

尿細管機能ならびに骨代謝に関する指標の性・年齢による影響

富山医科薬科大学医学部公衆衛生学教室

青島 恵子, 寺西 秀豊, 加藤 輝隆,
堀口 兵剛, 加須屋 実,

はじめに

腎機能とくに糸球体濾過値の加齢による低下はよく知られている。しかしながら尿細管機能の性・年齢による影響については、これまで十分検討されていない。一方血清カルシウム、リン、アルカリホスファターゼおよびオステオカルシンなどの骨代謝に関する指標の性・年齢による影響については、これまでに多くの報告があるものの必ずしも一致した見解は得られてない。

本研究では、尿細管機能として β_2 -マイクログロブリン排泄率 (Fractional excretion of β_2 -microglobulin, FE β_2 -m)、尿酸排泄率 (Fractional excretion of urate, FEua)、カルシウム排泄率 Fractional excretion of calcium, FEca)、尿細管リン再吸収率 (%TRP)、尿細管リン最大再吸収値 (TmP/GFR) について、また骨代謝指標として血清カルシウム、リン、アルカリホスファターゼおよびオステオカルシンについて性・年齢による影響を、36歳以上の男女を対象に検討した。

対象と方法

対象は、富山県下のN地区において、1990年8月に実施された住民健康診査を受診した女性71名(40~80歳)、男性37名(36~75歳)である。検診会場において午前9時から11時の間に採尿と採血を行い、尿はポリ容器に、血液は凝固促進型分離剤入り試験管に入れ、4℃で保存して研究室へ移送した。尿検体は、

pH測定後測定項目別に分注して-20℃に凍結保存した。遠心分離して得た血清は、測定項目別に分注後、一部は4℃に、残りは-70℃に凍結保存した。

血清クレアチニン、尿酸、カルシウム、リンおよびアルカリホスファターゼは4℃で保存した試料を用い、採血翌日に検査機関(楨ビー・エム・エル)に測定を依頼した。血清オステオカルシン、血清および尿 β_2 -マイクログロブリン、尿カルシウム、リン、クレアチニン、尿酸は凍結保存した試料を用いて、当研究室で測定した。測定方法は以下の通りである。オステオカルシン:RIA法(オステオカルシン・キット、シーアイエスダイアグノスティック)、 β_2 -マイクログロブリン:RIA法(β_2 -マイクログロブリン"榮研", 榮研化学)、カルシウム:OCPC法(CalciumC-Test Wak o, 和光純薬)、リン:P-メチルアミノフェノール還元法(ホスファC-テストワコー, 和光純薬)、クレアチニン:Jaffe法(クレアチニン・テストワコー, 和光純薬)、尿酸:ウリカーゼ・TOOS法(尿酸C-テストワコー, 和光純薬)。

尿細管機能の算出方法は次の通りである。
 $FE\beta_2\text{-m} = (U\beta_2\text{-m} \cdot \text{Scr} / S\beta_2\text{-m} \cdot \text{Ucr}) \cdot 100$,
 $FEua = (Uua \cdot \text{Scr} / Sua \cdot \text{Ucr}) \cdot 100$,
 $FEca = (Uca \cdot \text{Scr} / Sca \cdot 0.6 \cdot \text{Ucr}) \cdot 100$,
 カルシウム排泄量(per 100ml glomerular filtrate) = $Uca \cdot \text{Scr} / \text{Ucr}$,
 $\%TRP = (1 - Up \cdot \text{Scr} / Sp \cdot \text{Ucr}) \cdot 100$,
 $TmP/GFR = Sp \cdot TRP$. ただし

Sx, Uxはそれぞれ血清あるいは尿 β_2 -マイクログロブリン(β_2 -m), カルシウム(Ca), リン(P), クレアチニン(cr), 尿酸(ua)を表わす。

結 果

対象とした女71名(40~80歳), 男37名(36~75歳)を年齢により4群に分け, 尿管機能および骨代謝に関する指標の性・年齢による影響を検討した(Table 1)。

1. 血清クレアチニン, 血清 β_2 -マイクログロブリン, β_2 -マイクログロブリン排泄率(FE β_2 -m)

血清クレアチニン濃度は, 各年齢群において男が女より有意に高値であった。血清 β_2 -マイクログロブリン濃度は, 加齢により男女とも有意に上昇したが, 性差はみられなかった。尿 β_2 -マイクログロブリンはpHにより影響を受けやすく, pH5.6~5.7以下で急速に不安定となる。そこで, pH5.80以上の尿についてのみFE β_2 -mを検討したが, 性差・年齢差はみられなかった。

2. 血清尿酸, 尿酸排泄率(FEua)

血清尿酸濃度は男が女より高く, 51~60歳, 61~70歳において有意であった。年齢による影響は, 女では加齢とともに上昇, 男性では低下する傾向を示した。FEuaも性差を認め, 50代以上で女が男より有意に高値であった。また女では加齢により上昇する傾向を示した。

3. 血清カルシウム, カルシウム排泄率(FEca), 尿カルシウム排泄量

血清カルシウム濃度は, 男では年齢による有意な変化はみられなかった。女では51~60歳, 61~70歳において40~50歳に比較し有意に高値であった。FEcaおよび糸球体濾過値で補正した尿カルシウム排泄量は, 女では40~50歳に比較し51歳以上で増加する傾向を示した。男では36~45歳においてもっとも高値を

示した。男女の比較では, 51歳以上において女が男より高く, 51~60歳において有意であった。

4. 血清リン, 尿管リン再吸収率(%TRP)尿管リン最大再吸収値(TmP/GFR)

血清リン濃度は, 女の51~70歳では40~50歳あるいは71~80歳に比較して有意に高値であった。男女の比較ではいずれの年齢群においても女が高く, 51~60歳, 61~70歳において有意であった。%TRPでは年齢差および性差を認めなかった。TmP/GFRは血清リンと同様の傾向を示した。

5. 血清アルカリホスファターゼ, 血清オステオカルシン

血清アルカリホスファターゼは男女とも50歳以下に比較し, 51歳以上で高く, とくに女において顕著であった。男女の比較では, 51歳以上では女が男より高い傾向を示した。血清オステオカルシンは, 女では50歳以下に比較し50歳以上で高く有意差を認めた。男では71~75歳でやや高い値を示した。男女の比較では50歳以下では男が高い傾向であったが, 51歳以上では女が高く, 51~60歳, 61~70歳で有意差を認めた。

6. 尿管機能および骨代謝に関する指標の参照値の設定

今回検討した各指標の性別参照値を, 51~75歳の男女を対象に算出した(Table 2)。血清 β_2 -マイクログロブリンについては年齢別の参照値も求めた。算出方法は各項目において, 対数変換後の数値を用い, 平均値 \pm 3標準偏差外の数値を除外後, 再度平均値と標準偏差を求め, その平均値 \pm 2標準偏差値を指数変換して参照値とした。

考 察

クレアチニンは筋肉中で主としてクレアチ

Table 1. Influence of age and sex on biochemical parameters of renal tubular function and bone metabolism

Age group years	Number of subjects	Age years	Serum creatinine mg/l	Serum β_2 -microglobulin mg/l	FE β_2 -m %	Serum uric acid mg/100ml	FEua %	Serum calcium mEq/l
Women								
40-50	7	45.2±3.2*	0.75(1.14)**	1.11(1.25) ^{bcd}	0.09(2.2) [4]	3.76(1.44)	9.7(1.6)	4.36(1.04) ^{fg}
51-60	20	57.8±1.7	0.75(1.13)**	1.43(1.17) ^{adg}	0.07(1.4) [12]	3.99(1.21)**	10.6(1.3)*	4.53(1.03) ^e
61-70	30	65.8±2.8	0.76(1.16)**	1.63(1.22) ^{af}	0.06(1.9) [16]	3.79(1.26)**	10.5(1.4)*	4.53(1.03) ^e
71-80	14	74.5±2.8	0.81(1.17)**	1.74(1.17) ^{ab}	0.15(3.8) [7]	4.10(1.27)	11.3(1.2)**	4.46(1.02)
ANOVA ⁺		p<0.01	NS	p<0.01	NS	NS	NS	p<0.05
Men								
36-45	6	40.3±3.5*	0.94(1.08)**	1.12(1.08) ^{cdf}	0.06(1.9) [2]	5.12(1.16)	7.1(1.1)	4.52(1.03)
51-60	7	56.5±2.6	0.89(1.09)**	1.44(1.12) ^{eh}	0.12(1.3) [2]	5.11(1.23)**	7.9(1.2)*	4.50(1.05)
61-70	16	66.3±2.4	0.92(1.13)**	1.59(1.24) ^a	0.07(1.5) [6]	4.70(1.28)**	8.2(1.3)*	4.43(1.03)
71-75	8	72.8±1.4	0.98(1.08)**	1.81(1.23) ^{af}	0.08 [1]	5.01(1.17)	7.0(1.3)**	4.47(1.03)
ANOVA		p<0.01	NS	p<0.01	NS	NS	NS	NS

FE β_2 -m=fractional excretion of β_2 -microglobulin; FEua=fractional excretion of urate.

Values are the arithmetic mean ± arithmetic standard deviation or the geometric mean (geometric standard deviation).

**p<0.01, *p<0.05; Means significantly different from those of the corresponding age groups in opposite sex.

⁺ Analysis of variance (ANOVA), NS=not significant at the p=0.05 level, ^ap<0.01 vs. 40-50 years or 36-45 years, ^bp<0.01 vs. 51-60 years, ^cp<0.01 vs. 61-70 years, ^dp<0.01 vs. 71-80 years or 71-75 years, ^ep<0.05 vs. 40-50 years or 36-45 years, ^fp<0.05 vs. 51-60 years, ^gp<0.05 vs. 61-70 years, ^hp<0.05 vs. 71-80 years or 71-75 years.

^{||} Number of persons examined, FE β_2 -m was calculated only in urine samples above pH 5.80 from 39 women and 11 men.

Table 1 (continue)

Age group years	Number of subjects	FEca %	Urinary calcium mg/100mlGF	Serum phosphorus mg/100ml	%TRP %	TmP/GFR mg/100ml	Serum ALP U/l	Serum osteocalcin ng/ml
Women								
40-50	7	0.79(2.1)	0.04(2.1)	3.16(1.12) ^g	86.4(1.0)	2.73(1.18)	139.9(1.36)	3.87(1.67) ^{bcd}
51-60	20	1.51(1.7)**	0.08(1.7)**	3.50(1.12) ^{h**}	86.8(1.0)	3.05(1.14)*	178.2(1.25)	8.39(1.35) ^{a**}
61-70	30	1.31(1.9)	0.07(2.0)	3.53(1.11) ^{eh**}	85.9(1.0)	3.04(1.12)**	177.0(1.36)	7.99(1.52) ^{a*}
71-80	14	1.58(1.9)	0.08(1.9)	3.22(1.15) ^{fg}	85.7(1.0)	2.76(1.18)	176.6(1.30)	7.67(1.61) ^a
ANOVA		NS	NS	p<0.01 05	NS	NS	NS	p<0.01
Men								
36-45	6	1.32(1.6)	0.07(1.6)	2.80(1.37)	87.7(1.0)	2.46(1.39)	150.3(1.16)	5.23(1.41)
51-60	7	0.69(1.8)**	0.03(1.8)**	2.96(1.17)**	88.5(1.0)	2.63(1.16)*	162.9(1.22)	5.01(1.74)**
61-70	16	1.00(1.8)	0.05(1.8)	2.91(1.15)**	82.9(1.0)	2.42(1.18)**	162.1(1.23)	5.94(1.67)*
71-75	8	0.88(1.8)	0.04(1.9)	2.83(1.20)	87.2(1.0)	2.47(1.21)	156.3(1.40)	7.21(1.35)
ANOVA		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

FEca=fractional excretion of calcium; Urinary calcium (mg/100ml glomerular filtration); %TRP=fractional phosphate reabsorption; TmP/GFR=tubular reabsorptive maximum for phosphate; ALP=alkaline phosphatase;

Table 2. Reference values for the parameters of renal tubular function and bone metabolism in men and women aged 51 — 75 years

		Woman	Man
Serum creatinine	(mg / 100ml)	0.5 — 1.0	0.7 — 1.1
Serum β_2 -microglobulin	(mg / l)		
51 — 60 years		1.0 — 1.9	1.1 — 1.8
61 — 70		1.0 — 2.2	1.1 — 2.2
71 — 80*		1.2 — 2.3	1.2 — 2.5
Serum uric acid	(mg / 100ml)	2.4 — 5.6	2.8 — 7.2
Serum calcium	(mEq / l)	4.2 — 4.8	4.1 — 4.8
Serum phosphorus	(mg / 100ml)	2.6 — 4.3	2.0 — 3.8
Serum alkaline phosphatase	(U / l)	86 — 278	86 — 244
Serum osteocalcin	(ng / ml)	3.1 — 14.4	1.2 — 12.0
FE β_2 -m	(%)	0.01 — 0.29	0.03 — 0.20
FEua	(%)	5.4 — 20.8	4.1 — 14.7
FEca	(%)	0.3 — 5.2	0.2 — 3.2
Urinary calcium excretion	(mg / 100mlGF)	0.01 — 0.29	0.01 — 0.18
%TRP	(%)	78 — 95	74 — 98
TmP / GFR	(mg / 100ml)	2.1 — 3.9	1.6 — 3.3

*calculated in samples from the women aged 71 — 80 years.

For explanations, see Table 1.

ンリン酸から生成され、生成量は筋肉量に比例する。血清クレアチニン濃度は、したがって、筋肉の発達した男では女に比較して高く、性差のあることが知られている。今回の結果でも全年齢群において男が女より有意に高値であった。他方血清 β_2 -マイクログロブリンは加齢により男女とも有意に上昇したが、性差はみられなかった。血中 β_2 -マイクログロブリン濃度にもっとも影響する要因は腎機能であり、腎機能の加齢による低下（糸球体濾過値ならびに腎血流量の低下）を反映したものと考えられた。血清クレアチニンおよび β_2 -マイクログロブリンはいずれも腎機能指標として用いられているが、高齢者においては血清ク

レアチニンより β_2 -マイクログロブリンのほうが腎機能指標として適当であるというこれまでの報告を支持する結果であった。 β_2 -マイクログロブリン排泄率の性差および加齢による影響を検討した報告は少ない^{2,4)}。今回pH5.80以上の尿についてのみ検討したところ、女の71～80歳で高い傾向を示したが有意ではなく、また性差もみられなかった。

血清尿酸濃度は思春期以後、男では急激に上昇するのに対し女ではそのような変化はみられない³⁾。この血清尿酸濃度の性差の機序については十分解明されていない。Antónら⁶⁾は腎における尿酸の排泄機構の性差について20～32歳の男女各9名を対象に検討し、女では

男に比較しFEuaの有意な上昇ならびに尿細管での尿酸分泌後再吸収の低下を明らかにした。Antónはさらに、卵巣摘出例に女性ホルモンを与え、血中女性ホルモンの有意な上昇によっても、尿酸の血中濃度あるいは尿中排泄の増加がみられないことから、女性ホルモンは直接尿細管での尿酸排泄に関与していないと結論した。本結果でも、FEuaは女では男に比較し有意に高く、尿酸排泄の増加を認めた。また51歳以上の年齢群で尿酸排泄の有意な上昇をみたことは、女性ホルモンが直接には尿細管での尿酸排泄機構に関与していないとするAntónらの結論を支持するものであった。

血清カルシウム濃度の年齢による影響に関しては、加齢により低下⁷⁾、50~60代の女で上昇、男で低下⁸⁾、あるいは年齢による影響はみられないなど、一致した結論は得られていない。われわれの結果では50~60代の女において50歳以下に比較して有意な上昇を認めた。尿カルシウム排泄量の性差に関する検討は少ない。本結果では51歳以上において女が男よりカルシウム排泄の増加傾向を示した。

血清リンに対する年齢の影響については、Greenberg¹¹⁾らは1歳以上の男女908人を対象に検討し、男女とも加齢とともに減少し、男では60歳頃に最低値となり以後やや上昇、女では45歳頃最低値となり、以後漸増するとしている。Keating⁷⁾らは、20歳以上の男女576人を対象に、男は加齢とともに低下、女では35歳までは低下、40歳以上で上昇に転ずるとしている。Wilding⁸⁾らは4,900人の男女について検討し、血清リン濃度は女が男より高く、とくに50~60代では有意な上昇を認めている。われわれの中年期以降の男女を対象とした結果では、女が男より高く、とくに50~60代において有意であり、Wilding⁸⁾らの結果と一致した。

血清アルカリホスファターゼ活性は女では加齢により上昇するという報告が多い^{7,8,10,12)}。性差

に関しては、Wilding⁸⁾らは50代までは男が高く、60代以降、女が男より高いと報告している。今回の結果では50代においてすでに女が男より高く、人種により差があることも示唆された。血清オステオカルシンの性差に関しては、50歳以下では男が女より高いとする報告が多く^{13,14)}、また女では閉経期に相当する時期での上昇が観察されている。今回の結果でも女の51歳以上ではそれ以下に比較し有意に上昇していた。

尿細管細胞は抗生物質や非ステロイド性鎮痛消炎剤などの薬物、カドミウムなどの金属さらにバラコートなどの農薬により障害を受け易く、尿細管障害は種々の原因によって容易に起こり得る。したがって尿細管機能異常症の診断のためには、尿細管機能の性・年齢別正常値の設定が不可欠である。骨代謝に関しては、平均寿命の延長に伴い骨疾患の急増、とくに女性における多発が予想され、骨疾患の予防を目的とした住民検診が今後一層盛んになるであろう。今回の対象から尿細管機能ならびに骨代謝に関する指標の性・年齢別参照値を試算したが(Table 2)、対象例数を増やして正常値を設定していくことが今後の課題である。

尿細管機能ならびに骨代謝に関する指標の性・年齢別参照値を試算したが(Table 2)、対象例数を増やして正常値を設定していくことが今後の課題である。

ま と め

尿細管機能および骨代謝に関する指標の性・年齢による影響を、富山県下のN地区における住民健康診査を受診した女性71名(40~80歳)、男性37名(36~75歳)を対象に検討した。血清クレアチニンおよび尿酸値は男性が女性に比較し高く、尿酸排泄率(FEua)、カルシウム排泄率(FEca)、尿カルシウム排泄量、血清リン、尿細管リン最大再吸収値(TmP/GFR)および血清オステオカルシンは、

女性が男性より高値であった。年齢による影響は、血清 β_2 -マイクログロブリンが男女において加齢とともに有意に上昇した。血清カルシウム、リンおよびオステオカルシン値は、女性の51歳以上では、50歳以下に比較し有意な上昇がみられた。

本研究の一部は、平成2年度文部省科学研究費補助金（重点領域研究 課題番号02202108ならびに一般研究C 課題番号02670235）によって行われた。

文 献

- 1) 青島恵子, 他. β_2 -マイクログロブリン, α_1 -マイクログロブリン, N-アセチルグルコサミニダーゼおよびアルブミンの排泄量に及ぼす尿pHの影響. 臨床検査, 1991; 35: 771-773.
- 2) 阿部 裕, 他. 尿中, 血中 β_2 -microglobulinおよび β_1 -microglobulinクリアランスの検討—とくに老年者と腎疾患患者について—. 環境保健レポート, 1976; 38: 173-177.
- 3) 稲松孝思, 島田 馨, 浦山京子, 高令者における血中, 尿中 β_2 -microglobulinの研究—特に腎機能の指標としての β_2 -microglobulinについて—. 最新医学, 1981; 36: 1407-1413.
- 4) 岩田孝吉, 他. カドミウム汚染地域住民における β_2 -マイクログロブリンならびにクレアチニンの尿中排泄機序について. 日衛誌, 1987; 42: 827-835.
- 5) 西岡久寿樹, 御座清光, 中山年正. 尿酸. 日本臨床, 1980; 38 (春季増刊号): 563-572.
- 6) Anton FM, et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 β (E_2) on the renal handling of urate. Metab., 1986; 35: 343-348.
- 7) Keating Jr. FR, et al. The relation of age and sex to distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, total proteins, albumin, and blood urea. J. Lab. Clin. Med., 1969; 73: 825-834.
- 8) Wilding P, Rollason JG, Robinson R. Patterns of change for various biochemical constituents detected in well population screening. Clin. Chim. Acta, 1972; 41: 375-387.
- 9) Goldberg DM, Handyside AJ, Winfield DA. Influence of demographic factors on serum concentrations of seven chemical constituents in healthy human subjects. Clin. Chem., 1973; 19: 395-402.
- 10) Kotowicz MA, et al. Effect of age on variables relating to calcium and phosphorus metabolism in women. J. Bone Mineral Res. 1990; 5: 345-352.
- 11) Greenberg BG, Winters RW, Graham JB. The normal range of serum inorganic phosphorus and its utility as a discriminant in the diagnosis of congenital hypophosphatemia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1960; 20: 364-379.
- 12) Delmas PD, et al. Increase in serum bone γ -carboxy-glutamic acid protein with aging in women. J. Clin. Invest., 1983; 71: 1316-1321.
- 13) Duda Jr. RJ, et al. Concurrent assays of circulating bone Gla-protein and bone alkaline phosphatase: Effects of sex, age, and metabolic bone disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988; 66: 951-957.
- 14) Vanderschueren D, et al. Sex and age-related changes in bone and serum osteocalcin. Calcif. Tissue Int., 1990; 46: 179-182.
- 15) Aoyagi K, Takemoto T, Moji K. Changes in cortical thickness of the clavicle and serum bone gamma-carboxy-glutamic acid-containing protein in the elderly in an island community in western Japan. Tohoku J. exp. Med., 1988; 156: 251-258.