

糖尿病性腎症における尿中酵素測定の意義

奈良県立医科大学第1内科学教室

金内雅夫, 土肥和紘, 西浦公章, 竹中義正
中島靖夫, 石井健司, 川野貴弘, 石川兵衛

SIGNIFICANCE OF URINARY ENZYME IN DIABETIC NEPHROPATHY

MASAO KANAUCHI, KAZUHIRO DOHI, KIMIAKI NISHIURA,
YOSHIMASA TAKENAKA, YASUO NAKASHIMA, KENJI ISHII,
TAKAHIRO KAWANO and HYOE ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received November 7, 1989

Summary: Diagnostic significance of the determination of urinary enzymes in diabetic nephropathy was evaluated by comparison with the histological findings of renal biopsy specimens.

The subjects were 40 diabetics who were divided by the stage of diffuse lesions of the glomeruli based on Gellman's criteria into four groups of D 0, D I, D II~III, and D IV, and by the stage of tubulo-interstitial lesions into T 0 (almost normal), T I (focci of tubular atrophy and fibrosis), T II (moderate interstitial fibrosis), and T III (extensive tubular atrophy with fibrosis). With the urine excreted during the one-hour period of resting, the excretion of urinary albumin (ALB), β_2 -microglobulin (β_2 MG), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), leucine aminopeptidase (LAP) and γ -glutamyl transpeptidase (γ GTP) were quantified.

The ALB showed a significant correlation with the stage of glomerular diffuse lesions and the β_2 MG was significantly higher in T III than in T 0, T I, and T II. The NAG and γ GTP showed no differences among the tubulo-interstitial lesions different stage while the LAP was significantly higher in T III than in T 0, T I, and T II.

From these results, it seems unlikely that the measurement of those urinary enzymes offers an early indicator for tubulo-interstitial lesions secondary to diabetic nephropathy.

Index Terms

urinary enzyme, diabetic nephropathy, renal biopsy, tuburo-interstitial lesion, urinary albumin, β_2 -microglobulin, N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)

はじめに

糖尿病の診療に際しては、糖尿病性腎症(以下、腎症)の早期診断がきわめて重要な課題になっている。近年、腎症に基づく糸球体障害の指標として尿中アルブミン(ALB)の有用性が提唱されているが¹⁾、著者ら²⁾はその測定意義について腎生検組織所見と対比させた成績をすでに報告した。一方、尿細管間質障害の指標としては、

尿中低分子量蛋白である β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) と、尿中酵素である N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), leucine aminopeptidase (LAP) および γ -glutamyl transpeptidase (γ GTP) の測定が可能となっている。 β_2 MG については、腎症の早期から増加するという意見³⁾と、それに否定的な見解⁴⁾に分かれる。また NAG については、尿蛋白の出現に先行して上昇するという成績^{4)~9)}はあるが、腎生検組織所見と対比させた研

究は限られている⁹⁾。さらに LAP や γ GTP に関する知見は少なく⁹⁾⁻¹²⁾、これらの尿中酵素と尿管間質病変との関係について言及したものはみあたらない。

そこで今回、著者らは腎生検を施行した糖尿病患者を対象として尿中の ALB, β_2 MG, NAG, LAP, γ GTP を同時測定し、とくに尿中酵素の測定意義について糸球体病変ならびに尿管間質病変の両面から検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は奈良県立医科大学第1内科で腎生検を施行した糖尿病患者40例である。対象の内訳は男性22例、女性18例、年齢24~71(平均53)歳であり、治療内容は食事療法15例、経口血糖降下薬療法12例、インスリン療法13例であった。なお健康人男性11例、年齢22~36(平均30)歳を対照(C)群とした。

2. 方法

採尿条件：食事および運動の影響を除外するために、朝食後3時間を経過した後完全排尿させ、ひきつづき安静時の1時間尿を採取した。

測定項目：ALBをRIA法、 β_2 MGを免疫比濁法、NAGをm-cresolsulfon-phthaleinyl-NAG基質法、LAPをl-leucyl-p-nitroanilido基質法、 γ GTPを γ -glutamyl-dimethyl-aminoanilido基質法で測定し、単位分あたりの排泄率に換算した。

糸球体病変の評価：腎生検組織をPAS染色により観察し、びまん性病変の程度をGellmanの基準¹³⁾によってD0(糸球体にはほとんど変化がない)、D1(糸球体の一部にPAS陽性域の拡大を認め、このような変化をもつ糸球体が散在する)、DII(糸球体全体にPAS陽性域の拡大を認める)、DIII(PAS陽性域の拡大が強くなり、血管腔に狭小化がみられる)およびDIV(DIIIの変化がさらに高度となり、一部硝子化したようにみえる)に分類した。

尿管間質病変の評価：尿管の拡張・萎縮と間質の小円形細胞浸潤・線維化の程度をT0(尿管・間質にはほとんど変化がない)、TI(尿管に軽度の拡張がみられるか、間質に巣状の小円形細胞浸潤または軽度の線維化もしくはその両者がみられる)、TII(尿管に中等度の拡張がみられ、しかも間質に巣状の小円形細胞浸潤または軽度の線維化もしくはその両者がみられるか、あるいは中等度の線維化がみられる)およびTIII(尿管萎縮と間質の小円形細胞浸潤ならびに広範な線維化がみられる)に分類した。

その他の指標：ヘモグロビンA₁(HbA₁)値はHPLC

法により、クレアチニンクリアランス(Ccr)値は1時間法により測定した。眼底所見はScott分類により評価した。

3. 推計学的処理

2群間の平均値の比較はStudentのt検定、多群間の平均値の比較は分散分析(ANOVA)と多重比較法(Scheffe法)により検定し、危険率5%以下を有意性ありとした。2群間の百分率の比較は χ^2 検定、相関係数はPearsonの積率相関により検定した。以上の推計学的処理はstatistical analysis systemにより行った。

成 績

1. 糸球体病変と尿管間質病変の関係

対象症例を糸球体病変の程度により分類すると、D0群11例、DI群13例、DII~III群8例、DIV群8例であり、尿管間質病変の程度により分類すると、T0群11例、TI群14例、TII群6例、TIII群9例であった。D0群とDI群の症例はともにT0からTIIまでの尿管間質病変を呈した。DII~III群の症例はTIIIを示した1例を除いてTIかTIIの病変を呈した。DIV群では全例がTIIIの病変を呈した(Fig. 1)。

2. ALBと糸球体病変の程度

ALBは、C群と比べて糖尿病の各群で高く、かつD0群と比べてDII~III群・DIV群で、DI群・DII~III群と比べてDIV群でそれぞれ高かった(Fig. 2)。

3. β_2 MGと尿管間質病変の程度

β_2 MGは、C群と比べてTIII群で高く、かつT0群・TI群・TII群と比べてTIII群で高かった(Fig. 3)。

4. 尿中酵素と糸球体病変の程度

NAGは、C群と比べてDI群・DIV群で高く、かつD0群・DI群・DII~III群と比べてDIV群で高かった。LAPは、C群と比べてDII~III群・DIV群で高く、かつD0群・DI群・DII~III群と比べてDIV群で高かった。

D \ T	0	I	II~III	IV
0	○○○○ ○○○	○○○○		
I	○○○	○○○○ ○○○	○○○○	
II	○	○○	○○○	
III			○	○○○○ ○○○○

Fig. 1. Relationships between glomerular diffuse lesions (D) and tubulo-interstitial lesions (T) in diabetics.

γ GTP は、C 群と比べて DII~III 群で低かったが、糖尿病の各群間に差を示さなかった (Fig. 4).

5. 尿中酵素と尿細管間質病変の程度

NAG は、C 群と比べて TIII 群で高かったが、糖尿病の各群間に差を示さなかった. LAP は、C 群と比べて T I 群・TIII 群で高く、かつ T 0 群・T I 群・T II 群と比べて TIII 群で高かった. γ GTP は、C 群と比べて T II 群で低かったが、糖尿病の各群間に差を示さなかった (Fig. 5).

6. 尿中酵素間の相互関係

糖尿病群の全症例について検討すると、NAG は LAP と有意の正相関 ($r=0.80$) を示したが、 γ GTP とは相関を示さなかった. また LAP と γ GTP の間には相関がみられなかった. つぎに尿細管間質病変が中等度まで (T 0 ~ T II 群) の 31 例に限って検討すると、NAG と LAP、NAG と γ GTP、および LAP と γ GTP はいずれも相関を示さなかった. また NAG、LAP および γ GTP は β_2 MG と相関を示さなかった (Fig. 6).

7. 尿中酵素高値例の背景因子

尿細管間質病変が中等度まで (T 0 ~ T II 群) の 31 例について、尿中酵素高値群と正常値群との背景因子を比較した. なお尿中酵素の高値群は、C 群の平均値+2SD 値をこえるものとした. NAG では、年齢、ALB、 β_2 MG、Ccr 値、HbA₁ 値および網膜症の頻度は両群間に差を示さなかったが、高血圧の合併率が高値群で高かった. LAP では各背景因子は両群間に差を示さなかったが、rGTP では β_2 MG、Ccr 値および高血圧の合併率が高値群で高かった (Table).

考 察

1. 尿中酵素の性状

尿細管は 40 種類以上の酵素を保有していて、再吸収・分泌機能を活発に営んでいる^{14)~15)}. その中で、尿中活性が安定していても測定法が確立されたものに NAG、LAP および γ GTP があげられる^{4~12)}. これらの酵素は血中にも検出されるが、高分子量であるため通常は糸球体から濾過されることはなく、尿細管細胞の傷害時に尿中活性の上昇を示すので、尿細管器質的障害の指

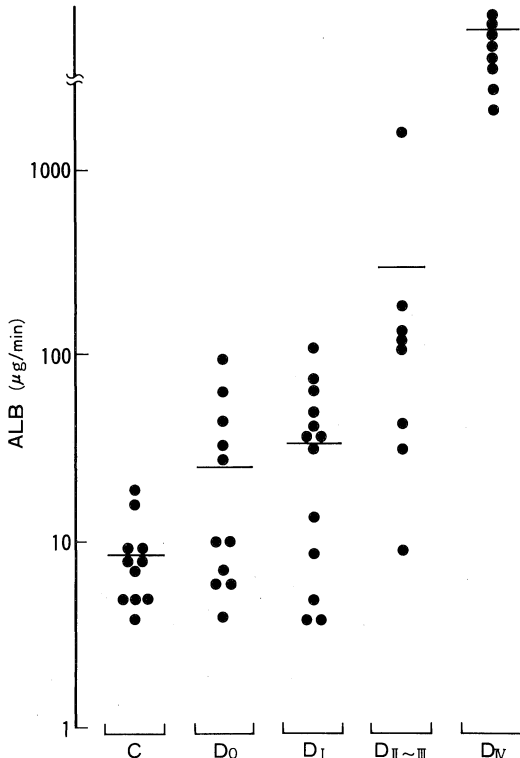


Fig. 2. Excretion of urinary albumin in control group and diabetics with specific stage of glomerular diffuse lesions.

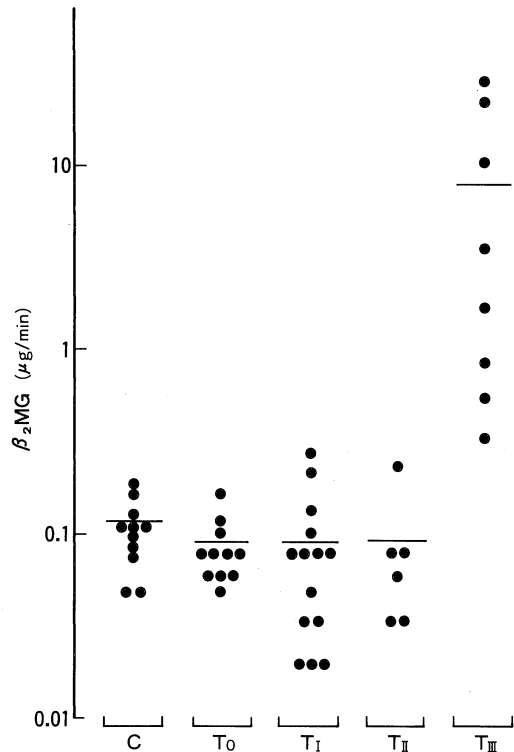


Fig. 3. Excretion of urinary β_2 -microglobulin in control group and diabetics with specific stages of tubulo-interstitial lesions.

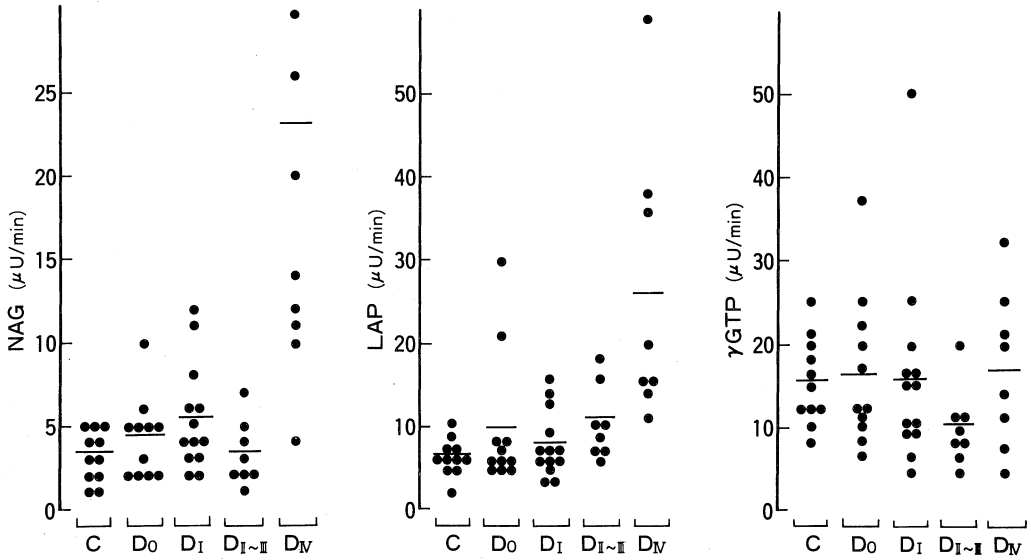


Fig. 4. Excretion of urinary enzymes (NAG, LAP, and γ GTP) in control group and diabetics with specific stages of glomerular diffuse lesions.

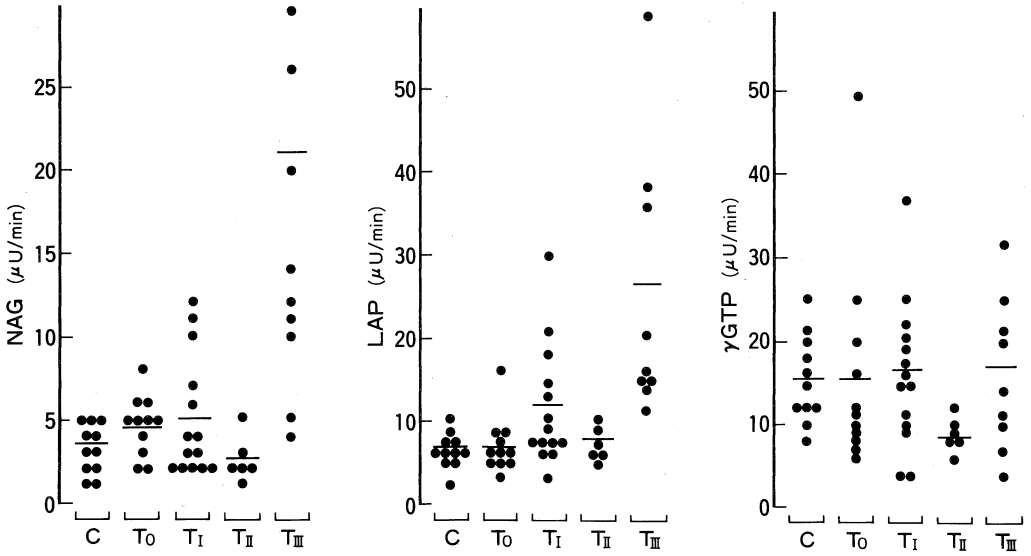


Fig. 5. Excretion of urinary enzymes (NAG, LAP, and γ GTP) in control group and diabetics with specific stages of tubulo-interstitial lesion.

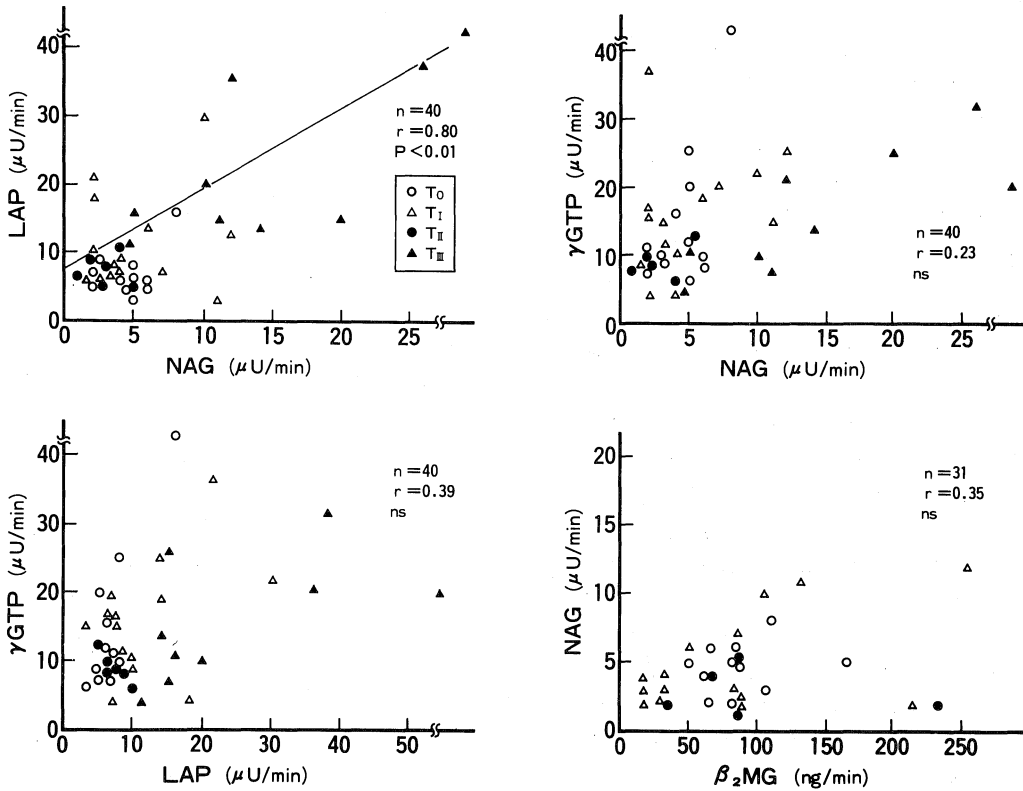


Fig. 6. Interrelationships in excretion of urinary enzymes (NAG, LAP, and γGTP) and correlation between urinary β₂MG and NAG.

Table. Comparison of backgrounds between subpopulations with increased and normal excretion of urinary enzymes

items	NAG	LAP	γGTP
age (years)	57± 10 52± 10	58± 6 52± 10	53± 10 54± 10
ALB (μg/min)	59± 61 122±392	353±764 47± 51	34± 20 116±362
β ₂ MG (ng/min)	110± 62 78± 57	128± 88 77± 47	187± 59 72± 43
Ccr (ml/min)	96± 27 86± 28	107± 31 84± 26	133± 13 82± 23
HbA ₁ (%)	8.6±0.8 9.4±2.0	8.6±1.6 9.3±1.8	7.7±1.2 9.4±1.8
retinopathy	3/8 (38%) 8/23(35%)	3/6 (50%) 8/25(32%)	1/4 (25%) 9/27(33%)
hypertension	5/8 (63%) 4/23(17%)	4/6 (67%) 5/25(20%)	2/4 (50%) 5/27(19%)

* P<0.05

In each block of the table, the top figure indicates the data in the subpopulation marking a high urinary enzyme excretion and the bottom figure the data in the normal counterpart.

標とされている。それに対して、 β_2 MG は血中由来の低分子量蛋白であり、糸球体を自由に通過して尿細管で99%まで再吸収されるので、尿細管機能的障害の指標とってよい¹⁶⁾。

さて、尿中酵素の測定値を評価する場合には、各酵素の性状、ネフロン内の分布および尿細管細胞内の局在について明確にしておく必要がある。NAG は、分子量約11~14万の糖蛋白分解酵素であり、近位尿細管に高濃度に分布し、尿細管細胞内ではライソゾーム分画に局在する¹⁴⁾¹⁵⁾。そのアイソザイムは酸性のA型と中性のB型からなり、健常人尿や腎組織抽出液中ではA型が90%を占め、B型が微小分画にすぎないのに対し、血中ではB型優位を示す¹⁷⁾¹⁸⁾。市販のNAG測定用キットでは、A型とB型を含めた総NAG活性が測定されるが、通常、(1)NAGは高分子量であるため糸球体を通過しない、(2)尿中NAGアイソザイムはA型優位を示す、(3)尿中NAGと尿蛋白量は相関しないなどの理由から、尿中NAGの大部分を尿細管由来と考えてよいとされている¹⁵⁾。ただし、ネフロン内のNAG分布は近位尿細管に多く糸球体に少ないとされているものの、組織単位蛋白あたりの活性でみると尿細管分画と糸球体分画に差を示さなかったという成績¹⁷⁾もあることから、尿中NAGの一部が糸球体由来する可能性も捨て切れない。

LAP は、分子量約30万の水解酵素であり、近位尿細管に限局して存在し、細胞内では刷子縁近傍のミクロゾーム分画に局在する¹⁴⁾。LAPは腎以外に骨格筋、心筋、胎盤、肝胆管系にも存在している。その血中活性は肝胆管系疾患のマーカーとして応用されているが、糸球体を通過することはない。したがって尿中LAP活性は尿細管由来と考えてよい。

γ GTP は、分子量約9万のアミノ酸転送酵素であり、近位尿細管の刷子縁膜に存在する¹⁴⁾¹⁹⁾。 γ GTPの臓器分布は、腎に最も多く、肝、脾、脾にもみられる²⁰⁾²¹⁾。血中 γ GTPは、肝機能障害の指標として応用されているが、腎疾患で上昇することはなく、尿中 γ GTPとも相関を示さない²¹⁾。また血中と尿中の γ GTPが異なったアイソザイムであることが電気泳動分析法により証明されている²²⁾。以上の理由から、尿中 γ GTPの由来は尿細管から逸脱したものと考えられるが、ネフローゼ症候群では血中 γ GTPが漏出する可能性も残されている²⁰⁾²¹⁾。

2. 糖尿病性腎症における尿中酵素

NAGの測定は、開発当初、抗生物質や重金属など腎毒性物質に起因する腎障害のマーカーとして応用されたが²³⁾、最近になって糖尿病患者を対象とした研究の集積により、腎症の早期診断指標として有望視されてき

た^{4)~12)}。諸家の成績^{4)~12)}によれば、尿中NAGが試験紙法蛋白尿陰性の時期から上昇するという見解で一致しており、微量アルブミン尿とも対応するという。しかし尿中NAGに影響を及ぼす因子として、加齢⁷⁾²⁵⁾、高血圧⁷⁾²⁵⁾²⁶⁾、高血糖⁵⁾⁶⁾⁹⁾²⁵⁾²⁷⁾²⁸⁾、網膜症⁴⁾²⁵⁾などが指摘されていることから、尿中NAGの単独測定で腎症の診断を下すわけにはゆかない。尿中NAGの上昇が腎症に起因したのか、あるいは他の因子による修飾かを確認するためには腎生検が必要となるが、糖尿病患者に腎生検を実施する機会は限られており、尿中NAGと腎組織病変を対比させた研究は著者ら⁸⁾の報告以外にみあたらない。それを要約すると、尿中NAGは健常対照と比べてDI群以上で上昇し、しかも糸球体びまん性病変の進行とともに上昇する傾向を示した。しかしその研究では、尿中NAGと尿細管間質病変との関係についてまでは検討されなかった。そこで今回は、まず尿中NAGと尿細管間質病変との関係について明らかにし、併せて細胞内局在の異なるLAPおよび γ GTPの動態についても検討した。

(1) NAG

まず尿中NAGは、T0群、T1群およびTII群までの3群間に有意差を示さなかった。そこで尿中NAGを高値群と正常値群に分けて両群の背景因子を比較してみると、年齢、ALB、 β_2 MG、Ccr値、HbA₁値、網膜症の頻度は両群に差を示さず、高血圧の合併率が高値群で高かった。磯谷ら²⁷⁾は、尿中NAGとHbA₁値の推移を2カ月間の経過で観察したところ、尿中NAGがHbA₁値の増減に対応して変動したと報告している。また渡辺ら²⁸⁾は、尿中NAGに影響を及ぼす因子について多変量解析の手法を用いて検討したところ、HbA₁値、年齢、尿蛋白の順に関与が大きかったと述べている。同様に、血糖コントロールが不良なほど尿中NAGが高値を示すという現象は、皆上⁵⁾、飯村⁶⁾、木村⁹⁾、大畑²⁸⁾らによっても観察されている。しかし今回の研究では、尿中NAGとHbA₁値との因果関係については明らかにし得なかった。また、尿中NAGと高血圧の関係については、北橋ら²⁶⁾が本態性高血圧症において尿中NAGの上昇を観察しており、吉永ら⁷⁾が糖尿病患者の高血圧症非合併例よりも合併例で尿中NAGの上昇を認めたと報告している。これらの報告は今回の成績を支持するものであり、高血圧が尿中NAG上昇の一因である可能性を示唆している。

一方、TIII群の尿中NAGは他の3群と比べて推計学的有意差を示さなかった。しかし、その多くは異常高値を示したことから、尿細管細胞の高度損傷過程を反映し

ているものと考えられた。また少数例は尿中 NAG が正常値にとどまっていたが、尿細管萎縮の進行と NAG 分泌の涸渇を反映しているものと推測された。

(2) LAP

尿中 LAP は、T0 群、T1 群、TII 群までの 3 群間に有意差を示さなかったが、TIII 群で有意に高かった。Cohen ら¹⁰⁾は、尿中 LAP が健常対照と比べて糖尿病患者で高く、かつ糖尿病の非腎症群と比べて腎症群で高かったと述べている。また北橋ら²⁹⁾は、ネフローゼ症候群の尿中 LAP が高いことを報告している。本研究の TIII 群は 9 例中 8 例までが DIV 群の糸球体病変を合併していたことや、Cohen ら¹⁰⁾、北橋ら²⁹⁾の成績を勘案すると、血中 LAP は高分子量であっても糸球体病変が高度な場合には尿中に排泄される可能性がある。

(3) γ GTP

尿中 γ GTP は、T0 群、T1 群、TII 群および TIII 群の 4 群間に有意差を示さなかった。尿中 γ GTP は Ccr 値と相関し²⁰⁾、慢性腎不全で低値を示す²⁰⁾、つまり残存ネフロン数に比例するといわれている。また腎機能の保持されたネフローゼ症候群では尿中 γ GTP が上昇するといわれている²⁰⁾²¹⁾。したがって γ GTP は、LAP と同様に通常は糸球体を通過しないが、糸球体病変が高度な場合には血中由来のものが尿中に排泄される可能性がある。なお今回の TIII 群で、尿中 γ GTP が他群と差を示さなかった解釈としては、尿細管間質障害による尿細管 γ GTP の産生低下と、糸球体障害による血中 γ GTP の漏出過剰とが相殺された結果とみるのが至当であろう。

以上、(1)NAG、(2)LAP および(3) γ GTP の成績に共通する点をあげると、いずれも T0 群から TII 群までの病変間に明らかな差を示さなかった。しかもこれら尿中酵素は相互間に相関を示さず、 β_2 MG とも相関を示さなかった。したがって糖尿病性腎症に伴う尿細管間質障害は、中等度までの時期において細胞内の傷害部位もしくは酵素逸脱の過程に差違があるのかもしれない。

ま と め

糖尿病患者 40 例を対象に尿中のアルブミン (ALB)、 β_2 ミクログロブリン (β_2 MG)、N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)、leucine aminopeptidase (LAP) および γ -glutamyl transpeptidase (γ GTP) を同時測定し、腎生検組織所見と対比した。なお腎生検組織は、糸球体びまん性病変の程度を Gellman 基準により D0~DIV に分類し、尿細管間質病変の程度を T0 (正常)、T1 (軽度)、TII (中等度) および TIII (高度) に分類した。

1) ALB は D0 群と比べて DII~III 群・DIV 群で高く、かつ DI 群・DII~III 群と比べて DIV 群で高かった。 β_2 MG は T0 群・T1 群・TII 群と比べて TIII 群で高かった。

2) NAG は D0 群・DI 群・DII~III 群と比べて DIV 群で高かったが、T0 から TIII の各群間に差を示さなかった。LAP は D0 群・DI 群・DII~III 群と比べて DIV 群で高く、かつ T0 群・T1 群・TII 群と比べて TIII 群で高かった。しかし γ GTP は D0 から DIV の各群間および T0 から TIII の各群間に差を示さなかった。

3) NAG、LAP および γ GTP は T0 から TII までの症例で相互に相関を示さなかった。また尿中酵素は β_2 MG とも相関を示さなかった。

4) 尿中酵素上昇の背景因子として、NAG では糸球体病変と高血圧、LAP では糸球体病変、 γ GTP では高血圧と Ccr 値の関与が示唆された。

以上の成績から、糖尿病性腎症における尿中酵素は、尿細管間質病変の程度に加えて、糸球体病変、Ccr 値、高血圧の影響を受けると考えられた。

本論文の要旨は第 23 回日本糖尿病学会近畿地方会 (1986 年 12 月、大阪) と第 85 回日本内科学会講演会 (1988 年 3 月、仙台) において発表した。本研究に要した費用の一部は、厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班の助成を得たことを付記し、謝意を表す。

文 献

- 1) **Mogensen, C. E.**: Urinary albumin excretion in diabetes. *Lancet* ii: 601-602, 1971.
- 2) **金内雅夫, 西浦公章, 竹中義正, 中島靖夫, 石井健司, 川野貴弘, 土肥和紘, 石川兵衛, 杉本和夫, 土肥祥子, 森山忠重**: 糖尿病性腎症における尿中アルブミン測定の意義. *奈医誌*. **39**: 551-557, 1988.
- 3) **吉川隆一, 大森成二, 羽田勝計, 繁田幸男, 村田貞史, 笹井智令**: 糖尿病患者の尿中 β_2 microglobulin 値について. *糖尿病* **22**: 621-626, 1979.
- 4) **加賀薫, 小高真美, 新実光郎, 南川豊**: 糖尿病患者における尿中 NAG 活性と β_2 マイクログロブリンの臨床的評価. *基礎と臨床* **17**: 183-192, 1983.
- 5) **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 β_2 -microglobulin の臨床的意義. *糖尿病* **26**: 111-118, 1983.

- 6) 飯村康夫, 石井周一, 櫻林郁之介, 本内正雄, 河合忠: Subclinical proteinuria 状態にある糖尿病患者の尿中総蛋白および N-acetyl- β -D-glucosaminidase 測定の臨床的意義. 糖尿病 28: 147-154, 1985.
- 7) 吉永泰彦, 姫井 孟: 糖尿病患者における尿中 NAG 活性測定の意義. 臨床成人病 15: 229-232, 1985.
- 8) 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 40: 1265-1271, 1985.
- 9) 木村敬子, 小田桐玲子, 川越 倫, 平田幸正, 野村武則, 明石弘子: 尿蛋白陰性のインスリン依存型糖尿病における尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase の臨床的意義. 糖尿病 29: 995-1000, 1986.
- 10) Cohen, N., Gertler, A., Atar, H. and Bar-Khayim, Y.: Urine and serum leucine aminopeptidase, N-acetyl- β -glucosaminidase and γ -glutamyltranspeptidase activities in diabetics with and without nephropathy. Isr. J. Med. Sci. 17: 422-425, 1981.
- 11) Jung, K., Pergande, M., Schimke, E., Ratzmann, K. P. and Illins, A.: Urinary enzymes and low-molecular-mass proteins as indicators of diabetic nephropathy. Clin. Chem. 34: 544-547, 1988.
- 12) 佐藤啓二: 糖尿病性尿細管障害における尿細管細胞内酵素および低分子蛋白の尿中排泄動態. 日腎誌. 30: 1005-1015, 1988.
- 13) Gellman, D. D.: Diabetic nephropathy. A chemical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine 38: 312-367, 1959.
- 14) 遠藤 仁: 腎組織由来酵素のネフロン内分布と尿中遊離の機序. 腎と透析 27: 213-218, 1989.
- 15) 飯村康夫, 河合 忠: 尿中の酵素. 腎と透析 14: 407-414, 1983.
- 16) 石川兵衛, 金内雅夫: β_2 マイクログロブリン. 臨床科学 24: 1477-1480, 1988.
- 17) 石本二見男, 宮原 正: 尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase の測定. 総合臨床 33: 1673-1677, 1984.
- 18) 副島昭典, 長沢俊彦: 尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase isoenzyme の分画測定と腎疾患におけるその測定の臨床的意義. 日内会誌. 73: 30-38, 1984.
- 19) 戸嶋健治, 武田英二, 渡辺俊之, 黒田泰弘, 宮尾益英: 尿中 γ -glutamyl transpeptidase の分子性状. 医学のあゆみ 108: 103-105, 1979.
- 20) 西澤芳男, 雨森保憲, 松村 光, 藤岡正雄: 尿中 γ -glutamyl transpeptidase 活性値の測定. 最新医学 35: 573-577, 1980.
- 21) 長 裕子, 佐野紀代子, 保崎清人: 尿中 γ -glutamyl transpeptidase に関する研究. 臨床病理 25: 921-925, 1977.
- 22) 花田繁子: 腎疾患における尿中ならびに腎組織の γ -GTP 活性について. 日腎誌. 24: 1009-1027, 1982.
- 23) 広川尚之, 成清卓二: アミノグリコシド系抗生物質投与患者における尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase 活性測定の臨床的意義. 日腎誌. 24: 1041-1053, 1982.
- 24) 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.
- 25) 渡辺 淳, 森 研二, 生山祥一郎, 石津 汪: 糖尿病患者の尿中 NAG 活性に影響を及ぼす因子の解明. 糖尿病 30: 3-8, 1987.
- 26) 北橋 繁, 佐伯成子, 中 恵一, 赤井俊洋, 奥田清, 河野雅和, 安成憲一, 武田忠直: 高血圧症における尿中酵素活性. 最新医学 40: 388-393, 1985.
- 27) 磯谷治彦, 北沢明人, 北岡治子, 池上陽一, 間島毅彦, 馬嶋素子, 坂根貞樹, 三木京子, 高松順太, 茂在敏司: 糖尿病患者における尿中 NAG 値の変動と血糖コントロール状態との関係. 糖尿病 30: 121-126, 1987.
- 28) 大畑雅彦, 杉山博通, 西川雍子, 加藤雅枝, 佐々木比呂美: 糖尿病患者における血糖コントロールと尿中 NAG. 臨床病理 35: 87-92, 1987.
- 29) 北橋 繁, 小林紀崇, 佐伯成子, 中 恵一, 赤井俊洋, 奥田 清, 河野雅和, 安成憲一: 各種腎疾患における尿中酵素活性. 基礎と臨床 18: 1095-1101, 1984.