

特別報告

尿中IV型コラーゲン濃度の正常値についての検討 —糖尿病性腎症の診断指針の作成を目指して—

日本糖尿病学会・日本腎臓学会 糖尿病性腎症合同委員会

堺 秀人* 富野康日己* 榎野博史* 荒川正昭* 黒川 清*
羽田勝計** 守屋達美** 猪股茂樹** 片山茂裕** 岩本安彦**

要 約

糖尿病性腎症の早期診断には微量アルブミン尿の検出が標準的であるが、腎組織の変化をより早く捕らえる目的で尿中IV型コラーゲン濃度の測定も広く行われている。そこで糖尿病性腎症合同委員会では、健康診断施設受診者から健常者390人を選択し、健常者における随時尿の尿中IV型コラーゲンと尿中クレアチンの比を測定した。健常者の正常上限値は、両側5%検定（平均値+2S.D.）では $8.17 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以下、片側5%検定（平均値+1.645S.D.）では $7.26 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以下であった。今回は健常者の正常値の検討であり、この数値がそのまま糖尿病患者に対して有用であるかについては新たな検討が必要である。

目 的

食事内容や運動不足などの生活習慣の変化によりわが国では2型糖尿病ならびにそれに伴う糖尿病性腎症患者数は急増しており、新規透析導入患者における原因疾患として糖尿病性腎症が第1位を占めている。しかも他の腎疾患を原因とする透析患者に比較して、透析導入後の生命予後もよくないことから、医学的・社会的・医療経済的に大きな問題の一つとなっている。したがって糖尿病性腎症の早期発見・早期治療が重要であり、微量アルブミン尿の検出が早期診断の唯一の臨床的指標としてすでに広く利用されている^{1,2)}。

糖尿病性腎症の組織学的特徴は、糸球体メサンギウム基質の拡大と糸球体基底膜の肥厚であり、これらはIV型コラーゲンを主体とする細胞外基質の増加に起因すると考えられている^{3,4)}。さらにこれらの組織学的変化は微量アルブミン尿出現以前から存在することも報告されており⁵⁾、尿中IV型コラーゲンを測定することにより、微量アルブミン尿よりも早期に糖尿病性腎症の組織変化を反映する可能性があることがいくつか報告されている⁶⁻¹⁴⁾。

今回、日本糖尿病学会と日本腎臓学会の糖尿病性腎症合同委員会では、健常者の尿中IV型コラーゲン濃度を測定し正常値について検討した。

*1 日本腎臓学会 *2 日本糖尿病学会

方法

全国3つの健康診断施設から、Table 1の基準で選別した健常者390人（新潟県労働衛生医学協会[299人]、三洋電機滋賀事業所[62人]、岡山県南部健康づくりセンター[29人]）を対象とし、随時尿におけるIV型コラーゲン濃度とクレアチニン濃度を測定した。測定は（株）SRLへ依頼し、IV型コラーゲンは高感度one-step sandwich enzyme immunoassay¹⁵⁾で、クレアチニンはJaffe法で測定し、尿中IV型コラーゲン/尿中クレアチニン比（以下u-IV/Crと略す、単位は $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ ）を算出した。

Table 1 本研究で用いた健常者の定義

・空腹時血糖値	110mg/dl未満
・HbA1c	5.8%未満
・BMI	25未満
・血圧	140/90未満
・尿定性検査	異常なし
・尿酸、脂質を含む血液生化学検査	異常なし
・心拡大	なし
・その他通院治療を必要とする疾患	なし

結果

対象健常者の年齢・性別はTable 2に示したが、41～50歳が171例と43.9%と最も多く、21～30歳は2.6%および61歳以上は5.9%と少なく、31～60歳で全体の91.5%を占めていた。

Table 2 対象健常者の年齢と性別

21～30歳	10人	(女8	男2)
31～40歳	67人	(女40	男27)
41～50歳	171人	(女101	男70)
51～60歳	119人	(女55	男64)
61歳以上	23人	(女7	男16)

u-IV/Crは、実測値や対数変換後よりもべき0.3乗変換後の正規性が最も高かった(Fig.1)。したがって以後の検討はべき0.3乗変換（変換原点0）で行い、平均値は1.475、標準偏差（S.D.）は0.206であった。平均値+2S.D.を

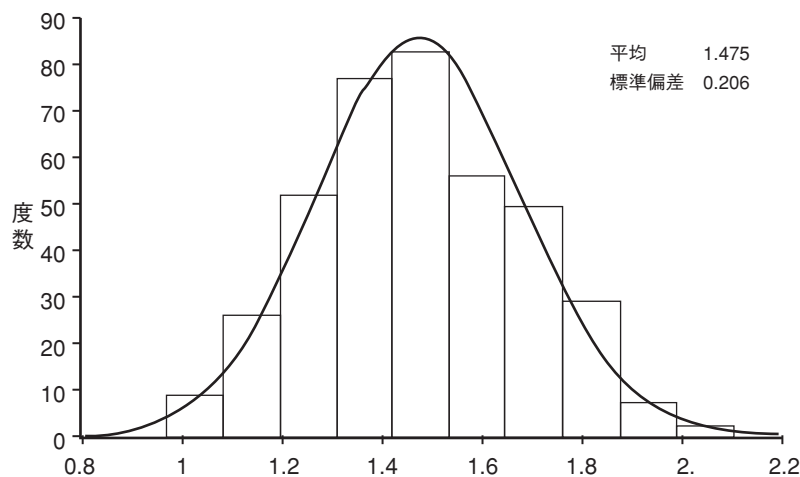


Fig. 1 u-IV/Crのべき0.3乗変換後のヒストグラム

正常上限とする両側5%検定ではu-IV/Crは $8.17 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以下、また平均値+1.645S.D.を正常上限とする片側5%検定ではu-IV/Crは $7.26 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以下が健常者における正常値といえることができる。

健常者におけるu-IV/Crの正常値

両側5%検定 (平均値+2S.D.)	$8.17 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以下
片側5%検定 (平均値+1.645S.D.)	$7.26 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以下

性差に関してはFig. 2に示したが、女性(1.48 ± 0.20)と男性(1.47 ± 0.21)とでは有意な差は認められなかった。

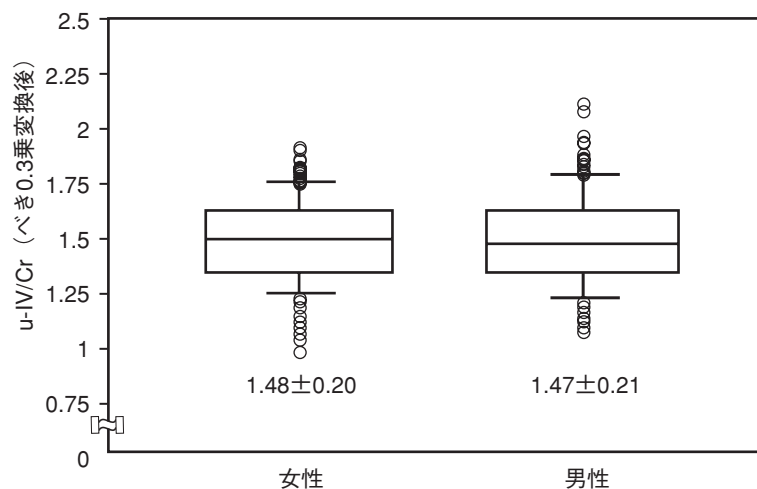


Fig. 2 性別による健常者u-IV/Cr値

年代別では、症例数が少ない21~30歳と61歳以上を除いた3群間で検討したところ、分散分析 (Kruskal-Wallis検定) にてH値=12.08, $p=0.002$ と統計学的に有意な差が認められた (Fig.3)。41~50歳や51~60歳に比べ31~40歳の値が低い傾向であった。

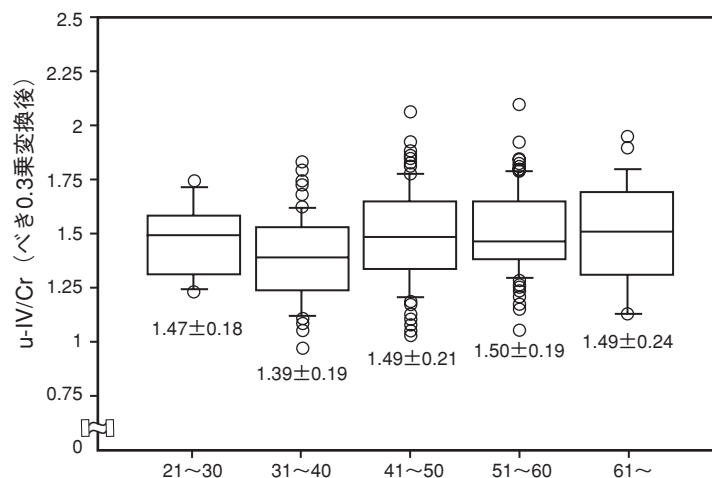


Fig. 3 年代別による健常者u-IV/Cr値

考 察

糖尿病性腎症の組織学的変化が、IV型コラーゲンをはじめとする細胞外基質の増加を主体とすることから、尿中IV型コラーゲン排泄量は腎組織の変化を間接的に捕らえている可能性がある。従来では、尿中のIV型コラーゲンを測定するには血中IV型コラーゲン測定法を用い、しかも尿を濃縮する必要があった⁹⁾。今回の検討では尿中IV型コラーゲン測定法¹⁵⁾を用いており、この方法では測定感度が従来の16ng/mlから0.8ng/mlへと大幅に向上し、尿の濃縮操作が不要となった。さらに同時再現性においても変動係数20.8%であったものが7.1～10.7%になり再現性が高くなっている。

健常者の尿中IV型コラーゲンの正常値については多くの報告^{11,13,16～18)}があり、その正常上限値は早朝尿で3.7～4.9 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 、随時尿で3.7～7.6 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ に分布している。同一被験者での検討では、早朝尿の方が随時尿に比べ分布範囲が狭いので、早朝尿での測定が望まれる¹⁶⁾が、糖尿病患者の増加に対応するためには随時尿で検討した方が汎用性の面からは評価できる。

正常上限値の求め方であるが、正規性の点からべき0.3乗変換後の数値を用いるが、平均+2S.D. (両側5%検定：8.17 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以下)と平均+1.645S.D. (片側5%検定：7.26 $\mu\text{g}\cdot\text{Cr}$ 以下)とではどちらがより適切なかが問題である。前回の当委員会報告で検討した尿中アルブミン濃度の正常値についての検討¹⁾では両側検定である平均+2S.D.を用いたので整合性からはこちらを選択すべきであろう。しかし国内の多くの施設から報告された値と比較すると、8.17 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ という値は明らかに高値となる点や、症例によっては尿中IV型コラーゲン測定値が検出限界以下となる場合があり正常下限値は限りなく0に近いと考えられる点を鑑みると、片側検定である平均+1.645S.D.を用いる意義も十分ある。したがって本検討では、両側検定と片側検定の両者を示した。

性別では男女間での有意な差は認められなかったが、年代別では31～40歳が41～50歳と51～60歳に比較して低値であり統計学的な有意差が認められた。従来の報告の多くは、性別や年代別での有意差はみられていない^{11,13,17)}。しかし若い年代で低値を認めたという報告¹⁸⁾もあり、若年層と高年層の2群に分けて検討すべきとの意見もある。今回は健常人の正常値の検討であるので特に大別しなかったが、糖尿病性腎症の早期診断に関わる検討の際には再検討する必要性はある。

結 語

尿中IV型コラーゲン/尿中クレアチニン比は、健常者では両側5%検定(平均値+2S.D.)では8.17 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以下、片側5%検定(平均値+1.645S.D.)では7.26 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 以下が正常値という結果となった。両側5%検定と片側5%検定とではどちらがより有用であるかについては明確にできなかった。今回はあくまでも健常者の正常値の検討であり、この基準が臨床的に糖尿病患者に対して応用されるか否かは今後の課題である。

<謝 辞>

本論文の作成にあたりご協力をいただいた東海大学医学部腎代謝内科の谷亀光則助教授と尿中IV型コラーゲン測定にご協力をいただいた第一ファインケミカル株式会社(旧富士薬品工業株式会社)に深謝いたします。また本研究の一部は平成12年度厚生科学研究補助金(健康科学総合研究事業)による。

参考文献

1. 堺 秀人, 吉川隆一, 赤沼安夫, 磯貝 庄, 金澤康徳, 矢島義忠, 荒川正昭, 富野康日己, 横野博史, 黒川 清. 尿中アルブミン濃度の正常値についての検討—糖尿病性腎症の診断指針の作成を目指して—. 糖尿病 2001; 44:467-72.
2. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Engl J Med 1984; 310:356-60.

3. Yagame M, Kim Y, Zhu D, Suzuki D, Eguchi K, Nomoto Y, Sakai H, Groppoli T, Steffes MW, Mauer SM. Differential distribution of type IV collagen chains in patients with diabetic nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephron* 1995; 70:42-8.
4. Faik RJ, Scheinman JI, Mauer SM, Michael AF. Polyantigenic expansion of basement membrane constituents in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32(Suppl 2):34-9.
5. Bangstad HJ, Osterby R, Jorgensen KD, Borg KJ, Hartmann A, Nyberg G, Bjorn SF, Hanssen KF. Early glomerulopathy is present in young, type 1 (insulin-dependent) diabetes patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1993; 36:523-29.
6. Takizawa H, Satoh T, Kurusu A, Hishiki T, Shike T, Gohda T, Maeda A, Makita Y, Suzuki S, Fukui M, Tomino Y. Increase of urinary type IV collagen in normoalbuminuric patients with impaired glucose tolerance (IGT). *Nephron* 1998; 79:474-75.
7. Yagame M, Suzuki D, Jinde K, Saotome N, Sato H, Noguchi M, Sakai H, Kuramoto T, Sekizuka K, Iijima T, Suzuki S, Tomino Y. Significance of urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy using a highly sensitive one-step sandwich enzyme immunoassay. *J Clin Lab Anal* 1997; 11:110-16.
8. Iijima T, Suzuki S, Sekizuka K, Hishiki T, Yagame M, Jinde K, Saotome N, Suzuki D, Sakai H, Tomino Y. Follow-up study on type IV collagen in patients with early stage diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 1998; 12:378-82.
9. Hayashi Y, Makino H, Ota Z. Serum and urinary concentrations of type IV collagen and laminin as a marker of microangiopathy in diabetes. *Diabet Med* 1992; 9:366-70.
10. Banu N, Hara H, Egusa G, Yamakido M. Serum and urinary type IV collagen concentrations in the assessment of diabetic microangiopathy. *Hiroshima J Med Sci* 1994; 43:123-33.
11. 磯野元秀, 羽田勝計, 戸川雅樹, 鹿野 勉, 荒木信一, 仲川孝彦, 石田 猛, 猪木 健, 小幡賢一, 吉川隆一. インスリン非依存型糖尿病患者における尿中IV型コラーゲンの解析－糖尿病性腎症の指標として－. *糖尿病* 1996; 39:599-604.
12. 家城恭彦, 高桜英輔. 糖尿病性腎症発症予知における尿中IV型コラーゲン測定の意義. *糖尿病* 1999; 42:859-62.
13. Kotajima N, Kimura T, Kanda T, Obata K, Kuwabara A, Fukumura Y, Kobayashi I. Type IV collagen as an early marker for diabetic nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes and its Complications* 2000; 14:13-7.
14. Tomino Y, Suzuki S, Azushima C, Shou I, Iijima T, Yagame M, Wang LN, Chen HC, Lai KN, Tan SY, Kim MJ. Asian multicenter trials on urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 2001; 15:188-92.
15. Obata K, Iwata K, Ichida T, Inoue K, Matsumoto E, Muragaki Y, Ooshima A. One-step sandwich enzyme immunoassay for human type IV collagen using monoclonal antibodies. *Clin Chim Acta* 1989; 181:293-304.
16. 大角誠治, 朝日寿実, 小林 正, 小幡賢一. 高感度酵素免疫測定法を用いた健常者, 糖尿病患者の尿中IV型コラーゲンの測定. *糖尿病* 1996; 39:523-26.
17. 大角誠治, 横内敬二, 光島 徹. 随時尿を用いた尿中IV型コラーゲン測定による糖尿病性腎症早期診断スクリーニングの検討. *医学と薬学* 2000; 43:1189-94.
18. 横内敬二, 光島 徹, 出羽文明, 松木繁久. 尿中IV型コラーゲンの健常者基準値の検討. *医学と薬学* 1999; 42:139-43.