

インスリン非依存型糖尿病患者の喫煙習慣と尿細管間質障害

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, 土肥和紘

EFFECTS OF SMOKING ON TUBULOINTERSTITIAL INJURY IN PATIENTS WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

MASAO KANAUCHI, TAKAHIRO KAWANO, NOBUHIRO TSUJIMOTO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received October 14, 1998

Abstract: Cigarette smoking is known to promote the progression of diabetic nephropathy, but its effect on tubulointerstitial injury has not been established. We therefore examined the relationship between smoking and urinary excretion of β_2 -microglobulin (β_2 MG) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) in 50 microalbuminuric patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Total tobacco consumption was measured in pack-years (PY). Subjects were divided into three groups based on PY; group I (non-smokers), group II (smokers, <40 PY), and group III (smokers, \geq 40 PY). No significant difference in urinary albumin excretion or creatinine clearance was observed among these 3 groups. Urinary β_2 MG excretion was significantly higher in group III than in group I, and urinary NAG excretion was significantly higher in group II than in group I. In conclusion, cigarette smokers manifest tubular proteinuria, suggesting that tobacco smoke may have an adverse effect on the renal tubulointerstitium.

(奈医誌. J. Nara Med. Ass. 49, 437~441, 1998)

Key words: diabetic nephropathy, non-insulin-dependent diabetes mellitus, smoking, tubulointerstitial injury

はじめに

喫煙による健康障害は、生活習慣に関連した疾病対策の見地からも予防医学領域での重要な課題とされている。最近、腎に対する喫煙の弊害が注目され始め¹⁻³⁾、なかでも糖尿病性腎症患者では、喫煙習慣が高血糖および高血圧とは独立した腎病変の促進因子になると推測されている⁴⁻¹⁰⁾。ただし、それらの知見⁴⁻¹⁰⁾は、喫煙習慣と腎症の重症度・予後に関する横断的調査や追跡研究によるものであり、喫煙が腎障害を発症させる機序まで言及していない。一方、健常人での検討では、尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) 活性が非喫煙者に比して喫煙

者で有意に高いことが観察されており、喫煙が尿細管間質障害を惹起することが示唆されている¹¹⁾。したがって、糖尿病患者についても喫煙と尿細管間質障害との関連に興味を持たれているところであるが、これを実証した成績はない。そこで著者らは、微量アルブミン尿を呈する糖尿病患者を対象として尿細管間質障害の指標である尿中 β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) 排泄量と尿中 NAG 活性を測定し、喫煙習慣との関係について検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は、微量アルブミン尿を呈するインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者 50 例 (男性 36 例, 女性 14 例) で

あり、その年齢が40~73(平均55)歳であった。なお、微量アルブミン尿は、厚生省糖尿病調査研究所班の基準¹²⁾による尿中アルブミン排泄量が15~200 $\mu\text{g}/\text{分}$ (21.6~288 mg/日)のものと定義した。

2. 喫煙習慣

1日あたり煙草1箱(20本)を1年間吸飲した喫煙量を1 pack-year(PY)と換算し、対象をKlein et al.¹³⁾の基準に準拠して非喫煙者(I群), 40 PY未満の喫煙者(II群), および40 PY以上の喫煙者(III群)に分けた。

3. 測定項目

尿中微量蛋白排泄量は、24時間蓄尿の一部を用い、尿中アルブミン濃度をRIA法、尿中 β_2 ミクログロブリン($\beta_2\text{MG}$)濃度をEIA法、尿中NAG活性を比色法で測定

した。クレアチニンクリアランス(Ccr)値は24時間法で求めた。

4. 推計学的処理

推計学的処理は、分散分析法とFisherの直接確率法に拠った。有意水準は、危険率が5%未満とした。

成 績

1. 患者背景

各群の症例数と背景因子をTable 1に示した。年齢、糖尿病罹病期間、肥満度(body mass index), 血圧, および血糖管理状態(HbA1c値)は、I群, II群, およびIII群の3群間に差がなかった。

2. 喫煙習慣と尿中微量蛋白排泄量およびクレアチニ

Table 1. Patients characteristics

Items	Group I	Group II	Group III
Number	21	15	14
Age (yrs)	57 \pm 10	52 \pm 10	58 \pm 7
Duration of diabetes (yrs)	8.2 \pm 6.2	9.6 \pm 6.8	7.9 \pm 6.7
BMI (kg/m ²)	24.4 \pm 3.7	23.2 \pm 3.8	23.1 \pm 3.2
SBP (mmHg)	133 \pm 22	129 \pm 22	132 \pm 10
DBP (mmHg)	72 \pm 17	75 \pm 17	74 \pm 12
HbA1c (%)	7.9 \pm 2.2	8.7 \pm 3.1	7.8 \pm 1.5
Treatment			
Diet	3	5	2
Oral agent	15	4	7
Insulin	3	6	5

Total tobacco consumption was presented as pack-years (PY); the number of cigarettes smoked per day divided by 20, multiplied by the number of years smoked.

Group I, non-smokers; Group II, smokers < 40 PY; Group III, smokers \geq 40 PY.

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Table 2. Urinary microprotein excretion and creatinine clearance

Items	Group I	Group II	Group III
Urinary albumin (mg/day)	61 \pm 47	51 \pm 34	60 \pm 46
Urinary $\beta_2\text{MG}$ ($\mu\text{g}/\text{day}$)	58 \pm 49	242 \pm 268	328 \pm 626 ^a
Urinary NAG (U/day)	3.9 \pm 2.2	6.9 \pm 4.0 ^a	5.9 \pm 3.6
Creatinine clearance (ml/min)	97 \pm 26	99 \pm 28	86 \pm 27

Data are means \pm SD.

a, $p < 0.05$ compared with group I.

Total tobacco consumption was presented as pack-years (PY); the number of cigarettes smoked per day divided by 20, multiplied by the number of years smoked.

Group I, non-smokers; Group II, smokers < 40 PY; Group III, smokers \geq 40 PY.

$\beta_2\text{MG}$, β_2 -microglobulin; NAG, N-acetyl- β -D-glucosaminidase.

ンクリアランス(Ccr)値との関係

尿中アルブミン排泄量は、I群、II群、およびIII群の3群間に差がなかった。尿中 β_2 MG排泄量はI群に比してIII群で有意に高く、尿中NAG活性はI群に比してII群で有意に高かった。しかし、Ccr値は、I群、II群およびIII群の3群間に差がなかった(Table 2)。

考 察

1. 喫煙と糖尿病性腎症

糖尿病性腎症に対する喫煙の弊害は、多数の疫学調査⁴⁻¹⁰から確認されている。Telmer et al.⁵は、罹病期間が12~40年のインスリン依存型糖尿病(IDDM)668例での検討から、顕性蛋白尿の出現頻度が喫煙群では非喫煙群に比して有意に高率の1.6倍であったと述べている。Mulhauser et al.⁶も、喫煙習慣を持つIDDM患者192例と性、年齢、および糖尿病罹病期間を適合させた非喫煙群とを対比し、顕性蛋白尿の出現頻度が喫煙群では非喫煙群に比して有意に高率の2.3倍であったと報告している。さらに、喫煙は微量アルブミン尿に対しても危険因子になっており、Chase et al.⁷のIDDM患者359例の検討では微量アルブミン尿の出現頻度が喫煙群では非喫煙群に比して有意に高率の2.8倍であったという。以上の成績はIDDM患者を対象としたものであるが、NIDDM患者についてもBruno et al.⁹が1,571例での調査から喫煙が微量アルブミン尿および顕性蛋白尿の両者に対して独立した危険因子になっていることを明らかにした。著者ら¹⁴もすでに、NIDDM患者155例での横断的調査から非喫煙者に比して喫煙者で糖尿病性腎症の重症化率が高いことを報告している。今回は、その成績も踏まえ、喫煙が糖尿病性腎症の危険因子としてどのように作用しているのかを尿細管間質障害に焦点をあてて検討することにしたものである。

2. 喫煙による腎障害発症の機序

喫煙による腎障害発症の機序は、全身の血行動態への影響と腎への直接作用に分けて考えることができる。

1) 全身血行動態への影響

血圧の上昇¹⁵、交感神経の緊張¹⁶、血小板凝集能の異常¹⁷、プロスタグランジン I_2 の産生抑制¹⁸、トロンボキサン A_2 の産生抑制¹⁹、エンドセリン-1の増加²⁰、単球・内皮細胞表面の接着分子発現²¹などが知られている。これらは、高血圧を介する腎障害と同時に、微小血管内での血液凝固亢進、循環障害、および内皮細胞傷害によって糖尿病性腎症の進展を促進することになる。

2) 腎への直接作用

糸球体内血行動態の異常：ニコチンには腎動脈圧や腎

血流量を変化させることなく、糸球体濾過量を増加させる作用が知られている。Ekberg et al.²²は、高血圧と顕性蛋白尿の両者を合併しないIDDM患者120例での検討から、糸球体過剰濾過を呈する頻度が非喫煙群に比して喫煙群で有意に高かったと報告している。しかし、喫煙群に限定すると、糸球体濾過量と喫煙量は負の相関を示したという。つまり、喫煙による糸球体過剰濾過は、比較的低容量のニコチン作用による交感神経の活性化とそれに伴う腎血流量の増加に基づいて発現するものと推測される。しかし、喫煙量がさらに増量した場合は、腎動脈が収縮し、腎血流量がむしろ減少することになる。つまり、腎血行動態は、喫煙量の多寡によって相反した変化を示すのである。糖尿病性腎症の立場からすれば、喫煙は早期腎症には糸球体過剰濾過を促進し、顕性腎症には腎血流量を減少させるので、いずれにしても腎障害の悪化に加担していることになろう。

水利尿に対する作用：ニコチン投与後の生体反応は、初期の血圧上昇による水利尿作用と、それに続くバソプレシン分泌による抗利尿作用の二相性を示すといわれている²³。しかも、この抗利尿作用は、わずか3本の喫煙で2.5時間も持続するという²³。つまり、糖尿病性腎症を含めた腎疾患では、喫煙の抗利尿作用は腎障害の潜在的促進因子になるものと考えられる。

尿細管間質への影響：Hultberg et al.¹¹は、健常人20例での検討から、尿中NAG活性が非喫煙群に比して喫煙群で有意に高かったと報告している。しかし、糖尿病患者での喫煙習慣と尿細管間質障害との関係を詳細に検討したものはない。今回の成績では、尿中アルブミン排泄とCcr値は非喫煙群と喫煙2群の3群間に差がなかったにも係わらず、尿中 β_2 MG排泄と尿中NAG活性が非喫煙群に比して喫煙群で増加・上昇していたことから、糖尿病患者での喫煙習慣と尿細管間質障害との間には強い関連のあることが示唆される。喫煙による腎虚血²⁴などが尿細管間質障害の理論的裏付けとして成立することから、今回の成績に対する解釈には無理がないと思われる。今後は、腎組織病変での実証を含め、喫煙による腎障害の発生機序についての解明が待たれる。

ま と め

微量アルブミン尿を呈するNIDDM患者では、尿中アルブミン排泄量とCcr値は非喫煙者と喫煙者の間に差がなかったにも係わらず、尿中 β_2 MG排泄量と尿中NAG活性が非喫煙者に比して喫煙者で有意に高かったことから、喫煙習慣と尿細管間質障害との関連が強く示唆される。

・本論文の要旨は、第28回日本腎臓学会西部学術大会シンポジウム「21世紀へ向けての糖尿病性腎症」(1998年10月、奈良)で発表した。

文 献

- 1) **Orth, S. R., Stockmann, A., Conradt, C. and Ritz, E.** : Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int.* **54** : 926-931, 1998.
- 2) **Gambaro, G., Verlato, F., Budakovic, A., Casara, D., Saladini, G., Del Prete, D., Bertaglia, G., Masiero, M., Checchetto, S. and Baggio, B.** : Renal impairment in chronic cigarette smokers. *J. Am. Soc. Nephrol.* **9** : 562-567, 1998.
- 3) **Orth, S. R., Ritz, E. and Schrier, R. W.** : The renal risks of smoking. *Kidney Int.* **51** : 1669-1677, 1997.
- 4) **Christiansen, J. S.** : Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* **1** : 146-149, 1978.
- 5) **Telmer, S., Christiansen, J. S., Andersen, J. N. and Deckert, T.** : Smoking habits and prevalence of clinical diabetic microangiopathy in insulin-dependent diabetes. *Acta. Med. Scand.* **215** : 63-68, 1984.
- 6) **Muhlhauser, I., Sawicki, P. T. and Berger, M.** : Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* **29** : 500-502, 1986.
- 7) **Chase, H. P., Garg, S. K., Marshall, G., Berg, C., Harris, S., Jackson, W. E. and Hamman, R. E.** : Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. *JAMA* **265** : 614-617, 1991.
- 8) **Sawicki, P. T., Didjurgeit, U., Muhlhauser, I., Bender, R., Heinemann, L. and Michael, B.** : Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* **17** : 126-131, 1994.
- 9) **Bruno, G., Cavallo-Perin, P., Bargerò, G., Borra, M., Calvi, V., D'Errico, N., Deambrogio, P. and Pagano, G.** : Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects. *Diabetes Care* **19** : 43-47, 1996.
- 10) **Biesebach, G., Grafinger, P., Janko, O. and Zazgornik, J.** : Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin. Nephrol.* **48** : 146-150, 1997.
- 11) **Hultberg, B., Ssaksson, A., Brattstrom, L. and Isrealsson, B.** : Elevated urinary excretion of β -hexosaminidase in smokers. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **30** : 131-133, 1992.
- 12) 繁田幸男 : 糖尿病性腎症早期診断基準, 平成2年度糖尿病調査研究班報告書, 厚生省, p251, 1991.
- 13) **Klein, R., Klein, B. K. and Moss, S. E.** : Incidence of gross proteinuria in older-onset diabetes. *Diabetes* **42** : 381-389, 1993.
- 14) **Kanauchi, M., Kawano, T., Akai, M., Yashima, I., Nishioka, H., Nakashima, Y., Yabuta, M., Nishiura, K. and Dohi, K.** : Smoking habit and progression of diabetic nephropathy. *J. Nara Med. Ass.* **49** : 85-89, 1998.
- 15) **Sawicki, P. T., Muhlhauser, I., Bender, R., Pethke, W., Heinemann, L. and Berger, M.** : Effects of smoking on blood pressure and proteinuria in patient with diabetic nephropathy. *J. Intern. Med.* **239** : 345-352, 1996.
- 16) **Cryer, P. E., Haymond, M. W., Santiago, J. V. and Shah, S. D.** : Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N. Engl. J. Med.* **295** : 573-577, 1976.
- 17) **Blache, D., Bouthillier, D. and Davignon, J.** : Acute influence of smoking on platelet behaviour, endothelium and plasma lipids and normalization by aspirin. *Atherosclerosis* **93** : 179-188, 1992.
- 18) **Nadler, J. L., Velasco, J. S. and Horton, R.** : Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. *Lancet* **2** : 1248-1250, 1983.
- 19) **Wennmalm, A., Bethin, G., Grastrom, E. F., Persson, L., Petersson, A. S. and Winell, S.** : Relation between tobacco use and urinary excretion of thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in young men. *Circulation* **83** : 1698-1704, 1991.
- 20) **Haak, T., Jungmann, E., Raab, C. and Usadel,**

- K. H.** : Elevated endothelin-1 levels after cigarette smoking. *Metabolism* **43** : 267-269, 1994.
- 21) **Kalra, V. K., Ying, Y., Deemer, K., Natarajan, R., Nadler, J. L. and Coates, T. D.** : Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. *J. Cell Physiol.* **160** : 154-162, 1994.
- 22) **Ekberg, G., Grefberg, N., Larsson, L. O. and Vaara, I.** : Cigarette smoking and glomerular filtration rate in insulin-treated diabetics without manifest nephropathy. *J. Intern. Med.* **228** : 211-217, 1990.
- 23) **Cadnapaphornchai, P., Boykin, J. L., Berl, T., McDonald, K. M. and Schrier, R. W.** : Mechanism of effect of nicotine on renal water excretion. *Am. J. Physiol.* **227** : 1216-1220, 1974.
- 24) **Black, H. R., Zeevi, G. R., Silten, R. M. and Smith, G. J. W.** : Effect of heavy cigarette smoking on renal and myocardial arterioles. *Nephron* **34** : 173-179, 1983.
- 25) **Schwartz, S. L. and Bond, J. C.** : Stimulation of release of pinolysosomal contents of macrophages by nicotine. *J. Pharm. Exp. Therap.* **183** : 378-384, 1972.