

8

特集 糖尿病性腎症 — 成因解明と寛解をめざした治療戦略 —

糖尿病性腎症の診断と管理目標： アルブミン尿と eGFR

猪股茂樹

秋田県成人病医療センター研究室長

糖尿病性腎症の病態は年々明確になり、かつその対策も提示されてきている。

すでに Araki S ら¹⁾ は早期腎症を呈す2型糖尿病患者に対して **図1** (左) に示す管理目標のもとで6年間 multifactorial intervention (アンジオテンシンII受容体拮抗薬 [ARB] かアンジオテンシン変換酵素阻害薬 [ACEI] を基本とし他の降圧薬も必要に応じて上乗せしコレステロールは statin で対処) を試みた結果、微量アルブミン尿の remission (正常アルブミン尿化した場合) する累積頻度は51%であったと述べている。一方、顕性腎症でも蛋白尿陰性化 (remission) を目指した戦略が練られつつある。

アルブミン尿の発生起源は糖尿病における podocytopathy²⁾ (主として酸化ストレスによる糸球体上皮細胞 [podocyte] 機能変調・slit diaphragm 機能低下や剥離・アポトーシスによる上皮細胞の欠落に至る病態) にあると考えられる。その上皮細胞はケラチノサイトやニューロンのように高度に分化した細胞であるため再生力に乏しいのが特徴である^{3,4)}。顕性腎症の腎生検標本をみると病変が比較的穏やかな糸球体も存在しておりその糸球体の個々の上皮細胞を懸命に保護することは減少しつつある上皮細胞数⁵⁾ (**図2**) の温存に繋がるわけで腎症の重要な管理目標である。また末期腎不全へ進行するまでに心血管疾患で斃れるケースも多くその予防も腎症患者の管理目標のひとつであろう。これらの点について最近の文献を踏まえつつ論考を試みたい。

腎症の診断 (**表1**)

早期腎症

蛋白尿陰性か陽性 (+1程度) を示す糖尿病患者を対象に随時尿の尿アルブミン値を免疫測定法によって3回測定し2回以上30~299 mg/gCrであれば微量アルブミン尿と判定する (必須項目)。その上で尿中IV型コラーゲ

ン値の上昇 (7~8 μ g/gCr程度以上) や腎肥大を確認 (参考項目) できれば高い精度で糖尿病性腎症と早期診断できる⁶⁾。必須項目だけではメタボリックシンドローム、肥満に伴うアルブミン尿、高血圧性腎障害 (良性腎硬化症)、軽い慢性糸球体腎炎、慢性腎盂腎炎などの病態を腎症と誤って診断する可能性がある。そのため腎サイズや尿中IV型コラーゲン値の評価が重要なわけである。

腎肥大を呈す腎疾患は糖尿病性腎症とアミロイド腎だけといってよく腎サイズの評価はかなり重要である。腎体積測定の gold standard はCT画像を用いた voxel

略語解説

MRI : magnetic resonance imaging / FSGS : focal and segmental glomerulosclerosis / SPARC : secreted protein acidic and rich in cysteine / eGFR : estimated GFR / mGFR : measured GFR / VEGF : vascular endothelial growth factor / ESL : endothelial surface layer / ROS : reactive oxygen species / IMT : intima-media thickness / EPO : erythropoietin / AGE : advanced glycation endproduct / RAGE : receptor for AGE

早期腎症	顕性腎症
血圧 < 130/80 mmHg	血圧 < 125/75 mmHg
LDL < 120 mg/dl	LDL < 80 mg/dl
HDL \geq 40 mg/dl	HDL \geq 40 mg/dl
HbA _{1c} < 6.5 %	HbA _{1c} < 5.8 %
	Hb10.5~12.5 g/dl

図1 糖尿病性早期・顕性腎症に対するMultifactorial interventionの治療目標

表1 糖尿病性腎症の早期診断(文献6)

測定対象	尿蛋白陰性か陽性(+1程度)の糖尿病患者
必須事項	尿中アルブミン値 30~299 mg/gCr 3回測定中2回以上
参考事項	尿中アルブミン排出率 30~299 mg/24hr または 20~199 μ g/分 尿中IV型コラーゲン値 7~8 μ g/gCr以上 腎サイズ 腎肥大

※随時尿(なるべく午前中)を用いる。通院自体が運動負荷になる場合は早朝尿でもよい。

※アルブミンは免疫測定法で測定。

※糸球体過剰ろ過は重要な所見であるが、精密測定は一般になされていないため今回の基準には取り上げなかった。

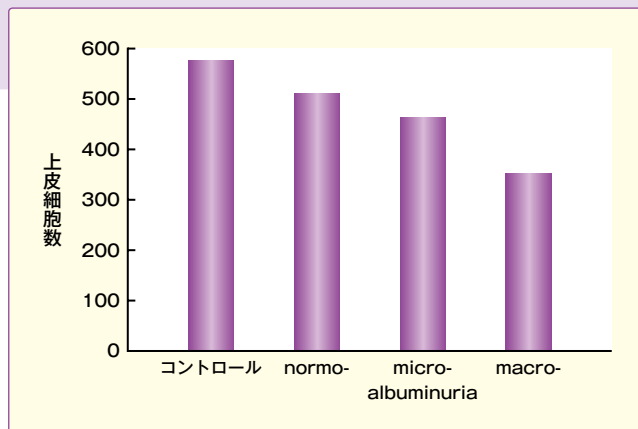


図2 糸球体上皮細胞数の減少と糖尿病性腎症の進展(文献5)

count method (slice summation method) である。筆者がこの方法を用いて腎体積を測定したところ、微量アルブミン尿群ではほぼマクロアルブミン尿群に匹敵する腎肥大を示す結果であった。ただし、明らかな高血圧症先行発症糖尿病患者では微量アルブミン尿を示していても腎サイズはまったく正常か萎縮傾向にあり、高血圧性腎障害症例が糖尿病を発症しても腎肥大は起きにくい可能性を示唆している。

最近、Cheong Bら⁷⁾はMRIによる腎体積測定は真の腎体積(water displacement method)とほぼ誤差のないほど精確であると述べており腎体積測定法の選択肢がひとつ増えそうである。

顕性腎症

試験紙法で尿蛋白2+以上が持続(尿蛋白1+の持続は微量アルブミン尿であることが多い)しかつ網膜症がある場合、網膜症がなくても腎肥大がある場合、は顕性腎症と診断できる。ネフローゼ症候群を呈す場合は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)や微小変化型ネフローゼ症候

群の有無について腎生検による鑑別が不可欠である。肉眼的血尿、あるいは尿潜血強陽性が持続する場合は種々の糸球体腎炎や尿路系疾患を、急激な腎機能低下を認める場合は急速進行性糸球体腎炎や急性尿細管間質性腎炎などを考慮すべきである。

アルブミン尿の発生機序と関連病態

mechanical stretch (strain)

高血糖下では糸球体輸出細動脈に比べ輸入細動脈が弛緩拡張するため糸球体内圧上昇を惹起するが、このmechanical stretchは上皮細胞にSPARC増加⁸⁾やshear stress⁹⁾亢進をもたらし、GFR上昇、アルブミン漏出をきたす。糖尿病に高血圧症が合併すればこの内圧はさらに上昇すると推定できる(高血圧症先行発症糖尿病患者ではそうはならない)。このhyperfiltration,