

動脈硬化性血管障害患者の尿中微量蛋白排泄量

奈良県立医科大学第1内科学教室

金内雅夫, 西岡久之, 赤井真弓, 紀川伊敏
川野貴弘, 中島靖夫, 橋本俊雄, 土肥和紘

URINARY EXCRETION OF MICROPROTEINS AND ATHEROSCLEROTIC VASCULAR COMPLICATIONS

MASAO KANAUCHI, HISAYUKI NISHIOKA, MAYUMI AKAI,
TADATOSHI KIKAWA, TAKAHIRO KAWANO,
YASUO NAKASHIMA, TOSHIO HASHIMOTO
and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received April 27, 1995

Abstract: Urinary excretion of microproteins was evaluated at different ages in patients with atherosclerotic vascular complications including ischemic heart disease, cerebrovascular disease and atherosclerosis obliterance. Two hundred-five patients (148 males and 57 females) ranging from 40 to 79 years of age were divided into the 4 age groups in each gender; 40s, 50s, 60s and 70s, respectively. Patients with overt proteinuria or with a serum creatinine level above normal limits were excluded from the study. Diabetes mellitus and severe hypertensive cases were also excluded. Urinary albumin excretion was significantly increased only in the 70s group as compared with the 50s and 60s groups in males, but was similar in each age group in females. There was no difference in albumin excretion between males and females. Urinary excretions of α 1-microglobulin, β 2-microglobulin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase were not changed with age, and no significant difference in these parameters was found between the genders. Serum creatinine level showed no change with increasing age. Both urinary excretion of creatinine and values of creatinine clearance showed a tendency to decrease with increasing age. These data suggest that urinary excretion of microproteins is not influenced by aging and gender in patients with atherosclerotic vascular complications.

Index Terms

atherosclerosis obliterance, α 1-microglobulin, β 2-microglobulin, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, N-acetyl- β -D-glucosaminidase, urinary albumin

はじめに

尿中微量蛋白の測定は、尿細管障害¹⁾、間質性腎炎²⁾や薬剤性腎障害³⁾の診断・評価、あるいは糖尿病性腎症⁴⁻⁶⁾の早期発見に必須の検査法になりつつある。また、その参

考基準値は、健常成人を対象とした測定値を基に設定されたものが広く用いられている。しかし近年、高齢化社会の到来を反映して、老年層の糖尿病罹患率が増加してきているのに加え、間質性腎炎や薬剤性腎障害を合併した老年者症例に遭遇することも稀ではなく、尿中微量蛋

白を測定する機会が増えつつある。尿中微量蛋白排泄量に対する加齢の影響については、すでに教室の成績⁷⁾に詳しいが、高齢者ではしばしば動脈硬化性血管障害の合併がみられるので、かかる病態による影響を勘案したうえで測定値を評価する必要がある。Mattock et al.⁸⁾は微量アルブミン尿の増加と虚血性心疾患罹患率との密接な関連を明らかにしており、Kodama et al.⁹⁾も微量アルブミン尿を有するもので動脈硬化性血管障害の合併率が高いと報告している。しかし本邦では、動脈硬化性血管障害の多数例について尿中微量蛋白の動態を解析した成績はない。そこで著者らは、虚血性心疾患、脳血管障害および閉塞性動脈硬化症の合併例を対象として尿中微量蛋白排泄量を測定し、加齢および性差に関する基礎的検討を試みた。

対象と方法

1. 対象

対象は、奈良県立医科大学第1内科に入院した動脈硬化性血管障害合併例のなかで、試験紙法による尿蛋白が陰性かつ血清クレアチニン(Scr)濃度が正常範囲内の205例(男性148例、女性57例、年齢40~79歳、平均61歳)である。動脈硬化性血管障害の内訳は、急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞、狭心症、脳血管障害(全例が脳梗塞)および閉塞性動脈硬化症であり、その年齢分布と員数をTable 1に一括して示した。なお、腎疾患の既往のあるもの、および糖尿病、うっ血性心不全、重症高血圧の合併例は対象から除外した。

2. 採尿

検体には入院中の24時間尿の一部を用いた。心筋梗塞と脳血管障害については、急性期を避けて全身状態の安定しているリハビリテーション期に採尿した。それ以外の疾患については、心臓カテーテル検査などを目的に入院した期間中で病態が安定した日時に採尿した。

3. 測定項目

微量アルブミン(m-Alb)はRIA法(ファルマシアアルブミンリア、ファルマシア社)、 α_1 ミクログロブリン(α_1 MG)はRIA法(AMGリアシオノギ、塩野義製薬)、 β_2 ミクログロブリン(β_2 MG)はEIA法(β_2 マイクロダイナパック、ダイナボット社)、N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG)活性は比色法(NAGテストシオノギ、塩野義製薬)で測定した。Scr濃度と尿中クレアチニン(Ucr)濃度はオートアナライザーで測定し、クレアチニンクリアランス(Ccr)値は24時間法により求めた。

4. 推計学的処理

Table 1. Age distribution and disease population of subjects

Diagnosis	40s	50s	60s	70s	Total
AMI	5/ 1	20/ 3	18/13	4/ 4	47/21
OMI	12/ 1	17/ 6	24/ 3	4/ 3	57/13
AP	1/ 4	10/ 6	17/ 7	3/ 4	31/21
CVD	1 ^a / 0	0/ 0	6 ^b / 0	0/ 1	7/ 1
ASO	1 ^a / 0	3 ^b /1 ^c	1 ^d / 0	1 ^e / 0	6/ 1
Total	20/ 6	50/16	66/23	12/12	148/57

Number of case represents as; males/females

a; The case was associated with AMI.

b; Two cases were associate with AMI, one with OMI.

c; The case was associated with AP.

d; The case was associated with OMI.

e; The case was associated with both AMI and CVD.

AMI; acute myocardial infarction, OMI; old myocardial infarction, AP; angina pectoris, CVD; cerebrovascular disease, ASO; arteriosclerosis obliterance

群間差の検定は、対応のないStudentのt検定、ANOVAおよびScheffeのF検定を用いた。有意水準は、危険率5%とした。測定値は平均値±標準偏差値として表記した。

成 績

1. 尿中微量蛋白排泄量

m-Alb排泄量：m-Alb排泄量は、男性では50歳代・60歳代に比して70歳代で有意に高かったが、女性では40歳代から70歳代までの各年代間に差を示さなかった。また、m-Alb排泄量は、男女間に差を示さなかった。全症例の平均値は、男性が8.5 mg/日、女性が8.5 mg/日であり、両群間に差がなかった(Table 2)。

α_1 MG排泄量： α_1 MG排泄量は、男女ともに40歳代から70歳代までの各年代間に差を示さなかった。また、性差については、男性が女性に比して高値を示す傾向があったが、各年代で男女間に差はなかった。全症例の平均値は、男性が3.6 mg/日、女性が3.3 mg/日であり、両群間に差がなかった(Table 2)。

β_2 MG排泄量： β_2 MG排泄量は、男女ともに40歳代から70歳代までの各年代間に差を示さなかった。性差については、男性が女性に比して高値を示す傾向にあったが、各年代で男女間に差はなかった。全症例の平均値は、男性が67 μ g/日、女性が52 μ g/日であり、両群間に差がなかった(Table 2)。

NAG 活性：NAG 活性は、男女ともに 40 歳代から 70 歳代までの各年代間に差を示さず、男女間にも差を示さなかった。全症例の平均値は、男性が 4.4 U/日、女性が 3.8 U/日であり、両群間に差がなかった (Table 2)。

2. 腎機能の諸指標

Scr 値：Scr 値は、男女ともに 40 歳代から 70 歳代までの各年代間に差を示さなかった。性差については、Scr 値は、各年代で女性に比して男性で有意に高かった。全症例の平均値は、男性が 0.80 mg/dl、女性が 0.65 mg/dl であり、男性が女性に比して有意に高かった (Table 3)。

Ucr 排泄量：Ucr 排泄量は、男性では 40 歳代に比して 70 歳代で有意に低く、女性では 40 歳代、50 歳代および 60 歳代に比して 70 歳代で有意に低かった。性差については、Ucr 排泄量は、50 歳代、60 歳代および 70 歳代で男性に比して女性で有意に低かった。全症例の平均値は、男性が 996 mg/日、女性が 711 mg/日であり、女性が男性に比して有意に低かった (Table 3)。

Ccr 値：Ccr 値は、男性では 40 歳代・50 歳代に比して 70 歳代で有意に低く、女性では 40 歳代、50 歳代および

60 歳代に比して 70 歳代で有意に低かった。また、Ccr 値は、各年代で男女間に差がなかった。しかし、全症例の平均値は、男性が 88 ml/分、女性が 79 ml/分であり、女性が男性に比して有意に低かった (Table 3)。

考 察

1. m-Alb

糖尿病性腎症は、微量アルブミン尿期に厳格な血糖管理をすれば、顕性蛋白尿期への移行を遅延させることができるといわれている。そこで今日では、m-Alb が糖尿病診療における重要なマーカーとして測定されている。しかし、加齢・性差あるいは動脈硬化性血管障害が m-Alb 排泄量に及ぼす影響についての知見は乏しい。以下、加齢・性差および動脈硬化性血管障害にわけて考察する。

加齢・性差：m-Alb 排泄量の正常値を、Mogensen et al.⁴⁾は 15 μg/分以下(昼間尿)、Viberti et al.⁵⁾は 30 μg/分以下(夜間尿)、Mathiesen et al.⁶⁾は 70 μg/分以下(24 時間尿)にそれぞれ設定している。本邦での正常値は、厚生省糖尿病調査研究班¹⁰⁾により提唱された基準が汎用さ

Table 2. Urinary excretion of microproteins in male and female subjects of different ages

Variables	Gender	40s	50s	60s	70s	Total
m-Alb (mg/day)	m	9.3±4.2	8.1±5.7	7.9±4.8	12.0±6.8 ^{a,b}	8.5±5.3
	f	8.9±4.2	7.7±4.4	8.6±6.1	9.4±7.1	8.5±5.6
α ₁ MG (mg/day)	m	4.4±3.6	2.9±2.8	3.7±2.8	3.9±2.6	3.6±2.9
	f	4.7±4.1	2.4±2.4	3.0±1.8	4.2±4.4	3.3±3.0
β ₂ MG (μg/day)	m	77±65	59±32	71±45	60±34	67±43
	f	46±35	60±35	54±32	34±12	52±31
NAG (U/day)	m	4.1±2.0	4.3±3.3	4.5±2.4	4.3±2.9	4.4±2.8
	f	4.5±2.4	3.9±3.8	3.6±1.9	3.9±2.4	3.8±2.7

m-Alb; microalbumin, α₁ MG; α₁-microglobulin, β₂ MG; β₂-microglobulin, NAG; N-acetyl-β-D-glucosaminidase

a; p<0.05 vs 50s b; p<0.05 vs 60s

Table 3. Various renal functions in male and female subjects of different ages

Variables	Gender	40s	50s	60s	70s	Total
Scr (mg/dl)	m	0.83±0.11	0.75±0.13	0.82±0.11	0.84±0.08	0.80±0.12
	f	0.60±0.06	0.60±0.09	0.66±0.16	0.70±0.11	0.65±0.13
Ucr (mg/day)	m	1,153±334	986±234	989±222	815±256 ^a	996±256
	f	890±204	748±143	729±168	540±115 ^{a,b,c}	711±182
Ccr (ml/min)	m	97±21	93±26	85±20	68±25 ^{a,b}	88±24
	f	104±29	88±22	80±24	54±12 ^{a,b,c}	79±26

* p<0.05 ** p<0.01 a; p<0.05 vs 50s b; p<0.05 vs 60s c; p<0.05 vs 70s

Scr; serum creatinine concentration, Ucr; urinary creatinine excretion, Ccr; creatinine clearance

れており、15 μg /分未満(24時間尿)と10 μg /分未満(夜間尿)としている。しかし、これらは、年齢や性差による変化を考慮したものではない。羽田ら¹¹⁾は年齢と m-Alb 排泄量の間に関連がみられなかったとしているが、小田桐ら¹²⁾は60歳以上の高齢者で m-Alb 排泄量が増加すると報告している。姫井ら¹³⁾は、人間ドック受診者のなかで糖尿病、高血圧、腎疾患および尿路感染症を合併しない健康人401名について随時尿の m-Alb を調査し、m-Alb 排泄量には加齢による影響がなかったと述べている。しかし、性差については記載していない。健康人582名を対象とした教室の既報⁷⁾では、m-Alb 排泄量は加齢とともに軽度の増加を示したにすぎず、性差も認められなかった。今回の研究では、m-Alb 排泄量は、男性の50歳代・60歳代に比して70歳代で有意に高かったが、女性では40歳代から70歳代までの各年代間に差を示さなかった。また、m-Alb 排泄量は、男女間にも差がなかった。つまり、動脈硬化性血管障害の合併例においても、m-Alb 排泄量に対する加齢および性差の影響は概ね認められないといつてよいであろう。

動脈硬化性血管障害：腎の小葉間動脈や弓状動脈は、動脈硬化の進展とともに管腔の狭小化や動脈壁の不整が顕著となる。また、明らかな腎疾患・高血圧症がなく急性内科的疾患あるいは事故死による剖検例の成績¹⁴⁾では、硬化糸球体の出現率は、40～50歳代では1～2%にすぎないが、70歳代では10%、80歳代では30%を超える。Mattock et al.⁹⁾は、糖尿病患者を対象とした研究ではあるが、m-Alb 排泄量が冠動脈疾患の非合併群に比して合併群で有意に高かったと述べている。Yudkin et al.¹⁵⁾は、40歳以上の非糖尿病183例を調査し、微量アルブミン尿の陽性率が冠動脈疾患の非合併群(4.3%)に比して合併群(20.6%)で有意に高く、末梢血管障害合併群(33.3%)も非合併群(6.3%)に比して有意に高かったと述べている。Haffner et al.¹⁶⁾も、非糖尿病316例を調査し、心筋梗塞の合併が微量アルブミン尿を有さない群に比して有する群で3～4倍の高率にみられたと述べている。これらの成績は、動脈硬化性疾患の存在が m-Alb 排泄量を増加させる可能性を示している。

一方、動脈硬化性疾患患者の m-Alb 排泄量を同年代の健康人と比較した成績は極めて少ない。Bigazzi et al.¹⁷⁾は、平均年齢51歳の正常血圧者110例を対象として m-Alb 排泄量を測定し、その平均値を8.6 \pm 3.9 mg/日と報告しているが、動脈硬化性疾患の有無を記載していない。教室の既報⁷⁾から、40歳代～70歳代までの m-Alb 排泄量を概観すると、50歳代男性の7.9 \pm 7.2 mg/日が最も低く、40歳代男性の9.0 \pm 9.0 mg/日がこれに

つづき、70歳代男性の23.2 \pm 46.2 mg/日が最も高かった。今回の成績では、m-Alb 排泄量は各年代の男女ともに既報⁷⁾の成績よりも低値を示した。その理由は採尿法の差異にあると思われ、今回の入院安静時蓄尿の成績と比べて、既報⁷⁾は、外来患者の24時間尿を用いているために日常生活活動における運動負荷量の個体差が m-Alb 排泄量の増加に反映したものと考えられる。いずれにしても、動脈硬化性血管障害の合併例は、m-Alb 排泄量が同年代の非合併例と比べて増加しているとはいえないようである。

2. α_1 MG

近年、尿細管機能検査としての低分子蛋白の測定が容易になり、日常臨床において利用される機会が増してきている。 α_1 MG は、分子量33,000 daltons の低分子蛋白であり、糸球体から自由に濾過されるが、近位尿細管で大部分が再吸収される¹⁾。したがって α_1 MG の排泄増加は、近位尿細管障害を反映するとされる。

加齢・性差： α_1 MG 排泄量の参考基準値は5.0 mg/日以下とされている¹⁾。教室の既報⁷⁾では、健康人の α_1 MG 排泄量は年齢層の上昇とともに増加する傾向にあったが、年代別の比較では80歳以上の高齢女性群が40歳未満の群に比して有意の増加を示したにすぎなかった。今回の成績においても、 α_1 MG 排泄量は男女ともに各年代間に差を示さなかった。つまり、近位尿細管機能は高齢者においても比較的保持されているものと推測される。

一方、 α_1 MG 排泄量は、20歳代では女性に比して男性で有意に高いと報告されている¹⁸⁾。教室の既報⁷⁾では、 α_1 MG 排泄量が40歳代と60歳代において女性に比して男性で有意に高かった。今回の成績でも、 α_1 MG 排泄量は各年代で女性よりも男性で高い傾向にあった。その理由の1つとして、血中 α_1 MG 濃度の男女差が想定される。血中 α_1 MG の存在様式は、単量体の低分子型と免疫グロブリン A に結合した高分子型に分けられる。高分子型 α_1 MG の血中濃度は女性に比して男性で有意に高いが、低分子型 α_1 MG の血中濃度に男女差はないといわれている¹⁸⁾。したがって、 α_1 MG 排泄量の男女差は、糸球体から容易に濾過される低分子型の尿細管再吸収率に生理的な性差があるためであろうと想像されている¹⁸⁾。

動脈硬化性血管障害： α_1 MG 排泄量と動脈硬化性疾患との関連を検討した報告はみられない。今回の成績では、動脈硬化性疾患の α_1 MG 排泄量は、40～70歳代の各年代が健康人を対象とした既報の成績⁷⁾と比べて同等か低い傾向にあった。m-Alb 排泄量の場合と同様に、外来蓄尿と入院蓄尿の差を反映したと思われる。したがって、 α_1 MG 排泄量が動脈硬化性疾患の合併によって同年代の

健常人よりも増加することはないと考えられる。

3. β_2 MG

β_2 MG は、分子量 11,800 daltons の低分子蛋白であり、 α_1 MG と同様に糸球体から自由に濾過され、近位尿細管で大部分が再吸収される¹⁾。したがって、尿中 β_2 MG の測定は近位尿細管障害の指標として広く用いられている。

加齢・性差： β_2 MG 排泄量の参考基準値は一般に 30～140 $\mu\text{g}/\text{日}$ とされており、200 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上を異常な高値と考えてよい¹⁾。吉川ら¹⁹⁾は、健常人(20～72歳)の β_2 MG 排泄量が $84 \pm 43 \mu\text{g}/\text{日}$ であったと報告している。姫井ら¹³⁾も、前掲の人間ドックの成績から、 β_2 MG 排泄量に加齢の影響が認められなかったと述べている。また、教室の既報⁷⁾でも、 β_2 MG 排泄量は加齢とともに増加する傾向を示したが、各年代間に差がなかった。つまり、 α_1 MG と同様に、近位尿細管機能は高齢者においても保持されているものと推測される。今回の成績でも、 β_2 MG 排泄量に対する加齢の影響は認められず、従来の知見が裏付けられた。

一方、性差について、 β_2 MG 排泄量は女性に比して男性で高値を示す傾向にあるとされているが¹³⁾、今回の成績では各年代で男女間に差がなかった。一方、教室の既報⁷⁾では、60歳代で男女間に差が認められている。その理由は不明であるが、 β_2 MG の尿中排泄量が増加する機序として尿細管障害の他に β_2 MG の過剰産生についても考慮しておかなければならない。本研究では、血中 β_2 MG 値を測定していないが、坦癌患者や免疫疾患は対象症例に含まれていないので、 β_2 MG 産生過剰によるとは考え難い。 β_2 MG 排泄量の男女差の背景に関しては、さらに検討する必要がある。

動脈硬化性血管障害： β_2 MG 排泄量が動脈硬化性疾患によって増加するという報告はない。今回の検討では、40～70歳代までの全例の β_2 MG 排泄量は、男性で $67 \pm 43 \mu\text{g}/\text{日}$ 、女性で $52 \pm 31 \mu\text{g}/\text{日}$ であり、諸家の参考基準値を逸脱することがなかった。つまり、この成績は、動脈硬化性疾患を合併したとしても、近位尿細管機能が影響される可能性の少ないことを意味している。

4. NAG

NAG は、分子量約 110,000 daltons のライソゾーム酵素であり、尿細管細胞の障害時に逸脱して尿中活性が上昇するので、薬剤性腎障害や重金属中毒などの指標として応用されている²⁰⁾。また最近では、糖尿病患者を対象とした研究も集積され、腎症の早期診断指標としても位置づけられてきた²¹⁾。しかし、NAG 活性に影響する因子として、高血圧や高血糖などが知られている。したがって、

NAG 活性の異常値が尿細管障害固有のものであるのか、あるいは他の因子による二次的なものかを常に考慮して判断しなければならない。

加齢・性差：Wellwood et al.²⁰⁾は、NAG 活性の加齢による上昇を認めていない。しかし飯村ら²²⁾は、20歳代から60歳代までの集団検診正常者(尿蛋白定性法陰性と糖尿病と高血圧を有さない)の NAG 活性を調査し、NAG 活性が20～40歳代に比して60歳代で有意に高かったと述べている。教室の既報⁷⁾では、NAG 活性は、年齢と相関を示さなかったが、高齢化とともに上昇する傾向にあり、70歳以上の高齢者では20歳代の若年者に比して有意に高かった。ただし、今回の検討では、年齢と NAG 活性の関連は明らかではなかった。しかし、NAG 活性は、尿細管障害の重症度と相関しない場合もあるといわれている。つまり、尿細管萎縮のように高度の病変では、NAG 分泌が濁濁して、尿中活性はむしろ低下する可能性があるからである。したがって、NAG 活性の意味付けには慎重であるべきで、今回の成績から直ちに高齢者に尿細管障害がないと断定することはできない。

動脈硬化性血管障害：高血圧症で NAG 活性が上昇することはよく知られている²³⁾。しかし、動脈硬化性疾患における NAG 活性の動態はよく知られていない。今回の成績から、NAG 活性に対する動脈硬化性疾患合併の影響はないように思える。ただし、NAG 活性は加齢とともに明らかな上昇を示していないが、70歳代で Ccr 値が有意に低下していることを加味すると、動脈硬化性疾患を合併した高齢者では尿細管に器質的傷害が潜在している可能性はないとはいえない。

5. 腎機能の諸指標

今回の研究の主眼は、あくまで尿中微量蛋白排泄量の動態を明らかにすることにあるが、腎機能は加齢に伴って低下するので、尿中微量蛋白排泄量を評価する場合に腎機能の影響を考慮する必要がある。そこで、対象症例の腎機能の背景について若干触れておきたい。今回の検討では、Scr 濃度は加齢と関連を示さなかったが、Ucr 排泄量と Ccr 値は加齢とともに低下した。これは、既報⁷⁾の成績とも一致するものである。高齢者では、全身の筋肉量が減少しているために、Scr 濃度が上昇しないことが多く、この傾向はとくに女性で顕著である。また、Ccr 値の低下は、加齢による Ucr 排泄低下によるものと推測される⁷⁾。

以上をまとめると、動脈硬化性血管障害の合併例では、m-Alb 排泄量が70歳代の男性で増加していたことを除くと、尿中微量蛋白排泄量に対する加齢・性差の影響は少ないものと思われる。ただし、尿中微量蛋白排泄量を

評価する場合は、加齢による糸球体濾過機能の低下が背景に存在することを念頭におくべきである。

ま と め

40歳代から70歳代までの動脈硬化性血管障害205例を対象として尿中微量蛋白排泄量を測定し、加齢および性差の影響を検討した。

1. 尿中アルブミン排泄量は、男性では50歳代・60歳代に比して70歳代で有意に高かったが、女性では各年代間に差を示さず、男女間にも差がなかった。

2. α_1 ミクログロブリンおよび β_2 ミクログロブリンの尿中排泄量は、男女ともに各年代間に差を示さず、男女間にも差がなかった。

3. 尿中NAG活性は、男女ともに各年代間に差を示さず、男女間にも差がなかった。

本論文の要旨は、第5回日本老年病学会近畿地方会(1994年6月、和歌山市)において発表した。

文 献

- 1) 藤井謙裕, 土肥和紘: 尿中 β_2 マイクログロブリン, α_1 マイクログロブリン. *medicina* **31**: 745-747, 1994.
- 2) 長澤俊彦: 尿細管・間質性腎炎の概論. 腎と透析 **27**: 599-602, 1989.
- 3) 酒井 紀: 薬剤性腎障害. 日内会誌. **81**: 1496-1501, 1992.
- 4) **Mogensen, C. E., Christensen, C. K. and Vittinghus, E.**: The stage in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* **32** (suppl. 2): 64-78, 1983.
- 5) **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**: 1430-1432, 1982.
- 6) **Mathiesen, E. R., Oxenboll, B., Johansen, K., Svendsen, P. A. and Deckert, T.**: Incipient nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* **26**: 406-410, 1984.
- 7) 土肥和紘, 上坂吉男, 藤井謙裕, 石川兵衛: 老化と腎機能. 腎と透析 **32**: 709-717, 1992.
- 8) **Mattock, M. B., Kean, H., Viberti, G. C., El-Gohari, M. R., Murrells, T. J., Scott, G. S., Wing, J. R. and Jackson, P. G.**: Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* **31**: 82-87, 1988.
- 9) **Kodama, T., Tomiyama, T. and Ishizaki, T.**: Vascular risk factors in Japanese non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J. Diabetic Complication* **6**: 70-76, 1992.
- 10) 繁田幸男: 糖尿病性腎症病期分類. 平成3年度糖尿病調査研究報告書, 厚生省, p317, 1991.
- 11) 羽田勝計, 古家大佑, 戸川雅樹, 浜津尚就, 西塚昌子, 吉川隆一, 繁田幸男: 尿中微量アルブミン排泄量の正常値とII型糖尿病における臨床的意義. 医学と薬学 **16**: 1335-1339, 1986.
- 12) 小田桐玲子, 平田幸正, 野村武則, 明石弘子, 出村博: 糖尿病患者における尿中微量アルブミンおよびNAG濃度測定の有用性. 東女医大誌. **56**: 244-250, 1986.
- 13) 姫井 孟, 渡辺洋一, 渡辺恭子, 中東廣志, 佐々木昭, 横山久光, 鶴見哲也, 平木俊吉, 斎藤公男, 川西 孝: 人間ドック受診者の尿中微量蛋白. 健康医学 **3**: 46-50, 1988.
- 14) **Kaplan, C.**: Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am. J. Pathol.* **80**: 227-234, 1975.
- 15) **Yudkin, J. S., Forrest, R. D. and Jackson, C. A.**: Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* **2**: 530-533, 1988.
- 16) **Haffner, S. M., Stern, M. P., Kozlowski, G. K., Hazuda, H. P., Mitchell, B. and Patterson, J.**: Microalbuminuria; Potential marker for increased cardiovascular risk factors in non-diabetic subject. *Arteriosclerosis* **10**: 727-731, 1990.
- 17) **Bigazzi, R., Bianchi, S., Campese, V. M. and Baldari, G.**: Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* **61**: 94-97, 1992.
- 18) **Itoh, Y. and Kawai, T.**: Sex differences of urinary α 1-microglobulin value in normal individuals. *Nephron* **57**: 121-122, 1991.
- 19) 吉川隆一, 大森成二, 羽田勝計, 繁田幸男, 村田貞

- 史, 笹田智令: 糖尿病患者の尿中 beta 2-microglobulin 値について. 糖尿病 22 : 621-626, 1979.
- 20) Wellwood, J. M. : Urinary N - acetyl - β - D - glucosaminidase activities in patients with renal disease. Br. Med. J. 3 : 408-411, 1975.
- 21) 皆上宏俊, 中山秀隆, 青木 伸, 小森克俊, 黒田義彦, 牧田善二, 種田伸二, 三沢和史, 織田一昭, 栗原義夫, 工藤 守, 中川昌一: 糖尿病性腎障害における尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase と血中・尿中 β_2 -microglobulin の臨床的意義. 糖尿病 26 : 111-118, 1983.
- 22) 飯村康夫, 島田 勇, 大貫佳子, 野口英郷, 河合忠, 浅野 泰, 川名廣明: 尿中 NAG 測定法の基礎的検討ならびに各年代別における NAG 活性の正常値. 臨床病理 31 : 179-184, 1983.
- 23) Alderman, M. H., Melcher, L., Drayer, D. E. and Reidenberg, M. M. : Increased excretion of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. N. Engl. J. Med. 309 : 1213-1217, 1983.