

健診時尿所見陽性者における尿中ネオプテリン およびインターロイキン4濃度の測定

中里 優一* 齊藤 郁夫* 河邊 博史*
廣金 和枝* 田中由紀子* 嵯峨実枝子*
関原 敏郎* 永野 志朗*

健診で一般に行われている検尿は糸球体腎炎のスクリーニングとして鋭敏ですぐれた方法であるが、運動・発熱等による、あるいは他疾患による尿蛋白・血尿と腎炎による尿蛋白・血尿を鑑別することは必ずしも容易ではない。学生健診においては2-3%前後に検尿陽性者が認められるが、病歴・尿沈渣所見より腎炎であることが明らかな者を除くいわゆる無症候性蛋白尿・血尿を示す者をいかに診断・生活管理すべきかは大きな問題である。最も確実と思われる診断法は腎生検であるが、入院を必要とし危険を多少とも伴うため陽性者全員に実施することは困難である。このため腎炎に特異性が高くかつ非侵襲的な新しい検査法の確立が期待され種々の試みが行われている。

近年腎炎組織においては糸球体あるいは尿細管間質に浸潤しているT-リンパ球、マクロファージ等の炎症性細胞などから種々の液性因子が分泌され、これらがautocrineある

いはparacrineに作用し腎炎の発症あるいは進展に関わっていることが次第に明らかになってきている¹⁾。従ってこれらの因子の測定を介して体外よりT細胞、マクロファージの活性化が評価出来れば腎炎の診断に有用である可能性が考えられる。実際このような例として、尿中interleukin 6の排泄量が進行した増殖性腎炎で増加することが最近報告されている²⁾が、腎炎の早期診断への応用はあまり期待できない。

今回我々は、T細胞から分泌される代表的液性因子interleukin 4 (IL-4) およびinterferon- γ に注目し、前者そのものおよび後者の活性の指標であるneopterin (Neo) の尿中排泄が早期腎炎の診断に有用であるかについて予備的検討を行った。

対象および方法

対象は1993年春の健診時検尿にて潜血あるいは蛋白陽性のため同5月に血液検査(TP, TC, BUN, Cr)を受けた大学生で、この

* 慶應義塾大学保健管理センター

表 1 検査時の検尿所見

潜血\蛋白	-	±	+	++	+++
-	3名		1名		
±	9名	2名	1名		
+	5名				
++	4名		2名		
+++	5名	5名	1名	1名	1名

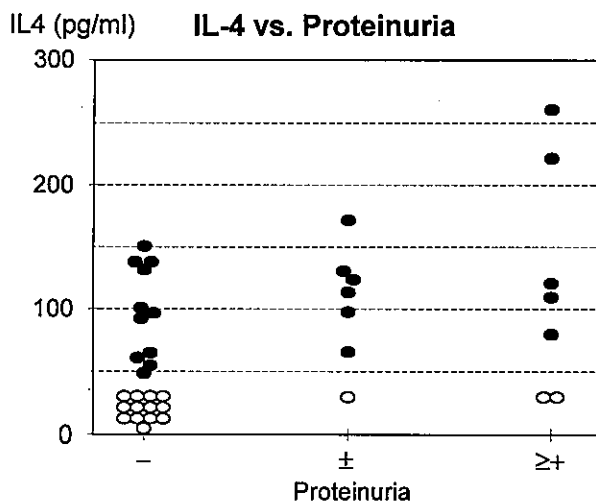


図 1 尿中 IL-4 濃度と蛋白尿

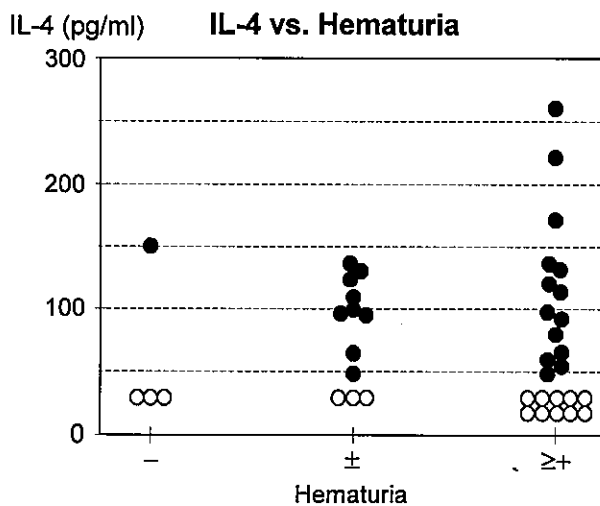


図 2 尿中 IL-4 濃度と血尿

健診時尿所見陽性者における尿中ネオプテリンおよびインターロイキン4濃度の測定

表2 腎炎の可能性の高い9例

性	尿蛋白	潜血	尿沈渣	尿中IL-4	病歴
男	-	+	RBC 85/hpf, 赤血球円柱・顆粒円柱(+)	49	初めての潜血陽性
男	-	+++	RBC多数, 顆粒円柱(+)	55	16才より潜血陽性, IgA腎症疑
男	±	+++	RBC多数, 顆粒円柱(+)	98	5才より無症候性血尿
女	+	±	RBC 2/hpf, WBC 3/hpf	110	11才より慢性腎炎, 生検にて紫斑性腎炎と診断
男	+	++	RBC 17/hpf, WBC 5/hpf	<45	3年前より血尿, 生検にてIgA腎症と診断
女	+	++	RBC 8/hpf	261	はじめての検尿陽性
男	+	+++	RBC 75/hpf	121	アトピー性皮膚炎
男	++	+++	顆粒円柱(+)	226	高校3年より間歇的血尿
男	+++	+++	顆粒円柱(+)	80	5年前より蛋白潜血陽性, Cr=1.8

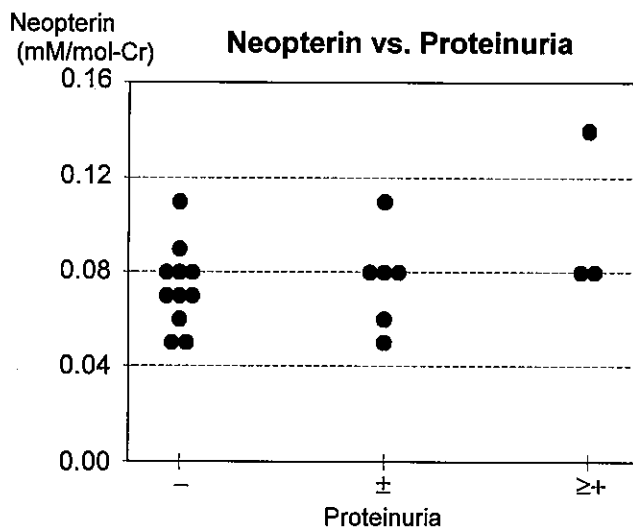


図3 尿中ネオプテリン濃度と蛋白尿

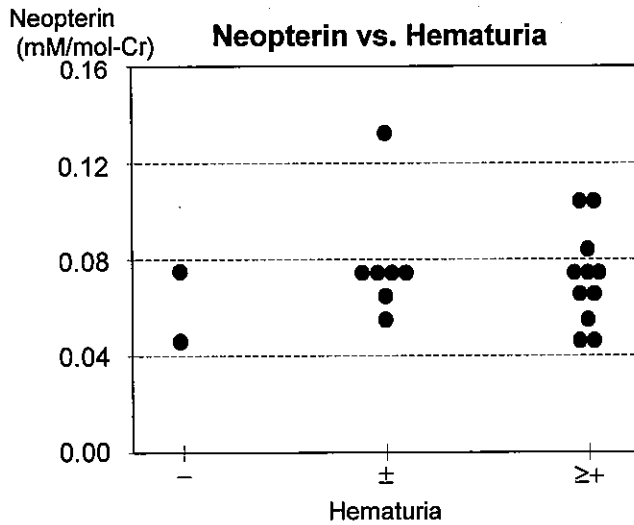


図 4 尿中ネオプテリン濃度と血尿

うち任意に選択した 40 名 (年齢 20.9 ± 3.2 , 男子 33 名, 女子 7 名) について血液検査時に再び新鮮尿を採取, 検尿後凍結保存し IL-4 の測定, さらにこのうち 20 名について Neo の測定を行った。

尿中 IL-4 は Genzyme 社の sandwich ELISA kit (検出限界 45pg/ml) を用いて測定し, 尿中 Neo は SRL 社に依頼し HPLC にて分離後蛍光測光にて定量した。

成 績

本検討の対象者 40 名の標本尿採集時の検尿所見を表 1 に示す。潜血陽性・蛋白尿陰性の者は 23 名にのぼり, また検査時検尿には異常が認められなかった者も 3 名存在し, 腎炎の可能性が低い者をかかなり多く含んでいるものと考えられた。検尿所見あるいは以前の腎生検結果より腎炎確診例およびその可能性が高いものは 9 名であった。血液検査で異常

の見られたものは高尿酸血症 1 名 (UA = 9.1), 腎機能低下 2 名 (BUN=12, Cr=1.6 および BUN=37, Cr=1.8) のみであり, アレルギー性疾患の既往は喘息 3 名, アトピー性皮膚炎 1 名に認められた。IL-4 および Neo と検尿所見との関連を検討するため, 尿中 IL-4 濃度および尿中 Cr 値で補正した Neo 排泄量 (mM/mol-Cr) の分布を潜血・蛋白反応 (いずれも -, ±, +~+++ で分類) と比較した。

尿中 IL-4 濃度は全体に低く 40 例中 16 例は測定限界以下であった。結果を尿蛋白で分類すると図 1 の如く尿蛋白陰性例では半数以上の例が測定不能であったのに対し, 蛋白 ± 以上では 14 例中 3 例のみが測定不能であり, 腎糸球体病変との関連が示唆された。一方尿潜血との間には図 2 に示す如く明瞭な関連は認められなかった。次に対象例のうち検尿, 病歴より慢性腎炎の可能性の高い 9 名の IL-4 値を表 2 に示す。1 例を除きいずれも測定範囲内で比較的高値であり, やはりより腎炎

健診時尿所見陽性者における尿中ネオプテリンおよびインターロイキン4濃度の測定

らしい症例で尿中 IL-4 排泄が増加する傾向を示すものと考えられた。なお今回の検診で初めて検尿異常が認められたものは計 10 名であったが、このうち 7 名では IL-4 測定可能であり、早期の検尿陽性者にも高値例のあることは注目される。

Neo については全例で測定範囲内であったが、例数が少ないためもあってか、今回の検討では図 3, 図 4 に示すごとく、血尿・蛋白尿との間に明瞭な関連は認められなかった。また図には示していないが Neo 濃度と IL-4 濃度間にも相関は認められなかった。

考 察

ネオプテリンは T 細胞より放出される interferon- γ によりマクロファージが活性化され、それに伴い産生が促進される GTP の代謝産物であり³⁾、その血中・尿中濃度が細胞性免疫の活性化を反映するものとしてすでに様々な検討が加えられている。現在までに移植拒絶反応、全身性エリテマトーデス・リウマチ様関節炎等の自己免疫疾患、悪性腫瘍で高値となることが知られているが腎炎における検討はなされていない⁴⁾。一方 IL-4 は本来 T 細胞から放出される B 細胞の増殖因子として同定されたものであるが、その後多くの細胞に多彩な作用をもつことが見出されている。特徴的作用としては IgE 産生を増加させること、低親和性 IgE 受容体 (CD23) の発現を促すことが知られ、アレルギー疾患で血清中の濃度が上昇していることが報告されている。腎炎では時に血清 IgE 高値がみられることあるいはアレルギー疾患と合併する症例

が存在することより、近年その発症への IL-4 の関与が示唆されているが腎炎患者の血清中の濃度は測定限界以下であったとの報告がみられる⁵⁾。

今回の我々の尿を用いた予備的検討では IL-4 濃度は 40 例中 26 例で測定可能であり尿中蛋白排泄との関連が認められた、しかし Neo 濃度は尿所見と明瞭な関連が認められなかった。IL-4 産生細胞と interferon- γ 産生細胞は helper T 細胞の異なった subset を構成すると言われており、このことは IL-4 産生 T 細胞の機能亢進が腎症発症に関係していることを示しているのかもしれない。本研究では健診時検尿陽性者のみを対象にしたため完全な意味での正常コントロールを欠いている。尿中 IL-4 および Neo の診断的意義を確実にするために、今後より高感度の測定系を使用し、正常者、腎生検による診断確定例を増やし再度検討を加える必要が有るものと考ええる。

総 括

大学生の検尿陽性者を対象に尿中 IL-4 濃度、同ネオプテリン濃度の測定を行った。尿中 IL-4 濃度と尿蛋白とは関連が認められ IL-4 が腎症の病態に関与している可能性が示唆された。

文 献

- 1) Emancipator SN and Sedor JR: Cytokines and renal diseases. Cytokines in Health and Disease. (Ed.) -Kunkel, S. L. and Remick, D. G. Marcel Dekker Inc., New York, p. 467-488
- 2) Horii Y, et al.: Involvement of IL-6 in mes-

- angial proliferative glomerulonephritis. J Immunol 143, 3949-3955, 1989
- 3) Huber C. et al.: Immune response-associated production of neopterin-Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. J Exp Med 160, 310-316, 1984
- 4) 内山幸信: ネオプテリン. 日本臨床 48, 937-941, 1990
- 5) Yano N. et al.: Increase of CD23-positive cells in peripheral blood from patients with IgA nephropathy and non-IgA proliferative glomerulonephritis. Nephron 60, 404-410, 1992