

## 8

特集 糖尿病性腎臓病・腎硬化症の病態と診療

## 糖尿病性腎臓病・腎硬化症のバイオマーカー

大西康博<sup>1,2)</sup>, 和田 淳<sup>2)</sup>1)岡山大学 学術研究院 医歯薬学域 慢性腎不全総合治療学講座 助教  
2)岡山大学 学術研究院 医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学

現在糖尿病性腎臓病のバイオマーカーとして本邦において保険収載されているのは、尿中アルブミン、尿中マイクロトランスフェリン、尿中IV型コラーゲン、尿中L-FABPの4つである。尿中アルブミンが最も広く用いられているマーカーであり、ESRD・eGFR低下といったハードアウトカムとの関連も報告されており、治療効果判定にも用いられるが、診断マーカーとしては特異性が低く総合的な判断を要する。腎硬化症のバイオマーカーは尿蛋白定量のほか、尿中L-FABPの有用性が示されている。その他、今後期待されるバイオマーカーとしてTNF受容体や尿中糖鎖について述べる。

## はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)は腎機能が長期にわたり進行性に悪化する病態であり、さまざまな原因が背景に存在する。従来から腎障害を評価するための尿中バイオマーカーとして尿蛋白・尿アルブミンが広く用いられているが、近年病態を反映するさまざまなバイオマーカーが見いだされている。本稿では本邦における透析導入の原疾患で最多である糖尿病性腎臓病、それに次ぐ腎硬化症について概説する。

## 糖尿病性腎臓病(DKD)のバイオマーカー

糖尿病の病態が関与する慢性腎臓病(CKD)を包括した疾患概念として糖尿病性腎臓病(diabetic kidney disease: DKD)が提唱されている。古典的な糖尿病性腎症においては、1型糖尿病では早期に糸球体過剰濾過を呈し(2型糖尿病では明瞭ではない)、微量アルブミン尿がみられたのち、典型的な顕性蛋白尿を呈する経過をたどるため、組織学的な裏付けがない場合でも臨床的に診断されてきた。しかし、近年糖尿病患者におけるレニン・アンジオテンシン系阻害薬、合併症の進展を予防する糖尿病治療薬の使用が広まる一方で、典型的な経過をとらない糖尿病に起因する腎障害が増加している。米国の報告でもアルブミン尿の有病率は低下傾向にある一方で、eGFR 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の有病率は増加しており<sup>1)</sup>、本邦でも正常アルブミン尿を呈する腎機能低下例が問題に

なっている。このうち、腎硬化症主体の変化が想定されるようなアルブミン尿に乏しく緩徐に進行した腎機能低下のみでなく、一部に急速に腎機能が低下する症例(rapid decliner)もみられ<sup>2)</sup>、診断の重要性が増している。また、非典型的な経過や尿所見から他腎疾患などの合併が疑われる症例においては腎生検が施行されることが多いが、その侵襲度から常に施行できるものではない。したがって、DKDに特異度が高く、腎予後を推定でき、簡便に施行できるバイオマーカーが求められている。

現在糖尿病性腎臓病のバイオマーカーとして本邦において保険収載されているのは、尿中アルブミン、尿中マイクロトランスフェリン、尿中IV型コラーゲン、尿中L-FABPの4つであり、順に述べる。

## 尿中アルブミン

4つのうち最も広く用いられ、かつ知見が集積されているのは尿中アルブミンである。1980年代には微量アルブミン尿が顕性蛋白尿に移行するリスク因子であることが1型糖尿病患者において報告された。糸球体における基底膜の透過性亢進と尿細管による再吸収の障害のため生じる微量アルブミン尿は糖尿病性腎症の早期診断に広く用いられており、2014年の糖尿病性腎症病期分類では糖尿病症例に微量アルブミン尿(30~299 mg/日)を認めることで早期腎症と診断する。いくつかのpost-hoc解析や後ろ向き観察研究で腎予後との関連が報告されており、本邦における平均観察期間7年の多施設後ろ向きコホート研究では、ベースラインのeGFRが60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の場合、正常アルブミン尿と比較して微量アルブミン尿では3.26倍、顕性アルブミン尿では13.6倍、末期腎不全(end stage renal disease: ESRD)あるいはeGFR 50%低下をきたしやすかったと報告されている<sup>3)</sup>。また、RAS阻害薬やSGLT2阻害薬による治療効果判定のサロゲートマーカーとしても一般に用いられている。Steno-2のpost-hoc解析にて、アルブミン尿寛解例は微量アルブミン尿持続例、あるいは顕性腎症進展例に比べ有意にeGFR低下速度は

軽度であった(2.4 ± 0.4 vs 3.7 ± 0.4 vs 5.4 ± 0.5 ml/min/年)<sup>4)</sup>。RENAALのpost-hoc解析でも6ヵ月後のアルブミン尿減少はCr 2倍化・ESRDリスクを低減することが示されている<sup>5)</sup>。また、腎予後のみならず全死亡や心血管イベントのリスク因子としても多数報告されている。ただし、診断を目的とした場合、前述のように糖尿病患者にアルブミン尿陰性の腎障害が存在することや、腎生検で典型的な結節性病変を呈する症例でもアルブミン尿陰性の症例も報告されている<sup>6)</sup>一方で、他腎疾患でも尿中アルブミンの増加がみられ、疾患特異性は高くない。このため、臨床経過や眼底所見・腎形態などを含めた総合的な診断が必要である。

検査間変動についても注意が必要である。同一患者・1~4週以内のスポット尿における尿中アルブミンの変動係数は29.7%(-58%~+141%の間で変動)と報告されており<sup>7)</sup>、反復測定し平均化したうえで評価することが望ましい。影響を与える因子としては、24時間以内の運動、著明な高血糖・高血圧、感染症、発熱、うっ血性心不全、および月経が挙げられる。

## 尿中トランスフェリン

尿中トランスフェリンはアルブミンと同程度の分子量(79.5 kDa vs 66.5 kDa)だが等電点が高く(PI 5.7 vs PI 4.9)、糸球体基底膜におけるチャージバリアの破綻を反映し、アルブミン尿より早期のDKDを予測する可能性が示唆されている<sup>8)</sup>。この基底膜の変化は陰イオンに帯電しているヘパラン硫酸プロテオグリカンが喪失することにより、正常アルブミン尿期の段階から生じているとされる。しかし他腎疾患でもみられる変化であり、鑑別能については十分評価されていない。またESRDなどのハードアウトカムとの関連についてのエビデンスも十分でない。

## 尿中IV型コラーゲン

一般に、糖尿病患者におけるGBMは細胞外基質成分の集積により肥厚してくる。IV型コラーゲンは細胞外基質