

CKD ガイドラインにおける アルブミン尿測定的重要性

深水 圭

久留米大学 医学部内科学講座腎臓内科部門：福岡県久留米市旭町 67 (〒 830-0011)

キーワード

慢性腎臓病, 糖尿病性腎症, アルブミン尿, 心腎連関

はじめに

現在, 慢性腎臓病 (CKD) 患者は全国で推定 1,330 万人存在するといわれており, 約 8 人に 1 人は CKD を有するとされている。今後も CKD 患者は増加していくことが予想される。一方, 最新の日本透析医学会の統計調査によると, 日本全国の透析患者総数は 30 万 9,946 人と前年統計時と比較し約 5,000 人増加した。このように, 透析を含む CKD 患者は年々増加傾向にあり, CKD 早期発見・早期治療が急務の課題である。このような背景から, 2002 年に The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) から CKD という概念が提唱され, 腎臓内科医以外のかかりつけ医や, コメディカル, 一般住民にも理解しやすいように定義された。CKD は“1) 腎障害を示唆する所見, もしくは 2) 糸球体濾過量 (GFR) 60mL/min/1.73m² 未満のいずれか, もしくは両方が 3 カ月以上続くもの”と定義される¹⁾。腎障害を示唆する所見としては尿蛋白, 尿潜血などの尿異常, 血液異常, 片腎や多発のう胞腎などの画像異常, 病理所見などが含まれるが, 特に蛋白尿 (アルブミン尿) の存在が重要である。しかし, 近年, アルブミン尿が心血管病の独立した危険因子であることが報告され, 腎予後を超えた患者予後を反映した分類が必要との観点から, 2009 年, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) より, アルブミン尿を 3 分割する分類を追加した, 新たな CKD 分類が発表され²⁾, 日本では 2012 年に報告された (図 1)。透析導入は患者の QOL を極端に低下させ, 心血管

病・感染症などの合併症を増加させることから, 透析導入を阻止, または遅延させることは重要である。

最新の報告では, 年別透析導入疾患の割合は第 1 位が糖尿病性腎症 (44.1%), 第 2 位は慢性糸球体腎炎 (33.6%), 第 3 位腎硬化症 (12.3%), 第 4 位原因不明 (8.5%) であり, 糖尿病性腎症の割合は昨年と比較すると 0.1% 減少し, 腎硬化症・原因不明による透析導入が増加している。しかしながら, それでも未だ半数近くの患者は糖尿病性腎症から透析を導入されており, 糖尿病患者における腎症の早期発見・治療は透析導入患者減少に直結するため, 最重要課題である。一旦糖尿病性腎症が進行し腎不全へ進展すると, 腎症を発症していない糖尿病患者と比較し心血管合併症による死亡のリスクが年間 1.4% から 19.2% と約 14 倍に跳ね上がる (図 2)³⁾。さらに, 医療経済面においても人工透析のみならず糖尿病・高血圧診療に投入される医療費の負担も問題となっている。すでに低下した腎機能を正常化することは困難であり, 早期発見こそが, 糖尿病・慢性腎炎など検尿異常などを有する, もしくは高血圧を基盤として腎不全に至る CKD 患者の透析導入を阻止する唯一の方法であろう。現時点でその早期発見に最も有用なバイオマーカーがアルブミン尿である。アルブミン尿をもとに, CKD 発症の原因を探索し, それぞれの腎疾患に見合ったテーラーメイド治療を行うことが, CKD 患者の予後を左右する。

以上より, 本稿では初期腎障害のマーカーとしてのアルブミン尿測定の臨床的意義・評価方法について概略する。

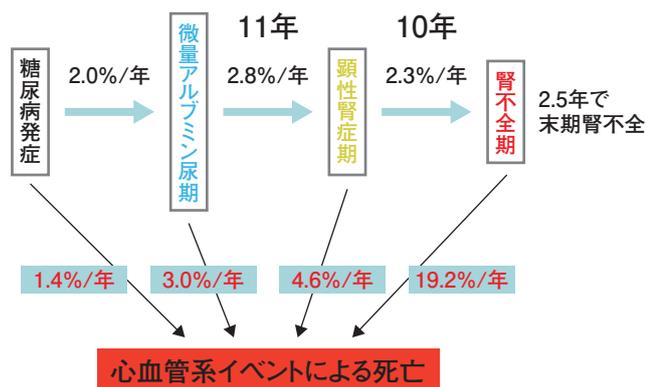
| 原疾患 | | 蛋白尿区分 | | A1 | A2 | A3 |
|---|-----|---------------------|-------|--------|-----------|----------|
| 糖尿病 | | 尿アルブミン定量 (mg/日) | | 正常 | 微量アルブミン尿 | 顕性アルブミン尿 |
| | | 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) | | 30未満 | 30～299 | 300以上 |
| 高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他 | | 尿蛋白定量 (g/日) | | 正常 | 軽度蛋白尿 | 高度蛋白尿 |
| | | 尿蛋白/Cr比 (g/gCr) | | 0.15未満 | 0.15～0.49 | 0.50以上 |
| GFR区分 (mL/分/1.73㎡) | G1 | 正常または高値 | ≥90 | | | |
| | G2 | 正常または軽度低下 | 60～89 | | | |
| | G3a | 軽度～中等度低下 | 45～59 | | | |
| | G3b | 中等度～高度低下 | 30～44 | | | |
| | G4 | 高度低下 | 15～29 | | | |
| | G5 | 末期腎不全 (ESKD) | <15 | | | |

図1. CKDの重症度分類

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■，オレンジ■，赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)
CKD診療ガイド2012 p.3表2

(~UKPDS 64~)



Adler AI et al, *Kidney Int* 63:225-232, 2003

図2. 2型糖尿病にともなう糖尿病性腎症の Natural History

アルブミン尿

尿中にアルブミンが漏出するという事は、糸球体におけるアルブミンバリアーの破綻、もしくは尿細管におけるアルブミン再吸収低下を意味すると考えられる。前者は従来からの考え方で、バリアーとしての基底膜陰性荷電、糸球体上皮細胞、内皮細胞になんらかの障害がおよぶと、尿中にアルブミンが漏出するという事である。糸球体内皮細胞は心腎連関を考える上で重要であり、動脈硬化の initial step である内皮機能障害がアルブミン漏出に関与している可能性が考えられる。最近では、内皮細胞を覆う glyocalyx が、チャージバリアとしての役割を担っていることが報告されており、glyocalyx の低下が尿アルブミン排泄と関連することが示唆されている⁴⁾。一方、後者は、糸球体からは多量のアルブミンが漏出しており、尿細管によってそのほとんどが再吸収されるが、尿細管障害が生じるとアルブミンが再吸収されずに尿中に出現するというものである。ヒトにおいて、一日 3.3g 程度のアルブミンが糸球体を通過するが、尿細管によって 3.2g の再吸収されなかったアルブミンが体外に排泄されるという報告がある⁵⁾。実際、1 型糖尿病ラットにおけるアルブミン尿は、正常と比較して逆に低下しているが、尿細管の再吸収低下により尿中に排出されていることが報告されている⁵⁾。

いずれにしても、アルブミン尿の測定は、現在使用できる早期の腎障害バイオマーカーとしては最も簡便でかつ有用であり、アルブミン尿が腎障害のマーカーであるのみならず、進展因子であることから、CKD 治療の重要なターゲットとして今後も臨床の現場で広く測定されるべきであろう。

糖尿病性腎症におけるアルブミン尿測定の意義

アルブミン尿は、保険の制約上“糖尿病性腎症の早期診断”として測定されるが、実際は糖尿病以外でも初期腎障害を発見するためには重要な検査である。3 回測定し、2 回以上早期診断基準に入っていれば、早期糖尿病性腎症と診断できる。外来診療では随時尿において同時に尿中 Cr を測定し、1 日の推定アルブミン尿排泄量“mg/gCr”を求めることにより、その患者の腎症の改善、もしくは悪化を評価することができる。正常は < 18.0mg/gCr であるが、糖尿病性腎症早期診断基準では、正常アルブミン尿期 (30mg/gCr 未満)、微量アルブミン尿期 (早期糖尿病性腎症) (30 ~ 299mg/gCr)、顕性蛋白尿期 (300mg/gCr 以上) と診断する (図 3)。進行した糖尿病性腎症では顕性蛋白尿を呈し、腎組織においても特徴的な結節性病変を呈することが多いが、早期腎症においてもすでにび慢性、もしくは結節性病変が

| g (mg)/gCr=尿中蛋白 (微量アルブミン) / 尿中Cr | |
|----------------------------------|--|
| 正常アルブミン尿 | → 30mg/gCr未満 試験紙法で-もしくは± |
| 微量アルブミン尿 | → 30~299mg/gCr未満 試験紙法で+ |
| 顕性蛋白尿 (顕性アルブミン尿) | → 尿中アルブミン300mg/gCr以上 尿蛋白定量0.5g/gCr以上 試験紙法で持続して2+以上 |
| 持続性蛋白尿 | → 尿蛋白定量1g/gCr以上 GFRの低下 |

g/gCr=尿中蛋白 (微量アルブミン) / 尿中Cr

注:微量アルブミン尿は3ヵ月に一度の測定しか保険適応ではない

図 3. 尿中蛋白, アルブミンの評価 (午前中随時尿)

存在していることがある。糖尿病性腎症を早期に発見し治療するためには、試験紙法で尿蛋白が陰性か、軽度陽性の時期にアルブミン尿を測定し、積極的に早期糖尿病性腎症を発見すべきである。腎炎など他の腎疾患が合併する場合があります、腎機能がある程度保たれており、特に血尿や尿沈渣など腎炎を疑う所見があれば、積極的に腎生検を行うべきである。

糖尿病におけるアルブミン尿排泄のメカニズムとして、上記以外に糸球体高血圧による過剰濾過がある。糸球体高血圧の原因としては、全身血圧の上昇、糸球体輸入細動脈の自動調節能の破綻に加え、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) (図4) 亢進による輸出細動脈の収縮があり、その結果過剰濾過が生じ、アルブミンが尿に漏出すると考えられている。各種腎

炎においても同様であり、アルブミン尿の測定により、早期に腎障害を発見することが可能である。さらに RAS は糸球体上皮細胞やメサンギウム細胞、尿細管細胞に対して細胞傷害的に働くことが報告されており、臨床の現場では RAS を阻害する薬剤としてレニン阻害薬、Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor (ACE-I) や Angiotensin II type-1 Receptor Blocker (ARB) などが第一選択薬として使用されている。腎機能が悪化した糖尿病性腎症に対する積極的な ARB の使用は、腎不全の進行、透析導入のリスクを 28% 低下させる (図5)⁶⁾。早期腎症に対する ARB の効果も報告されており、RAS 阻害薬により微量アルブミン尿を正常アルブミン尿に改善させる、いわゆる“糖尿病性腎症の寛解”を達成することが重要である (図6)⁷⁾。

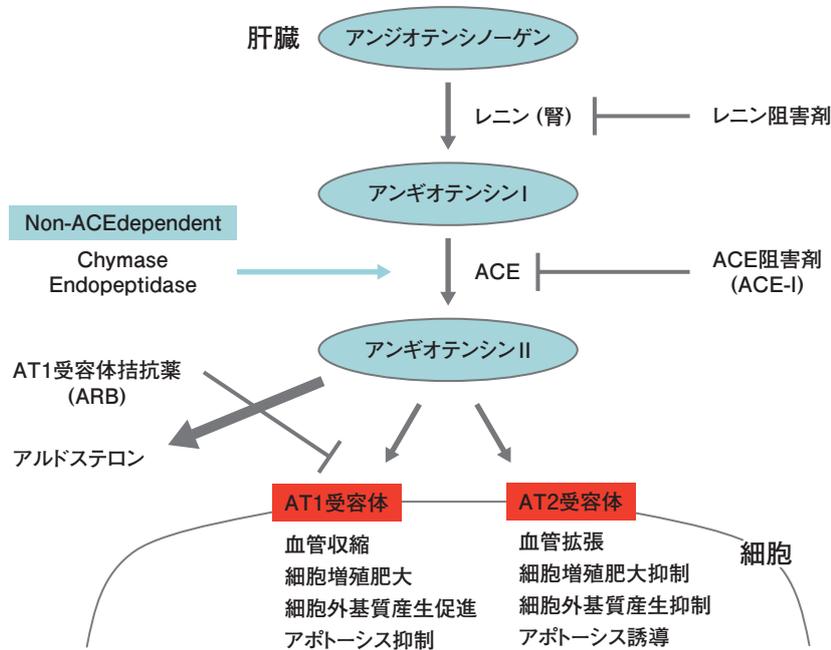


図4. レニン-アンジオテンシン系 (RAS)

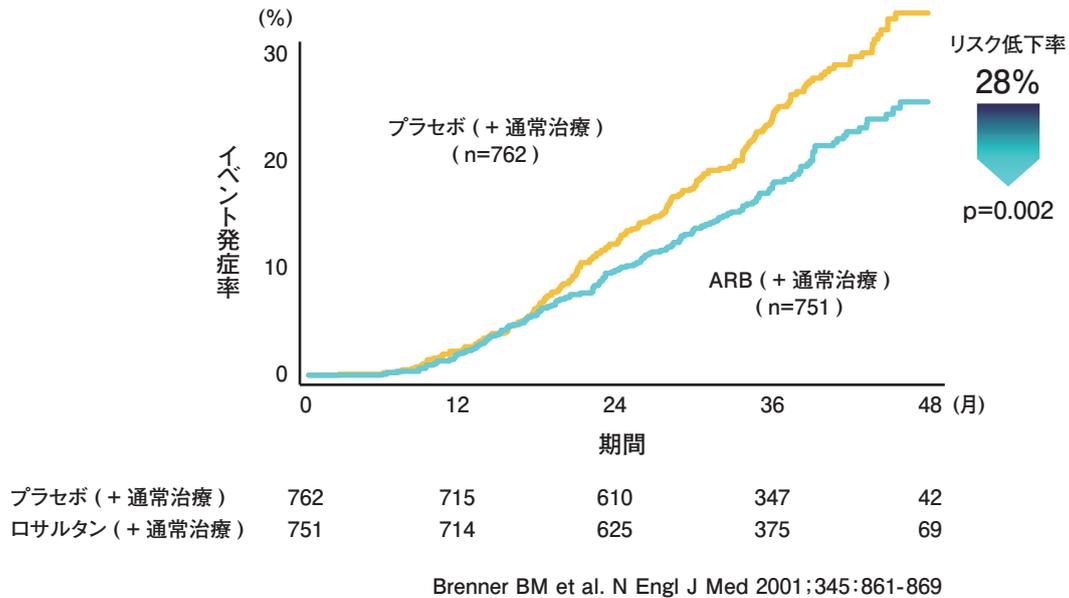


図5. 糖尿病性腎症末期腎不全 (透析・腎移植)

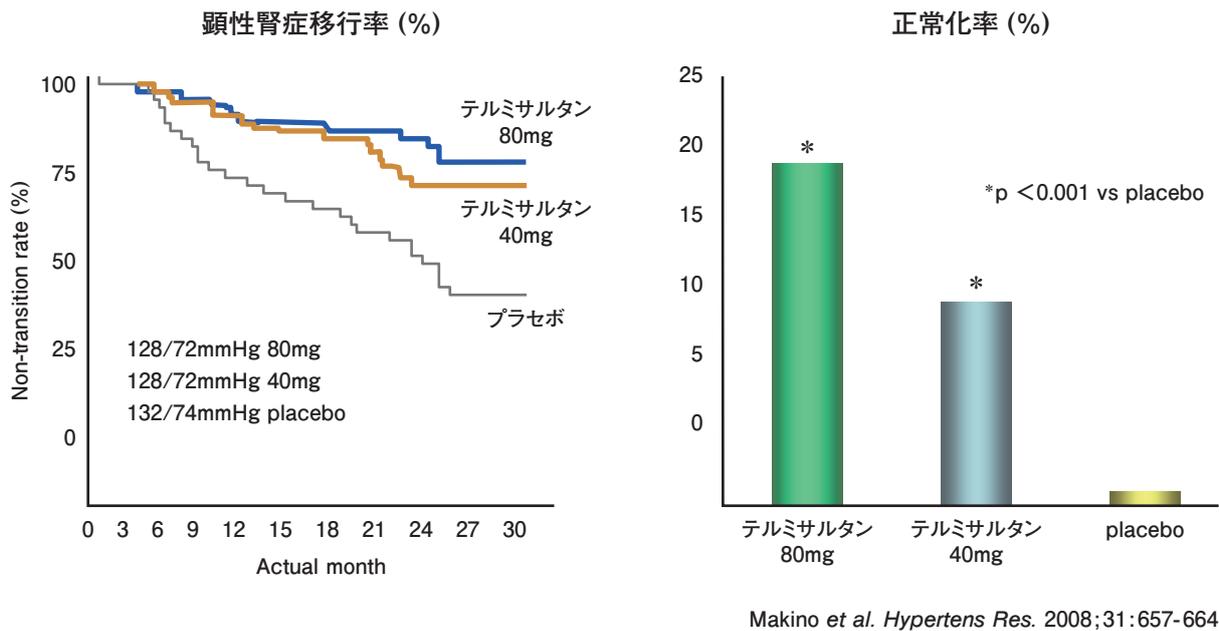


図6. テルミサルタンは早期腎症の顕性腎症移行を阻止し早期腎症を正常化させる (INNOVATION)

心腎連関マーカーとしての尿アルブミン

尿アルブミンは、腎障害のマーカーであるのみならず、動脈硬化や死亡と関係することが多くの報告で証明されている。糖尿病を持つ65歳以上の住民691人を対象とした検討では、アルブミン尿が全死亡、心血管病による死亡と有意に関連し、独立した

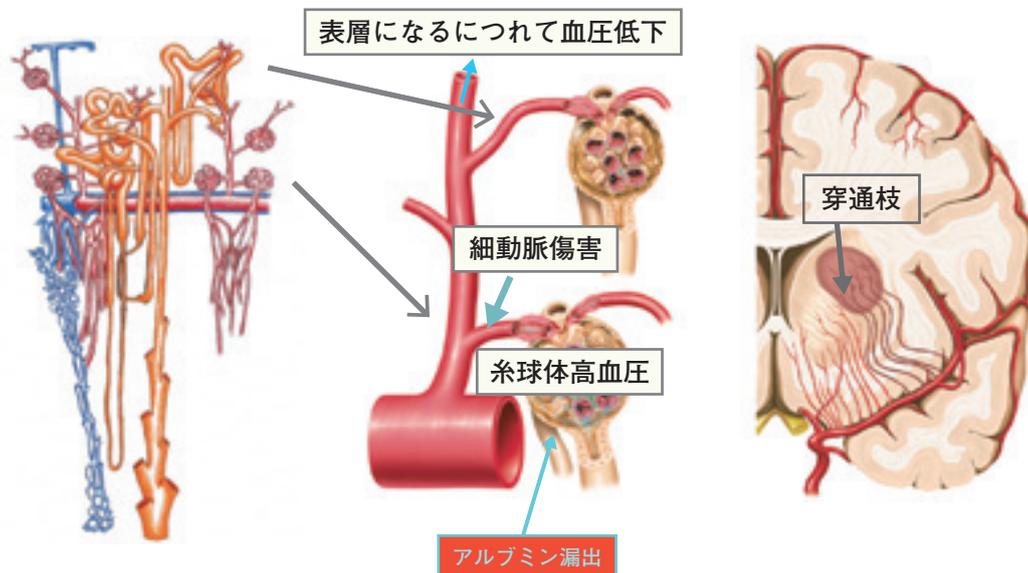
規定因子であった⁸⁾。興味深いことに、高血圧、糖尿病のない1,568人の健診者におけるアルブミン尿排泄量と心血管合併症、死亡との関係をみた報告では、尿中アルブミン排泄が、男性で3.9mg/gCr以上、女性で7.5mg/gCr以上である群において、正常範囲であっても、尿中アルブミンが高い群ほど心血管病による死亡のリスクが高かったとしている⁹⁾。以上より、

尿アルブミン測定は、腎障害の早期マーカーであるのみならず心血管病死亡の予測マーカーとしても意義がある。それでは、どうして尿アルブミンが心血管疾患と腎臓病両者のリスクとなるのであろうか？通常糸球体や尿細管には腎臓の表面近くにある皮質表在ネフロンと腎臓の奥にある傍髄質ネフロンとがある。腎臓の皮質表在ネフロンに比べ傍髄質ネフロンの糸球体につながる血管は太い血管から直接分岐し、短い距離で血圧を下げるため、常に強い圧格差にさらされている。これらは Strain Vessel と呼ばれており、このような血管の構造が脳においても認められる。中大脳動脈や脳幹部動脈の穿通枝に Strain Vessel が存在し、動脈硬化性腎病変によるアルブミン尿の出現は腎臓における Strain Vessel の障害を反映する事から、アルブミン尿は腎臓病と心血管病を連関する因子になると考えられる(図7)¹⁰⁾。興味深いことに、心血管病を有する高リスク群における ARB の

効果をみた検討では、アルブミン尿が悪化した症例では認知機能が低下しており、ARB によって尿アルブミンが改善した群では認知機能が改善することが報告されており、脳腎連関の存在も示唆される¹¹⁾。

まとめ

以上、アルブミン尿測定の意義について概略した。アルブミン尿は、腎症の診断に有用であるのみならず、進展因子としても重要であり、心血管イベントと密接に関与することから患者予後を反映する非侵襲的マーカーである。今後は、糖尿病以外の疾患においてもアルブミン尿が測定可能となれば、CKD 診断・予後判定・早期治療介入が期待できる。アルブミン尿測定の CKD に対する保険適応拡大が望まれている。



東北大学 伊藤貞嘉先生よりご提供

Ito S et al: Hypertension Res 2009;32:115-121
Ito S: Hypertension 2012;60:589-595

図7. 微量アルブミン尿は Strain Vessel の傷害

参考文献

- 1) Levey AS et al. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 ; 67 : 2089-2100
- 2) Levey AS et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011 ; 80 : 17-28
- 3) Adler AI et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003 ; 63 : 225-232
- 4) Deen WM : What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest.* 2004 ; 114 : 1412-1414
- 5) Tojo A, Kinugasa S : Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol.* 2012 ; 48:1520
- 6) Brenner BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001 ; 345 : 861-869
- 7) Makino H et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 ; 30 : 1577-1578
- 8) de Boer IH et al. Cystatin C, albuminuria, and mortality among older adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2009 ; 32 : 1833-1838
- 9) Arnlöv J et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals : the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2005 ; 112 : 969-975
- 10) Ito S et al. a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res.* 2009 ; 32 : 115-121
- 11) Barzilay JI et al. Albuminuria and decline in cognitive function : The ONTARGET/TRANSCEND studies. *Arch Intern Med.* 2011 ; 171 : 142-150

Clinical Importance of Urinary Albumin Measurement on CKD Guideline.

Kei FUKAMI

Division of Nephrology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi Kurume-city, Fukuoka 830-0011

Key Words

Chronic Kidney Disease, Diabetic Nephropathy, Albuminuria, Cardio-Renal Interaction