

# 小児糖尿病の尿中NAG、微量アルブミンの検討

——至適表示法を求めて——

松浦信夫，三上裕平，  
原田正平，藤枝憲二（北海道大学医学部小児科）  
岩崎矩子（北海道大学医学部附属病院中央検査室）

## 〔はじめに〕

糖尿病患者では尿蛋白陰性時から尿中微量アルブミン (mAlb) の増加，NAG の上昇が報告されている。24 時間総排泄と回尿との相関について種々の報告がある。ところで，小児は年齢により体格に大きな差があり成人のように一律の基準で評価することが適当とは考えられない。そこで，小児での 24 時間総排泄と早朝第 1・2 尿との相関関係を求めるべく以下の方法で検討した。また，随意尿についても対照との差を求め，何が腎症を早期に捉える指標となりうるか検討した。

## 〔対 象〕

24 時間尿については当科に入院した I，II 型糖尿病小児 12 例 (4—12 才)，対照は他の内分泌疾患で入院した小児 7 例 (7—13 才) を対象とした。随意尿は昭和 61 年北海道小児糖尿病サマーキャンプに参加した IDDM 57 例，対照は腎疾患以外で当科外来を受診し尿蛋白陰性の小児 34 例を対象とした。

## 〔方 法〕

24 時間尿の他早朝第 1・2 尿を採取し， $-20^{\circ}\text{C}$ にて保存し NAG，mAlb を測定した。尿量・排尿時刻から単位時間排泄量も求めた。体格の差は体表面積で標準化し，一時尿は濃度の他，クレアチニン比で補正した。24 時間総排泄と第 1・2 尿及び単位時間排泄量の関係，随意尿における IDDM と対照との差，NAG と mAlb の関係について検討した。NAG は NAG テストシオノギによる比色法で，mAlb は Micro-U-Alb (フジモトダイアグノスティクス) の免疫比濁法で測定した。グリコヘモグロビン (GHb) はグリクアフィンディスポ・GHb (生化学工業) のアフィニティカラムで測定した。有意差検定は，Student t test で行った。

## 【結果】

1) 24時間尿と早朝第1・2尿の関係について糖尿病児と対照児を含めて検討した。

① NAG：24時間NAG総排泄は、0.40—6.19 IU (0.54—4.42 IU/m<sup>2</sup>) に分布した。第1尿NAGは、0.3—14.8 IU/L (0.44—6.671 U/g・Cr)，第2尿は 0.4—22.4 IU/L (0.48—13.18 IU/g・Cr)，単位時間排泄は 12.2—3418 mIU/hr (10.4—3052 mIU/m<sup>2</sup>・hr) に分布した。体表面積標準化24時間総排泄と第1尿の相関は濃度では  $r=0.73$ ,  $P<0.01$ , Cr比では  $r=0.63$ ,  $P<0.01$  と相関が得られた (図1)。第2尿では濃度でも Cr比でも、各々  $r=0.28$ ,  $p<0.01$ ,  $r=0.22$ ,  $p<0.01$  で相関はなかった。単位時間排泄も  $r=-0.05$ ,  $p<0.01$  と相関しなかった。

② mAlb：24時間 mAlb総排泄は 1.2—10.9 mg (1.7—8.3 mg/m<sup>2</sup>) に分布した。第1尿 mAlbは 2.0—13.5 mg/L (1.2—23.6 mg/g・Cr)，第2尿は 3.0—42.0 mg/L (2.3—30.4 mg/g・Cr)，単位時間排泄は 43—2008  $\mu$ g/hr (52—1860  $\mu$ g/m<sup>2</sup>・hr) に分布した。体表面積標準化24時間総排泄と第1尿の相関は濃度でも Cr比でも各々  $r=0.20$ ,  $p<0.01$ ,  $r=0.47$ ,  $p<0.01$  と相関しなかった。第2尿も同じく濃度, Cr比で  $r=0.36$ ,  $p<0.01$ ,  $r=0.42$ ,  $p<0.01$  と相関しなかった。単位時間排泄とも  $r=0.14$ ,  $p<0.01$  と相関しなかった。

③ NAGとmAlbの関係：24時間総排泄，第1・2尿についてNAGとmAlbでは， $r=0.45$ ,  $p<0.01$ ,  $r=0.44$ ,  $p<0.01$ ,  $r=0.30$ ,  $p<0.01$  といずれも相関はなかった。

④ 第1・2尿におけるNAG, mAlbの変化

特に運動は負荷していないが，第1・2尿におけるNAG, mAlbの変化をみた。第2尿NAGが上昇した者は濃度比較では糖尿病12例中10例，対照7例中3例，Cr比で上昇は糖尿病10例，対照4例と糖尿病に上昇例が多かった (図2)。第2尿のmAlbが上昇した者は濃度比較では糖尿病9例，対照3例，Cr比では糖尿病9例，対照3例とこれも糖尿病に上昇例が多かった。しかし，いずれの比較でも有意差はなかった。

2) 随意尿における検討

IDDMはNAG  $8.6 \pm 14.0$  IU/L ( $7.2 \pm 9.0$  IU/g・Cr) (M $\pm$ SD)，mAlb  $9.4 \pm 7.7$  mg/L ( $11.4 \pm 15.4$  mg/g・Cr)，対照はNAG  $2.6 \pm 1.8$  IU/L ( $2.9 \pm 1.6$  IU/g・Cr)，mAlb  $8.4 \pm 8.3$  mg/L ( $8.7 \pm 4.7$  mg/g・Cr)であった。NAGは濃度においても，Cr比でもIDDMが有意に高値を示した ( $P<0.01$ )。mAlbについては濃度でもCr比でも有意差はなかった (図3)。対照のM+2SDを超える者をCr比で検討すると，mAlbのみを超える者は57例中1例(1.8%)，NAGのみでは19例(33.3%)，両者ともを超える者6例(10.5%)とNAG

高値を示す例が多かった(図4)。NAG, mAlbとGHb, 罹病期間のあいだには何の関係も存在しなかった。

### 〔考 按〕

糖尿病児と対照児の1日尿と早朝第1・2尿のNAG, mAlbを測定し24時間総排泄を体表面積で標準化して1回尿との相関を検討した。第1尿NAGが濃度でもCr比でも体表面積標準化1日排泄量と比較的よく相関した。mAlbについては1回尿との相関は見いだせなかった。随意尿ではIDDMのNAGが濃度でもCr比でも高値を示す例が多く対照と有意差があった。mAlbは高値例が少なく有意差もなかった。

糖尿病性腎症は従来糸球体硬化症を主に論じられてきたが、尿細管への沈着物も著明であることが示されている。臨床的には尿蛋白定性・定量, 血圧の上昇, GFRの測定などが腎症発見の手がかりであった。最近, Micro Albumin RIA法が開発され尿蛋白陰性時期から尿中微量アルブミンが上昇してくることが示されてきた<sup>1)</sup>。また, 尿細管逸脱酵素であるNAG排泄も増加することが種々報告されている。他にも, 尿細管性蛋白である $\beta_2$ ミクログロブリンや $\alpha_1$ ミクログロブリンについても糖尿病での排泄増加が知られている。

尿中NAGについても罹病期間や糖尿病コントロール状態との関連について主に成人での報告はあるが, 年齢により体格が大きく違う小児においてどの時点での採尿が適切であるか検討した報告は少ない。早朝尿の方が随意尿より高値を示すとの報告はあるが1日尿との比較は今回が初めてと思われる。その結果, 早朝第1尿NAGと体表面積標準化24時間総排泄と相関がみられた。

mAlbについては小児で24時間総排泄と早朝第1尿の濃度との相関, 明らかな蛋白尿では早朝第2尿との相関がいわれている<sup>2)</sup>。今回の研究ではそのような結果は得られなかった。対象とした糖尿病症例が殆ど発症まもなく全例 $10\text{ mg/m}^2\cdot\text{day}$ 以下で幸いながら正常域に属するものであった。もっと高値を示す例があれば何らかの相関が得られる可能性もあり今後検討したい。

NAGとmAlbのあいだには, 1日尿, 第1・2尿, 排泄率のどれをとっても相関はなかった。両者の相関を示す報告もあるが, 今回は, mAlb排泄増加例がいなかったことが原因と考えられる。

IDDMの随意尿ではmAlbは正常でもNAGが高値を示す例が多かった。IDDM発症初期のNAGが治療とともに低下するとされており, このレベルでの障害は可逆的と思われる<sup>3)</sup>。一方, 微量アルブミン尿は厳格なコントロールでも改善しないとされ, またそれから

明らかな蛋白尿へと進行していくとされている<sup>3)</sup>。従って腎症は微量アルブミン尿以前に発見する必要があるものと考えられる。

運動による変化は NAG について成人ではなしとされている。今回特に運動負荷はしなかったが、第 2 尿で一応の有意の上昇をみた。小児では、多少の体動でも変化するのか、日内運動があるのか、今回検討しなかった尿糖の影響などについては今後の検討課題である。mAlb は成人で Cr 比の上昇がしめされている。今回は有意といえる変化はなかった。運動負荷をしなかったためであろうが、明らかな障害例がなかったのも一因と思われる。また、今回は 1 日尿に相当する指標を求めべく検討したが、腎症を早期に捉えるには何らかの負荷における変化をみるべきなのかも知れない。

mAlb の測定は通常の RIA に代えて免疫比濁法によった。この方法の検出限界は 5 mg/L, RIA との相関も  $r=0.91$  とされ、通常の検査室で行える有用なものである。

IDDM 随意尿で NAG も mAlb も GHb・罹病期間とは全く相関しなかった。GHb はコントロールのほんの一断面を示すものであり、長期に亘る障害の結果である腎症とは相関すべくもない。NAG, mAlb も罹病期間と全く相関しなかった。年余にわたって明らかに進行した結果を示す成人を含めて検討すれば今までの報告のような関係が見いだせるかも知れない。

#### 〔まとめ〕

糖尿病児と対照児の 1 日尿、早朝第 1・2 尿の NAG, mAlb を測定し、第 1 尿 NAG が濃度でも、Cr 比でも単位体表面積当り 1 日総排泄量と相関した。mAlb については排泄増加例がなくよい指標は得られなかった。IDDM 57 例の随意尿では NAG 高値例が多く対照と有意差を示した。mAlb は高値例が少なく有意差もなかった。腎症を早期に発見するには早朝第 1 尿 NAG の測定が有用であると考えられた。

#### 〔参考文献〕

- 1) Viberti, G. C. et al.: Microalbuminuria as a Predictor of Clinical Nephropathy in Insulin - Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*, i:1430, 1982.
- 2) Cowell, C. T. et al.: First Morning Urinary Albumin Concentration is a Good Predictor of 24 - hour Urinary Albumin Excretion in Children with Type I (Insulin - Dependent) Diabetes. *Diabetologia*, 29: 97, 1986.
- 3) Rasmussen, B. D. et al.: Kidney Function During 12 Months of Strict Metabolic

Control in Insulin-Dependent Diabetic Patients with Incipient Nephropathy.  
 New. Engl. J. Med., 314 : 665, 1986.

- 4) Brouhard, B. H. et al.: Response of Urinary N - Acetyl -  $\beta$  - D - Glucosaminidase to Rapid Decreases in Blood Glucose. Clinica. Chimica. Acta., 140 : 197, 1984.

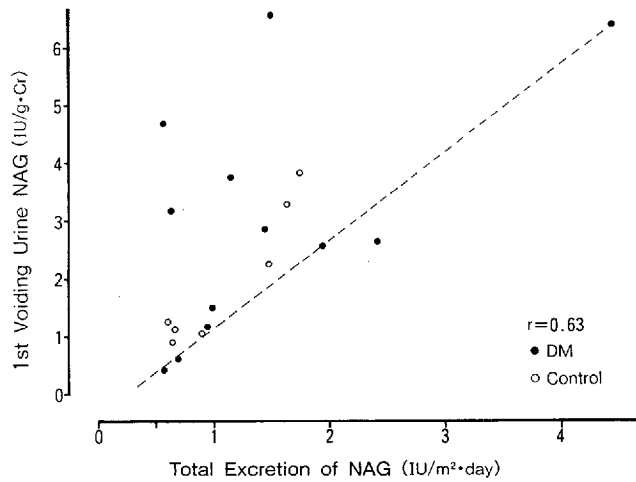


図1 NAG 体表面積標準化 1 日排泄量と早朝第 1 尿 Cr 比の関係

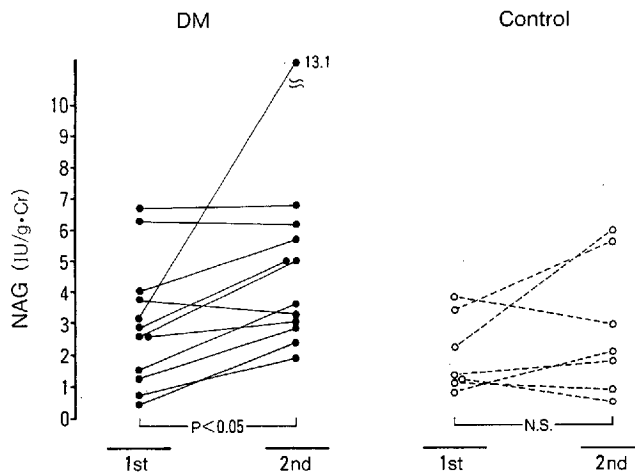


図2 NAG 早朝第 1・2 尿 Cr 比の変化

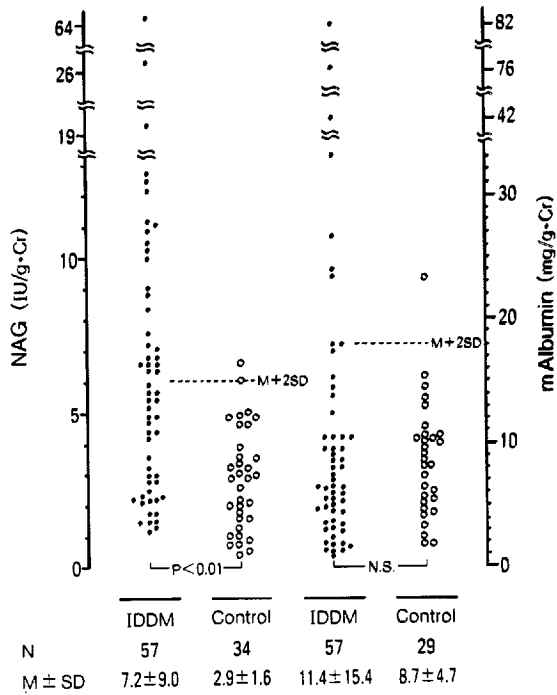


図 3

随意尿における NAG, Micro - Arbumin の IDDM と対照児の Cr 比での比較

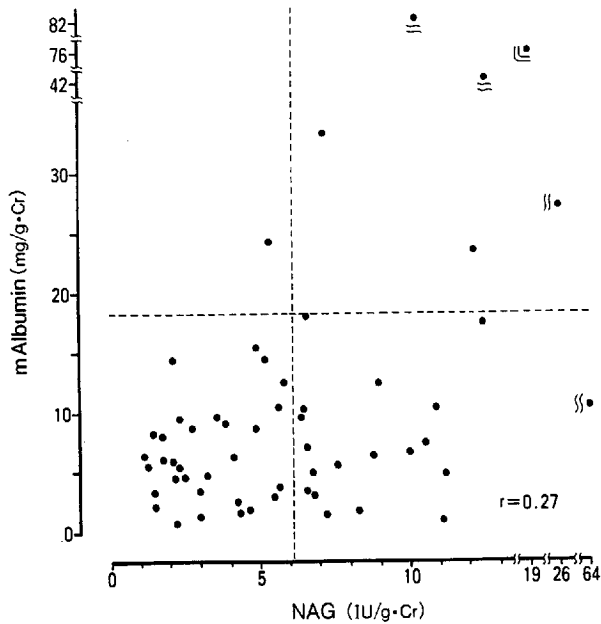
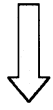
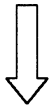


図 4 IDDM 随意尿における NAG, Micro - Arbumin の関係  
(破線は M + 2 SD を示す)



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



〔はじめに〕

糖尿病患者では尿蛋白陰性時から尿中微量アルブミン(mAlb)の増加,NAGの上昇が報告されている。24時間総排泄と回尿との相関について種々の報告がある。ところで,小児は年齢により体格に大きな差があり成人のように一律の基準で評価することが適当とは考えられない。そこで,小児での24時間総排泄と早朝第1・2尿との相関関係を求めるべく以下の方法で検討した。また,随意尿についても対照との差を求め,何が腎症を早期に捉える指標となりうるか検討した。