

正常アルブミン尿の2型糖尿病患者における 尿中 IgG 排泄量と全身血圧との関係

小原 伸雅

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻
内部環境調節医学講座内分泌・代謝学分野
(主任：相澤義房教授)

Relationship between Urinary Excretion of Immunoglobulin G and Systemic Blood Pressure in Normoalbuminuric Type 2 Diabetic Patients

Nobumasa OHARA

Endocrinology and Metabolism,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)

要 旨

【背景と目的】正常アルブミン尿の2型糖尿病患者では、ストークス径 55 Å以下の血漿蛋白質である IgG, トランスフェリン, セルロプラスミン, オロソムコイドの尿中排泄が, 平行して上昇していることが報告されている。これら血漿蛋白質の尿中排泄増加は, 微量アルブミン尿への進展予測因子であることが示されており臨床的に重要である。一方, 高血圧は, 糖尿病腎症の発症, 進展にとっての重要な促進因子であることが明らかとなっているが, その機序については明確になっていない。本研究では, 正常アルブミン尿の2型糖尿病患者の尿中 IgG 排泄量と, 血糖および血圧との関係を調べた。

【対象・方法】対象は, 正常血圧で正常アルブミン尿の2型糖尿病患者 35名 (DM + NT群), 高血圧を合併する正常アルブミン尿の2型糖尿病患者 35名 (DM + HT群), および対照健常者 55名である。降圧薬を使用している, もしくは使用したことがあるものは, 対象から除いた。早朝第一尿中の IgG, アルブミン, α 2-マクログロブリン排泄量, NAG 活性を測定した。

【結果】糖尿病患者の HbA1c は, DM + NT群 7.3 ± 1.0 %, DM + HT群 7.3 ± 0.78 %で健常者に比べ有意に高い (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.01$) が, 両群間で有意差はなかった。外来平均血圧は, DM + HT群 (104.0 ± 6.0 mmHg) では健常者 (88.0 ± 9.5 mmHg) および DM + NT群 (86.2 ± 6.4 mmHg) に比べ有意に高い (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.01$) が, 健常者と DM + NT群との間に有意差はなかった。

1) 尿中 IgG 排泄量は, DM + HT群 > DM + NT群 > 健常者の順で有意に上昇していた。尿中 NAG 活性は, 糖尿病患者で健常者に比べ有意に上昇を認めたが, DM + NT群と DM + HT群との間に有意差を認めなかった。尿中アルブミン, α 2-マクログロブリン排泄量は, 3群間

Reprint requests to: Nobumasa OHARA
First Department of Internal Medicine
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1 - 754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 754
新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学
専攻内部環境調節医学講座内分泌・代謝学分野
小原 伸雅

で有意な差を認めなかった。2) 糖尿病患者における尿蛋白排泄量を目的変数とする重回帰分析では、尿中 IgG 排泄量は、外来平均血圧および HbA1c との間に正相関を認めた (それぞれ偏相関係数 (B) = 0.510, $P < 0.001$; B = 0.390, $P = 0.002$)。尿中 NAG 活性は、HbA1c との間に弱い相関を認めた (B = 0.370, $P = 0.003$) が、外来平均血圧との間に相関はなかった (B = 0.167, $P = 0.194$)。

【考察】正常アルブミン尿の2型糖尿病患者において、尿中 IgG 排泄量は血糖の上昇と全身血圧の上昇のある患者ほど増加していた。この成績と 55 Å 以下のサイズの血漿蛋白質の尿中増加が腎症の進行を予知するとする報告をあわせて考えると、糖尿病早期から、血糖管理と共に血圧管理が重要であることが示唆された。さらに、全身の血圧が高い患者が血圧正常の患者より尿中 IgG 排泄が増加していたことは、全身血圧が糸球体に伝達されたことを示唆し、腎臓の自動調節能の障害が起こっている可能性が考えられた。

キーワード：2型糖尿病患者, 高血圧, 糖尿病腎症, 正常アルブミン尿, 尿中 IgG 排泄量

緒 言

正常アルブミン尿期の2型糖尿病患者では、ストークス径 55 Å 以下の (アルブミンを除く) 互いに等電点の異なる血漿蛋白質である IgG, トランスフェリン, セルロプラスミンの尿中排泄が、平行して上昇していることが報告されている¹⁾。これらの尿中排泄増加は、正常アルブミン尿から微量アルブミン尿への進展を予測する因子であり²⁾、また厳格な血糖コントロールにより正常化することが示されており³⁾、臨床的に重要である。一方、Mogensen⁴⁾ が高血圧は糖尿病腎症の悪化因子であること、さらに降圧治療を行うと腎障害の進行を抑制する効果があることを報告して以降、多くの介入試験で腎症に対する降圧療法の効果が示されている^{5)–7)}。しかし、高血圧が腎症の発症、進展を促進させる機序については、明らかとなっていない。そこで、正常アルブミン尿の2型糖尿病患者の尿中 IgG 排泄量と血糖および血圧の関係を調べ、高血圧が腎臓に及ぼす影響について考察した。

対象と方法

1. 対象

対象は、新潟大学第一内科とその関連病院の外来に通院中の正常アルブミン尿の2型糖尿病患者70名 (男性40, 女性30) である。正常アルブミ

ン尿の定義は、1年以内に測定した過去3回の随時尿の尿アルブミン/クレアチニン比が3回ともに 30mg/gCre 未満とした⁹⁾。日本高血圧学会ガイドライン⁸⁾を参考に、糖尿病患者を血圧値から以下の2群に分けた。外来血圧または自宅早朝血圧が 130/80mmHg 以上のものを高血圧合併糖尿病 (DM + HT 群)、そうでないものを正常血圧糖尿病 (DM + NT 群) とした。尿沈渣などより非糖尿病性の腎障害が疑われる症例、すべての心血管疾患、脂肪肝以外の肝臓病、悪性疾患、BMI 30 以上の肥満、尿路感染症のある症例は対象から除外した。

対照健常者は、同施設に勤務する職員 55 名 (男性 26, 女性 29) である。耐糖能障害や高血圧、心血管疾患、肝臓病、腎臓病が疑われるものは対象から除外した。

すべての糖尿病患者および健常者について、降圧薬を使用している、もしくは使用したことがあるものは対象から除外した。すべての参加者からは、検査内容についての説明を行った後に同意を得た。

2. 検体採取

糖尿病患者は、連続する2回の診察日に、早朝第一尿 (中間尿) 50ml を容器 (ポリプロピレンチューブ, FALCON) に入れて持参した。蛋白摂取や運動による尿中蛋白排泄の影響¹⁰⁾¹¹⁾を除くため、検査前日の夕食後は安静を保ち、かつ就寝前に排尿した。早朝第一尿中の IgG, アルブミン,

α 2-マクログロブリン、クレアチニン排泄量、N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG) 活性を測定し、それぞれの尿中排泄クレアチニン比 (尿アルブミン/Cre, 尿 IgG/Cre, 尿 α 2-マクログロブリン/Cre, 尿 NAG/Cre) を求めた。尿採取日の診察前に空腹時採血を行い、HbA1c, 総コレステロール, 中性脂肪, LDL コレステロール, HDL コレステロール, 血清クレアチニンを測定した。推定 Creatinine clearance (Ccr) を, Kockcroft-Gault の計算式¹²⁾ から求めた。

推定 Ccr (ml/min) = (140 - 年齢) × 体重 / 72 × 血清クレアチニン値 (女性: × 0.85)

3. 血圧測定

自宅早朝血圧：患者は、早朝第一尿を排尿後に5分間安静後、上腕オシロメトリック法に基づく電子血圧計 (ES-P370, テルモ, 東京) を用いて座位血圧を1分おきに3回測定した。3回の平均値を用いた。

外来血圧：診察前に待合室で15分安静後、自動血圧計 (オシロメトリック法) (BP-203RV, オムロン, 東京) を用いて座位血圧を測定した。1回目の測定値を用いた。

自宅血圧および外来血圧の平均血圧を、以下の式で計算した。

平均血圧 (mmHg) = 拡張期血圧 + 脈圧 ÷ 3

すべての臨床データは2回の測定値の平均値を用いた。健常者は同様の早朝第一尿採取, 朝の自宅血圧測定, 空腹時血液検体採取を1回のみ行った (早朝自宅血圧は検査当日と前日の2日間測定)。

尿および血清検体は、採取後すみやかに-80℃で冷凍保存した。

4. 尿中蛋白質などの測定方法

尿中 IgG は、市販の測定用キット (Human IgG ELISA Quantitation Kit, Bethyl Laboratories, Montgomery, TX, USA) を用い、酵素免疫吸着測定法 (ELISA 法) で測定した。イントラアッセイとインターアッセイの変動係数は、それぞれ 5.5% (n = 30) と 6.8% (n = 21) であった。尿

中 α 2-マクログロブリンは、市販の測定用キット (Human α 2-Macroglobulin ELISA Quantitation Kit, GenWay Biotech, San Diego, CA, USA) を用いて ELISA 法で測定した。イントラアッセイとインターアッセイの変動係数は、それぞれ 6.2% (n = 30) と 7.4% (n = 19) であった。尿中 NAG 活性は、自動分析装置 (JCA-BM12, 塩野義製薬 (株)) にて比色法 (合成基質法) で測定した。尿中アルブミンは、自動分析装置 (JCA-BM12, ニットーポーメディカル (株)) にて免疫比濁法で測定した。総コレステロールは、自動分析装置 (LABOSPECT008K 及び BioMajesty JCA-BM8060, 和光純薬工業 (株)) にて、酵素法で測定した。LDL コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪は、自動分析装置 (LABOSPECT008K 及び BioMajesty JCA-BM8060, 第一化学工業 (株)) にて、それぞれ酵素的測定法, 直接法, 酵素法で測定した。血清クレアチニンは、自動分析装置 (LABOSPECT008K 及び BioMajesty JCA-BM8060, 関東化学 (株)) にて、酵素法で測定した。尿クレアチニンは、自動分析装置 (JCA-BM12, 関東化学 (株)) にて酵素法で測定した。HbA1c は、自動分析装置 (HLC-723 G8, 東ソー (株)) にて高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC 法) で測定した。

5. 統計

尿中蛋白排泄量を中央値 (最小値-最大値) で表し、それ以外の連続データはすべて平均値 ± 標準偏差で表記した。尿蛋白排泄量は、対数変換後に解析を行い、測定値は幾何学平均値で表した。正規分布および対数正規分布を示す臨床データの多群間の比較は、一元配置分散分析 (ANOVA) で有意差を検定し、続けて Tukey-Kramer 法で多重比較検定を行った。分類データの割合の比較には、 χ^2 独立性の検定を用いた。それぞれの尿蛋白排泄量と臨床データとの関係を、単回帰および重回帰分析を用いて調べた。有意水準は、危険率 5% 未満とした。統計解析は、SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いた。

結 果

1. 患者背景 (表1)

年齢、性別、脂質、BMI、喫煙の頻度は3群間で有意差はなかった。HbA1cは、糖尿病患者で健常者に比べ有意に高いが、DM+NT群とDM+HT群との間に有意差はなかった。外来および自宅平均血圧は、DM+HT群では健常者およびDM+NT群に比べ有意に高いが、健常者とDM+NT群との間に有意な差はなかった。糖尿病の推定罹病期間やインスリン治療、網膜症、高脂血症治療の頻度は、DM+NT群とDM+HT群との間に有意差はなかった。推定Ccrは、DM+NT群およびDM+HT群で健常者に比べ有意な上昇を認めた(それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2. 尿中蛋白排泄量

それぞれの尿蛋白排泄量の3群間(健常者、DM+NT群、DM+HT群)での比較を表2に示す。尿中IgG排泄量は、DM+NT群で健常者に比べ有意な上昇を認め($P < 0.01$)、さらにDM+HT群で、健常者およびDM+NT群に比べ有意な上昇を認めた(それぞれ $P < 0.01$, $P < 0.01$)。尿中NAG活性は、糖尿病患者で健常者に比べ有意に上昇を認めたが、DM+NT群とDM+HT群との間に有意差を認めなかった。尿中アルブミン排泄量および尿中 $\alpha 2$ -マクログロブリン排泄量は、3群間で有意差を認めなかった。

3. 糖尿病患者70名におけるそれぞれの尿蛋白排泄量と臨床データとの相関

正常アルブミン尿の2型糖尿病患者70名について、それぞれの尿蛋白排泄量と臨床データとの相関を単回帰および重回帰分析で調べた(表3)。単回帰分析では、尿中IgG排泄量は外来平均血圧(相関係数 $r = 0.423$, $P < 0.001$)、早朝平均血圧($r = 0.404$, $P < 0.001$)およびHbA1c($r = 0.311$, $P = 0.002$)と、尿中アルブミン排泄量は、HbA1c($r = 0.349$, $P = 0.003$)と、尿中NAG活性はHbA1c($r = 0.338$, $P = 0.004$)と、尿中 $\alpha 2$ -マクログロブ

リン排泄量は性別(女性)($r = 0.396$, $P < 0.001$)とそれぞれ有意な相関を認めた。

糖尿病患者におけるそれぞれの尿蛋白排泄量と外来平均血圧の関係を図1に示す。重回帰分析では、尿中IgG排泄量は、外来平均血圧およびHbA1cとそれぞれ有意な相関を認めた(表3)。尿中アルブミン排泄量と尿中NAG活性は、HbA1cとそれぞれ有意な相関を認めたが、外来平均血圧とは有意な相関はなかった(それぞれ偏相関係数 $B = 0.045$, $P = 0.731$; $B = 0.159$, $P = 0.194$)。また、外来平均血圧の代わりに早朝平均血圧を用いた解析でも、尿中IgG排泄量は早朝平均血圧と有意な相関を認めた($B = 0.440$, $P < 0.001$)が、尿中アルブミン排泄量、尿中NAG活性、尿中 $\alpha 2$ -マクログロブリン排泄量は、早朝平均血圧との相関を認めなかった(それぞれ $B = 0.073$, $P = 0.572$; $B = 0.180$, $P = 0.163$; $B = 0.040$, $P = 0.755$)。

考 察

正常アルブミン尿の2型糖尿病患者において、尿中IgG排泄は血糖の上昇と全身血圧の上昇のある患者ほど増加していた。この成績と、正常アルブミン尿の2型糖尿病患者における55 Å以下のサイズの血漿蛋白質であるIgG、トランスフェリン、セルロプラスミンの尿中排泄増加が腎症(6)の進行を予知するとする報告(6)をあわせて考えると、糖尿病早期から、血糖管理と共に血圧管理が重要であることが示唆された。

正常アルブミン尿の2型糖尿病患者の尿中IgG排泄量は、健常者に比べ有意に上昇していた。その機序に関しては、まず糖尿病ラットの研究では、血糖が高くなると輸入細動脈の相対的拡張が起こり、糸球体内圧上昇や腎血流量の増加が起こることが示されている(13)。次に糸球体濾過膜を通過する血漿蛋白質の選択性について、Deenの学説(14)では、糸球体濾過膜には2種類のporeが存在し、1つは半径30 Å前後で荷電によって蛋白が漏れないようになっているが(restrictive pore)、もうひとつの大きなpore(non-restrictive pore)は、

表1 患者背景. 正常アルブミン尿の糖尿病患者70名, 健常者55名.

	健常者	正常アルブミン尿の2型糖尿病患者	
		DM+NT 群	DM+HT 群
人数	55	35	35
性別 (女/男)	29/26	18/17	12/23
年齢 (歳)	55.2 ± 8.0	56.1 ± 9.4	55.8 ± 8.1
推定罹病期間 (年)	—	9.3 ± 7.1	9.1 ± 5.8
BMI (kg/m ²)	21.9 ± 2.6	22.7 ± 3.3	23.4 ± 2.4
HbA1c (%)	5.1 ± 0.29	7.3 ± 1.0 [†]	7.3 ± 0.78 [†]
外来平均血圧 (mmHg)	88.0 ± 9.5	86.2 ± 6.4	104.0 ± 6.0 ^{†‡}
早朝平均血圧 (mmHg)	88.7 ± 8.4	87.5 ± 5.7	103.5 ± 7.4 ^{†‡}
糖尿病網膜症	—	8 (単純 7, 増殖 1)	8 (単純 3, 増殖 5)
高脂血症治療	—	9 (25.7%)	11 (31.4%)
インスリン治療	—	8 (22.9%)	5 (14.3%)
喫煙	7 (12.7%)	8 (22.9%)	9 (25.7%)
中性脂肪 (mg/dl)	107.5 ± 68.4	100.2 ± 46.4	121.6 ± 65.2
総コレステロール (mg/dl)	213.2 ± 34.6	201.6 ± 36.1	209.4 ± 40.2
LDL コレステロール (mg/dl)	119.3 ± 30.8	114.2 ± 31.0	118.4 ± 31.4
HDL コレステロール (mg/dl)	65.4 ± 15.3	59.2 ± 10.9	58.0 ± 12.1
推定 Ccr (ml/min)	90.2 ± 19.8	102.6 ± 30.2 [*]	107.8 ± 22.3 [†]

連続データは, 平均値 ± 標準偏差で表した. Ccr; クレアチニンクリアランス. *p < 0.05 vs. 健常者, †p < 0.01 vs. 健常者, ‡p < 0.01 vs. DM+NT 群.

表2 健常者, DM + NT群, DM + HT群における早朝第一尿中のIgG, アルブミン, α 2-マクログロブリン排泄量およびNAG活性

	健常者 (n=55)	正常アルブミン尿の2型糖尿病患者	
		DM+NT群 (n=35)	DM+HT群 (n=35)
尿中 IgG (mg/gCre)	2.0 (0.48-6.7)	2.7 (0.61-7.2)*	3.5 (2.2-6.2)**
尿中 Albumin (mg/gCre)	3.9 (0.88-13)	4.5 (1.5-18)	4.8 (1.0-15.6)
尿中 α 2-MG (μ g/gCre)	16 (0.70-163)	22 (1.0-123)	17 (1.0-126)
尿中 NAG (U/gCre)	3.2 (1.3-6.4)	5.3 (2.2-19)*	5.2 (2.0-11)*

データは, 中央値(最小値-最大値)で表した. *p < 0.01 vs. 健常者, †p < 0.01 vs. DM+HT群.

表3 正常アルブミン尿の2型糖尿病患者70名における尿中蛋白排泄量を目的変数とした重回帰分析

目的変数	有意な独立変数	偏相関係数 (B)	P値
尿中 IgG	外来平均血圧	0.510	< 0.001
	HbA1c	0.390	0.002
尿中 Albumin	HbA1c	0.360	0.004
尿中 NAG	HbA1c	0.370	0.003
尿中 α 2-MG	性別(女性)	0.355	0.005

変数は, 年齢, 性別 (女性), BMI, 喫煙, 外来平均血圧, 推定罹病期間, HbA1c, 糖尿病網膜症, LDL コレステロールである.

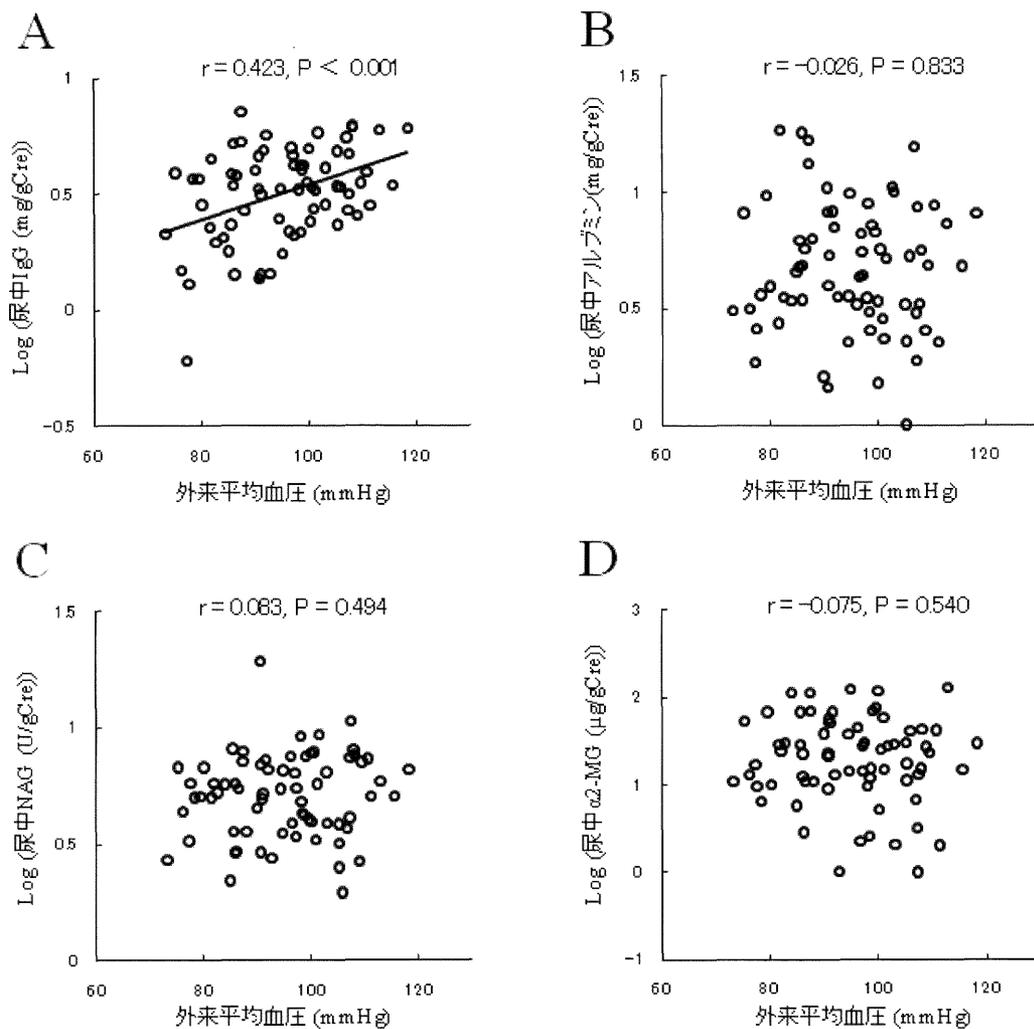


図1 正常アルブミン尿の2型糖尿病患者70名における外来平均血圧と早朝第一尿中のIgG (A), アルブミン (B), NAG (C), α 2-マクログロブリン (D) 排泄量との関係

尿中IgG 排泄量は外来平均血圧との間に有意な相関を認めた。アルブミン, NAG, α 2-マクログロブリンは外来平均血圧との間に相関を認めなかった。

荷電による蛋白喪失を制御できないようになってくる ('the isoporos and shunt pathway model'). これら2つの成績をあわせて考えると, 高血糖により糸球体内圧が上昇した際には, 血漿中のIgG (分子量160kDa, ストークス径55 Å, 等電点7.4)

は, 大きな (pore non-restrictive) から漏出して くる可能性が考えられる. こうした考えは, 健常人では肉や魚など蛋白質摂取 (急性蛋白負荷) をした後には一過性にGFRが上昇するが, この際に尿中のアルブミンや α 2-マクログロブリン排

泄に変化はみられないが、IgGの尿中排泄が増加するとする所見¹⁰⁾¹⁵⁾から妥当なものと思われる。

さらに糖尿病患者の尿中IgG排泄量が、全身血圧の高い症例ほど増加していたことは、全身血圧が直接糸球体内へ伝達されている可能性を示唆するものである。この考えは、糖尿病状態では、全身血圧の変動に対してGFRを一定に保つしくみ(腎臓の自動調節能)¹⁶⁾が障害され、全身血圧依存性に糸球体内圧が変動しているとする報告^{17)–19)}により支持されるように思われる。

尿中アルブミン排泄量は、健常者、DM+NT群、DM+HT群の3群間で有意な差を認めなかった。血漿中のアルブミン(分子量67kDa、ストローク径36Å、等電点4.9)は、そのストローク径から考えて、糸球体内圧が上昇した場合、糸球体濾過膜の大きなporeを通過すると推測されるため、この結果は上記の考えと矛盾するものである。これについてアルブミンとIgGとで尿細管での再吸収の程度に違いがあるかもしれないことが一つの理由として挙げられる。糸球体濾過膜を通過したアルブミンは、そのほとんどが近位尿細管で再吸収されると考えられている²⁰⁾²¹⁾。また尿細管での再吸収は蛋白質のサイズが小さいほど盛んであると考えられている²²⁾。これらのことから糸球体内圧が上昇して濾過膜の通過量が増えた場合、アルブミンは尿細管での再吸収が盛んなため尿中排泄の増加にまで至らないが、一方IgGはストローク径が比較的大きいことからアルブミンと比べ再吸収の程度が弱く、尿中排泄の増加が起こっているかもしれないことが考えられる。

尿中 α 2-マクログロブリン排泄量は、健常者、DM+NT群、DM+HT群の3群間で有意な差を認めなかった。 α 2-マクログロブリンは、分子量770kDa、ストローク径88Å、等電点5.4の血漿中の比較的大きな糖蛋白質であり²³⁾、健常人ではその尿中排泄は微量である。 α 2-マクログロブリン排泄は、2型糖尿病患者のうち、試験紙法尿蛋白陽性患者および尿蛋白陰性患者のうちの一部の患者で上昇していることが報告されている²⁴⁾²⁵⁾。健常人では、 α 2-マクログロブリンの尿中排泄は急性蛋白負荷後の一過性GFR上昇時に

も変化が認められない¹⁰⁾¹⁵⁾ことと、 α 2-マクログロブリンがDeen学説の糸球体濾過膜にあるnon-restrictive poreよりも大きいことを考えると、糸球体内圧が上昇しても、糸球体濾過膜が正常の状態では α 2-マクログロブリンは糸球体ろ過膜を通過することができないこと、一方、non-restrictive poreに障害(サイズバリアの障害)が起こっている場合は α 2-マクログロブリンが糸球体濾過膜を通過することが考えられる。したがって、本研究の糖尿病患者の糸球体濾過膜のサイズバリアは障害されていないことが示唆される。

正常アルブミン尿の2型糖尿病患者において、尿中NAG活性は、健常者に比べ有意な上昇を認めた。NAGは、腎の近位尿細管上皮細胞のライソゾームに豊富に存在する糖質分解酵素であり²⁶⁾、腎臓の尿細管障害により尿中活性が上昇する²⁷⁾と考えられている。尿中NAG活性は、糖尿病患者では、微量アルブミン尿出現以前から増加し²⁸⁾、短期の血糖コントロールの影響を受けHbA1cの動きと平行して変動する²⁹⁾ことが報告されている。本研究では、正常アルブミン尿の時期から尿中NAG活性の上昇を認め、また尿中NAG活性とHbA1cとの間に相関を認めた点で、過去の報告と一致する結果であった。糖尿病早期における尿細管障害の存在が示唆された。また本研究の糖尿病患者では、尿中NAG活性と全身血圧との間に相関はみられなかったが、過去の報告でも同様の結果が多い^{30)–32)}。尿中NAG活性と尿中IgG排泄量とで全身血圧との関係が異なっていたことは、両者の尿中排泄増加にはそれぞれ別のしくみがあることを示唆し、尿中IgG排泄上昇は、尿細管機能ではなく糸球体濾過量の変化を反映していると考えられる。

結 語

1. 正常アルブミン尿の2型糖尿病患者において、尿中IgG排泄量は血糖の上昇と全身血圧の上昇のある患者ほど増加していた。この成績と55Å以下のサイズの血漿蛋白質の尿中増加が腎症の進行を予知するとする報告をあわせて考えると、

糖尿病早期から、血糖管理と共に血圧管理が重要であることが示唆された。

2. 全身の血圧が高い患者が血圧正常の患者より尿中 IgG 排泄量が増加していたことは、全身血圧が糸球体に伝達されたことを示唆し、腎臓の自動調節能の障害が起こっている可能性が考えられた。

謝 辞

ご指導を賜りました相澤義房教授、伊藤正毅特任教授、研究を進めるにあたり多大なる協力を頂いた中川内科医院副院長の中川理先生に心より深謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Narita T, Fujita H, Sasaki H, Hosoba M, Miura T, Yoshioka N, Morii T, Shimotomai T, Koshimura J, Fujita H, Kakei M and Ito S: Parallel increase in urinary excretion rates of immunoglobulin G, ceruloplasmin, transferrin, and orosomucoid in normoalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 27: 1176 - 1181, 2004.
- 2) Narita T, Hosoba M, Kakei M and Ito S: Increased urinary excretions of immunoglobulin G, ceruloplasmin, and transferrin predict development of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 142 - 144, 2006.
- 3) Narita T, Fujita H, Koshimura J, Meguro H, Kitazato H, Shimotomai T, Kagaya E, Suzuki K, Murata M, Usami A and Ito S: Glycemic control reverses increases in urinary excretions of immunoglobulin G and ceruloplasmin in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria. *Horm Metab Res* 33: 370 - 378, 2001.
- 4) Mogensen CE: Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 36: 383 - 388, 1976.
- 5) Parving H-H, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E and Rossing P: Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 49: 1778 - 1782, 1996.
- 6) UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 317: 703 - 713, 1998.
- 7) Hovind P, Eising S, Tarnow L, Laesn N, Rossing K, Binder C, Rossing P and Parving H-H: Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1258 - 1264, 2003.
- 8) Japanese Society of Hypertension: Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertension Res* 29 (Suppl), S7 - S19, 2006.
- 9) American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 28 (Suppl 1): S4 - S36, 2005.
- 10) Narita T, Kitazato H, Koshimura J, Suzuki K, Murata M and Ito S: Effects of protein meals on the urinary excretion of various plasma proteins in healthy subjects. *Nephron* 81: 398 - 405, 1999.
- 11) Houhala IA: Effects of exercise on glomerular passage of macromolecules in patients with diabetic nephropathy and in healthy subjects. *Scand J Clin Invest* 50: 27 - 33, 1990.
- 12) Cockcroft DW and Gault MH: Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 16: 31 - 41, 1976.
- 13) Hostetter TH, Troy JL and Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19: 410 - 415, 1981.
- 14) Deen WM, Bridges CR, Brenner BM and Myers BD: Heteroporous model of glomerular size selectivity: application to normal and nephrotic humans. *Am J Physiol* 249 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 18): F374 - F389, 1985.
- 15) Koshimura J, Narita T, Sasaki H, Hosoba M, Yoshioka N, Shimotomai T, Fujita H, Kakei M and Ito S: Urinary excretion of transferrin and orosomucoid are increased after acute protein loading in healthy subjects. *Nephron Clin Pract* 100: c33-c37, 2005.
- 16) Maddox DA and Brenner BM: Glomerular ultrafiltration. In: Brenner BM (eds) *The Kidney*. 5th

- ed, Vol 2, Saunders, Philadelphia, pp 286 - 333, 1996.
- 17) Parving H-H, Kastrup H, Smidt UM, Anderson AR, Feldt-Rasmussen B and Christiansen JS: Impaired autoregulation of glomerular filtration rate in type 1 (insulin - dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 27: 547 - 552, 1984.
 - 18) Christensen PK, Hansen HP and Parving H - H: Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int* 52: 1369 - 1374, 1997.
 - 19) Hashimoto Y, Idera K, Yoshimura A and Koshikawa S: Autoregulation of renal blood flow in streptozocin - induced diabetic rats. *Diabetes* 38: 1109 - 1113, 1989.
 - 20) Russo LM, Sandoval RM, McKee M, Osicka TM, Collins AB, Brown D, Molitoris BA and Comper WD: The normal kidney filtered nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 71: 504 - 513, 2007.
 - 21) Kaysen GA, Myers BD, Couser WG, Rabkin R and Felts JM: Biology of disease. Mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab Invest* 54: 479 - 498, 1986.
 - 22) Ishibashi F: Glomerular clearance and tubular reabsorption of IgG1 and IgG4 in microalbumin - uric patients with non - insulin - dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Res Clin Prac* 22: 45 - 51, 1993.
 - 23) Hall PK and Roberts RC: Physical and chemical properties of human plasma $\alpha 2$ - macroglobulin. *Biochem J* 171:27 - 38, 1978.
 - 24) Ito S, Yamazaki M, Usami A, Hanyu O, Tani N and Shibata A: Urinary excretion rate and clearance of IgG4 and $\alpha 2$ - macroglobulin in type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res* 27: 303 - 304, 1995.
 - 25) Ito S, Usami A, Yamazaki M and Shibata A: A radioimmunometric assay for urinary $\alpha 2$ - macroglobulin. *Tohoku J Exp Med* 176: 137 - 147, 1995.
 - 26) Suzuki T, Ouchi M, Igari Y and Oba K: Urinary N - acetyl - β - D - glucosaminidase (NAG) in patients with diabetes mellitus. *Nippon Rinsho in Japanese* 66 (Suppl 4): 416 - 422, 2008.
 - 27) Skalova S: The diagnostic role of urinary N - acetyl - β - D - glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica* 48: 75 - 80, 2005.
 - 28) Ulsu S, Efe B and Alatas O: Serum cystatin C and urinary enzymes as screening markers of renal dysfunction in diabetic patients. *J nephrol* 18: 559 - 567, 2005.
 - 29) Oba K, Igari Y, Matsumura N, Watanabe K, Inuzuka Y, Ajiro Y, Okazaki K, Sato S, Suzuki T, Nakano H and Metori S: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of N - acetyl - β - D - glucosaminidase in elderly type 2 diabetes mellitus. *J Nippon Med Sch* 67: 143 - 145, 2000.
 - 30) Sano T, Kawamura T, Matsumae H, Sasaki H, Nakayama M, Hara T, Matsuo S, Hotta N and Sakamoto N: Effect of long-term enalapril treatment on hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 17: 420 - 424, 1994.
 - 31) Hirai M, Nakano H, Oba K and Metori S: Microalbumin and N - acetyl - β - D - glucosaminidase in random spot urine samples as predictors of diabetic nephropathy in the elderly non - insulin dependent diabetic patients. *Nippon Ika Daigaku Zasshi in Japanese* 64: 518 - 525, 1997.
 - 32) Mungan N, Yuksel B, Bakman M, Topaloglu AK and Ozer G: Urinary N - acetyl - β - D - glucosaminidase activity in type 1 diabetes mellitus. *Indian Pediatr* 40: 410 - 414, 2003.

(平成20年12月22日受付)