

# 「Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study」

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-11-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yamanouchi, Masayuki メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00059998">https://doi.org/10.24517/00059998</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

第18回 高安賞最優秀論文賞受賞

論文 「Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study」  
Diabetes Care 42巻5号 891-902頁 2019年5月掲載  
Masayuki Yamanouchi

「蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病 対 蛋白尿陽性糖尿病性腎臓病：傾向スコアを用いた全国腎生検コホート解析」

山内 真之(やまのうち まさゆき)

背景

糖尿病性腎臓病は、慢性腎臓病の最大の原因であるだけでなく、末期腎不全(透析導入)の最大の原因となっている<sup>1)</sup>。蛋白尿は、糖尿病性腎臓病の主な臨床徴候であり、末期腎不全の独立した危険因子である<sup>2)</sup>。主に1型糖尿病患者の疫学研究から、糖尿病性腎臓病の臨床経過は、蛋白尿を呈した後に腎機能の低下が起これると考えられていた(図1A)。即ち、①正常アルブミン尿→②微量アルブミン尿→③顕性アルブミン尿(蛋白尿)→④腎機能低下→⑤末期腎不全(透析導入)という臨床経過を辿ることが知られていた。また、腎病理像は結節性病変に代表される糸球体病変が認められることが報告されていた。さらに、これらの患者の腎・生命予後は不良であることが報告されていた。この蛋白尿を呈する糖尿病性腎臓病は蛋白尿陽性糖尿病性腎臓病(古典的糖尿病性腎症)と呼ばれ、2型糖尿病患者も1型糖尿病患者と同様の経過を辿ると考えられていた。しかし、近年、2型糖尿病患者の中には、古典的な臨床経過を示さない糖尿病性腎臓病の一

群(蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病)の存在が報告された<sup>3)4)</sup>。これらの者では、腎機能が低下しているのにも拘らず、蛋白尿を呈していないことが判明した。しかし、この蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病の臨床・病理特性、また、腎・生命予後は明らかになっていなかった(図1B)。

そこで、我々は金沢大学腎臓内科学和田隆志先生が班長を務める厚労省研究班ならびに日本医療研究開発機構研究班の全国腎生検コホートを用いて、蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病と蛋白尿陽性糖尿病性腎臓病(古典的糖尿病性腎症)の臨床・病理特性および腎・生命予後を明らかにすることを目的とする研究を計画した<sup>5)</sup>。

全国腎生検コホート

1985年から2016年までに全国18の基幹病院で2型糖尿病患者に対して行われた腎生検コホート(図2)。そのうち、糖尿病性腎症以外の腎症の合併や観察期間が3ヶ月に満たない者を除外し、腎生検時に腎機能の指標であるeGFRが60未満の症例526例を対象とした。このうち、蛋白尿陰性群は88例、蛋白尿陽性群は438例であった。

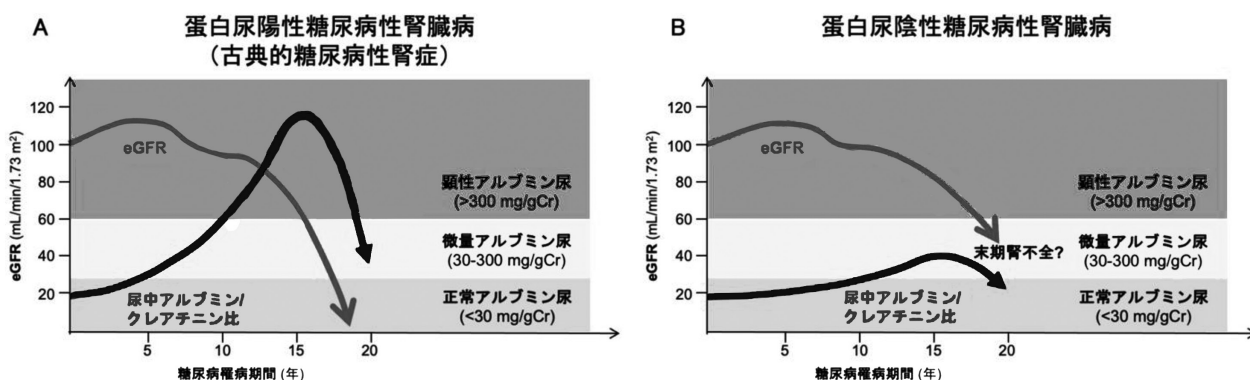


図1. 糖尿病性腎臓病の臨床経過。(A)蛋白尿陽性糖尿病性腎臓病(古典的糖尿病性腎症)。腎機能低下を認めた時には既に蛋白尿を呈している。(B)蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病。腎機能が低下しているのにも拘らず、蛋白尿を呈していない。この患者群の臨床・病理特性、腎・生命予後は明らかになっていなかった。

これまで蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病に関連する臨床因子としては、女性、高血圧、喫煙、高血糖、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用などの報告があったが、一貫性のあるものはなかった。これは腎機能低下を認めた糖尿病患者は腎生検を受けることなく臨床的に糖尿病性腎臓病と診断され、糖尿病性腎臓病以外の腎疾患が含まれていた可能性や、臨床背景が異なる患者群を比較していた可能性があることに起因している。そこで我々は、蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病と蛋白尿陽性糖尿病性腎臓病とを公平に比較するため、腎生検で証明された糖尿病性腎臓病コホートをを用い、さらに傾向スコアマッチング法を用いて、年齢、性別、糖尿病罹病期間、腎生検時のeGFRを両群でマッチさせた。最終的に蛋白尿陰性群82例と蛋白尿陽性群164例のグループを比較検討した。

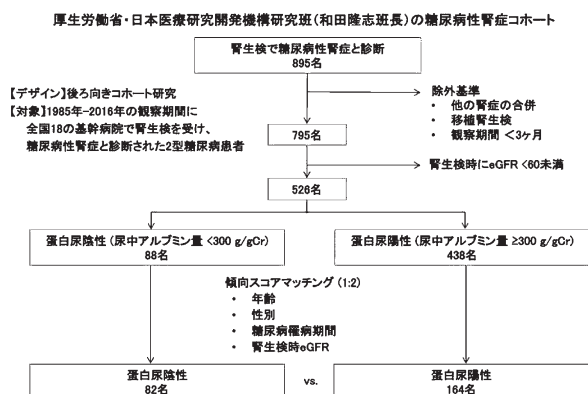


図2. 研究方法フローチャート. 厚労省・日本医療研究開発機構研究班(和田班長)の糖尿病性腎症コホートをを用いた。1985年から2016年までに全国18の基幹病院で2型糖尿病患者に対して行われた腎生検コホート。そのうち、糖尿病性腎症以外の腎症の合併や観察期間が3ヶ月に満たない者を除外し、腎生検時に腎機能の指標であるeGFRが60未満の者526名を対象とした。このうち、蛋白尿陰性者は88名、蛋白尿陽性者は438名であった。本研究はランダム化比較試験でないため、蛋白尿陰性群、陽性群の患者背景が異なり、直接的な比較が困難であったため、傾向スコアマッチングという統計学的手法を用いて、年齢、性別、糖尿病罹病期間、腎生検時eGFRを両群でマッチさせた。結果、蛋白尿陰性群82名、蛋白尿陽性群164名の患者について比較検討した。

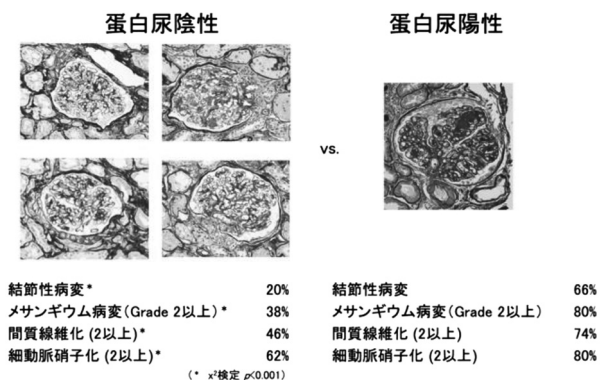


図3

### 蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病の臨床特性

蛋白尿陽性群と比較して、蛋白尿陰性群は血圧および脂質のコントロールが良好であることが示された(表1)。蛋白尿陽性群と比較して、蛋白尿陰性群は降圧薬であるレニン-アンジオテンシン系阻害薬の内服をしている割合が低いながらも、血圧は低値であった(蛋白尿陰性群48% vs. 蛋白尿陽性群69%)。

### 蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病の病理特性

蛋白尿陰性群では、糖尿病性腎症の糸球体病変に代表される結節性病変を認めたものは20%に対して、蛋白尿陽性群では66%認めた(図3)。他の糸球体病変であるメサンギウム病変Grade2以上は蛋白尿陰性群が38%に対して、蛋白尿陽性群は80%に認めた。また、間質病変としての間質線維化は、蛋白尿陰性群46%に対して、陽性群74%に見られた。血管病変としての細動脈硝子化は、蛋白尿陰性群62%に対して、陽性群は80%に見られた。以上より、蛋白尿陽性群と比較して、蛋白尿陰性群は糸球体病変、間質病変、血管病変のいずれも軽度であった。

### 蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病の腎予後と死亡率

蛋白尿陽性群と比較して、蛋白尿陰性群は、腎予後(透析導入、eGFR 50%以上の低下、クレアチニン倍増)が良好であることがわかった(図4A)。また、蛋白尿陽性群と比較して、蛋白尿陰性群は生命予後も良好であること

表1. 蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病患者と蛋白尿陽性糖尿病性腎臓病患者の臨床背景

	蛋白尿陰性 (n=82)	蛋白尿陽性 (n=164)	p値
年齢(歳)	63 (56, 67)	64 (56, 70)	0.52
男性 (%)	66	68	0.68
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23 (21, 25)	24 (22, 26)	0.098
糖尿病罹病期間(年)	12 (8, 18)	13 (8, 21)	0.45
糖尿病性網膜症 (%)	62	69	0.44
喫煙 (%)	63	61	0.90
RAS系降圧薬使用 (%)	48	69	0.015
血糖降下薬使用 (%)	93	90	0.57
スタチン使用 (%)	31	20	0.21
収縮期血圧 (mmHg)	130 (120, 145)	146 (134, 162)	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	75 (68, 80)	80 (70, 90)	0.009
ヘモグロビン値 (g/dL)	12 (11, 14)	11 (10, 13)	0.002
HbA1c (%)	7.2 (6.5, 9.0)	6.9 (6.0, 8.3)	0.033
中性脂肪 (mg/dL)	133 (97, 195)	151 (106, 213)	0.21
LDLコレステロール (mg/dL)	108 (81, 131)	128 (101, 156)	0.033
eGFR (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	45 (33, 54)	44 (29, 50)	0.12
尿中アルブミン量 (mg/gCr)	100 (30, 180)	2100 (1140, 3570)	<0.001
尿中アルブミンカテゴリー (n)			<0.001
正常アルブミン尿	19	0	
微量アルブミン尿	63	0	
顕性アルブミン尿	0	164	

表2. 蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病および蛋白尿陽性糖尿病性腎臓病の腎予後層別解析

	蛋白尿陰性 (n=82)			蛋白尿陽性 (n=164)			調整ハザード比 (95% CI)	p値
	イベント数	人年	発生率 (95% CI)	イベント数	人年	発生率 (95% CI)		
全体	15	498	30 (18-50)	110	477	231 (191-278)	0.13 (0.08-0.24)	<0.001
高齢者 (>65歳)	4	131	31 (11-81)	48	207	232 (175-308)	0.11 (0.04-0.31)	<0.001
男性	11	349	32 (17-57)	79	318	248 (199-309)	0.13 (0.07-0.26)	<0.001
BMI>25	5	183	27 (11-66)	41	195	210 (155-285)	0.10 (0.04-0.26)	<0.001
網膜症あり	5	113	44 (18-107)	38	190	200 (146-275)	0.23 (0.09-0.61)	<0.001
喫煙あり	4	80	50 (19-134)	36	172	210 (151-291)	0.15 (0.05-0.45)	<0.001
RAS系降圧薬使用	4	77	52 (19-138)	54	227	238 (183-311)	0.13 (0.04-0.42)	<0.001
収縮期血圧>140 拡張期血圧>90	8	229	35 (17-70)	88	336	262 (213-323)	0.14 (0.06-0.28)	<0.001
LDLコレステロール>140	10	449	22 (12-41)	95	397	239 (196-293)	0.10 (0.05-0.20)	<0.001
HbA1c>7.5	7	249	28 (13-59)	44	208	212 (158-284)	0.12 (0.05-0.29)	<0.001
eGFR<45	6	336	18 (8-40)	48	306	157 (118-208)	0.13 (0.05-0.33)	<0.001

表3. 蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病における腎障害進展因子

	単変量 (ハザード比, 95%CI)	p値	多変量 (ハザード比, 95%CI)	p値
年齢 (歳)	1.03 (0.97-1.09)	0.32		
性別 (男性)	1.05 (0.36-3.02)	0.94		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.94 (0.77-1.15)	0.54		
糖尿病罹病期間 (年)	1.02 (0.93-1.12)	0.63		
収縮期血圧 (mmHg)	1.00 (0.98-1.03)	0.85		
ヘモグロビン (g/dL)	0.63 (0.44-0.88)	0.007		
HbA1c (%)	0.87 (0.63-1.19)	0.38		
中性脂肪 (mg/dL)	0.99 (0.97-1.01)	0.20		
LDLコレステロール (mg/dL)	0.93 (0.88-0.99)	0.026		
尿酸 (mg/dL)	1.09 (0.62-1.94)	0.76		
eGFR (mL/min per 1.73m <sup>2</sup> )	0.96 (0.93-1.00)	0.039		
尿中アルブミン量 (mg/gCr)	6.67 (0.42-10.6)	0.10		
糸球体硬化率 (%)	1.02 (1.00-1.05)	0.11		
結節性病変	1.75 (0.51-6.05)	0.38		
間質線維化 (高度 (3)以上)	4.05 (1.34-12.2)	0.013	14.8 (3.0-73.8)	0.001
細動脈硝子化 (高度 (3)以上)	0.85 (0.29-2.47)	0.77		

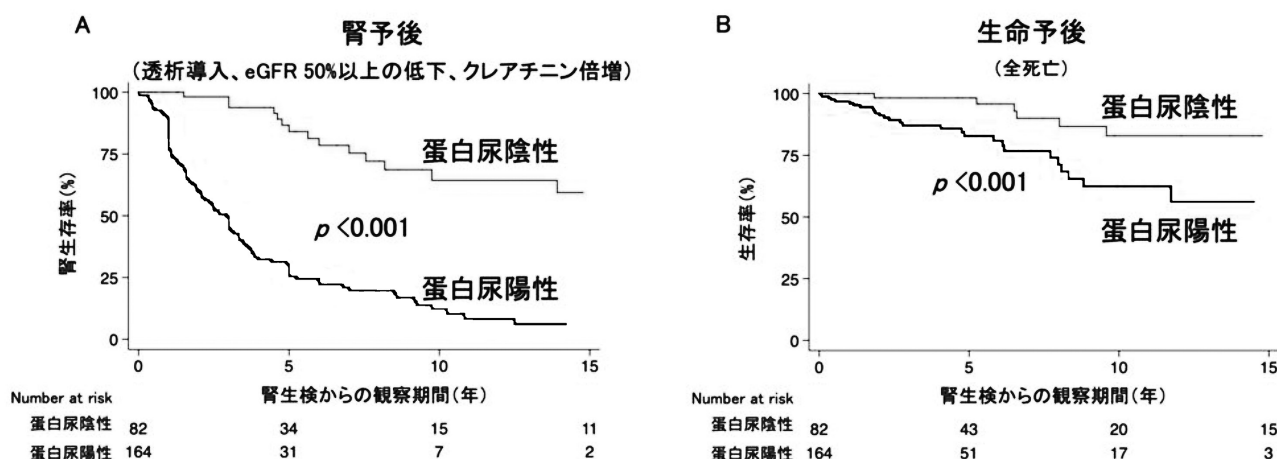


図4. 蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病および蛋白尿陽性糖尿病性腎臓病の腎・生命予後. (A) 腎予後 (透析導入, eGFR 50%以上の低下, クレアチニン倍増)のカプランマイヤー曲線. (B) 生命予後 (全死亡)のカプランマイヤー曲線.

がわかった (図4B).

次に、蛋白尿陽性群と比較して、蛋白尿陰性群は、患者背景に拘らず腎予後が良好であるのかを確かめるため層別解析を行った。蛋白尿陽性群に対する陰性群の全体の調整ハザード比が0.13と腎予後が非常に良好であるだけでなく、例えば、65歳以上の高齢者群、男性群、BMI 25以上の肥満群、などのいずれの群でも、調整ハザード比が0.1から0.2程度と蛋白尿陰性群の腎予後は非常に良好であるということがわかった (表2)。

#### 蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病における腎障害進展因子

蛋白尿陽性群と比較して、蛋白尿陰性群は、腎予後が良好であることがわかったが、蛋白尿陰性群の中には10年から15年の経過で腎障害が進展する一群がいることがわかった。そこで、蛋白尿陰性群において、何が腎障害の進展因子になるのかを検討した (表3)。臨床項目、病理項目について解析を行ったところ、単変量解析では、ヘモグロビン、すなわち貧血、と間質線維化が腎障害進展と関連していた。尿中アルブミン量は腎症進展と関連を認めなかった。多変量解析を行うと、間質線維化のみ腎障害進展と関連していた。以上より、蛋白尿陰性群では間質の線維化の重症度が腎障害の進展と関連していることが示された。

#### 結 語

蛋白尿陽性糖尿病性腎臓病 (古典的糖尿病性腎症) と蛋白尿陰性糖尿病性腎臓病との臨床・病理特性および腎・生命予後の違いを明らかにした。蛋白尿発症メカニズムならびに蛋白尿陰性時の間質線維化メカニズムの解明は腎障害進展の病態を考える上で重要であり、今後取り組んでいきたい課題と考えている。

#### 謝 辞

本研究を行うにあたり、多大なご指導をいただきました金沢大学医薬保健学総合研究科腎臓内科学 和田隆志教授、金沢医科大学腎臓内科 古市賢吾特任教授、腎臓内科学の先生方、また共同研究機関としてご協力いただきました先生方に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Japanese Society for Dialysis Therapy Renal Data Registry. Annual Report 2014, JSDT Renal Data Registry (JRDR). Ren Replace Ther 3: 18, 2017.
- 2) Adler AI, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int. 63(1): 225-32, 2003.
- 3) Porrini E, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 3(5): 382-91, 2015.
- 4) Yamanouchi M, et al. Nonproteinuric diabetic kidney disease. Clin Exp Nephrol 24(7): 573-581, 2020.
- 5) Yamanouchi M, et al. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. Diabetes Care 42(5): 891-902, 2019.



#### Profile

2004年3月 京都府立医科大学医学部卒業  
 2008年4月～ 虎の門病院腎センター内科  
 2013年8月 ハーバード大学医学部附属  
 ジョスリン糖尿病センター研  
 究員  
 2015年5月 ハーバード大学公衆衛生大学  
 院修士課程修了  
 2019年9月 金沢大学大学院医薬保健学総  
 合研究科腎臓内科学博士課程  
 修了  
 2020年4月～ 金沢大学医薬保健学域非常勤  
 講師  
 趣味は日本酒開拓と筋トレ