

糖尿病患者における尿潜血反応陽性の意義

大久典子*¹ 吉田克己*² 賀来満夫*³
石垣 泰*⁴ 岡 芳知 佐藤 博*⁵

Significance of urine dipstick test for occult blood in patients
with diabetes mellitus

Noriko OHISA*¹, Katsumi YOSHIDA*², Mitsuo KAKU*³,
Yasushi ISHIGAKI*⁴, Yoshitomo OKA, and Hiroshi SATO*⁵

*¹Department of Clinical Laboratory, Tohoku University Hospital,

*²Department of Medical Technology, Tohoku University of Health Sciences,

*³Department of Infection Control and Diagnostics, Internal Medicine,
Tohoku University Graduate School of Medicine,

*⁴Division of Molecular Metabolism and Diabetes, Tohoku University Graduate School of Medicine,

*⁵Division of Nephrology, Endocrinology, and Hypertension, Tohoku University Hospital, Miyagi, Japan

要 旨

目的：尿蛋白定性反応陽性の糖尿病症例を対象として、潜血反応陽性例と陰性例でその腎障害の違いについて比較検討した。

対象・方法：2005年1年間に東北大学病院糖尿病代謝科外来を受診した全症例のうち尿蛋白定性反応陽性の随時尿542例を対象とした。これらの対象を尿蛋白定性反応と潜血反応により、I群：蛋白1+で潜血陰性、II群：尿蛋白1+で潜血1+～3+、III群：尿蛋白2+～3+で潜血陰性、IV群：尿蛋白2+～3+で潜血1+～3+、以上の4群に分類した。

結果・考察：尿蛋白1+のI群とII群、および尿蛋白2+～3+のIII群とIV群の比較で、潜血反応陽性のII群、IV群において腎機能の指標である尿素窒素、クレアチニンが有意に高値、アルブミンが有意に低値であった。また、高感度CRPおよび白血球数がII群、IV群で有意に高値を示した。潜血反応が陽性を示す症例数の比率は尿蛋白1+群では26.9%であったが、尿蛋白2+～3+群では52.9%と2倍を示した。

まとめ：尿蛋白定性反応の結果が同程度でも、潜血反応が陽性群と陰性群とでは腎機能に関連する臨床検査成績に差を認め、陽性群では腎障害が進展している可能性が示唆された。

Objective : Hematuria is the usual urinary finding in patients with diabetic nephropathy. In this study, prevalence and significance of microhematuria in patients with diabetes mellitus were investigated.

Material and methods : Five hundred and forty-two samples from outpatients, who consulted the Department of Diabetes and Metabolism, were categorized into 4 groups according to the results of the urine dipstick test. Group I : 258 samples, urinary protein(u-P)1+ and occult blood(OB) negative, group II : 95 samples : u-P 1+, OB 1+～3+, group III : 89 samples : u-P 2+～3+, OB negative, group IV 100 samples u-P 2+～3+, OB 1+～3+.

*¹ 東北大学病院診療技術部検査部門, *² 同 医学部保健学科, *³ 同 大学院医学系研究科感染制御・検査診断学分野, *⁴ 同 病院糖尿病代謝科, *⁵ 同 病院腎・高血圧・内分泌科 (平成18年7月26日受理)

Results : Serum concentrations of creatinine and highly sensitive CRP were both significantly higher in group II than in group I. Those parameters were also significantly higher in group IV than in group III.
Conclusions : These results indicate that a positive dipstick test for OB may occur in many patients with diabetes mellitus and suggest the progress of renal damage.

Jpn J Nephrol 2006 ; 48 : 664-668.

Key words : urinary protein, occult blood, microhematuria, microalbuminuria, diabetic nephropathy

背景と目的

血糖値が高い状態が続くことにより、糖尿病に特有の三大合併症すなわち腎症、網膜症、神経障害といった細小血管症を合併しやすくなる。腎症の発症と進展には糸球体内高血圧とそれに伴う糸球体濾過の亢進、糖化蛋白やソルビトールの蓄積によるメサングウム細胞の機能障害などが関与することが知られており¹⁻³⁾、組織学的に特異的な糖尿病性糸球体硬化症あるいは非特異的な動脈、細動脈硬化症や腎盂腎炎などの病変を呈しながら、臨床的には蛋白尿、浮腫、高血圧、腎機能低下などの症状が進展していく。これらは一般的には糖尿病発症から10年位経過した頃から出現するとされている⁴⁻⁶⁾。糖尿病性腎症の多くは顕性蛋白尿に先行して尿中アルブミン排泄率が増加し、その時点で早期腎症と診断される。しかし、糖尿病患者において微量アルブミン尿、蛋白尿、腎機能障害などを認めた場合には、それが糖尿病性腎症によるものか、あるいは慢性糸球体腎炎などの糖尿病性腎症以外の腎障害かについて鑑別する必要があり、罹病期間、網膜症の有無、先行する高血圧の有無、蛋白尿既往の有無などがその参考となる^{7,8)}。また、血尿の有無も鑑別のうえで大きなポイントとなる。Makらは、糖尿病性腎症では顕微鏡的血尿を呈する例は少なく、血尿が認められた場合には糖尿病以外の腎疾患の合併が疑われると報告している⁹⁾。しかし、実際に臨床の現場で多数の糖尿病患者の検尿を実施すると、尿蛋白定性、潜血反応がともに陽性を示す症例が少なからず認められる。今回はこの点に注目し、尿蛋白定性反応が陽性を示す糖尿病症例を対象として、潜血反応陽性例と陰性例で、腎障害に関わる臨床検査成績および炎症反応の程度について比較検討を行った。

対象と方法

2005年1年間に東北大学病院糖尿病代謝科を受診した糖尿病症例で尿蛋白定性反応が陽性であった症例のうち、明らかな原発性腎疾患の合併例、血管炎・慢性関節リウマチや膠原病などによる二次性糸球体障害および尿中白血球

陽性例(尿路感染症が存在すると考えられるもの)を除いた542例の随時尿を対象とした。なお、複数回の検査を実施した症例については初回値のみを検討の対象とした。これらを尿蛋白定性反応と潜血反応から、I群:尿蛋白1+で潜血陰性、II群:尿蛋白1+で潜血1+~3+, III群:尿蛋白2+~3+で潜血陰性、IV群:尿蛋白2+~3+で潜血1+~3+の4群に分類した。なお、尿蛋白定性反応1+は30~100mg/dl, 2+は100~300mg/dl, 3+は300mg/dl以上を判定値としている。

尿定性検査はユリフレットS(アークレイ)試験紙を使用しAUTION MAX(アークレイ)で測定した。

次に、これらの対象のうち血清尿素窒素(UN)、クレアチニン(Cre)、アルブミン(Alb)、高感度CRP(h-CRP)、白血球数(WBC)、血糖(Glu)、ヘモグロビンA_{1c}(HbA_{1c})および尿中アルブミン濃度(u-Alb)が同時に測定されたものを抽出して、その結果について各群間での比較検討を試みた。血液検査と尿中蛋白定量は120FR型自動分析装置(東芝)、血液中の白血球数はCOULTER LH 750 ANALYSER(BECKMAN COULTER)を使用して測定した。なお、UNは酵素法(ピュアオートSUN:第一化学)、Creは酵素法(ピュアオートSCRE-N:第一化学)、AlbはBCP改良法(セロテックBCP-L:セロテック)、h-CRPはラテックス法(CRP-ラテックス(II):デンカ生検)、Gluはグルコキナーゼ法(デタミナーLGLU II:協和メデックス)、HbA_{1c}はHPLC法(ADAMSTTMA_{1c}:ARKRAY)、u-Albは免疫比濁法(KITAS Micro ALB:カイノス)、u-Creは酵素法(ピュアオートSCRE-N:第一化学)を用いて測定した。

尿および血液試料は匿名化して個人情報保護に配慮した。各パラメータは平均値±標準偏差で表示した。統計学的処理はStudent's t-test, Welch's t-test, Mann-Whitney's U testで行い、危険率5%以下を有意とした。

結 果

尿定性検査を行った542例を今回の基準で分類すると、I群258例、II群95例、III群89例、IV群100例であっ

Table. Laboratory data in the four groups classified with urine dipstick tests for protein and occult blood

Group	unit	Age (years)	UN (mg/dl)	Cre (mg/dl)	Alb (mg/dl)	h-CRP (mg/dl)	WBC ($10^3/\mu l$)	Glu (mg/dl)	HbA _{1c} (%)	u-Alb (mg/gcre)	
I	u-P(1+)	Number	258	258	258	74	18	142	258	258	48
	OB(-)	Mean	59.4	14.9 [†]	0.85 [†]	4.23 [†]	0.06 [†]	6.12 [†]	158.4	7.4	85.9
		SD	17.1	4	0.27	0.38	0.03	1.35	56.6	1.35	91.2
II	u-P(1+)	Number	95	95	95	48	9	66	95	95	7
	OB(1+~3+)	Mean	61.8	21.5 [†]	1.33 [†]	4.01 [†]	0.20 [†]	6.80 [†]	150.5	7.15	207.2
		SD	17.4	12.9	1.25	0.47	1.69	2.06	54.6	1.53	134.5
III	u-P(2+~3+)	Number	89	89	89	51	10	63	89	89	12
	OB(-)	Mean	59.3	17.4 [¶]	1.02 [¶]	4.16 [¶]	0.07 [¶]	6.30 [¶]	156.1	7.2	914.5
		SD	16.2	7.4	0.48	0.39	0.05	1.19	59.2	1.39	664.9
IV	u-P(2+~3+)	Number	100	100	100	98	15	78	100	100	15
	OB(1+~3+)	Mean	59.3	28.8 [¶]	2.03 [¶]	3.61 [¶]	0.29 [¶]	7.20 [¶]	167.6	7.17	1,828.6
		SD	16.1	17.9	1.72	0.49	0.41	2.28	89.9	1.41	2,598.2

u-P : urinary protein, OB : occult blood, UN : urea nitrogen, Cre : creatinine, Alb : albumin, h-CRP : highly sensitive C reactive protein, WBC : white blood cell, HbA_{1c} : hemoglobin A_{1c}, u-Alb : urinary albumin

[†] : p<0.05 I vs II [¶] : p<0.05 III vs IV

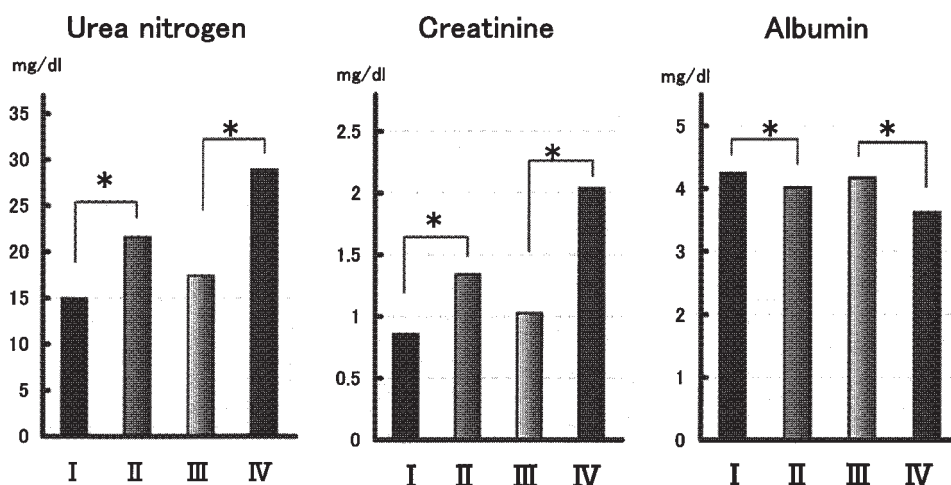


Fig. 1. The comparison of four groups by serum-urea nitrogen, creatinine and albumin (* : p<0.05)

た。I~IV群の各測定データの平均値±標準偏差および有意差をTableに示した。各群とも必ずしも全例には検査を実施していないことから、各検査項目の上段にそれぞれの検査総数を記入した。尿蛋白1+で潜血反応陰性のI群と潜血1+~3+のII群とを比較すると、II群では腎機能の指標であるUN, Creが有意に高値であり、Albが有意に低値であった(Fig. 1)。また、炎症反応の指標であるh-CRP, WBCがII群で有意に高値であった(Fig. 2)。Glu, u-Albには2群間に差は認められなかった(Fig. 3)。尿蛋白2+~3+で潜血反応陰性のIII群と潜血1+~3+のIV群との比較では、IV群でUN, Cre, h-CRP, WBCは有意

に高値, Albは有意に低値であった(Fig. 1, 2)。Glu, HbA_{1c}, u-Albには2群間に差は認められなかった(Fig. 3)。

潜血反応が陽性を示す症例数の比率は尿蛋白1+群では26.9%であったが、尿蛋白2+~3+群ではそのほぼ2倍の52.9%であった。また、III群とIV群のなかで尿蛋白3+の占める割合はIII群で12.6%, IV群ではその約4倍の47.4%であった。

考 察

Makら⁹⁾は1g/24h以上の蛋白尿を呈するインシュリ

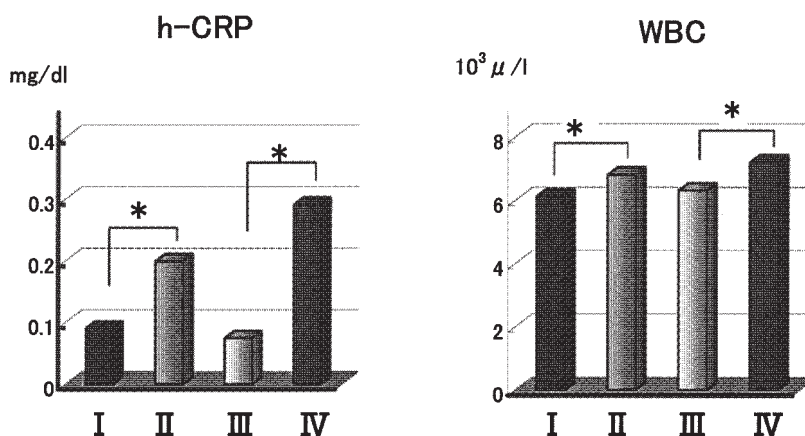


Fig. 2. The comparison of four groups by highly sensitive CRP and WBC
CRP : C reactive protein, WBC : white blood cell (* : p<0.05)

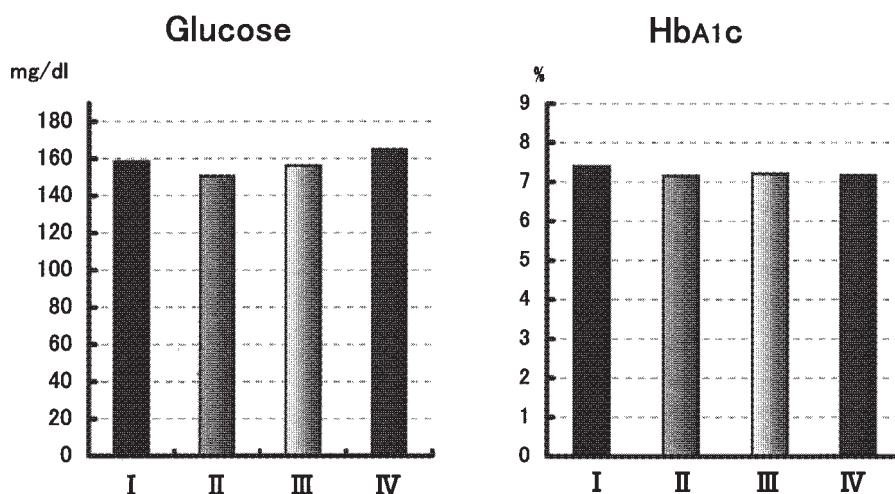


Fig. 3. The comparison of four groups by glucose and hemoglobin A_{1c}
HbA_{1c} : hemoglobin A_{1c}

ン非依存型糖尿病患者を対象とした検討で、糖尿病による腎症では 3.5 g/24 h 以上の高度蛋白尿があり、その一方で顕微鏡的血尿を呈する例が少ないという特徴を報告している。また、この報告のなかで、発病年齢、罹病期間、腎障害の程度、網膜症および神経障害の合併症の有無では糖尿病性腎症と糖尿病以外の原因による腎障害とを鑑別することができなかったと述べている。これに対し、Lopes ら¹⁰⁾は 320 例の糖尿病患者を対象とする検討で、150~500 mg/24 h の蛋白尿では 21.7%に、500 mg/24 h 以上の蛋白尿では 72.7%に血尿を認めたと報告している。また、彼らは糸球体性血尿と血清クレアチニン値との間に相関関係を認めている。

今回のわれわれの検討では、潜血反応が陽性を示した例は尿蛋白 1+群では 26.9%であったのに対し、尿蛋白 2+

~3+群では 2 倍の 52.9%であった。蛋白排泄量の増加に伴い潜血反応陽性症例が増えるという結果であり、Lopes らの報告と一致した。また、尿蛋白が 2+以上の III 群と IV 群との比較で、尿蛋白 3+の占める割合が III 群で 12.6%、IV 群ではその 4 倍の 47.4%であったことも、蛋白の排泄量と潜血反応との関連性を示唆している。

今回の研究では腎の組織学的検討を行っていないため、潜血反応陽性の原因が直接的に糖尿病性腎症の進展を示すものなのか、あるいは何らかの原発性糸球体疾患の合併を示すものなのか、その鑑別はできていない。しかし今回の結果から、原因の如何を問わず糖尿病患者においては、尿蛋白定性の結果が同じでも、潜血反応陽性群は陰性群に比較して UN, Cre が高値、Alb が低値であることが統計学的に示された。このことは、糖尿病患者において尿潜血反

応そのものが腎障害の進展を示唆するものと捉えられ、簡便なルーチン検査として注目値に値すると思われた。また、今回の検討では尿中白血球が認められた例を除外しているにも関わらず、炎症反応の指標である h-CRP, WBC が、尿蛋白定性反応の重症度に関わらず潜血反応陽性群で有意に高値であった。h-CRP の測定は動脈硬化症による虚血性心疾患の発症予測に有用であることが臨床研究の結果から明らかになっている¹¹⁾。今回の尿潜血反応と h-CRP との関連が糖尿病の非特異的な合併症である動脈硬化症とどのように関わっているのか、その詳細はまだ不明であるが、今後この点を踏まえた更なる検討が必要と思われる。

結 語

糖尿病外来を受診した糖尿病患者の随時尿を対象として、尿蛋白定性反応と潜血反応の結果と臨床検査成績の比較を試みた。その結果、尿蛋白定性反応の程度が同じでも、潜血反応が陽性群と陰性群とでは腎機能に関連する臨床検査成績に差を認め、潜血反応陽性群では腎障害が進展している可能性が示唆された。

文 献

1. Hostetter TH. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982 ; 72 : 375-380.
2. Ayo SH. Increased extra cellular matrix synthesis and

mRNA in mesangial cells grown in high-glucose. *Am J Physiol* 1991 ; 260 : F185-F191.

3. Hiragushi K, Sugimoto H, Shirata K. Nitric oxide system is involved in glomerular hyperfiltration in Japanese normo- and micro-albuminuric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001 ; 53 : 149-159.
4. Pirart J. Diabetes mellitus and degenerative complications : a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978 ; 1 : 168-263.
5. 赤澤好温, 大石まり子. NIDDM の自然史に関する研究. 平成 4 年度糖尿病調査研究報告書, 厚生省, 1993 ; 25-27.
6. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985 ; 78 : 785-794.
7. John GT, Date A, Korula A, Jeyaseelan L, Shastry JC, Jacob CK. Nondiabetic renal disease in noninsulin-dependent diabetics in a south Indian Hospital. *Nephron* 1994 ; 67 : 441-443.
8. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease ? *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1638-1645.
9. Mak SK, Gwi E, Chan KW, Wong PN, Lo KY, Lee KF, Wong AK. Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2588-2591.
10. Lopes de Faria JB, Moura LA, Lopes de Faria SR, Ramos OL, Pereira AB. Glomerular hematuria in diabetics. *Clin Nephrol* 1988 ; 30 : 117-121.
11. Rattazi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2003 ; 16 : 11-20.