

尿中微量アルブミン排泄量

金崎啓造¹⁾, 古家大祐²⁾

1) 金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科

2) 金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科 教授

尿中アルブミン排泄の増加が，糖尿病性早期腎症（腎症）の診断に広く用いられている．近年のさまざまな報告は，尿中アルブミン排泄増加が単に腎症の評価基準としての意義にとどまらず，さまざまな生理学的・病理学的な状態において重要な意味を持つこと，および治療標的としても用いることができる可能性を示唆している．一方で，それと同時に，尿中アルブミン排泄量を腎症の評価基準として用いることへの限界も垣間みえる．

そこで本稿では，尿中アルブミン排泄量に関して最近の知見を含めて分析し，概説したい．

糖尿病性腎症

糖尿病性腎症（腎症）は，網膜症・神経障害と並んで糖尿病性3大合併症（トリオパチー）のひとつである．また，糖尿病性血管合併症は，細小血管障害と大血管障害に分類され，腎症は細小血管障害の代表である．日本透析医学会の全国集計では，1998年に慢性透析療法に新規に導入された症例のうち，腎症が慢性糸球体腎炎を抜いて第1位となり，その後10年あまり経過したがその増加に

は一向に歯止めがかからず，2009年では新規透析導入疾患のうち腎症が44.5 %を占め，第2位の慢性糸球体腎炎の22.0 %を大きく引き離している¹⁾（図1）．同様の傾向は，日本のみならず全世界において報告されている．このように，腎症は糖尿病患者の生命予後を左右する重要な合併症のひとつであり，その予防および対策は焦眉である．しかも，腎症の問題点のひとつは，透析療法導入後の生命予後がきわめて不良なことである．したがって，腎症の発症機構の理解と根本的治療法を開発する

こと，および腎症の病期・病態を理解して，早期診断と病期に応じた最適な治療法を選択することがきわめて重要である．

尿中微量アルブミン尿の出るメカニズム

尿中微量アルブミンは糸球体濾過障壁（glomerular filtration barrier）をアルブミンが過剰に通過する状態である．腎糸球体毛細血管壁は，糸球体内皮細胞，糸球体基底膜，そして糸球体上皮細胞（podocyte）の3層構造である

（図2）．これら3層構造はそれぞれ，糸球体濾過障壁形成・機能に必須であり，その形成不全は糸球体濾過障壁不全を惹起し，糸球体機能障害に直結する．糖尿病状態のアルブミン尿の出現は糸球体過剰濾過とも関連するが，糸球体過剰濾過よりはむしろ糸球体のこれらを構成する微細構造変化が原因と考えられている．近年，糸球体濾過障壁構成微細構造なかでも，糸球体内皮の機能異常に注目が集まっている．

糸球体内皮細胞は非常に特異な構造，内皮細胞間小孔（直径60～80 nm，endothelial fenestration）を有し，水や尿毒素などの小分子は自由に透過できる構造を有する．内皮

細胞はその表面を，厚さ約200～400 nmのプロテオグリカンなど細胞表面を覆う糖結合化合物（グリコカリックス；glycocalyx）に覆われている²⁾（図2）．このグリコカリックスに覆われた内皮細胞は濾過障壁として働き，アルブミンなど分子量の大きいもの（約6万7000 Da）は濾過されず，尿中に漏れない仕組みとなっている．このグリコカリックスの糸球体濾過障壁における重要性は実験動物を用いて示され，プロテオグリカン分解酵素を投与されたマウスはグリコカリックス層の破綻により濾過障壁不全を生じ，アルブミンが尿中に漏れ出てくることが示されている．また，糖尿病状態でみられる炎症性サイトカインや酸化ストレスの

亢進によってグリコカリックスが傷害され，さらに，血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor；VEGF）がアルブミン透過性を亢進させると考えられている．このように，微量アルブミン尿の病態に糸球体内皮細胞障害が関与すると考えられるが，その詳細な分子機構は現在においても不明である．

糸球体濾過障壁を形成する微細構造物において，内皮細胞の他に糸球体基底膜や糸球体上皮細胞，とくに足突起の重要性が知られ，糸球体基底膜・糸球体上皮細胞機能不全・破綻は著明な蛋白尿やネフローゼ症候群などの原因となっている²⁾（図2）．これら糸球体濾過障壁構成微細構造物の変異が，どのように

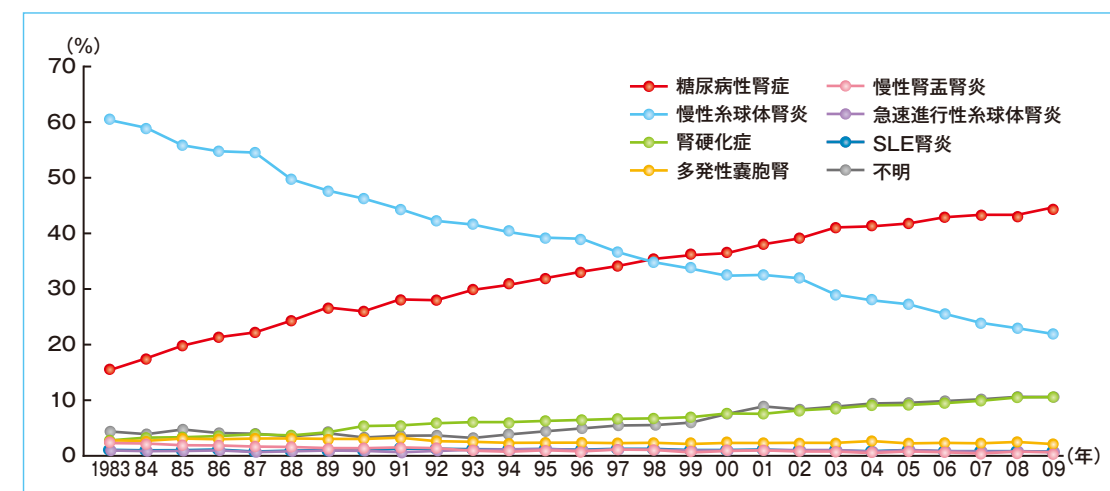


図1 日本の慢性透析導入症例（文献1）
1998年以降，糖尿病性腎症が導入原因疾患の第1位となり，それ以後増加の一途をたどっている．

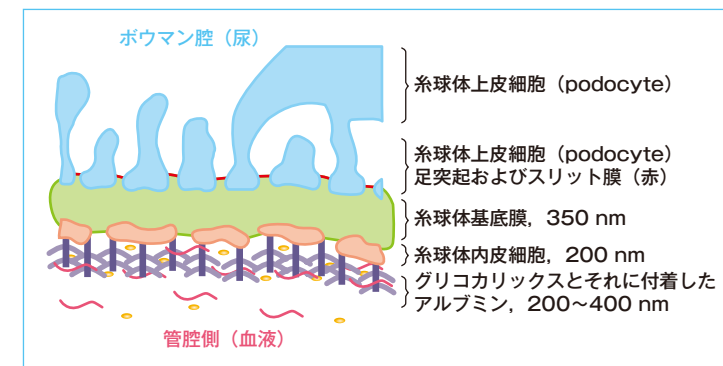


図2 糸球体濾過障壁の構造（文献2）
糸球体濾過障壁の断面像模式図．図に示すように，糸球体濾過障壁は主に3層の構造物から成り立っている．アルブミン（橙色の楕円）は通常の糸球体濾過障壁をほぼ通過できない．