



2024年12月10日

大阪公立大学

## 新たな数式で腎臓の「働きすぎスコア」を定義 従来値にはなかった加齢の影響も考慮

### <ポイント>

- ◇腎機能の低下により糸球体が無理やり働いている状態（過剰ろ過）を判断する、新たな数式を定義。
- ◇高齢患者では、従来の定義値からでは過剰ろ過と判断されない症例があることが明らかに。
- ◇過剰ろ過のより正確な診断により、糖尿病性腎症の早期発見・治療に繋がる可能性。

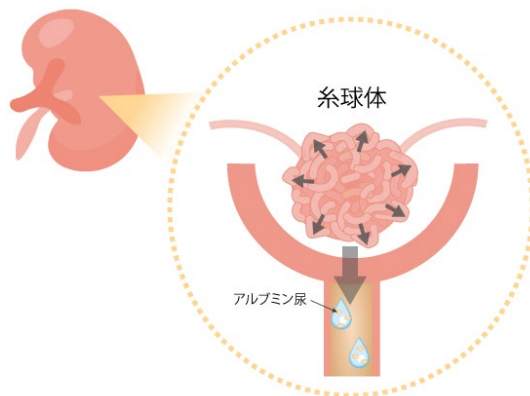
### <概要>

糖尿病性腎症は、腎機能の指標である糸球体ろ過量（GFR）とアルブミン尿の測定結果から診断されます。アルブミン尿は、GFRが低下する前段階の症状で、肥満やインスリン抵抗性によって起こる過剰ろ過が原因で排出されます。しかし、過剰ろ過を規定するGFRの値は定まっておらず、異常値の範囲を示す基準が求められていました。また、GFRの値は年齢とともに低下しますが、これまで年齢によるGFRの低下は、過剰ろ過の定義には考慮されていませんでした。

大阪公立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学の津田 昌宏講師らの研究グループは、腎移植ドナー候補者180人（男性77人、女性103人）の正確なGFRを測定し、年齢およびGFRの値から、過剰ろ過の判断値を算出する新たな数式を定義しました。従来の定義値では、過剰ろ過ではないと判断された症例のうち、本式では過剰ろ過であると判断された症例2例はいずれも高齢者でした。このことから、特に高齢者では、従来の定義値では過剰ろ過として検出できない症例があることが分かりました。さらに、肥満患者ではGFR値の体表面積での補正により、過剰ろ過を検出することができないという先行研究での報告が、本研究でも確認されました。過剰ろ過は糖尿病性腎症の前段階のため、新たな数式を用いてより正確に診断することで、早期発見・早期治療に繋がることが期待されます。

本研究成果は、2024年12月12日に、国際学術誌「Hypertension research」のオンライン速報版に掲載されました。

過剰ろ過が正確に定義されていないこと、また従来の定義に年齢の影響を加味しなければならないことに気づき、今回論文にするまで6~7年かかりましたが、その思いを形にすることができ良かったです。少しでも臨床で役に立つことができれば幸いです。



津田 昌宏講師

## <研究の背景>

血液透析が必要な末期腎不全患者は約 34 万人にのぼり、その原因の 40%以上が糖尿病です。糖尿病の発症やさまざまな合併症の進行には、肥満やそれに伴うインスリン抵抗性が深く関与しており、合併症を防ぐためには、早期発見・早期治療介入が必要です。糖尿病性腎症は、糸球体ろ過量（GFR）とアルブミン尿の測定から診断されます。アルブミン尿は、糸球体内圧の上昇による過剰ろ過（一時的に GFR が上昇する）が原因で排出され、その量が多くなると血管にまつわる病気や透析のリスクが高まります。病状が進行すると、GFR が低下する腎不全期となり、末期腎不全となれば透析が必要です。一方で、GFR は加齢とともに低下することが知られており、糖尿病の高齢発症により、アルブミン尿がでる前から（過剰ろ過の時期を経ずに）GFR が低下している人が増えています。

過剰ろ過は、GFR の値が 125-140mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上であると定義されている報告が多いですが、加齢による GFR の低下は考慮されておらず、はっきりとした定義付けはされていません。また GFR を評価する際、体格による違いを補正する（体表面積補正）ことが一般的ですが、肥満の症例では体表面積補正によりばらつきが生じる傾向があり、過剰ろ過を同定できないこともあります。さらに、GFR の主な評価手法のイヌリンクリアランス<sup>\*1</sup>は手順が煩雑なため、血清クレアチニンと年齢、性別から算出される推算糸球体ろ過量（eGFR）で評価することが一般的です。しかし、eGFR は筋肉量の影響を受けやすく、その値が高値であっても、過大評価か過剰ろ過かを判別することができません。

そこで本研究では、腎移植ドナー候補者に対してイヌリンクリアランスを行い、体表面積補正を実施しなかった場合の GFR を用いて、年齢を考慮した過剰ろ過の定義を行いました。

## <研究の内容>

本研究では、合併症や既往歴、内服歴、喫煙歴がなく、正常アルブミン尿の腎移植ドナー候補者 180 人（男性 77 人、女性 103 人）を対象とし、イヌリンクリアランス（GFR）測定および、腎血漿流量を正確に測定するためのパラアミノ馬尿酸クリアランス（RPF）測定を行いました。加えて、糖代謝異常の有無を調べ、肥満の有無、糖代謝異常の有無の組み合わせで、対象者を 4 つのグループ【Group1(肥満なし、糖代謝異常なし)74 例、Group2(肥満あり、糖代謝異常なし)14 例、Group3(肥満なし、糖代謝異常あり)63 例、Group4(肥満あり、糖代謝異常あり)29 例】に分け、Group1 を正常群として比較検討しました。

体表面積補正を行った GFR では、各群において有意差はありませんでしたが、体表面積補正を行わず評価した GFR では、Group4 で有意に高い状態でした。さらに、RPF および畜尿検査で評価したアルブミン尿（UAE）は、Group4 で有意に高い状態でした。Group4 では RPF、体表面積補正を行っていない GFR おび UAE が高いことから、過剰ろ過であることが分かりますが、体表面積補正をした GFR は高くなく、過剰ろ過を同定できないこと意味します。次に、年齢と GFR との関連性を検討したところ、先行研究での報告通り負の相関関係であること、つまり加齢により GFR が低下することを確認しました。

これらを踏まえ、正常群（Group1）における年齢と GFR の二変量解析の 95%信頼区間を検討し（図 1）、過剰ろ過を定義する新しい数式（ $GFR = -0.883 \times Age + 167.398$ ）を提案しました。本式では過剰ろ過となるが、先行研究での定義値では過剰ろ過とならない症例が 2 例（図 1 赤丸）あり、いずれも 60 歳以上の高齢者でした。これにより、高齢者では GFR の低下により過剰ろ過であっても検出できない症例が存在することが分かりました。

さらに、肥満の存在（BMI>25kg/m<sup>2</sup>）および糖代謝異常の存在は、それぞれ体表面積補正を行わない GFR と正の独立した関連がありましたが、体表面積補正を行った GFR とは

関連がありませんでした。このことから、先行研究での報告通り、体表面積補正を行った GFR では、肥満や糖代謝異常による過剰ろ過を同定できないことも改めて確認されました。

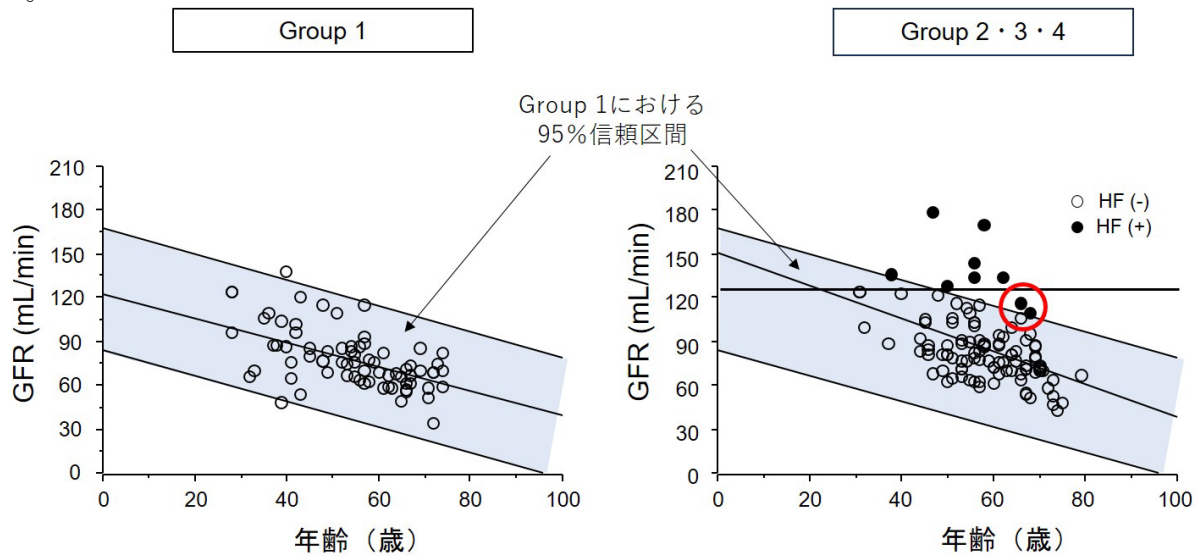


図1 本研究で定義した新しい過剰ろ過の値

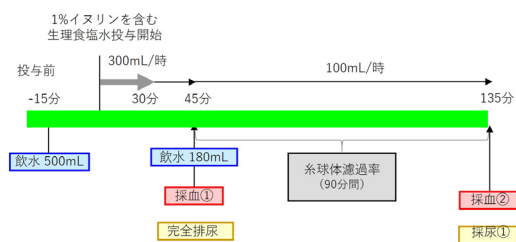
### <期待される効果・今後の展開>

過剰ろ過の正確な検出は eGFR では難しく、イヌリンクリアランスの測定が必要ですが、測定が煩雑なことから一般的な病院では測定が困難です。また、測定できたとしても、加齢による GFR の低下が考慮されていなかったため、過剰ろ過が存在するという認識がされていませんでした。今回提案した新しい数式は今後その有効性の検証が必要ですが、本研究により尿検査（アルブミン尿）の重要性が増したと考えています。

### <用語解説>

#### ※1 イヌリンクリアランス

GFR を求めるための検査で、GFR 測定ゴールドスタンダードである。



### <掲載誌情報>

【発表雑誌】 Hypertension research

【論文名】 Definition of hyperfiltration taking into account age-related decline in renal function in kidney donor candidates with obesity and glucose tolerance disorder

【著者】 Akihiro Tsuda, Katsuhito Mori, Hideki Uedono, Shinya Nakatani, Yuki Nagata, Masafumi Kurajoh, Shinsuke Yamada, Tomoaki Morioka, Eiji Ishimura, Junji Uchida, Masanori Emoto

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1038/s41440-024-02020-y>

#### 【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科  
講師 津田 昌宏（つだ あきひろ）

TEL : 06-6645-3806

E-mail : [naranotsudadesu@omu.ac.jp](mailto:naranotsudadesu@omu.ac.jp)

#### 【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当：竹内

TEL : 06-6605-3411

E-mail : [koho-list@ml.omu.ac.jp](mailto:koho-list@ml.omu.ac.jp)