

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2報 小児インスリン依存性糖尿病に於ける尿中微量
アルブミンと尿細管性蛋白の相関

新潟大学医学部小児科学教室（主任：塚 薫教授）
中 野 徳

Correlation Between Albumin Concentration, N-acetyl- β -D-glucosamidase and β_2 -microglobulin in Urine in Insulin-Dependent Diabetic Children Without Persistent Microalbuminuria

Tokushi NAKANO

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

First morning urine (FMU), out-patient urine (OPU) and 24-hours urine (24HU) were collected in thirty-two insulin dependent diabetic children without persistent microalbuminuria aged 5 to 18 years, and urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and urinary albumin concentration (UAC) were measured and studied the associations between NAG, β_2 -MG, UAC, urine glucose concentration (UG), age, diabetic duration and hemoglobin-A_{1c}.

NAG were elevated in 6 patients (21%) in FMU, 4 patients (13%) in OPU. β_2 -MG were elevated in 1 patient (3%) in FMU, 3 patients (9%) in OPU. UAC were elevated over 20 μ g/ml in 6 patients (21%) in FMU, 6 patients (19%) in OPU.

Significantly positive correlations were observed between NAG and UAC in FMU, OPU and 24HU, between NAG and UG in 24HU, and between UAC/creatinine ratio in FMU and hemoglobin A_{1c}.

These data suggest that subclinical renal tubular injury could occur frequently and

Reprint requests to: Tokushi NAKANO,
Division of Pediatrics, Niigata Prefectural
Shibata Hospital, Shibata 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

could disturb the reabsorption of UAC in diabetic children without overt nephropathy, and also suggest that urine glucose could play a major role in the injury.

Key words: N-acetyl- β -D-glucosaminidase, β_2 -microglobulin, Microalbuminuria, Urinary albumin concentration, Insulin dependent diabetes mellitus, Child NAG, β_2 -マイクログロブリン, 微量アルブミン尿, インスリン依存性糖尿病, 小児

1. 緒 言

糖尿病性腎症は網膜症, 神経症と並んで糖尿病における最も重要な合併症の一つであるが, 最近になるまで本症の予防および予知は困難であった。しかし, 1963年, Keen ら¹⁾が Albutix (R) 陰性尿中の微量なアルブミン (微量アルブミン) の定量法を報告したことが端緒となり, Mogensen ら²⁾, Viberti ら³⁾はインスリン依存性糖尿病発病早期に尿中微量アルブミン排泄昂進 (Microalbuminuria) を伴う不顕性腎症の存在する事実を示し, 以来, 潜在性初期腎障害についての報告が注目されている。

一方, Kimmelstiel および Wilson の報告⁴⁾以来, 糖尿病性腎症は組織学的変化の顕著な糸球体病変について専ら検討され, 最近も糸球体の hyperfiltration がその病態を示す早期の変化として指摘されている。

従って, 初期病変としての尿細管障害についての報告が比較的少なく, 尿中微量アルブミン排泄昂進も糸球体病変に由来するとの報告が多かった⁵⁾⁶⁾。

筆者は発病早期の小児糖尿病で尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (以下 NAG と省略) の高値例が約20%も存在し, 初期腎病変としての尿細管障害の重要性に注目して来たが⁷⁾, 今回, 小児糖尿病における尿中 NAG, 尿中 β_2 -microglobulin (以下 β_2 -MG と省略) および尿中微量アルブミン (以下 Urinary Albumin Concentration から UAC と省略) の動態とそれらの関連性, それらの動態に影響する因子について検討して, 若干の知見を得たので報告する。

2. 対 象

1985年11月から1986年8月の約8カ月間に新潟大学医学部附属病院小児科および関連病院小児科を受診したインスリン依存性糖尿病 (以下 IDDM と省略) 患児のうち腎疾患の既往がなく, 採尿時に一般検尿所見 (試験紙法による蛋白定性, 潜血反応, ビリルビン定性, ウロビリノーゲン定性, ケトン体定性および沈査鏡検) で異常の認められない32例を研究対象とした。

性別は男児12名, 女児20名, 年齢は5歳7カ月から18歳8カ月に分布し, 平均年齢は11歳9カ月 \pm 4歳4カ月 (平均値 \pm 標準偏差), 罹病期間は1カ月から11年6カ月に分布し, 平均罹病期間は3年7カ月 \pm 3年0カ月であった。

外来通院に伴う運動負荷と体位変化の影響を検討する目的で対象の早朝第一尿 (以下早朝尿と省略) と外来尿 (午前10時から11時に採取) を採取し, 直ちに -20°C で凍結保存した。

また対象のうち, 1986年8月の新潟大学医学部小児科主催小児糖尿病サマーキャンプに参加した患児10名 (男児3名, 女児7名, 平均年齢11歳3カ月 \pm 2歳10カ月) については24時間尿について, その成分の分析, 検討を行った。

以上の対象より得られた早朝尿29検体, 外来尿32検体, 24時間尿10検体について以下の方法で各種尿中物質を定量した。

3. 方 法

(1) 尿中微量アルブミン (urinary albumin concentration, UAC と省略) の測定

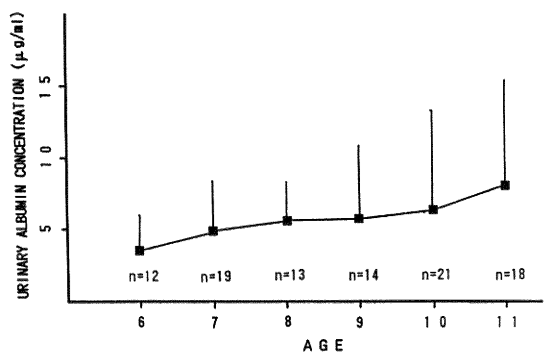


図1 健常学童早朝第一尿の微量アルブミン濃度
健常学童97名全体の早朝第一尿アルブミン濃度は $5.83 \pm 5.36 \mu\text{g/ml}$ (平均値 \pm 標準偏差) であった。

^{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 immunoabsorbent 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 $0.8\sim 80\ \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

早朝第一尿 UAC の健常小児値は児玉、富岡らによる小学生 $21\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、中学生 $36\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、高校生 $40\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下とする多数例の報告があるが⁸⁾⁹⁾、図1に示した筆者の成績¹⁰⁾、Cowell ら¹¹⁾、Watts ら¹²⁾の成績より $20\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を基準値として検討した。

尚、微量アルブミンとは単に Albustix (R) 感度以下の尿中低濃度アルブミンを意味し、血清アルブミンと同一の蛋白で、血清由来のものと考えられる。

(2) 尿中 NAG の測定

4-methyl-umbelliferyl-N-acetyl- β -D-glucosaminide を基質とする蛍光法を用いた。既に教室の浅見が報告したごとく、 $60\ \text{u}/\text{ml}$ 以下を正常範囲とした¹³⁾。

(3) 尿中 β_2 -MG の測定

Enzyme-immuno-assay 法による Pharmacia 社製 Phadezyme β_2 -microtest (R) を用いた。柴田らに基き、 $320\ \mu\text{g}/\text{l}$ 以下を正常範囲とした¹⁴⁾。

(4) 尿中クレアチニンおよび尿糖の測定

クレアチニンは Jaffé 法、尿糖は酵素法によるグルコースネオシノテスト (R) (大塚アッセイ社製) を用いた。

(5) 尿中 NAG, 尿中 β_2 -MG, UAC に影響する諸因子

年齢、罹病期間、Hemoglobin A_{1c} (以下 HbA_{1c} と省略) と各尿中蛋白の動態との関連性を検討した。

尚、各測定値間の相関係数の意義の検定には、Student t test を用い、危険率 < 0.05 を有意と判定した。

4. 成 績

(1) 早朝尿と外来尿における UAC の動態

IDDM 患児の UAC は早朝尿で $0.8\sim 41.0\ \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、平均値 $12.1\pm 11.3\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 、外来尿で $1.2\sim 72.0\ \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、平均値 $12.7\pm 18.2\ \mu\text{g}/\text{ml}$ で両者の平均値に有意差はなかったが、外来尿で顕著な高値を呈す例が3例見られた。UAC の評価に際して外来通院に伴う運動性あるいは体位性蛋白尿の影響も考慮する必要がある。

$20\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示したものは、早朝尿で6例 (20.7%)、外来尿で6例 (18.8%) とほぼ同率であった (図2)。しかし早朝尿と外来尿の両者で基準値を超えた例は

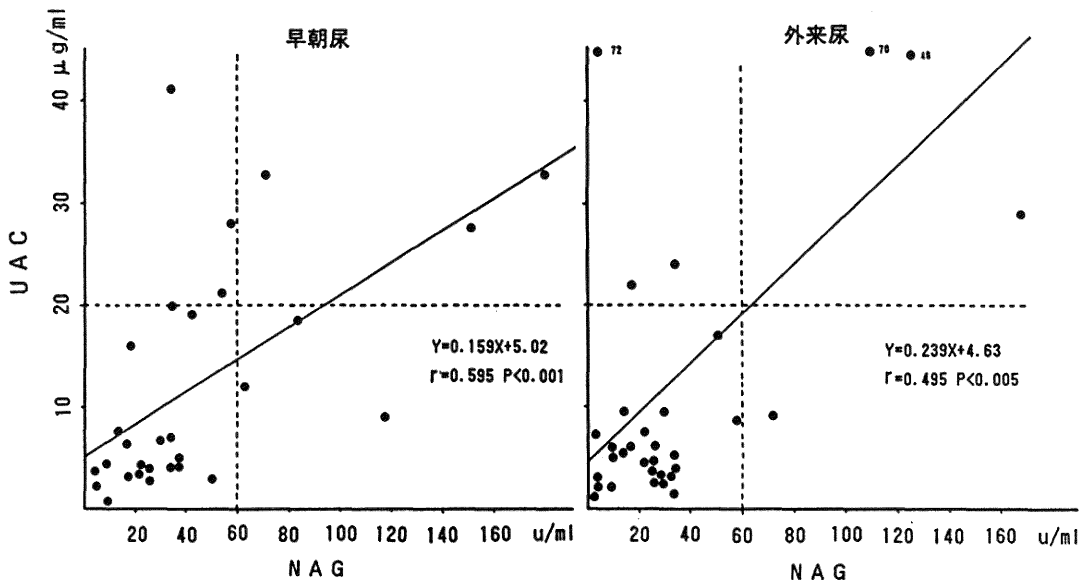


図2 早朝尿、外来尿における NAG と UAC の相関

NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase

UAC: urinary albumin concentration

点線は正常上限を示す。

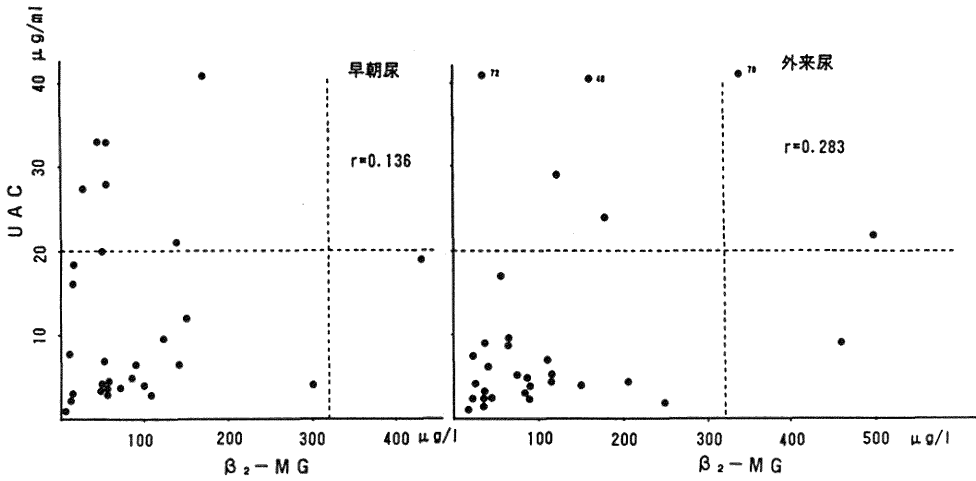


図3 早朝尿, 外来尿における β_2 -MG と UAC の相関
 β_2 -MG: β_2 -microglobulin
 UAC: urinary albumin concentration
 点線は正常上限を示す.

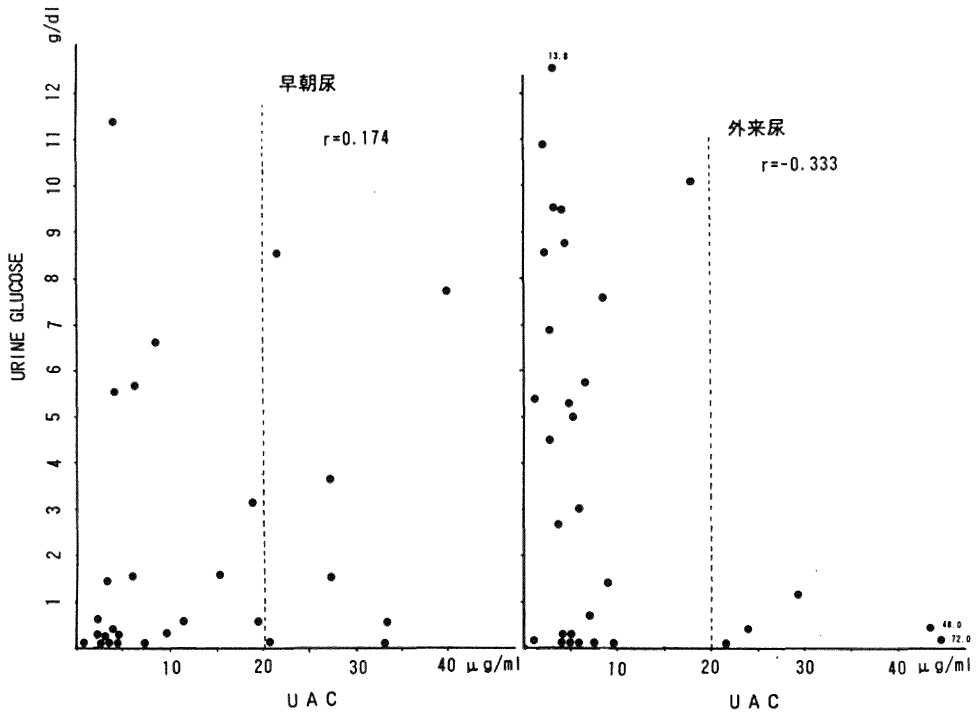


図4 早朝尿, 外来尿における UAC と尿糖の相関
 UAC: urinary albumin concentration
 点線は正常上限を示す.

認められず, persistent microalbuminuria を示す例はなかった。

UAC と NAG, β_2 -MG および尿糖との相関を見ると, UAC と NAG は早朝尿および外来尿の両者で有意の正相関が得られた. UAC と β_2 -MG, 尿糖との間に有意の相関は得られなかった (図 2, 3, 4).

(2) 早朝尿と外来尿における尿中 NAG の動態

IDDM 患児の NAG は早朝尿で 4.2~151.2 u/ml に分布し, 平均値 44.5±42.3 u/ml (平均値±標準偏差), 外来尿で 0~168.0 u/ml に分布し, 平均値 33.6±37.7 u/ml で, 両者の平均値に有意差はなかった。

従って NAG は外来通院による運動負荷には影響されないことが示唆された。

60 u/ml の正常範囲を超えたものは早朝尿で29例中6例 (20.7%), 外来尿で32例中4例 (12.5%) と早朝尿で多かった (図 2)。

NAG と UAC, β_2 -MG, 尿糖との相関を見ると, UAC で早朝尿および外来尿の両者で有意の正相関が得られたが, β_2 -MG, 尿糖との間には有意の相関は得ら

れなかった (図 2, 5, 6)。

(3) 早朝尿と外来尿における尿中 β_2 -MG の動態

IDDM 患児の β_2 -MG は早朝尿で 5~430 μ g/l に分布し, 平均値 89.3±90.0 μ g/l, 外来尿で 18~500 μ g/l に分布し, 平均値 118.8±120.9 μ g/l で両者の平均値に有意差はなく, 外来通院による影響は顕著ではなかった. 320 μ g/l の正常範囲を超えたものは, 早朝尿で1例 (3.4%), 外来尿で3例 (9.4%) と外来尿で多かった (図 3)。

β_2 -MG と UAC, NAG および尿糖との相関を見ても, 早朝尿および外来尿の両者で有意の相関は得られなかった。

(4) 24時間尿における UAC, NAG, 尿糖との相関

IDDM 患児の24時間尿については β_2 -MG の検討は不適当なため, UAC, NAG, 尿糖の相関を検討した。

早朝尿および外来尿と同様に24時間尿においても UAC と NAG の間に有意の正相関が得られた (図 7)。また

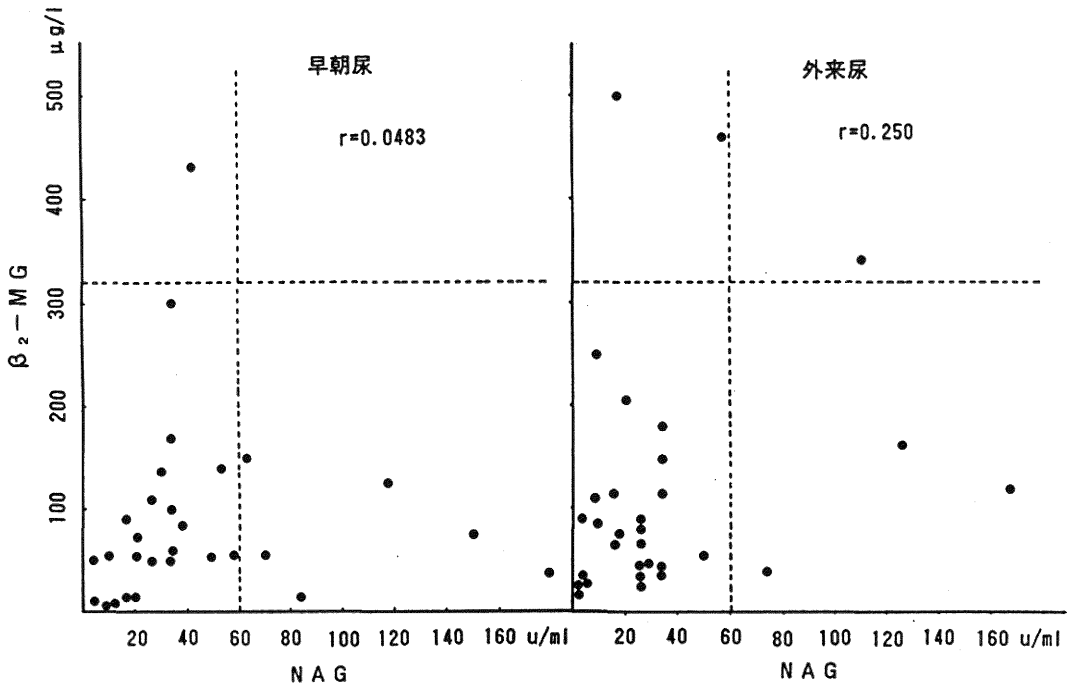


図 5 早朝尿, 外来尿における NAG と β_2 -MG の相関

NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase

β_2 -MG: β_2 -microglobulin

点線は正常上限を示す。

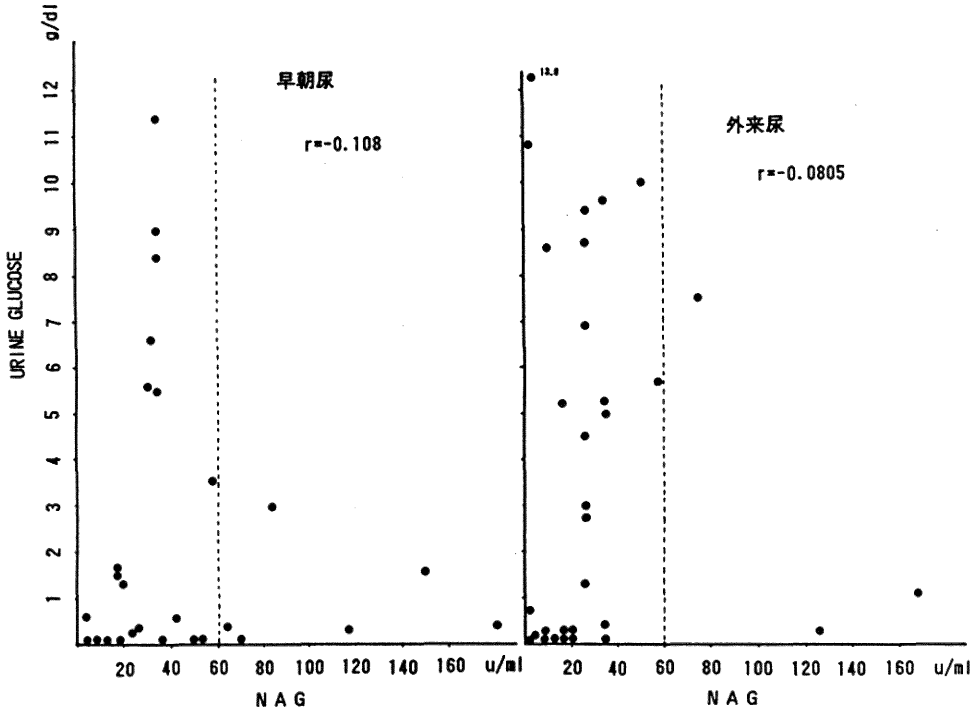


図6 早朝尿, 外来尿における NAG と尿糖の相関
 NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase
 点線は正常上限を示す.

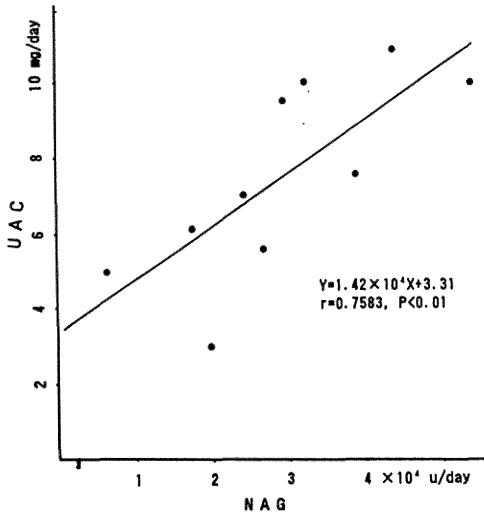


図7 24時間尿における NAG と ALB の相関
 NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase
 UAC: urinary albumin concentration

NAG と尿糖との間に有意の正相関が認められたが, UAC と尿糖との間に有意の相関は見られなかった (図8).

(5) UAC, NAG, β_2 -MG と年令, 罹病期間, HbA_{1c} との相関

IDDM 患児の早朝尿の UAC, NAG, β_2 -MG のクレアチニン比と罹病期間, HbA_{1c} との相関を検討した. 年令, 罹病期間と UAC, NAG, β_2 -MG のいずれの間にも有意の相関は得られなかったが, HbA_{1c} と UAC の間に有意の正相関が得られた (図9).

5. 小 括

以上より, 蛋白尿陰性の小児 IDDM において, 10~20% に UAC, NAG の上昇する例が存在すること, UAC と NAG は良く相関し, UAC の動態に尿細管障害がかなり影響を与えていること, NAG の動態は数日以内の尿糖の動態と密接に関係すること, UAC の動態は NAG に比べてより長期的な血糖コントロール状態にされていること, 外来通院に伴う運動負荷と体位変化は UAC, NAG, β_2 -MG に有意の変化を起こさないことなどが示

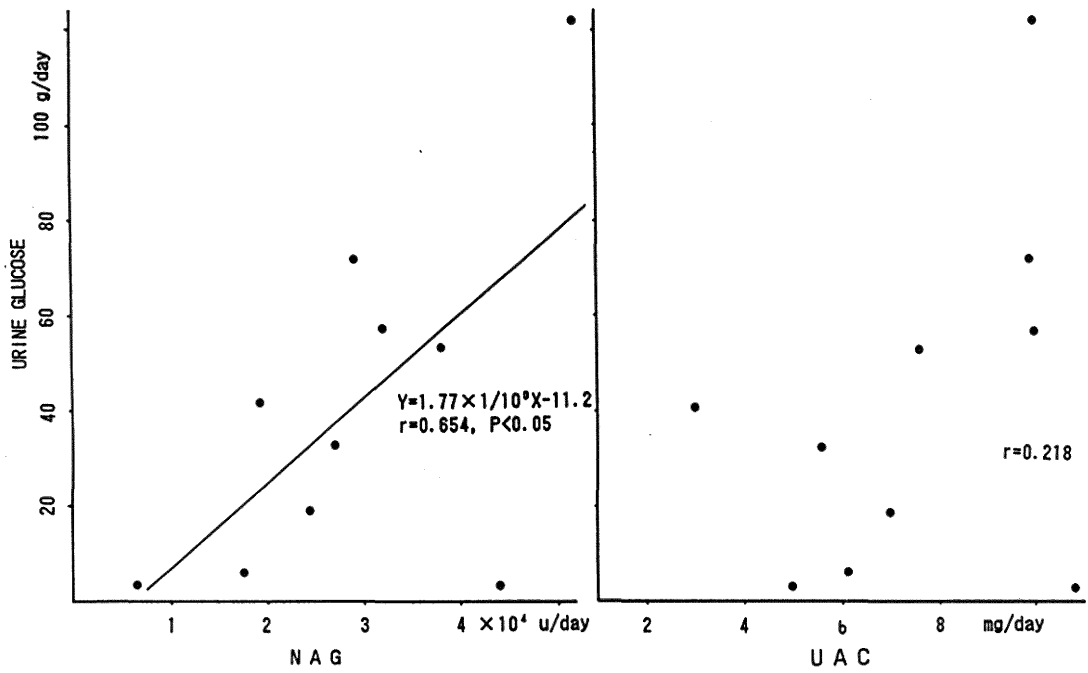


図 8 24時間尿における NAG および UAC と尿糖との相関

NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase
 UAC: urinary albumin concentration

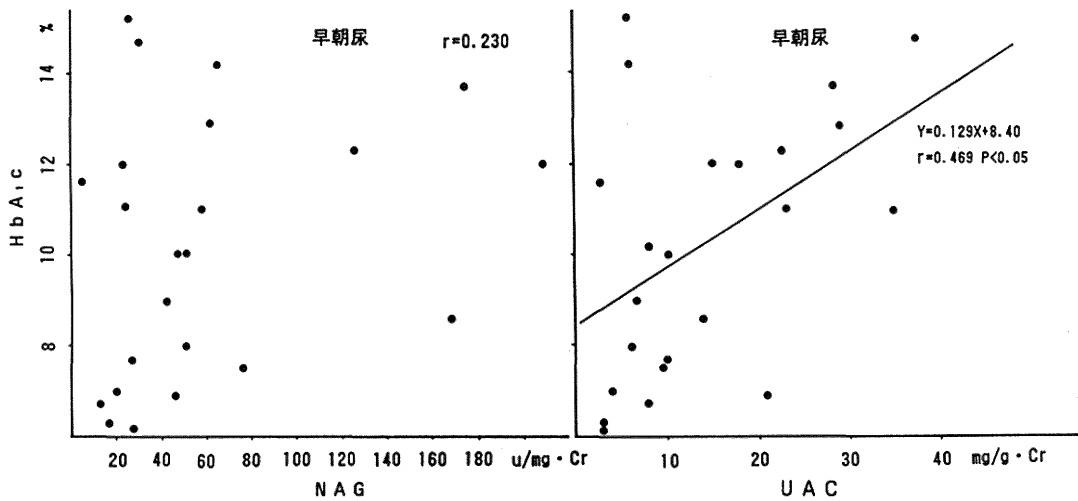


図 9 早朝尿 NAG/Cr および UAC/Cr と HbA_{1c} との相関

NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase
 UAC: urinary albumin concentration
 HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c}
 Cr: Creatinine

された。

6. 考 察

Mogensen, Viberti らは IDDM の尿中微量アルブミン定時排泄率 (Albumin Excretion Rate 以下 AER と省略) を検討して, Albustix (R) では尿アルブミンが陰性であるが, AER が 20~250 $\mu\text{g}/\text{min}$ (UAC では概ね 20~200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に相当) と健常対照群に比して若干増加した状態を Microalbuminuria と定義し, これに基づいて糖尿病腎症の病期を次の主5期に分けている¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

第Ⅰ期: 糖尿病発病時より認められ, 腎肥大と GFR の増加を主徴とする stage of early renal hypertrophy-hyperfunction

第Ⅱ期: 糸球体基底膜の肥厚と運動時の AER 増加 (exercise induced microalbuminuria) を主徴とする stage of renal lesions without clinical sings

第Ⅲ期: 安静時の尿中アルブミン排泄率が 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ を超える persistent microalbuminuria を呈する stage of incipient diabetic nephropathy

第Ⅳ期: 持続性の蛋白尿を呈する stage of clinical overt diabetic nephropathy

第Ⅴ期: stage of end-stage renal failure

彼らは尿蛋白定性試験紙法 (Albustix (R)) 陰性の IDDM の AER を追跡して, 数年後に高率に顕性腎症に進行する第Ⅲ期群が存在すること, 糖尿病発病直後の第Ⅰ期群でも血糖コントロールが不良な場合は AER が上昇すること, 安静時 AER が正常でも運動負荷により排泄率の上昇が認められる第Ⅱ期群が存在することなど, 発病早期の IDDM で既に不顕性腎機能障害が存在する事実を明らかにした¹⁹⁾²⁰⁾。しかし, AER の増加を糸球体基底膜の肥厚と糸球体ろ過率の増加に伴う糸球体のアルブミン透過性昂進に由来するものと見なし²¹⁾²²⁾²³⁾, 尿中微量アルブミン排泄昂進における尿細管の関与については言及しなかった。

一方, 尿中微量蛋白の定量法が次々に報告される中で, 腎症発症前 IDDM において尿中 retinol binding protein, κ -light chain, α_1 -microglobulin, NAG などの尿細管性蛋白の上昇も報告されるようになって²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾, 糖尿病性腎症と潜在性尿細管障害との関連についても最近注目されている。

そこで筆者は UAC と潜在性尿細管障害の関連性について尿成分を検討した。UAC と NAG が早朝尿, 外来尿および24時間尿のいずれでも有意の相関が得られ

たという今回の成績は, UAC の動態に潜在性尿細管障害が深く関与することを示している。NAG は分子量約 11.2 万の酵素で, 近位尿細管上皮細胞のライソゾーム内に多量に含まれており, 尿細管障害時に尿中に逸脱する。アルブミンと異なり血中から尿中には容易には漏出しないため, 尿中 NAG が上昇する場合は尿細管上皮障害が存在するとみてよい²⁷⁾。

一方, アルブミンは分子量 6.7 万の小分子蛋白であり, 健常者でも糸球体ろ液 (原尿) 中に一日約 300~400 mg が漏出するが, 尿細管で約 95% が再吸収され, 尿中排泄は一日 10~20 mg とされる²⁸⁾。従ってアルブミンが尿中に大量に漏出する場合は強い糸球体障害の存在が示唆されるが, 微量のレベルでは尿細管再吸収能の影響も強く受けることになる。

UAC と NAG が正相関したことは, UAC の排泄昂進に尿細管再吸収能低下も関与することを示唆するものである。

Mogensen らのアルブミン排泄昂進が糸球体基底膜透過性昂進に起因するとの説は主に β_2 -MG が AER と相関しないという成績に基づいている。これに対して Abrass らは IDDM のような代謝性疾患では尿細管機能においても代謝変化の影響を考慮しなければならず, β_2 -MG の動態から尿細管障害の存在を否定する根拠にはならないとしている²⁹⁾。また, Mutti らも β_2 -MG は pH 6 以下の酸性尿では膀胱内で既に分解が始まるため, β_2 -MG の動態単独で尿細管障害の有無を評価することは危険であると述べている³⁰⁾。筆者の成績では, NAG と UAC が外来尿に比し早朝尿で高値を呈する例が多かったのに対し, β_2 -MG は外来尿で高値を呈する率がむしろ高かったが, このことは膀胱貯留時間が長い早朝尿で, β_2 -MG が分解されて低値を示した可能性は否定できなかった。

一方, 筆者らは糖尿病以外の小児ケトーシスにおける尿中 NAG, β_2 -MG の動態を検索し, ケトーシス時に血清 β_2 -MG が正常範囲内にあるにも拘わらず, 尿中 β_2 -MG が著明に上昇することを発見し, IDDM のごとくケトーシスに陥り易い病態では β_2 -MG の上昇を IDDM に伴う尿細管障害とは即断できないと報告した (図 10)³¹⁾。この点からも IDDM に伴う尿細管障害の評価に β_2 -MG は適さないものと思われた。

retinol binding protein, κ -light chain, α_1 -microglobulin など β_2 -MG 以外の尿細管性蛋白などの成績²⁴⁾²⁵⁾³⁷⁾ や brush border antigen が UAC と相関したという Mutti らの最近の報告³²⁾ は UAC の動態に尿

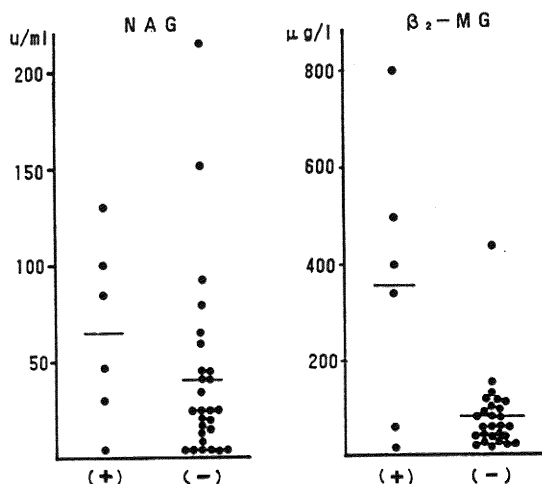


図10 小児インスリン依存性糖尿病の尿中 NAG および尿中 β_2 -MG (ケトン体の有無による比較)

(+) はケトン体陽性, (-) は陰性を示す。平均値の比較ではケトン体陽性尿で β_2 -MG が $p < 0.001$ の危険率で有意に上昇したが, NAG に有意の変化は見られなかった。

NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase
 β_2 -MG: β_2 -microglobulin

細管が関与すること強く示唆する。Abrass ら²⁹⁾ は、腎症進行の各段階で AER の動態に影響する要因は異なる可能性を呈示し、Mogensen, Viberti らの microalbuminuria は I 期～III 期のどの stage においても糸球体透過性亢進に起因するとの説に異を唱えている。IDDM 発病 1 年以内の小児において、電顕的に糸球体基底膜の肥厚やメサングウム基質の増加などの糸球体の組織学的早期変化は既に確認されており³⁶⁾, microalbuminuria に糸球体病変が関与することは否定できない。しかし、筆者の成績からは、少なくとも第 I, II 期の UAC の動態には尿細管の影響が強いものと思われた。

一方、Cook ら³³⁾ は最近、糸球体内圧減少効果をも有する Angiotensin converting enzyme inhibitor のカプトプリルが persistent microalbuminuria を呈する 12 歳～18 歳の IDDM で AER を減少させ得たと報告しており、恐らく第 III 期以降では糸球体透過性亢進が AER 増加の主因と考えられる。つまり IDDM 発病早期の AER の動態には尿細管が関与し、incipient diabetic nephropathy まで進行すると AER の動態は糸球体透

過性に影響されるものと思われた。

それではこの初期潜在尿細管障害の誘因は何であろうか。

早朝尿、外来尿での NAG と尿糖濃度では有意の相関は得られなかったが、24 時間 NAG 総排泄量と 24 時間総尿糖量が相関したという今回の成績は、短時日の尿糖負荷が NAG の上昇を引き起こすことを示唆している。今回は示さなかったが、筆者は 24 時間 NAG 総排泄量と前日総尿糖量および前々日総尿糖量が当日総尿糖量と同様の相関を認めた成績を得ており、NAG は数日以内の尿糖負荷の影響を受けて増減するものと考えられる。これに対して、UAC は尿糖と相関せず、HbA_{1c} と相関したことから、より長期 (1～2 カ月以内) の血糖コントロール状態を反映して増減するものと考えられる。

従って NAG と UAC はいずれも血糖、尿糖に関連して増減するが、それぞれの尿排泄が最も影響される血糖、尿糖の時相が異なるものと思われた。

次に、筆者は IDDM の腎障害スクリーニングに早朝尿と外来尿のいずれが適当かについて検討した。

Mogensen ら、Viberti らの報告は小児では実施が比較的難しい、定時採尿による AER を用いたものが殆どであるが、この方法は外来スクリーニング法としては適さないため、最近になって随時尿による UAC 正常値の設定と糖尿病合併症の評価に関する報告が相次いでいる⁸⁾⁹⁾³⁴⁾³⁵⁾。

今回の筆者の成績では早朝尿と外来尿の平均値の比較で UAC, NAG, β_2 -MG のいずれも有意差を認めなかった。しかし外来尿の UAC の評価には血糖コントロール状態だけでなく、体位性あるいは運動性蛋白尿の影響も加味して考える必要があること、UAC と NAG では早朝尿で基準値を超える例が多かったことなどから、NAG と UAC のスクリーニングには早朝尿が適するものと判断された。

一方、 β_2 -MG は前述のように非常に不安定なため、新鮮外来尿での評価が望ましいが、その際にはケトシスの有無 (尿ケトン体の有無) に注意する必要がある。

以上に述べて来た如く、IDDM 発病早期より高率に潜在性尿細管障害の合併が認められ、これが UAC の動態に影響することが示唆されたが、persistent microalbuminuria と尿細管障害との関連、顕性腎症と尿細管障害との関連については未だ不明な点があり、今後の経時的な経過観察と遠隔成績が必要と思われた。

7. ま と め

persistent microalbuminuria を呈さない小児 IDDM 32例の早朝尿、外来尿および24時間尿の UAC, NAG β_2 -MG, 尿糖を測定し、次の結果を得た。

(1) 対象の10~20%で UAC, NAG が基準値を超えて上昇しており、IDDM の初期腎障害として高率に潜在性尿細管障害の存在することが示唆された。

(2) UAC と NAG は早朝尿、外来尿および24時間尿で有意の正の相関があり、UAC の動態に潜在性尿細管障害が関与することが示唆された。

(3) 24時間総 NAG 排泄量と24時間総尿糖量との間に有意の正の相関が見られ、NAG は数日以内の尿糖負荷の影響を受けて増減することが認められた。また、早朝尿 UAC/Creatinine と HbA_{1c} との間に有意の正の相関が見られ、早朝尿 UAC は1~2カ月以内の血糖コントロール状態に影響されて増減することが示唆された。

(4) 糖尿病初期腎障害のスクリーニングには早朝尿 NAG の検索が適しており、安静時 UAC の推定にも役立て得るものと思われた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師堺 薫教授に深謝申し上げます。また、本研究に際し、御指導、御助言を頂いた浅見直助教授に感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Keen, H. and Chlouverakis, C.: An immunoassay method for urinary albumin at low concentration. *Lancet*, 2: 913, 1963.
- 2) Mogensen, C.E. and Christensen, C.K.: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N. Engl. J. Med.*, 311: 89, 1984.
- 3) Viberti, G.C., Hill, R.D., Jarrett, R.J., Argyropoulos, A., Mahmud, U. and Keen, H.: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1: 1430, 1982.
- 4) Kimmelstiel, P. and Wilson, C.: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Amer. J. Pathol.*, 12: 83, 1936.
- 5) Viberti, G.C., Jarrett, R.C., McCartney, M. and Keen, H.: Increased Glomerular permeability to albumin increased by exercise in diabetic subjects. *Diabetologia*, 14: 293, 1978.
- 6) Mogensen, C.E., Christensen, N.J. and Gundersen, H.J.G.: The acute effect of insulin on renal haemodynamics and protein excretion in diabetes. *Diabetologia*, 15: 153, 1978.
- 7) 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.
- 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. Prac.*, 9: 55, 1990.
- 9) 富岡光江, 児玉公二, 大谷敏嘉, 南 昌江, 横山宏樹, 内潟安子, 大森安恵: 正常な小・中・高校生 2,285名の起床第1尿中微量アルブミン濃度. 第25回日本小児内分泌学会抄録集: p. 167, 1991.
- 10) 中野 徳: 小児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. *新潟医学会雑誌投稿中*.
- 11) Cowell, C.T., Rogers, S. and Silkink, M.: First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24 hour urinary albumin excretion in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 29: 97, 1986.
- 12) Watts, G.F., Shaw, K.W. and Polak, A.: The use of random urine samples to screen for microalbuminuria in the diabetic clinic. *Practical Diabetes*, 3: 86, 1986.
- 13) Asami, T., Watanabe, S. and Sakai, K.: Urinary β -D-N-acetylglucosaminidase (NAG) and urinary low-molecular proteins in renal tubular disorders: differentiation of renal tubular injury and dysfunction. *Acta Med. Biol.*, 30: 141, 1983.
- 14) 柴田 徹: 血中および尿中 β_2 -microglobulin と尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase. *小児内科*, 17: 278, 1985.
- 15) Mogensen, C.E.: Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function tests. *Kidney and hypertension in diabetes mellitus*, ed. by Mogensen, C.E.,

- Martinus Nijhoff Publishing, Boston: p. 7, 1988 a.
- 16) **Brown, D.M. and Mauer, S.M.:** Diabetes Mellitus. Pediatric Nephrology 2nd edition, ed. by Holliday, M.A. Barratt, T.M. and Vernier, R.L. Williams and Wilkins, Baltimore: p. 513, 1987.
 - 17) **Viberti, G.C., Wiseman, M. and Redmond, S.:** Microalbuminuria: Its history and potential for prevention of clinical nephropathy in diabetes mellitus. Diabetic Nephropathy, **3**: 79, 1984.
 - 18) **Mogensen, C.E. and Schmitz, A.:** Pathophysiology of diabetic nephropathy in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Nephrology Vol. II, Proceeding of the Xth international congress of nephrology, ed. by Davison, A.M., et al, Bailliere Tindall, W.B. Saunders, London: 729, 1988.
 - 19) **Mogensen, C.E.:** Diabetes mellitus and kidney. Kidney Intl., **21**: 673, 1982.
 - 20) **Viberti, G.C. and Keen, H.:** The patterns of proteinuria in diabetes mellitus; Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. Diabetes, **33**: 686, 1984.
 - 21) **Feld-Rasmussen, B.:** Increased transcapillary escape rate of albumin in type 1 (insulin dependent) diabetic patients with microalbuminuria. Diabetologia, **29**: 282, 1986.
 - 22) **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.
 - 23) **Bernard, A., Viau, C., Ouled, A. and Lauwerys, R.:** Competition between low-and high-molecular-weight proteins for renal tubular uptake. Nephron, **45**: 115, 1990.
 - 24) **Gibb, D.M., Tomlinson, P.A., Dalton, N.R., Turner, C., Shah, V. and Barratt, T.M.:** Renal tubular proteinuria and microproteinuria in diabetic patients. Arch. Dis. Childh., **64**: 129, 1989.
 - 25) **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.
 - 26) **Cohen, N., Gertler, A., Atar, H. and Bar-Khayim, Y.:** Urine and serum leucine aminopeptidase, N-acetyl- β -glucosaminidase and γ -glutamyl transpeptidase activities in diabetics with and without nephropathy. Isr. J. Med. Sci., **17**: 422, 1981.
 - 27) 浅見 直: 尿中 β -D-N-Acetyl-Glucosaminidase の諸性質と小児腎疾患における臨床的意義. 日腎誌, **22**: 119, 1980.
 - 28) **Pesce, A.J. and First, M.R.:** Proteinuria, An integrated review. Kidney Disease, ed. by Cameron J.S., Glassock, R.J. and Strihou, C.Y. Marcel Dekker Inc. New York, 1979.
 - 29) **Abrass, C.K.:** Diabetic proteinuria, glomerular or tubular origine? Am. J. Nephrol., **4**: 337, 1984.
 - 30) **Mutti, A.:** Detection of renal diseases in humans: developing markers and methods. Toxicol. Lett., **46**: 177, 1989.
 - 31) 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管障害の検討. 日児誌, **93**: 329, 1989.
 - 32) **Mutti, A., Alinovi, R., Ghiggeri, G.M., Bergamaschi, E., Candiano, G. Rasi, A., Gusmano, R., Franchini, I. and Borghetti, A.:** Urinary excretion of brush-border antigen and plasma proteins in early stage of diabetic nephropathy. Clinica Chimica Acta, **188**: 93, 1990.
 - 33) **Cook, J.J. and Daneman, D.:** Microalbuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Am. J. Dis. Childh., **144**: 234, 1990.
 - 34) 山口多慶子, 葛野公明: 糖尿病外来診療におけるアルブミン/クレアチニン比の臨床的評価第一報. 日腎誌, **33**: 283, 1991.
 - 35) **Hutchinson, A.S. and Paterson, K.R.:** Collecting urine for microalbumin assay. Diabetic Medicine, **5**: 527, 1988.
 - 36) 小林 収, 和田博義, 大川賢一: 糖尿病性腎症. 小児腎糸球体疾患図譜, 第1版, 宇宙堂八木書店, 東京: p. 372, 1982.

- 37) **Piscator, M.**: Early detection of tubular dysfunction. *Kidney Intl.* 40, Suppl., **34**: S15, 1991.
-

(平成3年12月2日受付)