

〈話題〉

糖尿病性腎症と尿アルブミン

土井 創、町田 清正、森 和雄

Diabetic nephropathy and urinary albumin

Hajime Doi, Kiyomasa Machida and Kazuo Mori

Summary The incidence of diabetes in Japan was 20 million as of 2016, and one in every six people in Japan is strongly suspected of having diabetes. Diabetes is a complex disease that causes diabetic nephropathy in severe cases, and decreased renal function eventually warrants dialysis. Diabetic nephropathy is the most crucial factor in the primary disease for introducing new dialysis in about 43% of the cases (as per 2016 reports). Urinary albumin is the only marker that can distinguish the second stage of nephropathy (early nephropathy stage) and help differentiate nephropathy cases. In patients with nephropathy, albumin is usually absent in urine; however, when the renal function declines and the glomerular basement membrane deteriorates, albumin can pass through the basement membrane and mix with urine. Presently, the cutoff value for urinary albumin is 30 mg/gCr, without considering the age-specific and sex-specific values. However, with new findings, it is becoming evident that renal function declines with aging, resulting in the detection of a large amount of urinary albumin.

Key words: Diabetic nephropathy, Urinary albumin, Glomerular basement membrane deterioration, Renal function and aging

I. はじめに

糖尿病は、インスリン不足や作用低下が原因で、血糖値の上昇を抑える働き（耐糖能）が低下し、高血糖が慢性的に続く疾患である。「糖尿病が強く疑われる者」と「糖尿病の可能性を否定できない者」の合計は2012年に初めて減少に転じたとはいえ2016年時点でも約2000万人と国民の6人に1人の割合で存在する (Fig. 1)^{1,2)}。

糖尿病の脅威は、自覚症状のないままに重篤な合併症が進展する。太い血管の動脈硬化が進行した場合、心臓病や脳卒中、微小血管に障害が及ぶと網膜症・腎症・神経障害の三大合併症を引き起こす危険性が高まる²⁾。特に腎臓内部の微小血管は、糸球体と呼ばれる内部に細い毛細血管が毛糸の玉のように丸まった形状をもつ部位に集まっている。糸球体は約0.1～0.2 mmほどの大きさであり、1つの腎臓に約100万個存在

ニットボーメディカル株式会社学術部
〒102-0083 東京都千代田区麹町2-4-1 麹町大通り
ビル7階

Tel: +81-3-4582-5420

E-mail : doih@nittobogrp.com

Nittobo Medical Co.,LTD.

Kojimachi-Odori Building

2-4-1, Kojimachi, Chiyoda-Ku, Tokyo 102-0083, Japan

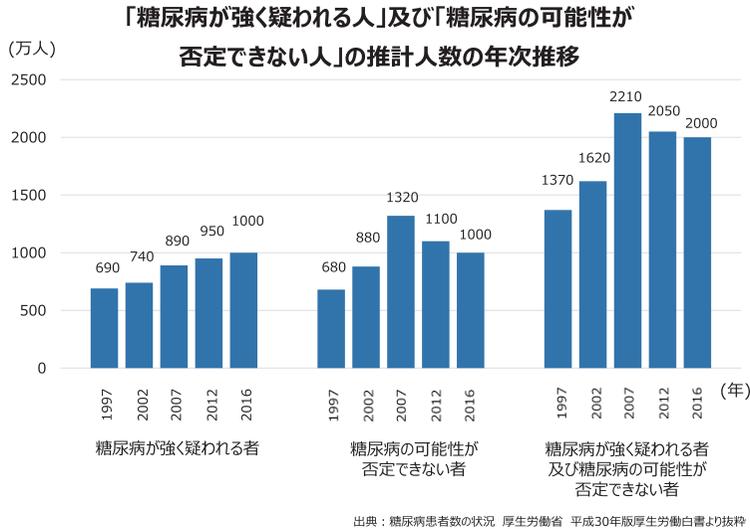


Fig.1 Number of diabetes patients in Japan

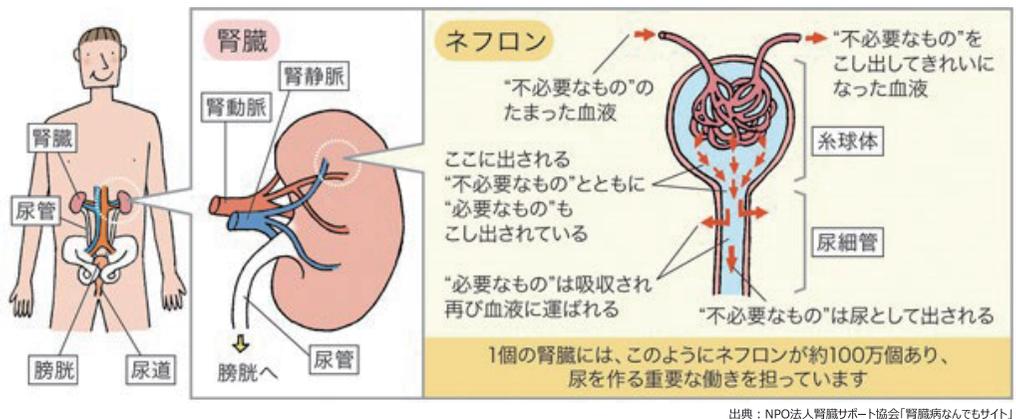
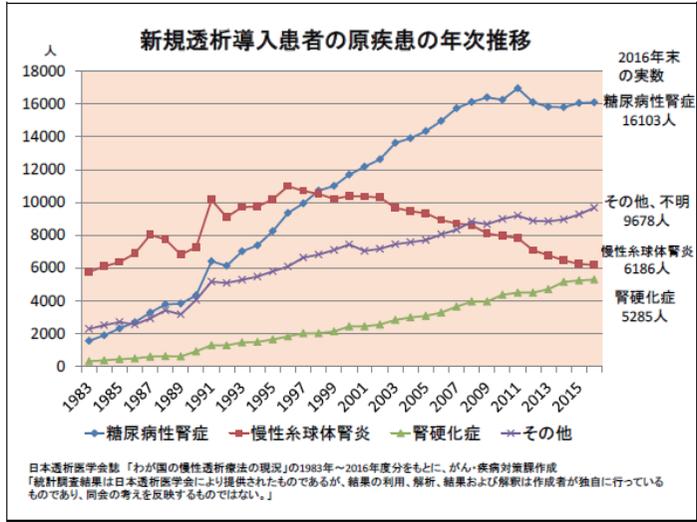


Fig.2 Structure and function of the kidney

する。糸球体は腎臓の重要な機能である血液中の老廃物や塩分を濾過し、尿として体の外に排出することを担っている。糸球体はふるいのような構造で、腎臓に流れ込んできた血液が、糸球体を通ると、老廃物がふるいを通して濾過される。そして赤血球や蛋白などは濾過されず、老廃物が除去された血液が、腎臓から体に戻される (Fig. 2)³⁾。腎臓に存在する糸球体の微小血管が糖尿病から発生した動脈硬化を起こすと最終的に腎臓が機能低下を起し、腎臓病となる。糖尿病の進行によって腎臓機能が低下する為、糖尿病腎症と呼ばれている。2016年の新規

透析導入患者の原疾患では、糖尿病が悪化し発症する糖尿病性腎症が約43%を占めている (Fig. 3)。

糖尿病性腎症は腎症前期 (第1期) から透析療法期 (第5期) まで5段階に分けられる。この期の中で第2期までは病態の進行は可逆性があり、第3期の途中までは病態の進行には可逆性の可能性があると考えられている。しかしながら、第3期の途中からは不可逆となり、病期の進行を遅らせることしかできないとされる。これを医療費の面から考えると、第1期から第3期は生活改善と投薬が中心となるが、第4期から第5期



出典：厚生労働省 腎疾患対策検討会報告書 ～腎疾患対策の更なる推進を目指して～ 平成30年7月 腎疾患対策検討会より

Fig.3 Annual changes in the number of patients who newly started dialysis, assessed by causative disease

	健診データ	状態と介入目的	具体的な介入方法	医療機関での対応	留意点	評価
第1～2期	糖尿病 ^{※1} かつ尿蛋白(±)以下	早期腎症の発見 腎症の発症予防	HbA1c、血圧の状況に応じた対応 第1期では糖尿病管理、第2期ではそれに加え腎症改善に重点をおいた指導	Cr、尿蛋白・尿アルブミン測定による病期確定 血糖、血圧管理 網膜症等合併症検査 第2期：自施設にて指導困難な場合、糖尿病専門医紹介もしくは腎症保健指導紹介	第1、2期の区別は健診だけではできない eGFR45 (mL/分/1.73m ²)未満の場合、対応優先	行動変容 血圧、血糖、脂質、BMI、喫煙
第3期	糖尿病 ^{※1} かつ尿蛋白(+)以上	顕性腎症 腎機能低下防止	受診勧奨 ^{※2} と受診状況の確認 医師と連携した保健指導 減塩、減酒等の食生活改善、禁煙、肥満者では減量、身体活動の維持	Cr、尿蛋白・尿アルブミン測定による病期確定 血圧、血糖管理 網膜症等合併症検査 腎排泄性薬剤の見直し 保健指導の留意点指示 腎臓専門医への紹介を考慮する	他の循環器疾患、糖尿病合併症に留意 100%対応できることを目指す	受療状況 生活習慣 血糖、血圧、脂質、喫煙、腎機能
第4期	糖尿病 ^{※1} かつeGFR30 (mL/分/1.73m ²)未満	透析直前期 透析導入時期の延伸	強力な受診勧奨 ^{※2} と受診確認、治療中断防止 ^{※3}	血圧・血糖管理 腎排泄性薬剤の変更 腎臓専門医への紹介	心不全、脳卒中ハイリスク Cr測定しなければ病期確定できない	受診につながった割合

※1 空腹時血糖126mL/dLまたはHbA1c6.5%以上または過去に糖尿病の履歴(薬剤服用等)

※2 未治療者への対応

※3 医療機関との連携を取りながらスキルの高い専門職が保健指導を実施することも考えられる

出典：厚生労働省 保健局 国民健康保険課 糖尿病性腎症重症化予防に関する事業実施の手引き 2019年3月より

Fig.4 Intervention at each stage of diabetic nephropathy

の腎不全から透析療法期に入ると、標準的な回数で週3回、1回4時間の人工透析を行う必要が生じる。そのため透析療法期の医療費は月額約40万円、年額で約500万円必要となる (Fig. 4)^{4,5)}。このように透析導入に至ると医療費は増大し、患者への負担も大きくQOLが低下する。

厚生労働省では、糖尿病性腎症重症化予防プ

ログラムを設定し、国民の健康寿命の延伸と医療費の圧縮を目指している。本プログラムは、糖尿病重症化リスクが高いにもかかわらず医療機関の未受診者・受診中断者について、関係機関からの適切な受診勧奨、保健指導を行うことにより治療に結びつける。また糖尿病性腎症等で通院する患者のうち、重症化するリスクの高

い者に対して主治医の判断により保健指導対象者を選定し、腎不全、人工透析への移行を防止することを目的としている⁶⁾。

II. 糖尿病の進行と腎臓病

糖尿病では血液内にグルコースが溢れ、動脈硬化が発生し、その障害が腎臓内の細小血管に及ぶことで腎臓の機能が低下し、腎臓病に至る。以下に詳細な機序を説明する。

糖尿病は高血糖が慢性的に続く疾患で、高血糖が持続すると微小血管の障害が進行する。血糖（グルコース）が高い状況では自己酸化で血管内皮の蛋白とグルコースが反応し最終糖化生成物が生成され、血管内皮が障害を受ける。次に障害を受けた血管内皮に血中のLDLコレステロールが入り込み、更に最終糖化生成物が発生した活性酸素と結合して酸化LDLコレステロールとなる。続いて損傷された血管を修復する為、白血球が集合し酸化LDLコレステロールを取り込む。白血球は死滅し残った酸化LDLコレステロールが血管内皮を肥厚させる。このように動脈硬化が進行する^{7,9)}。この動脈硬化が腎臓に存在する細小血管に及び、腎臓内の糸球体基底膜の機能低下が起こる。また、濾過膜である糸球体基底膜は通常蛋白を分子量によって選別し、ある分子量以上の蛋白を透過させない性質を持っている。これがサイズ障壁（サイズバリア）と呼ぶ。サイズバリアの障害は、糸球体基底膜の障害、あるいはスリット膜に存在する蛋白（ネプリン、ポドシンなど）の異常に起因すると考えられている。正常の糸球体基底膜は、陰性に荷電しているため、陰性荷電蛋白は、電気的反発により通過しにくくなっている。陰性荷電をもつ蛋白を通しにくい性質をもつことを、荷電障壁（チャージバリア）という¹⁰⁾。腎臓の機能が低下し、濾過膜である糸球体基底膜のサイズバリアとチャージバリアが劣化すると、濾過する「穴」が大きくなり、かつ電気的な反発が弱くなる為、蛋白が糸球体を通過する。糸球体を透過した蛋白は続く尿細管で再回収され体内に戻される。その為、通常は尿中に蛋白が確認されることはない。しかしながら糸球体を蛋白が通過し、尿細管の再吸収機能が低下すると尿に蛋白が出現する。

III. 蛋白尿とアルブミン

これまでで述べた通り腎機能の低下に伴って現れた蛋白尿では様々な種類の蛋白が存在している。例えば、分子量が小さく糸球体基底膜を自由に透過できる β 2マイクログロブリンや分子量が大きく透過できない免疫グロブリンG等が含まれる場合がある。尿蛋白で腎機能低下を評価する場合、様々な大きさの蛋白が存在しているため、病期の判断が難しい場合がある。尿に現れる血漿蛋白の中でアルブミンは比較的分子量が大きく通常は糸球体基底膜を通過できない。その為、尿中のアルブミンが増加は腎機能低下のサインとみることができる。

IV. 尿アルブミンの測定

血清中のアルブミン定量は比色法に基づいて測定されており、測定範囲下限は約0.1 g/dL（1000 mg/L）である。血清中にはアルブミンは多く含まれており、4.1～5.1 g/dL（共用基準範囲）とされる。この濃度域であれば比色法で問題ないが、尿アルブミンは血清中のそれと比較して非常に少なく、低濃度域まで測定できる性能が求められる。その為、尿アルブミン定量試薬は抗原抗体反応を用いた免疫比濁法を採用し、より高感度な測定が可能となっている。測定範囲下限は約2 mg/Lである。

V. 糖尿病性腎症重症化予防プログラムにおける尿アルブミン

本プログラムの中で尿アルブミンは病期の分類に重要であることが示されている。尿蛋白（±）は微量アルブミン尿の可能性が高いため、医療機関では積極的に尿アルブミン測定を行うことが推奨されている。尿アルブミンは健診項目には含まれていないが、糖尿病で受診勧奨判定値以上の場合、医療機関への受診勧奨がなされ医療機関において尿アルブミンを測定することで、第2期の把握が可能となることも併せて示唆されている（Fig. 5）⁶⁾。この尿アルブミン測定の有用性は「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2019」においても明記されている。すなわち、微量アルブミン尿（30～299

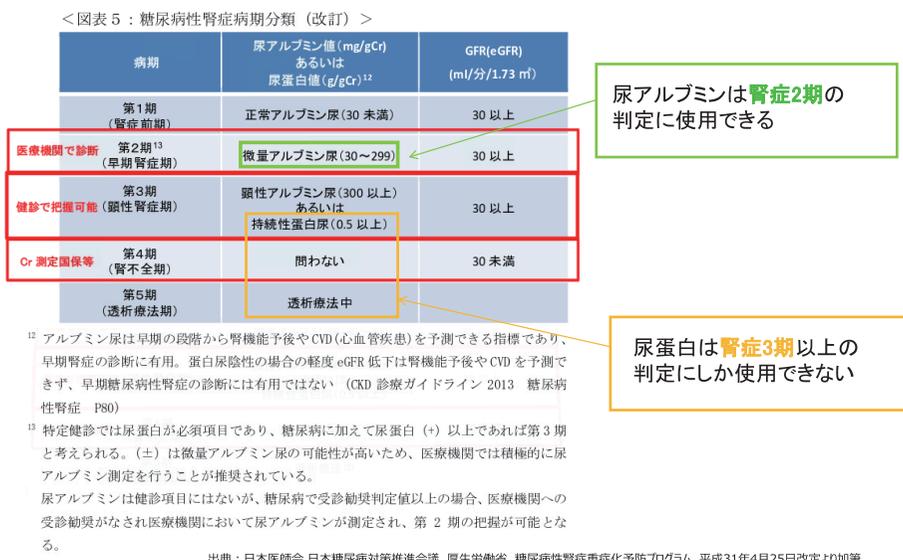


Fig.5 Staging of diabetic nephropathy

パラメトリック法										
項目、単位	LAVE 法	年齢層	基準範囲 男性				基準範囲 女性			
			N 数	下限	上限	メディアン	N 数	下限	上限	メディアン
Alb 絶対量 mg/L	採用せず	30~49	193	1.0	34.1	7.1	428	0.6	29.0	8.1
		50~69	186	0.4	48.2	6.8	262	0.5	38.5	6.5
		70~	141	1.9	67.2	8.7	212	1.1	69.6	9.0
Cr 補正 ACR g/mgCr	採用	30~49	153	2.2	18.9	4.6	346	2.5	19.0	6.3
		50~69	155	1.8	42.4	7.9	217	2.7	42.8	9.7
		70~	116	2.7	96.8	11.3	169	5.2	98.2	15.8

LAVE法：latent abnormal values exclusion 潜在異常値除外法
 ACR：albumin creatinine ratio アルブミンクレアチニン比

出典：伊藤喜久 重永隼也 他 汎用自動分析機を用いた尿アルブミン測定試薬(N-アッセイ TIA Micro Alb コントロー)の評価と基準範囲設定 医療と検査機器・試薬 第42巻 第3号(2019年6月)

Fig.6 Age-specific reference range for urinary albumin

mg/gCr) の出現が、その後の顕性アルブミン尿への進行や腎機能低下のリスクになるとの知見に基づき、尿中アルブミン測定を腎症の早期診断法として使用し、その結果に基づいて治療介入を開始することを推奨している¹¹⁾。随時尿における微量アルブミン尿のカットオフ値として30 mg/gCrが広く用いられている¹²⁾。一方、このカットオフ値には年齢、性別の区別がなく、尿アルブミンの基準範囲についての報告もなかった。そこでライフ・エクステンション研究所付属永寿総合病院 臨床検査科 部長 伊藤喜久先生が研究を企画され、尿アルブミンの年齢と性

別を考慮した基準範囲を検証した。

対象集団は、平成29年度4月~平成30年度4月まで、永寿総合病院健診センター健康健診受診者(台東区住民健診、職員健診)で同意が得られた2,459名(男性954名、女性1,505名)であり、年齢幅は39~97歳であった。この研究を通じ年齢別、性別の基準範囲を設定することができた(Fig. 6)¹³⁾。この基準範囲は、前述した微量アルブミン尿のカットオフ値(30 mg/gCr)と比較し、より詳細な臨床評価が可能であると考えられる。ただし今回の結果では、加齢による腎糸球体の選択的透過性能の劣化の影響で男女

共に70歳を超えると尿アルブミンの顕著な増加が認められる。つまり尿アルブミンは加齢の影響を受ける為、高齢者の基準範囲設定は容易ではなく基準個体の定義づけには課題が残されている¹³⁾。

VI. まとめ

日本での糖尿病罹患者数は2016年時点で約2000万人と国民の6人に1人は糖尿病が強く疑われる状態にある。この糖尿病が進行すると糖尿病性腎症を発症し、最終的には人工透析に至る。新規透析導入に対する原疾患では糖尿病性腎症が約43%（2016年）と最大の要因である。人工透析は患者本人のQOLを低下させるだけではなく、医療費の増加という社会的負担をもたらす。近年、尿アルブミンが腎症第2期（早期腎症期）を鑑別できる唯一のマーカーとして有用であることが示されている。これは尿アルブミンが通常尿にはほとんど存在せず、腎機能の低下、腎糸球体基底膜の劣化に伴い、基底膜を通過したアルブミンが早期に尿に漏れ出すことが理由である。この尿アルブミンは現在のところ30 mg/gCrがカットオフ値で年齢、性別が考慮されていないものとなっている。しかしながら、新しい知見として、年齢別、性別の基準範囲が設定されたことでより詳細な臨床評価が可能であると考えられる。一方、尿アルブミンは加齢の影響で増加する為、特に70歳以上の高齢者においては結果に対する慎重な判断が必要である。

利益相反

本論文内容に関連する著者らの利益相反：なし

文献

- 1) 斎藤重幸：わが国の糖尿病のトレンド. 日循予防誌, 53(3): 211-219, 2018.
- 2) 厚生労働省：平成28年国民健康・栄養調査の概要. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h28-houkoku.html> (2021年9月17日アクセス可能)
- 3) 一般社団法人 日本腎臓学会：腎臓の構造と働き. <https://jsn.or.jp/general/kidneydisease/symptoms01.php> (2021年9月17日アクセス可能)
- 4) 広島県医師会：尿中アルブミンの臨床的有用性 広島県医師会だより, 第560号, 付録, 平成24年
- 5) 厚生労働省 政策統括官付 政策評価官室 アフターサービス推進室：自覚症状のない糖尿病の重症化を防ぐために。一国民健康保険における糖尿病性腎症重症化予防の取組に関する調査一, 2018.
- 6) 日本医師会 日本糖尿病対策推進会議 厚生労働省：糖尿病性腎症重症化予防プログラム 平成31年4月25日改定, 2019.
- 7) 田中君枝、佐田政隆：動脈硬化研究の新たな展開 心臓周囲脂肪組織と血管外膜微小血管. 化学と生物, 54(10): 713-719, 2016.
- 8) 田村 功一：慢性腎臓病と動脈硬化所見の特徴. 日本内科学会雑誌, 105(5): 802-810, 2016.
- 9) 山岸昌一：AGEs RAGEと血管病変. 脈管学, 50(5): 555-559, 2010.
- 10) 戸村成男：診療ノートⅣ 腎臓病のエッセンス, 浦和論叢, 第50号, 99-131, 2014.
- 11) 日本糖尿病学会編：糖尿病診療ガイドライン2019. 南江堂, 東京 (2019)
- 12) 日本腎臓学会編集：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 東京 (2018)
- 13) 伊藤喜久、重永隼也：他汎用自動分析機を用いた尿アルブミン測定試薬(N-アッセイ TIA Micro Alb ニットーポー)の評価と基準範囲設定, 医療と検査機器・試薬, 42(3):, 211-218, 2019.