

## 糖尿病患者におけるアルブミン尿の意義

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田中, 伸枝, 馬場園, 哲也, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00031897">http://hdl.handle.net/10470/00031897</a>

## 糖尿病患者におけるアルブミン尿の意義

東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）

タナカ ノブエ ババゾンテツヤ ウチガタ ヤスコ  
田中 伸枝・馬場園哲也・内潟 安子

（受理 平成29年11月24日）

## Clinical Significance of Albuminuria in Patients with Diabetes

Nobue TANAKA, Tetsuya BABAZONO and Yasuko UCHIGATA

Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

There is a global consensus that early diabetic kidney disease (DKD) is characterized by persistent albuminuria. According to international guidelines, albuminuria is defined as a urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR)  $\geq 30$  mg/g. Urinary albumin levels should be measured at least once a year. Moreover, albuminuria has been recognized as a predictor of cardiovascular disease.

In our cohort study including 3,231 diabetic patients, baseline albuminuria, defined as urinary ACR  $\geq 30$  mg/g, was found in 35.1 % of patients; and a decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR), defined as eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, was observed in 20.7 % of patients. The hazard ratio (HR) in each group stratified by albuminuria and eGFR was analyzed to simultaneously estimate the impact of these renal manifestations on renal outcomes. Compared to patients with normoalbuminuria and eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, there was no significantly increased risk for renal endpoints among individuals with normoalbuminuria and eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [HR: 2.50; 95 % confidence interval (CI): 0.99-6.33;  $p = 0.053$ ]. In contrast, those with microalbuminuria and eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> had a significantly increased risk for renal outcomes (HR: 4.98; 95 % CI: 2.82-8.80;  $p < 0.001$ ). Therefore, albuminuria may be an independent predictor for the progression of DKD in Japanese patients with type 2 diabetes. In contrast, the level of eGFR is less likely to be associated with renal endpoints. Further studies are required to clarify the implications of albuminuria in diabetic patients.

**Key Words:** diabetes, albuminuria, glomerular filtration rate

## はじめに

糖尿病診療の場において、腎症の早期診断および治療の観点から尿中アルブミンを定期的に測定することは、今や必須である。また近年、尿アルブミンは腎症の診断や治療効果の指標のみならず、大血管病変の予測因子としても認識されている。本稿では、糖尿病患者におけるアルブミン尿測定の歴史的経過

や測定法を踏まえたうえで、今日におけるバイオマーカーとしての意義を、当施設のデータとともに考察する。

## 糖尿病性腎症の自然歴とアルブミン尿

糖尿病性腎症の典型的な自然歴として、古くから、蛋白尿の増加に伴い腎機能が低下することが知られている。1936年にKimmelstielとWilsonは、糖尿病

✉：田中伸枝 〒186-8666 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）

E-mail: nobuetan.dmc@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2\_E154

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

**Table 1** The criteria for the early diagnosis of diabetic nephropathy

1. Subject for assessment	
Diabetic patients without proteinuria or with dipstick-positive (+1) proteinuria	
2. Required items	
urinary albumin-to-creatinine ratio	30-299 mg/g Cr (2 or more of 3 specimens)
3. Referential items	
Urinary albumin excretion rate	30-299 mg/24h or 20-199 $\mu$ g/min
Type IV collagen	more than 7-8 mg/g Cr
Kidney size	Renal hypertrophy

The criteria for the early diagnosis of diabetic nephropathy were revised by the Diabetic Nephropathy Committee in 2005.

**Table 2** Clinical causes for transient albuminuria

Recent major exercise	
Urinary tract infection	
Congestive heart failure	
Acute elevation in blood glucose	
Acute elevation in blood pressure	
Pregnancy	
Diabetic patients sometimes have the transient albuminuria. Screening of albuminuria should be retried in the cases of unstable clinical conditions.	

の病歴を持ち、蛋白尿を呈していた腎不全患者8名の剖検例を検討したところ、糸球体メサングウム領域に結節性病変という、特徴的な病変を認めたことを初めて報告している<sup>1)</sup>。さらに1980年代頃より、ラジオイムノアッセイなどによる尿中アルブミン値の精密測定が可能となり、以後糖尿病患者のより早期における腎症病期が注目されるようになった<sup>2)3)</sup>。ことにMorgensenは、1型糖尿病の発症後、比較的早期に腎および糸球体の肥大や糸球体濾過が亢進する糸球体過剰濾過 (glomerular hyperfiltration) の時期があり、その後、25~30年の経過を経て末期腎不全に至る病期分類を提唱した<sup>4)</sup>。その後、様々な臨床研究により評価され、今日では、アルブミン尿は世界的にコンセンサスを得た、糖尿病性腎症のバイオマーカーと認識されている。

#### 糖尿病性腎症の診断基準

腎症の病期分類において、尿中アルブミン・クレアチニン比 (ACR) 30 mg/g Cr 以上をアルブミン尿と定義し、30~299 mg/g Cr を微量アルブミン尿と定義している<sup>5)</sup>。米国糖尿病学会 (American Diabetes Association : ADA) のガイドラインにおいても、ACR 30 mg/g Cr 以上をアルブミン尿の上昇と定義しており、少なくとも1年に一度アルブミン尿

および推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) を評価することが推奨されている<sup>6)</sup>。なお、尿中アルブミン排泄量は採尿条件によって変動するため、早期腎症の診断に関しては、複数回の検査を行うことや、早朝尿を用いるなどの工夫が必要である。日本糖尿病学会より提唱されている『糖尿病治療ガイド2016-2017』<sup>7)</sup>では、尿中アルブミンの測定は3~6か月に1回定期的に行うこととされ、日を変えてACRを測定し、3回中2回以上微量アルブミン尿が確認されれば、早期腎症と診断するとされている (Table 1)<sup>7)</sup>。日本人健常者の随時尿の検討で、尿中アルブミン値の上限が24.6 mg/g Crであったことより、2017年に更新されたADAのガイドライン<sup>6)</sup>や2007年に提唱されたThe National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) のガイドライン<sup>8)</sup>においても使用されているカットオフ値30 mg/g Crをそのまま使用している<sup>9)</sup>。

海外においては、1980年代に行われた正常健常者を用いた検討により、当時アルブミン尿の指標として用いられていた尿中アルブミン排泄率 (albumin excretion rate : AER) において20  $\mu$ g/min がカットオフ値として用いられるようになった<sup>10)</sup>。その後、随時尿を用いたACRがアルブミン尿の指標として使用されるようになり、AERから換算されたACR 30 mg/g Crという値が用いられるようになった<sup>8)</sup>。

なお、尿検体に関しては、かつて随時尿と24時間蓄尿の両者を用いた測定が推奨されていたが、特に外来患者では蓄尿は煩雑であり、完全に蓄尿ができない場合不正確になることから、最近では早朝尿あるいは随時尿を用い、尿中クレアチニン値で補正することが勧められている。ただし、腎障害の結果としてだけでなく、過度な運動、尿路感染症、血糖の急激な上昇などでも尿中アルブミンは一過性に上

**Table 3** Prevalence of dipstick proteinuria and albuminuria in type 2 diabetic patients

		albuminuria			total
		normoalbuminuria ( $<30$ mg/g)	microalbuminuria ( $30-299$ mg/g)	macroalbuminuria ( $\geq 300$ mg/g)	
dipstick protein test	-	658 (91.0 %)	64 (8.9 %)	1 (0.1 %)	723 (100.0 %)
	+/-	168 (73.0 %)	55 (23.9 %)	7 (3.1 %)	230 (100.0 %)
	1+	36 (31.6 %)	55 (48.2 %)	23 (20.2 %)	114 (100.0 %)
	2+	1 (1.4 %)	18 (25.4 %)	52 (73.2 %)	71 (100.0 %)
	3+	0 (0.0 %)	2 (7.1 %)	26 (92.9 %)	28 (100.0 %)
	4+	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	28 (100.0 %)	28 (100.0 %)

Data for dipstick proteinuria and albuminuria are presented as the number of patients and percentage of total (%).

昇することがある (Table 2). 当科では, 日差変動が  
少ない早朝第一尿に統一して測定している.

2009年から2014年の期間に当科を初診した2型  
糖尿病患者を対象とし, 早朝尿を用いた尿アルブミ  
ンと随時尿を用いた尿定性検査を同日に評価しえた  
患者の尿所見を検討したところ, 尿定性検査で陰性  
(-) であっても, 9.0%の患者で尿中アルブミンが  
30 mg/g Cr 以上であり, 尿定性検査において弱陽性  
(+/-) であった患者では27.0%で尿中アルブミン  
が30 mg/g Cr 以上であった (Table 3).

#### 尿中アルブミンの測定法

アルブミンは分子量66 kDの蛋白であり, 血漿蛋  
白質の約60%を占めている. アルブミンは血中にお  
いて膠質浸透圧を維持していることに加え, 電解質,  
脂肪酸, ホルモンや薬物などの担送機能, 毒物など  
の中和作用, さらに栄養源など, 多彩な機能を有  
している. 糸球体基底膜は分子量6万以上の物質を  
通過させないsize barrierがあり, また, 表面が陰性  
に荷電しているcharge barrierがあるため<sup>11)</sup>, アル  
ブミンは糸球体で濾過されないよう高度に選択さ  
れ, 尿中に濾過されたアルブミン断片も尿細管でほ  
とんどが再吸収される. 糸球体のbarrier機構とし  
て, 組織学的に内皮細胞, 基底膜, 上皮細胞があり,  
これらのうち, いずれかの部位が障害されることに  
より, 血中のアルブミンが尿中に漏出する. また,  
尿細管機能が正常であれば, 一旦漏出した尿中アル  
ブミンも尿細管で吸収されるが, 尿細管における再  
吸収機能が障害された場合においても, 尿中にアル  
ブミンが出ることになる. したがって, 正常であ  
れば尿中においてアルブミンはほとんど検出されず,  
尿中アルブミン値の上昇は糸球体および尿細管の障  
害を反映しているといえる.

尿中アルブミンの測定は, 非特異的抗ヒトアルブ  
ミン抗体を用いた抗原抗体反応を原理とした, 免疫

比濁法(TIA法), ラテックス凝集免疫測定法, 免疫  
比ろう法などによる方法が一般的である. 当院にお  
いては, TIA法による尿中アルブミン測定キットを  
使用しており, 2009年5月以降は, 抗ヒトアルブミ  
ンヤギ血清を用いたTIA法のキット(N-アッセイ  
TIA Micro Alb<sup>®</sup>, ニットーボーメディカル株式会  
社)を用いている.

免疫反応を利用したこの方法では, 尿中に排出さ  
れるまで, あるいは検体保存中にフラグメント化さ  
れたアルブミンに対しても抗原抗体反応を起こすこ  
とから, より正確な測定であるとされている. しか  
しながら, 近年, 既存のアルブミン抗体と反応しな  
い免疫非反応性のアルブミン (immunochemically  
nonreactive urinary albumin)の存在が報告され, 糖  
尿病患者において相当数存在している可能性が示唆  
されている<sup>12)13)</sup>. この場合, 高速液体クロマトグラ  
フィー (high performance liquid chromatography :  
HPLC)法を用いることによって, 抗体に反応しない  
アルブミンの測定が可能となるが, 現在のところ,  
広く普及されている測定法ではない. また, フラグ  
メント化されたアルブミンの測定はできない. どこ  
まで正確に測定することに臨床的意義があるかは,  
今後も議論を要するところであるが, より感度・特  
異度の高い測定法の開発が望まれるところである.  
さらに, 本邦における保険診療上の観点からも, 現  
在のところアルブミン尿を頻回に測定することは難  
しい. 糖尿病罹病期間が長期の患者, 尿定性検査に  
おいて蛋白尿陰性あるいは弱陽性の患者に関して  
は, 年1回程度の測定が望ましいと考えられる.

#### 心血管病変リスクとしてのアルブミン尿

アルブミン尿は, 腎症のマーカーとしてだけでは  
なく, 心血管病変 (cardiovascular disease : CVD)の  
予後予測因子としても注目されている. 心血管リス  
クを有する2型糖尿病患者を対象としたThe Ac-

**Table 4** Type 2 diabetic patients stratified by stages of albuminuria and grade of eGFR<sup>21)</sup>

eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	normoalbuminuria (N = 2,097)	microalbuminuria (N = 781)	macroalbuminuria (N = 353)
>90 (N = 722)	517 (16.0 %)	167 (5.2 %)	38 (1.2 %)
60-89 (N = 1,840)	1,310 (40.5 %)	431 (13.3 %)	99 (3.1 %)
30-59 (N = 590)	264 (8.2 %)	177 (5.5 %)	149 (4.6 %)
15-29 (N = 79)	6 (0.2 %)	6 (0.2 %)	67 (2.1 %)

Data for albuminuria are presented as the number of patients and percentage of total (%).  
eGFR, estimated glomerular filtration rate.

tion in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) 試験の対象者のうち 10,640 名を追跡した解析において、追跡開始時のアルブミン尿と腎機能の値は、心血管イベント、心血管死、および腎イベントのいずれとも有意な関連を認めた<sup>14)</sup>。アルブミン尿の増加や腎機能の低下により心血管死や腎不全発症のリスクが上昇し、eGFR 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上であっても、顕性アルブミン尿患者は正常アルブミン尿に比べ、心血管死が 2.9 倍、腎不全発症は約 7.8 倍リスクが高かったとしている。本邦の 2 型糖尿病患者を対象とした Japan Diabetes Clinical Data Management Study (JDDM 研究) においても、微量アルブミン尿と腎機能低下は、それぞれ独立して心血管病変の有病率と有意な関連を認めた<sup>15)</sup>。

また、約 1,000 名の 2 型糖尿病患者を対象とした当科のコホート研究においても、eGFR の低下は冠動脈疾患の発症リスクとの関連を認めたが、脳卒中とは関連しなかった。一方アルブミン尿は、脳卒中および冠動脈疾患の両者の発症と有意に関連していた<sup>16)</sup>。本研究は観察研究であり、明らかな機序は不明である。本研究を統計学的に考察すると、腎機能の低下は脳卒中とは関連しなかったがアルブミン尿は脳卒中と冠動脈疾患との両者と関連を認めていたことから、糖尿病患者における心腎連関の腎臓側の主なマーカーは、アルブミン尿であることが示唆された。

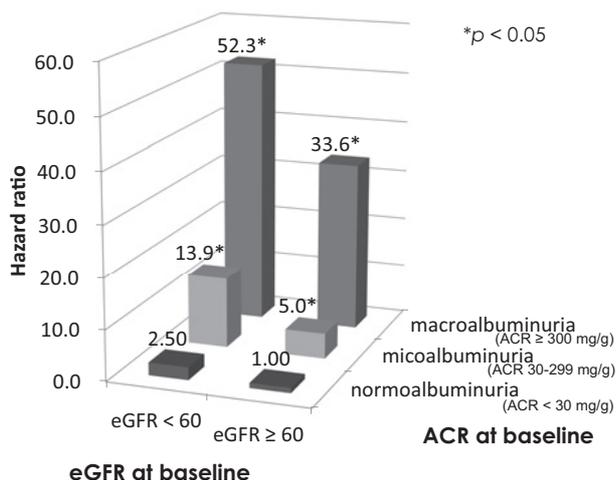
アルブミン尿がなぜ心血管病変のマーカーとなるのかという点は、諸説あるものの機序は明らかではない。仮説の 1 つには、動脈硬化による糸球体内圧の上昇が挙げられている<sup>17)</sup>。心血管病変を発症している場合、全身の動脈硬化病変を伴っており、糸球体の輸入および輸出細動脈も硬化病変を有しているため、糸球体内圧が上昇し、アルブミン尿が漏出する可能性があるとしている<sup>17)</sup>。また、伊藤が述べてい

る strain vessel theory によると<sup>18)</sup>、心血管病変を有する状態では、比較的太い動脈から分岐する細動脈の内皮細胞が障害されており、糸球体内の内皮細胞も同様に障害されているためにアルブミン尿が漏出するのではないかとの説がある。アルブミン尿と心血管病変との関連に関しては、詳細な機序はまだ明らかでなく、今後の基礎研究により解明されることが期待される。さらに、近年の疫学研究より、尿中アルブミンが正常範囲であっても心血管病変の危険因子となりうるということが報告されている<sup>19)</sup>。腎症発症リスクや心血管イベントの発症予測因子としてのアルブミン尿がどの程度の値で予測因子となるかは、いまだ明らかではない。

#### アルブミン尿と腎機能

上述したように、これまでの腎症病期分類は、アルブミン尿に重点が置かれてきた。一方、eGFR の推算式が広く用いられるようになったことから、腎機能 (GFR) とアルブミン尿の両者を用いた慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) のステージ分類が提唱されるようになった<sup>20)</sup>。糖尿病患者においては、正常アルブミン尿にもかかわらず腎機能が低下した例が少なからず存在する。そこで腎予後の点で、アルブミン尿と GFR のいずれが重要であるかを明らかにするために、当科においてコホート研究を行った<sup>21)</sup>。

東京女子医科大学糖尿病センターに通院中の 2 型糖尿病患者のうち、2003 年から 2005 年までの期間に登録された、CKD ステージ 4 までの 3,231 名 (男性 1,982 名、女性 1,249 名、年齢 59 ± 12 歳 [平均 ± SD]) を対象とした。観察開始時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者は 669 名 (20.7 %) であり、またアルブミン尿を呈していた患者は 1,134 名 (35.1 %) であった (Table 4)。CKD の定義である、腎機能低下 (eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満) あるいはアルブミン尿を有する患者は 43.5 % を占めてい



**Fig. 1** Hazard ratio of renal outcomes in each group stratified by albuminuria and eGFR in type 2 diabetic patients

Compared to patients with normoalbuminuria and  $eGFR \geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, there was no significantly increased risk for renal endpoints among individuals with normoalbuminuria and  $eGFR < 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [HR: 2.50; 95% confidence interval (CI): 0.99-6.33;  $p=0.053$ ]. The patients with microalbuminuria and  $eGFR \geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> had a significantly increased risk for renal outcomes (HR: 4.98; 95% CI: 2.82-8.80;  $p<0.001$ ).

た。eGFR 50 %未満への低下あるいは透析導入をエンドポイントとし、観察開始時のeGFRおよび尿中アルブミンとの関連を、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

平均  $5.9 \pm 1.6$  年の観察期間中に 107 名が透析を導入され、279 名が観察開始時より eGFR が 50 %低下した。正常アルブミン尿患者は eGFR の値に関わらず、観察期間中に透析を導入された患者はいなかった。eGFR  $60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の正常アルブミン尿患者に対する eGFR  $60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の正常アルブミン尿患者におけるハザード比 (HR) は 2.50 (95 %信頼区間 [95 %CI] 0.99-6.33,  $p=0.053$ )、eGFR  $60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の微量アルブミン尿患者における HR は 4.98 (95 %CI : 2.82-8.80,  $p<0.001$ ) であった (Fig. 1)。以上の結果から、2 型糖尿病患者におけるアルブミン尿の増加は腎予後に有意に影響を及ぼすが、eGFR の低下が腎予後に及ぼす影響は小さいと考えられた。

さらに、当科の別のコホートにおいて、アルブミン尿あるいは腎機能低下を進行する因子の検討も行っている<sup>22)</sup>。正常アルブミン尿かつ eGFR  $60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の 2 型糖尿病患者 1,802 名におい

て、アルブミン尿の新規発症には、性別(男性)、網膜症の合併、HbA1c 高値、尿酸高値が関連し、eGFR の低下には、高齢、収縮期血圧高値、網膜症の合併、HbA1c 高値、観察開始時の eGFR 低値、HDL コレステロール低値が関連していた。アルブミン尿の発症と腎機能低下を促進する病態はそれぞれ異なる可能性が示唆された<sup>22)</sup>。

以上の観察研究の結果から、アルブミン尿が多いほど腎機能低下が促進されることは明らかになったが、アルブミン尿低下を目的とした介入研究によって腎予後の改善を証明した研究はまだない。2 型糖尿病患者 577 名を対象とした ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) では、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) であるオルメサルタンの使用によりアルブミン尿は低下したが、腎予後は改善されなかったと報告している<sup>23)</sup>。同じ ARB であるロサルタンの腎保護効果を検討した RENAAL (Reduction in End Points in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) 試験のサブ解析によると、ロサルタン開始後 6 か月のアルブミン尿減少率が多いほど、末期腎不全への進行リスクが少なかったことが示されている<sup>24)</sup>。しかしながら、この研究の対象患者は、尿蛋白 0.5 g/日以上、血清クレアチニン(男性)1.5 mg/dL、(女性)1.3 mg/dL と腎症がある程度進行している症例であった。また、アルブミン尿減少例と非減少例を比較した解析であることより、ロサルタンによるアルブミン尿減少効果が出にくいという他の原因が、交絡因子として関与している可能性もある。さらに、イルベサルタンの腎保護効果を検討した IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) のサブ解析においても、イルベサルタンの腎保護効果は達成血圧値で補正しても有意であったとしている<sup>25)</sup>。ただし、この試験においては、エンドポイントである末期腎不全の定義に、「血清クレアチニン 6 mg/dL 以上」という hard endpoint ではない評価項目を含んでおり、また、収縮期血圧が 134~140 mmHg の患者群ではイルベサルタンの腎保護効果が有意でなかった。したがって、どのような治療介入によってアルブミン尿を減少させることが、腎予後改善に繋がるのかは、今のところ明らかではない。1 型糖尿病患者を長期に観察した the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/

**Table 5** Urinary markers associated with diabetic kidney disease

Biomarkers of glomerular damage
Type IV collagen <sup>33) 34)</sup>
Transferrin <sup>35) 36)</sup>
Micro RNA <sup>28) 29)</sup>
Biomarkers of tubular damage
$\alpha$ 1-Microglobulin <sup>37)</sup>
$\beta$ 2-Microglobulin <sup>38)</sup>
Retinol-binding protein (RBP) <sup>39)</sup>
$\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT) <sup>40)</sup>
Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) <sup>32)</sup>
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) <sup>30) 31)</sup>
Kidney injury molecule-1 (KIM-1) <sup>30)</sup>

There are several markers which consider being associated with diabetic kidney disease.

EDIC) study の最近の報告でも、アルブミン尿の発症は腎予後と関連を認めたが、経過中にアルブミン尿が減少した患者において、腎機能低下のリスクは軽減できなかったことを指摘している<sup>26)</sup>。さらに、米国の大規模観察研究である The population-based National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) からは、近年ではアルブミン尿を伴わない糖尿病 CKD 患者が増加しており、糖尿病診療における CKD 患者の臨床像は変わりつつあることが報告された<sup>27)</sup>。

#### 尿中アルブミン以外の新たな尿バイオマーカー

微量アルブミン尿が出現する前に、糸球体メサンジウム基質の増加や糸球体基底膜の肥厚など、腎組織障害を認める報告が散見されており、より早期における診断マーカーの発見が求められている。microRNA<sup>28)29)</sup> や、NGAL<sup>30)31)</sup>、KIM-1<sup>30)</sup>、L-FABP<sup>32)</sup>、IV型コラーゲン<sup>33)34)</sup>、トランスフェリン<sup>35)36)</sup>、などが候補として挙げられている (Table 5)<sup>37)~41)</sup>。

ことに、L-FABP に関しては、糖尿病患者における腎症の早期診断や腎予後予測因子としても、その意義が知られている<sup>32)42)</sup>。Kamijo-Ikemori らは、正常アルブミン尿であっても L-FABP が高値であると、その後の腎症を発症しやすくなると述べ、L-FABP がより早期における腎症診断マーカーとしての可能性があることを報告している<sup>39)</sup>。

尿バイオマーカーの検討として、当科から L-FABP と腎症との関連について報告している。356名の2型糖尿病患者の腎症病期と尿中 L-FABP 濃度との関連を検討した結果、アルブミン尿あるいは腎不全を有する患者において、正常アルブミン尿の患者と比較して、尿中 L-FABP 濃度が有意に上昇し

ていた<sup>43)</sup>。IV型コラーゲンについても同様に当科での研究があり、1型糖尿病患者における eGFR 低下と有意な関連を認めた<sup>44)</sup>。

いずれも、現在使用している尿中アルブミンより早期に診断できるマーカーとしての有用性は不明な点も多く、今後の検討が必要であると思われる。

#### おわりに

現在のところ、微量アルブミン尿は腎症の早期診断のマーカーとして、世界的なコンセンサスを得ている。本稿で述べてきたように問題点はあるものの、微量アルブミン尿より優れた早期診断のマーカーは現在のところ存在しない。今後、患者を層別化した解析など、アルブミン尿のより詳細な検討とともに、新たな特異的診断マーカーが抽出されることを期待したい。

開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) **Kimmelstiel P, Wilson C:** Interpapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* **12:** 83-97, 1936
- 2) **Morgensen CE:** Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes* **39:** 761-767, 1990
- 3) **Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ et al:** Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* **I:** 1430-1432, 1982
- 4) **Mogensen CE:** Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* **310:** 356-360, 1984
- 5) **猪股茂樹, 羽田勝計, 守屋達美ほか:** 日本糖尿病学会・日本腎臓学会糖尿病性腎症合同委員会: 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準. *糖尿病* **48:** 757-759, 2005
- 6) **American Diabetes Association:** 10. Microvascular Complications and Foot Care. *In Standards of Medical Care in Diabetes-2017.* *Diabetes Care* **40:** S88-S98, 2017
- 7) **日本糖尿病学会:** 8. 糖尿合併症とその対策, C. 慢性合併症, 2. 糖尿病性腎症. 「糖尿病治療ガイド 2016-2017」(日本糖尿病学会編), pp80-85, 文光堂, 東京 (2016)
- 8) **KDOQI:** KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* **49:** S12-S154, 2007
- 9) **堺 秀人, 吉川隆一, 赤沼安夫ほか:** 尿中アルブミン濃度の正常値についての検討. *糖尿病* **44:** 467-472, 2001
- 10) **Mogensen CE:** Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* **31:** 673-689, 1987
- 11) **山辺英彰:** 第1章 腎の構造と機能. 「腎内科ハンドブック」, pp1-5, 中外医学社, 東京 (2015)

- 12) **Comper WD, Osicka TM, Jerums G**: High prevalence of immuno-unreactive intact albumin in urine of diabetic patients. *Am J Kidney Dis* **41**: 336–342, 2003
- 13) **Osicka TM, Comper WD**: Characterization of immunochemically nonreactive urinary albumin. *Clin Chem* **50**: 2286–2291, 2004
- 14) **Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al**: Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* **20**: 1813–1821, 2009
- 15) **Yokoyama H, Oishi M, Kawai K et al; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group**: Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. *Diabet Med* **25**: 1426–1432, 2008
- 16) **Bouchi R, Babazono T, Yoshida N et al**: Association of albuminuria and reduced estimated glomerular filtration rate with incident stroke and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* **33**: 1298–1304, 2010
- 17) **Stehouwer CD, Smulders YM**: Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* **17**: 2106–2111, 2006
- 18) **伊藤貞嘉**: CKDと心血管病の関連機序. *心臓* **41**: 733–738, 2009
- 19) **Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N et al**: Measurable urinary albumin predicts cardiovascular risk among normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* **23**: 1717–1724, 2012
- 20) **National Kidney Foundation**: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39**: S1–S266, 2002
- 21) **Tanaka N, Babazono T, Takagi M et al**: Albuminuria and reduced glomerular filtration rate for predicting the renal outcomes in type 2 diabetic patients. *Nephrology* **20**: 531–538, 2015
- 22) **Takagi M, Babazono T, Uchigata Y**: Differences in risk factors for the onset of albuminuria and decrease in glomerular filtration rate in people with Type 2 diabetes mellitus: implications for the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Diabet Med* **32**: 1354–1360, 2015
- 23) **Imai E, Chan JC, Ito S et al**: Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* **54**: 2978–2986, 2011
- 24) **de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al**: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* **65**: 2309–2320, 2004
- 25) **Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ et al**: Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* **16**: 3027–3037, 2005
- 26) **de Boer IH, Gao X, Cleary PA et al**: Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* **11**: 1969–1977, 2016
- 27) **Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN et al**: Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA* **316**: 602–610, 2016
- 28) **Cardenas-Gonzalez M, Srivastava A, Pavkovic M et al**: Identification, confirmation, and replication of novel urinary microRNA biomarkers in lupus nephritis and diabetic nephropathy. *Clin Chem* **63**: 1515–1526, 2017
- 29) **Alvarez ML, Distefano JK**: The role of non-coding RNAs in diabetic nephropathy: potential applications as biomarkers for disease development and progression. *Diabetes Res Clin Pract* **99**: 1–11, 2013
- 30) **Nielsen SE, Schjoedt KJ, Astrup AS et al**: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril. *Diabet Med* **27**: 1144–1150, 2010
- 31) **Nielsen SE, Reinhard H, Zdunek D et al**: Tubular markers are associated with decline in kidney function in proteinuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* **97**: 71–76, 2012
- 32) **Nielsen SE, Sugaya T, Tarnow L et al**: Tubular and glomerular injury in diabetes and the impact of ACE inhibition. *Diabetes Care* **32**: 1684–1688, 2009
- 33) **Katavetin P, Katavetin P, Susantitaphong P et al**: Urinary type IV collagen excretion predicts subsequent declining renal function in type 2 diabetic patients with proteinuria. *Diabetes Res Clin Pract* **89**: e33–e35, 2010
- 34) **Araki S, Haneda M, Koya D et al**: Association between urinary type IV collagen level and deterioration of renal function in type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* **33**: 1805–1810, 2010
- 35) **Worthley DL, Harvey NT, Hill NL et al**: Urinary transferrin and albumin concentrations in patients with type 1 diabetes and normal controls: the search for the first protein lost. *Clin Biochem* **34**: 83–85, 2001
- 36) **O'Donnell MJ, Martin P, Florkowski CM et al**: Urinary transferrin excretion in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* **8**: 657–661, 1991
- 37) **Hong CY, Hughes K, Chia KS et al**: Urinary alpha 1-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore. *Diabetes Care* **26**: 338–342, 2003
- 38) **Hong CY, Chia KS, Ling SL**: Urinary protein excretion in type 2 diabetes with complications. *J Diabetes Complications* **14**: 259–265, 2000
- 39) **Salem MA, el-Habashy SA, Saeid OM et al**: Urinary excretion of n-acetyl-beta-D-glucosaminidase and retinol binding protein as alternative indicators of nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* **3**: 37–41, 2002
- 40) **De Carvalho JA, Piva SJ, Hausen BS et al**: As-

- assessment of urinary  $\gamma$ -glutamyltransferase and alkaline phosphatase for diagnosis of diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta* **412**: 1407–1411, 2011
- 41) **Moresco RN, Sangoi MB, De Carvalho JA et al**: Diabetic nephropathy: traditional to proteomic markers. *Clin Chim Acta* **421**: 17–30, 2013
- 42) **Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T et al**: Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **34**: 691–696, 2011
- 43) **Suzuki K, Babazono T, Murata H et al**: Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* **28**: 2038–2039, 2005
- 44) **Morita M, Uchigata Y, Hanai K et al**: Association of urinary type IV collagen with GFR decline in young patients with type 1 diabetes. *Am J Kidney Dis* **58**: 915–920, 2011
-