医療系研究科論文博士用

学 位 論 文 要 旨

氏 名　千田 将馬　印

論 文 題 目

「2 型糖尿病における腎症発症予測因子としての尿中アルブミン排泄率の有用性」

指 導 教 授 承 認 印
七里 真義　印

2型糖尿病における腎症発症予測因子としての

尿中アルブミン排泄率の有用性

氏　名　　千田　将馬

（以下要旨本文）

【背景】

尿中アルブミン排泄率は本邦においても糖尿病性腎症の病期分類に用いられているが、成人2型糖尿病では顕性アルブミン尿を示さず腎機能障害に至る例も多く、また正常アルブミン尿でも腎障害が進展する場合もあるため、本邦の日常臨床で保険収載されて汎用されてきた唯一の臨床バイオマーカーであるにもかかわらず、腎症進展の予測因子としての臨床的重要性に疑義が向けられてきた。

2型糖尿病の長期にわたる経過の中で、感染症、心血管疾患、悪性腫瘍などの発症頻度は高くなるうえに、腎生検を施行した過去の報告から原発性糸球体疾患の発症頻度が少なくないことを考慮すると、糖尿病性腎症以外の原因による腎障害の発症・進展リスクは決して無視できない。しかし過去の文献を検索しても、非糖尿病性腎疾患を丁寧に除外して、尿中アルブミン排泄率が腎症進展をどの程度予測するか検討した報告は皆無に近い。

【目的】

あらかじめ非糖尿病性腎疾患を併存する可能性がある症例を除外した腎機能正常の2型糖尿病において、尿中アルブミン排泄率が顕性アルブミン尿発症をどの程度正確に予測するかを解析し、明らかな非糖尿病性腎疾患による顕性アルブミン尿の発症頻度についても評価する。

【方法】

過去25年間にわたって北里大学病院内分泌代謝内科を受診した18歳以上の非妊娠2型糖尿病症例のうち、日本糖尿病学会糖尿病性腎症病期分類2期までの尿中アルブミン排泄率を示した血清Cr値正常の2648例のうち、肥満関連腎臓病のリスクが高いBMI 30以上の226例と原発性糸球体糸球体疾患が強く疑われる多彩な尿円柱や持続的血尿を認めた662例を除外し、残った1760例について、2015年までの臨床経過を後ろ向きに解析した。主要評価項目は、尿中アルブミン排泄率が半年以上連続して顕性アルブミン尿レベルをこえるまでの期間とした。顕性アルブミン尿発症の時点で、明らかな非糖尿病性腎疾患によるものかどうか、診療録や検査所見を詳細に評価した。

【結果】

観察期間中央値は50ヶ月、最長317ヶ月の観察期間内に1760例中70例が顕性アルブミン尿を発症したが、そのうち21例が非糖尿病性腎疾患による発症であった。残りの49例では臨床的に明らかな非糖尿病性腎疾患は認めなかった。

観察期間中に非糖尿病性腎疾患による顕性アルブミン尿を発症した21例の内訳は、原発性糸球体疾患9例、薬剤性腎障害4例、重症心不全に伴う心腎連関1例、悪性腫瘍進展に伴う腎障害3例、感染性腎疾患1例、閉塞性腎症1例、管理不良の高血圧1例、ループス腎炎1例であった。

これらの明らかな非糖尿病性腎疾患による21例を除外して残った49例について、初診時の尿中アルブミン排泄率が顕性アルブミン尿の発症をどの程度正確に予測するかについてROC曲線を用いて解析した。尿中クレアチニン値で補正したアルブミン排泄量(ACR)で30 mg/gCrが、ROC曲線上、最も左上方に位置し、顕性アルブミン尿発症予測の感度80%、特異度72%と良好であった。本曲線から感度が100%、すなわち観察期間中、1例も顕性アルブミン尿を発症しなかったカットオフ値を求めると、ACR=7.5 mg/gCrであった。逆に観察期間中にほぼ全例が顕性アルブミン尿を発症した特異度98%の初診時ACRを求めると、150 mg/gCrであった。以上から、全症例を初診時のACR=7.5、30、150 mg/gCrの3点を用いて4カテゴリーに分けて解析した。

非糖尿病性腎疾患を除外した顕性アルブミン尿発症率をカプランマイヤー解析すると、ACR 7.5 mg/gCr未満群は、253ヶ月の観察期間中、一例も顕性アルブミン尿の発症を認めなかった。しかしACR=7.5～30 mg/gCr群では、100例あたり年間0.28例の割合で顕性アルブミン尿が発症した。微量アルブミン尿領域とされるACR=30～150 mg/gCr群では顕性アルブミン尿発症率が明らかに高くなるが、ACRが150 mg/gCr以上であった群は、100例あたり年間6.03例と顕性アルブミン尿の発症リスクが急上昇した。

非糖尿病性腎疾患が原因と診断される顕性アルブミン尿発症をエンドポイントとした場合、カプランマイヤー解析ではACRが150～300 mg/gCrの群においてのみ、他の3群に比較して有意に顕性アルブミン尿発症率が高かった。初診時ACRが7.5 mg/gCr未満の群でも種々の要因により、顕性アルブミン尿が発症した。

【結論】

非糖尿病性腎疾患を除外した2型糖尿病の長い経過中、糖尿病性腎症以外の腎疾患によって顕性アルブミン尿が発症する頻度は無視できない。明らかな非糖尿病性腎疾患を除外すると、尿中アルブミン排泄率が高いほど顕性アルブミン尿発症率は高くなり、正常アルブミン尿でも顕性アルブミン尿発症リスクを認めたことから、尿中アルブミン排泄率は2型糖尿病における腎症進展予測因子として信憑性が低いという現在の通説に反して、有用なバイオマーカーであると考えられた。