

慢性腎臓病患者における随時尿による尿蛋白量の評価の妥当性について

林 亜美 岡田知也 松本 博 長岡由女
和田憲和 権藤麻子 南郷智香 宮岡良卓
渡邊カンナ 岩田あずさ 中尾俊之

Validity of the assessment of urinary protein excretion by spot urine in patients with chronic kidney disease

Ami HAYASHI, Tomonari OKADA, Hiroshi MATSUMOTO, Yume NAGAOKA, Toshikazu WADA, Asako GONDO,
Tomoka NANGO, Yoshitaka MIYAOKA, Kanna WATANABE, Azusa IWATA, and Toshiyuki NAKAO

Department of Nephrology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

要 旨

目 的：慢性腎臓病(CKD)患者において随時尿における尿蛋白量の評価の妥当性を、早朝尿と来院時尿を用いて比較検討した。

方 法：対象は蓄尿検査を継続している外来 CKD 患者 159 例である。24 時間蓄尿期間中の早朝第一尿と同日来院時尿を採取し、蓄尿による尿蛋白量を求め[a-UP(g/day)]、早朝第一尿、来院時尿の蛋白排泄量を尿蛋白/クレアチニン比で表わした[m-UP(g/gCr), d-UP(g/gCr)]。m-UP, d-UP, a-UP の相関性、相違を比較検討した。

結 果：m-UP と a-UP, d-UP と a-UP の間には各々有意な相関関係を認めた($r=0.88, 0.85$; $p<0.001$)。a-UP 3.5 g/day 未満の患者群、CKD ステージ 1~3 の患者群において m-UP のほうが d-UP に比し相関係数は高値だった。m-UP, d-UP と a-UP の相違を $\%difUP=(m-UP \text{ または } d-UP - a-UP)/a-UP \times 100(\%)$ で表わすと、早朝第一尿 $-16.0 \pm 40.5\%$ 、来院時尿 $27.1 \pm 72.9\%$ であった。また $\%difUP$ を絶対値で比較すると、早朝第一尿 $34.9 \pm 25.9\%$ 、来院時尿 $49.9 \pm 59.9\%$ であり、来院時尿において解離が大きい傾向にあった($p=0.06$)。

結 論：随時尿での尿蛋白量の推定を行う際には、早朝第一尿に比し来院時尿は蓄尿による尿蛋白量との解離が大きく、過大評価する傾向を認めた。

Aim : We investigate the validity of the assessment of urinary protein excretion by spot urine samples collected by different methods in outpatients with chronic kidney disease(CKD).

Subjects and Methods : We obtained 24-hour urine and two spot urine samples, including the first morning urine and daytime urine in 159 CKD patients. Urinary protein excretion was assessed by the protein/creatinine ratio from spot urine samples[morning : m-UP (g/gCr), daytime : d-UP (g/gCr)]. We examined the correlations and the differences among m-UP, d-UP and the actual urinary protein excretion obtained by 24-hour urine [a-UP(g/day)].

Results : Significant correlations were found between m-UP and a-UP, and between d-UP and a-UP($r=0.88, 0.85$; $p<0.001$). Correlations between m-UP and a-UP were greater relative to those between d-UP and a-UP in patients with less than 3.5 g/day of a-UP and in patients with CKD stages 1~3. The percent difference between m-UP and a-UP was $-16.0 \pm 40.5\%$, and that between d-UP and a-UP was $27.1 \pm 72.9\%$. The absolute value of the percent difference between d-UP and a-UP tended to be greater than that between m-UP and a-UP($34.9 \pm 25.9\%$ vs. $49.9 \pm 59.9\%$, $p=0.06$).

Conclusion : Urinary protein/creatinine ratio of the first morning urine is better approximate the urinary protein excretion obtained by 24-hour urine compared with that of spot urine in the daytime.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 561-566.

Key words : CKD, urinary protein excretion, first morning urine, protein/creatinine ratio

はじめに

尿蛋白量の把握は慢性腎臓病(CKD)の管理において必須である。近年、蛋白尿の程度について随時尿から尿蛋白/クレアチニン(Cr)濃度比を算出することで評価することが広く行われている。その際、随時尿を採取する時間帯については、KDOQIガイドラインでは早朝第一尿を推奨しているが¹⁾、日本腎臓学会による「CKD診療ガイド2012」では採尿時間に関しては明記されていない²⁾。また、日本糖尿病学会による「糖尿病診療ガイドライン2010」では、アルブミン尿の評価においては午前中の尿を用いるとされている³⁾。このように、随時尿の採取時間に関しては統一されていないのが現状である。今回われわれは、蛋白/Cr比を用いた尿蛋白量の評価の妥当性について、早朝第一尿と来院時尿を用いて24時間蓄尿と比較検討した。

対象と方法

2007年12月より2009年11月までの外来通院CKD患者182例に対し、自宅での24時間蓄尿を実施し、随時尿として蓄尿期間中の早朝第一尿と、同日来院時の尿を採取

した。蓄尿検査の正確性については、統一した蓄尿記録用紙にて確認した。1日尿蛋白排泄量が生理的範囲内である0.15 g/day未満のものを除外し、最終的に159例を選出した(Table 1)。蓄尿による1日尿蛋白排泄量[a-UP(g/day)]と、早朝第一尿または来院時尿において尿中蛋白/Cr比にて算出した推定尿蛋白排泄量[m-UP(g/gCr), d-UP(g/gCr)]を求め、m-UP, d-UPとa-UPとの相関性を比較した。また、相違の程度を%difUP=(m-UPまたはd-UP-a-UP)/a-UP×100(%)で表わし比較した。なお、本研究の実施にあたり、外来受診時に書類にて患者本人より同意を得た。

統計処理は2群間の比較はMann-Whitney U test, 3群間の比較は分散分析, Scheffe法, 相関はPearson's correlation coefficientを用い, p値0.05未満を有意とした。数値は平均値±標準偏差で表わした。最後にa-UP 0.5 g/day以上または3.5 g/day以上に合致する0.5 g/gCr, または3.5 g/gCr以上のm-UP, d-UPに関し, receiver operating characteristic (ROC)解析を行った。

結 果

すべての対象のa-UPは1.48±1.66 g/day, m-UPは

Table 1. Characteristics of the patients and urinary excretions of creatinine and protein

	Male	Female	Total
n	105	54	159
Age (years)	64.1±12.3	58.2±15.2	62.1±13.6
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	31.4±21.6	43.4±29.4	35.5±25.2
CKD stage 1/2/3/4/5	2/6/37/40/20	4/13/14/13/10	6/19/51/53/30
Causes of renal diseases			
diabetic nephropathy	30	11	41
chronic glomerulonephritis	39	35	74
others	36	8	44
Urinary creatinine excretion (mg/day)	1,194±333	888±221	1,088±333
a-UP (g/day)	1.72±1.84	1.02±1.11	1.48±1.66
m-UP (g/gCr)	1.35±1.57	1.09±1.48	1.26±1.54
%difUP of m-UP (%)	-22.4±35.7	-3.4±46.2	-16.0±40.5
d-UP (g/gCr)	1.76±2.00	1.67±3.65	1.73±1.96
%difUP of d-UP (%)	6.1±44.6	69.6±96.1	27.1±72.9

m-UP : urinary protein excretion in the first morning spot urine, d-UP : urinary protein excretion in daytime spot urine, a-UP : actual daily urinary protein excretion

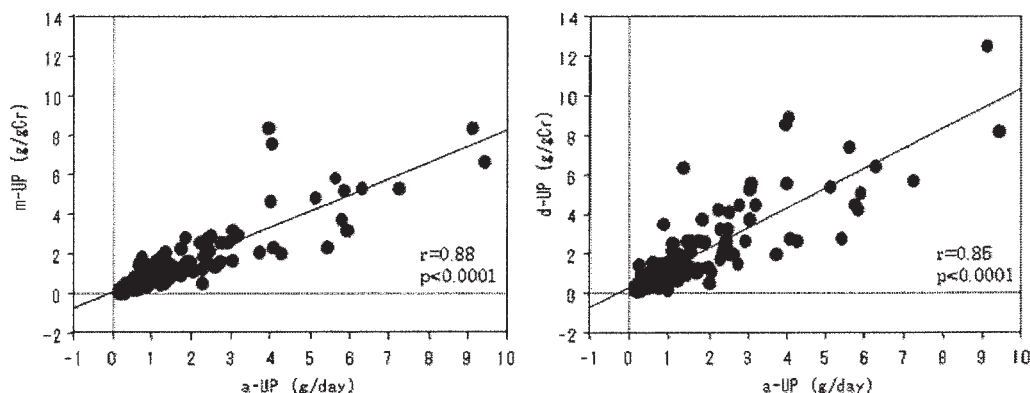


Fig. 1. Correlations between m-UP, d-UP and a-UP

m-UP : urinary protein excretion in the first morning spot urine, d-UP : urinary protein excretion in daytime spot urine, a-UP : actual daily urinary protein excretion

Table 2. Correlations between a-UP and m-UP, d-UP in the groups according to the levels of a-UP and CKD stages

	n	a-UP vs. m-UP correlation coefficient	p value	a-UP vs. d-UP correlation coefficient	p value
a-UP < 1 g/day	89	0.68	< 0.001	0.55	< 0.001
1 ≤ a-UP < 3.5 g/day	54	0.68	< 0.001	0.54	< 0.001
3.5 g/day ≤ a-UP	16	0.41	n. s	0.54	0.03
CKD ステージ 1~3	76	0.92	< 0.001	0.77	< 0.001
CKD ステージ 4, 5	83	0.86	< 0.001	0.87	< 0.001

1.26 ± 1.54 g/gCr, d-UP は 1.73 ± 1.96 g/gCr であり, 3 者内において d-UP は m-UP に比し高値の傾向を認めた ($p = 0.056$)。CKD ステージ 1~3 およびステージ 4, 5 で分けた場合, CKD ステージ 1~3 での a-UP, m-UP, d-UP は各々 1.14 ± 1.23 g/day, 0.80 ± 0.96 g/gCr, 1.27 ± 1.39 g/gCr, CKD ステージ 4, 5 では各々 1.83 ± 1.91 g/day, 1.69 ± 1.83 g/gCr, 2.16 ± 2.30 g/gCr であり, CKD ステージの違いにより 3 者間の有意差は認めなかった。

%difUP は, 早朝第一尿 16.0 ± 40.5 %, 来院時尿は 27.1 ± 72.9 % であった。また %difUP を絶対値で比較すると早朝第一尿 34.9 ± 25.9 %, 来院時尿 49.9 ± 59.9 % であり, 来院時尿で大きい傾向を認めた ($p = 0.06$)。すなわち, 来院時尿は早朝第一尿に比し, 1 日尿蛋白量との解離が大きく, 過大評価する傾向を認めた。

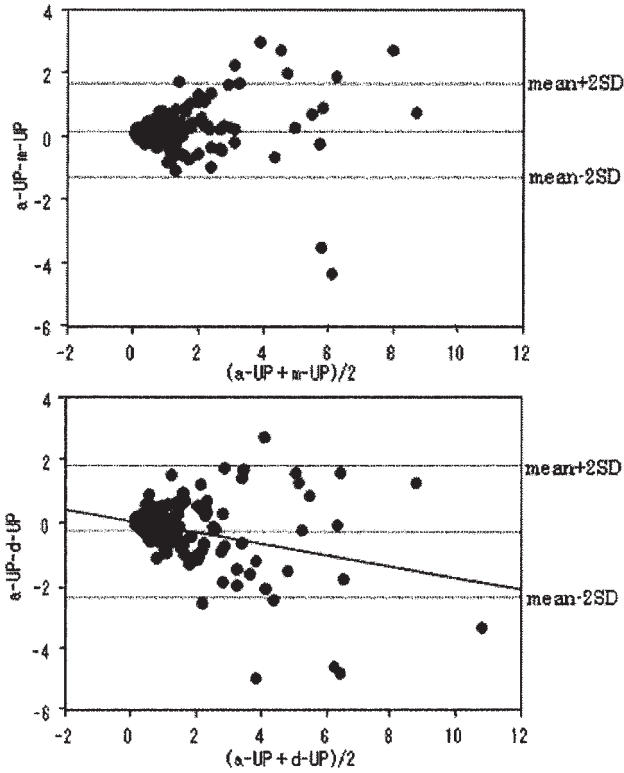
a-UP と m-UP, a-UP と d-UP との間にはそれぞれ有意な相関関係を認めた ($r = 0.88, 0.85$, ともに $p < 0.0001$) (Fig. 1)。特に a-UP 3.5 g/day 未満の患者群において, m-UP は d-UP に比べ高い相関係数を認めた。また, CKD ステージ 1~3 の患者群において m-UP は d-UP と比べ高い相関係数を認めた (Table 2)。

Bland-Altman plot を Fig. 2 に示す。a-UP と m-UP の差, a-

UP と d-UP の差は各々 0.21 ± 0.78 (95 %CI : 0.09 ~ 0.34), $-0.24 ± 1.02$ (95 %CI : $-0.40 ~ -0.08$) であり, 早朝第一尿, 来院時尿ともに加算誤差を認めた。また a-UP と m-UP の差とその平均との間には有意な相関関係は認めなかった ($r = 0.14$, n. s. 回帰式 : $y = 0.11 + 0.07x$), a-UP と d-UP の差とその平均との間には有意な相関関係を認め ($r = 0.31$, $p < 0.001$, 回帰式 : $y = 0.04 - 0.18x$), 来院時尿でのみ比例誤差を認めた。すなわち, d-UP は尿蛋白量が多いほど過大評価する傾向を認めた。

ROC 曲線を用いて比較すると, a-UP 0.5 g/day 以上における m-UP と d-UP の ROC 曲線下面積 (AUC) は各々 0.96, 0.92, また a-UP 3.5 g/day 以上における AUC は各々 0.97, 0.96 であり, AUC の 95 %信頼区間を比較すると m-UP と d-UP の間に有意差は認められなかった (Fig. 3a, b)。

なお, 全対象の実測 Cr 排泄量は 1,088 ± 333 mg/day であった (Table 1)。一方, 川崎ら⁴⁾の 24 時間尿中クレアチニン排泄量予測式を用いた推定 Cr 排泄量は 1,198 ± 306 mg/day であり, 実測 Cr 排泄量は推定 Cr 排泄量に比し有意に低値だった ($p < 0.01$)。実測 Cr 排泄量が推定 Cr 排泄量より ±30 %以上の解離がある 32 例 (20 %) を除外したところ, a-UP 1.47 ± 1.70 g/day, m-UP 1.14 ± 1.37 g/gCr, d-UP

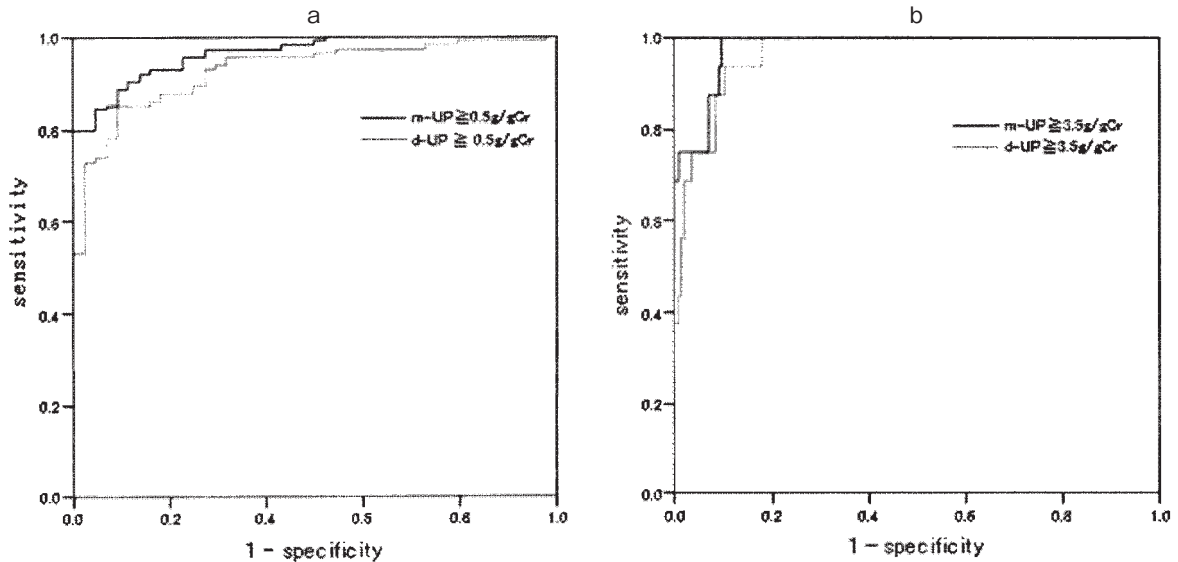


◀Fig. 2. Bland-Altman plots of differences between a-UP and m-UP against the mean of a-UP and m-UP, and those between a-UP and d-UP against the mean of a-UP and d-UP
 $(a-UP-m-UP)$ vs. $(a-UP+m-UP)/2$; $r=0.14$, $p=n.s.$, $y=0.11+0.07X$, $(a-UP-d-UP)$ vs. $(a-UP+d-UP)/2$; $r=-0.31$, $p<0.001$, $y=0.04-0.18X$, a-UP : g/day, m-UP : g/gCr, d-UP : g/gCr

1.60±1.82 g/gCrであり、3者間で有意差は認めなかった。また a-UP と m-UP, d-UP は各々有意な相関関係を認め m-UP のほうが相関係数は高値だった($r=0.93$, 0.88 , ともに $p<0.0001$), %difUP の絶対値は早朝第一尿 $33.0\pm24.4\%$, 来院時尿 $45.6\pm55.8\%$ であった($p=0.10$)。

考 察

随時尿による1日尿蛋白量の推定は外来診療において広く行われており、過去にその妥当性に関して多くの検討がなされてきた。結果として、尿蛋白/Cr比による推定は概ね妥当であると結論されているが、尿蛋白量や腎機能、採尿時間などによって正確性が異なるとの報告がある。今回われわれは、夜間尿を反映する早朝第一尿と、簡便に採



	AUC	p value	95% confidence interval	
			Lower limit	Upper limit
m-UP	0.96	<0.0001	0.94	0.98
d-UP	0.92	<0.0001	0.88	0.96

	AUC	p value	95% confidence interval	
			Lower limit	Upper limit
m-UP	0.97	<0.0001	0.95	1.00
d-UP	0.96	<0.0001	0.93	0.99

Fig. 3. Receiver operating characteristic curve of m-UP and d-UP for 24-hour proteinuria of 0.5 g/day or more (a) and 3.5 g/day or more (b)

取できる来院時尿の 2 種の随時尿を用いて推定尿蛋白量の比較を行った。尿蛋白の排泄は姿勢や運動、食事などにより日内変動する^{5~7)}。また、尿中への Cr 排泄にも日内変動があり、食事の影響を受けることが報告されており^{8,9)}、早朝第一尿はそれらの影響を受けにくいと考えられる。随時尿による尿蛋白量の評価を検討した過去の報告では早朝第一尿がよいという報告がある一方^{10~13)}、日中の尿がよいという報告も散見される^{7,14~18)}。本検討では早朝第一尿は来院時尿に比し相関係数が高く、Bland-Altman plot で評価しても蓄尿との解離が小さい傾向にあった。このため、尿蛋白量の評価は、可能なら来院時ではなく早朝第一尿を用いて行うことが望ましいと考えられる。なお、随時尿による尿蛋白量の推定値は各患者における Cr 排泄量、すなわち筋肉量の影響を受ける。筋肉量が少ない場合は、蓄尿による尿蛋白量より過大評価し、反対に筋肉量が多い場合は過小評価する¹⁹⁾。m-UP、d-UP いずれも a-UP との解離を認めることについては、患者間の筋肉量の違いが影響することに留意する必要がある。このため、患者間で尿蛋白量の比較を行う場合は問題となるが、同一患者内で尿蛋白量の推移を観察する場合は随時尿で観察することは可能と考えられる。その際、来院時尿よりも早朝第一尿を用いて経時的に観察するほうが、より正確に有意な変動を捉えることができると考えられるが、今後検討を要する。

本検討では 3.5 g/day 以上の尿蛋白を有する群では、m-UP、d-UP いずれも a-UP との間の相関関係は減弱した。佐藤ら¹⁷⁾もネフローゼ症例での相関性は低下すると報告しており、尿蛋白量が多いと相関性は低下するという報告は散見される^{20,21)}。尿蛋白量が多い場合には随時尿での評価が不正確になる可能性が示唆されるが、本検討では 3.5 g/day 以上の症例数が少なく、今後症例数を増やした更なる検討が望まれる。

また、重度の腎障害では随時尿での評価は不正確になるとの報告がある一方^{16,20,22)}、腎機能に影響されないという報告も散見される^{18,23)}。また CKD 患者においては夜間の降圧が不十分であり、これに伴って日中に比し夜間に尿中ナトリウム排泄、アルブミン排泄が増加するとの報告があり²⁴⁾、早朝第一尿では夜間尿蛋白排泄の増加によって過大評価される可能性が考えられる。本検討では CKD ステージ 1~3 の群とステージ 4, 5 の群に分けて 1 日尿蛋白排泄量と随時尿による推定尿蛋白量の比較を行ったが、CKD ステージ 4, 5 の群においても両者の相関係数はほぼ同等であり、腎機能の影響は小さいと考えられる。早朝第一尿と来院時尿の尿蛋白排泄量の違いについては血圧日内変動や

ナトリウム摂取量の影響も受けると考えられるため、今後、このような観点から随時尿による尿蛋白量の評価を検討する必要があると考えられる。

日常診療においては、来院時尿で採尿するほうが患者にとっては簡便である。しかし本検討の結果から、来院時尿での尿蛋白量推定では本来の尿蛋白量を過大評価する可能性があり、検査値により治療効果の判定や治療方針の判断に影響を与える可能性があると考えられる。

最後に本検討の問題点を以下にあげる。第一に、本対象患者では 24 時間の蓄尿実施記録を個々に確認しているが、採尿もれを完全には否定できていない可能性があり、蓄尿の精度をどのように評価すべきかという問題がある。川崎らによる推定尿 Cr 排泄量に比し、実測尿 Cr 排泄量は有意に低値であった。本研究では推定 Cr 排泄量との解離が±30%以上の症例を除外したが、CKD 患者において本予測式による推定を gold standard としてよいのか十分検証されておらず、蓄尿不十分の判断をどうすべきかについては検討を要する。第二に、来院時尿の採尿時間が一定ではない。大多数の患者は午前中に来院し採尿したと考えられるが、来院時尿の検査値に影響を与えた可能性があり、可能であれば早朝第二尿などの一定の条件で採取すべきであるとする。第三に、本検討は断面調査であり、早朝第一尿と来院時尿のどちらかが尿蛋白量の評価のうえで優れているかを評価するためには、経時的な調査も必要であると考えられる。

結 語

CKD 患者において随時尿を用いて尿蛋白量の推定を行う際には、早朝第一尿に比し来院時尿は蓄尿による尿蛋白量との解離が大きく、過大評価する傾向を認めた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. National Kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-S266.
2. 日本腎臓学会(編). CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012: 25-28.
3. 日本糖尿病学会(編). 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 東京: 南江堂, 2010: 87-97.
4. 川崎晃一, 上園慶子, 伊藤和枝, 上野道雄. 年齢・身長・体重を用いた 24 時間尿中クレアチニン排泄量予測式の作

- 成とその検討. 日本公衛誌 1991 ; 38 : 567-574.
5. Koopman MG, Krediet RT, Zuyderhoudt FJ, De Moor EA, Arisz L. A circadian rhythm of proteinuria in patients with a nephritic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 1985 ; 77 : 395-401.
 6. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, Zuyderhoudt FJ, De Moor EA, Hoek FJ, Arisz L. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)* 1989 ; 77 : 105-111.
 7. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GC, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria : consequences of the use of urinary protein : creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant* 1989 ; 4 : 9-14.
 8. Pasternack A, Kuhlback B. Diurnal variations of serum and urine creatine and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 1971 ; 27 : 1-7.
 9. 上岡一寿, 楠野智美, 佐藤武司. 24 時間蓄尿による 1 日尿蛋白量と随時尿による UP/Ucr の検討. *愛媛臨検技会誌* 2004 ; 23 : 15-19.
 10. Yoshimoto M, Tsukahara H, Saito M, Hayashi S, Haruki S, Fujisawa S, Sudo M. Evaluation of variability of proteinuria indices. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 136-139.
 11. 藤田篤史, 武田修明, 宇佐美郁哉, 田中陸男. 小児腎疾患患者における随時尿を用いた一日尿蛋白量算定の試み. *小児科診療* 1992 ; 7 : 1447-1451.
 12. Xin G, Wang M, Jiao L, Xu G, Wang H. Proteine-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. *Clin Chim Acta* 2004 ; 350 : 35-39.
 13. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 436-443.
 14. Ginsberg GM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 1543-1546.
 15. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J* 1983 ; 287 : 929-932.
 16. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A. Estimation of quantitative proteinuria by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. *Am J Nephrol* 1988 ; 8 : 198-203.
 17. 佐藤昌志, 灰塚尚敏, 朝倉裕士, 住永雅司. 随時尿の蛋白/クレアチニン比による一日尿蛋白量としての評価と問題点. *日腎会誌* 1996 ; 38 : 8-12.
 18. Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJ. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol* 2004 ; 17 : 666-672.
 19. Timothy JE. Albumin : creatinine ratio—a flawed measure? The merits of estimated albuminuria reporting. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 118 : c324-c330.
 20. Villafruela JJ, Pascual J, Teruel JL, Naya MT, Rivera ME, Ortuño J. Correlation between protein to creatinine ratio in a single urine sample and daily protein excretion. *Contrib Nephrol* 1990 ; 83 : 120-123.
 21. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, Lewis EJ. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26 : 904-909.
 22. Siwach SB, Kalra OP, Sharma R, Singh V, Chopra JS. Estimation of 24 hour protein excretion from single random urine specimen. *Indian J Med Res* 1990 ; 92 : 105-108.
 23. 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.
 24. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y, Yoshida A, Kimura G. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 621-625.