

# 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

Key word: Microalbuminuria, Urinary albumin concentration,  
Idiopathic nephrotic syndrome, Remission,  
Steroid responsive nephrotic syndrome, Child,

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

Reprint requests to: Tokushi NAKANO,

Division of Pediatrics, Niigata Prefectural Shibata  
Hospital, Shibata-shi Ootechou 4-5-48, Niigata, Japan

U r i n a r y   A l b u m i n   C o n c e n t r a t i o n  
i n   H e a l t h y   S c h o o l   C h i l d r e n   a n d  
I d i o p a t h i c   N e p h r o t i c   C h i l d r e n  
i n   R e m i s s i o n

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. The  $UAC < 20 \mu g/ml$  and  $< 20 mg/g \cdot Cr$  were determined as normal values in school children. No nephrotic patient showed UAC more than  $20 mg/g \cdot Cr$  during 28 days to 3 days before the relapse.

In conclusion, UAC of FMU cannot be a predictor 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.



## 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亢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- $\beta$ -D-glucosaminidase、 $\beta_2$ -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（以後早朝尿と省略）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、筆者は、  
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 名を健常対象例とした。

年齢分布は 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  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。

尚、Multistix(R)の尿蛋白検出試験紙部分は Albustix(R)と同じものである。

## (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、平均年齢は 11 歳 10 カ月  $\pm$  4 歳 4 カ月 (平均値  $\pm$  標準偏差)、平均罹病期間は 5 年 7 カ月  $\pm$  4 年 3 カ月であった。

いずれもプレドニゾロン 40～60

mg/day/m<sup>2</sup>（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例で平均年齢は10歳2カ月±2歳9カ月、再発例は2例で平均年齢は17歳2カ月、完全寛解例は9例で平均年齢は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

<sup>125</sup>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法(2)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( $\mu\text{g/ml}$ )およびクレアチニン比( $\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ )の両方で、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  $3.33 \pm 2.65 \mu\text{g/ml}$

7歳  $4.86 \pm 3.37 \mu\text{g/ml}$

8歳  $5.54 \pm 2.65 \mu\text{g/ml}$

9歳  $5.73 \pm 5.10 \mu\text{g/ml}$

10歳  $6.37 \pm 6.95 \mu\text{g/ml}$

11歳  $8.17 \pm 7.25 \mu\text{g/ml}$

であり、年齢が長ずるほど、微量アルブミン濃度の上昇する傾向が見られたが、各年齢間で比較すると、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

$5.83 \pm 5.36 \mu\text{g/ml}$

男児全体  $4.97 \pm 4.44 \mu\text{g/ml}$

女児全体  $7.15 \pm 6.34 \mu\text{g/ml}$

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)

各年齢の平均は

6歳  $4.25 \pm 3.84 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$

7歳  $6.44 \pm 5.04 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$

8歳  $7.14 \pm 3.71 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$

9歳  $7.01 \pm 4.11 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$

10歳  $6.72 \pm 5.26 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$

11歳  $7.32 \pm 6.23 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$



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  $6.57 \pm 4.90 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$   
男児全体  $5.58 \pm 3.85 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$   
女児全体  $8.04 \pm 5.88 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$   
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、 $\text{Mean} + 2\text{S.D.}$ 以下を基準値と設定する  
と、濃度では  $16.55 \mu\text{g/ml}$ 以下  
クレアチニン比では  $16.37 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ 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  $19.83 \mu\text{g/ml}$ 以下と  
 $19.80 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ 以下となり、健常学童の  
基準値として  $20 \mu\text{g/ml}$ および  $20 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$

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  
 $0.26 \sim 2.10 \text{ mg/mmol} \cdot \text{Cr}$   
 $(2.30 \sim 18.59 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr})$   
とする報告(7)、Kodamaらの6歳から11歳の早朝尿で $0 \sim 18 \mu\text{g/ml}$ とする報告(8)、Cowellらの3歳から15歳の早朝尿で $20 \mu\text{g/ml}$ 以下とする報告(9)と良く一致した。

年齢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( $\text{mg/g} \cdot \text{Cr}$ )

(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図に示した。各群の平均値は、  
寛解群  $10.90 \pm 8.33 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$   
再発群  $7.90 \pm 5.23 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$



頻回再発群  $5.41 \pm 3.74 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$

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  $20 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ 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、  
 $20 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ 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ン  $40 \sim 60 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 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(実線で結んだ例)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つ  
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  $\mu\text{g}/\text{min}$ 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ 未満を示した55例中2例しか腎症が見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  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の76例中17例で9年後に顕性蛋白尿を示したのに

対し、 $30\text{ }\mu\text{g/ml}$ 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、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 $26.5 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ あるいは $17 \mu\text{g/ml}$ 、夜間AERで $30 \mu\text{g/min}$ 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らは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 $20 \text{ mg/day}$ 以上、後者で $20 \mu\text{g/ml}$ 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 $0 \sim 18 \mu\text{g/ml}$  ( $15.64 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ 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、女兒>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 $20 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ 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)、糸球体内圧昂進による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 $20\text{ mg/g}\cdot\text{Cr}$ 以下を示し、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るだろう。

## 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 $20\mu\text{g/ml}$ 以下、クレアチニン比で $20\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ 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 (Idiopathic) Nephrotic Syndrome. Pediatric nephrology 2nd edition, ed. by Holliday, M. A. Barratt, T. M. and Vernier, R. L. Williams and Wilkins, Baltimore: p625, 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. NY State J. Med. 88:423, 1988
- 3) Viberti, G. and Keen, H. : The patterns of proteinuria in diabetes mellitus, relevance to pathogenesis 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,  $\beta_2$ -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osis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 predictor 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 immunoassay 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 predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet, 1:1430, 1982

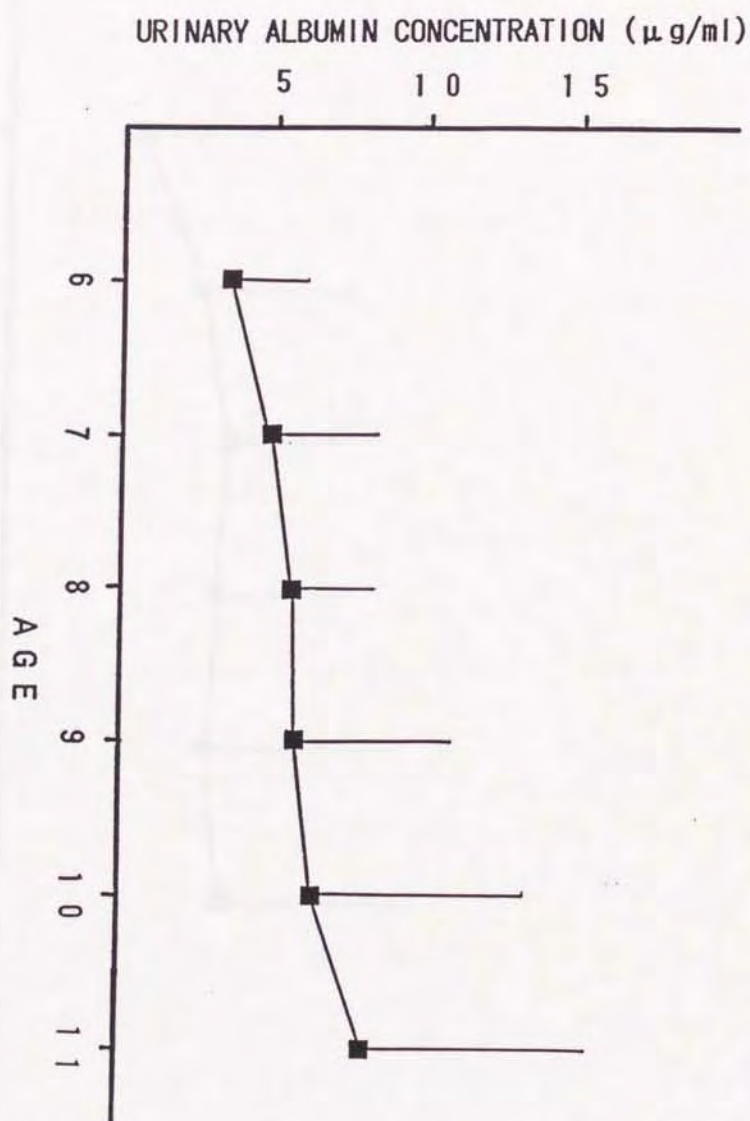


- 12) Mogensen, C. E. : Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* 310:356, 1984
- 13) Mogensen, C. E. and Christensen, C. K. : Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N. Engl. J. Med.* 311:89, 1984
- 14) Viberti, G. C. Wiseman, M. and Redmond, S. : Microalbuminuria: its history and potential for prevention of clinical nephropathy in diabetes mellitus. *Diabetic Nephropathy*, 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 hypertension: 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 children. *Arch. Dis. Childh.* 59:625, 1984
- 21) Dahlquist, G. and Rudberg, S. : The prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty. *Acta Paediatr. 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) Viverti, 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) Kowluru, A. Kowluru, R. Bitensky, M. W. Corwin, E. J. Solomon, S. S.  
and Johnson, J. D. : Suggestive mechanism for the selective  
excretion of glucosylated 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: glomerular 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 children 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), p1-16, 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

図 1 健康学童の年齢別微量アルブミン濃度





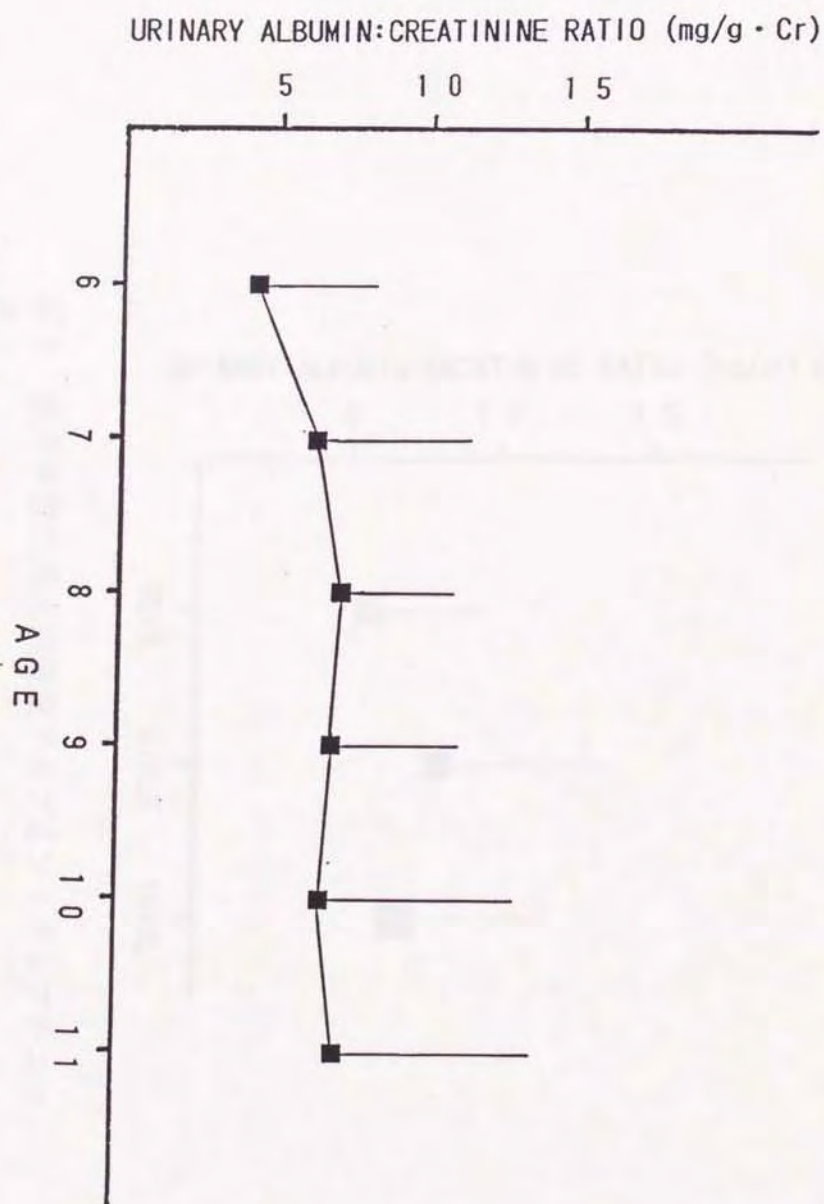
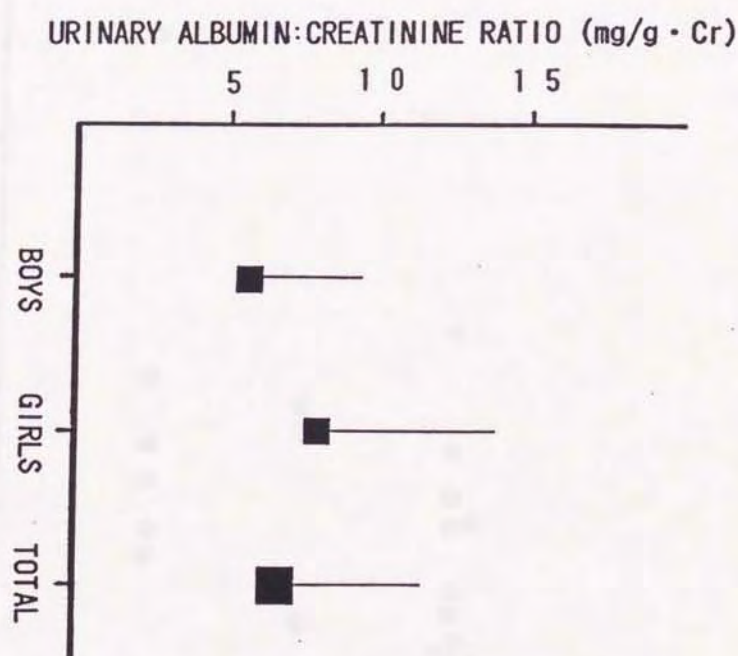


図2 健康学童の年齢別微量アルブミン：クレアチニン比

図3 健康学童の男女別微量アルブミン：クレアチニン  
比





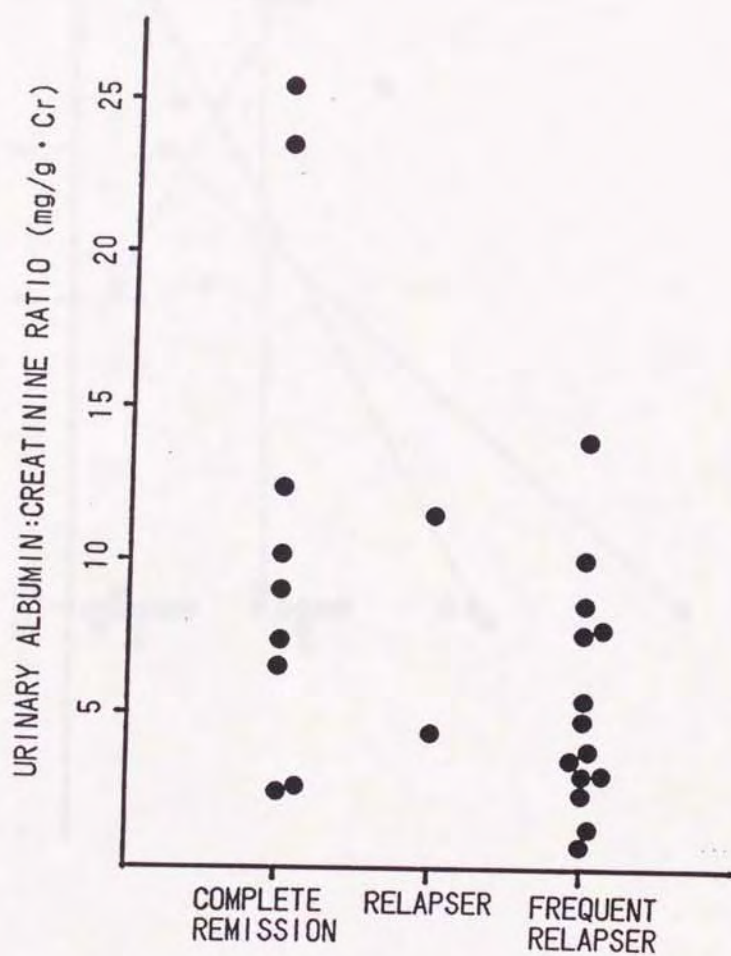


図4 特発性ネフローゼ症候群寛解期の微量アルブミン:クレアチニン比

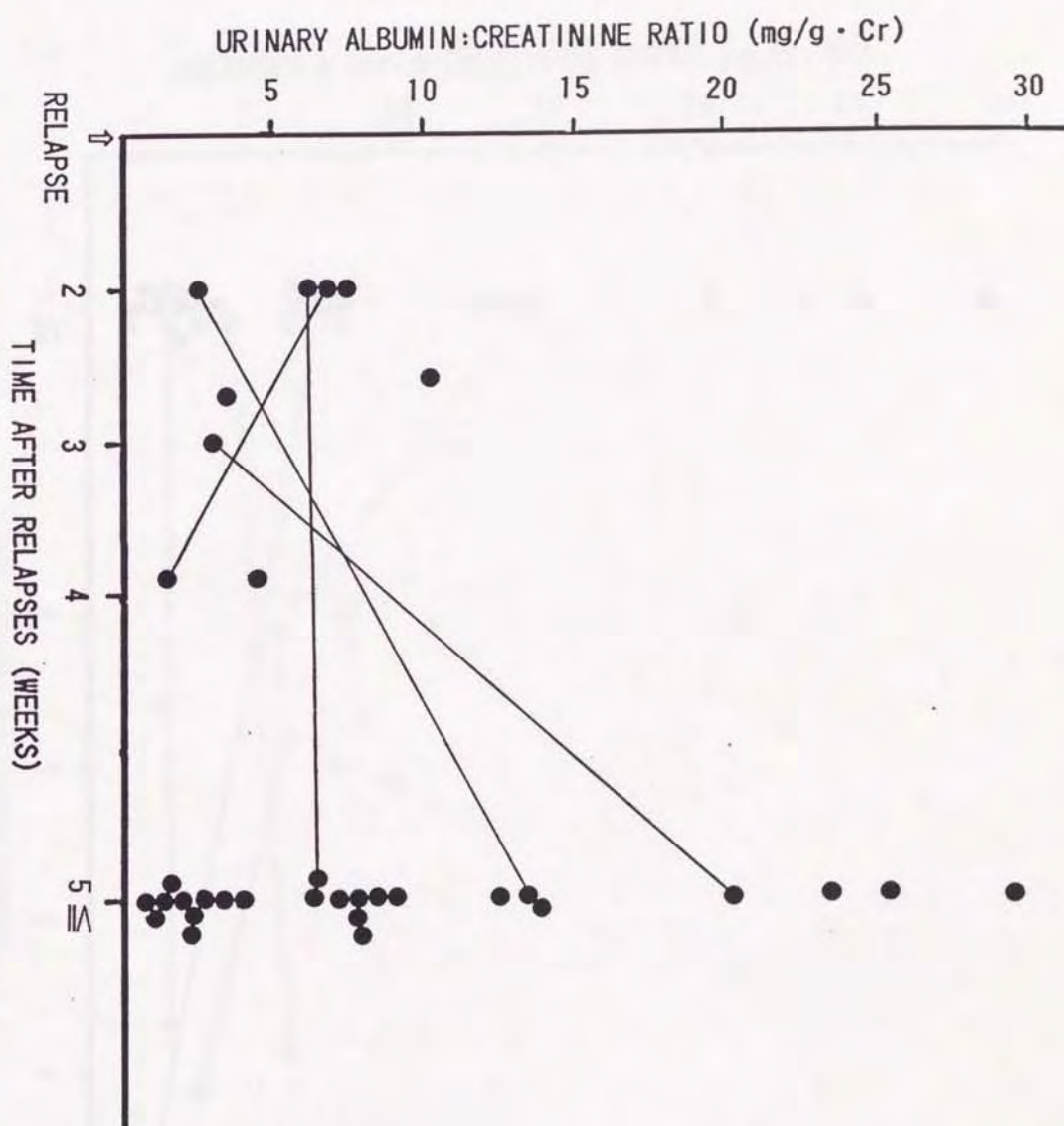


図 5 特発性ネフローゼ症候群再発後の微量アルブミン:  
クレアチニン比



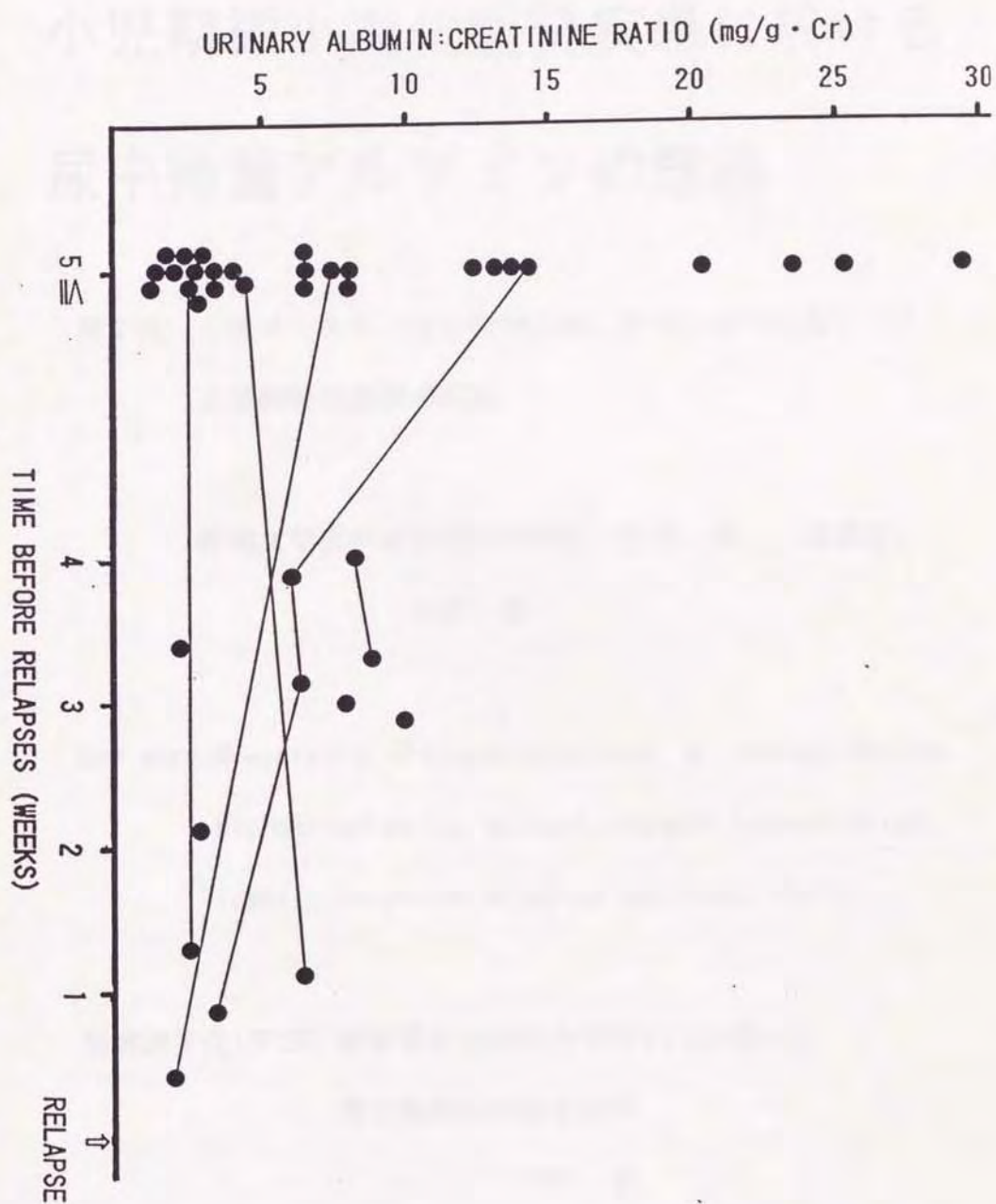


図 6 特発性ネフローゼ症候群再発前の微量アルブミン:  
クレアチニン比

# 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：堺 薫教授）

中野 徳

Key word: N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase,  $\beta_2$ -microglobulin,  
Microalbuminuria, Urinary albumin concentration,  
Insulin dependent diabetes mellitus, Child,

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

Reprint requests to: Tokushi NAKANO,

Division of Pediatrics, Niigata Prefectural Shibata  
Hospital, Shibata-shi Ootetsu 4-5-48, Niigata, Japan



Correlation between Albumin  
Concentration, N-acetyl- $\beta$ -D-  
glucosaminidase and  
 $\beta_2$ -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 micro-albuminuria aged 5 to 18 years, and urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) and urinary albumin concentration (UAC) were measured and studied the associations between NAG,  $\beta_2$ -MG, UAC, urine glucose concentration (UG), age, diabetic duration and hemoglobin-A<sub>1c</sub>.

NAG were elevated in 6 patients (21%) in FMU, 4 patients

(13%) in OPU.  $\beta_2$ -MG were elevated in 1 patient(3%) in FMU, 3 patients(9%) in OPU. UAC were elevated over 20  $\mu$ 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<sub>1c</sub>.

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



## 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Albustix(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(Micro-albuminuria)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- $\beta$ -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 $\beta_2$ -microglobulin (以下 $\beta_2$ -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付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、年令は5歳7カ月から18歳8カ月に分布し、平均年令は11歳9カ月±4歳4カ月（平均値±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±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℃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、平均年令11歳3カ月±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。

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

$^{125}\text{I}$ -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 抗体法の Pharmacia 社製 Albumin RIA (R) を用いて測定した。測定感度は  $0.8 \sim 80 \mu\text{g/ml}$  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  $21 \mu\text{g/ml}$  以下、中学生  $36 \mu\text{g/ml}$  以下、高校生  $40 \mu\text{g/ml}$  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  $20 \mu\text{g/ml}$  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- $\beta$ -D-glucosaminide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 u/ml以下を正常範囲とした(13)。

## (3) 尿中 $\beta_2$ -MGの測定

Enzyme-immuno-assay法によるPharmacia社製 Phadezyme  $\beta_2$ -microtest(R)を用いた。柴田らに基き、320  $\mu$ g/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Jaffè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 $\beta_2$ -MG、UAC

に影響する諸因子

年齢、罹病期間、Hemoglobin A<sub>1c</sub>（以下Hb A<sub>1c</sub>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

1DDM患児のUACは早朝尿で0.8～41.0  $\mu$ g/mlに分布し、平均値12.1  $\pm$  11.3  $\mu$ g/ml、外来尿で1.2～72.0  $\mu$ g/mlに分布し、平均値12.7  $\pm$  18.2  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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認められず、persistent microalbuminuriaを示す例はなかった。

UAC と NAG、 $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -MG、尿糖との間に有意の相関は得られなかった (図 2、図 3、図 4)。

## (2) 早朝尿と外来尿における尿中 NAG の動態

1DDM 患児の NAG は早朝尿で  $4.2 \sim 151.2 \text{ u/ml}$  に分布し、平均値  $44.5 \pm 42.3 \text{ u/ml}$  (平均値  $\pm$  標準偏差)、外来尿で  $0 \sim 168.0 \text{ u/ml}$  に分布し、平均値  $33.6 \pm 37.7 \text{ u/ml}$  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。

$60 \text{ u/ml}$  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%)と早朝尿が多かった(図2)。

NAGとUAC、 $\beta_2$ -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、 $\beta_2$ -MG、尿糖との間には有意の相関は得られなかった(図2、図5、図6)。

### (3) 早朝尿と外来尿における尿中

#### $\beta_2$ -MGの動態

1DDM患児の $\beta_2$ -MGは早朝尿で5~430  $\mu\text{g/l}$ に分布し、平均値 $89.3 \pm 90.0$   $\mu\text{g/l}$ 、外来尿で18~500  $\mu\text{g/l}$ に分布し、平均値 $118.8 \pm 120.9$   $\mu\text{g/l}$ 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  $\mu\text{g/l}$ 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%)と外来尿が多かった(図3)。

$\beta_2$ -MGとUAC、NAGおよび尿糖との



相関を見ても早朝尿、外来尿の両方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

1DDM患児の24時間尿については $\beta_2$ -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、 $\beta_2$ -MGと年齢、罹病期間、HbA<sub>1c</sub>との相関

1DDM患児の早朝尿のUAC、NAG $\beta_2$ -MGのクレアチニン比と罹病期間、HbA<sub>1c</sub>との相関を検討した。年齢、罹病期間とUAC、NAG、 $\beta_2$ -MGのいずれの間にも有意の相関は得られなかったが、

HbA<sub>1c</sub>とUACの間に有意の正相関が得られた(図9)。

#### 4. 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、 $\beta_2$ -MGに有意の変化を起こさないことなどが示された。



## 6. 考察

Mogensen、VibertiらはI D D Mの尿中微量アルブミン定時排泄率(Albumin Excretion Rate 以下A E R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、A E Rが $20 \sim 250 \mu\text{g}/\text{min}$  (U A Cでは概ね $20 \sim 200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 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G F R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A E R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 I D D M において尿中 retinol binding protein、 $\kappa$ -light chain、 $\alpha_1$ -microglobulin、N A G 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 U A C 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。

U A C と N A G 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、U A C 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。

N A G 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 N A G 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  $\beta_2$ -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、 $\beta_2$ -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 $\beta_2$ -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、 $\beta_2$ -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、 $\beta_2$ -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、 $\beta_2$ -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osisにおける尿中NAG、 $\beta_2$ -MGの動態を検索し、ケトosis時に血清 $\beta_2$ -MGが正常範囲内にあるにも拘わらず、尿中 $\beta_2$ -MGが著明に上昇することを発見し、IDDMのごとくケトosisに陥り易い病態では $\beta_2$ -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 I D D M に伴う尿細管障害の評価に  $\beta_2$ -M G は適さないものと思われた。

retinol binding protein、 $\kappa$ -light chain、 $\alpha_1$ -microglobulin など  $\beta_2$ -M G 以外の尿細管性蛋白などの成績(24)(25)(37)や brush border antigen が U A C と関連したという Mutti らの最近の報告(32)は U A C の動態に尿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 A E R 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昂進に起因するとの説に異を唱えている。

I D D M 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昂進がAER動態に影響する主因と考えられる。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性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<sub>1c</sub>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、 $\beta_2$ -MGのいずれも有意差を認めなかった。しかし外来尿のUACで著明な高値を呈した例が3例あり、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、 $\beta_2$ -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、その際にはケトーシスの有無(尿ケトン体の有無)に注意する必要があるだろう。

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IDDM32例の早朝尿、外来尿および24時間尿のUAC、NAG $\beta_2$ -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<sub>1c</sub>との間に有意  
の正の相関が見られ、早朝尿UACは1～2  
ヵ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 concentrations. *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,  $\beta_2$ -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2285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: p167, 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. M. 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  $\beta$ -D-N-acetyl-glucosaminidase (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  $\beta_2$ -microglobulin と尿中 N-acetyl- $\beta$ -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: p7, 1988a
- 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: p513, 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- $\beta$ -glucosaminidase and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activities in diabetics with and without nephropathy. Isr. J. Med. Sci. 17:422, 1981

27) 浅見 直:尿中 $\beta$ -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., Glasscock, 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細管障害の検討.

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 stages 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. Child.* 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. 小児腎系球体疾患  
図譜, 第1版, 宇宙堂八木書店, 東京:p372, 1982
- 37) Piscator, M. : Early detection of tubular dysfunction.  
*Kidney Intl.* 40, Suppl. 34:S15, 1991

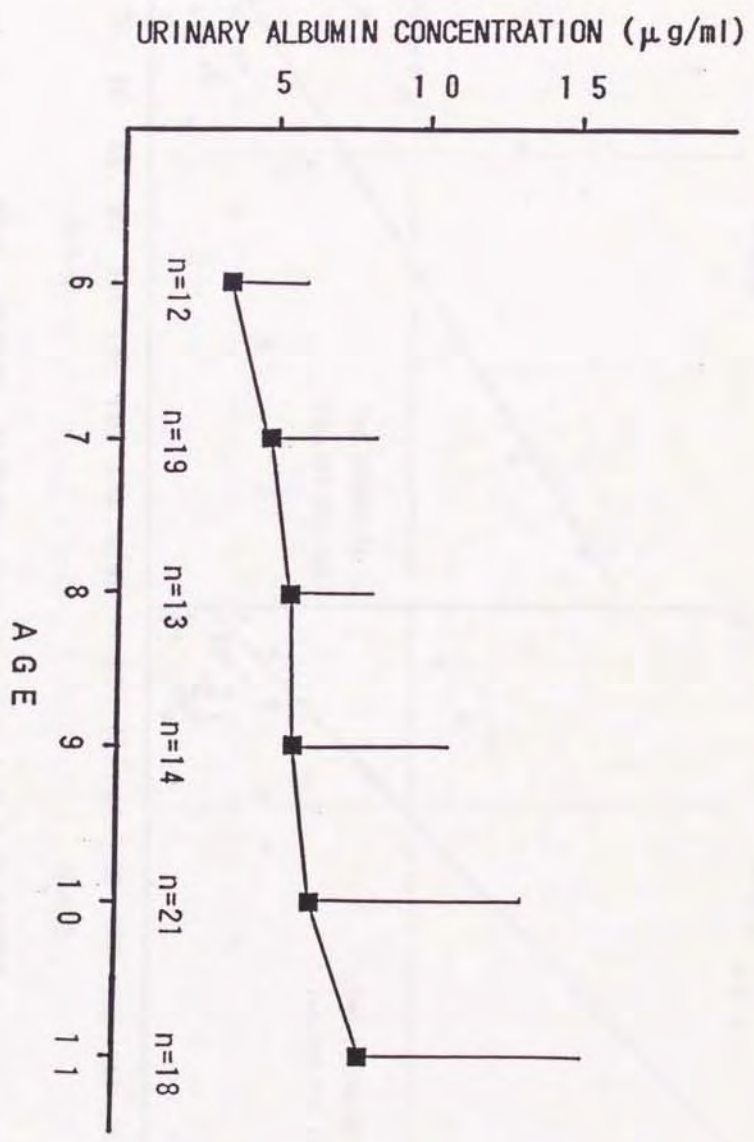


図1 健康学童早期第一尿の微量アルブミン濃度  
健康学童97名全体の早期第一尿アルブミン濃度は  
 $5.83 \pm 5.36 \mu\text{g/ml}$  (平均値  $\pm$  標準偏差) であった。



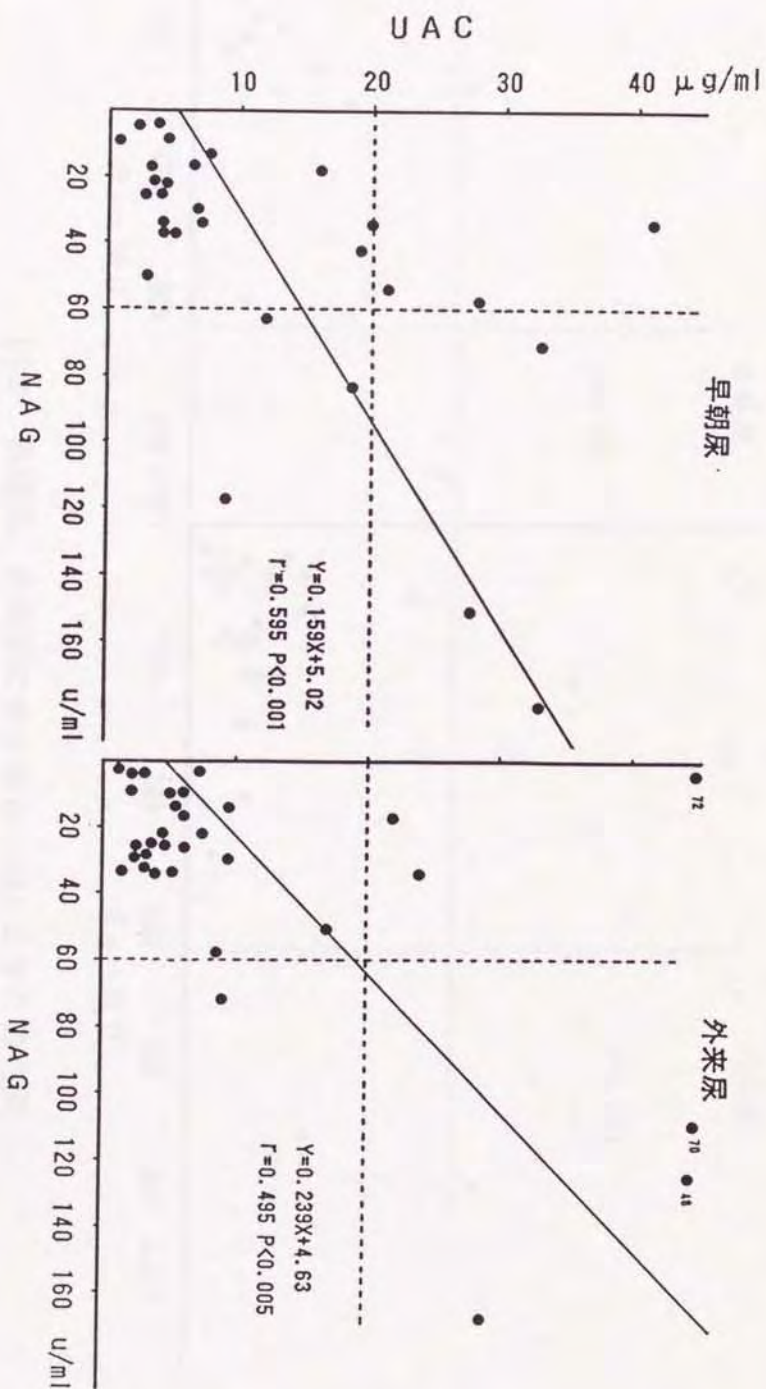


図 2 早朝尿，外来尿における NAG と UAC の相関

NAG: N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase

UAC: urinary albumin concentration

点線は正常上限を示す

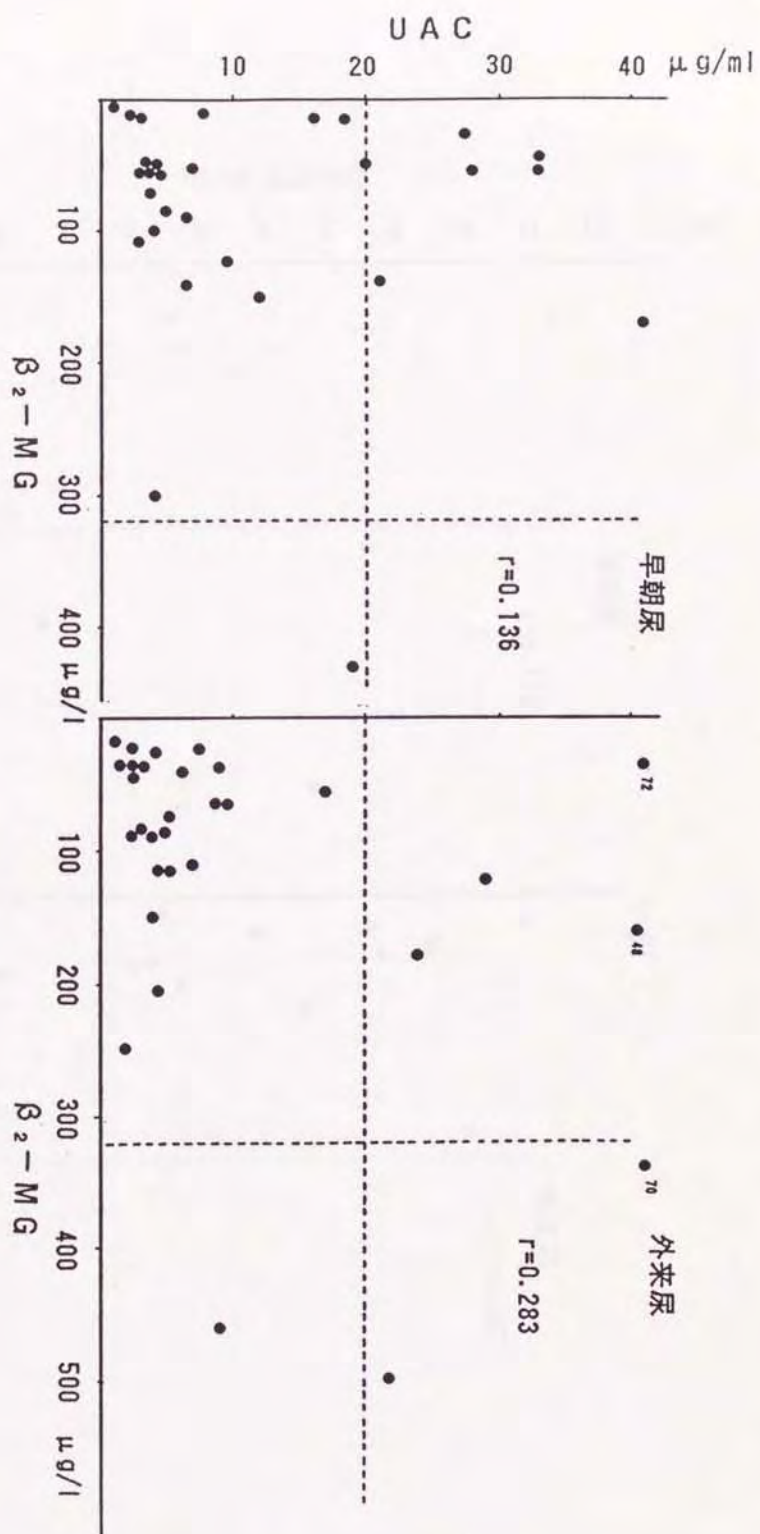


図 3 早朝尿, 外来尿における  $\beta_2$ -MG と UAC の相関

$\beta_2$ -MG:  $\beta_2$ -microglobulin  
UAC: urinary albumin concentration  
点線は正常上限を示す



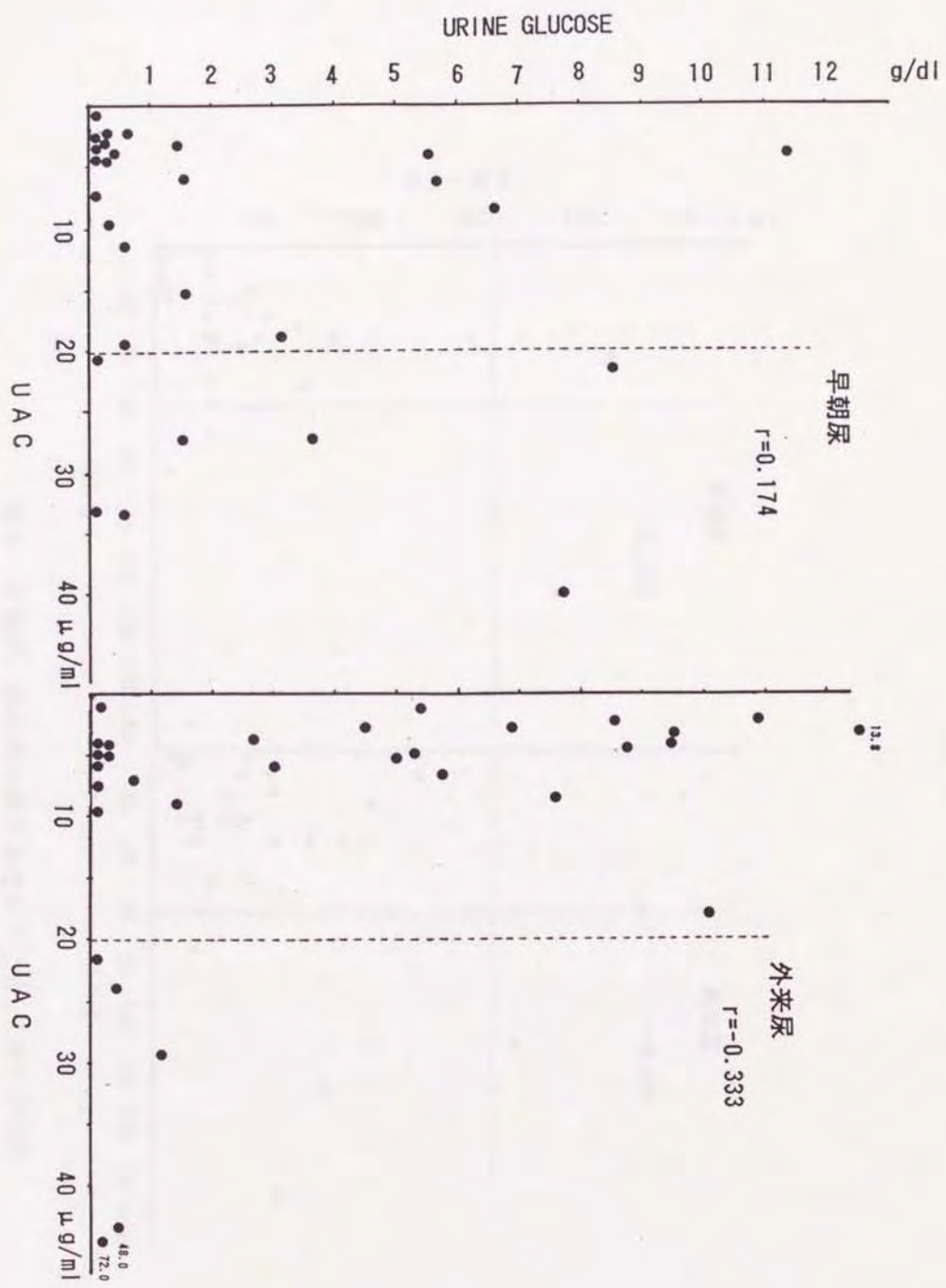


図 4 早期尿, 外来尿における UAC と尿糖の相関

UAC: urinary albumin concentration

点線は正常上限を示す

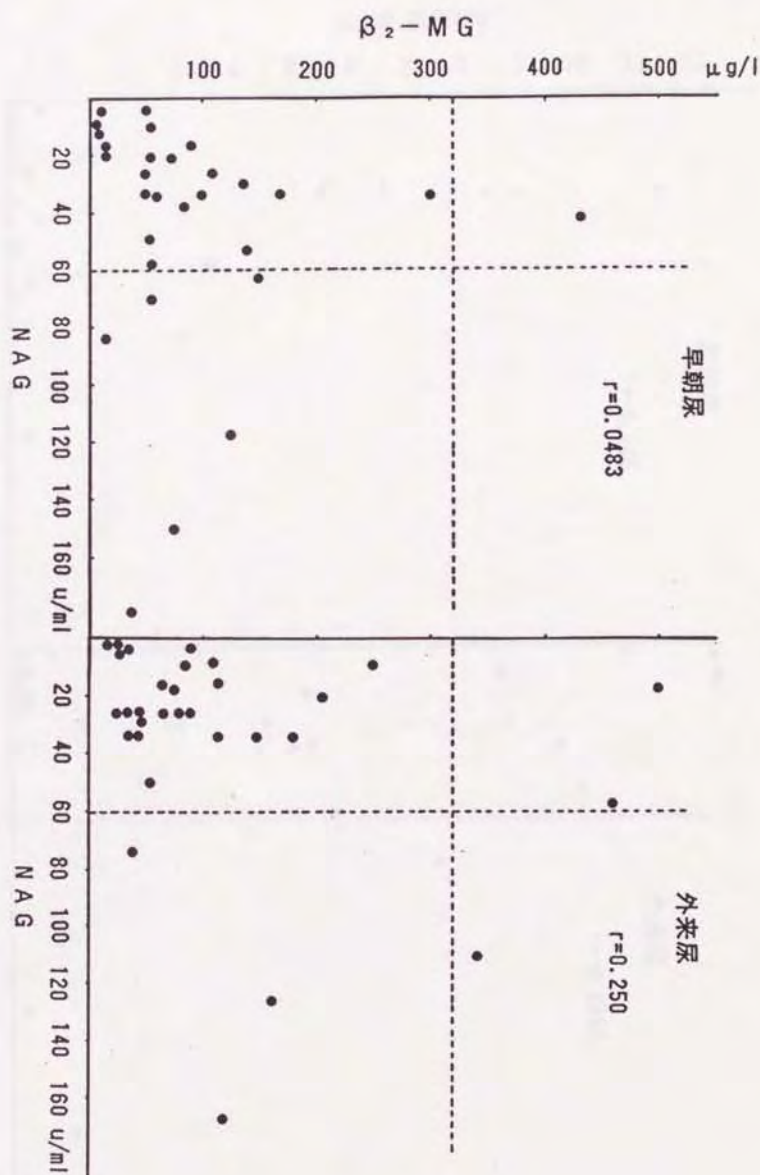


図 5 早朝尿、外来尿における NAG と  $\beta_2$ -MG の相関

NAG: N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase

$\beta_2$ -MG:  $\beta_2$ -microglobulin

点線は正常上限を示す



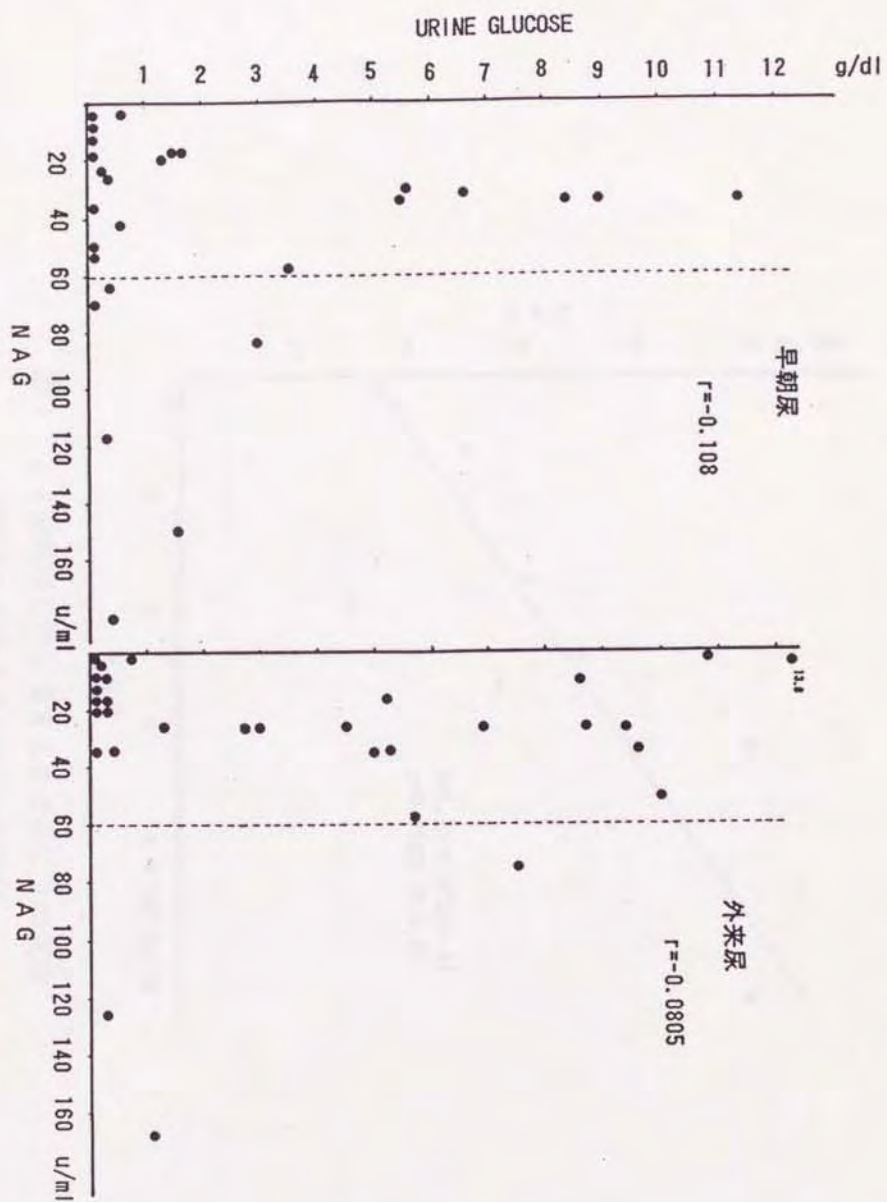


図 6 早朝尿, 外来尿における NAG と尿糖の相関

NAG: N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase

点線は正常上限を示す

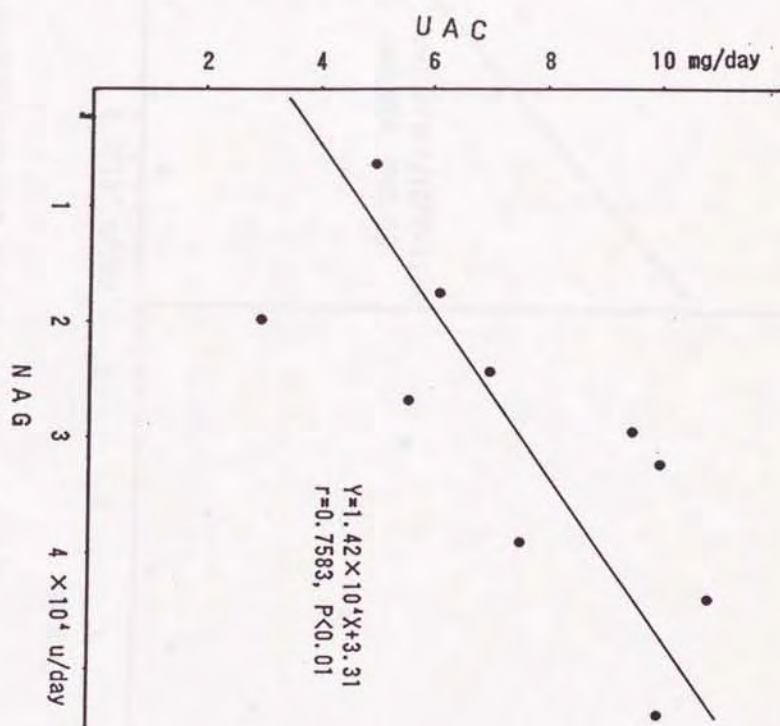


図 7 24時間尿におけるNAGとALBの相関

NAG:N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase

UAC:urinary albumin concentration



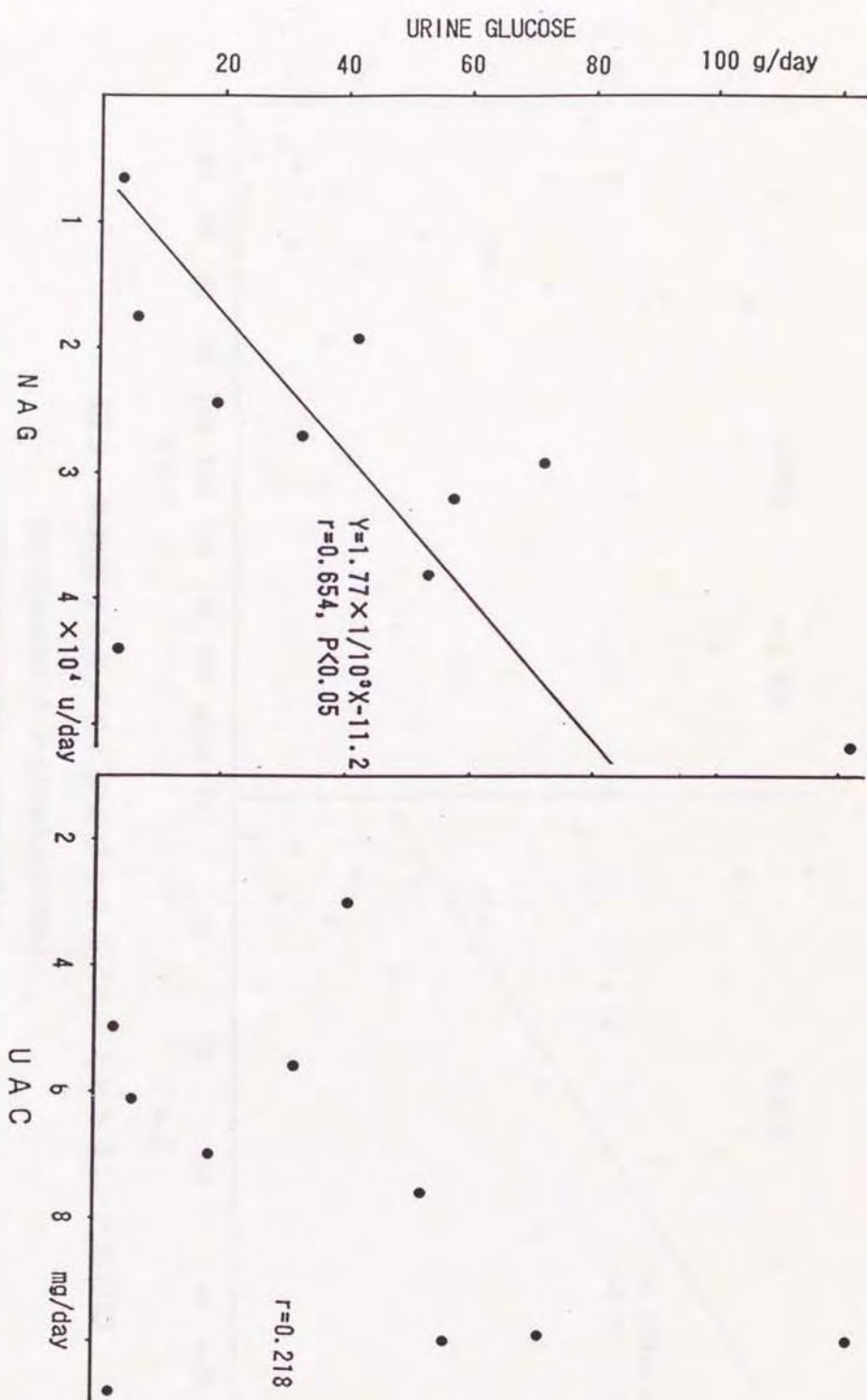


図 8 24時間尿におけるNAGおよびUACと尿糖との関係  
 NAG:N-acetyl-β-D-glucosaminidase  
 UAC:urinary albumin concentration

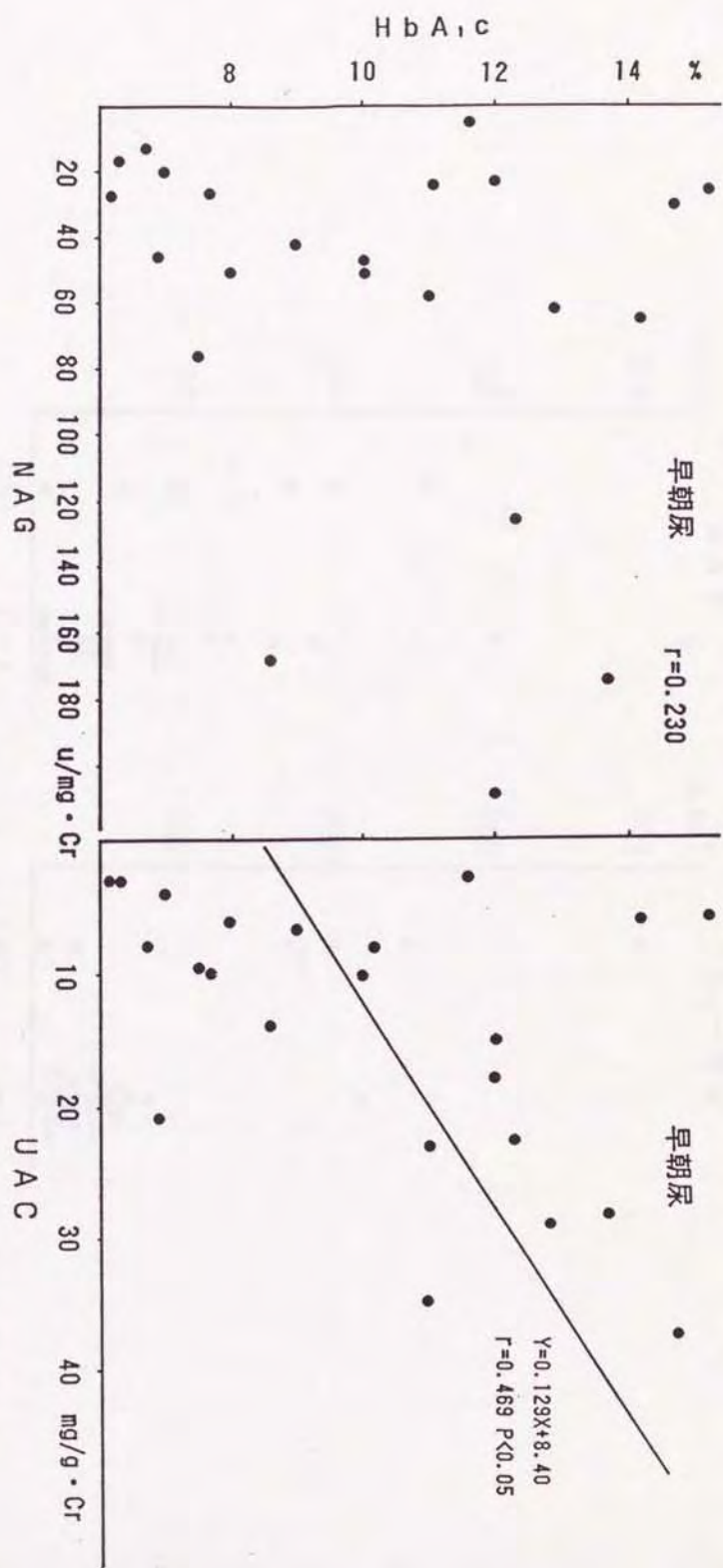


図 9 早朝尿 NAG / Cr および UAC / Cr と HbA<sub>1c</sub> との相関

NAG: N-acetyl-β-D-glucosaminidase

UAC: urinary albumin concentration

HbA<sub>1c</sub>: Hemoglobin A<sub>1c</sub>

Cr: Creatinine



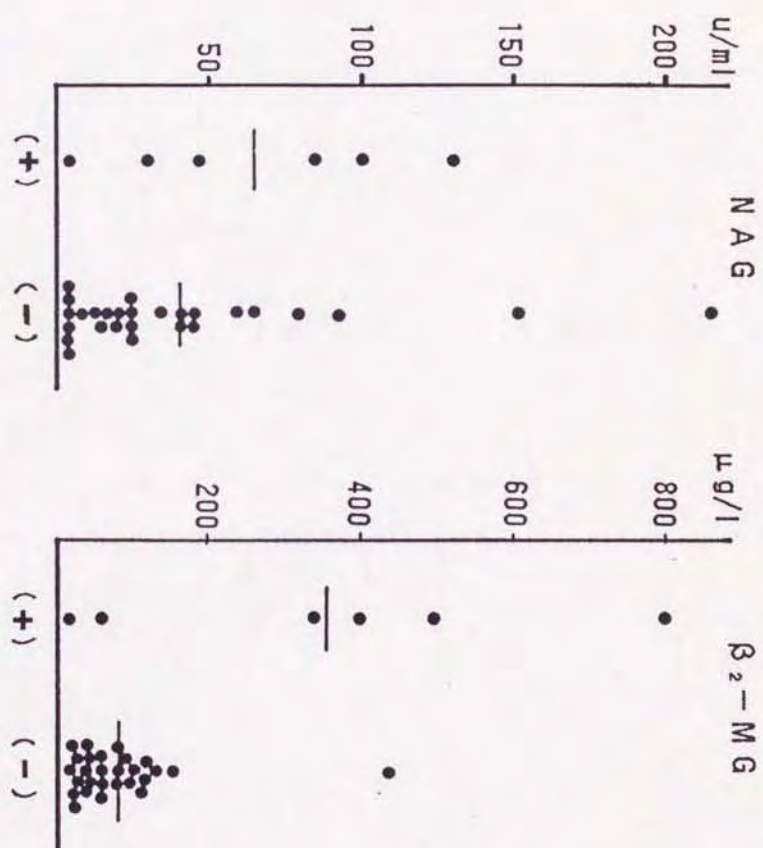


図 10 小児インスリン依存性糖尿病の尿中NAGおよび尿中 $\beta_2$ -MG (ケトン体の有無による比較)

(+)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 $\beta_2$ -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- $\beta$ -D-glucosaminidase

$\beta_2$ -MG:  $\beta_2$ -microglobulin