小児期微小変化型腎疾患に於ける尿中微量アルブミンの意義

第1報　小児特発性ネフローゼ症候群寛解期に於ける尿中微量アルブミンの動態

新潟大学医学部小児科学教室（主任：堺　薫教授）
中　野　　徳

Urinary Albumin Concentration in Healthy School Children and Idiopathic Nephrotic Children in Remission

Tokushi NAKANO

Department of Pediatrics, Niigata University, School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru SAKAI)

Urinary albumin concentration (UAC) of single-void first morning urine (FMU) were measured by radioimmunoassay in 97 healthy school children and 25 children aged 6 to 18 years with steroid responsive idiopathic nephrotic syndrome (INS) in remission to determine a normal value of UAC in school children and to study whether UAC would predict the relapse of INS. Both $< 20\,\mu g/ml$ and $< 20\,mg/g \cdot Cr$ were determined as normal UAC values in healthy school children. No nephrotic patient in remission showed UAC more than 20 mg/g·Cr until 3 days before the relapse.

In conclusion, UAC of FMU cannot be a predicter of the relapse in INS, but steroid responsive idiopathic nephrotic syndrome (minimal change disease) should be suspected mostly when UAC shows less than 20 mg/g·Cr in remission in patients suffered from nephrotic syndrome.

Key words: Microalbuminuria, Urinary albumin concentration, Idiopathic nephrotic syndrome, Remission, Steroid responsive nephrotic syndrome, Child
微量アルブミン尿，特発性ネフローゼ症候群，寛解期，小児

Reprint requests to: Tokushi NAKANO,
Division of Pediatrics, Niigata Prefectural Shibata Hospital, Shibatashi Ootechou 4-5-48, Niigata, JAPAN.

別刷請求先：〒957
新潟県新発田市大手町4丁目5番48号
県立新発田病院小児科
中野　徳

1. 緒　　言

特発性ネフローゼ症候群（以下ネ症と省略）は糸球体基底膜の透過性昂進による高度のアルブミン尿を主徴とする主として小児期に多く経験する疾患である[1]．本症の発症後の経過は様々で，再発時期や再発頻度は予測し難いため，治療法の選択にあたり多くの小児科医が難渋しているのが現状である．

一方，特発性ネフローゼ症候群と同様に比較的強いアルブミン尿を呈する糖尿病性腎症では尿中微量アルブミンの検討をもとに尿蛋白が Albustix（R）陰性の時点でも既に不可逆性の初期腎症の存在することが指摘され[2]，尿中微量アルブミンの排泄動態による糖尿病性腎症の予知が可能になろうとしている[3]．

筆者は小児糖尿病における尿中 N-acetyl-β-D-glucosaminidase，β_2-microglobulin，微量アルブミンを検討し，早期の糖尿病で潜在性尿細管障害が存在すること，小児糖尿病の腎障害のスクリーニングにはケトン体陰性の早朝第一尿（以後早期尿と省略）が妥当であることなどを述べてきた[4][5]．

ネ症寛解期の尿中微量アルブミンについての報告は未だ見られないが，微量アルブミンにより再発の予知や頻回再発例と非再発例などの病型鑑別が可能であれば本症の病態を知る上で重要な意味を持つものと思われる．筆者は小児の尿中微量アルブミンの検索は採尿法が簡便で体位，運動の影響を受けにくい早朝尿での検討が適していることを述べてきた[4]．しかし小児早朝尿の微量アルブミン濃度についての報告は少ないため，1．健常学童における早朝尿微量アルブミン濃度とその基準値を設定し，2．特発性ネフローゼ症候群寛解期の尿中微量アルブミン動態を検索しようとして，以下の検討を行った．

2. 対　　象

(1) 健常学童例

過去に腎尿路疾患の既往のない6歳から11歳の健常学童男子58名，女子39名の計97名を対象とした．年令分布は6歳12例，7歳19例，8歳13例，9歳14例，10歳21例，11歳18例である．これら学童の早朝尿を採取し，尿定性試験紙（Multistix（R），AMES-三共社製）で異常所見がない事を確認した上で測定まで−20℃で凍結保存した．尚，Multistix（R）の尿蛋白検出試験紙部分は Albustix（R）と同一である．

(2) 特発性ネフローゼ症候群症例

新潟大学小児科で経過観察中で ISKDC による小児特発性ネフローゼ症候群診断基準[6]を満たした患児のうち，研究期間中に Multistix（R）で異常所見のない寛解期ネ症男子19名，女子6名の計25名を対象とした．対象は6歳6カ月〜18歳6カ月に分布し，平均年令は11歳10カ月±4歳4カ月（平均値±標準偏差），平均罹病期間は5年7カ月±4年3カ月であった．いずれもプレドニゾロン 40〜60 mg/day/m²（体表面積）の投与後2週間未満に尿蛋白が消失したステロイド感受性ネ症で，いずれも微小変化型ネフローゼ症候群と推定された．対象のうち，第一回目の採尿以前6カ月間に2回以上の再発を認めた者を頻回再発例，6カ月間に再発が1回しか認められなかった者を再発例，6カ月以内に再発のなかった例を寛解例として比較検討した．再発は Multistix（R）を用いた早朝尿蛋白定性で少なくとも3日間1（＋）以上の蛋白尿を認めた場合とし，その3日目を再発の第1日目とした．寛解は同様に尿蛋白（−）が3日以上続いた場合とし，その初日を寛解の第1日目とした．頻回再発例は25例中14例で平均年令は10歳2カ月±2歳9カ月，再発例は2例で平均年令は17歳2カ月，完全寛解例は9例で平均年令は11歳10カ月±4歳3カ月であった．また，尿検体は初発あるいは再発によりプレドニゾロンが開始されて2週間以上経過した時点の早朝尿を1〜4回採取し，Multistix（R）で異常所見のないことを確認した上で，測定まで−20℃で凍結保存した．

3. 方　　法

(1) 尿中微量アルブミン濃度の測定

^{125}I-標識アルブミンと尿中アルブミンを競合させ，抗ヒトアルブミン一次抗体とこの一次抗体に対する immunoadsorbent 二次抗体を反応させて遠心沈澱し，上清の放射活性を測定する RIA 2抗体法の Pharmacia 社製 Albumin RIA（R）を用いて測定した．測定感度は 0.8〜80 μg/ml で，放射活性の測定には，Aloka 社製オートウエルガンマシステム ARC500（R）を用いた．

(2) 尿中クレアチニン濃度の測定

Jaffé 法による比色定量法を用いて測定した．

(3) 統計学的検討

測定成績は Student t test を用いて比較検討し，危険率＜0.05 を有意とした．健常学童の微量アルブミン濃度は，学童における基準範囲，年令差，男女差について検討し，ネ症では健常小児との差異，頻回再発例と非頻回再発例との差異，再発後および再発前の動態について検討した．また健常学童の微量アルブミン濃度は素濃度（μg/ml）およびクレアチニン比（mg/g・Cr）の両

者で，ネ症はクレアチニン比で検討した．

4．成　　績

(1) 健常学童の微量アルブミン濃度

(a) 微量アルブミン濃度（図 1）

各年令の平均値は

6歳 3.33±2.65 μg/ml

7歳 4.86±3.37 μg/ml

8歳 5.54±2.65 μg/ml

9歳 5.73±5.10 μg/ml

10歳 6.37±6.95 μg/ml

11歳 8.17±7.25 μg/ml

であり，年令が長ずるほど，微量アルブミン濃度の上昇する傾向が見られたが，各年令間で比較すると，6歳と8歳および6歳と11歳との間に $p<0.05$ で有意差を認めるのみであった．また，97例全体の平均は

5.83±5.36 μg/ml

男児 4.97±4.44 μg/ml

女児 7.15±6.34 μg/ml

で，$p<0.05$ で女児が有意に高かった．

(b) 微量アルブミン：クレアチニン比（図 2）

各年令の平均は

6歳 4.25±3.84 mg/g・Cr

7歳 6.44±5.04 mg/g・Cr

8歳 7.14±3.71 mg/g・Cr

9歳 7.01±4.11 mg/g・Cr

10歳 6.72±5.26 mg/g・Cr

11歳 7.32±6.23 mg/g・Cr

であり，濃度に比して年令差は小さくなり，年令間の有意差は見られなかった．97例全体の平均は

6.57±4.90 mg/g・Cr

男児 5.58±3.85 mg/g・Cr

女児 8.04±5.88 mg/g・Cr

で濃度と同様に女児に高く，$p<0.02$ で有意差を認めた．

以上をまとめると，健常学童の早朝尿微量アルブミン濃度は年令が長ずるほど増加する傾向を認めたが，クレアチニン比による補正で，年令差の影響を除き得た．男児に比して女児に高い傾向を認め，濃度およびクレアチニン比で有意差が得られた．また，Mean＋2 S.D. 以下を基準値と設定すると，濃度では 16.55 μg/ml 以下，クレアチニン比では 16.37 mg/g・Cr 以下が基準値となった．しかし，女児だけに限った場合はそれぞれ 19.83 μg/ml 以下と 19.80 mg/g・Cr 以下となり，健常学童の基準値として 20 μg/ml および 20 mg/g・Cr 以下とするのが妥当であると考えられ，これは Rowe らの5歳から17歳の早朝尿で 0.26～2.10 mg/mmol・Cr (2.30～18.59 mg/g・Cr) とする報告[7]，Kodama らの6歳から11歳の早朝尿で 0～18 μg/ml とする報告[8]，Cowell らの3歳から15歳の早朝尿で 20 μg/ml 以下とする報告[9]と良く一致した．

年令が異なる対象の比較には，クレアチニン比が適当であると考えられたため，以下のネ症の検討はクレアチニン比を用いることとした．

(2) ネ症寛解期の微量アルブミン（mg/g・Cr）

(a) 寛解例，再発例および頻回再発例の比較（図 4）

研究期間中に2回以上採尿し得たものはその平均値を用いた．

各群の平均値は，

寛解群 10.90±8.33 mg/g・Cr

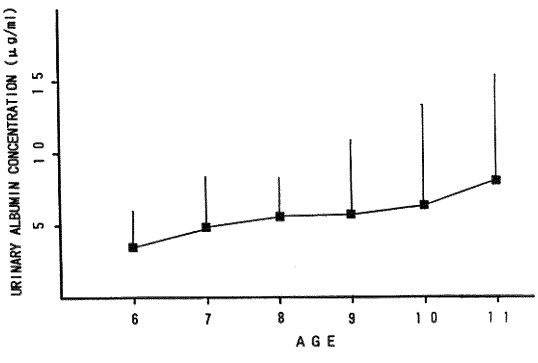

図 1　健常学童の年令別微量アルブミン濃度

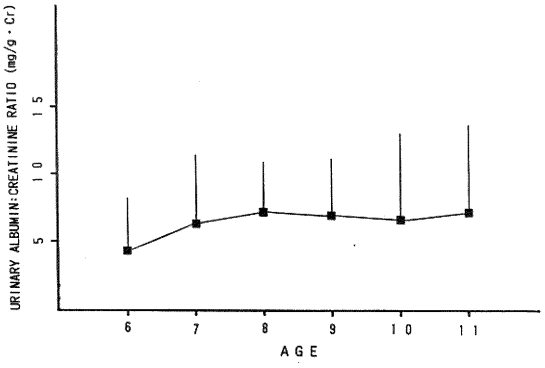

図 2　健常学童の年令別微量アルブミン：クレアチニン比

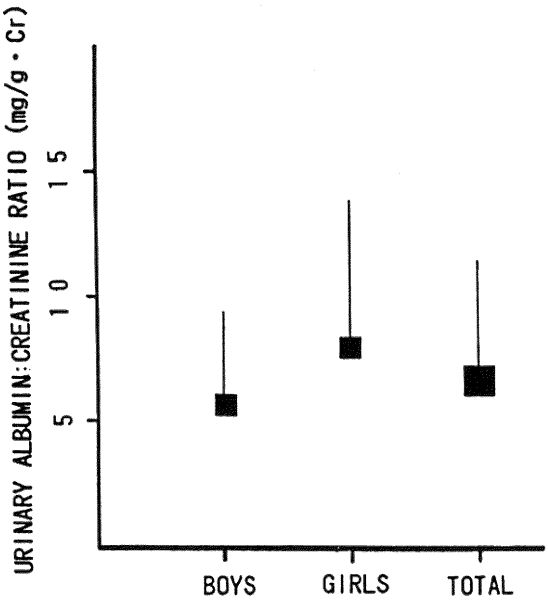

図 3　健常学童の男女別微量アルブミン：クレアチニン比

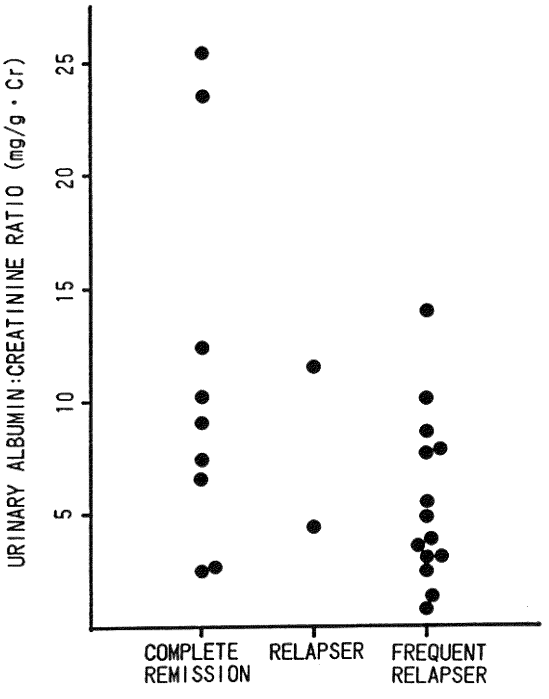

図 4　特発性ネフローゼ症候群寛解期の微量アルブミン：クレアチニン比

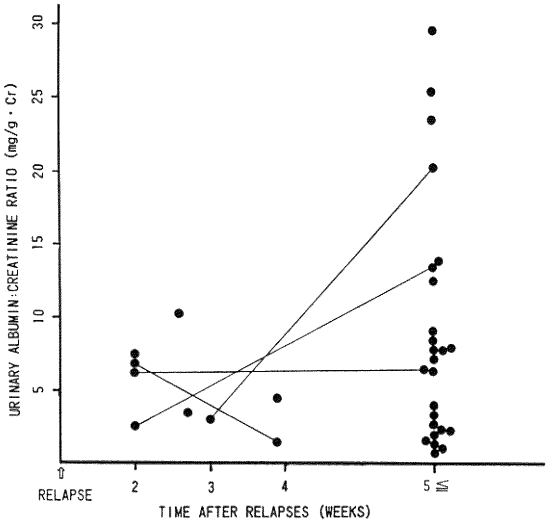

図 5　特発性ネフローゼ症候群再発後の微量アルブミン：クレアチニン比

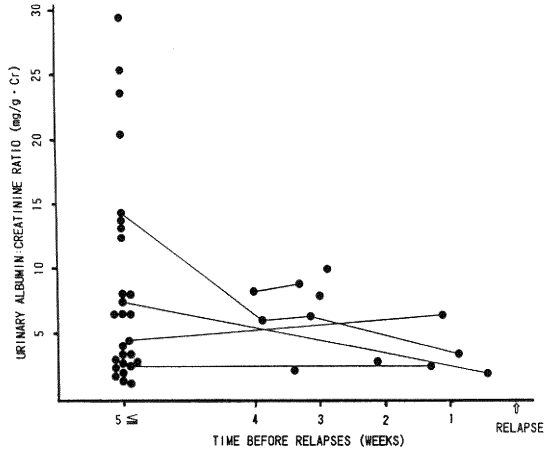

図 6　特発性ネフローゼ症候群再発前の微量アルブミン：クレアチニン比

再発群 7.90±5.23 mg/g・Cr

頻回再発群 5.41±3.74 mg/g・Cr

であった．頻回再発群に比し完全寛解群でむしろ高い傾向が見られ，$p<0.05$ の有意差を認めたが，長期寛解群で 20 mg/g・Cr を超えた2例はいずれも過去2年以上再発のない例であった．

(b)　再発後の微量アルブミンの推移（図 5）

再発後の微量アルブミンの動態を2～4週とそれ以後

に別けて検討した．再発後2～4週に採尿し得た8例全例で，20 mg/g・Cr 以下を示した．これら8例は再発確認後速やかにプレドニゾロン 40～60 mg/m²/day の投与を開始されており，治療開始後2週以内にネ症の尿中アルブミンは微量アルブミンレベルにおいても完全に正常範囲内にまで減少することが分かった．経時的に採尿し得た4例（実践で結んだ例）では再発後2週以後での微量アルブミンの動態に一定の傾向は見られなかった．再発後5週以後で採尿し得た25検体のうち 20 mg/g・Cr 以上を示したものが4検体認められたが，いずれも長期寛解例であった．

(c)　再発前の微量アルブミンの推移（図 6）

再発前4週以内とそれ以前に分けて検討した．再発前4週以内（最短は再発前3日）に採尿し得た9例は全例正常値を示した．経時的に採尿し得た5例（実線で結んだ例）では再発前4週以内での微量アルブミンの動態に一定の傾向は再発後と同様に見られなかった．再発前5週以前で採尿し得た27検体のうち 20 mg/g・Cr 以上を示したものが4検体認められたが，いずれも長期寛解例であった．

以上より，ネ症寛解期の微量アルブミンは長期寛解例，寛解例，頻回再発例のいずれもほぼ基準値以下であり，微量アルブミンによってはこれらを鑑別し得ないこと，プレドニゾロン投与開始後2週以内にネ症の尿中アルブミンは微量アルブミンレベルに於いても基準値以下に低下することが判明した．また，再発直前においても微量アルブミンは基準値以下であり，微量アルブミンは再発予知の指標になり得ないと判断された．

5．考　　察

Keen らが Albustix（R）陰性尿中の微量なアルブミン（微量アルブミンと同義）の測定法を1963年に報告して以来[10]，糖尿病の尿中微量アルブミンの動態に関する研究は枚挙に暇がない．その中で微量アルブミンの評価を決定づけたのは Viberti らと Mogensen らの業績であろう．Viberti らは終夜尿アルブミン分泌率が 30 μg/min 以上の成人インスリン依存性糖尿病患者の8例中7例が14年後に顕性糖尿病性腎症を発症したが，これに対し 30 μg/min 未満を示した55例中2例しか腎症がみられなかったことを[11]，また，Mogensen らはインスリン非依存性糖尿病においても早朝尿アルブミン濃度が 30～140 μg/ml の76例中17例で9年後に顕性蛋白尿を示したのに対し，30 μg/ml 未満の 121 例中7例しか顕性蛋白尿を示さなかったことを報告した[12]．彼らの prospective study は糖尿病における不顕性腎症の存在を明らかにしたばかりでなく，不顕性腎症の中に，血糖コントロールの改善によって軽快する可逆性のものと不可逆的に顕性腎症に進展するものが混在することを明らかにして[13][14]，腎症の発症機序解明に大きな進歩をもたらすことになった．

しかし，糖尿病以外の疾患における微量アルブミンの報告は乏しく，成人の高血圧や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患のリスクファクターとして有用とするもの[15][16]，subclinical lupus nephritis の指標として有用とするもの[17]，妊娠中毒症の予知に有用とするもの[18]などがあるに過ぎず，とりわけネ症における微量アルブミンについての報告は見られない．Albustix（R）強陽性の大量の蛋白尿あるいはアルブミン尿が検出されて初めて発症が確認されるネ症を含めた多くの腎疾患を微量アルブミンの研究対象とし難かったことがその理由の一つと思われる．

筆者は小児ネ症の微量アルブミンの動態を検討するのに先立ち，健常児の微量アルブミンの基準値を検討した．成人の基準値については既に多くの報告がある．Hutchinson らは，活動時間帯の定時採尿により算出される albumin excretion rate（以下 AER と省略）は姿勢，運動，血圧，食餌性蛋白，体液バランスに影響されやすいことから，AER を用いた糖尿病性腎症の評価は夜間尿か早朝尿が望ましいとして，早朝尿で 26.5 mg/g・Cr あるいは 17 μg/ml，夜間 AER で 30 μg/min 以上を病的としている[19]．一方，小児の基準値に関する論文は成人に比して少ない．Cowell ら2～19歳の健常児の検討から24時間アルブミン分泌率と早朝第一尿アルブミン濃度は良く相関し，前者で 20 mg/day 以上，後者で 20 μg/ml 以上を病的とし，アルブミン：クレアチニン比の有用性を認めていない[9]．Kodama らは6～11歳の健常児の早朝第一尿で 0～18 μg/ml（15.64 mg/g・Cr 以下）を95%信頼限界としている[8]．また，Davies らは4歳～16歳の健常児について検討し，アルブミン：クレアチニン比は昼間尿＞24時間尿＞夜間尿，女児＞男児の順に有意に高値であったとしている．また24時間アルブミン分泌率は，年令が長ずるほどに上昇する傾向を認めたが，アルブミン：クレアチニン比では年令差は消失したと述べている[20]．筆者の今回の6～11歳の健常児の成績は諸家の報告とほぼ一致しており[21]，年令差，男女差を考慮すると早朝尿アルブミン：クレアチニン比の 20 mg/g・Cr 以下を基準値と設定することは妥当と思われた．

尿中微量アルブミン増加の原因については早期糖尿病における微量アルブミン尿（microalbuminuria）などをモデルとして，糸球体基底膜透過性昂進を主因とするもの[22)23)24)]，尿細管再吸収能低下を主因とするもの[25)26)27)28)]，糸球体内圧昂進などの腎内血行動態の変化を主因とするもの[29)30)]などの報告が見られる．従って，微量アルブミンレベルで尿中アルブミンの上昇が見られなければ，少なくとも尿細管再吸収能低下および糸球体基底膜透過性昂進の両者とも存在しないと言い得る．

今回の成績ではネ症寛解期の尿中微量アルブミンは殆どが 20 mg/g・Cr 以下を呈し，長期寛解例，再発例，頻回再発例の病型間の比較では臨床的に有意な差は認められず，尿中微量アルブミンによる病型の鑑別はできなかった．このことは，ネ症では一度寛解すればその前後の経過に拘わりなく糸球体基底膜透過性，尿細管再吸収能のいずれにも障害を残さないことを示唆する．また再発後2週～4週および再発前4週～3日の微量アルブミンも全く上昇していなかった．これはステロイド投与によって腎のアルブミン透過性昂進は2週間以内に跡形もなく消失することと，再発の直前までアルブミン透過性に全く変化がないことを示すものと思われた．つまり，ネ症においては大量のアルブミン尿が出現するにも拘わらず発症前後のアルブミンの renal handling は障害されず，アルブミン尿の出現様式は微量アルブミンレベルでも all or nothing であることを示すものではないだろうか．恐らく，血管炎を主軸とする腎組織変化を持った腎疾患では仮に治療により症状と組織像が寛解したとしても，このような微量アルブミンの動態は示さないものと思われる．逆に寛解期の微量アルブミンが正常なら focal (segmental) glomerulosclerosis などの不可逆性組織像を持ったネフローゼ症候群は除外し得ると考えられた．

教室の堺らは，微小変化型ネフローゼを糸球体炎と言うよりはリンパ球の疾患とする立場から本症の病態を検討し，ネフローゼ患児血漿中にリンパ球芽球化反応を抑制する因子の存在を明らかにし，この抑制因子の定量による再発予知の可能性を示唆している[31)32)]．筆者の今回の成績では，寛解期に於ける微量アルブミンからは再発予知は不可能であり，また寛解期の尿中微量蛋白によるネ症の病態解析は難しい様に思われた．ネ症の病態解明には糸球体自体の変化を検討する以前に，堺らの述べたごとく，糸球体基底膜の透過性に変化を起こす全身性の要因あるいはリンパ球障害にアプローチする必要があろう．

6. ま　と　め

尿蛋白陰性の6～11歳の健常学童97名および小児特発性ネフローゼ症候群寛解期25名の早朝第一尿中微量アルブミンを測定して，次の結果を得た．

(1)　健常児より求めた基準値はアルブミン濃度で 20 μg/ml 以下，クレアチニン比で 20 mg/g・Cr 以下であった．

(2)　特発性ネフローゼ症候群で 20 mg/g・Cr を超えたものは再発前後4週以内には認められず，寛解期微量アルブミンにより頻回再発例，長期寛解例などの病型の鑑別および再発予知はできなかった．しかし，腎組織変化の明らかなネフローゼ症候群との鑑別には応用し得る可能性が考えられた．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました恩師堺　薫教授に深謝致します．また本研究に際し，御助言，御指導を頂いた浅見直助教授，林三樹夫助手に感謝致します．

参　考　文　献

1) **Vernier, R.L.**: Primary (ldiopathic) Nephrotic Syndrome. Pediatric nephrology 2nd edition, ed. by Holliday, M.A. Barratt, T.M. and Vernier, R.L. Williams and Wilkins, Baltimore: p. 625, 1987.

2) **Urizer, R.E., Cerda, J., Godley, K., Haenel, C. and Curtis, G.**: The early diagnosis of glomerulopathy through the detection of subclinical proteinuria: Microalbuminuria. N.Y. State J. Med., 88: 423, 1988.

3) **Viberti, G. and Keen, H.**: The patterns of proteinuria in diabetes mellitus, relevance to pahtogenesis and prevention of diabetic nephropathy. Diabetes, **33**: 686, 1984.

4) **中野　徳，浅見　直，堺　　薫，伊藤末志**: 小児糖尿病における尿中 NAG，β_2-microglobulin および微量アルブミンの動態．日児誌，**90**: 2716, 1986.

5) **中野　徳，浅見　直，堺　　薫，渡辺　渡，石川憲夫，仁田原義之，岡田宏一**: 小児ケトーシスにおける潜在性尿細管障害の検討．日児誌，**93**: 329, 1989.

6) **堺　　薫**: 特発性ネフローゼ症候群．小児内科，**14**: 759, 1982.

7) **Rowe, D.J.F., Bagga, H. and Betts, P.B.**: Normal variations in rate of albumin to creatinine ratios in overnight and daytime urine collections in non-diabetic children. Br. Med. J., **291**: 693, 1985.

8) **Kodama, K., Tomioka, M., Otani, T., Shimizu, S., Uchigata, Y. and Hirata, Y.**: The range of albumin concentration in the single-void first morning urine of 1090 healthy young children. Diab. Res. Clin. Pract., **9**: 55, 1990.

9) **Cowell, C.T., Rogers, S. and Silink, M.**: First morning urinary albumin concentration is a good predicter of 24-hour urinary albumin excretion in children with type 1 (insulin dependent) diabetes. Diabetologia, **29**: 97, 1986.

10) **Keen, H. and Chlouverakis, C.**: An immunoassey method for urinary albumin at low concentrations. Lancet, **2**: 913, 1963.

11) **Viverti, G.C., Hill, R.D., Jarrett, R.J., Argyropoulos, A., Mahmud, U. and Keen, H.**: Microalbuminuria as a predicter of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet, **1**: 1430, 1982.

12) **Mogensen, C.E.**: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N. Engl. J. Med., **310**: 356, 1984.

13) **Mogensen, C.E. and Christensen, C.K.**: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. N. Engl. J. Med., **311**: 89, 1984.

14) **Viberti, G.C., Wiseman, M. and Redmond, S.**: Microalbuminuria: its history and potential for prevention of clinical nephropathy in diabetes mellitus. Diabetic Nephropahty, **3**: 79, 1984.

15) **Haffner, S.M., Stern, M.P., Gruber, K.K., Hazuda, H.P., Mitchell, B.D. and Patterson, J.K.**: Microalbuminuria: potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects ?. Arteriosclerosis, **10**: 727, 1990.

16) **Ishibashi, F., Ishida, K. and Takashina, S.**: Microalbuminuria in subjects with no history of diabetes mellitus and hypertention: the relationship with hyperglycemia and high blood pressure at non-diagnostic level. Hiroshima J. Med. Sci., **39**: 57, 1990.

17) **Terai, C., Nojima, Y., Takano, K., Yamada, A. and Takaku, F.**: Determination of albumin excretion by radioimmunoassay in patients with subclinical lupus nephritis. Clin. Nephrol., **27**: 79, 1987.

18) **伊藤昌春，岡村　均**：妊娠中毒症発症の予知．産婦人科治療，**60**: 613, 1990.

19) **Hutchinson, A.S. and Paterson, K.R.**: Collecting urine for microalbumin assay. Diabetic. Med., **5**: 527, 1988.

20) **Davies, A.G., Postlethwaite, R.J., Price, D.A., Burn, J.L., Houlton, C.A. and Fielding, B.A.**: Urinary albumin excretion in school childlen. Arch. Dis. Childh., **59**: 625, 1984.

21) **Dahlquist, G. and Rudberg, S.**: The prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adlescents and its relation to puberty. Acta Pediatr. Scand., **76**: 795, 1987.

22) **Feld-Rasmussen, B.**: Increased transcapillary escape rate of albumin in type 1 (insulin dependent) diabetic patients with microalbuminuria. Diabetologia, **29**: 282, 1986.

23) **Mogensen, C.E., Solling, K. and Vittinghus, E.**: Studies on mechanisms of proteinuria using amino-acid-induced inhibition of tubular reabsorption in normal and diabetic man. Contr. Nephrol., **26**: 50, 1981.

24) **Viberti, G.C., Jarrett, R.J., McCartney, M. and Keen, H.**: Increased glomerular permeability to albumin increased by exercise in diabetic subjects. Diabetologia, **14**: 293, 1978.

25) **Kowlure, A., Kowlure, R., Bitensky, M.W., Corwin, E.J., Solomon, S.S. and Johnson, J.D.**: Suggestive mechanism for the selective excretion of glucosilated albumin. J. Exp. Med., **166**: 1259, 1987.

26) **Gibb, D.M., Tomlinson, P.A., Dalton, N.R., Turner, C., Shah, V. and Barratt, T.M.**: Renal tubular proteinuria and microalbuminuria in diabetic patients. Arch. Dis. Childh., **64**: 129, 1989.

27) **Walton, C., Bodansky, H.J., Wales, J.K., Forbes, M.A. and Cooper, E.H.**: Tubular

dysfunction and microalbuminuria in insulin dependent diabetes. Arch. Dis. Childh., **63**: 244, 1988.

28) **Abrass, C.K.**: Diabetic proteinuria: glomurular or tubular in origine? Am. J. Nephrol., **4**: 337, 1984.

29) **Cook, J., Daneman, D., Spino, M., Sochett, E., Perlman, K. and Balfe, W.**: Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy to decrease microalbuminuria in normotensive childen with insulin dependent diabetes mellitus. J. Pediatr., **117**: 39, 1990.

30) **Kurkus, J. and Thysell, H.**: Reduction of albuminuria after angiotensin converting enzyme inhibitor in various renal disorders. Scand. J. Urol. Nephrol., **24**: 63, 1990.

31) **堺　薫, 郡司哲己, 押阪裕之**: 小児ネフローゼにおける血中免疫抑制因子の分離・精製. 昭和58年度科学研究費補助金一般研究（B）研究成果報告書（研究課題番号57480244), p. 1～16, 昭和58年3月.

32) **堺　薫**: ネフローゼにおける免疫学的考察. 日児誌, **93**: 443, 1989.

（平成3年12月2日受付）