

糖尿病性腎症と腎硬化症の新規鑑別法の検討

(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系腎臓内科学専攻

川本 俊輔

修了年 2023 年

指導教員 阿部 雅紀

1. 緒言

2020 年末の慢性透析療法を受けている患者数は 347671 人で¹⁾、2020 年の透析導入患者数は 40744 人であった¹⁾。透析導入となる患者の原疾患は様々である。これまでは透析導入となる慢性腎臓病 CKD の原疾患は 1998 年以降、第 1 位が糖尿病性腎症、第 2 位が慢性糸球体腎炎、第 3 位が腎硬化症であった。しかし近年、わが国の高齢化に伴い、腎硬化症が増加してきた。その結果、2019 年以降、腎硬化症が第 2 位となり、腎硬化症が増加している¹⁾。2020 年の導入患者の原疾患で最多は糖尿病性腎症で 40.7%、次いで腎硬化症が 17.5%であった。糖尿病性腎症の主因は糖尿病であり、腎硬化症の主因は高血圧、動脈硬化である。しかし、現在では糖尿病性腎症でも高血圧合併例が増加しており、腎硬化症でも糖尿病合併例が増加している。そのため、両者を鑑別することが困難な症例が増加している。

糖尿病性腎症とは糖尿病に特異的な細小血管障害である。典型的な糖尿病性腎症は正常アルブミン尿期、微量アルブミン尿期、顕性アルブミン尿期、腎不全期、透析期の順に進展する²⁾。

一方、腎硬化症とは高血圧の長期的な持続と加齢から生じる腎の病変と定義される。尿蛋白は通常 1g 程度で経過し、正常アルブミン尿 (A1 ステージ)、微量アルブミン尿 (A2 ステージ) のまま GFR 低下を認めることが多い³⁾。

腎硬化症に比べて糖尿病性腎症の低下速度が有意に速いことが報告されている⁴⁾。そのため、早期に両者を鑑別し、糖尿病性腎症への早期治療介入を行うことで、その進展を阻止することが必要となる。

腎生検は、信頼性の高い標準的検査であるが、血管の豊富な腎臓から組織を採取するため、常に出血の危険を伴う。そこで、有益性と、その危険性とを常に勘案して、適応を判断し施行する必要がある。萎縮腎、末期腎不全は腎生検の相対

的禁忌であり、G4～G5 で腎機能低下が進行した症例では慎重さを要するため、推奨はされていない⁵⁾。わが国の CKD 患者は高齢化が進み、高血圧と糖尿病の両者を合併する患者も増加している。多くの腎硬化症や糖尿病性腎症では CKD ステージ G4 以降での診断がなされる場合も多く、また腎萎縮をすでに伴っている場合が多く、腎生検の適応とはならず、臨床学的背景からの鑑別が中心となっている。そのため、臨床学的背景からの両者の鑑別精度を上げることが求められている。

2. 目的

CKD の原疾患を鑑別することは、透析導入までの保存期 CKD の治療方法や導入後の管理に極めて有用である。しかし、CKD 患者の高齢化、CKD 保存期治療期間の長期化に伴い、糖尿病性腎症でも高血圧合併例が増加しており、尿蛋白が陰性のまま GFR 低下を認める症例も存在する。一方で、腎硬化症でも経過中に 2 型糖尿病を合併する例が増加している。そのため、両者を鑑別することが困難となってきた。糖尿病性腎症と腎硬化症の鑑別は腎生検を施行することでのみ可能であるが、困難である。したがって、腎生検を施行せずに鑑別する方法が実臨床で求められている。そこで、本研究では、保存期、導入期の糖尿病性腎症、腎硬化症の臨床学的背景や臨床検査、画像検査所見を比較検討し、経時的変化を含めた両腎疾患の相違を明らかにし、腎生検に依存しない CKD 原疾患の鑑別診断法を探求することを目的とした。

3. 対象と方法

日本大学医学部附属板橋病院で、2016 年から 2020 年の 5 年間で血液透析導入となった症例を後方視的に集積した。日本大学医学部附属板橋病院で 5 年間に

透析導入となった導入期の症例は 380 例であり、そのうち透析導入前(保存期)からの通院歴があり、情報が得られたのは 233 例であった。そのため、保存期の検討ならびに保存期、導入期の比較では 233 例、導入期の検討では 380 例を対象に解析を行った。糖尿病性腎症群は、長期の糖尿病歴を有し、糖尿病網膜症を認め、免疫学的検査にて他の腎疾患が除外された症例とした。腎硬化症群は、長期の高血圧歴を有し、糖尿病歴を認めず、免疫検査にて他の腎疾患が除外された症例とした⁶⁻⁸⁾。

糖尿病性腎症群と腎硬化症群の 2 群に分けて保存期と導入期の臨床学的背景、臨床検査値、CT 画像にて腹部大動脈石灰化指数、腎容積を比較した。対象患者の年齢、性別、BMI (Body Mass Index)、心血管疾患(急性心筋梗塞、脳梗塞、脳出血、末梢血管疾患)の併存、診察室での収縮期血圧 (Systolic blood pressure: SBP)、脈拍、内服薬の有無(RAS 阻害薬、Ca 拮抗薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬、スタチン、尿酸降下薬、抗血小板薬)について調査した。臨床検査値とて、BUN、血清 Cr、eGFR、UA、HbA1c、LDL (low density lipoprotein) コレステロール (LDL-C)、HDL (high density lipoprotein) コレステロール (HDL-C)、中性脂肪(TG)、Ca \times P、尿蛋白(g/gCr もしくは g/日)、尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ (N-acetyl-beta-glucosaminidase: NAG)、尿中 β_2 ミクログロブリン (β_2 -microglobulin: β_2 MG) を調査した。

また、腹部 CT 画像を用い、腹部大動脈石灰化指数 (Aortic Calcification Index: ACI) を算出した。ACI は ZIO ソフト[®] (アミン株式会社、東京、日本) を用いて、5mm スライス CT にて各スライスの CT 値が 130HU 以上ある部位を有意な石灰化と定義し、CT にて腹部大動脈からの上腸間膜動脈の分枝部から総腸骨動脈の分枝部までの石灰化部分に関して、各スライスの総和を体積 (mm³) で表し、BSA で割ったものとした。この際、上腸間膜動脈等の分岐部の石灰化を選択しな

いために、大動脈を1つの円に見立て円の内部に入る石灰化のみを選択した。

腎容積(Kidney Volume: KV) (mm^3)は長径(mm)×短径(mm)×奥行(mm)× $\pi/6$ にて算出した⁹⁾。なお、KVは両側腎の総和である。腎容積指数として、体表面積あたりのKVをKV/体表面積(Body Surface Area: BSA) (mm^3/m^2)にて算出した。

これらの指標について糖尿病性腎症群と腎硬化症群の2群間比較を、保存期および導入期に分けて検討した。群内での比較も検討した。また、保存期から導入期までのeGFR、尿蛋白などの検査値、ACI、KV、KV/BSAの変化率を比較した。保存期のデータは透析導入前 12 ± 2 か月の結果を用い、導入期のデータは透析導入時の結果を用いた。結果は平均値±標準偏差または中央値[四分位範囲]で示した。2群間の比較にはパラメトリック検定としてstudent' t検定を、ノンパラメトリック検定としてMan-WhitneyのU検定を用いた。群内比較には対応のあるt検定を用いた。性別、内服薬の有無、心血管疾患の既往の有無の調査にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。ACIとKV/BSAの調査にはノンパラメトリック検定としてspearmanの順位相関係数を用い、また、重回帰分析を行った。そして、ACIとKV/BSAに関してはROC曲線を用いてカットオフ値を決定した。保存期から導入期までのeGFR、尿蛋白排泄量、ACI、KV、KV/BSAの変化率については保存期から導入期までの情報が得られた症例を対象に解析を行った。

統計解析には、EZR[®](自治医科大学附属さいたま医療センター、さいたま、日本)を使用し、カットオフ値に関してはSAS version9.4[®](SAS Institute、ノースカロライナ州、米国)を使用した。P<0.05を統計学的に有意と判定した。

4. 結果

収縮期血圧、尿蛋白排泄量、KV、KV/BSAは、保存期、導入期ともに、糖尿病性腎症群は腎硬化症群に比べて有意に高値であった。糖尿病性腎症群、腎硬化症

群において、腎機能指標（BUN、Cr、eGFR、尿蛋白排泄量、尿中 β 2-ミクログロブリン）は導入期で増悪を認めた。両群においてCa \times Pは導入期で有意な上昇を認めた。糖尿病性腎症群ではHbA1cは有意な低下を認めた。

糖尿病性腎症群のeGFRの低下速度は腎硬化症群に比べて高値であったが、統計学的には有意差は認められなかった。尿蛋白排泄量は保存期、導入期ともに糖尿病性腎症群が腎硬化症群と比べて有意に高値であった。また、尿蛋白排泄量の保存期から導入期までの変化率は腎硬化症群で有意に高値であった。

糖尿病性腎症群と腎硬化症群の保存期から導入期までの変化として、両群で導入期のACIは有意な上昇を認めた。変化率は糖尿病性腎症群で有意に高値であった。KV、KV/BSAは両群において保存期と導入期では有意な変化は認められず、変化率についても2群間で有意な差は認められなかった。

保存期、導入期において、ACIは年齢と有意な正の相関を認め、ACIとKV/BSAは有意な負の相関を認めた。保存期においては、KV/BSAと尿蛋白排泄量には正の相関が認められた。

5. 考察

SBP、尿蛋白、KV、KV/BSAに関しては、保存期、導入期ともに、糖尿病性腎症群は腎硬化症群に比べて有意に高値であり、ACIは腎硬化症群で高値であったことから、これらの指標が原疾患の鑑別に有用であると考えられた。ACIは保存期、導入期の全ての解析で年齢と有意な相関を認めたことから、加齢が重要な因子であると考えられた。糖尿病性腎症群+腎硬化症群、糖尿病性腎症群では、ACIとKV/BSAは有意な負の相関を認めたが、腎硬化症群では有意な相関を認めなかった。腎容積は動脈硬化の影響を強く受けるものと考えられるが、腎硬化症群では、KV/BSAに関わらずACIが高値であったため有意な相関を認めなかったと考えら

れる。また、KV/BSA は SBP や尿蛋白排泄量とも関連が認められた。CKD ステージ 4~5 では GFR を維持するために SBP が高値となり、それが尿蛋白排泄量の増加に関与している可能性が示唆された。そのため、保存期では KV/BSA と尿蛋白排泄量は相関が認められたものと考えられる。一方、導入期になると、糖尿病性腎症群の KV/BSA は腎硬化症群よりも高値であるため、尿蛋白排泄量との相関は継続する。しかし、腎硬化症群では KV/BSA の低下により、尿蛋白排泄量とは相関が消失し、eGFR の低下との関連が強くなるものと考えられた。

糖尿病性腎症群の eGFR 低下速度は腎硬化症群に比し、早いことが報告されているが⁴⁾、本研究では 2 群間に有意な差は認められなかった。本研究では保存期の CKD ステージが G4~G5 であり、観察期間が約 1 年間と短期間であったためと考えられる。eGFR の低値例ほど eGFR の低下速度は速いことも知られており¹⁰⁾、特に腎硬化症群では既に G5 の症例が多かったため、低下速度も -7.51 ± 4.71 mL/分/1.73m²/年と高値であったものと考えられた。

本研究では腹部大動脈石灰化を ACI として数値化した。動脈の石灰化について、冠動脈では多くの研究がなされており、CT を用いた石灰化の定量法が確立されていて、Agatston score 法が臨床的に応用されている。Agatston score 法は、一般的に利用される冠動脈の石灰化を定量的に評価する方法の 1 つである¹¹⁾。大動脈石灰化に Agatston score 法を用いた報告は多数報告されており¹²⁻¹³⁾、本研究でも参考に全症例にて同様の方法で数値化した。腹部大動脈石灰化に関しては透析患者の研究は多く報告されているが、いずれも維持透析中に石灰化が増加することにより、患者の生命予後が不良となる報告である¹⁴⁻¹⁷⁾。保存期から導入期まで糖尿病性腎症と腎硬化症に分けて観察した報告はこれまでにない。糖尿病性腎症群、腎硬化症群ともに、ACI の有意な増加を認めた。保存期では腎硬化症群において糖尿病性腎症群より ACI は高値であり、これは腎硬化症の主

因が高血圧、動脈硬化であるため動脈硬化性変化である ACI は腎硬化症群でより高度であることが考えられる。また、腎臓は血流豊富な臓器であり、高度な動脈硬化により腎虚血が惹起され、腎硬化症の KV は小さくなるものと考えられ、また体表面積あたりの腎容積 (KV/BSA) も有意に腎硬化症で低値であり、保存期における両者の鑑別に有用であると考えられた。

しかし、導入期では ACI は両群で差は認められなくなる。導入期までの 1 年間で急速に動脈硬化性変化が高度となるため、早い腎機能低下速度との関連が示唆される。そのため、糖尿病性腎症においては CKD ステージ G4 以降の血圧、脂質、CKD-MBD 管理を含めた集学的な動脈硬化対策が重要であると考えられた。

糖尿病性腎症では腎萎縮を呈しにくく、腎硬化症では腎萎縮を認めることが多いとされているが¹⁸⁻¹⁹⁾、保存期から導入期まで糖尿病性腎症と腎硬化症に分けて腎萎縮を観察した報告はこれまでにない。本研究では、糖尿病性腎症群の KV および KV/BSA は保存期から導入期にかけて低下を認めるものの、保存期および導入期において一貫して腎硬化症群よりも有意に高値であり、両者の鑑別に有効であると考えられた。

本研究では、導入期の症例は 380 例であり、そのうち透析導入前(保存期)からの通院歴があり、情報が得られたのは 233 例であった。情報が得られなかった 147 例は導入期のみであり、糖尿病性腎症群の割合、年齢、尿蛋白排泄量、eGFR 等の患者背景が異なっていた。それらの症例が除外されているため、それらのデータを含めていた場合、糖尿病性腎症群と腎硬化症群の eGFR の低下速度に有意差が得られた可能性や、糖尿病性腎症群と腎硬化症群の尿蛋白排泄量の変化率において糖尿病性腎症群が腎硬化症群と比較して高値であった可能性がある。集積数を増加させて今後さらなる検討を行う必要がある。

近年、典型的な糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わないまま eGFR

が低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む糖尿病性腎臓病という概念が提唱されており²⁰⁾、糖尿病性腎症と腎硬化症がオーバーラップする場合もあると考えられる。今回の検討では保存期の調査開始時期は糖尿病性腎症群の平均 eGFR $16.6 \pm 10.6 \text{ mL/分/1.73m}^2$ と CKD ステージ G4、腎硬化症群は平均 eGFR $13.9 \pm 5.0 \text{ mL/分/1.73m}^2$ と CKD ステージ G5 と CKD ステージが進行した状態であった。そのため、より早期 (CKD ステージ G3) からの ACI、KV、KV/BSA を調査することで、CKD 早期からの鑑別が可能となるよう今後、検討する必要がある。しかし、今回の検討から、保存期 CKD ステージ G4~G5 における ACI、KV、KV/BSA の測定により、高血圧と糖尿病の両者を併存している場合でも糖尿病性腎症か腎硬化症の鑑別の一助になるものと考えられた。

本研究では腎生検による組織診断は行われていない。そのため、腎病理学的に糖尿病性腎症と腎硬化症を診断されていない。そのため、他の原疾患が含まれていた可能性を否定することができない。しかし、両者の鑑別は世界的にも実臨床における臨床診断に基づいて行われている。そのため、日常診療における鑑別精度の向上に寄与できるものと考えられる。また、今回の検討では糖尿病性腎症群は網膜症の存在を確認したが、実臨床では網膜症を併存しない糖尿病性腎症と考えられる症例も存在する。ACI や KV/BSA はそのような症例の鑑別にも可能かどうか、さらなる検討が必要である。本研究では、透析導入後の心血管疾患 (急性心筋梗塞、脳梗塞、脳出血, 末梢血管疾患) の新規発症や生命予後を検討することはできなかった。保存期から導入期にかけての ACI や KV、KV/BSA の変化率と心血管疾患の発症および生命予後との関連などを今後、調査する必要がある。

6. 結語

ACI、KV および KV/BSA は、糖尿病性腎症と腎硬化症の鑑別に有用であると考

えられた。一般的に糖尿病性腎症は腎硬化症に比べて、腎機能の低下速度が速いため、これらの指標は保存期 CKD 患者の予後予測としても有用である。わが国での年間に血液透析導入となる症例で第 1 位は糖尿病性腎症で、第 2 位は腎硬化症であり、両者は今後も増加するものと予測される。早期から糖尿病性腎症と腎硬化症の鑑別が可能になることで、CKD 原疾患別の治療強化が可能となり、CKD の進展を阻止することがより可能になる。原疾患を鑑別することは、透析導入までの保存期 CKD の治療方法に有効活用することができ、透析導入後の管理にも寄与できる可能性がある。ACI、KV/BSA は糖尿病性腎症と腎硬化症の新規鑑別方法として有用であることが示唆された。

引用文献

- 1) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2020 年 12 月 31 日現在.
- 2) 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド. 東京医学社, 東京 2012.
- 3) 日本透析医学会. 維持血液透析ガイドライン:血液透析導入. 日本透析医学会誌 2013; 46: 1107-1155.
- 4) Abe M, Okada K, Maruyama N, et al: Comparison of clinical trajectories before initiation of renal replacement therapy between diabetic nephropathy and nephrosclerosis on the KDIGO guidelines heat map. J Diabetes Res 2016; 2016: 5374746.
- 5) 日本腎臓学会. 腎生検ガイドブック 2020. 東京医学社, 東京, 2020.
- 6) 佐藤 博, 鈴木 芳樹, 北村 博司, 他: 糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き. 東京医学社, 東京, 2014.
- 7) Furuichi K, Yuzawa Y, Shimizu M, et al: Nationwide multicentre kidney biopsy study of Japanese patients with type 2 diabetes. Nephrol Dial transplant 2018; 33: 138-148.
- 8) Furuichi K, Shimizu M, Yuzawa Y, et al: Nationwide multicenter kidney biopsy study of Japanese patients with hypertensive nephrosclerosis. Clin Exp Nephrol 2018; 22: 629-637.
- 9) Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al: CRISP Investigators. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 160-172.

- 10) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008; 31: 433-41.
- 11) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol* 1990; 15: 827-832.
- 12) 小坂 浩之, 鈴木 真由美, 栄谷 勝 他: CTによる腹部大動脈石灰化の定量的評価 冠動脈カルシウムスコアリングソフトの腹部大動脈への応用. *日本透析医学会誌* 2007; 40: 709.
- 13) 柳井 英男, 田畑 勉, 森本 章, 他: 腹部CTスクリーニング検査における腹部大動脈石灰化の定量的評価. *大阪透析研究雑誌* 2012; 30: 83.
- 14) Maruyama N, Higuchi T, Ono M, et al: Correlation between Aortic Calcification Score and Biochemical Parameters in Hemodialysis Patients. *Contrib Nephrol* 2019; 198: 40-51.
- 15) 山之内 和広, 藤井 直子, 岡本 直樹, 他: 血液透析患者における Agatston score を用いた腹部大動脈壁石灰化の検討. *藤田学園医学会誌* 2015; 39: 45-49.
- 16) 久保 昌志, 多胡 紀一郎: 維持透析患者における腹部大動脈石灰化係数および脈波速度に関する検討. *日本透析医学会誌* 2003; 36: 1431-1436.
- 17) 柴田 歩, 下岡 典子, 亀田 智子, 他: 腹部大動脈石灰化指数(ACI)と関連因子の検討. *日本透析医学会誌* 2018; 49: 515.
- 18) 古市 賢吾, 和田 隆志: 腎硬化症の定義, 臨床と病理. *日本腎臓学会誌* 2016; 58: 80-84.
- 19) W C O'Neill: Sonographic evaluation of renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1021-1038.

- 20) 日本腎臓学会. 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.