— 原 著 —

老年インスリン非依存型糖尿病患者における随時尿の アルブミン指数と尿中 NAG 指数測定 of 臨床的意義

平井 眞明 中野 博司 大庭 建三 妻島 昌平

日本医科大学内科学第 1 教室

Microalbumin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in random spot
urine samples as predictors of diabetic nephropathy in the
elderly non-insulin dependent diabetic patients

Masaaki Hirai, Hiroshi Nakano, Kenzo Oba and Shouhei Metori

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

To determine whether urinary albumin to creatinine ratio (Albumin index) and urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) to creatinine ratio (NAG index) in random spot urine samples can be used to predict the early stage of diabetic nephropathy in the elderly non-insulin dependent diabetic patients, we measured these concentrations in 150 non-diabetics, 61 diabetics without retinopathy and 56 diabetics with retinopathy. All patients with Albustix-positive urine were excluded. Subjects divided into two groups according to whether they were <60 years (adult group) or ≥ 60 years old (old group). Multiple regression analysis was used to investigate the relationship between NAG index or Albumin index (dependent variable) and independent variables (age, systolic blood pressure, duration of diabetes, HbA_{1c}) in diabetic patients. Diabetic patients with retinopathy showed the highest mean Albumin index, followed by diabetic patients without retinopathy and then non-diabetic patients both in adult group and in old group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively). Diabetic patients with retinopathy showed the highest mean NAG index, followed by diabetic patients without retinopathy and then non-diabetic patients both in adult group and in old group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively). Albumin index positively correlated with systolic blood pressure, duration of diabetes and HbA_{1c} ($r = 0.18$, $r = 0.35$, $r = 0.18$, respectively). NAG index positively correlated with age, duration of diabetes and HbA_{1c} ($r = 0.18$, $r = 0.25$, $r = 0.29$, respectively). These results suggest that both NAG index and Albumin index in random spot urine samples may serve as early functional indicators of diabetic nephropathy in elderly diabetics. (J Nippon Med Sch 1997; 64: 518–525)

Key words: microalbuminuria, N-acetyl- β -D-glucosaminidase, diabetic nephropathy, elderly

緒 言

糖尿病患者における微量アルブミン尿¹⁻⁶および尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (以下 NAG と略す) 測定⁷⁻¹¹は糖尿病性腎症の早期の指標として広く用いられているが、老年者における有用性の検討成績

はほとんどない。

また、微量アルブミン尿の評価方法は随時尿、早朝尿、短時間の蓄尿、約 8 時間の夜間尿や 24 時間の蓄尿によるものと確立されたものはない^{12,13}。早朝尿や蓄尿による評価は外来患者においては、その実施に多くの制約を伴い、特に老年者においては困難である。しかしながら、随時尿による検討成績はいまだ少なく、その評価も一致していない^{13,14}。

本研究では、外来受診中の尿蛋白陰性のインスリン非依存型糖尿病患者 (以下 NIDDM と略す) の随時尿

Correspondence to Masaaki Hirai, Division of Geriatrics, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

における尿中アルブミン指数と尿中 NAG 指数を測定し、老年 NIDDM 患者における両指標測定の臨床的有用性を糖尿病性網膜症を指標として検討した。

研究対象および方法

対象は当科外来を定期的に 1 年以上通院中の尿蛋白陰性の NIDDM 患者 117 例および非糖尿病患者 150 例である。いずれも年代別に 60 歳以上を老年群、60 歳未満を若壮年群の 2 群に分類した。NIDDM は糖尿病性網膜症の合併の有無により網膜症 (－) 群と網膜症 (+) 群の 2 群に分類した。全症例について尿および血液生化学的検査および血圧測定を 1 年間に少なくとも 3 回以上実施した。尿蛋白陰性の判定は試験紙法におけるすべての測定が陰性であったものとした。他の検査所見は 1 年間の測定値の平均値を用いた。年齢および合併症の判定等は最終受診時点とした。

尿中アルブミンはラテックス凝集免疫法を、尿中 NAG は NAG テスト・シオノギを用い測定し、いずれも尿クレアチニン値で補正し、尿中アルブミン指数 (mg/g・Cr) および尿中 NAG 指数 (U/g・Cr) を求めた。血糖値は静脈血漿、オートアナライザー法、HbA_{1c} は HPLC 法にて測定した。

統計は、2 群間の平均値の差の検討は Student t-test により、3 群間の平均値の差の検討は一元配置分散分析法により行い、群間比較は Scheffe の方法によった。

比率の検討は χ^2 検定によった。尿中アルブミン指数および尿中 NAG 指数のそれぞれを目的変数として、年齢、収縮期血圧、糖尿病罹病年数および HbA_{1c} の 4 つの因子を説明変数とした重回帰分析を行った。偏相関係数は変数減増法にて検討した。平均値は Mean±SD にて示した。

成 績

Table 1 に対象の背景因子を示した。若壮年群および老年群のいずれの群においても非糖尿病、網膜症 (－) および網膜症 (+) の 3 群間の男女比に差はなく、年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧および血清クレアチニン値の平均値にも差はなかった。また、高血圧症および高脂血症の薬物療法中の者、脳血管障害、虚血性心疾患および下肢の閉塞性動脈硬化症の合併頻度にも差はなかった。若壮年群では、平均罹病年数は網膜症 (+) 群が網膜症 (－) 群に比し有意に高値であったが ($p<0.01$)、平均 HbA_{1c} 値には差がなかった。老年群では平均罹病年数は差がなかったが、平均 HbA_{1c} 値は網膜症 (+) 群が網膜症 (－) 群に比し有意に高値であった ($p<0.05$)。

Fig. 1 に年代別の尿中アルブミン指数を示した。若壮年群では非糖尿病群 (9.5 ± 4.6 mg/g・Cr)、網膜症 (－) 群 (14.9 ± 9.6 mg/g・Cr) および網膜症 (+) 群 (20.1 ± 11.4 mg/g・Cr) の順に高値となった ($p<$

Table 1 Clinical characteristics of the patients studied

	Adult group (<60 yr.)			Old group (≥60 yr.)		
	Non-diabetic	Diabetic Retinopathy (－)	Diabetic Retinopathy (＋)	Non-diabetic	Diabetic Retinopathy (－)	Diabetic Retinopathy (＋)
n	40	28	20	110	33	36
Male/Female	23/17	16/12	10/10	47/63	20/13	13/23
Age (yr.)	51.8±6.7	49.0±7.8	51.8±6.5	70.3±6.5	69.2±5.2	69.8±5.4
BMI (kg/m ²)	23.0±3.3	23.2±9.3	21.5±2.0	22.9±3.7	23.7±4.3	23.1±2.7
Systolic BP (mmHg)	139.3±16.6	130.3±19.7	131.7±16.7	140.6±14.9	142.1±16.9	141.9±13.2
Diastolic BP (mmHg)	82.1±8.8	81.5±12.3	80.1±9.1	82.4±8.8	82.0±8.5	80.2±8.4
Serum Cr (mg/dl)	0.87±0.16	0.83±0.16	0.79±0.14	0.89±0.18	0.87±0.15	0.82±0.19
Hypertension (%)	15 (37.5)	6 (21.4)	3 (15.0)	55 (50.0)	16 (49.5)	16 (44.4)
Hyperlipidemia (%)	7 (17.5)	2 (7.1)	3 (15.0)	22 (20.0)	9 (27.3)	6 (16.7)
CVD (%)	1 (2.5)	1 (3.6)	3 (15.0)	20 (18.2)	5 (15.2)	4 (8.3)
CHD (%)	2 (5.0)	0	2 (10.0)	22 (20.0)	6 (18.2)	9 (25.0)
PVD (%)	0	0	1 (5.0)	5 (4.5)	2 (6.1)	1 (2.8)
HbA _{1c} (%)		8.5±1.8	8.7±1.4		8.4±1.1	9.1±1.6*
Duration (yr.)		6.5±4.9	11.1±6.1**		10.5±8.8	13.2±9.6

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ VS Retinopathy (－) group

Mean±SD () ; %

CVD: cerebrovascular disease, CHD: coronary heart disease, PVD: peripheral vascular disease; Duration: duration of diabetes

Fig. 1 Albumin index in non-diabetic subjects and diabetic patients without and with retinopathy

* $p<0.05$, *** $p<0.001$, — : Mean

Fig. 2 NAG index in non-diabetic subjects and diabetic patients without and with retinopathy

** $p<0.01$, *** $p<0.001$, — : Mean

0.001). 群間比較では非糖尿病群に比し網膜症 (-) 群および網膜症 (+) 群は有意に高値であった (各々 $p<0.05$, $p<0.001$). 網膜症 (+) 群は網膜症 (-) 群に比し高値の傾向を認めた ($p=0.10$). 老年群も同様に非糖尿病群 (14.0 ± 10.1 mg/g·Cr), 網膜症 (-) 群 (19.8 ± 13.1 mg/g·Cr) および網膜症 (+) 群 (28.0 ± 17.5 mg/g·Cr) の順に高値となった ($p<0.001$). 群間比較では非糖尿病群に比し網膜症 (+) 群は有意に高値 ($p<0.001$), 網膜症 (-) 群は高値の傾向を認めた ($p=0.07$). また, 網膜症 (+) 群は網膜症 (-) 群に比し有意に高値であった ($p<0.05$).

Fig. 2 に年代別の尿中 NAG 指数を示した. 若壮年群では非糖尿病群 (4.5 ± 1.7 U/g·Cr), 網膜症 (-) 群 (6.1 ± 3.1 U/g·Cr) および網膜症 (+) 群 (9.4 ± 4.3 U/g·Cr) の順に高値となった ($p<0.001$). 群間比較では非糖尿病群に比し網膜症 (+) 群は有意に高値 ($p<0.001$), 網膜症 (-) 群は高値の傾向を認めた ($p=0.10$). 網膜症 (+) 群は網膜症 (-) 群に比し有意に高値であった ($p<0.01$). 老年群も同様に非糖尿病群 (5.7 ± 2.1 U/g·Cr), 網膜症 (-) 群 (7.5 ± 3.0 U/g·Cr) および網膜症 (+) 群 (9.8 ± 4.7 U/g·Cr) の順に高値となった ($p<0.001$). 群間比較では非糖尿病群に

比し網膜症(－)群および網膜症(＋)群は有意に高値(各々 $p<0.01$, $p<0.001$)であった。また、網膜症(＋)群は網膜症(－)群に比し有意に高値であった($p<0.01$)。

Fig. 3 に尿中アルブミン指数と糖尿病の罹病年数との関係を年代別に示した。若壮年群および老年群のいずれも両者の間に有意の正相関を認めた(各々 $r=0.56$, $p<0.001$, $r=0.35$, $p<0.01$)。

Fig. 4 に尿中アルブミン指数とHbA_{1c}値との関係を

年代別に示した。若壮年群および老年群のいずれも両者の間に有意の正相関を認めた(各々 $r=0.39$, $p<0.01$, $r=0.27$, $p<0.05$)。

Fig. 5 に尿中NAG指数と糖尿病の罹病年数との関係を年代別に示した。若壮年群および老年群のいずれも両者の間に有意の正相関を認めた(各々 $r=0.48$, $p<0.001$, $r=0.41$, $p<0.001$)。

Fig. 6 に尿中NAG指数とHbA_{1c}値との関係を年代別に示した。若壮年群および老年群のいずれも両者

Fig. 3 Correlation between albumin index and duration of diabetes in diabetic subjects

Fig. 4 Correlation between albumin index and HbA_{1c} in diabetic subjects

の間に有意の正相関を認めた(各々 $r=0.36$, $p<0.01$, $r=0.45$, $p<0.001$).

Table 2 に尿中アルブミン指数および尿中 NAG 指数のそれぞれを目的変数として, 年齢, 収縮期血圧, 糖尿病罹病年数および HbA_{1c} の 4 つの因子を説明変数とした重回帰分析の偏相関係数を示した. 尿中アルブミン指数とは収縮期血圧($r=0.18$, $p<0.05$), 罹病

年数 ($r=0.35$, $p<0.001$) および HbA_{1c} ($r=0.18$, $p<0.05$) が有意の正相関を認めた. 尿中 NAG 指数とは年齢 ($r=0.18$, $p<0.05$), 罹病年数 ($r=0.25$, $p<0.01$) および HbA_{1c} ($r=0.29$, $p<0.01$) が有意の正相関を認めた.

Fig. 5 Correlation between NAG index and duration of diabetes in diabetic subjects

Fig. 6 Correlation between NAG index and HbA_{1c} in diabetic subjects

Table 2 Standardized partial correlation coefficients (r) between albumin index, NAG index, and explanatory (independent) variables in backward stepwise multiple regression analysis (F. values ≥ 2.0)

Dependent variable Independent variable	Albumin index			NAG index		
	r	F value	P	r	F value	P
age	—	—	—	0.18	4.6	0.05
systolic blood pressure	0.18	5.0	0.05	—	—	—
duration of diabetes	0.35	13.7	0.001	0.25	7.2	0.01
HbA _{1c}	0.18	3.5	0.05	0.29	10.3	0.01

— ; NS

考 察

尿蛋白陰性例における随時尿での平均尿中アルブミン指数は、若壮年群および老年群のいずれも非糖尿病群、網膜症(－)群、網膜症(＋)群の順に高値となった。また、尿中 NAG 指数も同様に若壮年群および老年群のいずれも非糖尿病群、網膜症(－)群、網膜症(＋)群の順に高値となった。糖尿病患者における網膜症、腎症、神経障害といった細小血管障害の進行が多くの症例では並行して進展していく事実を考えると^{15,16}、本結果は若壮年者および老年者のいずれにおいても随時尿のアルブミン指数および尿中 NAG 指数は糖尿病性腎症の早期の指標として有用である可能性を間接的に示しているものと考えられる。これはこの両指標が若壮年群および老年群のいずれにおいても糖尿病の罹病年数および HbA_{1c}と有意の相関がみられたこと、およびこれが重回帰分析により独立して関連を有する要因であったことから支持される。糖尿病性細小血管症の進展には罹病年数と血糖コントロールが重要な要因であることは広く支持されている事実である。

微量アルブミン尿の測定はインスリン依存型糖尿病のみならずインスリン非依存型糖尿病においても糖尿病性腎症の早期の指標として有用であることは広く認められている^{3,6,12}。しかし、微量アルブミン尿の評価法は確立されたものではなく¹⁷、1～数時間の短時間の蓄尿、約8時間の夜間尿、24時間の蓄尿、主にスクリーニング用としてクレアチニンで補正した早朝尿や随時尿によるものなど種々である¹²。いずれの方法が微量アルブミン尿の評価として最も適切であるのかを決定することは難しい問題である。Jarrett ら¹⁷は、運動、血圧の変化や食事の影響などを受けやすい24時間蓄尿よりも夜間尿による測定が簡便かつ安定しているとしている。第一早朝尿については、24時間蓄尿^{18,19}や夜間尿¹⁹と良好な相関が報告されている。しかしながら、外来診療においてはこれらのいずれの採尿法も繁

雑であり、特に老年者では困難をとまなうことが多い。これに対して本研究で用いた随時尿は簡便である。随時尿によるアルブミン指数は他の方法に比較して変動が大きく、早期腎症の予知の指標としての信頼性は低いとの意見もあるが¹³、Show ら¹⁴は、24時間蓄尿による蛋白尿と、クレアチニンで補正した早朝尿および随時尿を同一症例で検討し、随時尿は24時間蓄尿による蛋白量と高い相関を認め、早朝尿よりも簡便かつ有用な評価法であるとしている。しかし、いずれの評価法でも微量アルブミンは変動が大きく、Mogensen¹²は少なくとも3回以上の測定をすすめている。本検討における随時尿は1年間に3回以上、多いものでは12回の平均値を求めて検討しているが、若壮年群の網膜症(－)群と網膜症(＋)群の間と老年群の非糖尿病と糖尿病網膜症(－)群の間で統計的に明らかな有意差が得られなかった。これが随時尿測定によるためなのか、微量アルブミン尿の診断限界なのかは今後の重要な検討課題と考えられる。

尿中 NAG は NAG 指数にすると、日内変動はほとんどみられず、早朝尿と24時間尿の NAG 排泄量に差はなく随時尿でも指数値を求めることにより、24時間尿測定に匹敵する臨床的意義を有することが明らかにされている²⁰。NAG は近位尿細管上皮細胞の Lysozome に豊富に存在する糖質分解酵素のひとつで、その分子量は10～11万とされる。インスリン依存型糖尿病およびインスリン非依存型糖尿病のいずれにおいても蛋白尿のみられない時期より、その値が上昇することから、糖尿病性腎症の早期発見の指標となる成績は数多くなされている⁷⁻¹¹。西浦ら⁹は糖尿病患者に腎生検を行い、腎生検組織において糸球体にほとんど変化のない Gellman の分類の0期の時点ですでに尿中 NAG 活性高値であり、推計学的には有意ではないが、瀰漫性病変の進展とともに尿中 NAG 活性が増加することを報告している。我々の本成績もこれらの報告同様に腎症の早期の指標としての有用性を支持する結果と考えられる。

微量アルブミンおよび尿中 NAG 指数のいずれも多く、の要因の影響を受けることが明らかにされているが、なかでも血糖コントロール^{2,6-8,20-26}、血圧^{2,6,27}および加齢⁸の影響は重要な要因であることが明らかにされている。いずれも腎症の早期指標としての判定に際して十分の考慮をなさねばならない。本検討でも両指標をそれぞれ目的変数として、年齢、収縮期血圧、糖尿病罹病年数および HbA_{1c}の4つの因子を説明変数とした重回帰分析を行ったところ、アルブミン指数は収縮期血圧、罹病年数および HbA_{1c}が有意の正相関を、尿中 NAG 指数は年齢、罹病年数および HbA_{1c}が有意の正相関を認めた。この結果はアルブミン指数は血圧の影響を、尿中 NAG 指数は加齢の影響を加味して、その腎症の進展の評価を行わなければならないことを示している。この点に関して、尿中 NAG 指数は、今後加齢変化をより明らかにすることによって血圧の影響を受けない簡便で安定した腎症の早期指標となりうる可能性が考えられる。

以上、本成績から、外来受診中の尿蛋白陰性の老年 NIDDM 患者の随時尿における尿中 NAG 指数とアルブミン指数は、腎症の進展の早期の指標として簡便かつ有用な評価法である可能性を示唆する成績を得た。今後、経年観察を含め、多方面からの検討を行い、さらに両指数の臨床的有用性の検討を行う予定である。

結 論

老年インスリン非依存型糖尿病患者（以下 NIDDM と略す）の随時尿における尿アルブミン指数と尿中 NAG 指数測定の意味を臨床的意義を検討した。対象は1年以上外来通院中の尿蛋白陰性の非糖尿病患者150例、糖尿病性網膜症の合併のない NIDDM 61例および糖尿病性網膜症を合併する NIDDM 56例である。

1) 平均尿中アルブミン指数は若壮年群および老年群ともに3群間に有意差を認め、非糖尿病群、網膜症(－)群および網膜症(＋)群の順に高値となった(いずれも $p < 0.001$)。

2) 平均尿中 NAG 指数は若壮年群および老年群ともに3群間に有意差を認め、非糖尿病群、網膜症(－)群および網膜症(＋)群の順に高値となった(いずれも $p < 0.001$)。

3) 尿中アルブミン指数と糖尿病罹病年数との間に、若壮年群および老年群のいずれも有意の正相関を認めた(各々 $r = 0.56$, $r = 0.35$)。

4) 尿中アルブミン指数と HbA_{1c}値との間に、両年代群のいずれも有意の正相関を認めた(各々 $r = 0.39$,

$r = 0.27$)。

5) 尿中 NAG 指数と糖尿病の罹病年数との間に、両年代群のいずれも有意の正相関を認めた(各々 $r = 0.48$, $r = 0.41$)。

6) 尿中 NAG 指数と HbA_{1c}値との間に、両年代群のいずれも有意の正相関を認めた(各々 $r = 0.36$, $r = 0.45$)。

7) 糖尿病群における、年齢、収縮期血圧、糖尿病罹病年数および HbA_{1c}の4つの因子を説明変数とした重回帰分析では、尿中アルブミン指数は収縮期血圧($r = 0.18$)、罹病年数($r = 0.35$)および HbA_{1c}($r = 0.18$)と、尿中 NAG 指数は年齢($r = 0.18$)、罹病年数($r = 0.25$)および HbA_{1c}($r = 0.29$)と有意の正相関を認めた。

本結果は老年者 NIDDM の随時尿のアルブミン指数および尿中 NAG 指数は若壮年者と同様に糖尿病性腎症の早期の指標として有用である可能性を示唆している。

文 献

1. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H: Microalbuminuria as a predictor of insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430—1432.
2. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E: The stage in diabetic renal disease: With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32(Suppl 2): 64—78.
3. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356—360.
4. Mogensen CE: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89—93.
5. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svendsen P Aa, Deckert T: Incipient nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26: 406—410.
6. Rosenstock J, Raskin P: Early diabetic nephropathy: assessment and potential therapeutic interventions. *Diabetes Care* 1986; 9: 529—545.
7. 渡辺泰夫, 布井清秀, 牧 之博, 藤島正敏, 仲村吉弘: I型糖尿病における尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG), 総蛋白, β 2-microglobulin および血中 NAG 測定の意義について. *糖尿病* 1986; 29: 447—455.
8. 渡辺 淳, 森 研二, 生山祥一郎: 糖尿病患者の尿中 NAG 活性に影響を及ぼす因子の解明: 多変量解析. *糖尿病* 1987; 30: 3—8.
9. 西浦公章, 土肥和紘, 藤本 隆, 竹中義正, 藤本順一郎, 藤井謙裕, 花谷正和, 石川兵衛, 金内雅夫, 澤井

- 冬樹, 濱口尚重, 土肥祥子, 森山忠重: 糖尿病患者における尿中シアル酸およびNAG活性. 最新医学 1985; 40: 1265—1271.
10. 皆上宏俊, 中山秀隆, 青木 伸, 小森克俊, 黒田義彦, 牧田善二, 種田紳二, 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 1983; 26: 111—118.
 11. Jung K, Pergande M, Schimke E, Ratzmann KP, Ilius A: Urinary enzymes and low molecular-mass proteins as indicators of diabetic nephropathy. Clin Chem 1988; 34: 544—547.
 12. Mogensen CE: Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Intern 1987; 31: 673—689.
 13. 渡辺敏郎, 河津捷二: 糖尿病学. 1989, pp267—296, 診断と治療社, 東京.
 14. Viberti GC, Mackintosh D, Bilous RW, Pickup JC, Keen H: Proteinuria in diabetes mellitus: Role of spontaneous and experimental variation of glycemia. Kidney Int 1982; 21: 714—720.
 15. 中本 安, 高櫻英輔: 糖尿病性腎症: 発生と進行要因の検討. 日内会誌 1979; 68: 1228—1233.
 16. D'Elia JA, Kaldany A, Miller DG, Abourizk NN, Weinrauch A: Diabetic Nephropathy. Joslin's Diabetes Mellitus (Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, Soeldner JS, eds), 1985, pp635—664, Lea & Febiger Philadelphia.
 17. Viberti GC, Pickup JC, Jarrett RJ, Keen H: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and β_2 -microglobulin in insulin-dependent diabetes. N Engl J Med 1979; 300: 638—641.
 18. Cowell CT, Rogers S, Silink M: First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24-hour urinary albumin excretion in children with type I(insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986; 29: 97—99.
 19. 横山宏樹, 内潟安子, 児玉公二, 富岡光枝, 大谷敏嘉, 矢野かを里, 丸山明子, 兼松幸子, 大森安恵: Microalbuminuriaの追跡に關しての早朝第一尿アルブミン濃度測定の有用性. 糖尿病 1992; 35: 963—967.
 20. Ellis EN, Brouhard BH, Lagrone L, Travis LB: Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in children with type I diabetes mellitus. Diabetes Care 1983; 6: 251—255.
 21. Brouhard BH, LaGrone L, Travis LB, Pollard TG: Response of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase to rapid decreases in blood glucose. Clin Chim Acta 1984; 140: 197—202.
 22. 木村 茂, 江本正直, 松谷秀俊, 角谷佳城, 中尾大成, 宮村 敬: 糖尿病患者の尿中 β -Glycosidase活性と尿中 β_2 -Microglobulin値. 糖尿病 1985; 28: 807—812.
 23. Agardh C-D, Agardh E, Isaksson A, Hultberg B: Association between urinary N-acetyl- β -glucosaminidase and its isoenzyme patterns and microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. Clin Chem 1991; 37: 1696—1699.
 24. 飯村康夫, 島田 勇, 大貫佳子, 河合 忠, 坂本美一: 尿中NAG活性測定の基礎的および糖尿病患者における変動. 臨床病理 1983; 56: 79—89.
 25. Jarrett RJ, Viberti GC: Risk of nephropathy in diabetes mellitus: Problems of methodology and terminology. Diabetologia 1985; 28: 181.
 26. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson J: Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. Br Med J 1983; 287: 929—932.
 27. Alderman MH, Melcher L, Drayer DE, Reidenberg MM: Increased excretion of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. N Engl J Med 1983; 309: 1213—1217.

(受付: 1997年6月17日)

(受理: 1997年7月15日)