

比重を加味した尿蛋白定性試験陽性度判定の有用性

遠藤知美* 古宮俊幸* 米本智美* 塚本達雄*
藤川 潤** 武曾恵理*

Combining the use of dipstick protein and specific gravity accurately predicts pathological proteinuria in Japan

Tomomi ENDO*, Toshiyuki KOMIYA*, Satomi YONEMOTO*, Tatsuo TSUKAMOTO*, Jun FUJIKAWA**, and Eri MUSO*

*Division of Nephrology and Dialysis, Department of Medicine, **Division of Clinical Laboratory, Kitano Hospital, the Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Osaka, Japan

要 旨

「検尿」は患者負担が少なく、日常診療および各種健診での必須項目である。スクリーニングとしての検尿は尿試験紙法が汎用されており、尿蛋白は(+)以上で異常と判定され、(±)の判定には施設間差がある。さらに、尿試験紙法による尿蛋白定性結果は尿の濃縮の影響を強く受け、必ずしも病的蛋白尿を正確に反映しない。

目的：日本人において病的蛋白尿を検出する際、尿比重を加味して尿蛋白定性判定を行うことの意義を検討する。

方法：2004年10月から2005年9月の当院腎臓内科外来受診患者1,767例に対し、尿蛋白定性、尿蛋白定量、尿比重、尿中クレアチニンを測定。患者を尿蛋白定性で5群、尿比重で6群に分け、随時尿蛋白Cr換算 ≥ 300 mg/gCrおよび ≥ 500 mg/gCrの病的蛋白尿陽性者の割合を算出。その病的蛋白尿陽性者率($< 5\%$, $5\sim 95\%$, $> 95\%$)により表のセルを白・灰・黒とした。さらに、2005年10月から2006年3月の受診患者1,111例で作成した表の整合性を検討した。

結果：尿比重は尿クレアチニンと有意な正の関係を呈した。病的蛋白尿陽性者(≥ 300 mg/gCr)が、比重 ≤ 1.005 では尿蛋白定性(-)の症例中に12/70例(17.1%)、 $1.005 < \text{比重} \leq 1.010$ では尿蛋白定性(±)の症例中に21/32例(65.6%)も存在することが判明した。作成した表は、その整合性を確認できた。さらに、尿比重 ≤ 1.011 で病的蛋白尿を感度82.1%、特異度89.3%で病的蛋白尿陽性者を検出できる可能性が示唆された。

結論：検尿では尿比重を同時に測定する必要がある。尿比重を加味して尿蛋白定性陽性度を判定することにより、病的蛋白尿陽性者をよりの確に抽出することができる。低比重尿(≤ 1.011)での尿蛋白(- \sim ±)は病的蛋白尿の可能性があり、再検査や精査を積極的に行う必要があると考えられた。

Dipstick urine analysis is the most common and convenient examination in routine health care. The criteria for abnormal proteinuria is a level of more than (+). However, the interference of urine concentration should be considered in the judgement.

Objective : The purpose is to demonstrate the effect of the combined use of specific gravity (SG) in the dipstick judgement to evaluate pathological proteinuria in Japanese people.

Methods : The hospital laboratory database of Kitano hospital was searched for urine samples, for patients consulted at our nephrology department from Oct. 2004 to Sep.2005 (n=1,767), and simultaneously assayed for dipstick proteinuria (DSP), SG, urinary protein, urine creatinine (UC) and urinary protein-creatinine ratio (UPC)

ratio). To generate a model table, samples were stratified according to DSP and SG values. A DSP versus SG matrix (5×6) was created, and then all 30 cells were color-coded by the pathological proteinuria proportion (white : <5 %, gray : 5~95 %, black : >95 %).

Results : SG was positively associated with UC. In the patients, $SG \leq 1.005$ and DSP(-), 12/70 (17.1 %) was ≥ 300 mg/gCr. Moreover in the patients, both $1.005 < SG \leq 1.010$ and DSP(±), 21/32 (65.6 %) had pathological proteinuria. We confirmed the consistency for this combination table in the urine samples of another 1,111 out-patients. Moreover, the area under the curve in DSP(±) suggests that the patients whose SG was ≤ 1.011 might have pathological proteinuria (sensitivity ; 82.1 %, specificity ; 89.3 %).

Conclusion : We recognized that the combination of DSP and SG enhances a more accurate proteinuria judgement. DSP(-~±) in diluted urine ($SG \leq 1.1011$) has the potential for pathological proteinuria. Therefore, diluted urine samples should be re-examined.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 934-941.

Key words : dipstick protein, specific gravity, screening urinalysis, chronic kidney disease

はじめに

わが国の慢性透析患者数は年々増加の一途をたどっており、2005 年末には 25 万人を超えた。その結果、透析にかかる医療費も 1 兆 2,500 億円を超え、医療財政への圧迫が問題となっている。このため、臨床現場では糖尿病を含めた透析患者の合併症をできるだけ予防することにより、医療費の抑制を図っている。しかしながら、最も根本的な対策は腎疾患の腎不全への進展を阻止することであり、検尿の占める役割は大変大きい。

検尿は、患者への負担が少なく、簡便で安価な検査で、日常診療およびほとんどの健診における必須項目である。学校検尿では腎疾患の早期発見が予後改善に有用であるとの報告がある¹⁾。また成人でも腎障害を早期に発見し、より早期から腎臓専門医による管理を受けることで、透析導入までの期間を延長させることが示されている²⁾。慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) とは、腎臓の障害 (蛋白尿など)、もしくは糸球体濾過率が $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の腎機能低下が 3 カ月以上持続するものを指す。尿蛋白陽性者は慢性腎不全に進行するリスクが高いだけでなく、心血管系疾患で死亡する率が高いことが明らかになり³⁾、本邦でも CKD に対する取り組みが進みつつある。このような社会背景の下、腎疾患の早期発見かつ早期治療を実現可能とするために、検尿による尿蛋白陽性者の抽出は非常に重要である。

スクリーニングとしての検尿は、尿試験紙法が広く利用されている。尿試験紙法の問題点として、尿蛋白定性が尿濃縮の影響を強く受けることがあげられる。具体的には、高比重尿では偽陽性が多くなり、低比重尿では偽陰性が多くなる可能性がある。また、尿蛋白は (+) (尿蛋白定量で 30 mg/dL) 以上で異常と判定され、(±) の評価については

施設間差が存在する⁴⁾。

外来診療では蓄尿検査が困難であるため、1 日尿蛋白定量と相関する指標として尿蛋白 Cr 換算 (mg/gCr) が用いられている⁵⁾。これは、尿蛋白濃度を尿クレアチニンで補正することによって尿濃縮の影響を補正した値であり⁶⁾、1 日に 1 g のクレアチニンが排泄されると仮定して算出する。そのため、筋肉量の少ない高齢者、女性、長期間のステロイドホルモン服用患者、消耗性疾患のある患者では、蓄尿による 1 日尿蛋白定量よりも多く表わされる。生理的蛋白尿は 150 mg/日 未満であり、1 日蓄尿で尿蛋白が $300 \sim 500 \text{ mg/日}$ 以上のとき、腎生検などの精査対象となる (日本腎臓学会腎生検指針⁷⁾)。以上より、1 日尿中クレアチニン排泄量を 1 g と仮定すれば、尿蛋白 Cr 換算 $300 \sim 500 \text{ mg/gCr}$ 以上が精査対象の蛋白尿であると考えられる。

2005 年 5 月に米国から、尿試験紙法で病的蛋白尿をより正確に判定するうえで尿比重を考慮すべきであるとの研究報告がなされ⁸⁾、尿比重によって尿試験紙法における尿濃縮の影響を補正できる可能性が示唆された⁹⁾。学校検尿をはじめ、尿試験紙法による検尿検査の頻度が高い本邦において、尿蛋白定性判定における尿比重の意義を明らかにすることは、非常に重要であると考えられる。そこで当施設では、日本人において尿試験紙法による病的蛋白尿のスクリーニングとして、尿比重を加味して尿蛋白定性判定を行うことの意義を検討した。

対象および方法

1. 対象

2004 年 10 月から 2005 年 9 月までの 1 年間に、当施設腎臓内科外来を受診した 18 歳以上の患者 (同一患者は除く) 1,767 例を対象とした。さらに、2005 年 10 月から 2006

Table 1. Patients' background

patients	1,767
Gender(female)	857(48.5 %)
Age(mean±SD)	56.3±17.7
UPC≥300 mg/gCr	793(44.9 %)
UPC≥500 mg/gCr	654(37.0 %)

UPC : urinary protein-creatinine ratio

年3月までの期間に当施設腎臓内科外来を受診した18歳以上の患者1,111例の検尿結果を用いて作成した表の整合性を検証した。検体はすべて随時尿を用いた。

2. 方法

外来受診時の、試験紙法での尿蛋白定性と尿比重、尿蛋白定量(mg/dL)、尿中クレアチニン(mg/dL)の結果を当施設データベースより抽出した。そして、尿蛋白定性陽性度と尿蛋白定量との関係、および尿比重と尿中クレアチニンの関係を検討した。また、尿蛋白定量と尿中クレアチニンから患者各々の尿蛋白Cr換算(mg/gCr)を算出した。尿蛋白定性と尿比重の結果で患者を群分けし、各群における総人数、病的蛋白尿を呈した患者数、その陽性率を記載した表を作成した。本研究においては、尿蛋白Cr換算300mg/gCr以上および500mg/gCr以上を、病的蛋白尿者(≥300mg/gCr)および病的蛋白尿者(≥500mg/gCr)と定義した。

当院における各測定項目の測定方法は、以下の通りである。

尿定性：機器；Eiken US3100R, 試験紙；Eiken ウロペーパー-α II, 測定方法；尿比重は屈折計法, 尿蛋白定性は機械法, (±)は切り捨て法, (+~4+)は近似選択法

尿化学：機器；Toshiba TBA80FR, 試薬；尿中クレアチニン；shinotest アクキュラスオート CR, 尿蛋白定量；wako マイクロ TP-テスト, 測定方法；尿蛋白定量はピロガロールレッド法

なお、本研究は田附興風会医学研究所北野病院の医の倫理委員会の承認を得ている。

3. データと統計学的解析

尿蛋白定性は(-), (±), (+), (2+), (3+~4+)の5群に、尿比重は specific gravity(SG) ≤1.005, 1.005 < SG ≤1.010, 1.010 < SG ≤1.015, 1.015 < SG ≤1.020, 1.020 < SG ≤1.025, SG >1.025 の6群に分けて解析を行った。なお、解析にあたり正規性を満たすために、尿蛋白定量、尿中クレアチニン、尿蛋白Cr換算は、対数変換をしてから解析を行った。尿蛋白定性陽性度と尿蛋白定量との関係、および尿比重と尿中クレアチニンの関係については、分散分析法

Table 2. Distribution of laboratory values

DSP	No of patients	%	SG	No of patients	%
(-)	688	38.9	≤1.005	90	5.1
(±)	177	10.0	≤1.010	331	18.7
(+)	285	16.1	≤1.015	495	28.0
(2+)	379	21.4	≤1.020	448	25.4
(3+)~(4+)	238	13.5	≤1.025	261	14.8
			>1.025	142	8.0

DSP : dipstick proteinuria, SG : specific gravity

を用いて解析を行った。そして有意であった場合は Tukey 法にて群間比較を行った。また、尿比重に及ぼす尿糖の影響を検討するために、重回帰分析を行った。統計解析ソフトは SPSS(Ver 15.0)を使用した。

結 果

1. 患者背景

対象患者数(2004年10月~2005年9月)は、18~92歳の1,767例(男性910例、女性857例)で、患者の平均年齢(±標準偏差)は56.3(±17.7)歳であった(Table 1)。尿蛋白Cr換算が300mg/dL以上の患者は793例(44.9%)、500mg/dL以上の患者は654例(37.0%)であった。尿蛋白定性と尿比重の分布はTable 2に示した。

2. 尿蛋白定性と尿蛋白定量の関係

まず、尿蛋白定性と尿蛋白定量との相関性を評価するために、尿蛋白定性5群間の尿蛋白定量値を分散分析にて比較したところ、(-)は平均2.9mg/dL(95%信頼区間2.7-3.1mg/dL)、(±)は13.3mg/dL(12.4-14.2mg/dL)、(+)は30.4mg/dL(29.1-31.9mg/dL)、(2+)は95.1mg/dL(91.0-99.3mg/dL)、(3+ or 4+)は364mg/dL(338-392mg/dL)であり、各群間に有意な正の関係を認めた(Fig. 1)。

3. 尿比重と尿中クレアチニンの関係

同様に、尿比重と尿中クレアチニンの関係を評価するために、尿比重6群間の尿中クレアチニンを分散分析で比較した(Fig. 2)。その結果、SG ≤1.005では尿中クレアチニン平均20.6mg/dL(95%信頼区間18.7-22.7mg/dL)、1.005 < SG ≤1.010は43.9mg/dL(42.0-46.0mg/dL)、1.010 < SG ≤1.015は77.8mg/dL(75.4-80.3mg/dL)、1.015 < SG ≤1.020は120mg/dL(115-124mg/dL)、1.020 < SG ≤1.025は169mg/dL(161-177mg/dL)、SG >1.025は225mg/dL(207-245mg/dL)であり、各群間に有意な正の関係を認めた。以上より、尿中クレアチニンの代替として尿比重を尿濃縮の

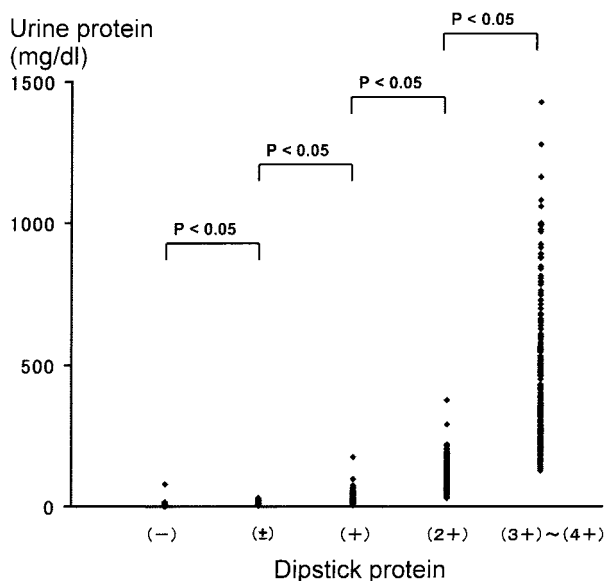


Fig. 1. Dipstick protein and urine protein

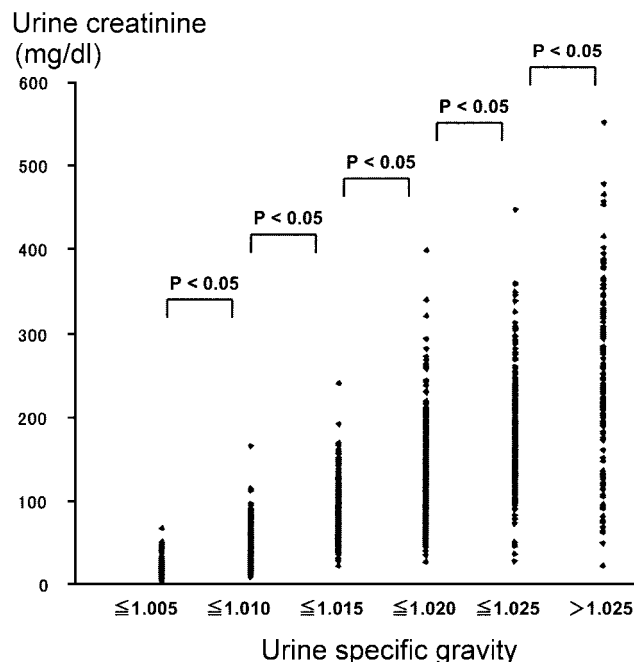


Fig. 2. Urine specific gravity and urine creatinine

補正に使用することの妥当性が示唆された。

4. 尿蛋白定性と尿比重を用いた病的蛋白尿スクリーニング

方法の項で述べたように、尿蛋白定性を 5 群、尿比重を 6 群に分けて分布表を作成した。そして、各セルにおける病的蛋白尿陽性者の割合を算出した。また、病的蛋白尿陽性者率が 5%未満であるセルを白、5%以上 95%以下であるセルを灰、95%より高いセルを黒とした (Table 3a, b)。なお、例外として、病的蛋白尿 ≥ 500 mg/gCr の表において、 $SG \leq 1.005$ で尿蛋白 (+) は、表の整合性を保つ意味で黒とした。

この結果、尿蛋白定性が (-) あるいは (±) であっても、尿比重が低い群においては、病的蛋白尿陽性者が比較的高頻度に存在することがわかった。具体的に示すと、定性で (-) を呈しているでも $SG \leq 1.005$ では病的蛋白尿者 (≥ 300 mg/gCr) が 17.1% も存在する。さらに、 $1.005 < SG \leq 1.010$ の群でも 5.6% もの病的蛋白尿者 (≥ 300 mg/gCr) が存在する。定性 (±) でみるとより病的蛋白尿者 (≥ 300 mg/gCr) の割合が増え、 $SG \leq 1.005$ では 100%、 $1.005 < SG \leq 1.010$ では 65.6% もの割合で病的蛋白尿者 (≥ 300 mg/gCr) が存在することがわかった。実際の検尿では尿蛋白定性が (+) 以上で異常と判定されることが多く、今回の母集団では 1,767 例中 50 例 (2.8%) が見落とされることになる。また逆に、尿蛋白定性が (+) であっても、尿比重が高い群においては、病的蛋白尿が少ない可能性も示唆された。

5. 表の整合性の検証

以上の基準に基づいて作成した表の整合性を検証するために、2005 年 10 月から 2006 年 3 月までの期間に当施設腎臓内科外来を受診した 18 歳以上の患者 1,111 例 (男性 570 例、女性 541 例、平均年齢 56.9 ± 18.1 歳、尿蛋白 Cr 換算 300 mg/gCr 以上 556 例) の検尿結果を、白・灰・黒のセルで作成した表 (Table 3a) に当てはめて解析した。黒セルのみを陽性と判定する場合には、感度は 73.6% だが、特異度は 99.3% と高値であった。また、黒と灰セルを陽性と判定する場合には、特異度 57.1% と落ちるものの、感度は 99.5% と良好であった (Table 4)。この方法によれば、1,111 例中わずか 3 例 (0.27%) の病的蛋白尿 (≥ 300 mg/gCr) を見落とすのみである。

なお、同様に病的蛋白尿 (≥ 500 mg/gCr) で作成した表 (Table 3b) においても、患者 1,111 例 (500 mg/gCr 以上 451 例) で、表の整合性を検証したところ、黒セルのみを陽性と判定する場合には、感度は 66.5% だが、特異度は 98.6% と高値であった。また、黒と灰セルを陽性と判定する場合には、特異度は 69.8% と落ちるものの、感度は 99.1% と良好な結果を得た (Table 4)。

6. 尿糖陽性者に対する検討

比重に影響を与えるその他の因子として、尿糖や薬剤などさまざまな因子が存在する^{10~12)}。そこで、ある一定の割合で存在すると考えられる尿糖について検討を加えた。本

Table 3. Developmental model for DSP and SG as a screen for UPC ratio

Each sample was assigned to a cell according to DSP and SG values. In each cell, the upper value is the number of pathological proteinuria cases (a : ≥ 300 mg/gCr, b : ≥ 500 mg/gCr), the medial value is the total number of samples, and the lower value is the pathological proteinuria ratio (PR, %). The cells of $PR > 95\%$ are colored black, $5\% \leq PR \leq 95\%$ gray, and $PR < 5\%$ white.

		≤ 1.005	≤ 1.010	≤ 1.015	≤ 1.020	≤ 1.025	> 1.025
a.	(-)						
	UPC ≥ 300 mg/gCr (n)	12	8	0	2	0	0
	Total (n)	70	143	178	160	94	43
	Proteinuria ratio (%)	17.1	5.6	0.0	1.3	0.0	0.0
(±)	UPC ≥ 300 mg/gCr (n)	1	21	3	2	1	0
	Total (n)	1	32	35	44	44	21
	Proteinuria ratio (%)	100.0	65.6	8.6	4.5	2.3	0.0
(+))	UPC ≥ 300 mg/gCr (n)	11	54	59	21	5	1
	Total (n)	11	56	72	73	42	31
	Proteinuria ratio (%)	100.0	96.4	81.9	28.8	11.9	3.2
(2+)	UPC ≥ 300 mg/gCr (n)	7	82	111	95	42	17
	Total (n)	7	82	111	99	53	27
	Proteinuria ratio (%)	100.0	100.0	100.0	96.0	79.2	63.0
(3+)~(4+)	UPC ≥ 300 mg/gCr (n)	1	18	99	72	28	20
	Total (n)	1	18	99	72	28	20
	Proteinuria ratio (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
b.	(-)						
	UPC ≥ 500 mg/gCr (n)	5	1	0	1	0	0
	Total (n)	70	143	178	160	94	43
	Proteinuria ratio (%)	7.1	0.7	0	0.6	0	0
(±)	UPC ≥ 500 mg/gCr (n)	1	11	0	0	0	0
	Total (n)	1	32	35	44	44	21
	Proteinuria ratio (%)	100	34.4	0	0	0	0
(+))	UPC ≥ 500 mg/gCr (n)	※1 10	44	36	3	2	0
	Total (n)	11	56	72	73	42	31
	Proteinuria ratio (%)	90.9	78.6	50	41.1	4.8	0
(2+)	UPC ≥ 500 mg/gCr (n)	7	82	108	73	24	10
	Total (n)	7	82	111	99	53	27
	Proteinuria ratio (%)	100	100	97.3	73.7	45.3	37.0
(3+)~(4+)	UPC ≥ 500 mg/gCr (n)	1	18	99	72	28	18
	Total (n)	1	18	99	72	28	20
	Proteinuria ratio (%)	100	100	100	100	100	90.0

※1 is exceptionally colored for black.

研究での尿糖陽性者(2005年10月~2006年3月)を抽出したところ、110例(9.9%)存在した。尿糖の尿比重に与える影響を検討するために、尿比重に対し尿糖と尿クレアチニンを用いて重回帰分析を行ったところ、尿クレアチニンに加え、有意に尿糖が比重に影響を与えることが示唆された。そこで、この尿糖陽性者110例の検尿結果を病的蛋白尿(≥ 300 mg/gCr)の表(Table 3a)にあてはめて整合性を検証した。黒セルのみを陽性と判定する場合は、感度は

Table 4. Sensitivity and specificity in the validation model for DSP and SG as a screen for the UPC ratio

	Sensitivity (%)	Specificity (%)
UPC ≥ 300 mg/gCr		
black versus gray/white	73.6	99.3
black/gray versus white	99.5	57.1
UPC ≥ 500 mg/gCr		
black versus gray/white	66.5	98.6
black/gray versus white	99.1	69.8

78.0%，特異度は 100%であった。また、黒と灰セルを陽性と判定する場合には、感度は 97.8%，特異度 64.7%であった。

7. 尿蛋白定性(±)群における比重からみた病的蛋白尿の検討

尿蛋白定性(±)群において低比重尿が病的蛋白尿の検出に重要な影響を与えていることがわかった。そこで、2004年 10月から 2005年 9月までの 1,767例に対し、尿蛋白定性(±)群で尿比重による病的蛋白尿(≥ 300 mg/gCr)検出のための ROC 曲線を作成した。その結果、尿蛋白定性(±)群では、尿比重 ≤ 1.011 にて、病的蛋白尿を感度 82.1%，特異度 89.3% (AUC 0.90)で検出できる可能性が示唆された。

考 察

今回われわれは、日本人における尿試験紙法による病的蛋白尿のスクリーニングとして、尿比重を加味して尿蛋白定性判定を行うことの意義を検討した。その結果、尿比重は尿クレアチニンと有意な正の関係を認め、その比重を加味して尿試験紙法による蛋白尿定性陽性度判定を行うことで、精査対象となる病的蛋白尿陽性者をよりの確に抽出できることを示した。これまで、尿比重が尿蛋白定性に影響を与えることは知られていたが、診療において病的蛋白尿を見極める明確な判断基準はなかった。本研究で得られた表は、1施設で 1種類の検査試薬という制限はあるものの、日本人における、試験紙法による尿蛋白定性と尿比重の具体的な解釈に役立つと考えられる。そして、尿試験紙は、尿蛋白定性の的確な解釈のために、尿比重も含んだものを用いることが重要と考えられた。

近年、CKD という概念が一般的となり、潜在的 CKD 患者の早期発見・早期治療の必要性が再認識されている。予測 GFR 算出¹³⁾や尿蛋白 Cr 換算など CKD の発見にはさまざまな方法があるが、費用対効果の問題もあり、現時点ではスクリーニングとして尿試験紙法による検尿のみが施行されているのが実情である。そこでわれわれは、尿試験紙法での病的蛋白尿陽性者の抽出率を上げることを考えた。

尿蛋白の正確な評価は、通常、蓄尿バッグやユリンメイトを利用した、蓄尿による 1日尿蛋白定量で行われる。しかし、蓄尿検査は煩雑であり、スクリーニング検査として多数に施行することは困難である。より簡便な指標として尿蛋白 Cr 換算があり、蓄尿による 1日尿蛋白定量と相関することが示されている。本研究では、尿比重は尿クレ

アチニンと有意な正の関係があることをまず確認した。そしてその尿比重を加味して尿蛋白定性陽性度を判定することで、よりの確な病的蛋白尿陽性者の抽出が可能になると考えられた。この尿比重を加味した尿蛋白定性陽性度の判定方法は、正確な蛋白尿の評価には十分とは言えないが、簡便かつ安価なスクリーニングとしての意義は十分果たすものと考えられる。

本研究においては、尿比重 ≤ 1.015 の低比重尿で検査を行った(±)では、実に 36.8%の患者に有意な蛋白尿を認めた。つまり低比重尿での尿蛋白定性(-)および(±)は、病的蛋白尿(300 mg/gCr)である可能性が高く、注意を要することがわかった。また一方で、高比重尿では(+)でも病的蛋白尿を呈しているとは限らないこともわかった。つまり、比重を加味して尿蛋白定性陽性度を判定することにより、より効率よく精査対象者を絞り込むことができると考えられる。特に、取り扱いに注意すべき尿蛋白定性(±)群において ROC 曲線を作成したところ、尿比重 ≤ 1.011 で判定すると病的蛋白尿(300 mg/gCr)を高く検出できる可能性が示唆された。

本研究では、尿比重と尿クレアチニンが有意な相関を示していた。本研究で用いた尿自動分析装置を用いた尿比重の測定は屈折計法で行われている。尿比重と尿の屈折率は、本来全く別の物性である。比重は溶液の分子量と分子個数が関係するが、屈折率は主として溶液の分子構造と分子個数によって決まる。しかし、1979年に尿比重と屈折率には直線的な相関が認められると報告されている。これを基に屈折率による尿比重測定目盛の基準となる日本臨床病理学会ノモグラム(JSCP)が作成され、現在まで広く使用されている¹⁴⁾。健常人の尿における排泄量の多い主な成分は、 Na^+ 、 Cl^- 、 K^+ 、尿素、クレアチニンなどである。以上より、本研究において、尿クレアチニンは尿の屈折率つまり尿比重と有意な相関関係を示していたものと考えられる。

また、比重に影響を与えるその他の因子としては、尿糖や薬剤などが存在する^{10~12)}。特に尿糖に関しては、これまでに尿糖陰性の糖尿病患者では尿比重と尿クレアチニンが相関しているが、尿糖陽性の血糖コントロール不良な糖尿病患者では、尿糖の尿比重への影響が無視できない、あるいは無視できる、との双方の報告^{15~17)}がある。本研究でも尿糖が尿比重に影響を与えることが示唆されたが、尿糖陽性者について作成した表(Table 3a)との整合性の検討を行ったところ、比較的整合性はとれていた。本研究で用いた尿比重測定法である屈折計法では尿蛋白やブドウ糖はメモリの上的プラス誤差となる可能性がある。以上より、本研

究対象者中に高度に尿素やブドウ糖を有する患者がきわめて少なかったことが、本研究において尿糖陽性患者でも比較的整合性が取れていた理由であると考えられる。しかしながら、尿糖陽性患者においてはその取り扱いには注意が必要と考えられる。

病的蛋白尿 (500 mg/gCr) における検討で、尿比重 ≤ 1.005 における尿蛋白定性 (±) および (+) のセルで、作成した表 (Table 3b) と、検証時に整合性がとれなかった。これは、尿比重が一定でないことと、例数が少ないことが原因と考えられる。検証結果からみても、尿比重 ≤ 1.005 における (±) のセルは灰、尿比重 ≤ 1.005 における (+) のセルは黒が好ましいのかもしれない。症例数を増やしたうえで更なる検討が必要と考える。

なお、本研究は尿比重測定を屈折計法で施行したが、現在は尿試験紙でも尿蛋白と同時に尿比重を測定することが可能である。尿試験紙による尿比重測定は chemical SG 法であり、これは尿中陽イオン (主として Na^+) を測定する方法である。尿比重の屈折計法 (連続数) と試験紙法 (非連続数) の相関は $r=0.86\sim 0.93$ であり、試験紙法による尿比重は正確度も高いと考えられる^{18,19)}。試験紙法による尿比重を使用すれば簡単に正確な情報が得られ、大規模のスクリーニングに応用することが可能であると考えられる。

最後に、本研究の限界について述べる。まず、本研究は当施設腎臓・一般内科外来受診患者を対象としているため、腎疾患患者の割合が多い。そのため、一般検診の場において作成した表の適応については再検討を行う必要がある。また、尿試験紙法の限界として、試験紙法で測定される蛋白は主にアルブミンであり、グロブリン、Bence-Jones 蛋白などはアルブミンに比較して低い反応性を示す。そのため、本法ではこれらの蛋白尿は見落とされる可能性がある。さらに、尿試験紙は各社から発売されており、メーカーによりその反応性に若干の差がある。しかし、本研究で用いた試験紙は多くの検診で広く使用されているものであり、本研究では尿蛋白定性陽性度と尿蛋白定量の関係につき検討し、その妥当性を確認している。

それでは、本研究で作成した表 (Table 3a) を、具体的にどのように診療に活用できるであろうか？ 腎臓内科外来では、尿蛋白定量検査を行うことが多く、意義が乏しいかもしれないが、一般内科外来や健診などのスクリーニング検査としては効果を発揮する可能性が高い。スクリーニングとしては病的蛋白尿を 300 mg/gCr として作成した表 (Table 3a) を用いて、黒セルであればすぐに腎臓専門医受診を勧め、灰セルであれば、尿試験紙法での再検査、もし

くは尿蛋白・尿クレアチニン定量を実施することが望ましい。尿蛋白・尿クレアチニン定量はコストがかかりすぎるため、一般外来や健診では非現実的である。しかし、本法のように尿試験紙法を用いた尿蛋白・尿比重の判定は簡便かつ低コストであり、一般外来や検診での病的蛋白尿陽性者 (CKD 患者含む) のスクリーニングには有用であると考えられる。

結 論

検尿では尿比重を同時に測定する必要がある。尿比重を加味して尿試験紙法による蛋白尿定性陽性度判定を行うことで、精査対象となる病的蛋白尿陽性者をよりの確に抽出することが可能となる。さらに、低比重尿では尿蛋白定性が (-), (±) でも病的蛋白尿の可能性があるため、その取り扱いに注意が必要である。

文 献

1. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, Ito K, Iitaka K, Koitabashi Y, Yamaoka K, Nakagawa K, Nakamura H, Matsuyama S, Seino Y, Takeda N, Hattori S, Ninomiya M. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101-109.
2. Yamagata K, Takahashi H, Suzuki S, Mase K, Hagiwara M, Shimizu Y, Hirayama K, Kobayashi M, Narita M, Koyama A. Age distribution and yearly changes in the incidence of ESDR in Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 433-443.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
4. 日本腎臓学会腎機能・尿蛋白測定委員会. 日本腎臓学会腎機能 (GFR)・尿蛋白測定委員会報告書. *日腎会誌* 2001; 43: 1-19.
5. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987; 147: 943-944.
6. 日本腎臓学会・腎生検検討委員会. 腎生検の適応と禁忌, 腎生検ガイドブック. 東京: 東京医学社, 2004: 13.
7. Newman DJ, Pugia MJ, Lott JA, Wallace JF, Hiar AM. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. *Clinica Chimica Acta* 2000; 294: 139-155.
8. Constantiner M, Sehgal AR, Humbert L, Constantiner D, Arce L, Sedor JR, Schelling JR. A dipstick protein and specific gravity algorithm accurately predicts pathological proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 833-841.
9. Parikh CR, Fiscber MJ, Estacio R, Schrier RW. Rapid microal-

- buminuria screening in type 2 diabetes mellitus : simplified approach with Micral test strips and specific gravity. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 1881-1885.
10. Davidson MB, Smiley JF. Relationship between dipstick positive proteinuria and albumin : creatinine ratios. *J Diab Comp* 1999 ; 13 : 52-55.
 11. Wilson DM, Anderson RL. Protein-osmolality ratio for the quantitative assessment of proteinuria from a random urinalysis sample. *Am J Clin Pathol* 1993 ; 100 : 419-424.
 12. Morgenstern BZ, Butani L, Wollan P, Wisson DM, Larson TS. Validity of protein-osmolality versus protein-creatinine ratios in the estimation of quantitative proteinuria from random samples of urine in children. *Am J kidney Dis* 2003 ; 41 : 760-766.
 13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. *Ann Int Med* 1999 ; 130 : 461-470.
 14. 日本臨床病理学会標準委員会 尿比重検討小委員会(幹事 斎藤正行). 屈折率による尿比重測定目盛の基準化案—日本臨床病理学会ノモグラム (JSCP). *臨床病理* 1979 ; 27(11) : 1026-1032.
 15. Parikh CR, Gyamlani GG, Carvounis CP. Screening for microalbuminuria simplified by urine specific gravity. *Am J Nephrol* 2002 ; 22 : 315-319.
 16. Gyamlani GG, Bergstralh EJ, Siezak JM, Larson TS. Urinary albumin to osmolality ratio predicts 24-hour urine albumin excretion in diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 685-692.
 17. Hillege HL. Can an algorithm based on dipstick urine protein and urine specific gravity accurately predict proteinuria? *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 ; 2 : 68-69.
 18. 広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査 第6版(1). *日本臨牀* 2004 ; 62(増刊号 11) : 74.
 19. Ito K, Niwa M, Koba T. Study of urinary specific gravity by reagent strip method. *Tokai J Exp Clin Med* 1983 ; 8 : 247-255.