

特集：糖尿病性腎症

糖尿病性腎症早期診断の重要性

猪股 茂樹

はじめに

糖尿病性腎症(以下、腎症)による末期腎不全患者が新規透析導入症例のほぼ半数を占めるに至っている。しかもその趨勢に衰えがなく、医学的、医療経済学的にも大きな問題である。この状況を打開するには今のところ腎症を早期に発見し、厳格な血糖・血圧・脂質管理によってその進展を完全に阻止する以外にない。

持続性蛋白尿をもって腎症の有無を判定した過去の診断レベルに比較すると、微量アルブミン尿の発見は画期的であり、腎症の早期診断を可能にした。しかし、日本人健常者から得た尿アルブミン正常上限値は24.6 mg/gCrである¹⁾が、健常者の多くは15 mg/gCr以下にすぎず、微量アルブミン尿といってもかなり高いレベルのアルブミン尿であることを十分認識しておく必要がある。微量アルブミン尿は決して軽微な腎病変を拾い上げているわけではない。

糖尿病患者の尿アルブミン値と腎病変

1. 糸球体病変(びまん性病変, 結節性病変, 滲出性病変)

われわれは糖尿病患者130例に腎生検を行い、尿中アルブミン排出率と糸球体病変の進展度を比較検討し、大要をすでに報告^{2,3)}している(図1)。すなわち、糸球体びまん性病変は尿中アルブミン排出率や尿蛋白量の増加と概ね比例して進行すること、結節性病変は正常アルブミン尿には存在せず微量アルブミン尿の段階で初めて検出されること、糸球体病変の程度が顕性蛋白尿例と同程度と判定される微量アルブミン尿例が少なくないこと、などである。

Early diagnosis is essential to inhibit the progression of diabetic nephropathy

秋田県成人病医療センター研究室

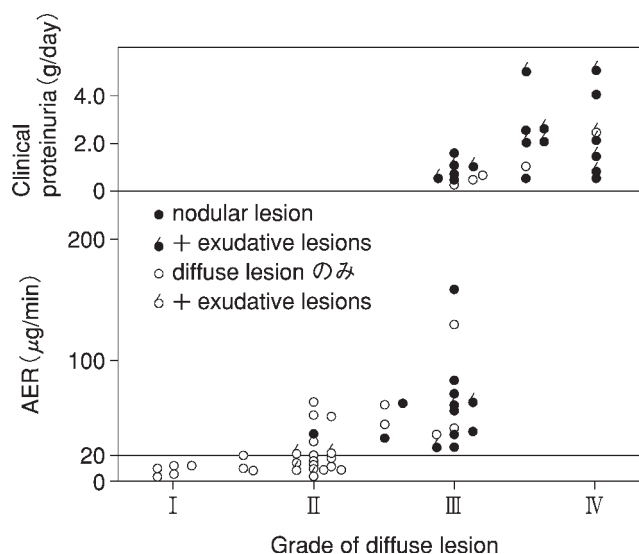


図1 糸球体びまん性病変の進展度とAER, 蛋白尿との関係

2. 尿細管間質病変

正常アルブミン尿では全く所見がないか、あっても所々に尿細管萎縮を認めるのみである。微量アルブミン尿やマクロアルブミン尿では尿細管間質病変(尿細管萎縮, 間質へのマクロファージやリンパ球浸潤, 間質線維化)が散見され、糸球体濾過値(glomerular filtration rate: GFR)が低下してくると広範囲に認めるようになる。この過程で尿細管近傍に存在する erythropoietin (EPO) 産生細胞は減少し、貧血をもたらす。われわれは⁴⁾、糖尿病症例を尿アルブミン値別に厳密に諸条件をマッチさせてHb値と血中EPO値を比較検討した結果、尿アルブミン値の増加とともにHbとEPOが漸減していくことを見出した(図2)。このデータは腎組織所見とも見合うことから尿細管間質病変の進展度は両者から推定可能と考えられる。この考え方は最新のreview⁵⁾でも支持されている。

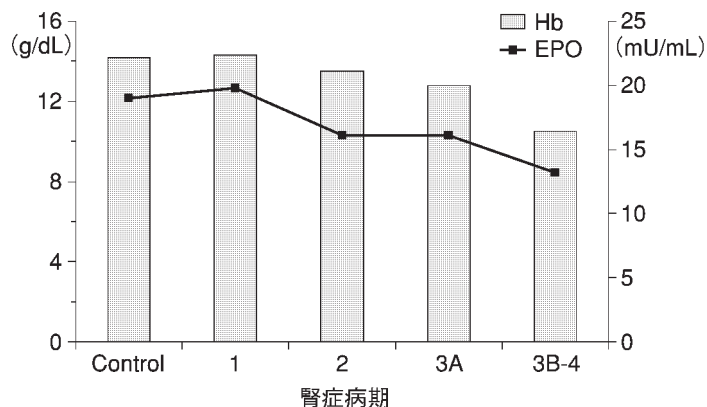


図 2 腎症病期からみた血清 EPO 値と腎性貧血

Hb は第 2 期から低下傾向を示し第 3 期 A では有意に低下。EPO は第 2 期から有意に低下し第 3 期 A とほぼ同程度。第 3 期 B や第 4 期ではさらに低下した。

(文献 4 より引用)

腎症の新しい早期診断基準

平成 17 年、日本糖尿病学会と日本腎臓学会の糖尿病性腎症合同委員会は早期診断基準⁶⁾を表のごとく改訂した。

尿中アルブミン測定対象は通常の試験紙法で尿蛋白陰性か +1 程度の陽性を示す糖尿病患者で、必須事項は微量アルブミン尿である。なるべく午前中の随時尿を用い、免疫測定法で尿中アルブミンを定量する(同時に尿中クレアチニン値も測定: mg/gCr)。3 回測定中 2 回以上尿アルブミン値が 30~299 mg/gCr であれば、微量アルブミン尿と判定できる。参考事項は尿中 IV 型コラーゲン値上昇と腎肥大である。微量アルブミン尿だけでは糖尿病性腎症以外の諸病態も否定できないため、尿中 IV 型コラーゲン値の増加や腎肥大など、糖尿病性腎病変の存在を示唆する所見があれば精確な腎症早期診断ができる。

Tomino⁷⁾は、腎症病期別の尿中 IV 型コラーゲン値は病期の進行とともに上昇すると報告している。すなわち、第 1 期平均 5.0 μ g/gCr、第 2 期 13.58 μ g/gCr、第 3 期 A 21.7 μ g/gCr、第 3 期 B 20.47 μ g/gCr、第 4 期 42.94 μ g/gCr である。日本人健常者の尿中 IV 型コラーゲン値の上限⁸⁾は 7~8 μ g/gCr であるから、第 2 期から同値が上昇していることがわかる。

腎体積の定量は、今日、CT や MRI による voxel count method(slice summation method)が gold standard とされている。筆者もこれを用いて、腎不全のない 2 型糖尿病患者 93 例と 5 年以上高血圧症が先行した糖尿病患者 10 例を対象に腎サイズ(腎体積/体表面積)を定量した。健常者の腎サイズ平均値 + 1.5 SD 以上を“腎肥大あるいは腎肥大

表 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準

—糖尿病性腎症合同委員会—

1. 測定対象: 尿蛋白陰性か陽性(+1 程度)の糖尿病患者
2. 必須事項: 尿中アルブミン値: 30~299 mg/gCr(免疫測定法) 3 回測定中 2 回以上
3. 参考事項: 尿中アルブミン排出率: 30~299 mg/24 hr or 20~199 μ g/min
尿中 IV 型コラーゲン値: 7~8 μ g/gCr 以上
腎サイズ: 腎肥大
4. 注意事項: ① 高血圧(良性腎硬化症)、高度肥満、メタボリック症候群、尿路感染症、うっ血性心不全などでも微量アルブミン尿を認めることがある。
② 高度の希釈尿、妊娠中・月経時の女性、過度の運動後・過労・感冒などの条件下では検査を控える。
③ 定性法で微量アルブミン尿を判定するにはスクリーニングの場合に限り、後日必ず上記定量法で確認する。
④ 血糖や血圧コントロールが不良な場合、微量アルブミン尿の判定は避ける。

(文献 6 より引用)

傾向あり”とすると、第 1 期 52.2%、第 2 期 73.7%、第 3 期 77.8%であり、きわめて高頻度であったが、高血圧先行発症例では 10%にすぎず対蹠的であった。高血圧先行発症以外の特に第 2・3 期の糖尿病患者において、腎肥大は特徴的所見と言える。

必須事項で微量アルブミン尿を確認し、さらに参考事項で“所見あり”なら腎症の早期診断が確定するが、参考事項に該当所見がない場合は他の疾患(高血圧性腎障害や IgA 腎症、メタボリックシンドローム、尿路感染症、うっ血性心不全など)との鑑別が必要である。

糸球体濾過値の評価

今回の早期診断基準に GFR を採用しなかったのは、inulin あるいは ⁵¹Cr-EDTA、iothalamate の clearance によって正確に GFR を測定できるものの、手法が煩雑なためルーチンな検査と言えないからである。そのため、血清 Cr(creatinine)値や血清 cystatin C 値から GFR を推定する算定式(eGFR)が模索され提案されつつある。これまで、米国で用いられている Jaffe 法血清 Cr 値を採用した MDRD 式や、現在本邦で行われている酵素法血清 Cr 値も挿入可能にする新バージョンの式(① 血清 Cr 値は酵素法で測定、② $GFR(mL/min/1.73 m^2) = 0.741 \times 175 \times Cr^{-1.154} \times Age^{-0.203}$ 、③ 女性では $\times 0.742$)⁹⁾が発表されている。こ

の eGFR では GFR 低下を的確に捕捉できるものの、高い GFR を検知しにくいことが判明している。血清 cystatin C 値から計算される eGFR は iothalamate clearance と遜色がなく、GFR 高値を的確に捉えられる。第 1, 2 期の糖尿病患者には血清 cystatin C 値による eGFR が有用であろう¹⁰⁾。

微量アルブミン尿とインスリン抵抗性

インスリン抵抗性は血中アディポネクチン低下、TNF- α 増加、肝からの CRP 放出増加、endothelial inflammation の持続などの現象を包摂している。Parvanova らは¹¹⁾、糖尿病患者 158 例のインスリン抵抗性を正確に定量した結果、正常アルブミン尿群に比し微量アルブミン尿群で有意にインスリン抵抗性が高度であることを明らかにした。インスリン抵抗性だけでも糸球体過剰濾過や内皮細胞機能低下を介してアルブミン漏出過剰をきたす一方、近位尿細管細胞(PTC)におけるアルブミン再吸収低下をも惹起し、微量アルブミン尿をもたらす可能性がある。尿中アルブミンは PTC 膜上の megalin と cubulin に結合後、invagination を経て clathrin-mediated endocytosis 内に取り込まれるが、この段階は clathrin-coated membrane に局在する phosphoinositide 3-kinase C2 α (インスリンが活性化)や protein kinase A, C などによってコントロールされていること¹²⁻¹⁴⁾、糖尿病状態では megalin の表出が減少しアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)がそれを回復できること¹⁵⁾、などがアルブミン再吸収低下の論拠である。

腎症早期診断の臨床的意義

Perkins ら¹⁶⁾ は微量アルブミン尿を示す 1 型糖尿病 386 例に対し、HbA1c < 8%, 収縮期血圧 < 115 mmHg, 総コレステロール < 198 mg/dL, そして中性脂肪 < 145 mg/dL を目標に積極的な治療を 6 年間試み、2 年毎の集計でその結果を解析したところ、58% の頻度で regression(次の 2 年間で前の 2 年間の 50% 以上減少)を認めたが、19% の症例は顕性腎症へ進展したと述べ、Araki ら¹⁷⁾ は微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病 216 例に multifactorial intervention(HbA1c < 6.5%, 血圧 < 130/80 mmHg, 総コレステロール < 200 mg/dL, 中性脂肪 < 150 mg/dL, HDL コレステロール > 40 mg/dL)を試み、Perkins らと同様の観察期間を経たところ、累計で regression が 54%, remission(正常アルブミン尿)が 51%, 顕性腎症(progression)

対象：2型糖尿病早期腎症 216例

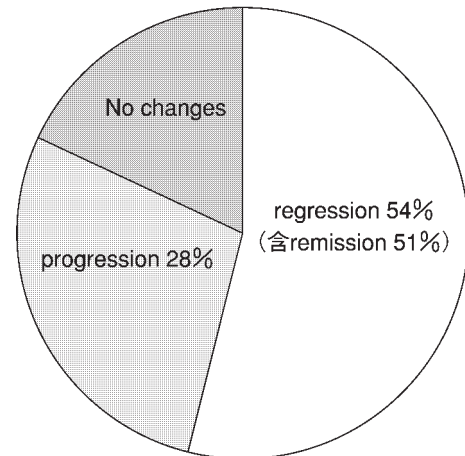


図 3 早期腎症を示す 2 型糖尿病患者に対する multifactorial intervention—6 年間の観察 (文献 17 より引用)

が 28% に認められたと報告している(図 3)。

この multifactorial intervention を遂行するため、血糖コントロール HbA1c < 6.5%, 血圧管理 < 130/80 mmHg, 総コレステロール < 200 mg/dL, 中性脂肪 < 150 mg/dL, HDL コレステロール > 40 mg/dL, をすべて達成すべく種々薬剤を投入すべきである。例えば、インスリン抵抗性改善薬は早期腎症¹⁸⁾を改善できること、糖化蛋白の存在下では chymase 経路¹⁹⁾を通じてアンジオテンシン II が生成される傾向が強くなり、降圧薬の第一選択は ARB であること、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアルドステロン拮抗薬²⁰⁾, carvedilol²¹⁾などの追加も有用とされていること、また、pitavastatin が早期腎症において尿アルブミン値のみならず尿細管間質障害のマーカーの一つとされる尿中 L-FABP(liver-type fatty acid-binding protein)値をも改善できること²²⁾, statin が糖尿病ラットの尿アルブミン値、糸球体サイズ、マクロファージ浸潤、ICAM-1 発現などを改善すること²³⁾,などは早期腎症治療上重要な情報である。降圧薬は上記薬剤にとどまらず、Ca 拮抗薬、 α 遮断薬、中枢性 α_2 アゴニストも駆使し、早朝も日中も目標血圧を達成すべきである。

おわりに

糖尿病性腎症を早期に診断し、multifactorial intervention を開始すれば、腎症の進行を阻止でき、かつ克服さえできることが明らかになってきた。日常診療における尿アルブミン値測定的重要性を改めて指摘したい。

文 献

1. 堺 秀人, 吉川隆一, 赤沼安夫, 他. 尿中アルブミン濃度の正常値についての検討—糖尿病性腎症の診断指針の作成を目指して—. 糖尿病 2001 ; 44 : 429-434.
2. Inomata S, Nakamoto Y, Inoue M, et al. Relationship between urinary albumin excretion rate and renal histology in non-insulin-dependent diabetes mellitus : With reference to the clinical significance of microalbuminuria. *J Diabetic Complications* 1989 ; 3 : 172-178.
3. 中本 安, 猪股茂樹. 糖尿病性腎症の病態と治療. 日内会誌 1990 ; 79 : 200-204.
4. Inomata S, Itoh M, Imai H, et al. Serum levels of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. *Nephron* 1997 ; 75 : 426-430.
5. Thomas MC. Anemia in diabetes : marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Prac Nephrol* 2007 ; 3 : 20-30.
6. 猪股茂樹, 羽田勝計, 守屋達美, 他. 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準. 糖尿病 2005 ; 48 : 757-759.
7. Tomino Y, Suzuki S, Azushima C, et al. Asian multicenter trial on urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 2001 ; 15 : 188-192.
8. 堺 秀人, 富野康日己, 榎野博史, 他. 尿中IV型コラーゲン濃度の正常値についての検討—糖尿病性腎症の診断指針の作成を目指して—. 日腎会誌 2002 ; 44 : 427-431.
9. 今井圓裕, 堀尾 勝. 日本人における慢性腎臓病(CKD)の現状—疫学調査より. 日腎会誌 2006 ; 48 : 703-710.
10. Rossing P, Rossing K, Gaede P, et al. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1024-1030.
11. Parvanova AI, Trevisan R, Iliev ID, et al. Insulin resistance and microalbuminuria. A cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion. *Diabetes* 2006 ; 55 : 1456-1462.
12. Brown RA, Domin J, Arcaro A, et al. Insulin activates the α isoform of class II phosphoinositide 3-kinase. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 14529-14532.
13. Gekle M. Renal tubule albumin transport. *Ann Rev Physiol* 2005 ; 67 : 573-594.
14. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 440-449.
15. Tojo A, Onozawa ML, Kurihara H, et al. Angiotensin II blockade restores albumin reabsorption in the proximal tubules of diabetic rats. *Hypertens Res* 2003 ; 26 : 413-419.
16. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2285-2293.
17. Araki S, Heneda M, Sugimoto T, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2983-2987.
18. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, et al. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2206-2211.
19. Koka V, Wang W, Huang XR, et al. Advanced glycation end products activate a chymase-dependent angiotensin II generating pathway in diabetic complications. *Circulation* 2006 ; 113 : 1353-1360.
20. Sato A, Hayashi K, Naruse M, et al. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003 ; 41 : 64-68.
21. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Differential effects of β -blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005 ; 46 : 1309-1315.
22. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, et al. Effect of pitavastatin on urinary liver-type fatty acid-binding protein levels in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2728-2732.
23. Usui H, Shikata K, Matsuda M, et al. HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 265-272.