

原 著

## 早期糖尿病性腎症における尿中トランスフェリン測定の意義

東京女子医科大学 第三内科学 (主任: 岩本安彦教授)

\*同 第四内科学

\*\*埼玉県済生会栗橋病院

サツカユ	ミコ	ババゾノ	テツヤ	タケダ	マサノブ	トモナガ	オサム	
作家有実子	・	馬場園哲也	・	武田	將伸	・	朝長 修	
タカノ	ヤスコ	ウジハラ	ノリコ	サナカ	ツトム	タカハシ	チエコ	
高野	靖子	・	宇治原典子	・	佐中	孜*	・	高橋千恵子
オオモリ	ヤスエ	イワモト	ヤスヒコ					
大森	安恵**	・	岩本 安彦					

(受付 平成9年12月26日)

**Evaluation of Urinary Excretion of Transferrin as a Marker for  
Early Diabetic Nephropathy**

**Yumiko SAKKA, Tetsuya BABAZONO, Masanobu TAKEDA, Osamu TOMONAGA,  
Yasuko TAKANO, Noriko UJIHARA, Tsutomu SANAKA\*,  
Chieko TAKAHASHI, Yasue OMORI\*\*  
and Yasuhiko IWAMOTO**

Department of Medicine III (Director: Prof. Yasuhiko IWAMOTO) and \*Department of  
Medicine IV, Tokyo Women's Medical College

\*\*Saitama-ken Saiseikai Kurihashi Hospital

Microalbuminuria has been accepted as a gold standard for the indicator of incipient nephropathy in persons with diabetes mellitus. The purpose of this study was to determine whether microtransferrinuria can be used as an additional marker for early diabetic nephropathy. We measured transferrin, albumin and creatinine concentrations in the first morning urine specimen from 903 persons with non-insulin dependent diabetes mellitus whose serum creatinine concentration was below 2.0 mg/dl.

There were significant differences among the geometric mean urine transferrin/creatinine ratios (TCRs) of normo-, micro- and macroalbuminuric diabetic subjects (0.31, 2.15 and 43.06 mg/gCr, respectively). Although urine TCR strongly correlated with urine albumin/creatinine ratio (ACR,  $r_s=0.9354$ ,  $p<0.001$ ), TCR was within normal limit in 134 persons (30.0%) among 450 micro- or macroalbuminuric diabetic patients. On the other hand, TCR was elevated only in 6 persons (1.3%) among 453 normoalbuminuric subjects.

From these results, we conclude that there is little evidence that microtransferrinuria is a more sensitive indicator of early diabetic nephropathy than is microalbuminuria.

## 緒 言

糖尿病の細小血管合併症の一つである腎症は、発症後の進行阻止が困難であることや、透析導入後の死亡率が高いことなどから<sup>1)</sup>、不可逆的な時

期に至る以前に診断する重要性が強調されている。これに対し現在、尿中に排泄された微量アルブミンの測定が、早期腎症の診断に有用であることは多数の検討で明らかにされ<sup>2)3)</sup>、臨床の現場で

繁用されている。一方最近、ラテックス凝集法などによって、微量のトランスフェリンを測定することが可能となった。トランスフェリンはアルブミンに比べ分子量は大きい、陰性荷電が弱いため、腎糸球体基底膜の charge barrier が障害された時期にアルブミンに比べ濾過されやすいと推察されており、早期糖尿病性腎症の指標として尿中アルブミンよりも有用である可能性が示唆されている<sup>4)~9)</sup>。しかし、これらの報告は、比較的少数例の検討であり、また測定条件が不統一であるなど問題点が多く残されている。

本研究では、尿中の微量トランスフェリンの測定が、微量アルブミンに比べより早期の腎障害の指標となりうるか否かを、多数例のインスリン非依存型糖尿病患者 (NIDDM) を対象に検討した。

### 対象および方法

#### 1. 対象

対象は、1993年10月から1994年1月までの期間に東京女子医科大学糖尿病センターに通院し、血清クレアチニンが2.0mg/dl以下であった

NIDDM 患者から、無作為に抽出した903名である(表1)。性別は男性483名、女性420名、年齢は20~75歳、平均55±13歳(mean±SD, 以下同様)であった。比較対照として健常者62名、男性45名、女性17名、平均年齢35±11歳の成績を用いた。

#### 2. 方法

全例に対し早朝第一尿を採取し、尿中トランスフェリンはラテックス凝集法(スペリオルトランスフェリン®, 日本DPC)、尿中アルブミンは二抗体ラジオイムノアッセイ法(アルブミンキット栄研®, 栄研化学)によって、それぞれ測定した。また同一の尿検体を用いクレアチニンをJaffe法により測定し、尿中トランスフェリンおよびアルブミンのクレアチニン比(それぞれTCR, ACR)を算出した。

健常者62名におけるACRの対数変換値のmean+2SDを実数値に換算した11.4mg/gCrをACRの正常上限と設定し、糖尿病患者を正常アルブミン尿群(ACR≤11.4mg/gCr, 453名)、微量アルブミン尿(ACR:11.4~250.0mg/gCr, 387名)、

表1 患者背景

	健常者 (62名)	糖尿病患者		
		正常アルブミン尿群 (453名)	微量アルブミン尿群 (387名)	顕性蛋白尿群 (63名)
年齢(歳)	35±11	54±13*	55±13*	57±11*
男性の比率(%)	74	53	53	62
糖尿病罹病期間(年)	—	11±8	13±8* <sup>2</sup>	14±8* <sup>2</sup>
治療方法				
食事療法	—	150(33%)	78(20%)	5(8%)
スルホニルウレア剤	—	163(36%)	161(42%)	22(35%)
インスリン療法	—	140(31%)	148(38%)	36(57%)
糖尿病網膜症病期				
網膜症なし	—	293(65%)	180(46%)	17(27%)
単純網膜症	—	97(21%)	119(31%)	18(29%)
増殖網膜症	—	35(8%)	62(16%)	26(41%)
不明	—	28(6%)	26(7%)	2(3%)
血圧(mmHg)				
収縮期	ND	129±18	134±20* <sup>2</sup>	138±20* <sup>2</sup>
拡張期	ND	79±11	79±11* <sup>2</sup>	79±13
血液生化学				
HbA <sub>1c</sub> (%)	ND	7.0±1.6	7.4±1.7	7.7±1.5* <sup>2</sup>
血清総蛋白(g/dl)	ND	7.4±0.5	7.4±0.5	7.1±0.7* <sup>2</sup> * <sup>3</sup>
血清アルブミン(g/dl)	ND	4.3±0.3	4.3±0.4	3.9±0.6* <sup>2</sup> * <sup>3</sup>
尿素窒素(mg/dl)	ND	16.1±3.7	16.9±4.1* <sup>2</sup>	19.8±6.5* <sup>2</sup> * <sup>3</sup>
血清クレアチニン(mg/dl)	ND	0.9±0.2	0.8±0.2	1.1±0.3* <sup>2</sup> * <sup>3</sup>

mean±SD, ND:未測定, \*p<0.05 vs 健常者, \*<sup>2</sup>p<0.05 vs 正常アルブミン尿群, \*<sup>3</sup>p<0.05 vs 顕性アルブミン尿群。

顕性蛋白尿群 (ACR>250.0mg/gCr, 63名) の3群に分類した。

表1に示すように、微量アルブミン尿群、顕性蛋白尿群の糖尿病罹病期間は正常アルブミン尿群に比べ有意に長く、またインスリン使用患者の割合も腎症の進行に伴い増加した。微量アルブミン尿群と顕性蛋白尿群においては、検査時HbA1cと血圧が正常アルブミン尿群に比べ有意に高値であった。また尿検査の前後3カ月以内に眼底検査を施行した847名を対象に、福田分類にしたがい、網膜症のない群(490名)、単純網膜症群(234名)、前増殖・増殖停止・増殖網膜症群(以下増殖網膜症群, 123名)に分類した。

以上の腎症および網膜症の各病期別にTCRを比較、またその他の臨床所見とTCRあるいはACRの関連について検討した。

### 3. 統計的方法

各群間の離散量および連続量の比較は、Fischerの直接確率計算法および一元配置分散分析(多重比較はTurkeyの方法)によって行った。TCRについては、ほぼ対数正規分布を示したため、対数値を用いて統計処理を行い、結果には幾何平均(お

よび対数値のmean±SDの範囲を実数に変換した値)で表記した。TCRおよびACRとその他の臨床所見との関連は、単相関分析(Spearmanの相関係数,  $r_s$ )によって検討した。

### 結 果

腎症の各病期におけるTCRの幾何平均値(±SDの範囲)は、図1に示すように、健常者0.16(0.05~0.45)mg/gCr, 正常アルブミン尿群0.31(0.14~0.69)mg/gCr, 微量アルブミン尿群2.15(0.84~5.51)mg/gCr, 顕性蛋白尿群43.06(15.24~121.66)mg/gCrであり、いずれの群間においても有意差を認めた( $p<0.001$ )。

網膜症の病期別TCRは、図2に示すように網膜症のない群0.68(0.16~2.92)mg/gCr, 単純網膜症群1.23(0.25~6.05)mg/gCr, 増殖網膜症群2.94(0.42~20.62)mg/gCrであり、腎症同様、網膜症の進行とともに有意に増加した。

また網膜症の病期別に、TCRとACRの増加例の頻度を比較すると、図3に示すように、網膜症のない群と単純網膜症群でTCRに比べACRの増加例の頻度が高かった。

次に糖尿病罹病期間別に尿中TCRを比較する

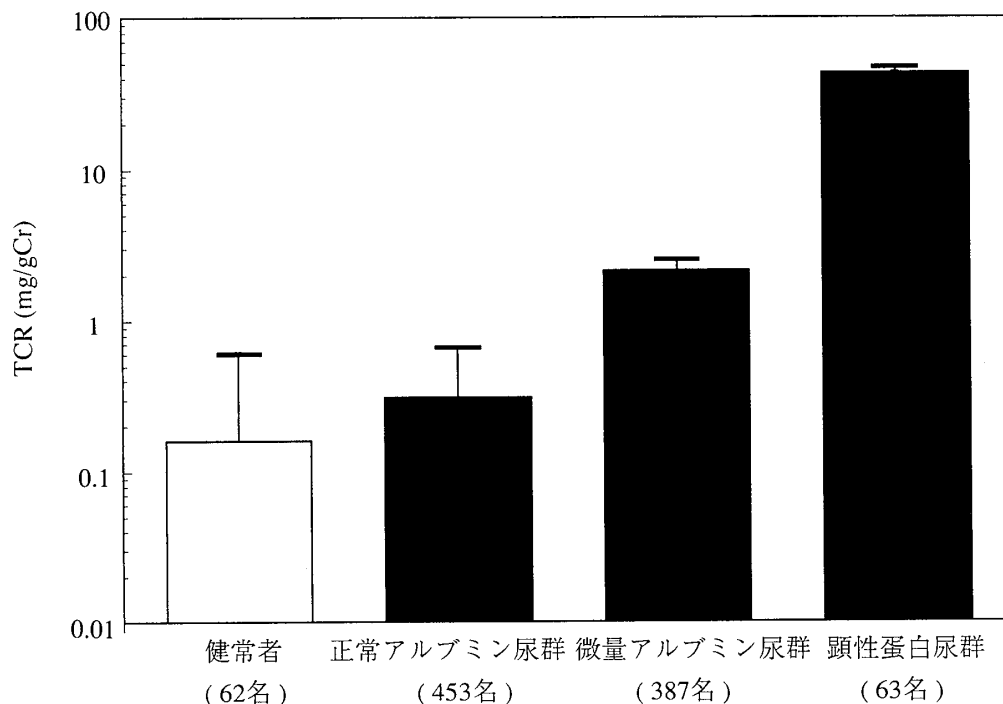


図1 腎症病期別における尿中トランスフェリン値(TCR, mean+1SD) 各群間ともp値0.001以下の有意差を認めた。

と、罹病期間10年未満の群1.90(1.23~2.57)mg/gCr に対し、30年以上の群2.39(1.72~3.06)mg/gCr と有意に高値であった (p<0.05)。また検査時の HbA1c を4群に分類して比較した。HbA1c 5.5%以下の群は TCR 1.80(1.20~2.57)mg/gCr であったが、HbA1c 5.6~7.5%の群は

1.94 (1.25~2.63) mg/gCr, HbA1c 7.6~9.5% の群は2.11 (1.36~2.87) mg/gCr, HbA1c 9.6% 以上の群は2.27 (1.49~3.04) mg/gCr であり、TCR は HbA1c の増加に伴い段階的に上昇した (p<0.005)。TCR および ACR と他の臨床検査所見との Spearman の順位相関係数を表2 に示し

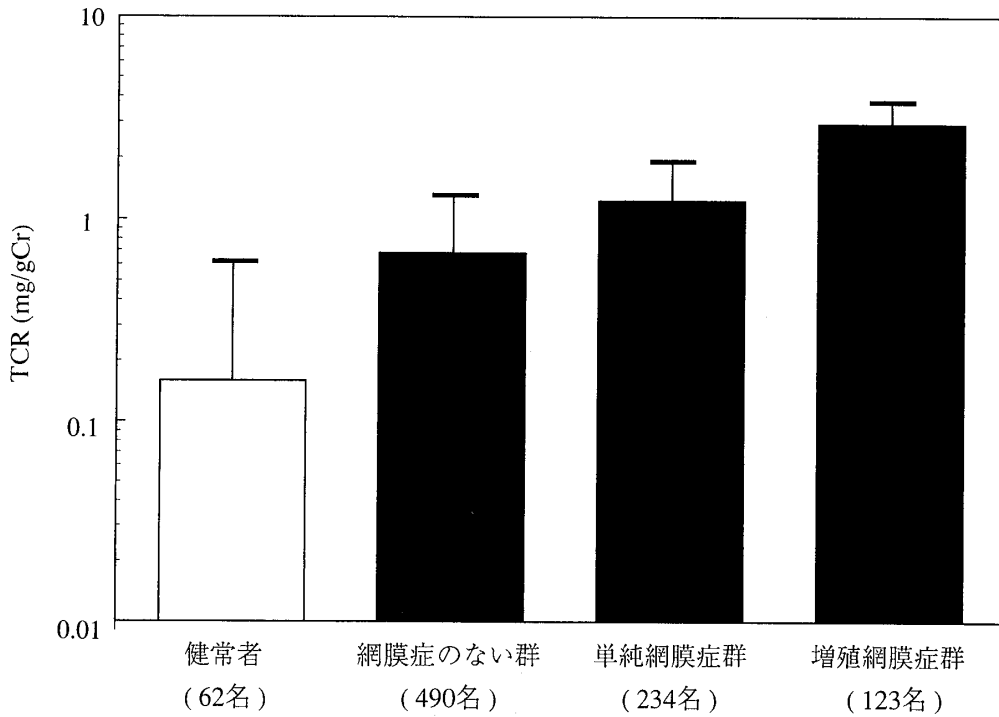


図2 網膜症病期別における尿中トランスフェリン値 (TCR, mean+1SD) 各群間とも p 値0.001以下の有意差を認めた。

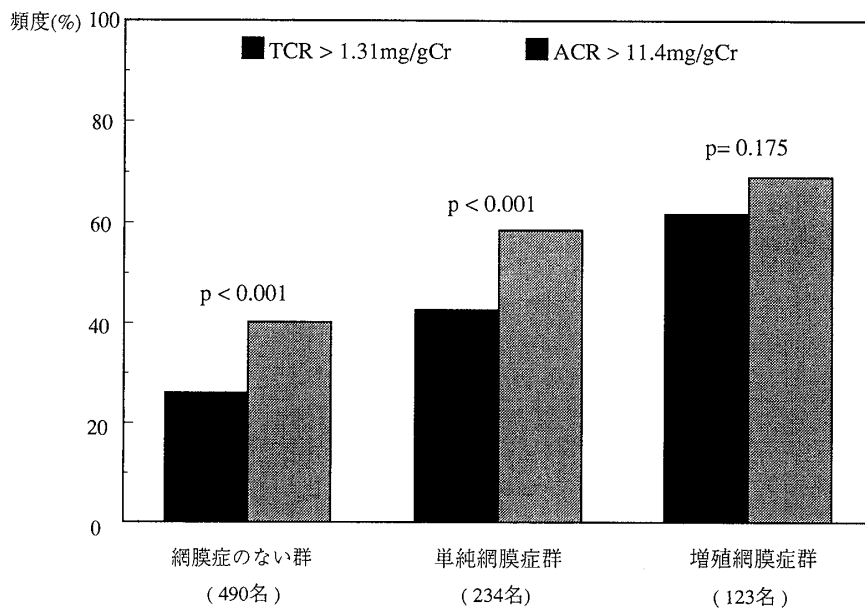


図3 網膜症病期別における尿中トランスフェリン値 (TCR, mean+1SD) と尿中アルブミン値 (ACR, mean+1SD)

た。いずれも年齢、罹病期間、HbA1c、血圧、血清脂質と有意に相関することを認めた。

図4に示すように、TCRとACRの間には $r_s = 0.9354$  ( $p = 0.0001$ )と強い正相関を認めた。しかし、ACRが正常であった453名中、TCRが増加していた患者はわずか6名(1.3%)であったのに対し、ACRが増加していた450名中、TCRが正常であった患者は134名(30%)存在した。

### 考 察

本研究は、早期糖尿病性腎症の指標としての尿中トランスフェリン測定の意味を明らかにすることを目的とし、多数のNIDDM患者を対象として解析を行ったものである。尿中トランスフェリンとアルブミンとの間には強い正相関が認められ、

またこのことから当然予想されるように、尿中トランスフェリンは腎症および網膜症の進行とともに有意に増加し、また糖尿病罹病期間やHbA1cなどとの関連においても、アルブミンと同じ傾向を示した。しかしこれまでに報告<sup>4)6)</sup>されているような、微量トランスフェリン尿が微量アルブミン尿に比べ腎症のより早期にみられるという結果は得られなかった。

本研究の結果がこれまでの報告と異なった理由として、採尿条件や尿中トランスフェリン値の正常上限値の違いが考えられる。本研究では早朝第一尿を検体として用い、さらにその分布から対数正規分布を仮定した上で、対数変換値の $\text{mean} + 2\text{SD}$ の逆対数である $1.31\text{mg/gCr}$ を正常上限値を

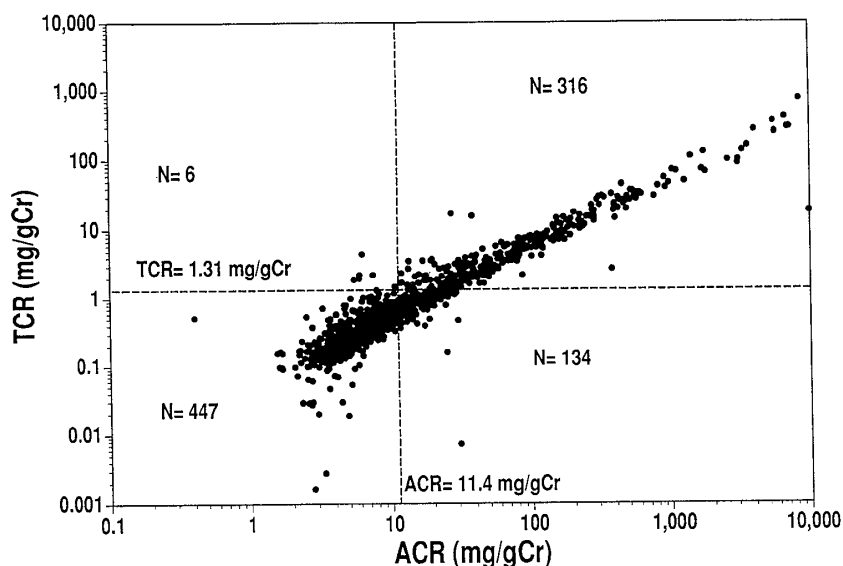


図4 糖尿病患者903名における尿中トランスフェリン値 (TCR,  $\text{mean} + 1\text{SD}$ ) と尿中アルブミン値 (ACR,  $\text{mean} + 1\text{SD}$ )  
 $r = 0.9389$  ( $p < 0.0001$ ),  $r_s = 0.9354$  ( $p < 0.0001$ ) と強い正相関を示す。

表2 TCRおよびACRと他の臨床検査所見の相関係数

	TCR		ACR	
	$r_s$	p value	$r_s$	p value
年齢	0.1073	0.0019*	0.0723	0.0362*
糖尿病罹病期間	0.1334	0.0001*	0.1075	0.0018*
HbA1c	0.1919	0.0001*	0.1876	0.0001*
収縮期血圧	0.1607	0.0001*	0.1694	0.0001*
拡張期血圧	0.1124	0.0011*	0.1172	0.0007*
総コレステロール	0.0941	0.0065*	0.0838	0.0154*
中性脂肪	0.1715	0.0001*	0.1385	0.0001*
HDL コレステロール	-0.0582	0.0927	-0.0566	0.1017

$r_s$ : Spearman's correlation coefficient, \* $p < 0.05$ .

設定した。これまでの報告では随時尿を用いた検討<sup>5)</sup>が多いが、アルブミン同様<sup>10)</sup>、早朝第一尿を用いた方が運動負荷による影響を除外しうる点で、再現性において優れていると思われる。また本研究の尿中トランスフェリン正常上限値は、同じく早朝第一尿で測定した石橋<sup>11)</sup>の0.95mg/gCr や三崎ら<sup>12)</sup>の0.67mg/gCr に比べ高値であった。これらの報告では、トランスフェリンの実数値のmean+2SD を上限としているが、上に述べた分布の点からは、対数変換値から正常値を算出すべきであろう。

尿中トランスフェリン排泄の増加が、アルブミン排泄の増加に先行することを示したこれまでの報告では、初期の糖尿病性腎症での charge barrier の障害によって、アルブミンに比べ陰性荷電が弱いトランスフェリンが糸球体からより濾過されやすいと推察している<sup>6)</sup>。しかし糸球体から濾過された蛋白は、その大部分が尿細管から再吸収される点を考慮する必要がある。糸球体濾過同様、尿細管再吸収においても蛋白の陰性荷電の影響は大きい。尿細管では陰性荷電の弱い物質ほど再吸収されやすいといわれている<sup>13)</sup>。このため、トランスフェリンがアルブミンに比べ糸球体からより濾過されやすいと仮定しても、尿細管での再吸収の割合も大きいと推定しても、尿中排泄量が必ずしも糸球体での動態を反映しないと考えられる。また三崎ら<sup>12)</sup>が尿中のトランスフェリンと  $\beta_2$ -microglobulin との間に、また O'Donnell ら<sup>14)</sup>がトランスフェリンと N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase との間に、それぞれ有意な正相関があることを報告していることから、尿中トランスフェリン値への尿細管再吸収の影響が大きいことが示唆される。さらに石橋は<sup>15)</sup>、微量アルブミン尿を呈する NIDDM 患者に L-アルギニンを持続的に静脈内投与し尿細管での再吸収を抑制させ、各種の蛋白の糸球体濾過を健常者と比較した結果、NIDDM 患者におけるアルブミンの糸球体濾過は亢進しているものの、トランスフェリンの糸球体濾過は健常者と差がなかったことを報告している。すなわちアルブミンとトランスフェリンの陰性荷電の差が、初期腎症における両蛋白の糸球体

濾過に影響するか否かに関しても明らかでなく、さらに詳細な検討が必要と思われる。

一方、他の臨床検査所見との関連では、トランスフェリンはアルブミンとほぼ同じ傾向を示しており、機序は異なるものの、微量トランスフェリン尿は微量アルブミン尿と同様に、早期腎症の指標として用いることは可能と思われる。さらに臨床検査の上からは、測定手技が簡単であり、多数の検体を短期間で測定できる利点もある。

以上、今回の cross-sectional な検討では、早期糖尿病性腎症の指標として、尿中トランスフェリンの優位性は、尿中アルブミンに比した場合明らかでなかった。しかし早期腎症の指標として最も重要なことは、顕性腎症への進行を予測することであり、トランスフェリンについても更に長期的な観察が必要と考えられた。

## 結 語

尿中トランスフェリンが早期糖尿病性腎症の指標として有用であるかを、尿中アルブミンと比較検討した。TCR は ACR 同様、腎症の進行とともに有意に増加した。また、網膜症の進行、糖尿病罹病期間の長期化、さらにヘモグロビン A1c の上昇に伴い増加した。TCR と ACR の間には、 $r_s = 0.9354$  ( $p = 0.0001$ ) と強い正相関を認めたが、ACR 正常者のうち TCR が増加していたものは 1.3% のみであったのに対し、ACR が上昇していたのに TCR が正常であった患者は 30.0% 認められた。以上の結果から、トランスフェリンはアルブミンに比べ、早期腎症のより鋭敏な指標とはならないと考えられた。

## 文 献

- 1) 日本透析療法学会：わが国の慢性透析療法の現状 1996年12月31日現在。透析会誌 31：1-24, 1995
- 2) **Mogensen CE**: Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 31：673-689, 1987
- 3) **Gall MA, Rossing P, Skott P et al**: Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 34：655-661, 1991
- 4) 安藤康雄, 佐藤信行, 梶沼 宏ほか：インスリン非依存型糖尿病における尿中トランスフェリン排

- 泄亢進の臨床的意義についての検討。ホルモンと臨 42 : 533-537, 1993
- 5) 木村孝穂, 小島登美, 小林 功ほか: 早期糖尿病性腎症スクリーニングのための尿中トランスフェリン排泄の検討。医と薬学 31 : 399-404, 1994
  - 6) **Bernard AM, Ouled Amor AA, Vandeleene B et al**: Microtransferrinuria is a more sensitive indicator of early glomerular damage in diabetes than microalbuminuria. Clin Chem 34 : 1920-1921, 1988
  - 7) 門脇誠三, 宇佐美勝, 杉本智子ほか: 尿中トランスフェリン: 尿中アルブミンより鋭敏な糖尿病性細小血管症のマーカー蛋白か? 医と薬学 31 : 713-718, 1994
  - 8) 森川秋月, 衛藤雅昭, 牧野 勲ほか: 尿蛋白陰性 II 型糖尿病患者における尿中トランスフェリン。医と薬学 31 : 405-409, 1994
  - 9) **Cheung CK, Cockram CS, Swaminathan R et al**: Urinary excretion of transferrin by non-insulin-dependent diabetics: a marker for early complications? Clin Chem 35 : 1672-1674, 1989
  - 10) **Marshall SM**: Screening for microalbuminuria; Which measurement? Diabetic Med 8 : 706-711, 1991
  - 11) 石橋不可止: インスリン非依存型糖尿病におけるマイクロアルブミン尿とマイクロトランスフェリン尿の比較。糖尿病 36 : 619-624, 1992
  - 12) 三崎盛治, 嶋 照夫, 白山 究: II 型糖尿病患者における尿中トランスフェリン, アルブミン排泄量。糖尿病 36 : 909-915, 1993
  - 13) **Christensen EI, Rennke HG, Carone FA et al**: Renal tubular uptake of protein: effect of molecular charge. Am J Physiol 244 : F434-F441, 1983
  - 14) **O'Donnell MJ, Martin P, Barnett AH et al**: Urinary transferrin excretion in type 1 diabetes mellitus. Diabetic Med 8 : 657-661, 1991
  - 15) 石橋不可止: ミクロアルブミン尿を呈するインスリン非依存型糖尿病における諸種尿蛋白の糸球体濾過。糖尿病 36 : 619-624, 1993