素因を有するものがあるか否かということは、腎症進展予防の上で極めて重要と思われるため、今回我々はインスリン非依存性糖尿病(以下NIDDM)患者においてその遺伝的素因の有無を検討した。

#### 【対象と方法】

対象は東海大学医学部第七内科糖尿病外来通院中のNIDDM患者のなかで、1989年4月の時点で5年以上連続して外来にて経過観察されたNIDDM患者328名を無作為に抽出し、その中から尿定性試験紙法(N-Multisticks Miles-三共)にて3回以上連続して蛋白尿陽性を示している患者100名を得た。この中から検査および病歴より明らかに蛋白尿が糖尿病発症に先行していたか、あるいは高血圧が糖尿病発症に明らかに先行していた患者11名を除外した持続性蛋白尿陽性群(以下p+群)89名を対象とした。さらに年齢、平均血圧、HbA1c、空腹時血糖値(以下FPG)、コレステロール値(以下TCho)、中性脂肪値(以下TG)、平均血圧に有意差の無い

Table 1. Clinical profiles of diabetic patients

	Proteinuric NIDDM	Non-proteinuric NIDDM	
Number of patient (Male/Female)	28/28	30/26	
Age(y.o.)	59.7 ± 8.53	59.2 ± 7.36	NS
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 3.15	23.5 ± 3.18	
Fasting plasma glucose (mg/dl)	160 ± 46.4	157 ± 36.0	NS
Glycohemoglobin Alc (%)	8.45 ± 1.42	8.42 ± 1.25	NS
Mean blood pressure (mmHg)	102 ± 8.69	99.5 ± 10.1	NS
Total cholesterol (mg/dl)	214 ± 27.2	216 ± 39.7	NS
Triglyceride(mg/dl)	155 ± 132	153 ± 84.6	NS
Creatinine(mg/dl)	1.41 ± 1.07	0.83 ± 0.18	

mean ± SD NS: not significant

東海大学医学部内科 7

Hiroshi Takeda, Hideo Machimura, Itaru Inoue, Hideaki Kaneshige, Hideto Sakai.

Devision of Nephrology and Metabolism, department of Internal Medicine Tokai University

持続性蛋白尿陽性群（以下 p-群）105名を調査対象とした。両群について郵送による家族歴に関するアンケート調査を行った。アンケート調査の協力を外来受診時にも主治医よりお願いし、できる限り同居中の親族に関しては本人確認の上記入をお願いし、同居中ではないものに関する質問は可能であれば電話、手紙での確認をお願いした。返送されてきたアンケートは p+群 81名、p-群 88名で返送率は p+群 91.0% p-群 83.8% 平均 87.1% であった。アンケート項目数は 78 で患者の父親、母親、兄弟姉妹、父方のおじ、おば、母方のおじ、おばの高血圧、肥満、糖尿病、虚血性心疾患、脳血管障害、腎疾患の有無を質問した。項目の中に父親、母親の生年月日の記入欄を設けそれに答えられないもの、または両親の死亡が患者が 20 歳以下に生じたものは除外した。さらに回答項目の 20% 以下の回答しか記入されなかったものも除外した。その結果調査検討対象 (Table. 1) は p+群 56 名、p-群 56 名となり性差、年齢、HbA1c、平均血圧、FPG、TCho、は両群に有意差は認められなかった。さらに p+群、p-群をそれぞれ年齢 60 歳以上 (以下 p+H 群、p-H 群)、60 歳未満 (以下 p+L 群、p-L 群) の 2 群に分けて比較検討した。

患者臨床指標としての血圧、体重、HbA1c、生化学検査データは、過去 3 ヶ月ごとの検査値の平均値を用いた。

統計学的検定には Fisher の直接確率法と Wilcoxon の検定を用いた。

### 【結果】

p+群、p-群の比較において、父親に高血圧を有するとする回答は、p+群において有効回答 56 名のうち 22 名、p-群において有効回答 56 名のうち 9 名と p+群で有意 ( $p < 0.01$ ) に高値を示した。兄弟姉妹に腎疾患を有するとする回答は、p+群において有効回答 53 名のうち 5 名、p-群にて有効回答 44 名のうち 0 名と p+群にて有意 ( $p < 0.05$ ) に高値を示した。また父方のおじ、またはおばに高血圧を有するとする回答は p+群において有効回答 21 名のうち 4 名、p-群において有効回答 25 名のうち 1 名で p+群で有意 ( $p < 0.02$ ) に高値を示した。(Table. 2)

p+H 群と p-H 群との比較においては、父親に高血圧を有するとする回答が p+H 群有効回答 34 名のうち 13 名、p-H 群有効回答 30 名のうち 5 名と p+H 群で有意 ( $p < 0.05$ ) に高値を示したが他は有意差を示さなかった。(Table. 3) p+L 群と p-L 群との比較において、父親に高血圧を有するとする回答が p+L 群有効回答 22 名のうち 9 名、p-L 群有効回答 26 名のうち 4 名と p+L 群で有意 ( $p < 0.05$ ) に高値を示したが他は有意差を示さなかった。(Table. 4) また p+群にて父親に高血圧ありと回答した患者群で患者自身も高血圧が存在、または降圧剤服用中のものは 56 名中 5 名、また p-群のそれは、5 名と差は認められなかった。父親と母親共に高血圧であったとするものは、p-群 3 名、p+群 4 名と差は認められなかった。

Table 2. Answer from proteinuric NIDDM(P+) and non proteinuric NIDDM(P-).

	P +	P -	
Father has hypertension.	22/56	9/56	$p < 0.01$
Siblings have hypertension.	5/53	0/44	$p < 0.05$
Father side of uncle or aunt has hypertension.	4/21	1/25	$p < 0.02$

(yes)/(number of reliable answer)

**【考案】**

IDDM では罹病期間が腎症進展の因子であることは多くの報告がなされている<sup>1)</sup>。NIDDM ではその発症時期を正確につかむことは困難であり罹病期間を正確につかむことは難しく、今回患者年齢を60歳以上と未満に分けることにより罹病期間の影響を軽減した。糖尿病性腎症の発症が持続的高血糖と関連している事については、臨床ならびに実験的に多数の報告があり<sup>2)</sup>、また高血圧に関しても腎不全移行との相関が高いとされている<sup>3)</sup>。今回高血糖状態及び高血圧さらに高脂血症の影響を両患者群間の指標をそろえることによって排除し比較を行った。肥満傾向はむしろp+群で低い傾向にあった。IDDM 患者の腎症の発生の危険因子としてKrolewsk らは、腎症患者の家族調査で高血圧が高頻度に認められることを報告し、腎症発症に遺伝的素因の関与を示唆している<sup>4)</sup>。今回調査したNIDDM 患者のうち持続性蛋白尿陽性患者群は、父親に高血圧を有する遺伝的素因を持つ事が示唆された。今回両群でのインスリン使用量、蛋白摂取量また喫煙の腎症進展<sup>7)</sup>に関与する因子の考慮はなされていない。Kroleu-

ski らの調査は IDDM 患者の両親に直接アンケートを郵送し調査を行っている。今回我々のアンケート調査では患者自身に郵送をしたが、信頼性を増すために両親の生年月日の記入欄と両親の死亡年齢をたずね記入のないものは、両親の死亡が患者年齢20歳以下に生じたものは調査対象から除外した。また外来主治医からの協力のお願ひ、説明により信頼性の向上に努めた。しかし Jensen らは、Kroleuski らと同様なモデルで実際に患者両親の血圧測定を施行し有意差の見られなかったことより、Kroleuski らの調査のありかたに懐疑的意見を述べている<sup>8)</sup>。アンケート調査では、家族背景の詳細を得る事は困難であり、父親が母親に比して検診を受ける機会が多いなどの環境因子の影響も考慮すべき点であり、今後可能な限りの修飾因子をなくした検索が望まれる。

また Seaquist らは糖尿病患者兄弟姉妹の家族調査にて、腎症発症に家族集積性が認められることより、遺伝的な因子の関与を指摘している<sup>9)</sup>。今回我々の症例では、兄弟姉妹の腎症の有無までは質問されておらず、兄弟姉妹間での糖尿病合併は数例認められたが、

Table 3. Answer from over 60y.o. proteinuric NIDDM (P + H) and non proteinuric NIDDM (P - H).

	P + H	P - H	
Father has hypertension.	13/34	5/30	p<0.05
Siblings have hypertension.	2/32	0/25	NS
Father side of uncle or aunt has hypertension.	4/21	1/25	NS

(yes)/(number of reliable answer)      NS: not significant

Table 4. Answer from below 60y.o. proteinuric NIDDM (P + L) and non proteinuric NIDDM (P - L).

	P + L	P - L	
Father has hypertension.	9/22	4/26	p<0.05
Siblings have hypertension.	3/21	0/19	NS
Father side of uncle or aunt has hypertension.	6/19	1/10	NS

(yes)/(number of reliable answer)      NS: not significant

統計学的検定を加えるにはさらに症例を増やす必要があると思われた。

本態性高血圧患者の遺伝素因として赤血球膜の $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  counter-transport (以下 $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  CT)の活性が注目されており<sup>9)</sup>、同機構は腎尿細管での $\text{Na}^+/\text{H}^+$  transportとの相関より、 $\text{Na}^+$ の再吸収量の増加を認めさらに $\text{Na}^+$ バランス維持のため腎灌流圧を高める<sup>10-11)</sup>。糖尿病状態ではさらに腎血管拡張<sup>12)</sup>もあいまって糸球体内圧の増加をきたし腎症が進展する。しかしJensenらはIDDMの蛋白尿陽性群、蛋白尿陰性群の両親の $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  CTに有意差が認められなかったことより、 $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  CTの腎症進展の遺伝因子としての関与に否定的な報告をしている<sup>8)</sup>。今回我々の検討において患者両群に平均血圧の差異は存在していない。Bianchiらは高血圧の両親を持つ正常血圧の子供群においてGFR、Renal plasma flowが非高血圧の親を持つ正常血圧の子供群より高値であることを報告している<sup>13)</sup>。今回患者群に対して $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  CTの測定はなされていないが、腎症の発症には他の腎血流動態に影響する遺伝的背景も考えられ今後の検索が必要と思われた。

## 文 献

- 1) Mogensen CE (1988) Therapeutic interventions in nephropathy of IDDM *Diabetes Care*, 11 (Suppl. 1): 10-15.
- 2) Parving H-H, Hommel E (1985) High blood pressure is a major factor in progression of diabetic nephropathy. *J Diabetic Complications* 2; 2: 92-95.
- 3) Fildt-Rasmussen B, Mathiesen E, Deckert T (1986) Effect of two years of strict metabolic control on the progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 2: 1300-1304.
- 4) Krokewsky AS, Canessa M, Warram JH et al: (1988) Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 318: 140-145.
- 5) Seaquist ER, Frederick CG, Stephen R et al. (1989) Familial clustering of diabetic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 320: 1161-1165.
- 6) Mangili R, Bending JJ, Scott G et al. (1988) Increased sodium-lithium counter transport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 318: 146-150.
- 7) Stermayr B, Lithner F (1987) Tobacco and end stage diabetic nephropathy. *Br. Med. J.* 295: 581-582.
- 8) Jensen JS, Mathiesen ER, Norgaard K, et al (1990) Increased blood pressure and erythrocyte sodium/lithium counter transport activity are not inherited in diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 33: 619-624.
- 9) Mitzy C, Norma A, Harold S, et al (1980) Increased sodium-lithium counter transport in red cells of patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 302: 772-776.
- 10) Mahnesmith RL, Aronson PS (1985) The plasma membrane sodium-hydrogen exchanger and its role in physiological and pathophysiological processes. *Circ. Res.*; 773-788.
- 11) Weder AB (1986) Red-cell Lithium-sodium countertransport and renal lithium clearance in hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 314: 198-201.
- 12) Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. (1981) Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int.* 19: 410-415.
- 13) Bianchi G, Casi D, Barlassina C et al (1983) Renal dysfunction as a possible cause of essential hypertension in predisposed subject. *Kidney Int.* 23: 870-875.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



インスリン非依存性糖尿病患者(NIDDM)において腎症発現に関する遺伝的素因の有無を検討した。持続性蛋白尿陽性群 56 名と、年齢、平均血圧、Body-mass Index、HbA1c、空腹時血糖値、コレステロール値、中性脂肪値、平均血圧に有意差のない非持続性蛋白尿陽性群 56 名を調査対象とし、アンケートによる家族歴調査を行った。その結果父親に高血圧を有する遺伝的素因が NIDDM における腎症発現に関与する事が示唆された。