

原 著

早期糖尿病性腎症の診断マーカーの検討

藤田勝嘉¹⁾ 寺本香織¹⁾ 寺島貞夫²⁾ 川嶋紳史³⁾

56名の外来糖尿病患者 (Type 2) の随時尿を用い、細菌尿、血尿、顕性蛋白尿の患者は除外し、検査値は、尿アルブミン30mg/g Crを境界値として正常アルブミン尿群と微量アルブミン尿群の2群に分け、尿中酵素については、尿中クレアチニン値で補正して評価した。単相関では、尿中ALPと尿中LDHは尿中アルブミン、Type IVコラーゲンと有意な相関があった。尿中アルカリホスファターゼや、尿中LDHは血清中の同酵素とは無相関であった。感度がもっとも高かったものは、Type IVコラーゲン、特異性のもっとも高かったものはアルブミン定性のMAU II、有効度、精度とももっとも高かったものはMAU IIとなった。尿中ALPは、尿中γGTP、尿中LAP、尿NAGなどとともに近位尿細管に分布し、その部分の障害で尿中に排泄されてきたと思われる。

キーワード：早期糖尿病性腎症、尿中微量アルブミン、尿中酵素

はじめに

糖尿病性腎症は、従来、持続性蛋白尿、高血圧、腎機能障害などの臨床像により診断されていたが、いったん蛋白尿が出現するとその治療は困難であり、5~6年で腎不全に陥ると言われている。したがって、試験紙法で蛋白尿が陽性となる以前に腎症を診断するとともに治療を開始することがきわめて重要である。

厚生省の早期糖尿病性腎症の診断基準では、尿中蛋白試験紙法陰性の場合、市販のスクリーニング用キットで尿中微量アルブミンを測定し、診断は蔽尿で行うよう提案されている。今回我々は、尿中微量アルブミン定量、定性、Type IVコラーゲン、尿中、血中酵素の関係と有用性を検討したので報告する。

対象と方法

検体は、外来糖尿病患者 (Type 2) の随時尿を用い、細菌尿、血尿、顕性蛋白尿の患者は除外した。

尿中微量アルブミンは、無遠心にて測定。尿中酵素は3000 rpm、5分遠心後測定した。

測定機器は、HbA1cは京都第一のHa8121、尿中微量アルブミン定性は山之内製薬のMAU II、血糖はA&TのGlucoroder-GXR、その他の尿中酵素項目は日立の自動分析機7170を用いた。

項目の評価方法

検査値の評価方法としては、糖尿病学会・腎臓病学会の基準である尿アルブミン30mg/g Crを境界値として正常アルブミン尿群と微量アルブミン尿群の2群に分け、尿中酵素についてでは、尿中クレアチニン値で補正して評価した。

検定には、n数が56と少ないと、値の分布が正規分布を示さないことからノンパラメトリック法であるマンホイットニーのU検定を用いて有意差を検討した。

結果

主な測定項目の平均値とSDを示す。(表1)

表からも判るとおり、有意差を示した項目は、尿ALP、尿LDH、尿中TYPE IVコラーゲンだった。血清ALP、血清LDHとともに、表に載っていない項目は、有意差が見られなかった。

表1 主な測定項目の平均値とSD

結果 Mean±SD	Total (N=56)	Normoalbuminuria (N=28)	Microalbuminuria (N=28)
Age(years)	64.0 ± 10.6	61.9 ± 12.0	66.1 ± 8.6
BS(mg/dl)	176.0 ± 56.9	168.9 ± 53.4	183.1 ± 53.4
HbA1c(%)	6.7 ± 1.0	6.5 ± 0.9	6.8 ± 1.0
I,SA G(μg/ml)	8.1 ± 4.5	9.1 ± 4.4	7.1 ± 4.5
Urinary ALP	17.9 ± 9.6	14.9 ± 8.6	20.9 ± 9.8 **
Urinary LDH	17.7 ± 10.5	13.7 ± 7.2	21.7 ± 11.9 **
Urinary γGTP	38.4 ± 16.6	35.3 ± 14.5	41.5 ± 18.1
Urinary CRE	56.7 ± 36.2	48.2 ± 30.7	65.2 ± 39.6
Urinary UA	62.6 ± 19.1	61.0 ± 17.3	64.2 ± 20.9
Urinary AMY	236.1 ± 99.3	213.4 ± 92.8	258.8 ± 102.0
Urinary IP	71.6 ± 26.7	76.0 ± 25.2	67.1 ± 27.9
Urinary IgG	0.7 ± 1.7	0.6 ± 1.4	0.8 ± 2.0
Urinary A1b	41.7 ± 49.4	10.6 ± 8.8	78.0 ± 52.6 ***
Urinary Type IVコラーゲン	6.2 ± 3.5	4.5 ± 1.6	8.7 ± 4.2 ***

p<0.01, *p<0.001

次に、尿中ALP (図1)、尿中LDH (図2) の散布図と箱ひげ図を示す。

箱ひげ図は下から最小隣接点、25%点、中央値、75%点、最大隣接点である。両酵素とも、有意確率は、0.01未満と有意差を認めた。

次に尿中γGTPと血清Lp (a) の散布図を示す。(図3、4)

γGTPは近位尿細管に分布する酵素の一つとされているが、有意差は認められなかった。

また、TAKEGOSHIらの報告では、尿中アルブミンの有無で血清Lp (a) に有意差が認められたとしているが、逆にゲルらは、有意差はなかったと報告している。

今回の我々の検討でも、有意差は認められなかった。

TYPE IVコラーゲンでは、有意確率が0.001未満と有意差を認めた。(図5)

その他の項目については、有意差は認められなかった。

次に単相関の図を示す。(図6) 尿中ALPと尿中LDHは尿中

*1)〒944-8501 新潟県新井市田町2丁目4番7号
頸南病院検査科

*2)〒942-0081 新潟県上越市五智2-1-1
上越総合病院検査科

*3)同内科

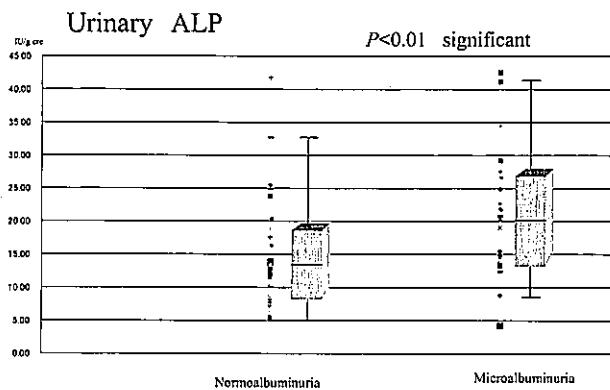


図1 尿中ALPとアルブミン尿の関係

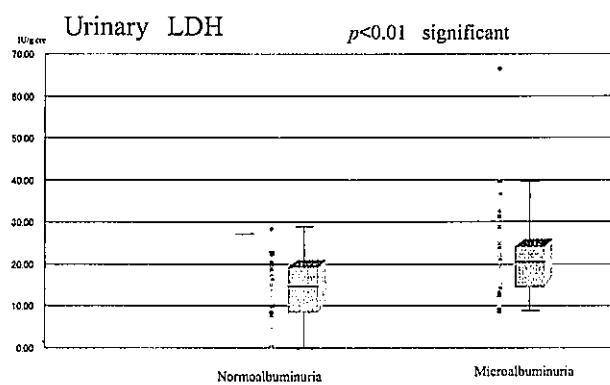


図2 尿中LDHとアルブミン尿の関係

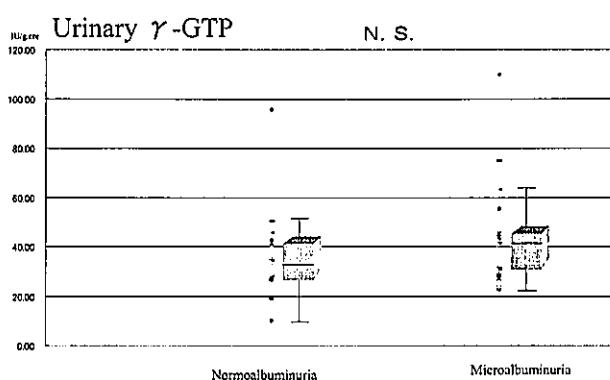


図3 尿中γ-GTPとアルブミン尿の関係

アルブミン、TYPE IVコラーゲンと有意な相関があった。
その他の酵素で尿中アルブミンやTYPE IVコラーゲンと有意な相関のあるものはなかった。

次に項目間の多変量解析の結果を示す。(図7)
縦軸が影響を受ける項目で、横軸が影響を与える項目である。

尿中アルブミンは、やはり血糖コントロールやHbA1cの影響を受けるようである。

尿中アルカリホスファターゼや、尿中LDHは血清中の同酵素とは無相関だった。また、尿中アルブミンとTYPE IVコラーゲンからも影響は受けなかった。

次に有意差のあった項目の感度、特異性、有効度、精度を

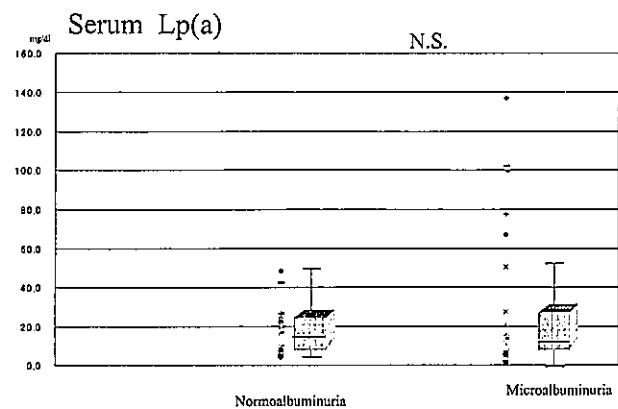


図4 血清Lp(a)とアルブミン尿の関係

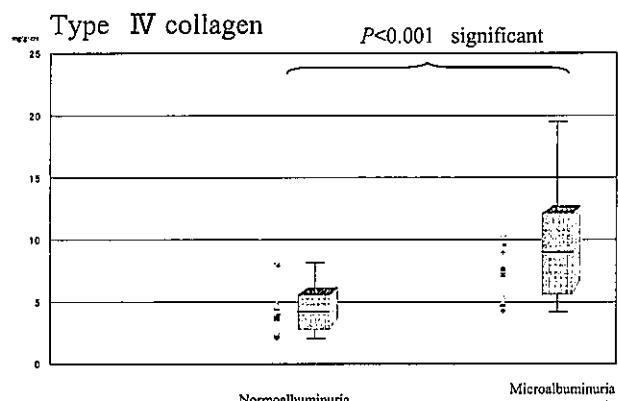


図5 TypeIVコラーゲンとアルブミン尿の関係

Correlation of urinary enzymes with Urinary albumin and TypeIV collagen

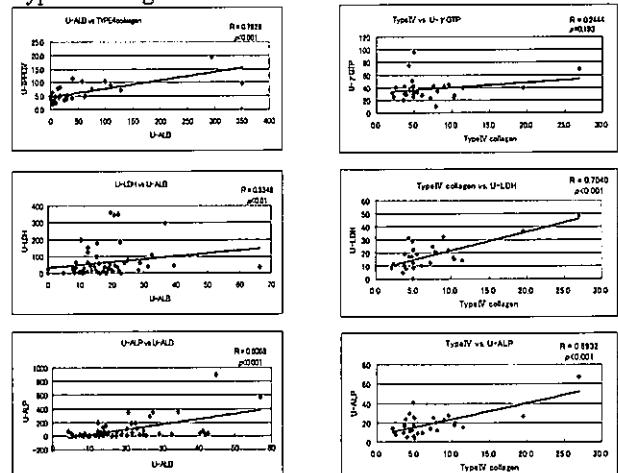


図6 尿中酵素と尿中アルブミン、TypeIVコラーゲンの関係

表に示す。(表2)

尿ALP、尿LDHでは、カットオフを12IU/gCr、Type IVコラーゲンではカットオフを3.5mg/gCr、MAU IIでは、カットオフを(+)で設定し、計算した。

感度が最も高かったものは、Type IVコラーゲン、特異性の最も高かったものはアルブミン定性のMAU II、有効度、精度

• $P<0.05$
 ** $P<0.01$
 *** $P<0.001$

Standardized partial regression coefficient

Criterion variables	Predictor variables							Type IV collagen		
	Age	U-ALP	U-LDH	U- γ GTP	U-CRE	U-UAG	U-AMY	U-IP	U-AT-B	
U-ALP		0.6629 ***					-0.2916 *	-0.2941 *		
U-LDH	0.1638 **	0.3923 **		0.2969 *	0.3638 *	0.3486 **				
U- γ GTP			0.3612 *			-0.4107 *				
U-UAG										
Type IV collagen	0.3237 *		0.3935 *				0.5287 **	0.601 ***		
Criterion variables	Predictor variables							Type IV collagen		
	serum	GPT	ALP	LDH	BUN	CRE	T-CHO	血清	1. BAG	HbA1c
U-ALP		0				0.4824 ***		0.3125 *		
U-LDH			0							
U- γ GTP				0.3666 *	-0.657 ***		-0.2698 *			
U-UAG							-0.4033 **	0.4983 ***		
Type IV collagen							-0.3591 **			

図7 多変量解析の結果

表2 各検査項目の有用性

	Sensitivity	Specificity	validity	accuracy
U-ALP	63.4	86.7	1.5	69.6
U-LDH	61.0	80.0	1.4	66.1
Type IV	54.5	100.0	1.5	66.7
MAU II	89.3	92.9	1.8	91.1

ともに最も高かったものはMAU IIとなった。

まとめ

尿中アルブミン定量を早期糖尿病性腎症のGolden Standardとして正常アルブミン尿群と微量アルブミン尿群に分けた場合、尿中ALP、尿中LDH、Type IVコラーゲンで有意差が認められた。

尿アルブミン定性のMAU IIについては、当然と言えば当然だが尿アルブミン定量との一致が高く、現在の診断基準の上では一番簡便かつ有用な検査と思われた。

尿中ALPは、尿中 γ GTP、尿中LAP、尿NAGなどとともに

に近位尿細管に分布し¹⁾、その部分の障害で尿中に排泄されてきたと思われる。

尿中LDHは、糸球体腎炎やネフローゼ、腎腫瘍で上昇すると言われている²⁾。過去の報告では、尿中LDHと尿中アルブミンの関係を調べたものではなく、尿中LDHも尿中ALPと同様、血清中同酵素とは無関係に出現しかつ、Type IVコラーゲンとの相関もかなり高かったため、糖尿病性腎症のマーカーとしての可能性も示唆された。

Type IVコラーゲンは、腎糸球体基底膜の主要成分であり、近年新しい早期糖尿病性腎症のマーカーとして注目されているが、感度や精度も高く今後の検討が期待される。また、尿アルブミン正常群に対しては陽性率が5.5%あり、ほぼ過去の報告通りであった。このことから、尿アルブミンでは捕らえられない早期から腎症を捕らえていると思われた。

参考文献

- 1) 芝紀代子：尿中酵素、臨床検査vol.33 No.8 1989 : 929-935
- 2) 屋形稔 (1983) : 尿中酵素測定と臨床、臨床病理、特集56 : 1-10
- 3) 森田恵美子、海津嘉蔵、瓜生康平、江藤澄哉：糖尿病における尿中酵素の臨床的意義。J. UOEH (産業医科大学雑誌)、12(2) : 197-205
- 4) Emiko Morita et. al : Clinical Significance of Urinary Enzymes in Diabetics Nephropathy.
- 5) Tadayoshi Takegushi et.al: Alterations of lipoprotein(a) in patients with diabetic nephropathy.
- 6) S.B.Solerte et.al : Nephelometry in the clinical assessment of glomerular proteinuria and tubular function in diabetic nephropathy. ClinicalNephrology, Vol.48 No.3 1997 : 151-158
- 7) 新しい糖尿病の分類と診断基準、日本糖尿病学会 糖尿病診断基準検討委員会 1999年

Original article

Assessment of the Diagnostic Markers of Early Diabetic Nephropathy

Katsuyoshi Fujita^{*1)}, Kaori Teramoto^{*1)}, Sadao Terajima^{*1)}
and Shinji Kawasaki^{*2)}

Random urine samples were collected from 56 diabetic (type 2) outpatients, and after excluding patients with bacteriuria, hematuria, and frank proteinuria, they were divided into two groups, a normal albuminuria group and a microalbuminuria group, with a urine albumin value of 30 mg/gCr as the cutoff, and urinary enzymes were evaluated by correcting them for the urinary creatinine value. Simple correlation analysis revealed that urinary ALP and LDH were significantly correlated with urinary albumin and type IV collagen. Neither urinary alkaline phosphatase nor urinary LDH were correlated with the serum levels of the same enzymes. Type IV collagen had the greatest sensitivity, the albumin qualitative MAU II had the greatest specificity, and MAU II had the greatest efficiency and precision. Urinary ALP is distributed in the proximal urinary tubules along with urinary γ -GTP, urinary LAP, and urinary NAG, and they seem to be excreted in the urine when there is damage to that portion of the kidney.

Key words : early diabetic nephropathy, microalbuminuria, urinary enzymes

*¹⁾Radiology Technician, Department of Radiology, Keinan Hospital
Tamachi 2-4-7, Arai, Niigata 944-8501

*²⁾Department of Internal Medicine, Keinan Hospital