



| | |
|--------------|--|
| Title | 早期糖尿病性腎症に関する研究－特に尿細管障害について |
| Author(s) | 田中, 彰 |
| Citation | 大阪大学, 1988, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/36683 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【8】

| | |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 田 中 彰 |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 8243 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和63年5月23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 |
| 学位論文題目 | 早期糖尿病性腎症に関する研究－特に尿細管障害について |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 熊原 雄一 (副査) 教授 垂井清一郎 教授 宮井 潔 |

論文内容の要旨

〔目的〕

糖尿病性腎症をより早期に検出し、その進展を予知しうる指標として、尿中微量アルブミンが重要視されている。従来より、糖尿病性腎症は糸球体病変を指しており、微量アルブミン尿もその変化を表現するものと考えられる。一方、腎症の尿細管変化に関しては殆ど注目されていなかったが、最近、各種の尿中微量蛋白の分析が進むにつれて、尿細管性蛋白の早期腎症への指標としての役割が検討され始めてきた。本研究では、尿細管性尿蛋白が、早期腎症においてどの様な変化を示すかを横断的に検索した。また、最近、簡易測定が可能となった酸可溶性蛋白（主成分は α_1 -acid glycoprotein）が早期腎症の診断指標となりうるかについても検討した。

〔方法ならびに成績〕

対象：インスリン非依存型糖尿病98名、インスリン依存型糖尿病18名を対象とした。これらを、Albustix陰性群（n=85）、間欠的 Albustix陽性群（2群、n=12）および持続的 Albustix陽性群（3群、n=19）に分けた。さらに Albustix陰性群を、早朝第1尿中のアルブミン排泄量12mg/g creatinineを境に、正常アルブミン尿群（1a群、n=42）、微量アルブミン尿群（1b群、n=43）に区分した。これら対象症例のコントロール状態はほぼ良好であった（ヘモグロビン A1c $8.1 \pm 1.3\%$, mean $\pm SD$ ）。また、健常対象39名についても検討した。

方法：6カ月以内に3回、早朝第1尿を採取し、尿中アルブミン、リゾチーム、 β_2 -ミクログロブリン、N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）および酸可溶性蛋白（ASP）を測定した。各測定値は尿中クレアチニンで補正し、個々の対象の3回の平均値を求めた。尿中アルブミンおよび β_2 -ミク

ログロブリンの測定は、ラジオイムノアッセイ（RIA）を用いて行った。尿中リゾチームは、我々が開発したRIA（最小検出濃度0.5ng/ml；アッセイ間変動係数6.2-7.5%）で測定した。NAGおよびASPは、比色法により定量した。統計学的検討には、t検定、 χ^2 検定、Kruskal-Wallisの順位検定および重回帰分析を用いた。

成績：各尿蛋白とも、腎症の進展に従い、その平均排泄量は増加した（リゾチーム：健常者3.2, 1a群6.8, 1b群11.0, 2群13.3, 3群29.9 $\mu\text{g/g creatinine}$; β_2 -ミクログロブリン：63, 272, 580, 2046, 891 $\mu\text{g/g creatinine}$; NAG：2.5, 6.9, 8.2, 9.8, 11.3 U/g creatinine; ASP：64, 84, 124, 170, 153 mg/g creatinine）。正常アルブミン尿群においても、かなりの割合で尿中リゾチーム（21%）、 β_2 -ミクログロブリン（62%）、NAG（62%）、ASP（26%）が高値を呈した。腎症の進行に伴う尿中ASPの排泄量の増加は、低分子蛋白であるリゾチーム、 β_2 -ミクログロブリンの排泄量の増加とほぼ平行した。血中ASPは、Albustix陽性群で高値の傾向があったが、各群間に有意の差は認められなかった。臨床データとの比較では、NAGを除く各尿蛋白とも血中クレアチニンとの間に高い相関が認められた。NAG、ASPは対象の年齢とも相関したが、健常者においては年齢との間に相関はなかった。また、ASPはヘモグロビンA1cとも相関したが、血糖値とは相関しなかった。逆に、NAGはヘモグロビンA1cとは相関せず、血糖値と相関した。すなわち、ASPはNAGと異なり急速な血糖変化の影響を直接受けないであろう事が示された。

[総括]

臨床的腎症が出現する以前の尿細管性蛋白排泄異常については、今まで一致した成績が得られていないが、排泄異常は認められないとする報告が大勢であった。しかしながら、代表的な低分子蛋白であるリゾチームを高感度のRIAで測定すると、明らかな排泄量の増加が認められた。 β_2 -ミクログロブリンの個々の測定値にはかなりのばらつきがみられたが、他の報告者の成績にも同様のばらつきがあり、有意差がないとされた理由ではないかと考えられる。尿細管酵素であるNAGの排泄量は、急速な血糖変化に対応して素早く変動することが最近の報告で示されており、その上昇は必ずしも糖尿病性尿細管障害を示すものではない。腎症の各病期におけるASPの排泄は、他の低分子蛋白と類似しており、正常アルブミン尿患者の一部で正常上限を上回っていたことから、早期腎症の診断指標となる可能性がある。

以上をまとめてみると、①糖尿病患者においては、微量アルブミン尿出現時期のみでなく、アルブミン排泄が正常の際にも、低分子蛋白を始めとする尿細管性蛋白が増加しうることが明らかとなった。②従って、機能的尿細管障害は、糖尿病の比較的早期から出現するものと推定される。③尿中ASPも、尿細管性蛋白の一つとして、早期腎症の指標となりうることが示された。

論文の審査結果の要旨

糖尿病合併症の早期発見・予防という観点から、その前兆となる所見を検索評価することが、臨床糖

尿病学上の重要なテーマの一つとなっている。糖尿病性腎症においては、微量アルブミン尿が早期糸球体病変を特徴づける所見として重視されているが、尿細管変化を反映する指標に関しては充分な検討がなされていなかった。本研究は、低分子蛋白であるリゾチーム、 β_2 -ミクログロブリン、尿細管酵素であるN-アセチルグルコサミニダーゼ、および酸可溶性蛋白の尿中排泄について、信頼性の高い測定法を用いて詳細に検討し、糖尿病の比較的早期から機能的尿細管障害が出現すること、また、酸可溶性蛋白も、尿細管性蛋白の一つとして、早期腎症検出の指標となりうることを示した。この成績は、今後、早期腎症の病態解明や診断に結びついていく可能性があり、糖尿病学上有意義な研究であり、学位に値するものである。