

腎臓の発生

京都大学医学研究科腎臓内科学

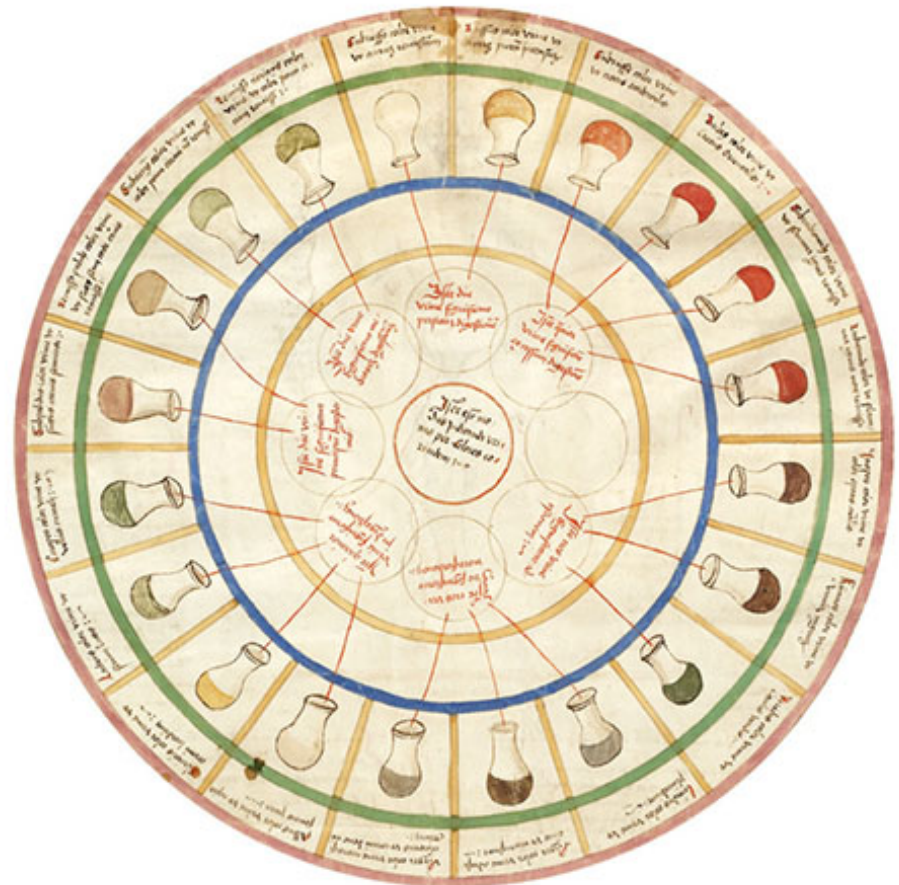
柳田素子



古くて新しい腎臓学

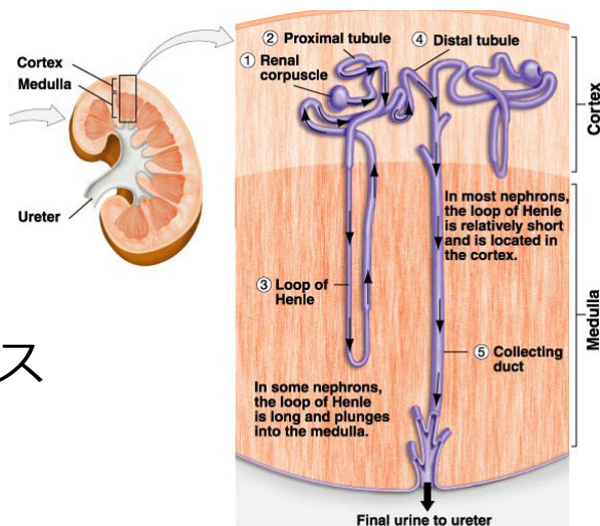


HippocratesのAphorismsには既に尿の異常が病気と関連することが明記されている。中世から尿検査は医師の重要な診療行為であった。

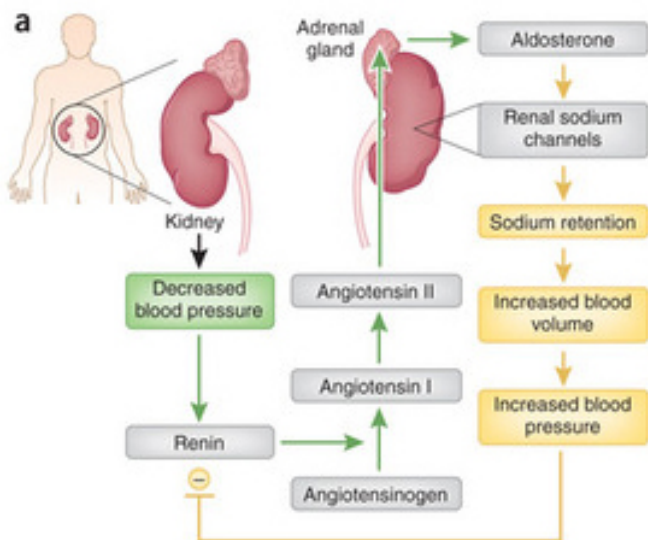
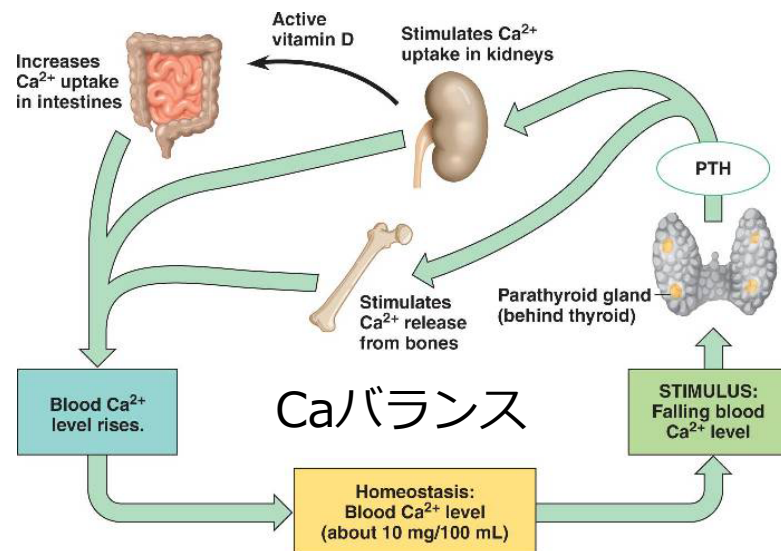


一方腎臓には未知のことが多く、この10年で大きな発見が続いている。

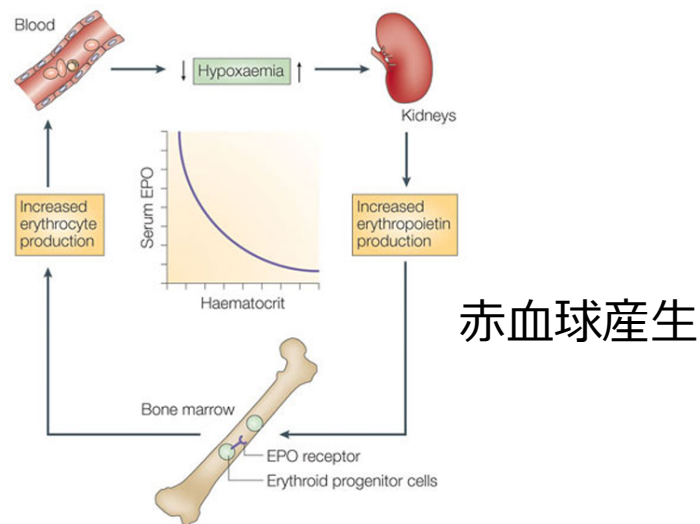
腎臓は体内環境の維持に必須



水バランス



血圧維持



赤血球産生

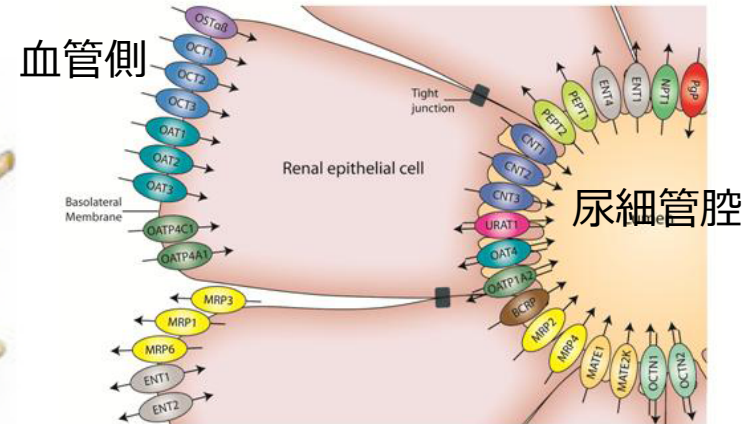
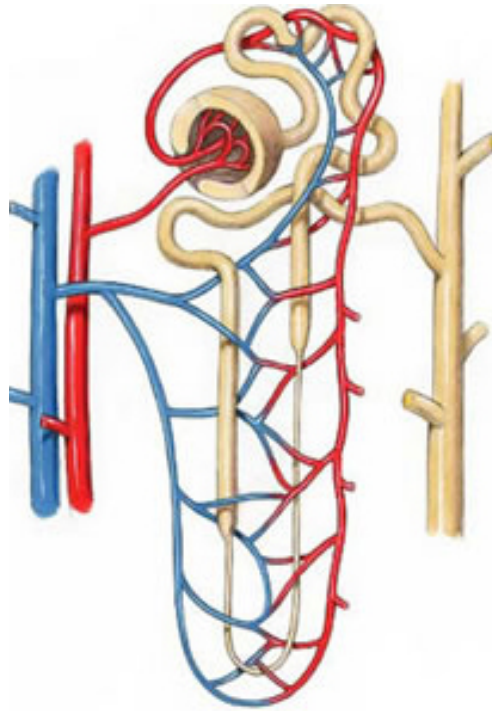
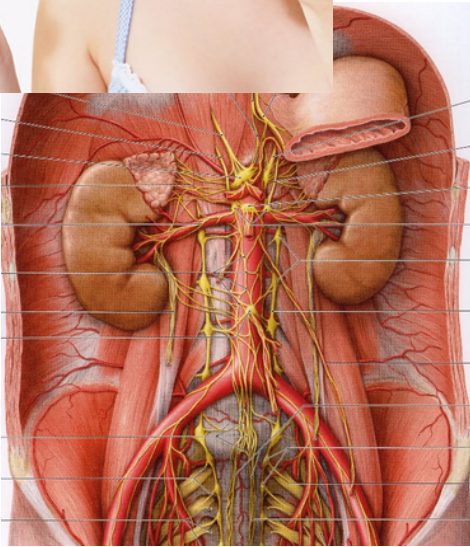
腎臓は代謝臓器でもある

食餌摂取

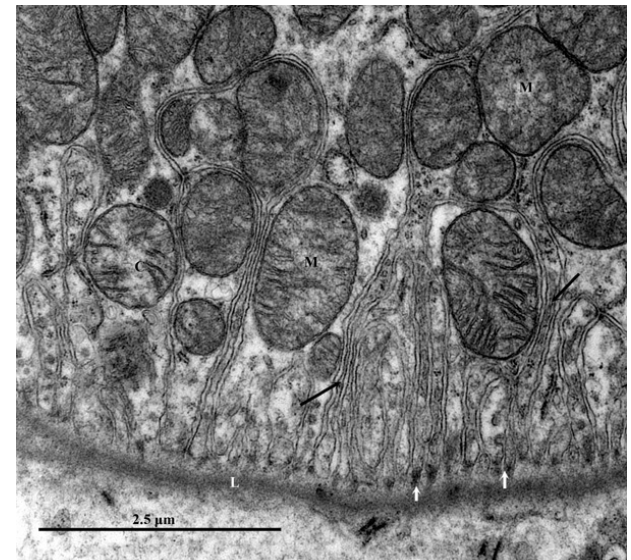


尿細管のトランスポーター、チャネルによって
ATP依存性に、血中の代謝物を取捨選択する

腎臓



尿細管の多数のミトコンドリアでATPが生成される



腎臓は、糸球体で濾過された
原尿の99%を再吸収する。

その再吸収の過程で、血中の代謝物を取捨選択し
何を排泄するかを決定する代謝臓器である

Sglt2阻害薬

血液透析：世界最古の人工臓器



現在

Willem Kolff 人工臓器の父

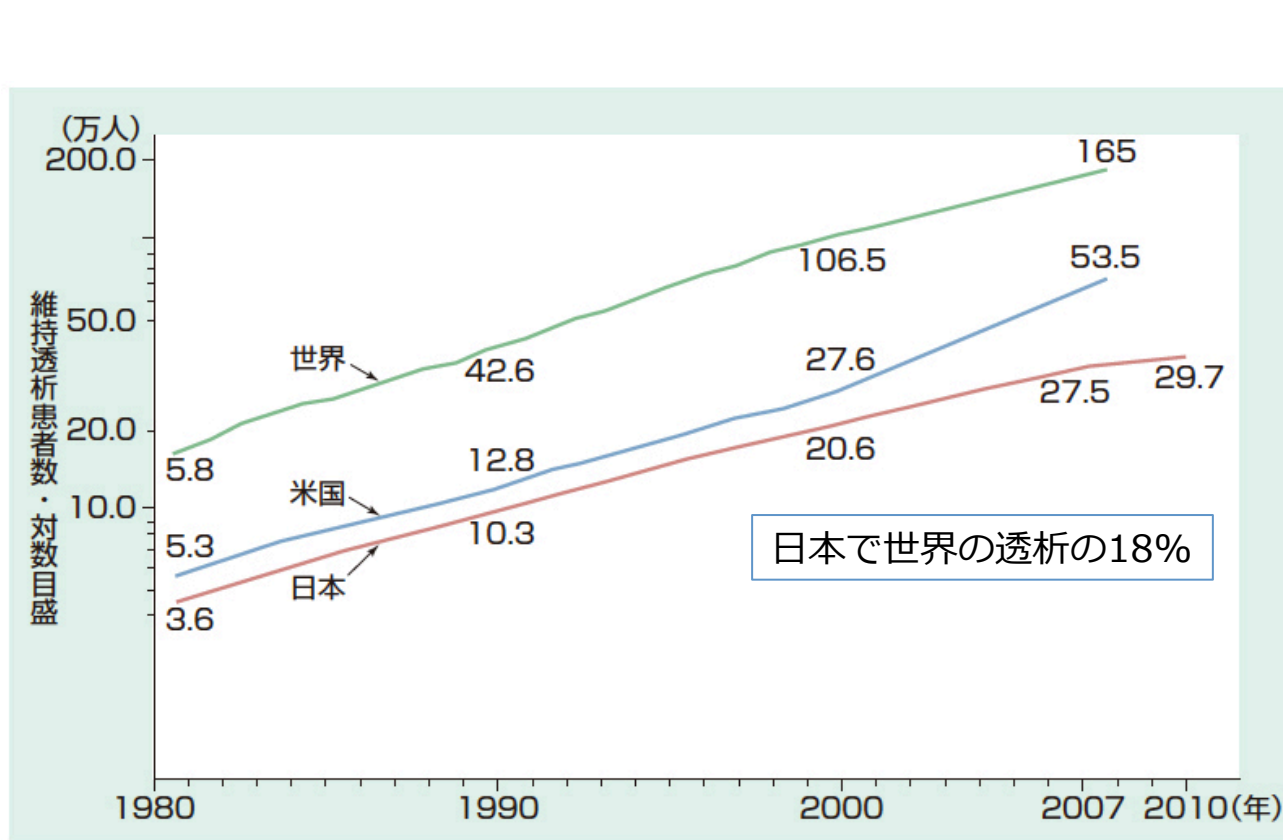
Kolffが作成した透析機で世界初の生存者が出たのが1945年

THE ALBERT LASKER AWARD FOR CLINICAL MEDICAL RESEARCH

Presented to Willem J. Kolff and Belding H. Scribner

For the development of renal hemodialysis, which changed kidney failure from a fatal to a treatable disease, prolonging the useful lives of millions of patients.

血液透析患者数は世界的に増え続けている



世界
7,000,000,000 人

米国
313,576,000人

日本
127,450,459人
世界の2%

図1 世界の ESKD 患者数

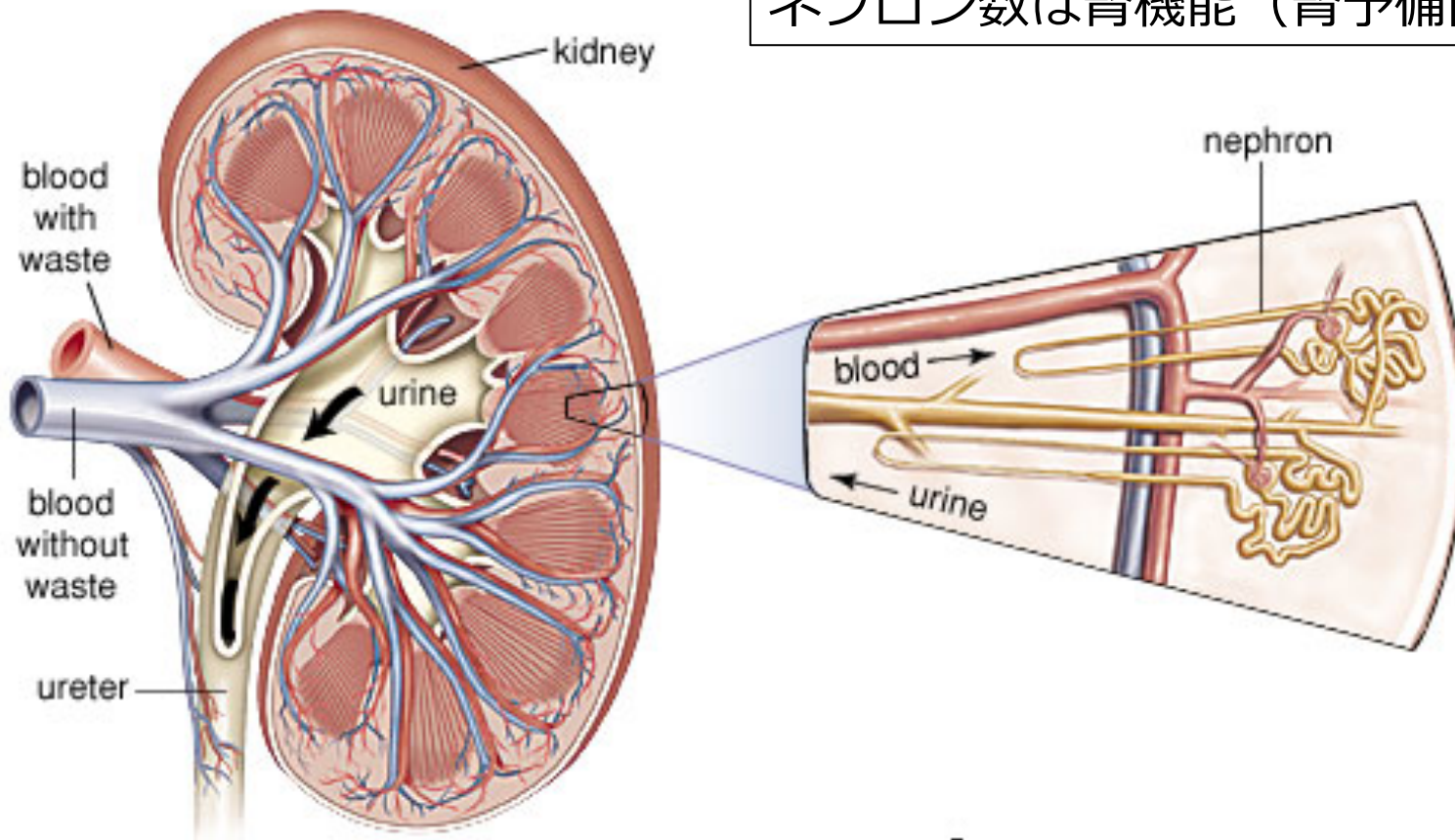
(Lysaght MJ. J Am Soc Nephrol 2002; 13: S37-S40. より引用, 改変; 日本透析医学会編: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2010年12月31日現在)より引用)

腎臓の発生

- 腎臓の発生
- 胎内環境とNephron endowment（出生時ネフロン数）

腎臓の機能単位 ネフロン

片方の腎臓に100万個
(ただし個体差あり：後述)
ネフロン数は腎機能（腎予備能）とも相関

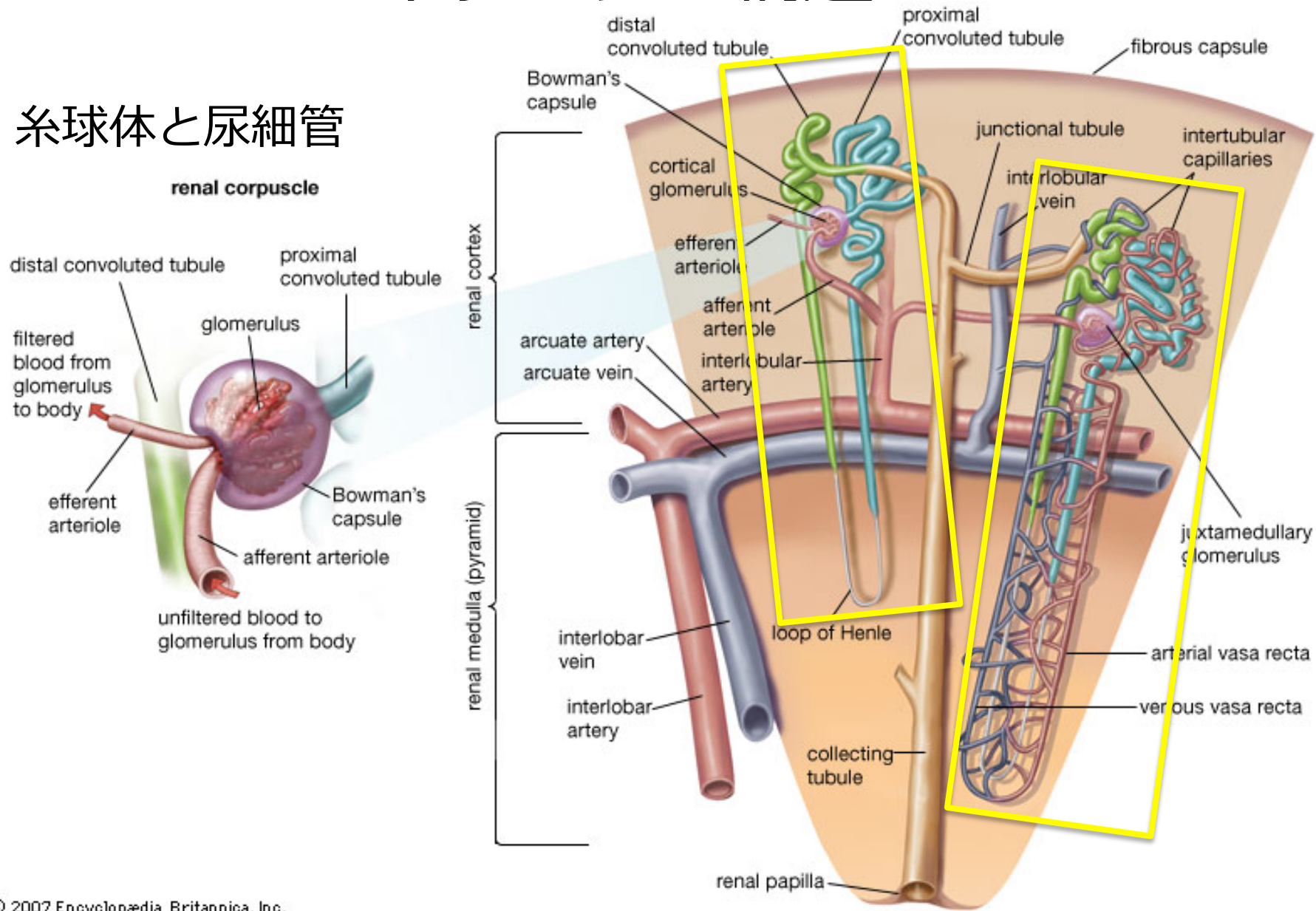


© 2006 Encyclopædia Britannica, Inc.

<https://global.britannica.com/science/nephron>

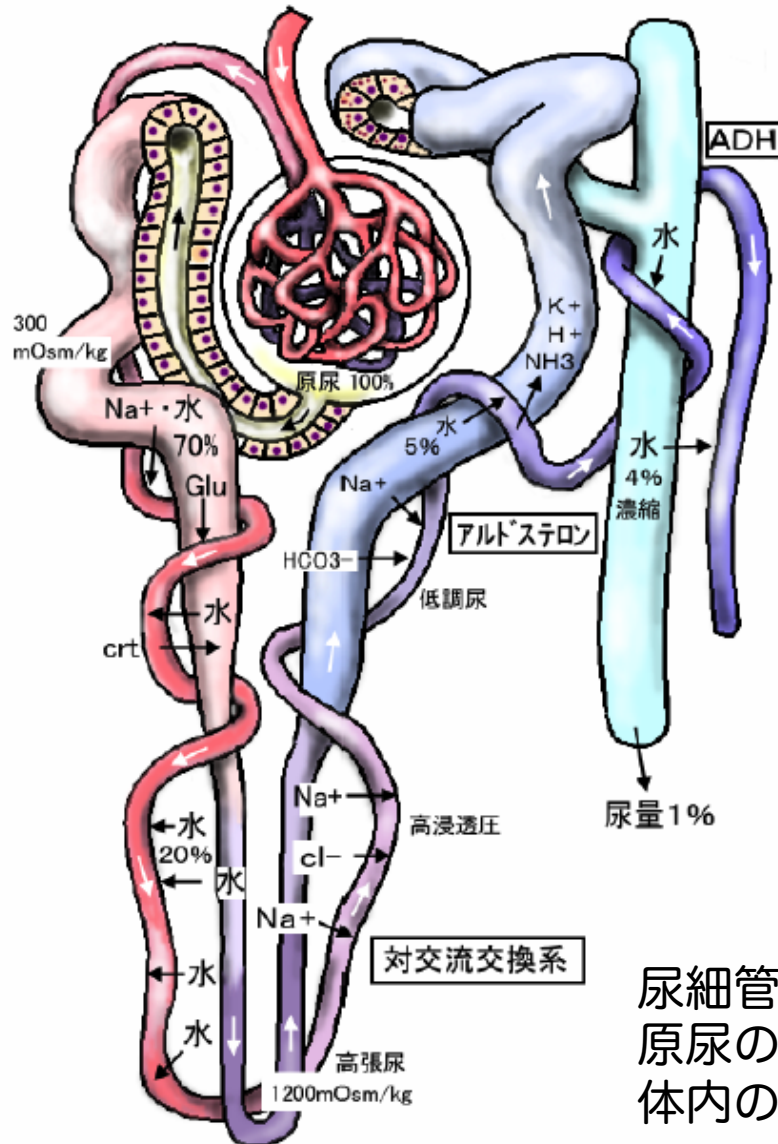
ネフロン構造

糸球体と尿細管



ネフロン構造

糸球体：毛細血管の固まり　ここで血液から原尿をこしだす

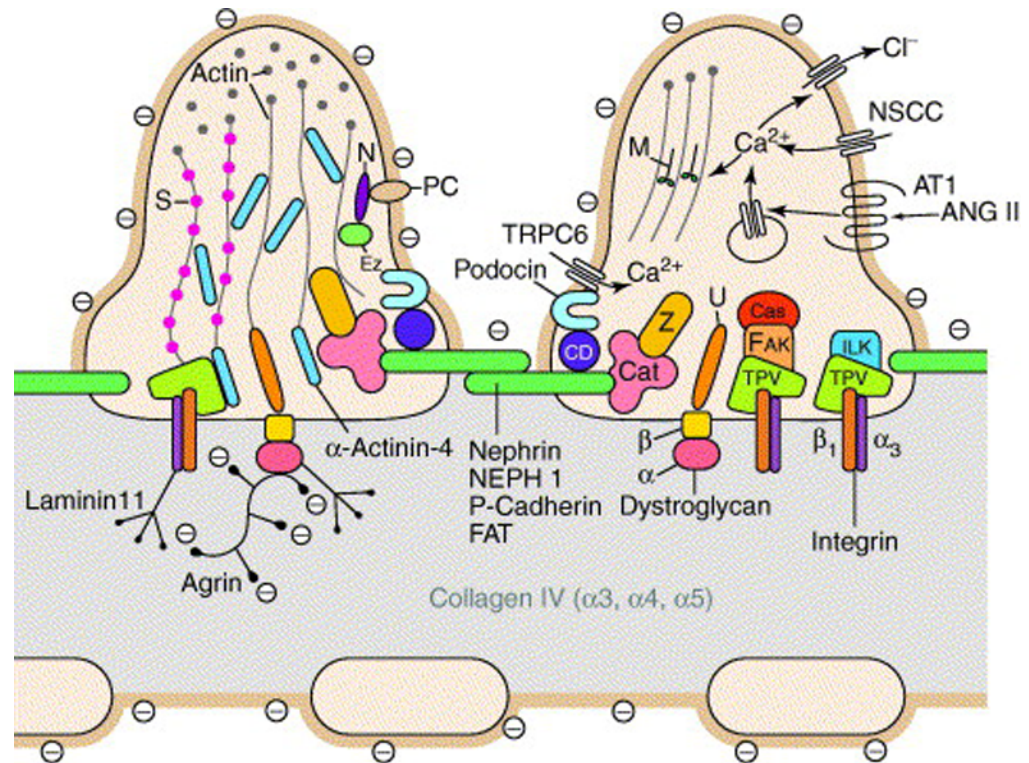
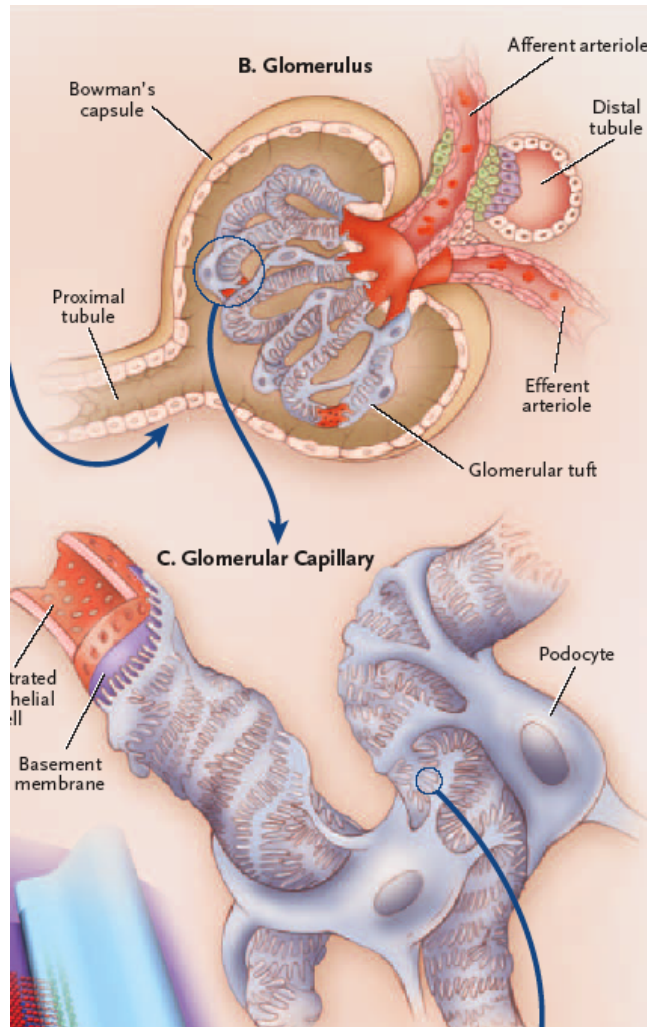


尿細管

原尿の中から必要なものを再吸収したり、体内の不要なものを分泌したりする

糸球体：濾過ユニット

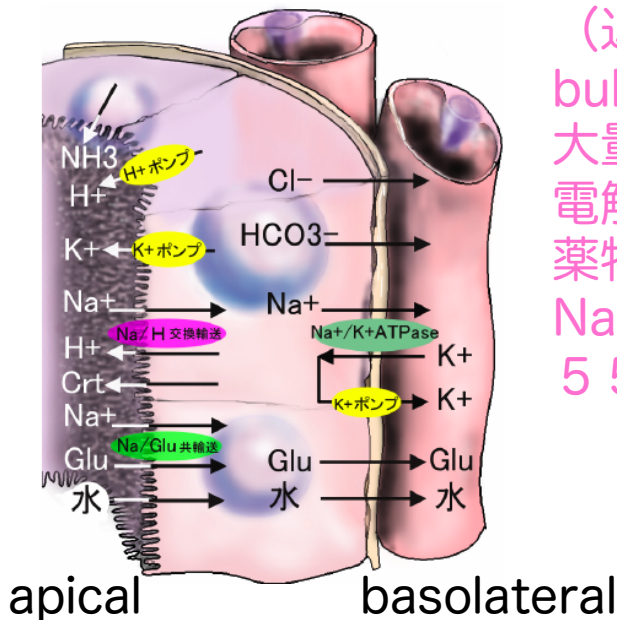
糸球体ではタンパク質や血球成分など大きな分子や細胞は濾過されないが、低分子物質（電解質、アミノ酸、糖）は無差別に濾過される。



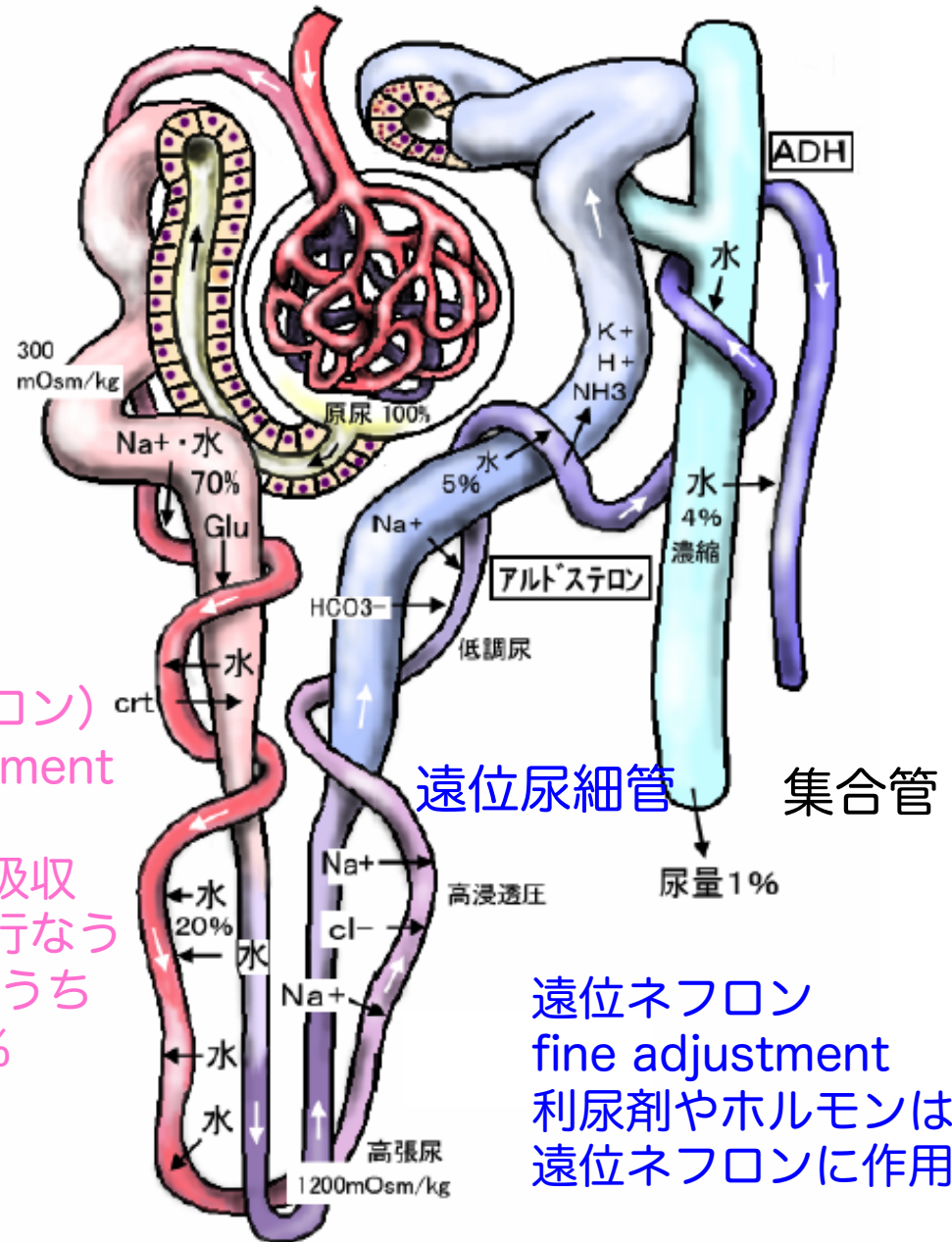
尿細管：再吸収・分泌ユニット

尿細管は血管と接しており、
尿細管腔内にあるものを
血管内に移動させる（再吸収）
することによって
原尿中の必要なものを取り戻す

Na⁺イオンと水は
一緒に動く。
つまり、Na⁺再吸収を
阻害すると利尿が働く。



近位尿細管
(近位ネフロン)
bulk adjustment
大量の水、
電解質の再吸収
薬物分泌を行なう
Na再吸収のうち
55-60%

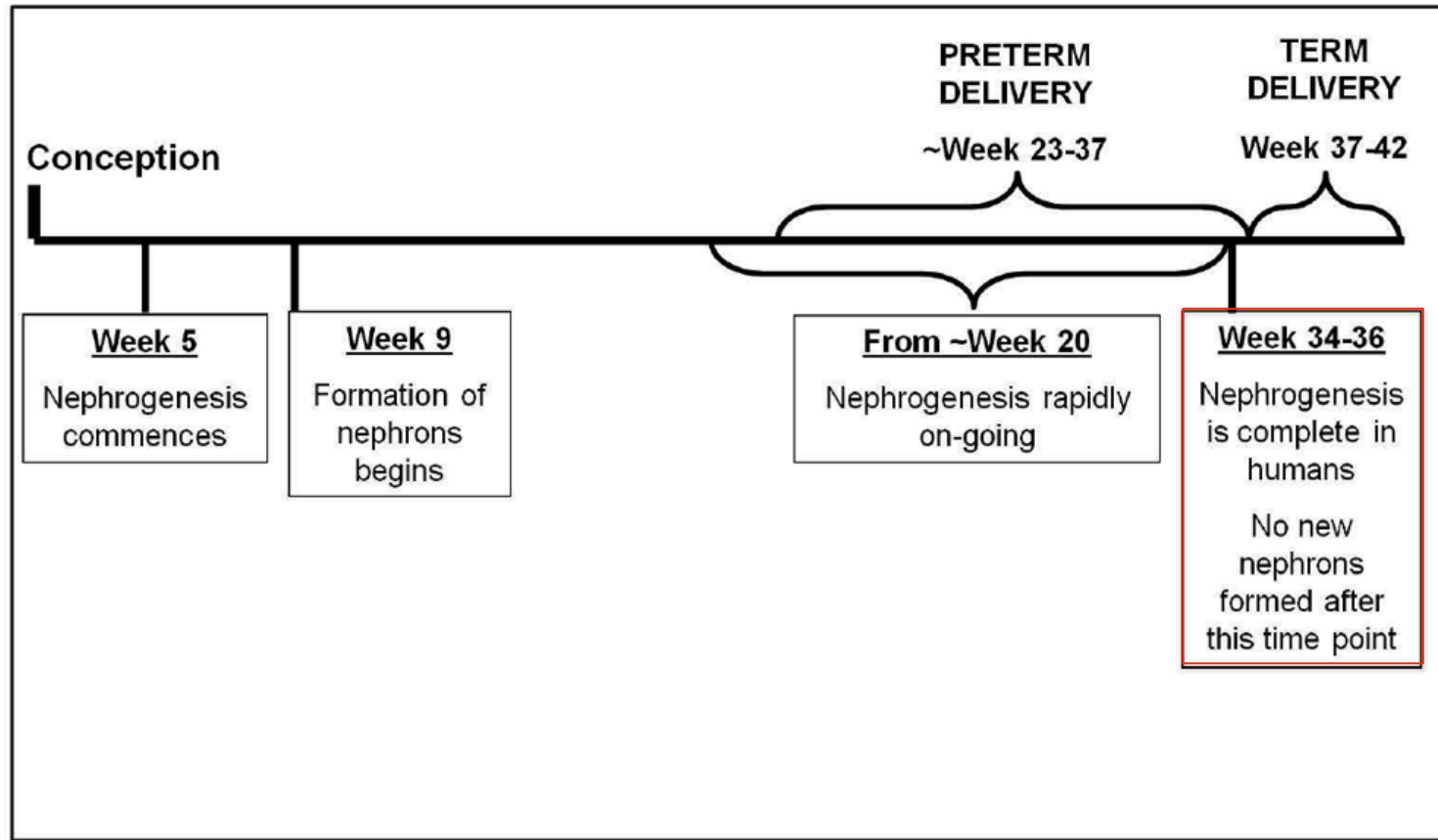


遠位ネフロン
fine adjustment
利尿剤やホルモンは
遠位ネフロンに作用。

腎臓の機能

- 1 老廃物を排泄する
- 2 体液と電解質のバランスを保つ
- 3 小分子を再吸収して血液の恒常性を維持
- 4 血圧を制御する
- 5 内分泌臓器である
 - 5.1 erythropoietinを産生し、骨髄における赤血球造血を刺激する
 - 5.2 vitamin Dを活性化する

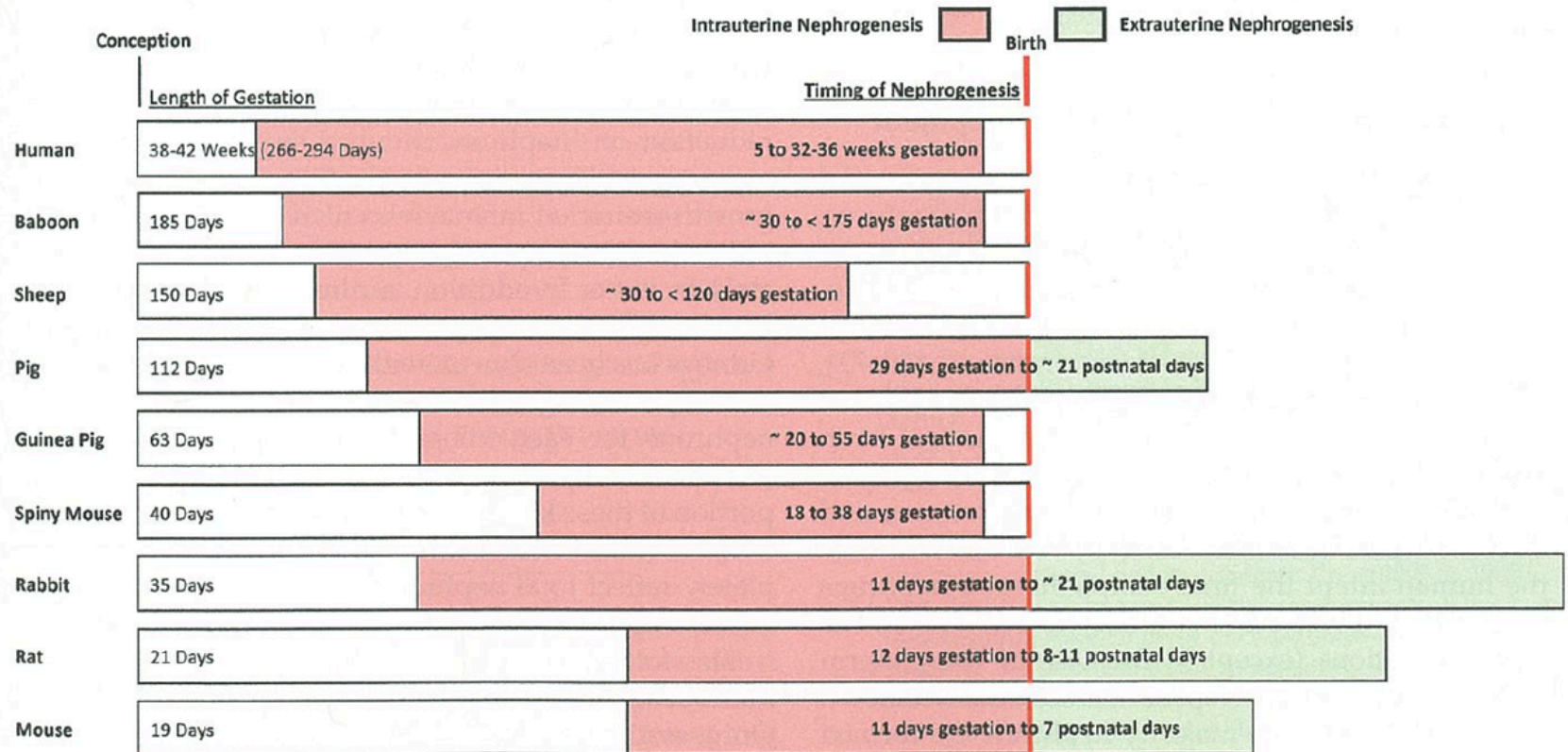
ヒトでは生後はネフロン新生がおこらない



Effects of Preterm Birth on the Kidney. Black MJ et al. Intech Open Scienceより

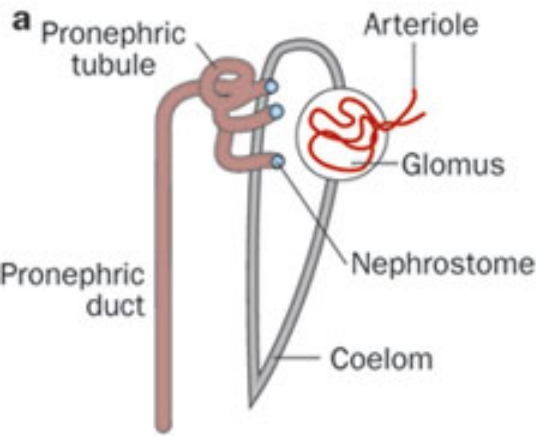
傷ついたネフロンの修復は起きるが、新たなネフロンは形成されない
生後の腎機能を保つためには、発生中に十分なネフロン形成を行うことが重要

動物種によってネフロン新生の時期が異なる



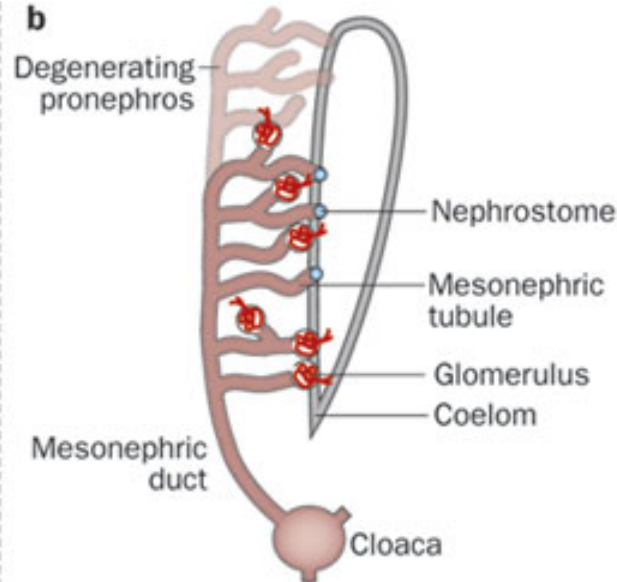
前腎、中腎、後腎

前腎

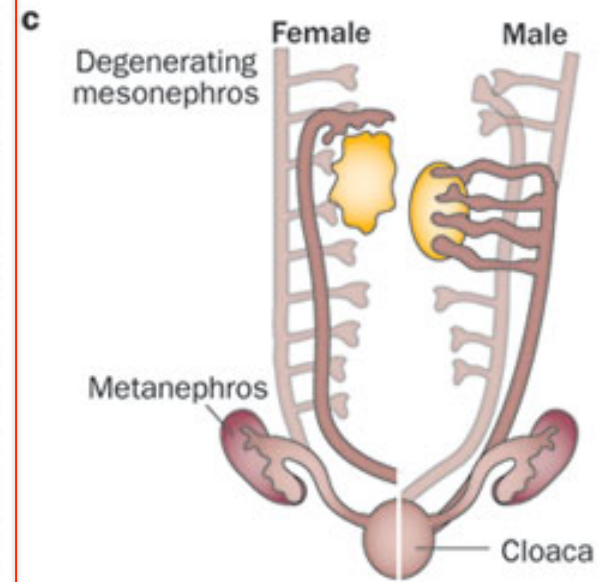


糸球体1つ

中腎



後腎



Pronephros

Mesonephros

Metanephros

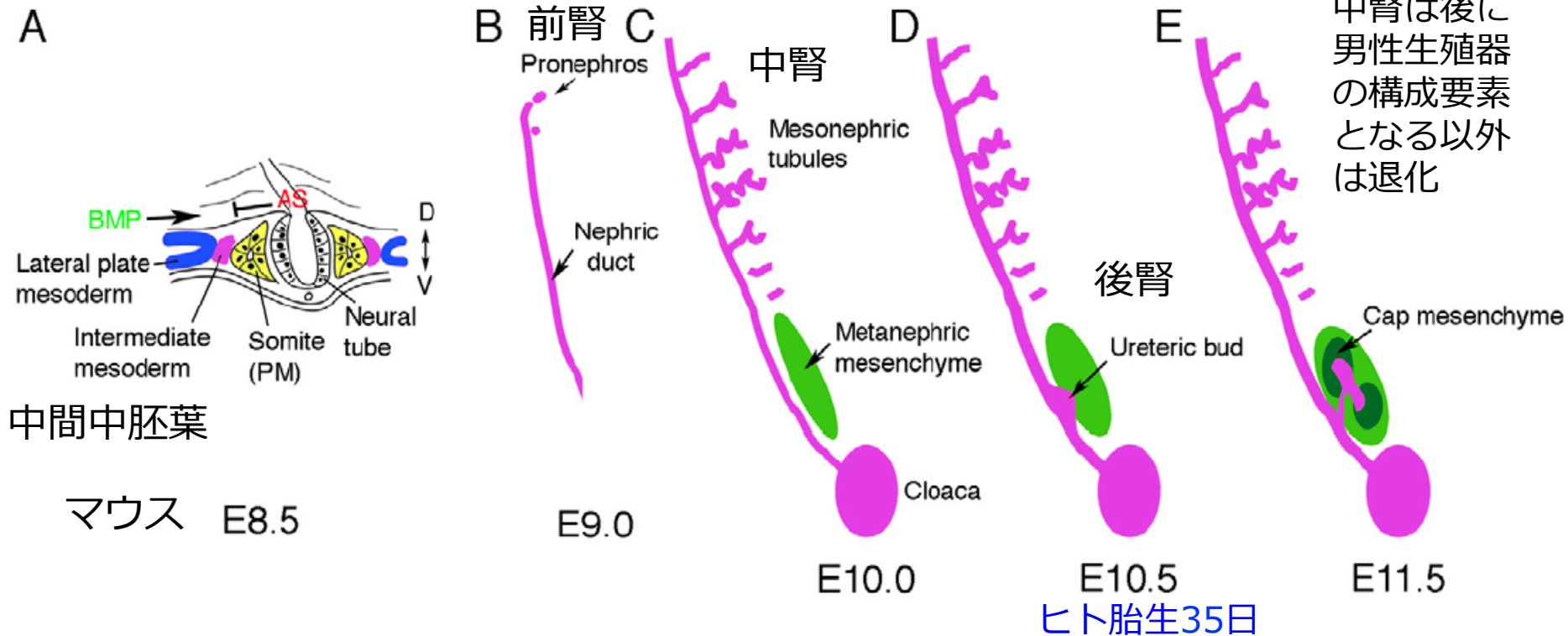


多くの動物の腎発生の最初に形成
ヤツメウナギや両生類の幼生期で機能
1ネフロン

多くの動物の腎発生の2段階目に形成
魚や両生類の腎臓として機能
数10-数100のネフロン

は虫類、鳥類、ほ乳類で前腎、中腎の後に形成し、機能する
数1000から数100万のネフロン

腎臓は中間中胚葉に由来する



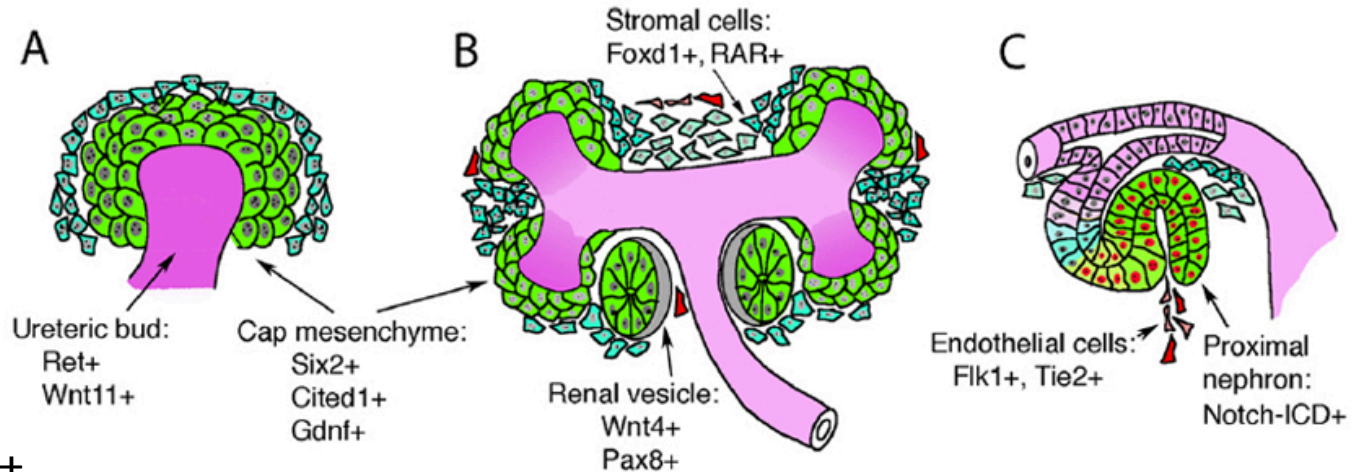
Wolff管が
尾側に伸展

後腎間葉

尿管芽が
後腎間葉
に向かって
伸張

尿管芽が後腎
間葉に侵入、
間葉を凝集さ
せる (cap)

尿管芽の侵入と後腎間葉の分化

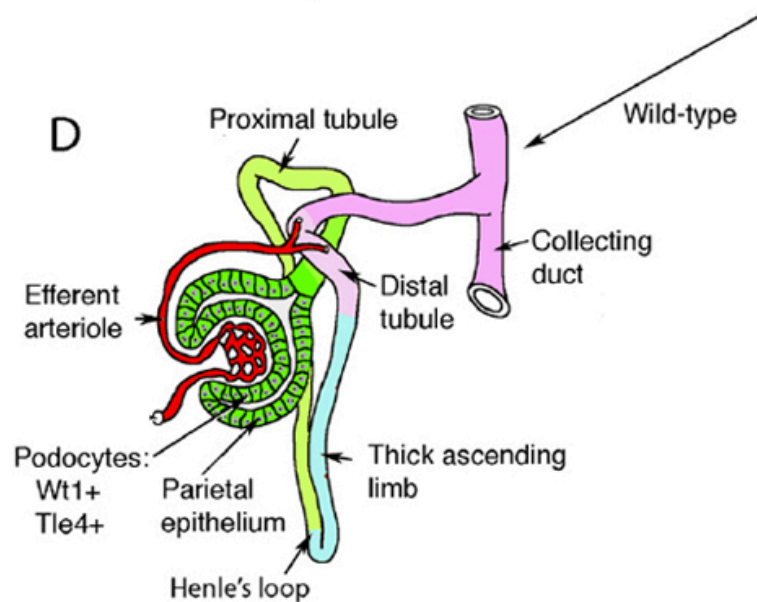


尿管芽の侵入には
GDNF/Retシグナルが
重要

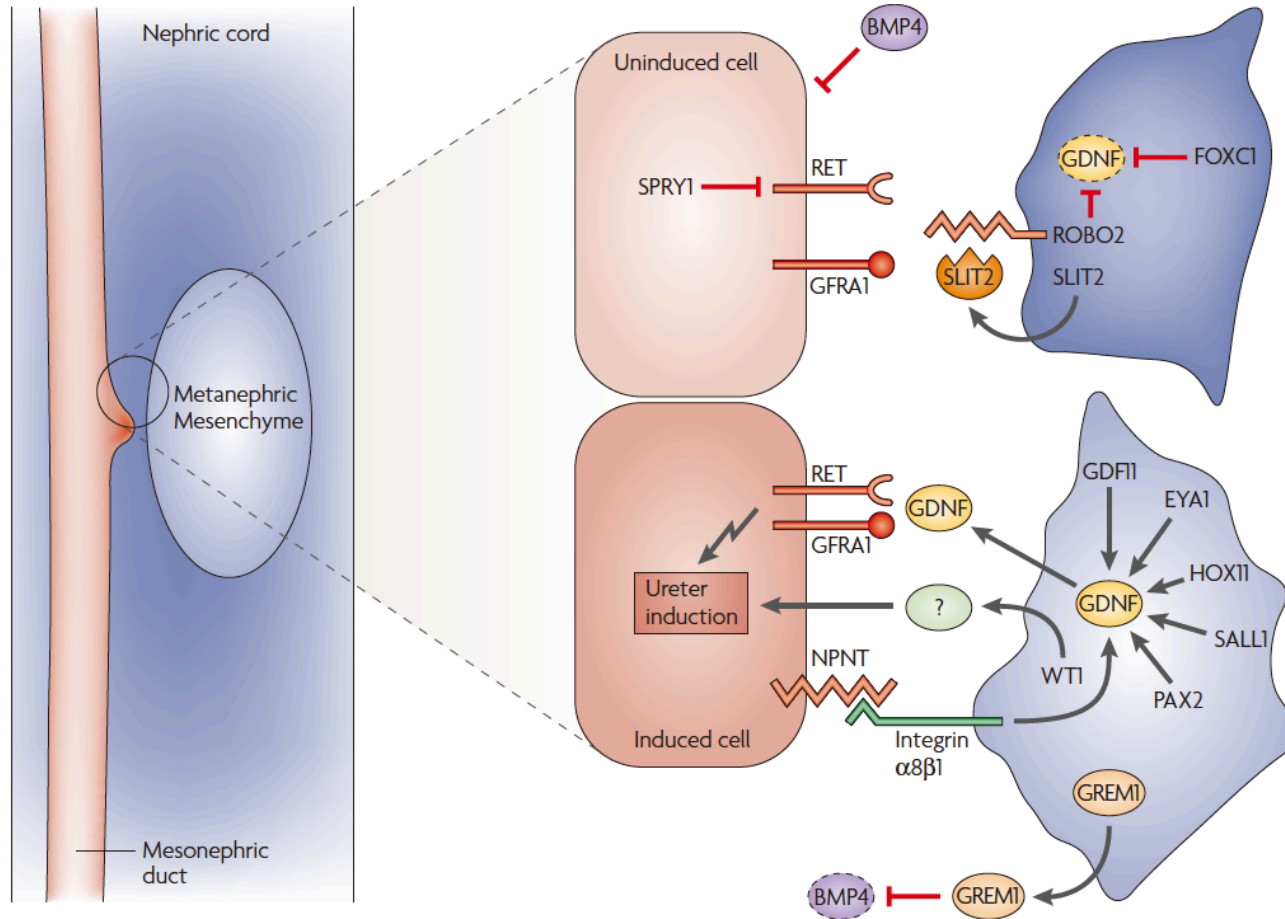
侵入した尿管芽の周囲に
間葉が凝集し、帽子状の
構造(**Cap mesenchyme**)
を形成する。

逆に後腎は尿管芽の分枝を
誘導するとともに、自らは
上皮へと分化する。

mesenchyme to epithelial
transition (MET)



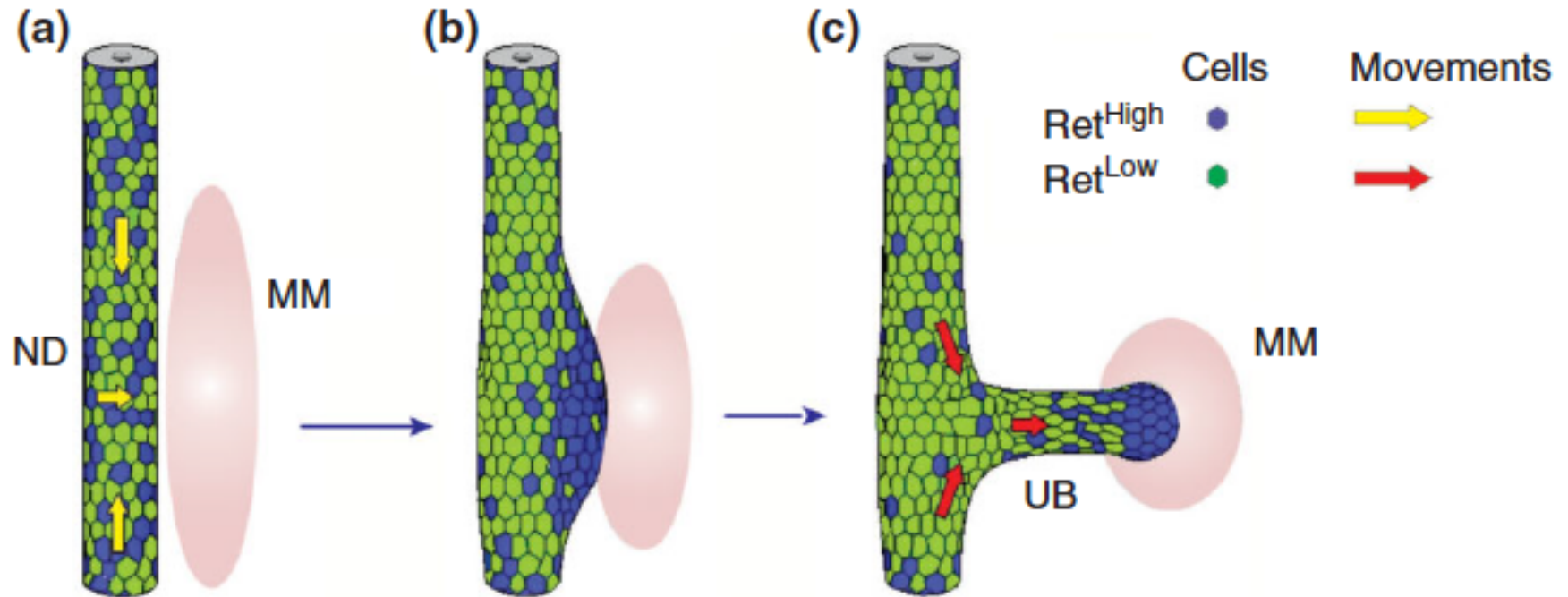
尿管芽侵入のメカニズム



本来はBMP4が尿管芽の侵入を妨げているとともに、FOXC1が後腎間葉のGDNF発現を妨げている。

尿管芽が侵入する近傍の後腎間葉からは
(1) BMP antagonistであるGREM1が分泌され、BMP4の活性を抑制するとともに、
(2) GDNFが尿管芽のRET, GFRA1に結合し、尿管芽の侵入を誘導する。

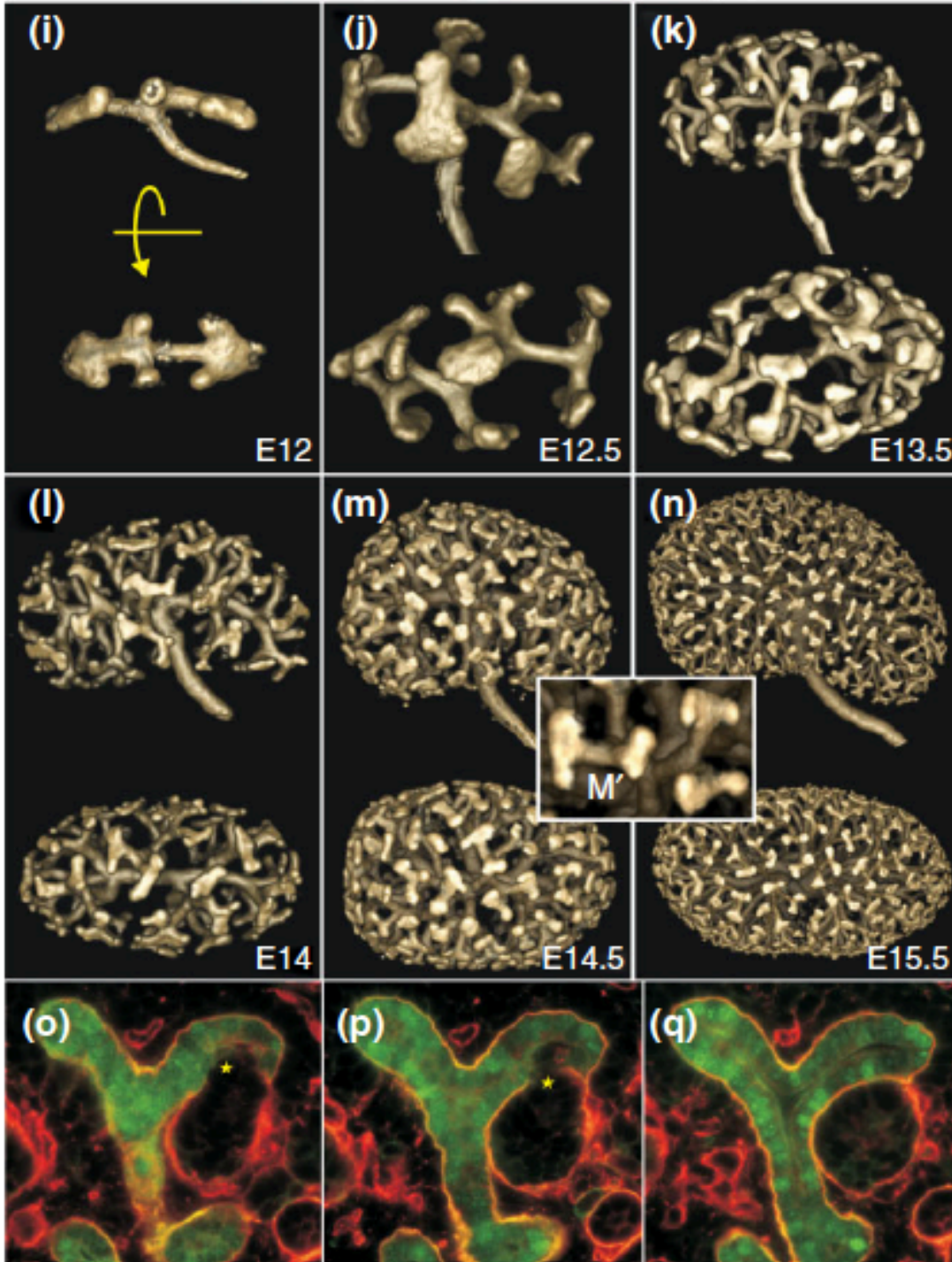
尿管芽侵入のメカニズム



Ret発現の強い尿管芽細胞がより速く動き、後腎間葉に侵入する

Genetic controls and cellular behaviors in branching morphogenesis of the renal collecting system
Costantini F. WIREs Dev Biol 2012

元論文 *Ret*-Dependent Cell Rearrangements in the Wolffian Duct Epithelium Initiate Ureteric Bud Morphogenesis.
Chi X et al. Dev Cell 2009



マウス腎における尿管芽の分枝

anti-pan-cytokeratin antibody
で染色

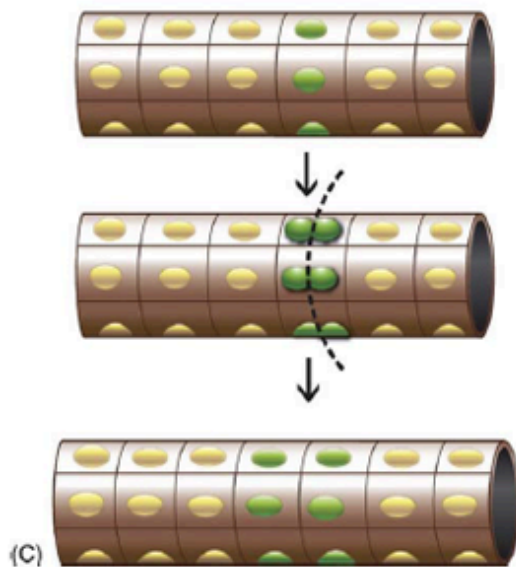
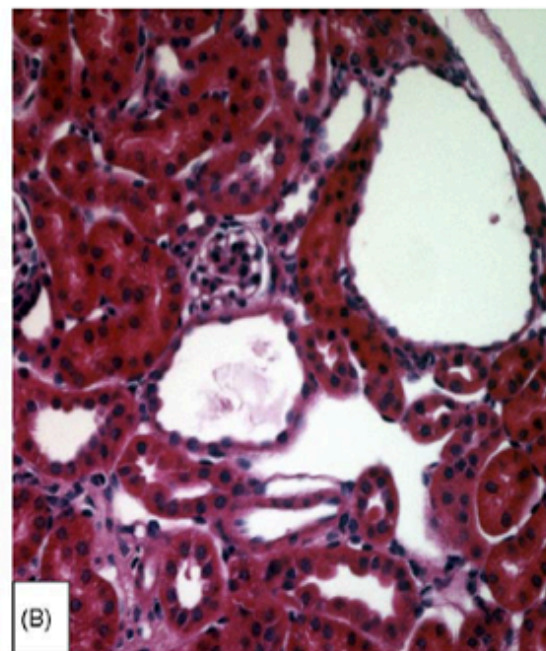
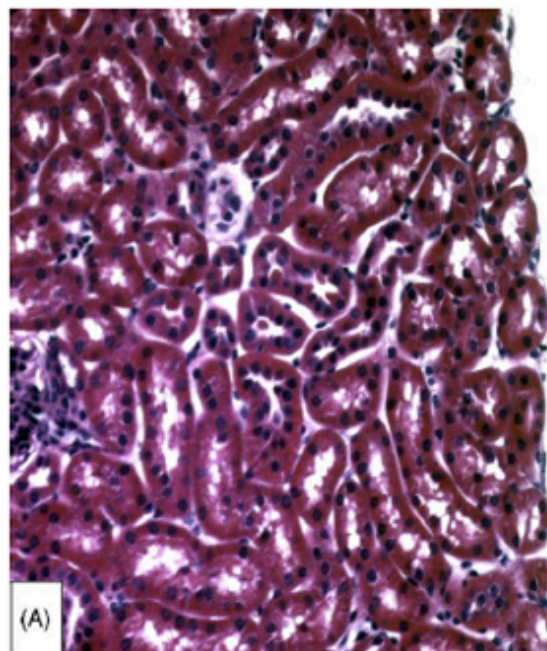
次第に分枝して、構造を複雑化
していくのが分かる。

o-qはserial section, E15.5

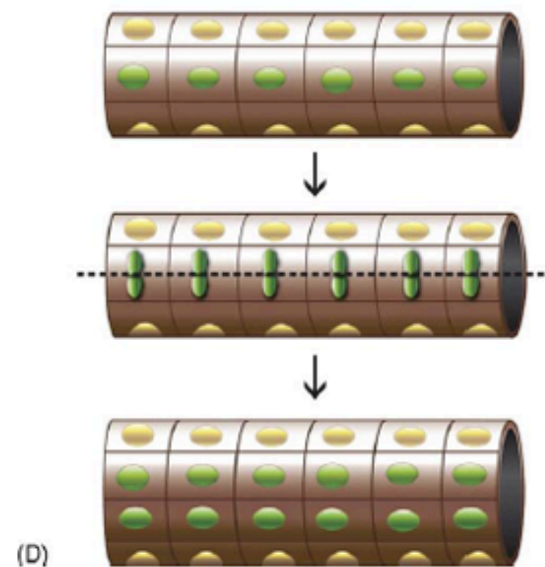
Nephronが尿管芽に結合している
部分で基底膜が欠損している
のが分かる。

Genetic controls and cellular behaviors in
branching morphogenesis of the renal
collecting system Costantini F.

WIREs Dev Biol 2012



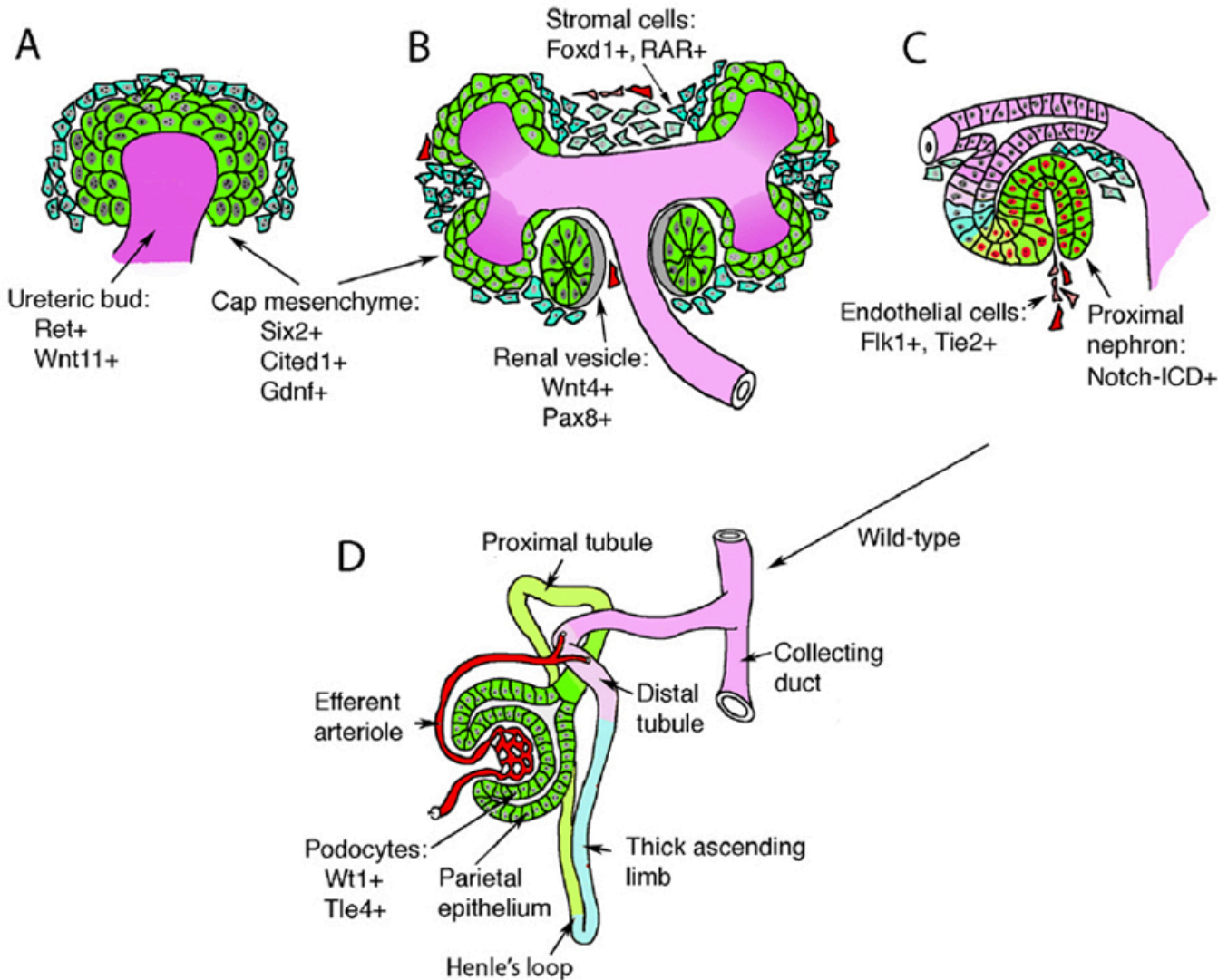
Normal tubule



Polycystic kidneys

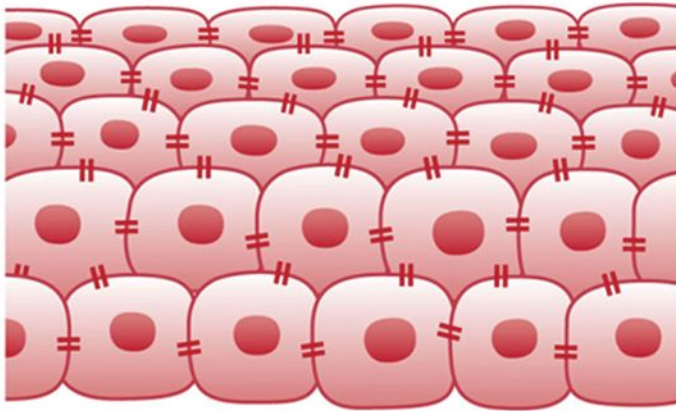
増殖の向きがランダムになると
管腔の径が拡大して嚢胞を形成

尿管芽の侵入と後腎間葉の分化

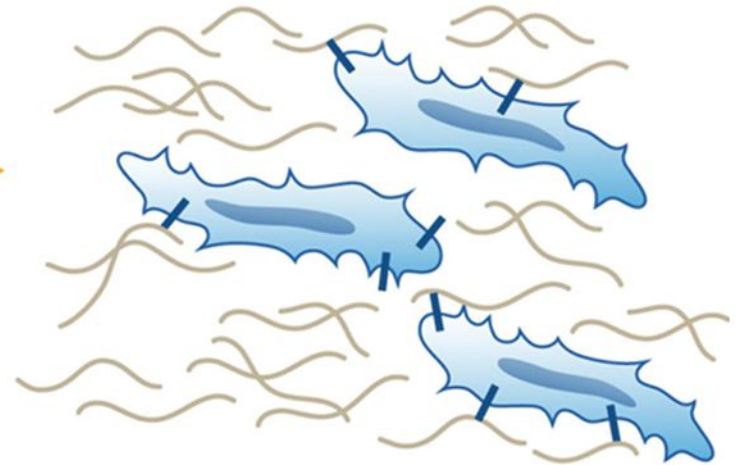


後腎間葉が上皮化
↓
Renal vesicle
↓
Comma-shaped body
↓
S-shaped body
ここで
元は同じ細胞から
ボウマン囊
ポドサイト
近位尿細管
ヘンレループ
遠位尿細管
へと分化しはじめる

Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) & mesenchymal-to-epithelial transition (MET)

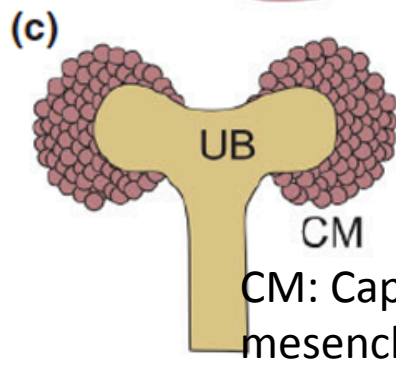
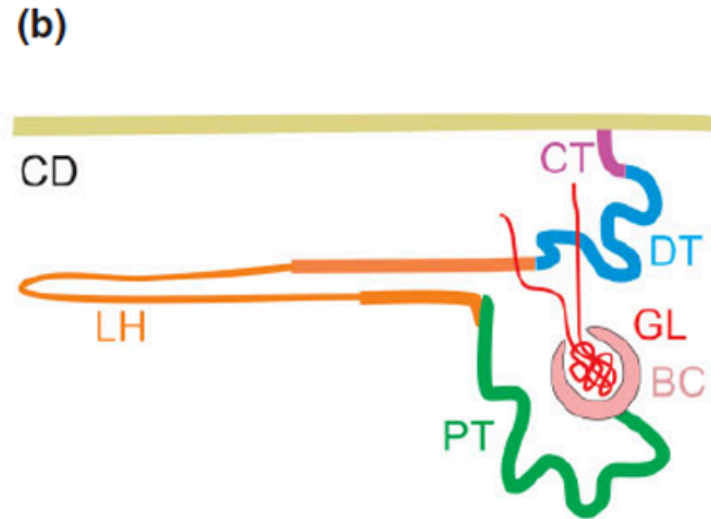
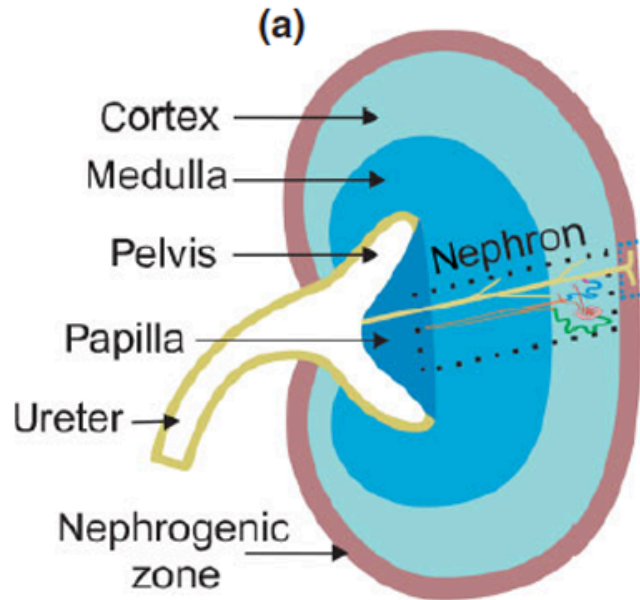


Tight cell contact
Polarity maintained
↑ E-cadherin

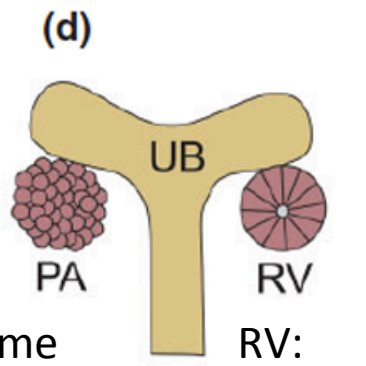


Motile, invasive
Cell-matrix interaction
↑ N-cadherin
↑ Fibronectin
↑ Vimentin

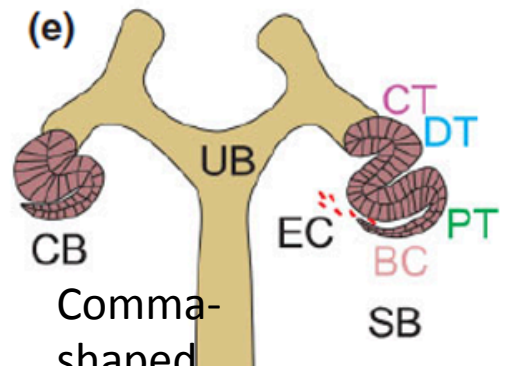
後腎間葉の分化とネフロン形成



UB: Ureteric bud
尿管芽

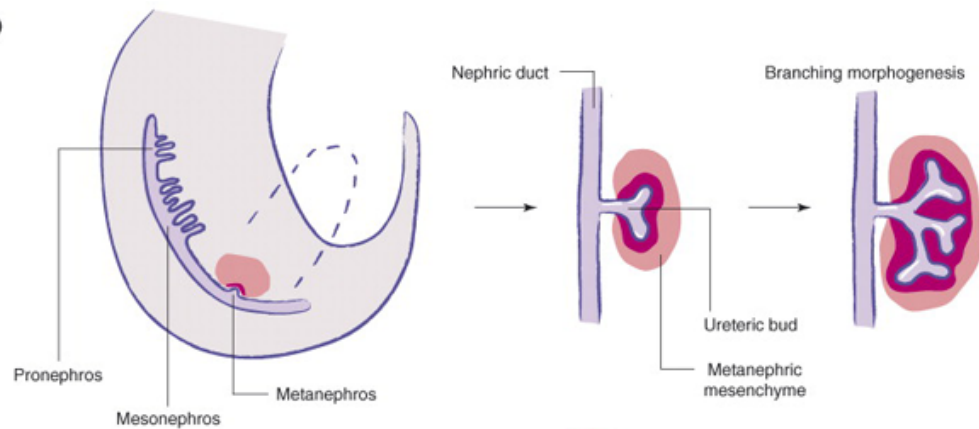


RV: renal vesicle
PA: Peritubular aggregates

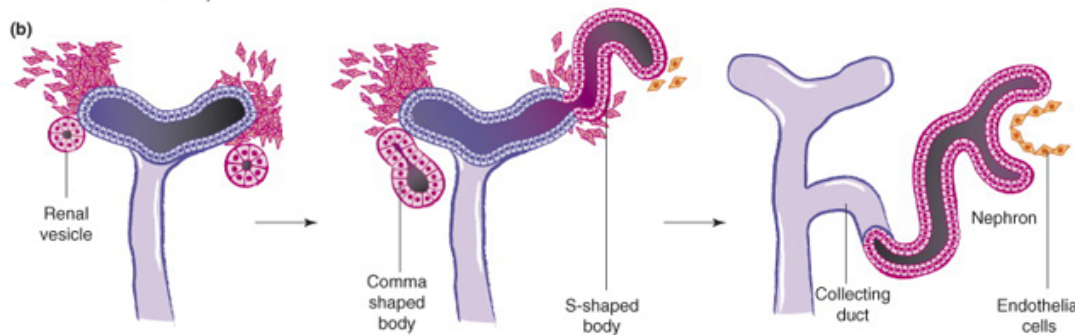


S-shaped body

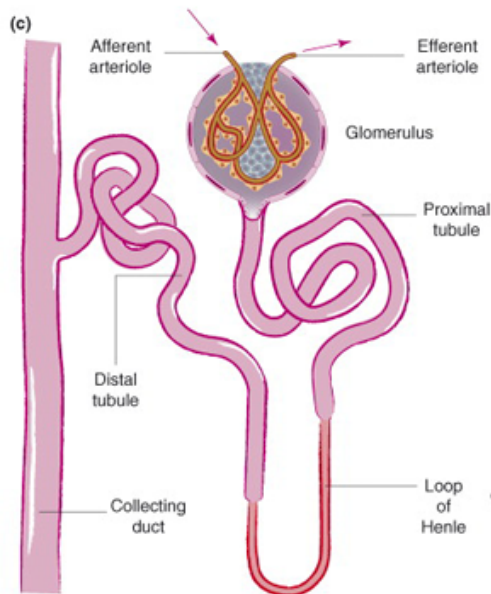
(a)



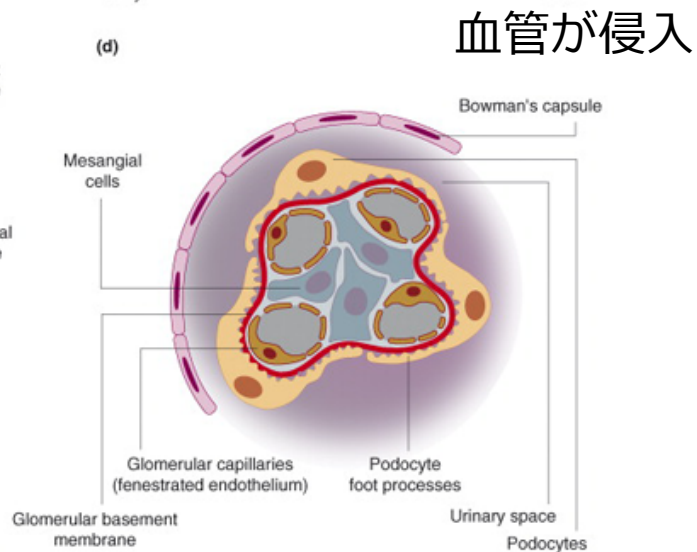
(b)



(c)



(d)



血管が侵入

後腎間葉が上皮化



Renal vesicle



Comma-shaped body



S-shaped body

(尿管芽とつながる)

元は同じ細胞から

ボウマン囊

ポドサイト

近位尿細管

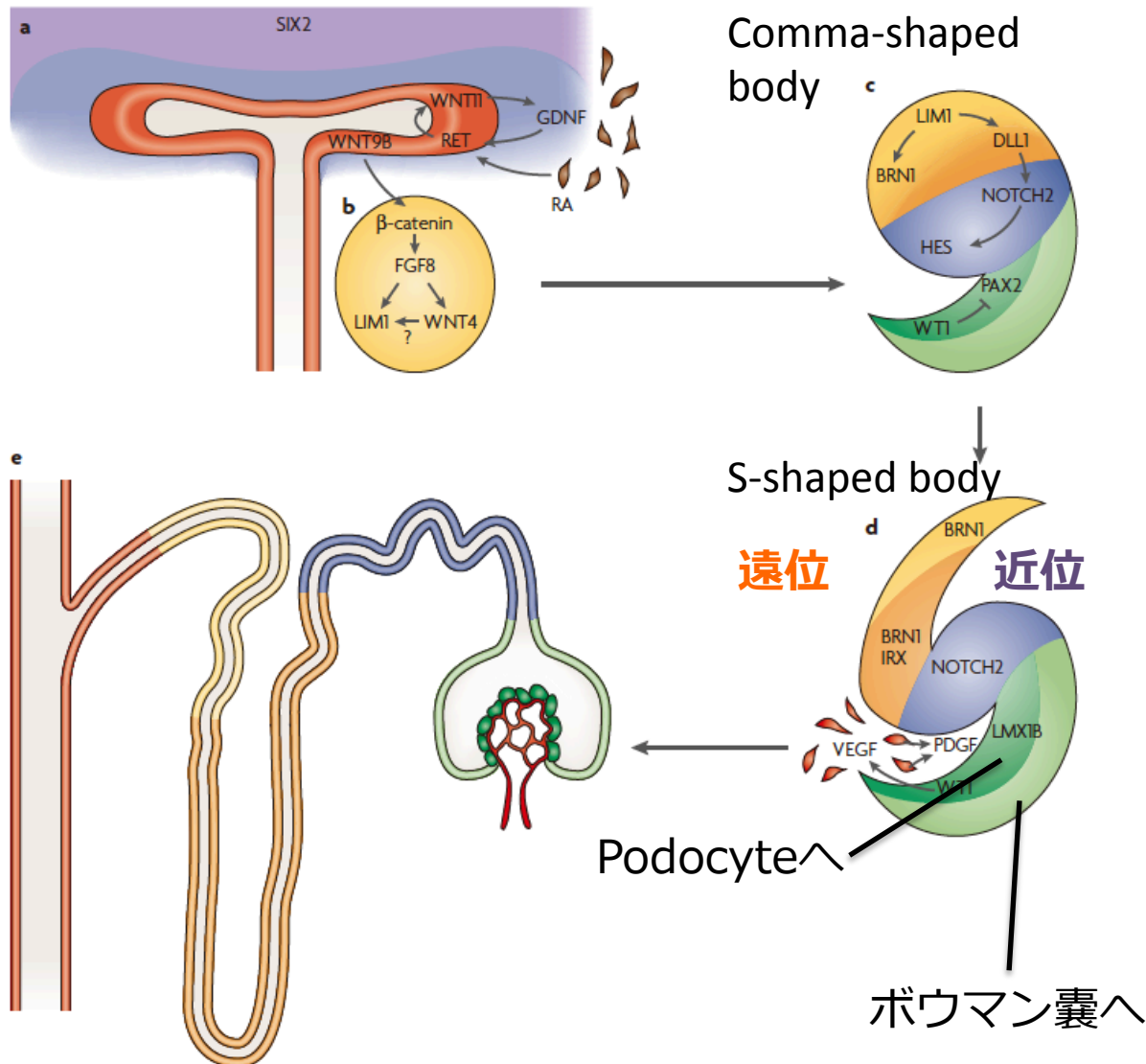
ヘンレループ

遠位尿細管

へと分化しはじめる

Transcriptional regulators in kidney
disease: gatekeepers of renal homeostasis
N. Henriette Uhlenhaut and Mathias Treier
Trends in Genetics 2008

ネフロンのセグメント形成



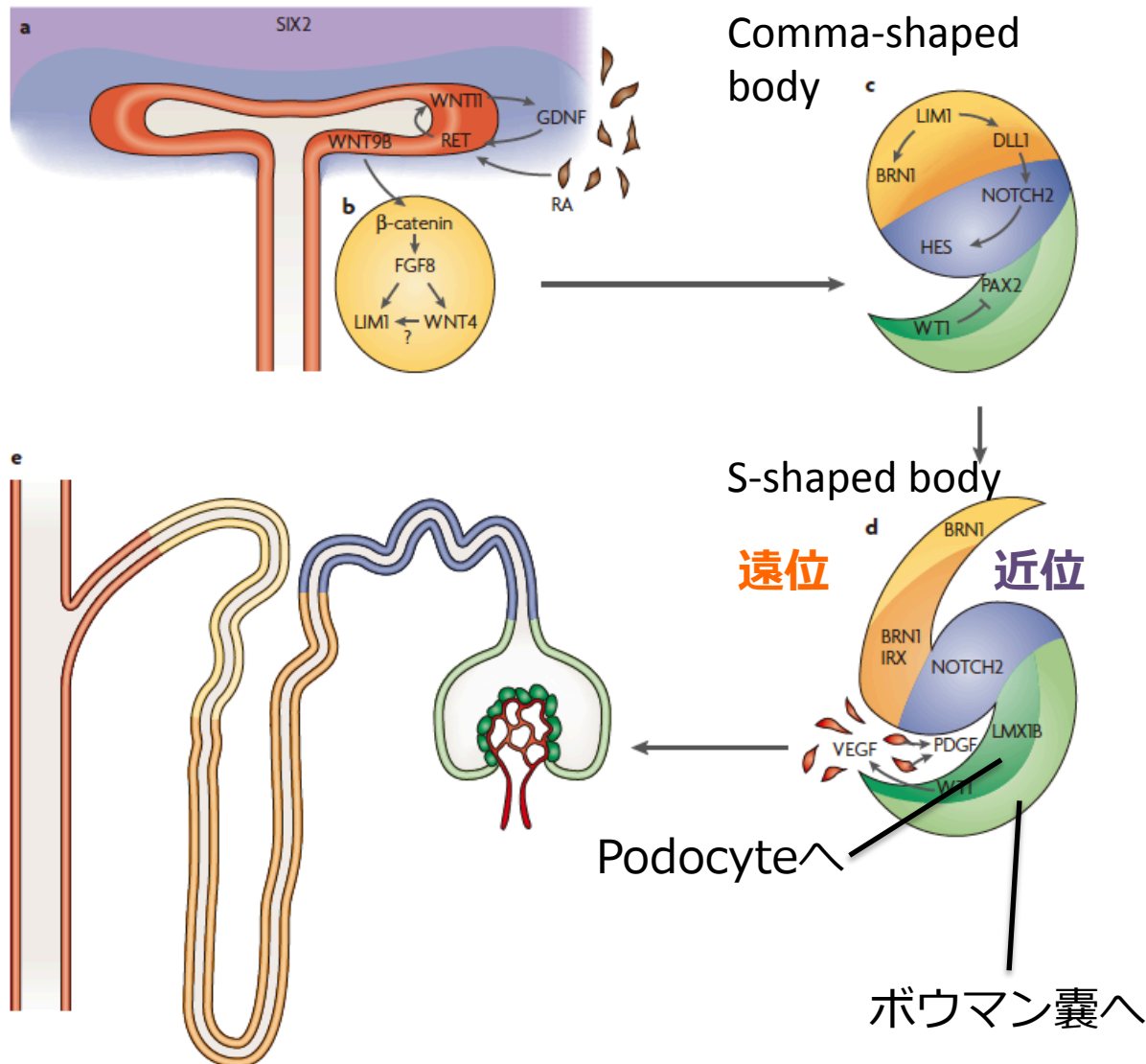
Comma-shaped bodyにおける遺伝子発現の違いがs-shaped bodyについても続く。

Podocyteになる部分はVEGFを発現し、**内皮を遊走**させる。内皮はPDGFなどを出してメサンギウム細胞の分化を促進する。

Podocyteとボウマン嚢は元は似通った細胞集団

尿管芽は集合管に分化する

ネフロン segments 形成



Comma-shaped bodyにおける遺伝子発現の違いがs-shaped bodyについても続く。

Podocyteになる部分はVEGFを発現し、**内皮を遊走**させる。

内皮はPDGFなどを出して**メサンギウム細胞の侵入**を促進する。

Podocyteとボウマン嚢は元は似通った細胞集団

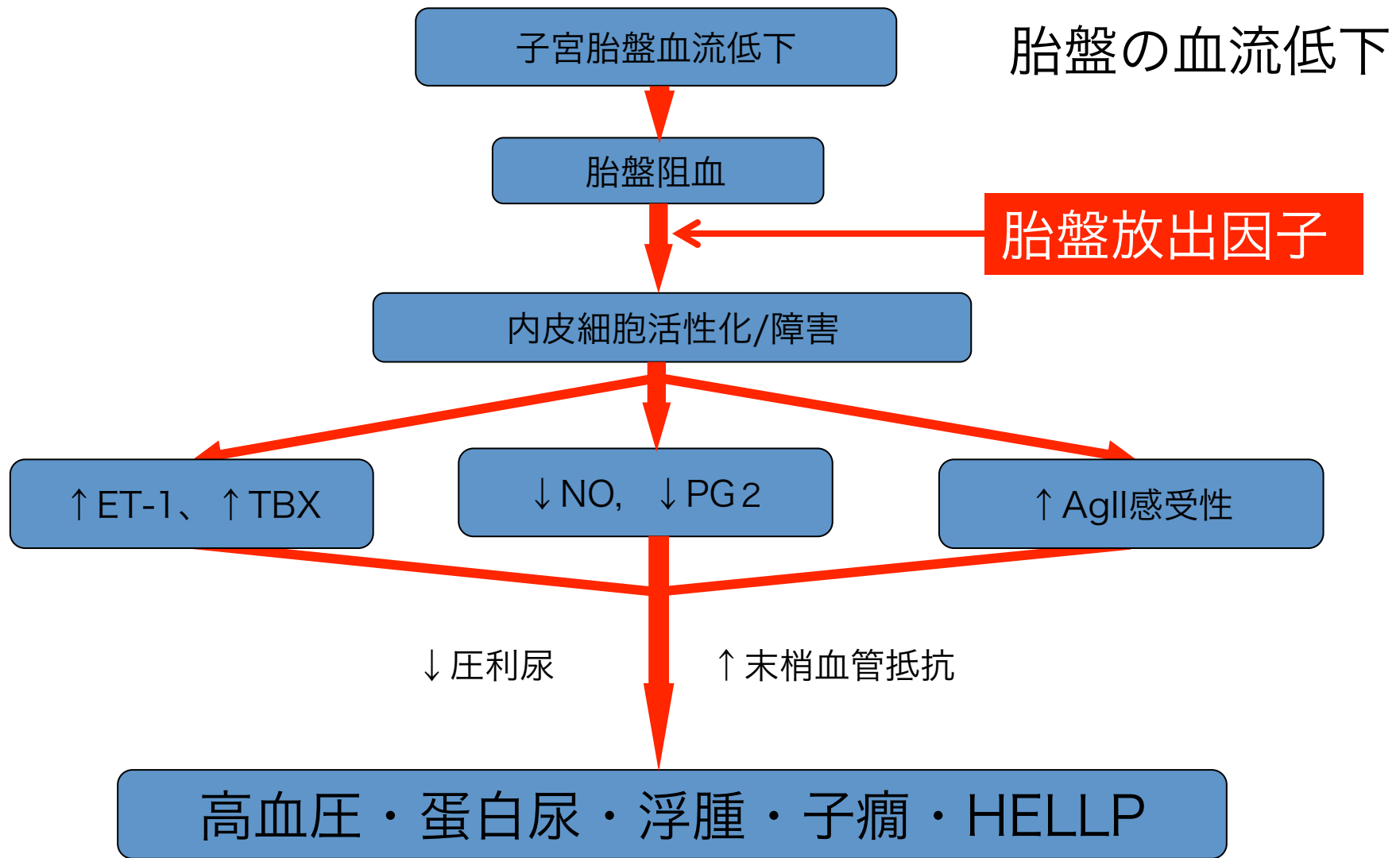
尿管芽は集合管に分化する

Podocyteと内皮の相互作用

妊娠高血圧症

- 蛋白尿、高血圧、腎機能低下
- 組織学的には内皮障害
- 出産後改善
- 考えられるメカニズムは？

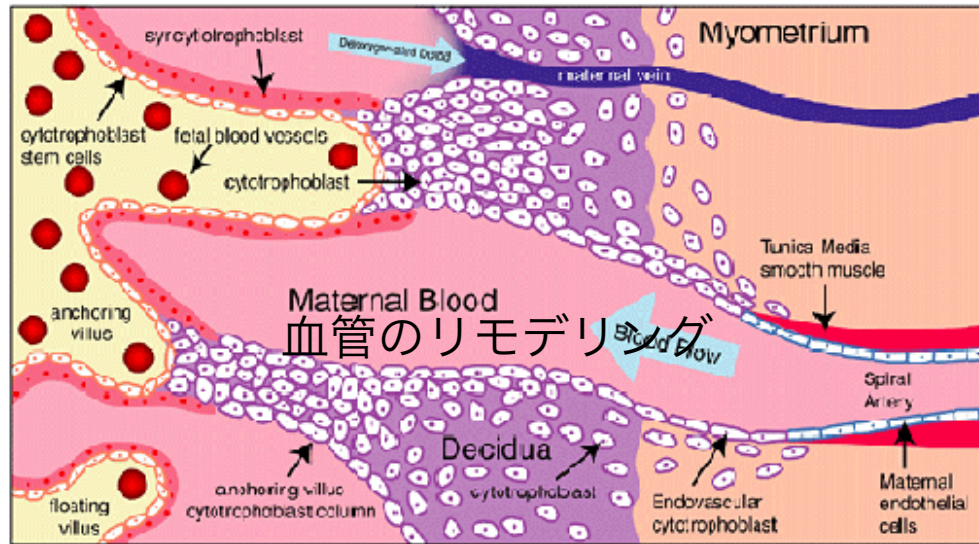
妊娠高血圧症: 胎盤放出因子による内皮細胞障害



Hemolytic anemia, elevated liver enzyme, low platelet

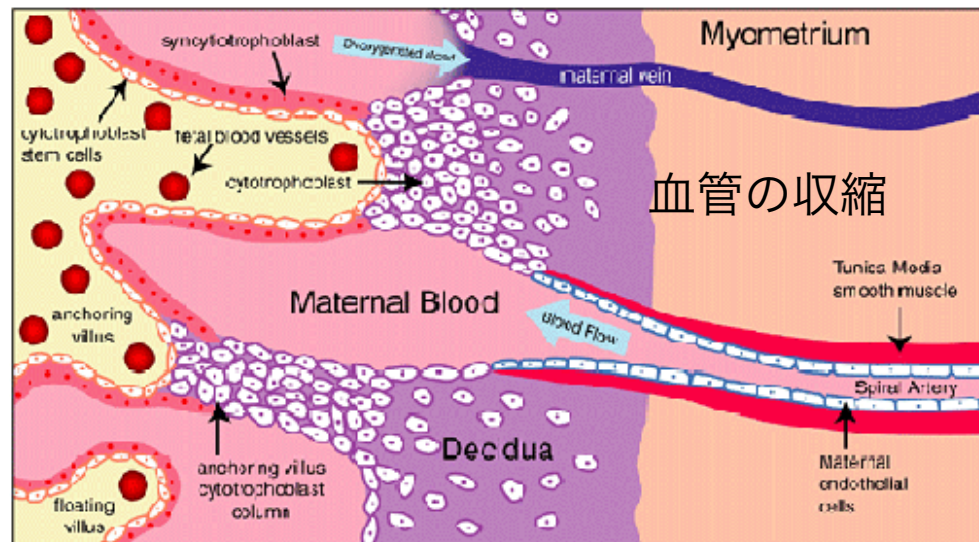
妊娠高血圧症の原因

Normal



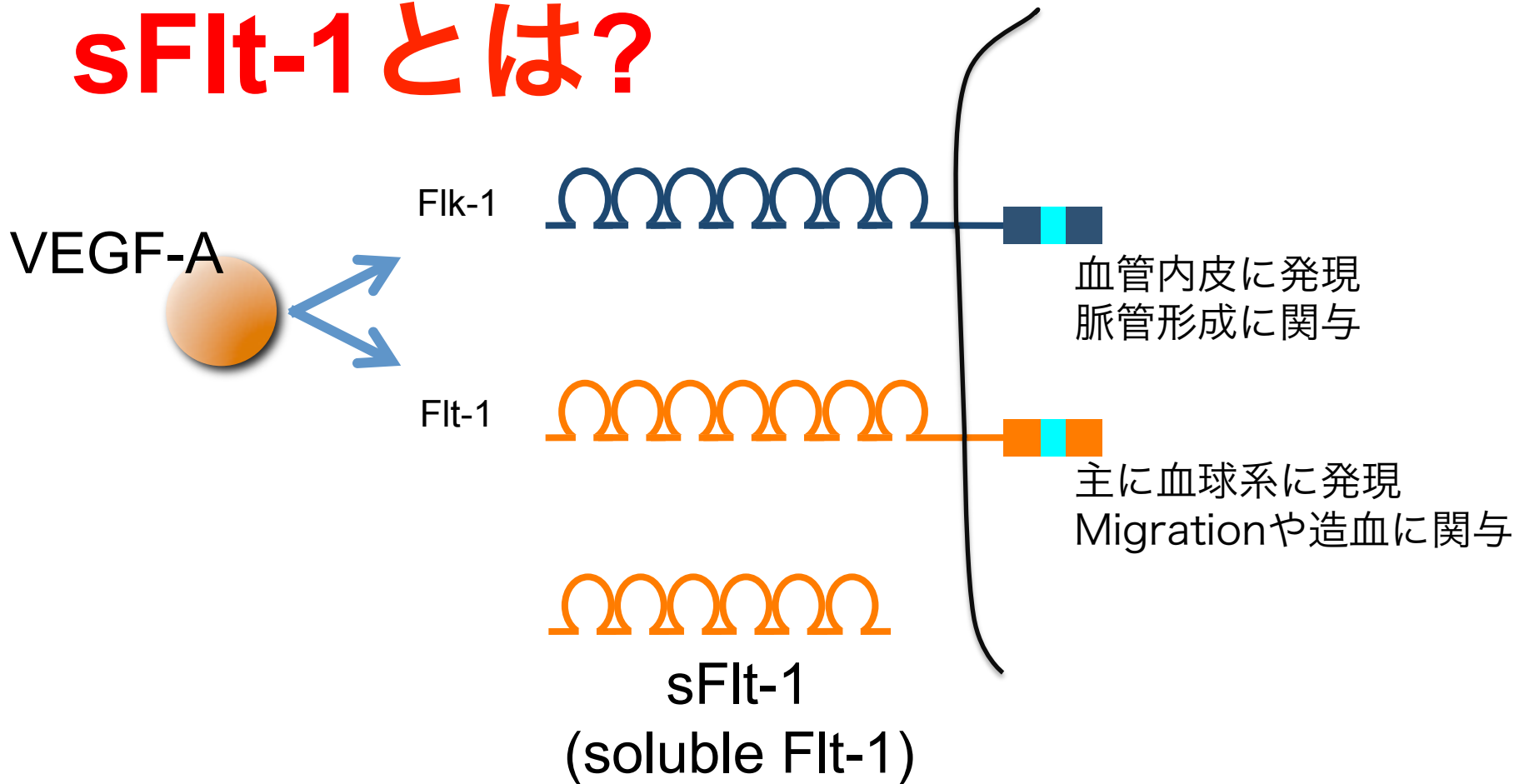
胎盤の血管が太い血管にリモデリングできず、虚血に陥ることで胎盤から多くの因子が分泌される。

Preeclampsia 妊娠高血圧症



胎盤分泌因子の一つとして、 sFLT-1 (VEGFR-1)の可能性が示唆された

sFlt-1とは？



胎盤分泌因子の一つとして、 sFLT-1 (VEGFR-1)の可能性が示唆された

Normal



Flk1

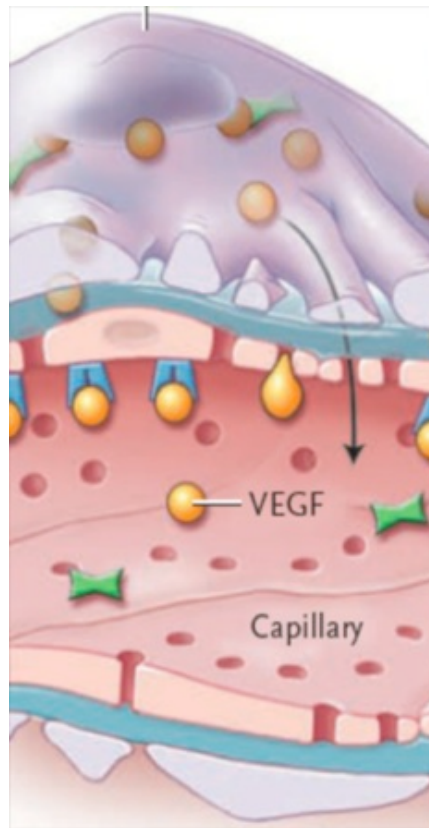


VEGF-A

糸球体内皮細胞の
恒常性維持には
VEGF-A
シグナルが重要

足細胞: VEGF-Aが
内皮: Flk1に作用し
内皮の機能を保つ

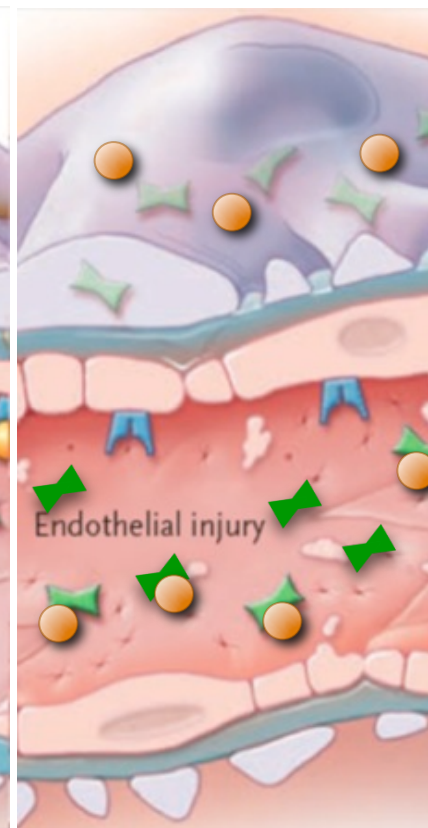
Podocyte



妊娠高血圧腎症-sFlt1 過剰-



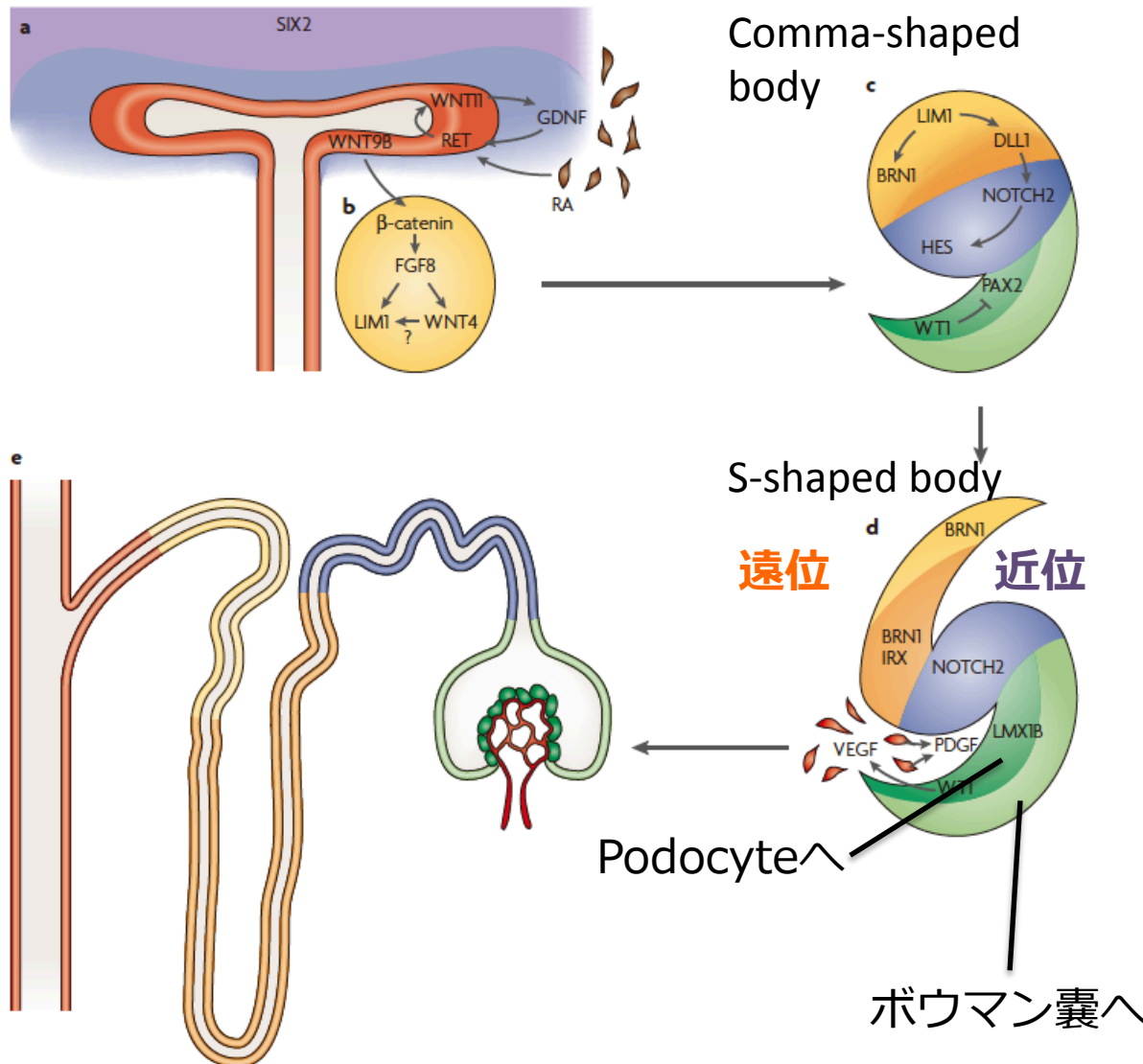
sFlt1



胎盤由来の過剰の
sFLT1がVEGFを
trapしてしまう

Preeclampsiaの血中
sFlt-1は増加している
Maynard SE, JCI
2003

ネフロン segments 形成



Comma-shaped bodyにおける遺伝子発現の違いがs-shaped bodyについても続く。

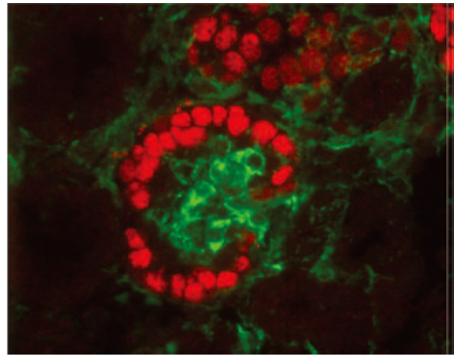
Podocyteになる部分はVEGFを発現し、**内皮を遊走**させる。

内皮はPDGFなどを出して**メサンギウム細胞の侵入**を促進する。

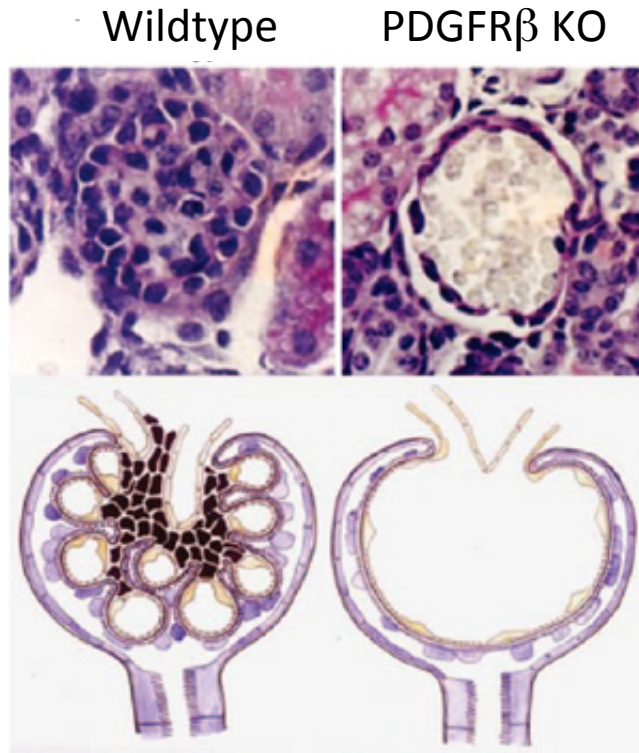
Podocyteと Bowman's capsule は元は似通った細胞集団

尿管芽は集合管に分化する

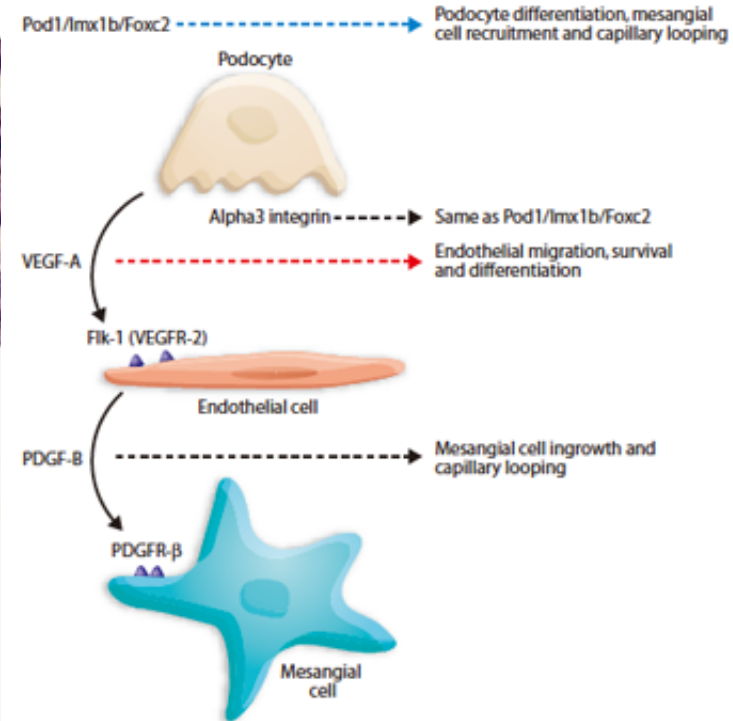
糸球体形成に必要な細胞間クロストーク



メサンギウム細胞
podocyte

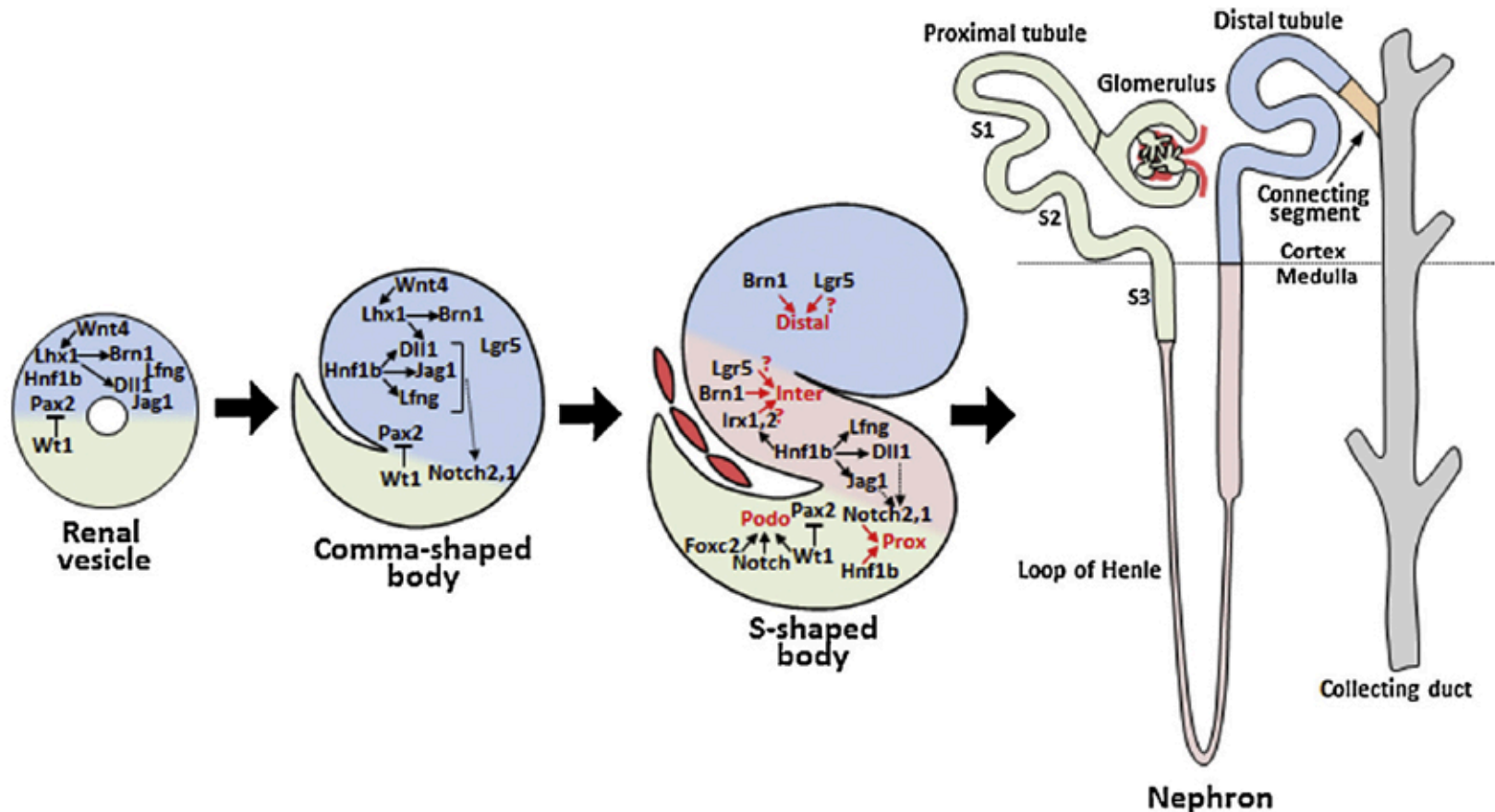


メサンギウム細胞が糸球体
に侵入しないと
balloon-like capillary loop
を来す



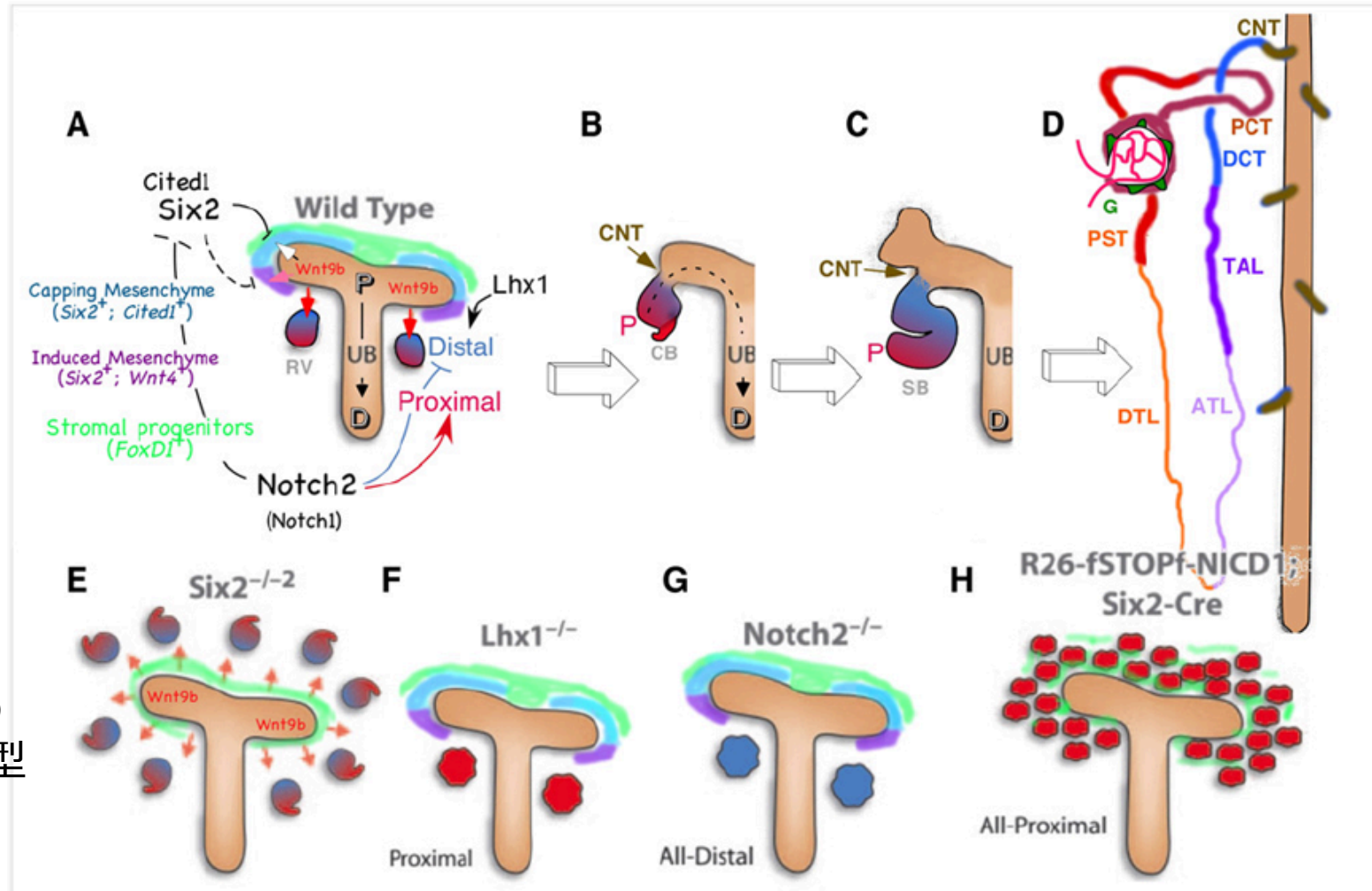
糸球体形成における
ポドサイト
内皮
メサンギウム細胞間の
クロストーク

ネフロンセグメントの運命決定メカニズム



Podocyte, 近位、中間、遠位の運命はS-shaped bodyの頃から決まっている
近位の運命決定にはNotchとHnf1bが重要な役割を果たす

ネフロンセグメント運命決定メカニズム同定の経緯



KOの
表現型

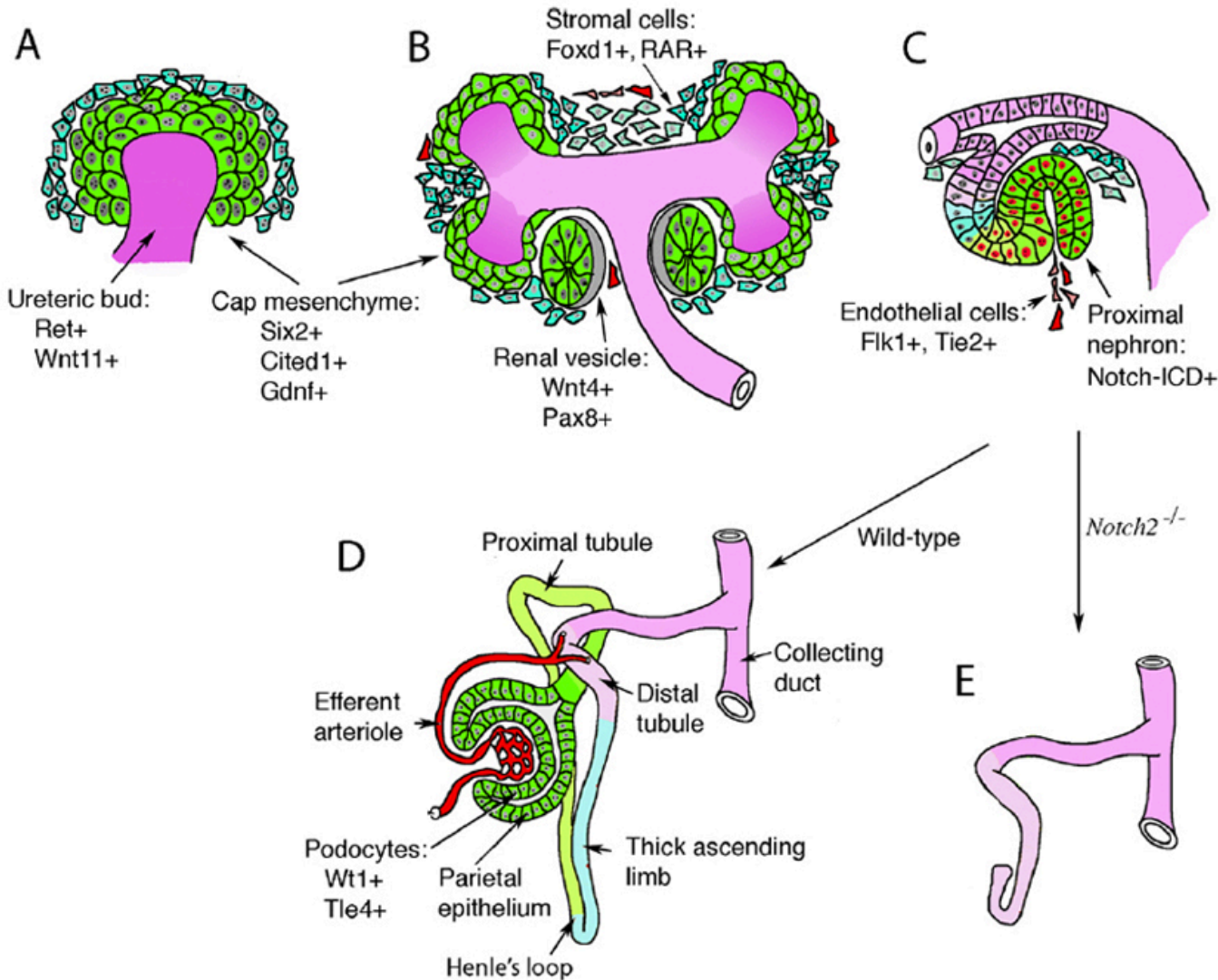
前駆細胞を上皮化させて
Premature differentiation

全て近位化

全て遠位化

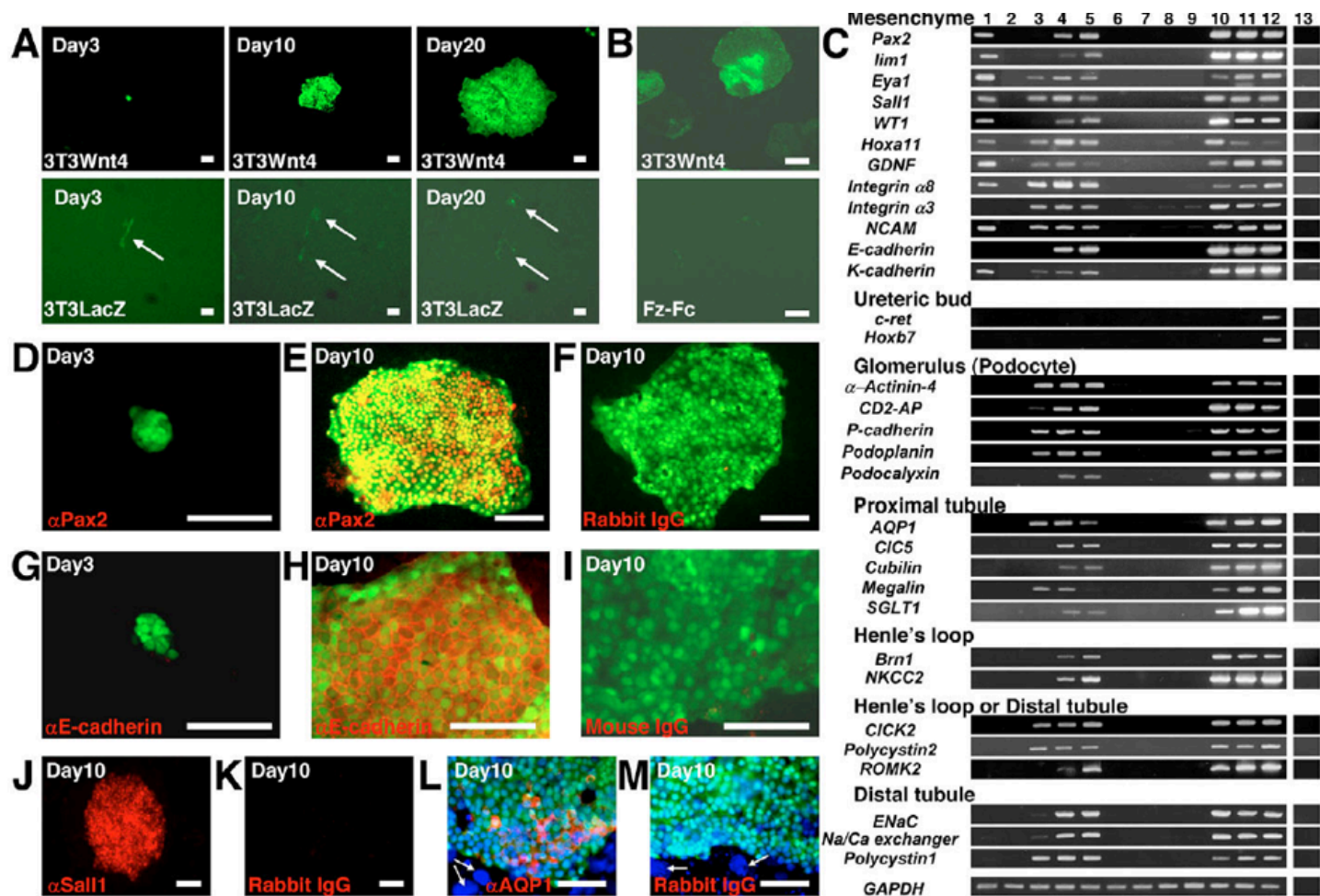
全て近位化し、
前駆細胞を使い果たす

ネフロン前駆細胞の発見



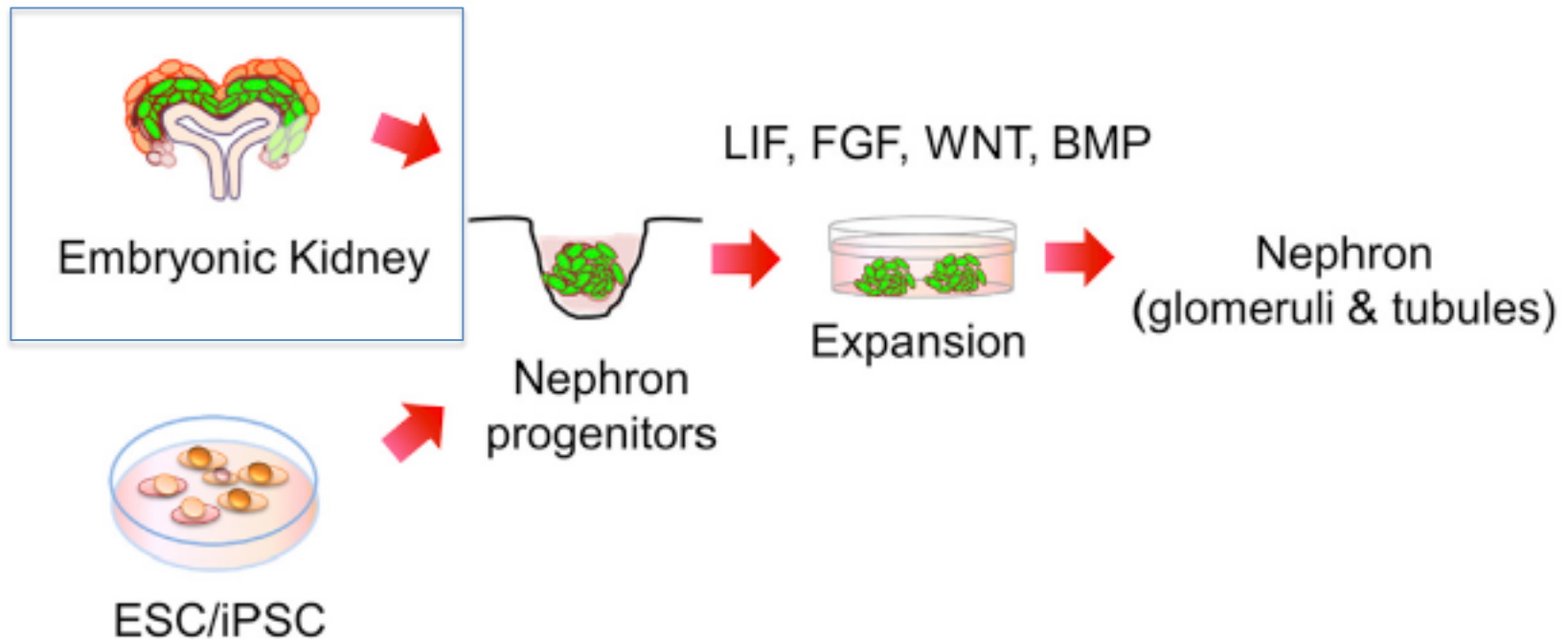
後腎間葉細胞から
ボウマン嚢
ポドサイト
近位尿細管
ヘンレーループ
遠位尿細管
といった多彩な細胞
へと分化する
↓
後腎間葉細胞には
ネフロン前駆細胞が
あるのではないか？

新規コロニー形成法で胎児腎に 前駆細胞がいることが証明された



胎児腎から単離した
Single cellをWnt4発
現feeder上で培養し、
その中に、
上皮化して
腎臓の各セグメント
markerを発現する
細胞を同定

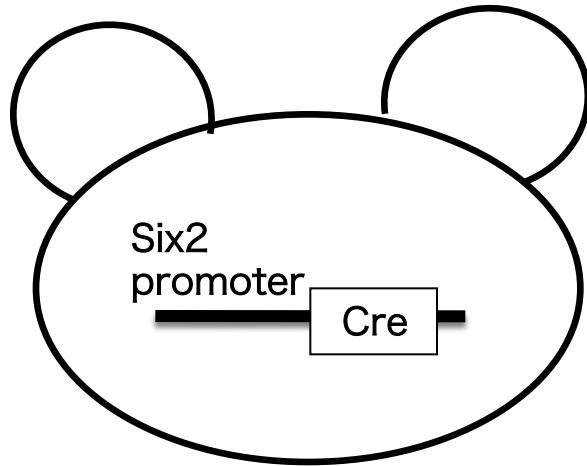
その前駆細胞をin vitroで増殖させる 方法も確立された



Selective In Vitro Propagation of Nephron Progenitors Derived from Embryos and Pluripotent Stem Cells. Tanigawa S et al. Cell Reports 2016

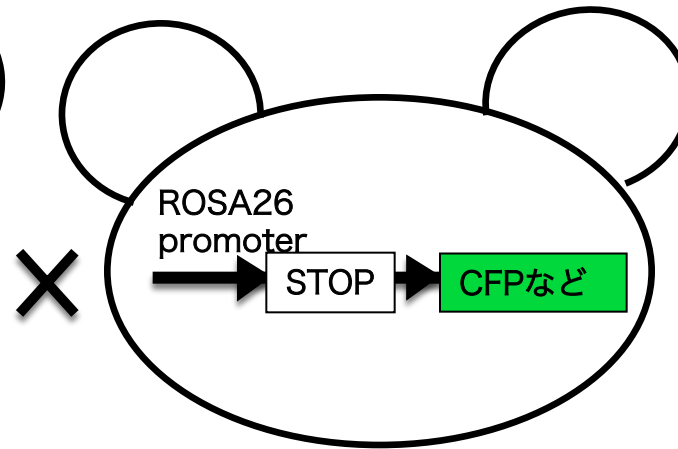
Six2陽性細胞の系譜追跡実験

Six2-Cre mouse

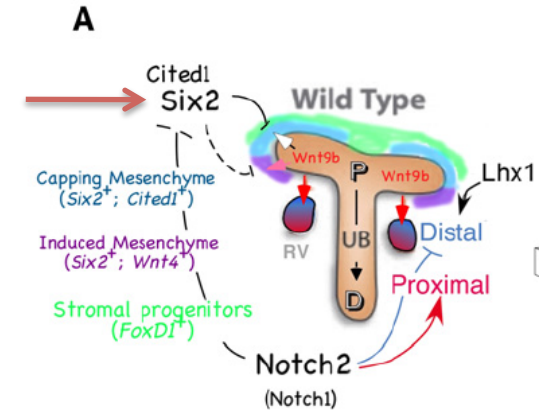
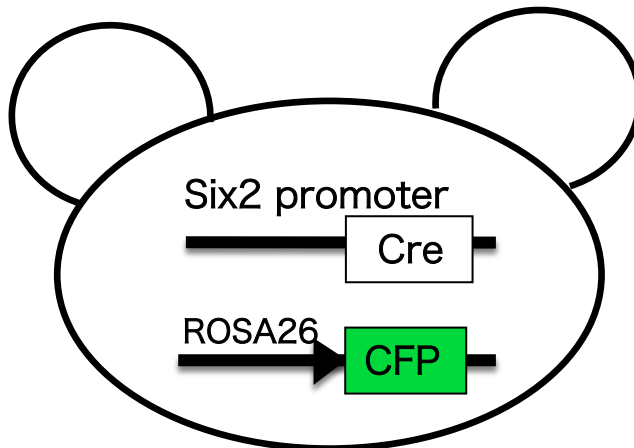


Indicator mouse

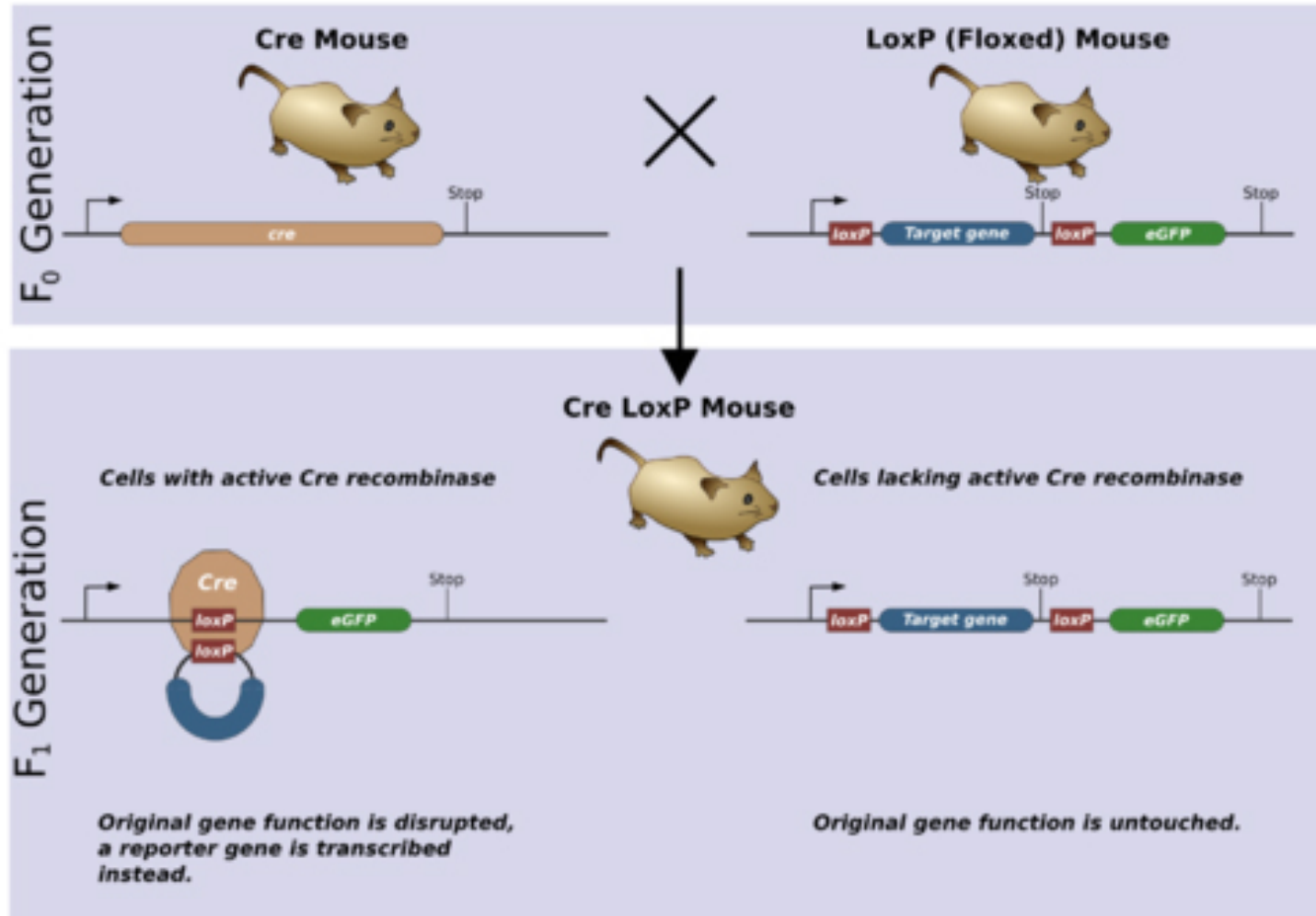
Cre存在下でCFPなどを発現



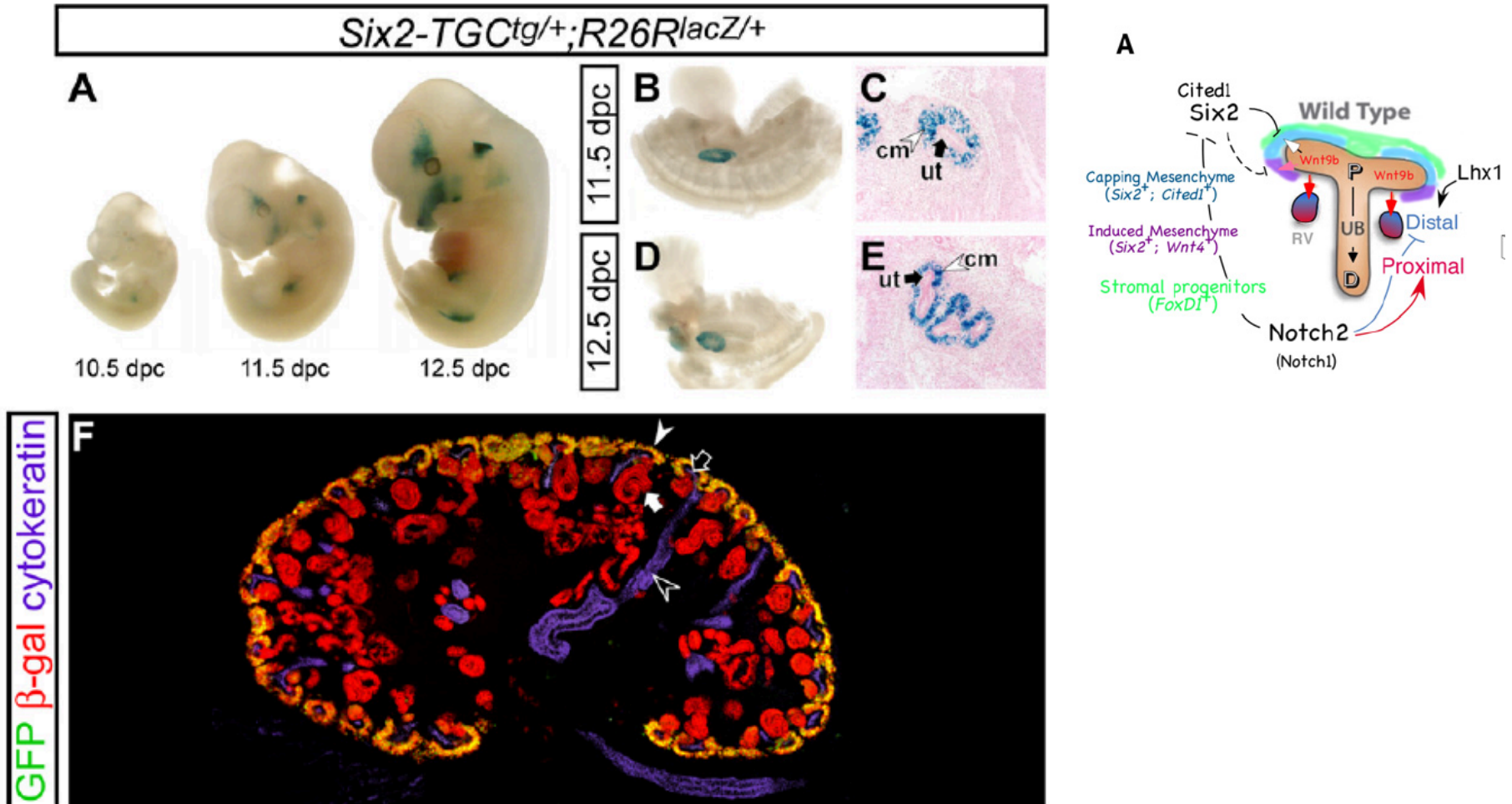
Six2-Cre:indicator mouse



Cre/LoxP system

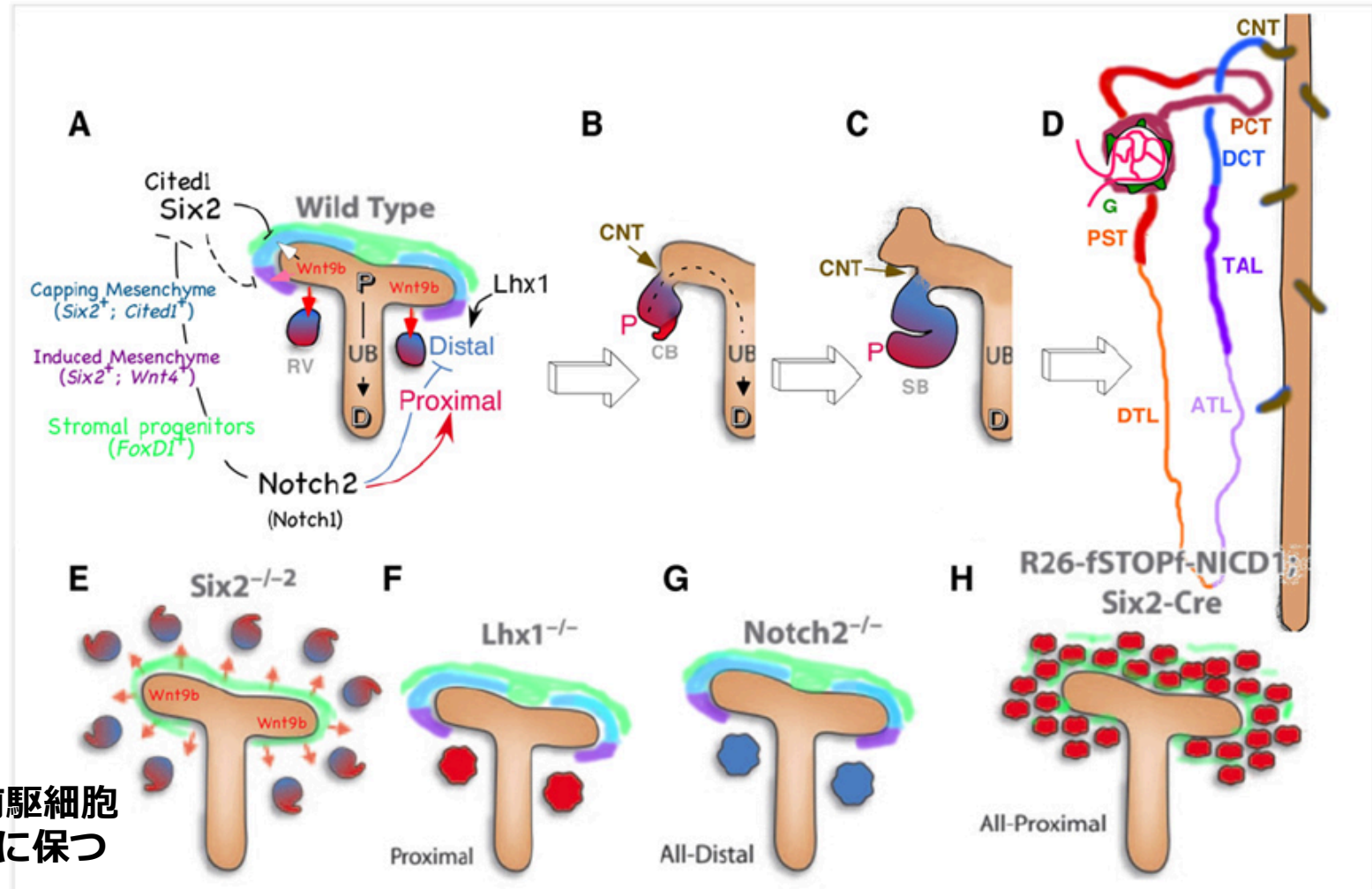


Six2陽性後腎間葉細胞に前駆細胞が存在することが系譜追跡実験で証明された



Six2 Defines and Regulates a Multipotent Self-Renewing Nephron Progenitor Population throughout Mammalian Kidney Development. Akio Kobayashi et al. Cell Stem Cell 2008

ネフロンセグメント運命決定メカニズム同定の経緯



KOの
表現型

**Six2は前駆細胞
を未分化に保つ**

前駆細胞を上皮化させて
Premature differentiation

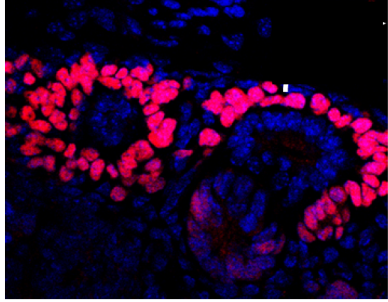
全て近位化

全て遠位化

全て近位化し、
前駆細胞を使い果たす

生後ネフロン前駆細胞が失われると ネフロン新生が停止する

Six2陽性ネフロン前駆細胞



ネフロン前駆細胞がいる
nephrogenic zone

ここで消失

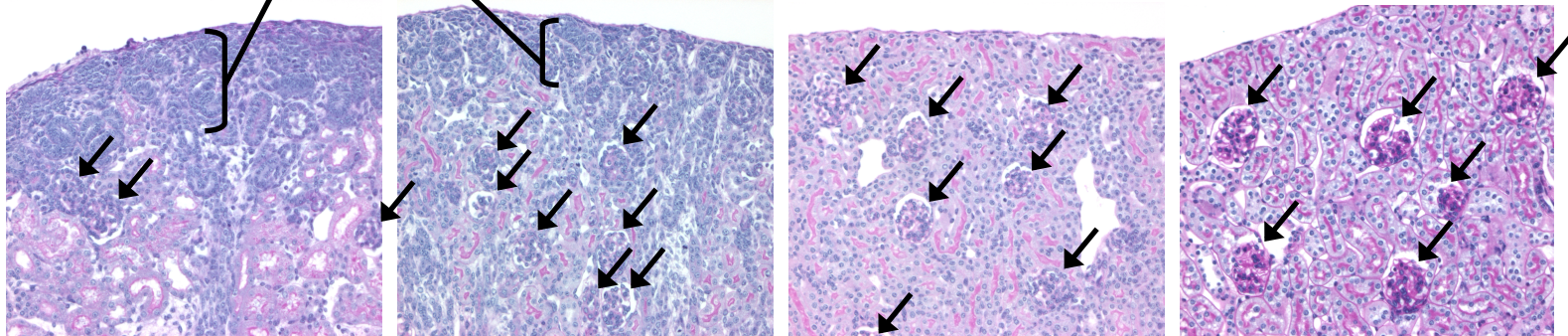
生後1日

生後7日

生後14日

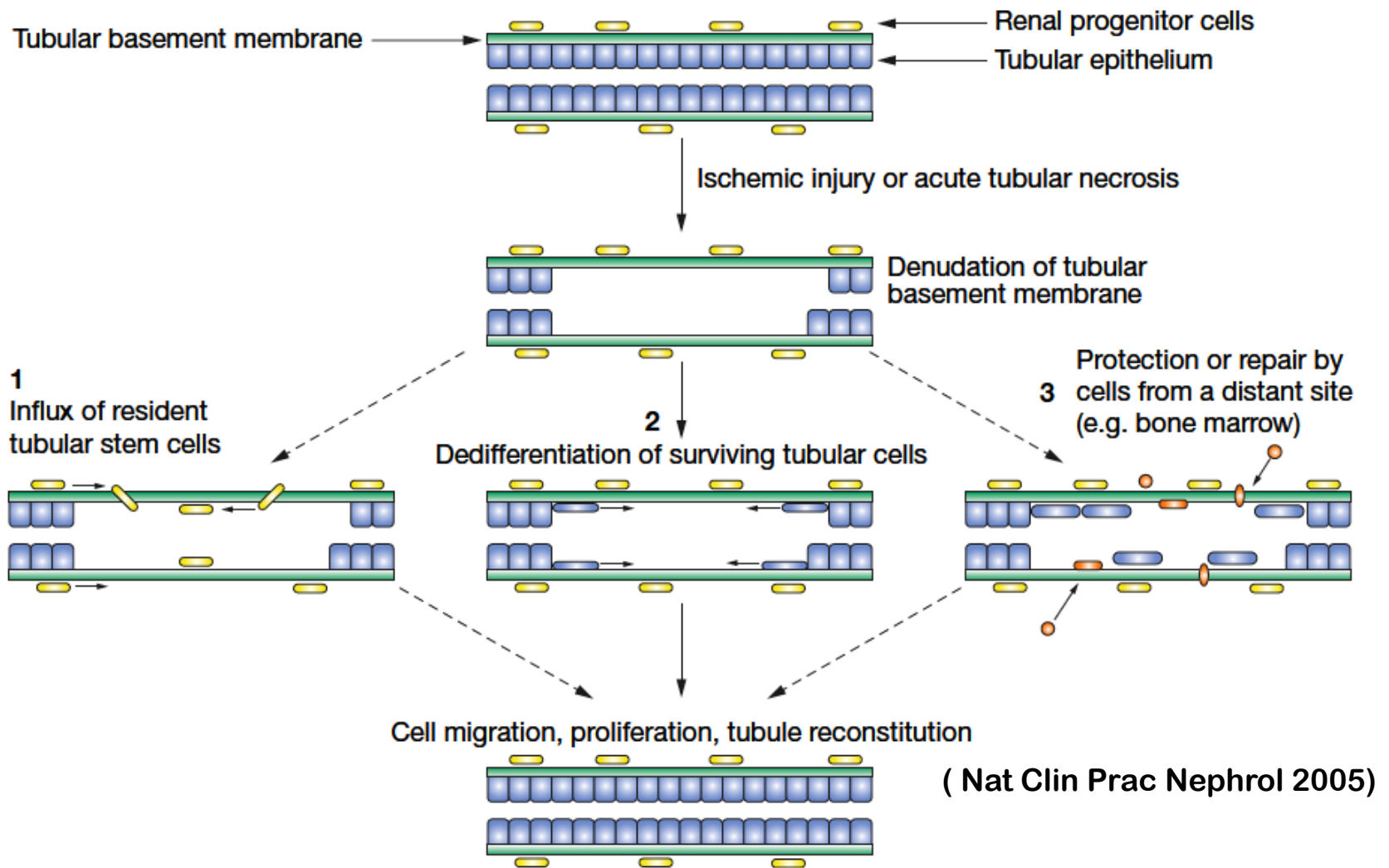
adult

マウス腎



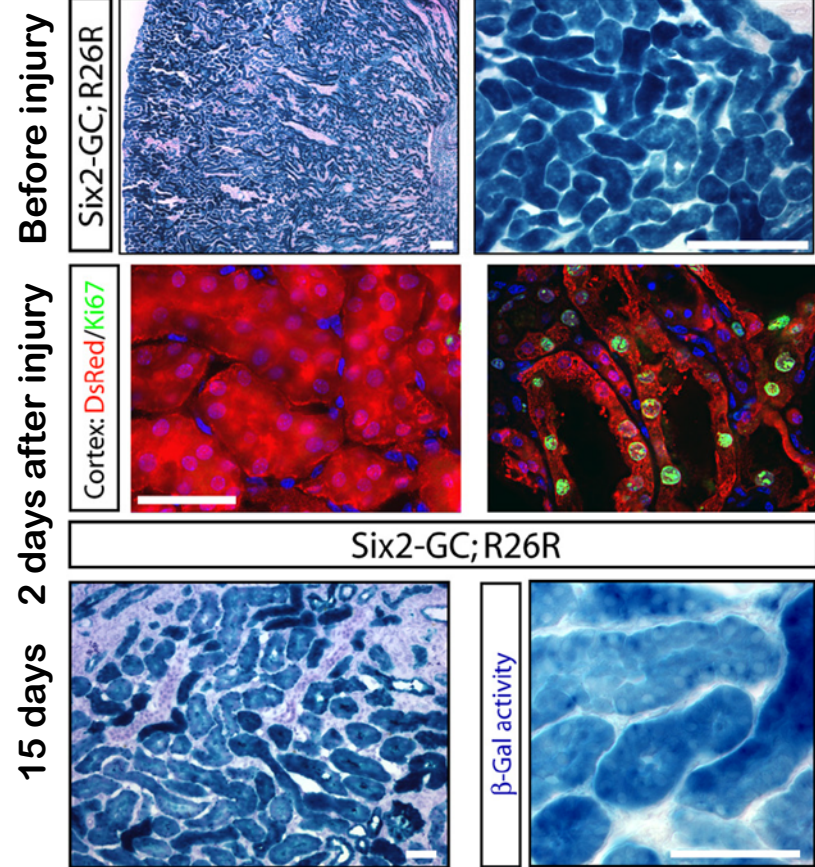
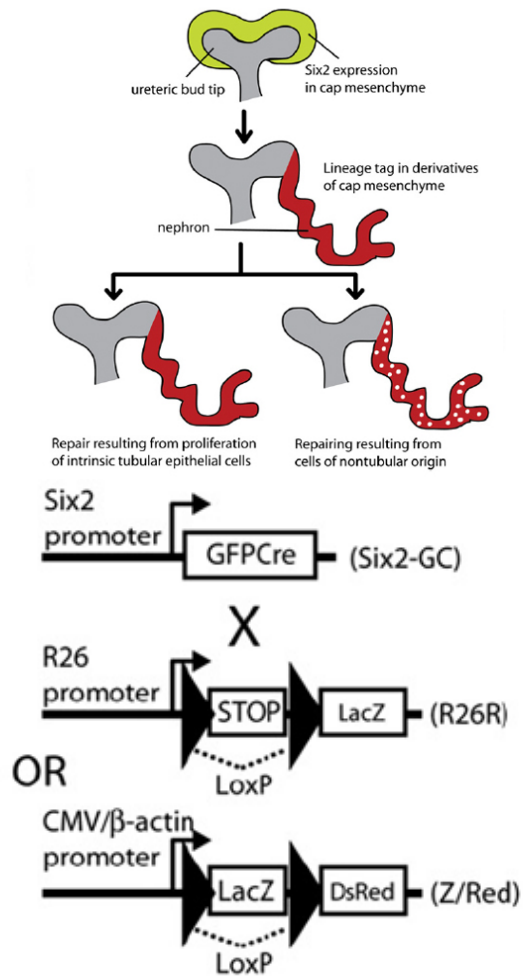
ネフロン前駆細胞を保つことができれば、腎臓の再生に非常に役立つと期待できる

前駆細胞の系譜追跡でさらに明らかになったこと：ネフロン自己修復能

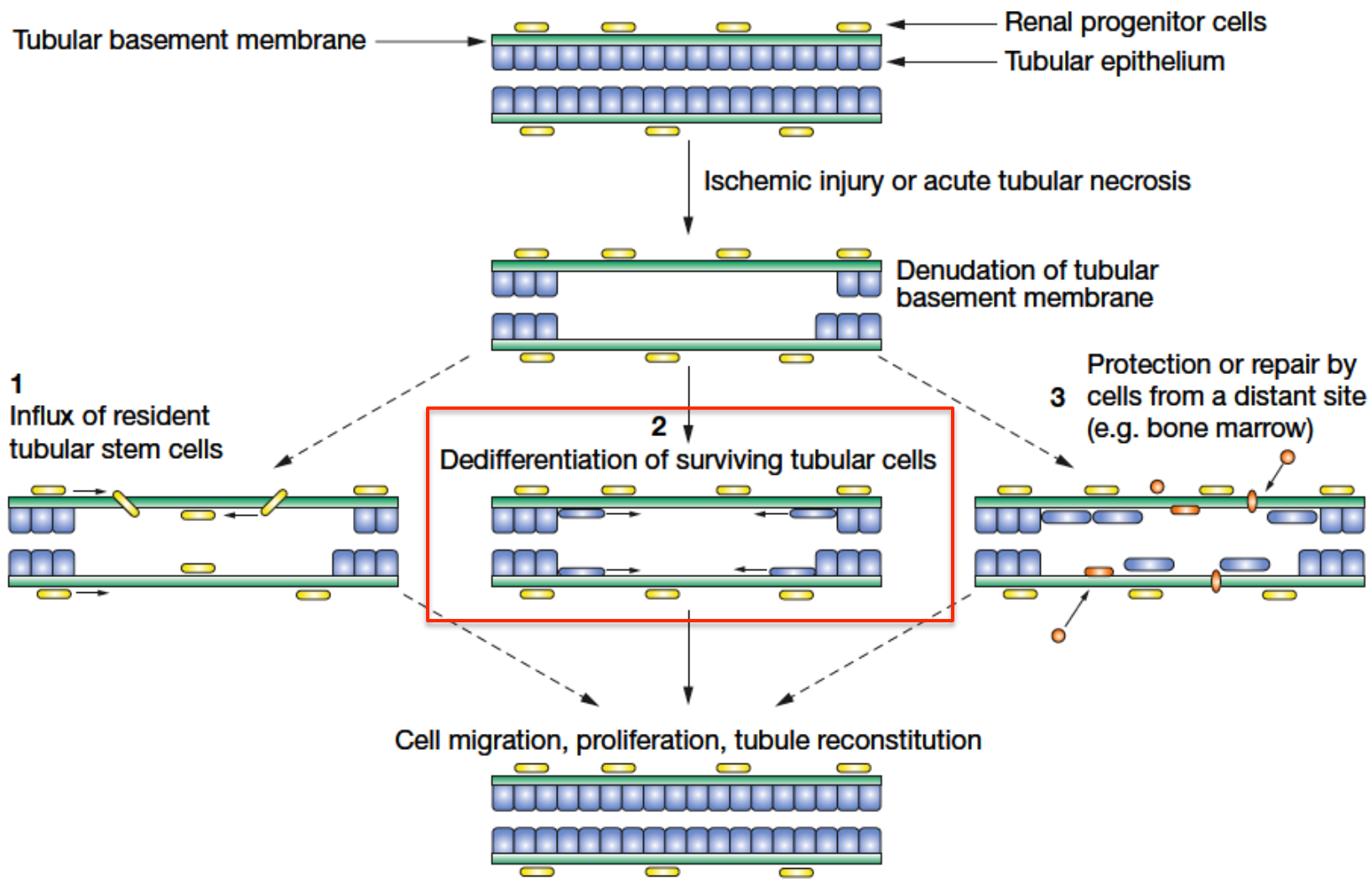


この細胞の起源を明らかにすることで治療への応用が可能になる

間質の幹細胞の否定：ネフロン上皮がネフロンを修復



ネフロン前駆細胞における組み替えによってネフロン上皮が永久標識される



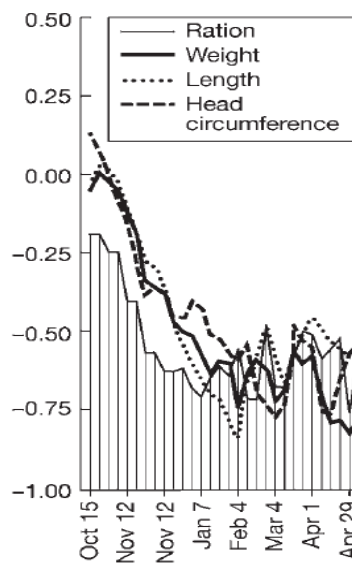
腎臓の発生

- 腎臓の発生
- 胎内環境とNephron endowment

母体低栄養は子の腎障害のリスクを高める

「オランダ飢餓の冬」

出生児体格の標準偏差スコア



配給食料カロリー (kcal/日)

1944-1946

Stein AD, et al. *Int J Epidemiol* 2004

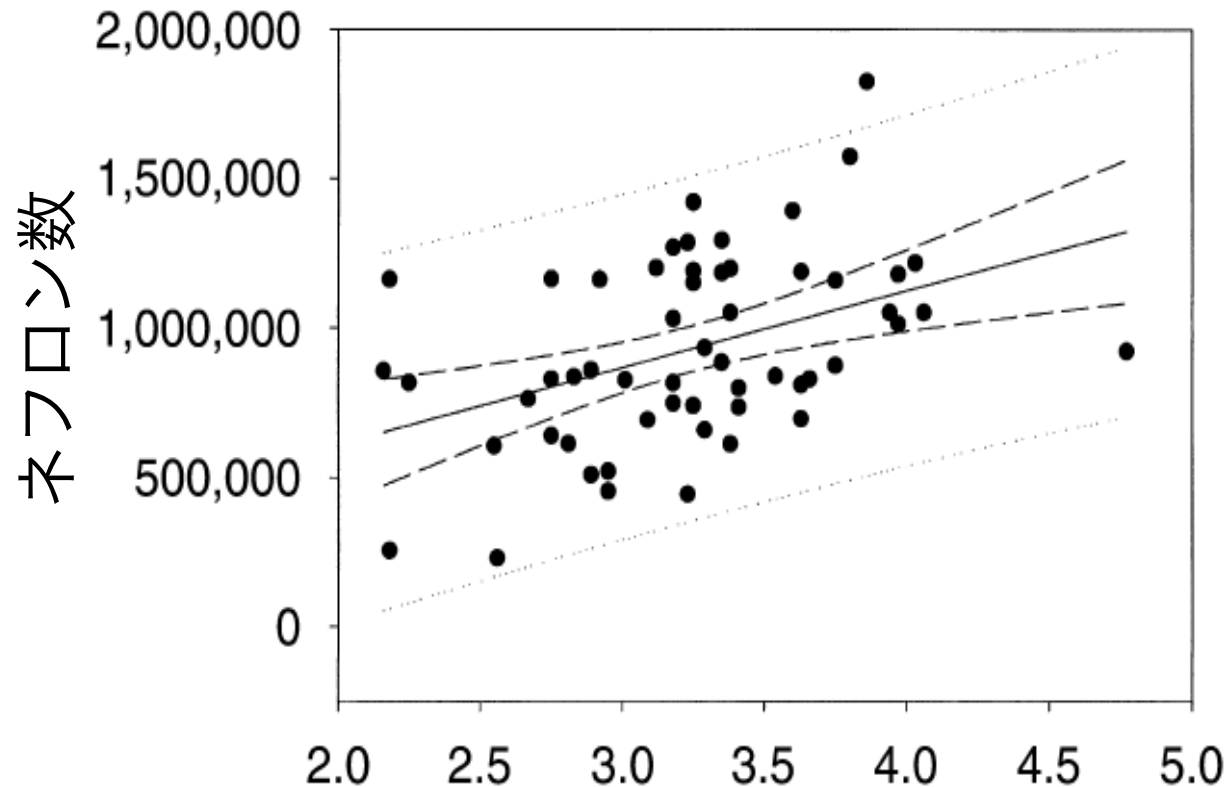
飢餓の時期； 成人後のリスク

妊娠初期； 冠動脈疾患、高脂血症、肥満
妊娠中期； 閉塞性肺疾患、微量アルブミン尿
妊娠後期； 耐糖能障害

Painter RC, et al. *Reproductive Toxicology* 2005

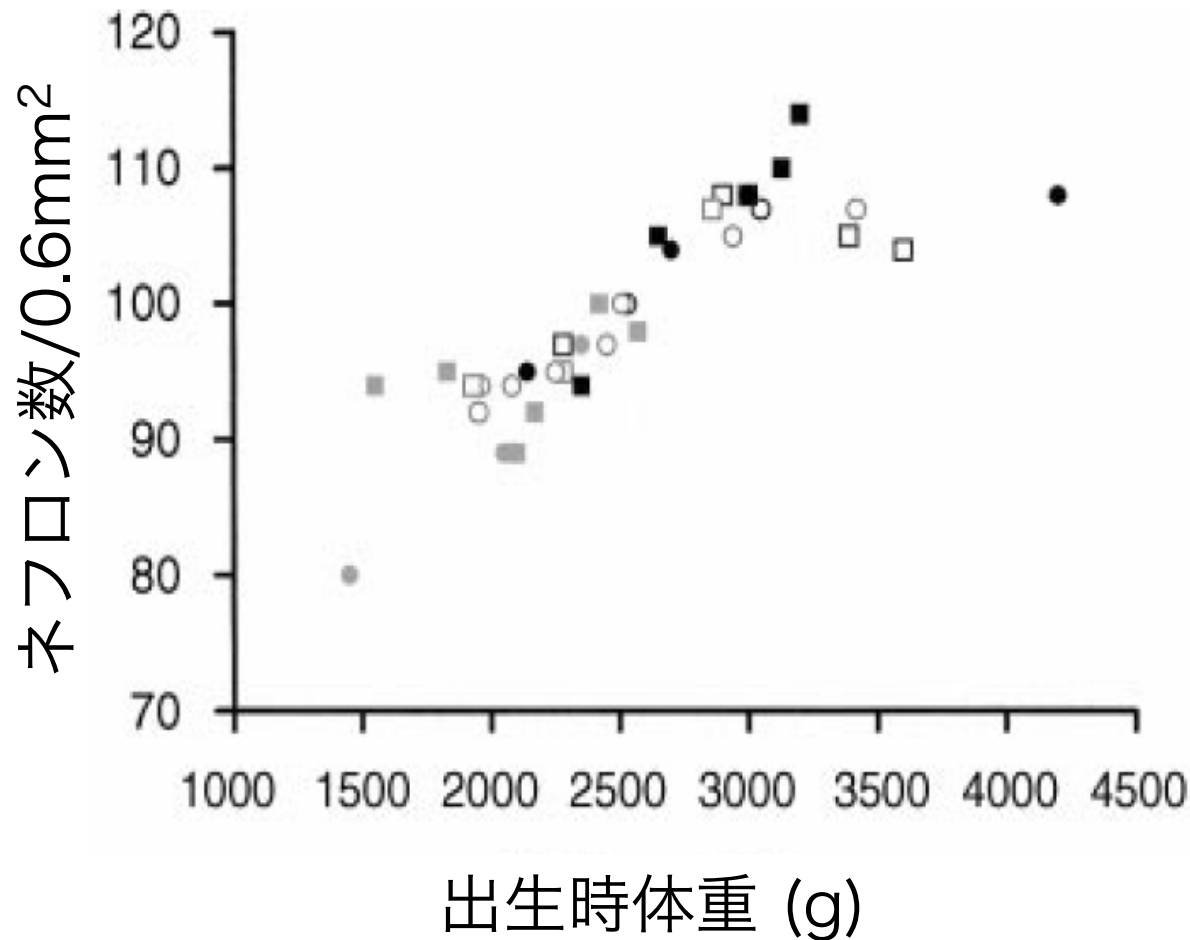
成人後の微量アルブミン尿が3.2倍増加し、クレアチニンクリアランスが10%低下した
Painter RC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005

ネフロン数は個体差が大きく
出生時体重と相関する



Hughson M, et al. *Kidney International* 2003

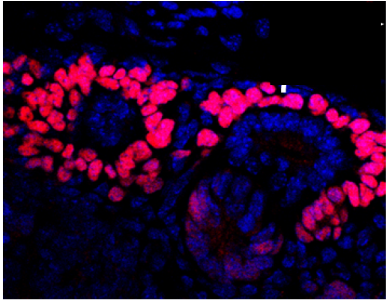
ネフロン数は個体差が大きく、出生時体重と相関する



Manalich R, et al. *Kidney International* 2000

ネフロンは腎深部から表層部へと形成され、生後
ネフロン前駆細胞が失われるとネフロン新生が停止する

Six2陽性ネフロン前駆細胞



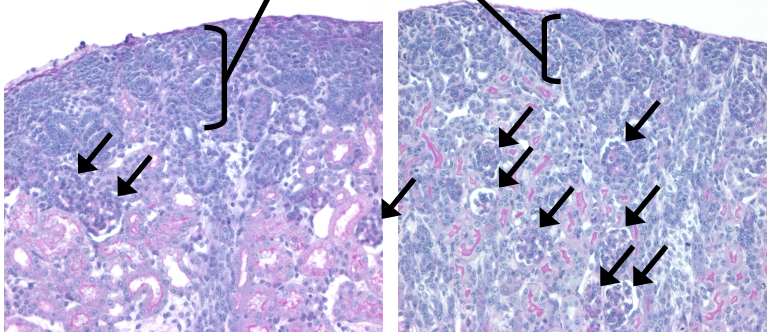
ネフロン形成が途絶すると
総ネフロンのうち腎深部の
ネフロンの割合が多くなる

ネフロン前駆細胞

生後1日

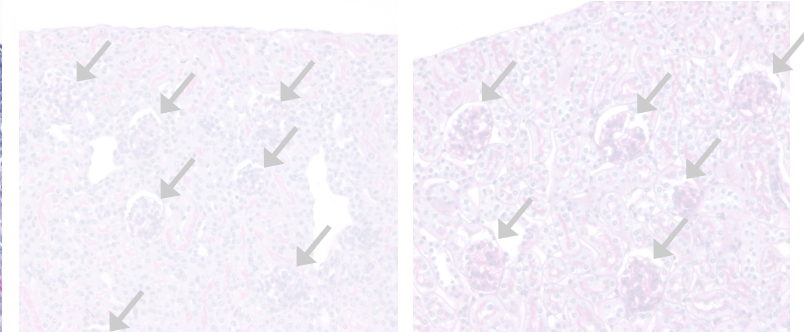
生後7日

マウス腎



生後14日

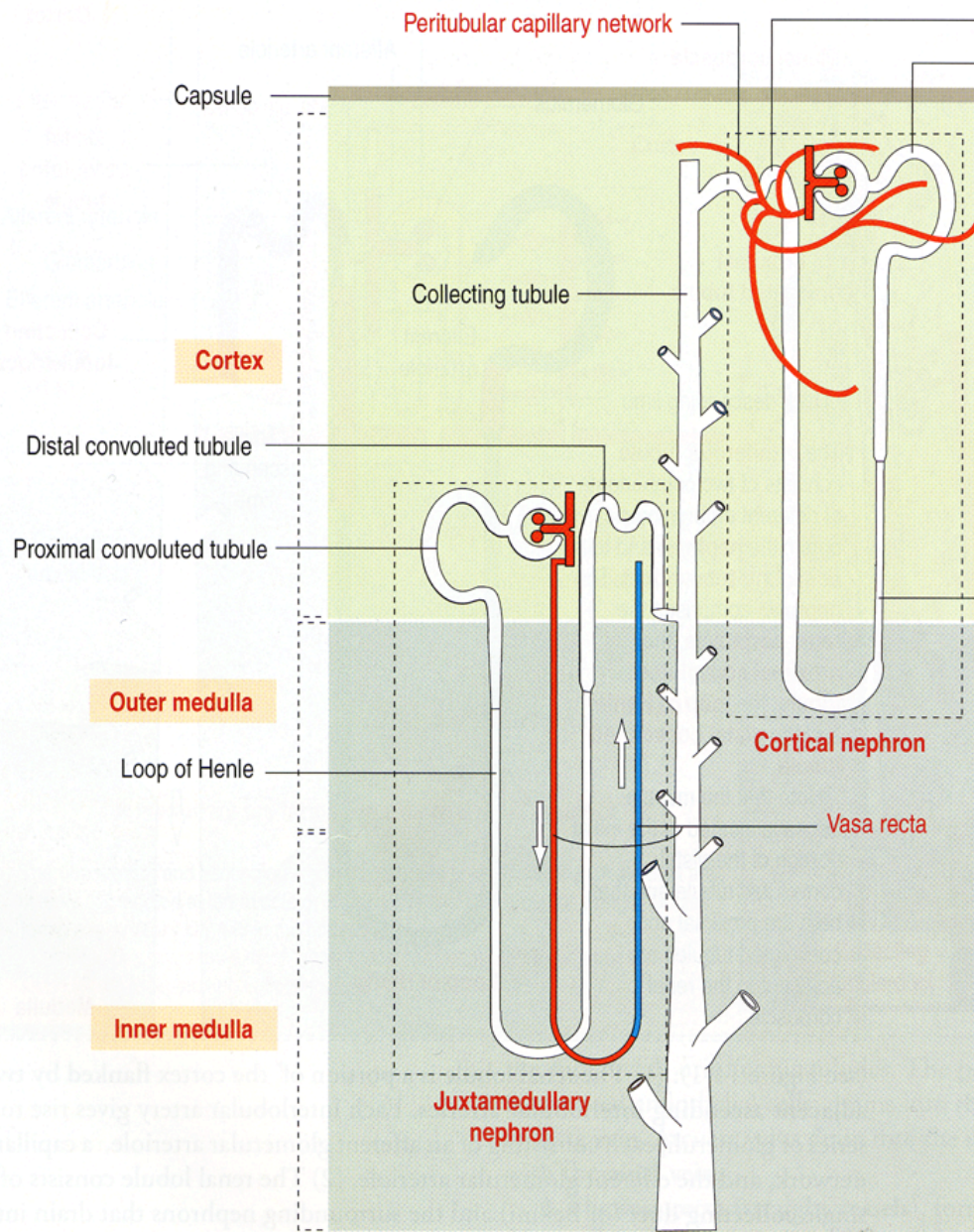
adult



皮質ネフロンはヒトでも出生直後はまだ機能しておらず、周産期トラブルで容易にアポトーシスに陥る

2種類のネフロン構造と機能

Figure 14-5. Cortical and juxtamedullary nephrons



皮質ネフロン

Cortical nephron

ヘンレループが短い

Salt wasting

発生過程では後から出来る
低圧系

傍髄ネフロン

Juxtamedullary nephron

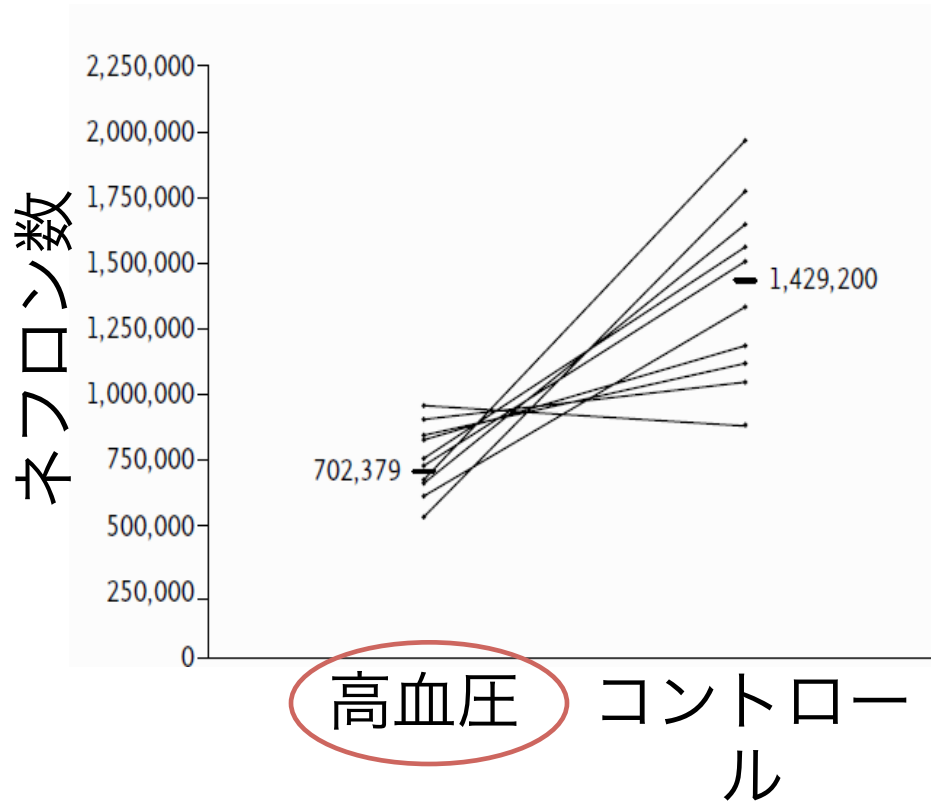
ヘンレループが長い

Salt retaining

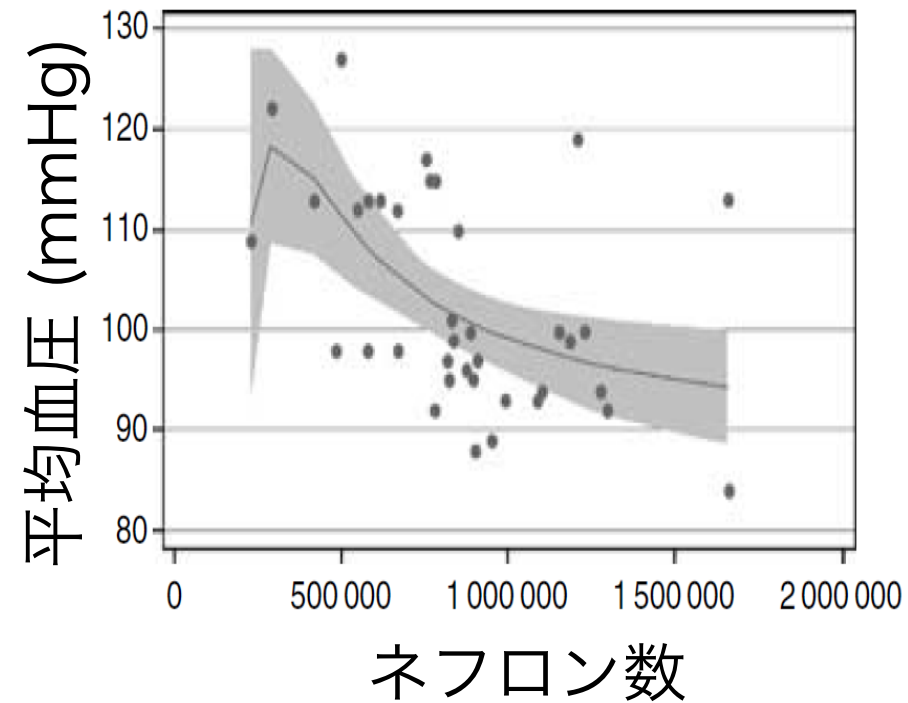
発生過程では先にできる
高圧系

肥満や高血圧で障害されやすい

低ネフロン数は将来高血圧のリスクである

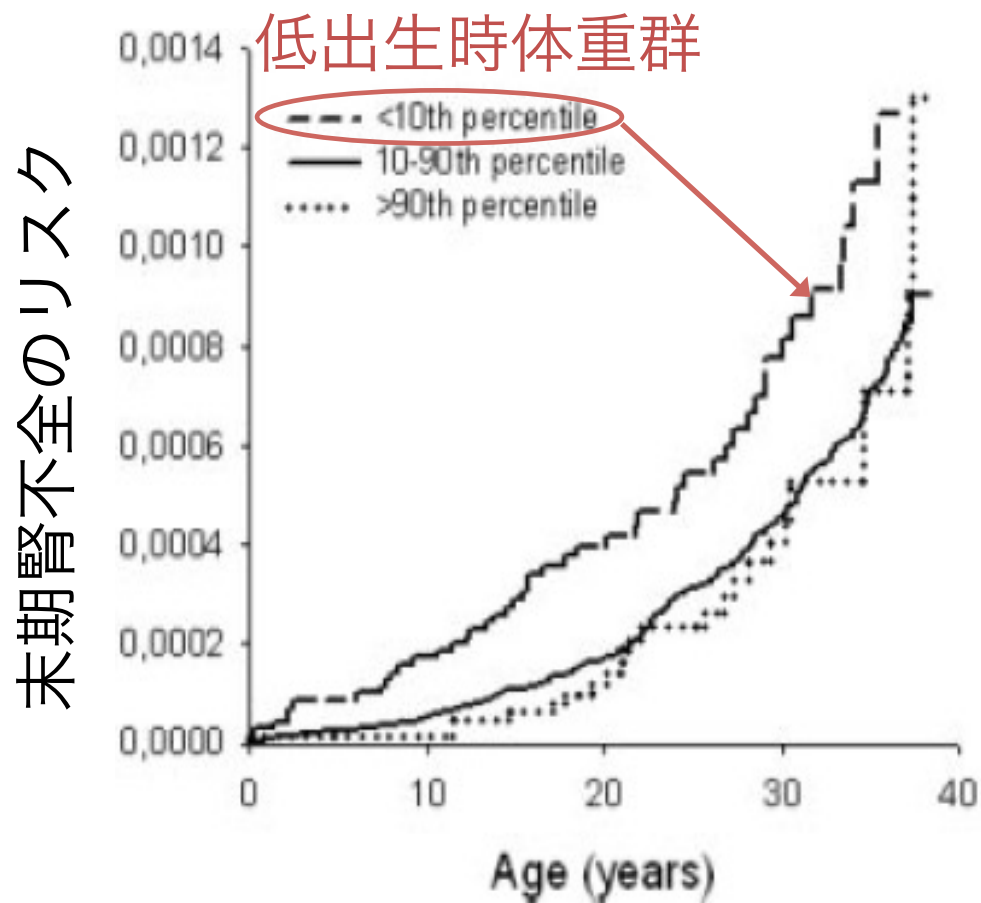


Kellar G, et al. *N Engl J Med*
2003



Hughson MD, et al. *Kidney International* 2006

低ネフロン数は将来の腎不全進展のリスクである



Vikse BE, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008

低ネフロン数は腎不全進展のリスクである

・アボリジニの出生時体重は尿アルブミン/クレアチニン比と逆相関した Hoy WE, et al. *Kidney International* 1999

・出生時体重2.5kg未満は3-3.5kgより末期腎不全のリスクが高い（オッズ比1.4） Lackland DT, et al. *Arch Intern Med* 2000

・出生時体重1000g未満の子は推定Ccrが低かった（ 117 ± 17 vs. 131 ± 17 ml/min/1.73m²）

Soriano JR, et al. *Pediatr Nephrol* 2005

・慢性腎不全患者はコントロール群に比し出生時低体重（2500g未満）の割合が多かった（15.1% vs. 11.4%） Fan ZJ, et al. *Public Health Reports* 2006

・慢性腎臓病患者はコントロール群よりも出生時体重が少なく、腎臓病のステージが重くなるほどその傾向が強かった

Salmi IA, et al. *Am J Kidney Dis* 2008

アボリジニーはネフロン数が少なく、末期腎不全になりやすい



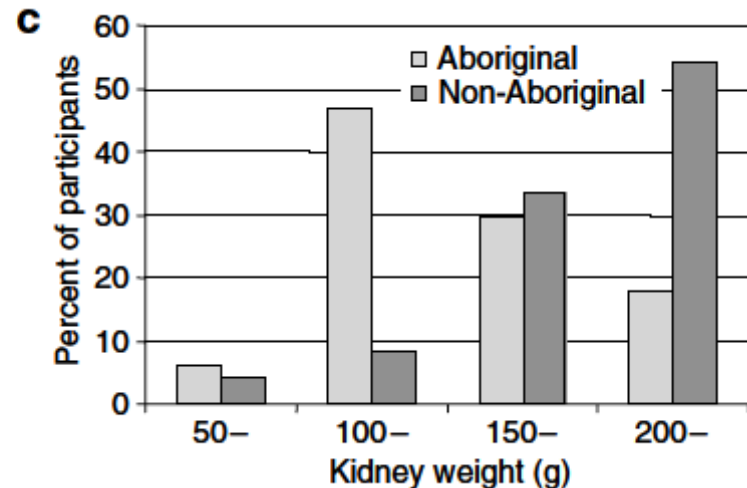
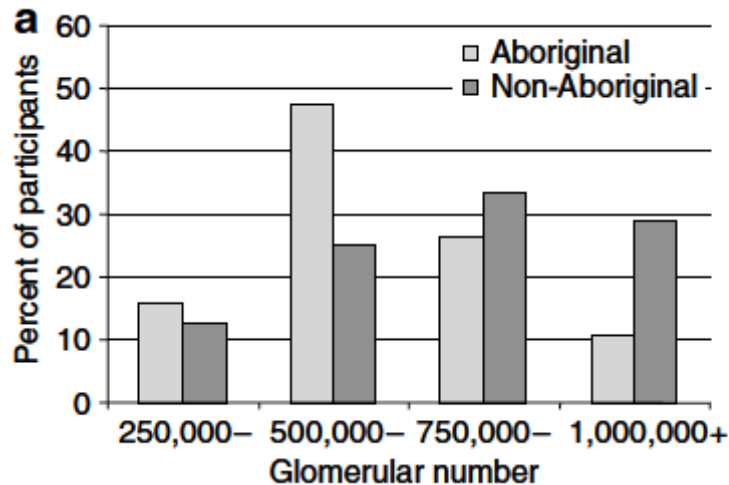
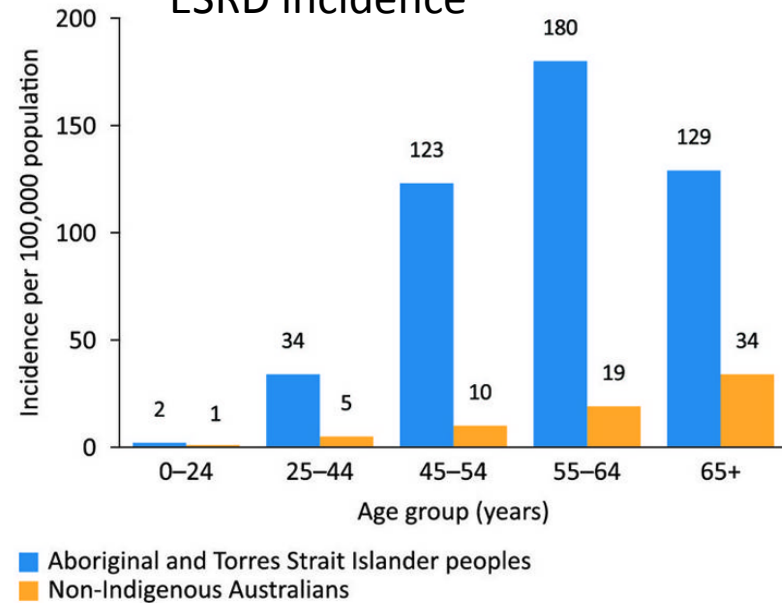
Australian Government

Department of the Prime Minister and Cabinet

Aboriginal and Torres Strait Islander (トレス海峡諸島民)
Health Performance Framework 2014 Report



ESRD incidence



Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian Aborigines: A group at high risk for renal disease and hypertension. WE Hoy et al. Kidney Int 2006

慢性腎臓病 Chronic Kidney Disease

● CKD の定義は以下の通りである.

- ①尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか. 特に蛋白尿の存在が重要.
- ②糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) $< 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$
- ①, ②のいずれか, または両方が 3 カ月以上持続する.

原疾患はさまざま

- 世界的に末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD) による透析患者が増加しており, 医療経済上も大きな問題である.
- 日本の成人人口の約 13%, 1,330 万人が CKD 患者である.
- 糖尿病, 高血圧などの生活習慣病が背景因子となって発症する CKD が多い.
- CKD は, ESKD・心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) のリスクが高く, 国民の健康を脅かしている.

Chronic Kidney Disease (CKD)



Chronic kidney disease is a progressive loss in kidney function over a period of months or years.

26 million

American adults have chronic kidney disease, which adds up to about

1 in 10 people



Diabetes & high blood pressure

The two main causes of CKD are diabetes and high blood pressure, which are responsible for up to **two-thirds of the cases.**

Stages of CKD

~~There is no cure, but~~ treatment can slow or halt the progression of the disease.

1

Kidney damage with normal kidney function

2

Kidney damage with mild loss of kidney function

3a

Mild to moderate loss of kidney function

3b

Moderate to severe loss of kidney function

4

Severe loss of kidney function

5

Kidney failure

Risk factors



Diabetes



High blood pressure



Family history



Overweight



Smoking



Over 50 years old



African, Hispanic, Aboriginal or Asian origin

CKDは国民病であり 血液透析患者数は世界的に増え続けている



慢性腎臓病は成人の8人に1人と多く
新たな国民病と言われている

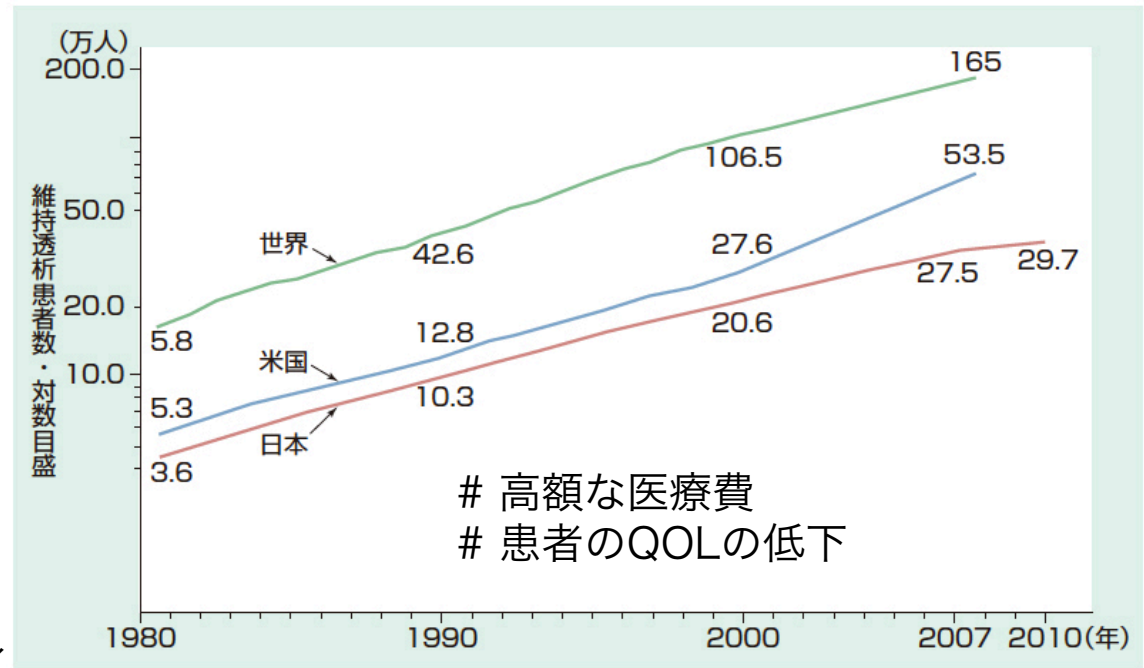


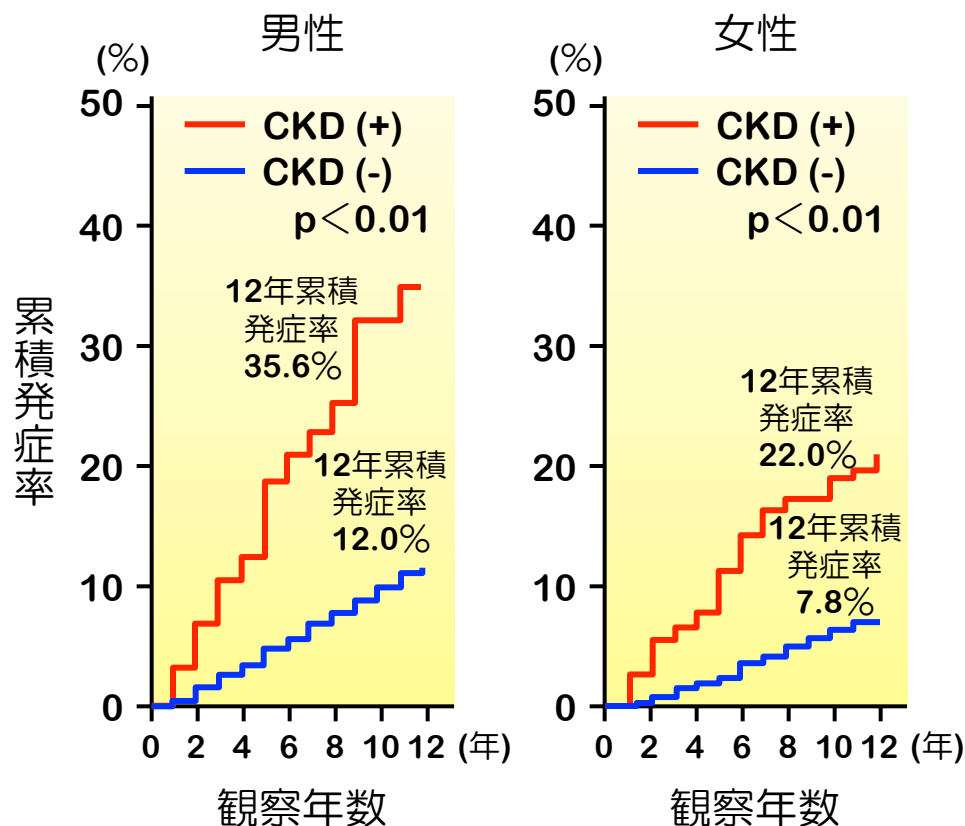
図1 世界のESKD患者数

(Lysaght MJ. J Am Soc Nephrol 2002; 13: S37-S40. より引用, 改変; 日本透析医学会編: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2010年12月31日現在) より引用)

CKDは心血管イベントのリスク因子である

CKDの有無別にみた 心血管疾患の累積発症率

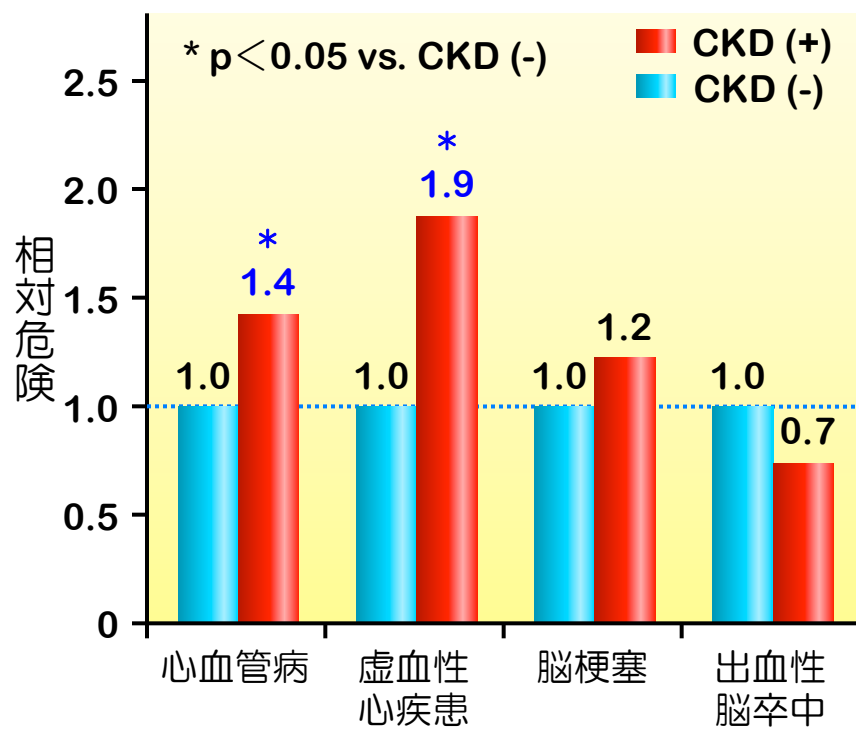
男女2,634人、1988-2000年、無調整



ここでのCKD (+) : $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$

CKDの有無別にみた 心血管疾患発症の相対危険度

男女2,634人、1988-2000年、多変量調整



CKDの重症度分類

原疾患		尿蛋白区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	>90			
	G2	軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～ 中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～ 高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	腎不全	<15			

Q: CKD重症度分類のヒートマップが表すリスクは何か？

原疾患		尿蛋白区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	>90			
	G2	軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～ 中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～ 高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	腎不全	<15			

KDIGO 2009

Composite ranking for
relative risks by GFR
and albuminuria
(KDIGO 2009)

				Albuminuria stages, description and range (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Optimal and high-normal		High	Very high and nephrotic	
				<10	10–29	30–299	300– 1999	≥ 2000
GFR stages, descrip- tion and range (ml/min per 1.73 m ²)	G1	High and optimal	>105					
			90–104					
	G2	Mild	75–89					
			60–74					
	G3a	Mild- moderate	45–59					
	G3b	Moderate- severe	30–44					
	G4	Severe	15–29					
	G5	Kidney failure	<15					

この分類は死亡、末期腎不全と心血管死亡のリスクを反映する

Cardiovascular mortality

	ACR <10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ≥300
eGFR > 105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90–105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75–90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60–75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45–60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30–45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15–30	14	7.9	4.8	8.1

Kidney failure (ESRD)

	ACR <10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ≥300
eGFR > 105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90–105	Ref	Ref	11	20
eGFR 75–90	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60–75	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45–60	5.2	22	40	147
eGFR 30–45	56	74	294	763
eGFR 15–30	433	1044	1056	2286

(オッズ比)

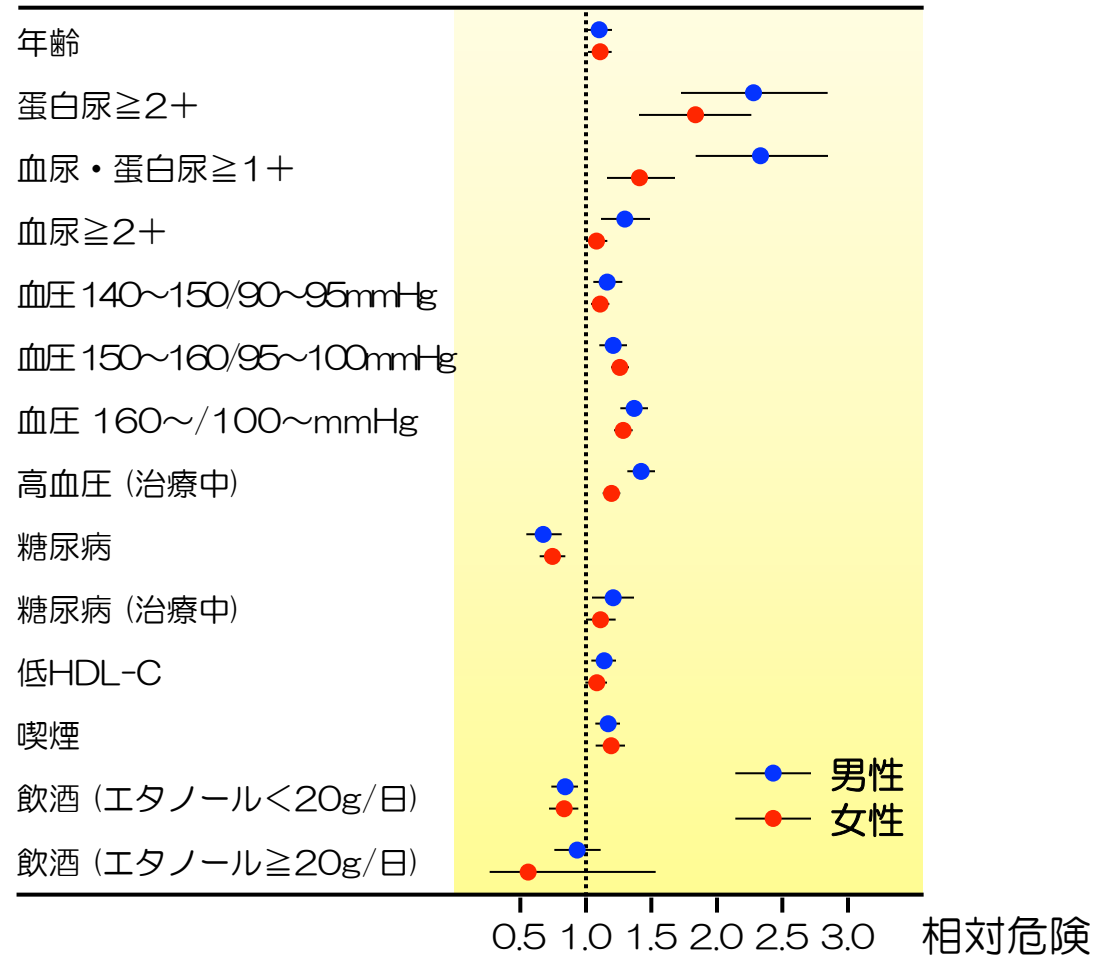
On the basis of analyses in 45 cohorts that included 1,555,332 participants from general, high-risk, and kidney disease populations, conference attendees agreed to retain the current definition for chronic kidney disease of a GFR <60 ml/min per 1.73m² or a urinary albumin-to-creatinine ratio >30mg/g, and to modify the classification by adding albuminuria stage, subdivision of stage 3, and emphasizing clinical diagnosis.

横軸ができた意味

原疾患		尿蛋白区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	>90			
	G2	軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～ 中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～ 高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	腎不全	<15			

蛋白尿はCKD進展のリスク

10年間の経過観察中にCKDステージ3～5となるリスクファクター



蛋白尿、高血圧、糖尿病

アルブミン尿はGFR低下とは独立した 心血管疾患リスクでもある

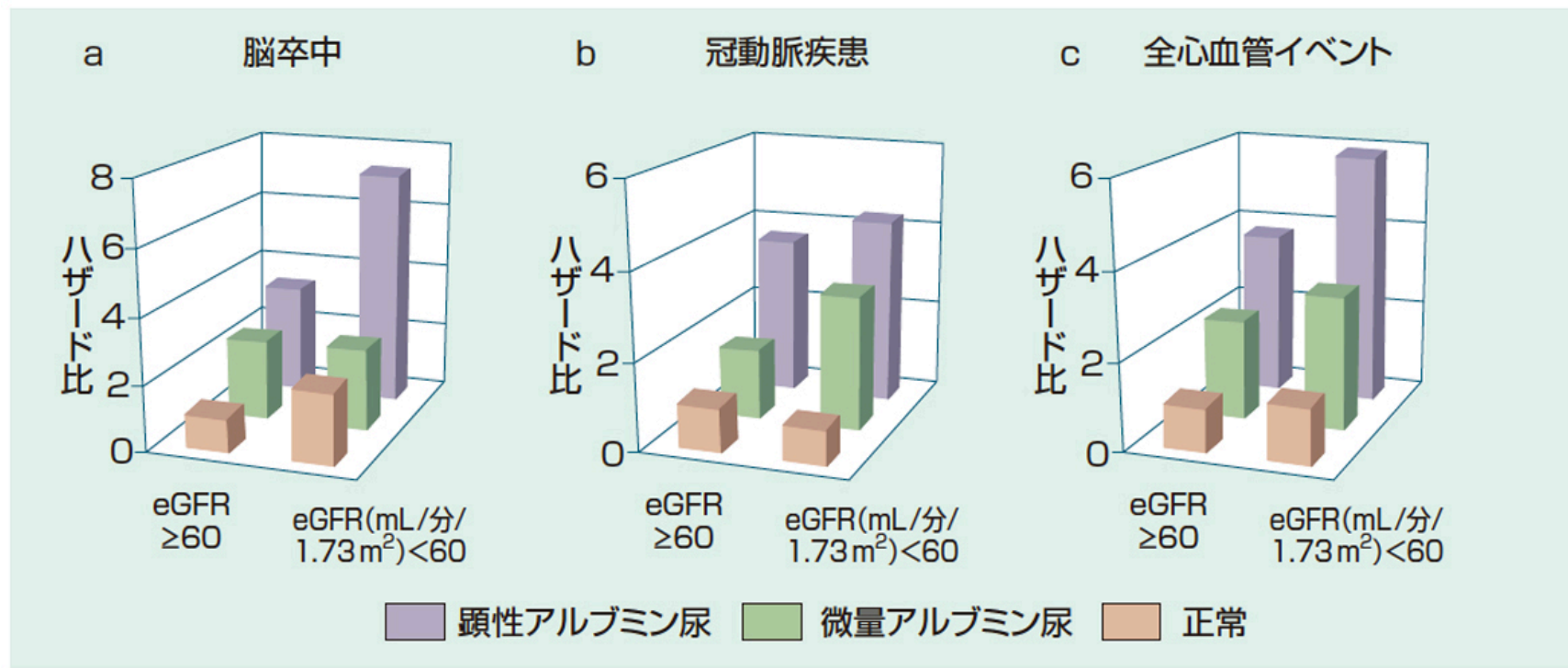
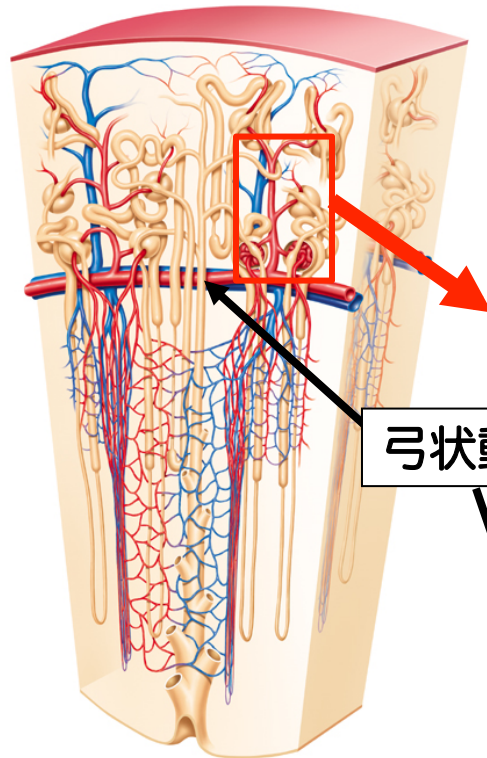


図8 2型糖尿病患者における脳卒中、冠動脈疾患および全心血管イベント発症の相対危険率 (N=1,002, 平均 5.2 年の追跡)

尿アルブミン正常で eGFR >60 のリスクを 1 としてハザード比を示す. (Bouchi R, et al. Hypertens Res 2010 ; 33 : 1298-1304. より引用)

アルブミン尿はなぜ心血管リスクとなるのか？

腎



皮質表在糸球体

中皮質糸球体

糸球体内圧は
50 mmHgに
調節されている

輸入細動脈傷害

傍髄質糸球体

輸入細動脈の傷害
により糸球体内圧
の調節が破綻し
糸球体高血圧へ

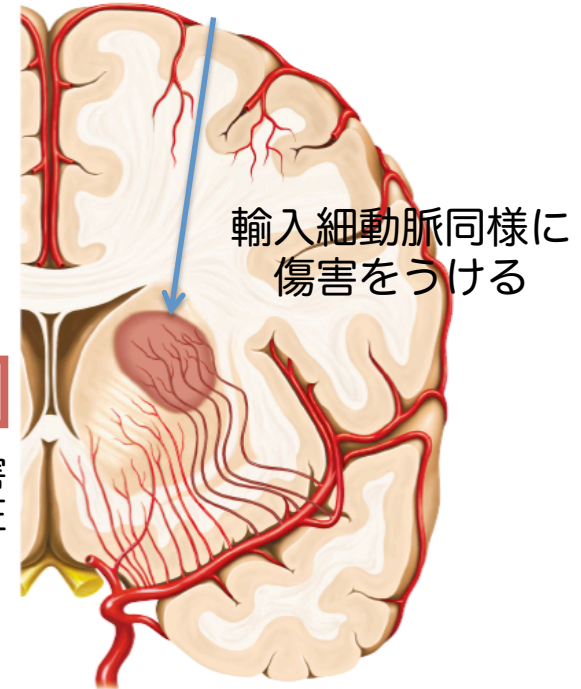
弓状動脈

Strain vessels
太い血管から細い血管が出て
血圧を急激に減らす

アルブミンの漏出

傍髄質ネフロンから障害を受け
微量アルブミン尿となる

穿通枝 脳



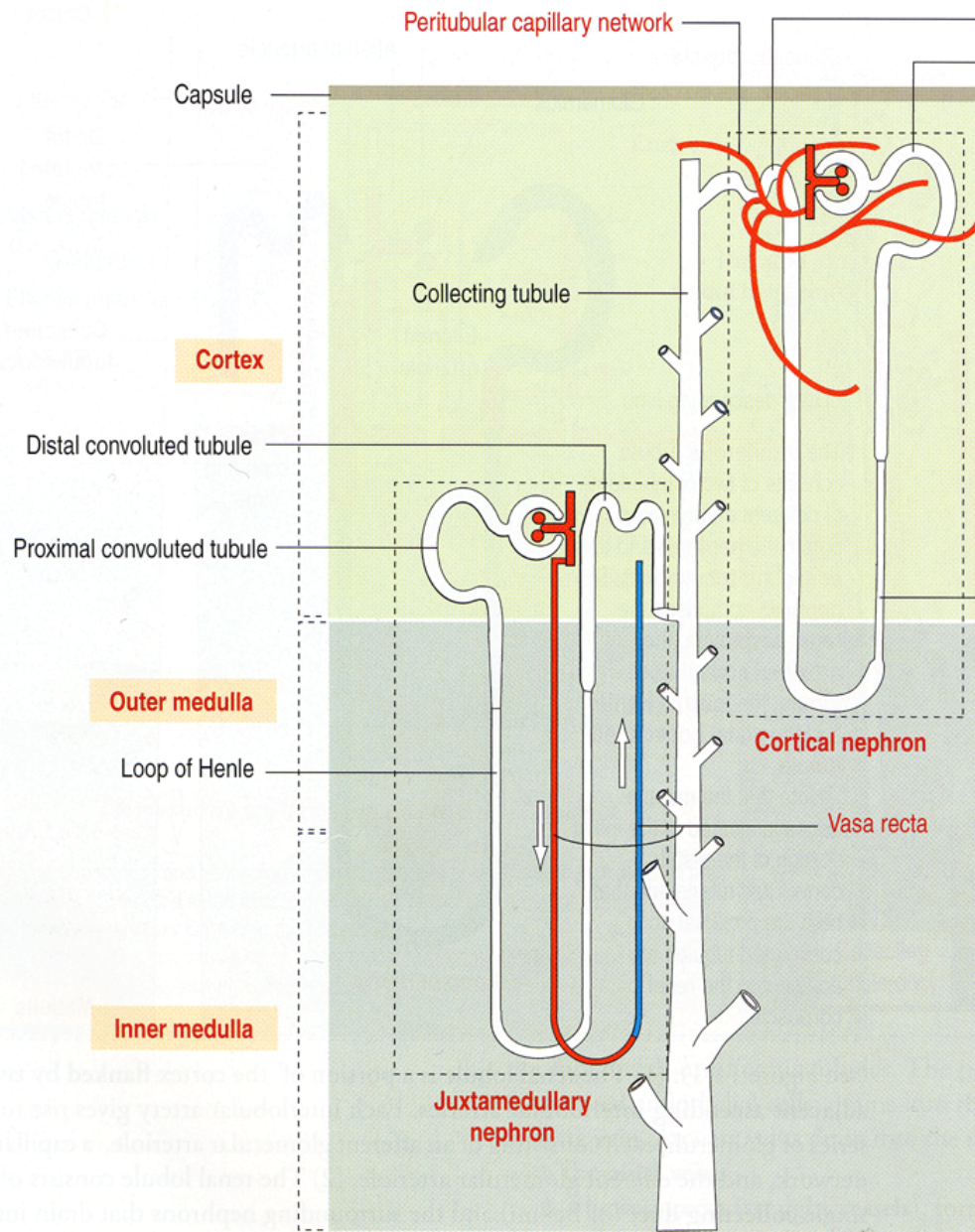
輸入細動脈同様に
傷害を受ける

伊藤先生から
いただいたスライド

微量アルブミン尿はstrain vesselの障害を反映する

Ito S et al. Hypertens Res. 2009

低出生体重児、早産児、周産期トラブルがあると 傍髄ネフロン優位な腎臓になるかもしれない



皮質ネフロン

Cortical nephron

ヘンレループが短い

Salt wasting

発生の過程では後から出来る

低圧系

周産期の異常で容易にアポトーシス

傍髄ネフロン

Juxtamedullary nephron

ヘンレループが長い

Salt retaining

発生の過程では先にできる

高圧系

肥満や高血圧で障害されやすい