

特集：腎臓病の疫学研究

アルブミン尿・蛋白尿の疫学，臨床研究

Epidemiology of albuminuria (proteinuria) and its role in clinical trials

碓井知子

Tomoko USUI

はじめに

維持透析や移植を必要とする末期腎不全患者(end-stage kidney disease : ESKD)は世界的に増加している。わが国においても ESKD 患者数は増加しており，2012 年には 31 万人を超えている。慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)は ESKD の予備群というだけでなく，心血管病(cardiovascular disease : CVD)の独立した危険因子である。

多くの研究からアルブミン尿は糸球体濾過量(glomerular filtration rate : GFR)とは独立した ESKD および CVD の危険因子であることが明らかとなり，CKD の重症度は GFR とアルブミン尿を組み合わせた分類を用いるようになった。さらに糖尿病や CVD 既往歴のある患者などを対象とした臨床試験から，治療によるアルブミン尿変化量と ESKD や CVD などのアウトカムが関連することが報告されている。このことから，アルブミン尿が臨床試験において，ESKD や CVD のサロゲートマーカーとして使えるのではないかという議論がなされている。

本稿ではアルブミン尿・蛋白尿の疫学研究の成績と，臨床試験におけるアルブミン尿と ESKD, CVD 発症との関係

について述べたのち，アルブミン尿がサロゲートマーカーとして適切か検証する。

アルブミン尿・蛋白尿とは

蛋白尿とは，尿中に蛋白が検出された状態を指し，通常試験紙法で判定する。蛋白尿の成分は，アルブミン，グロブリンなどであるが，試験紙法の検出限界以下でも尿中に少量のアルブミンが存在することがある。

表 1 にアルブミン尿・蛋白尿の分類を示す¹⁾。Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)の分類では尿中アルブミン/クレアチニン比(ACR)を用いているが，日本では保険適用から「糖尿病又は早期糖尿病腎症であって微量アルブミン尿を疑うもの」に対しアルブミン尿を測定する以外は蛋白尿で評価する²⁾。

試験紙法による測定では 40~74 歳の日本人特定健診受診者 332,174 名中，蛋白尿を認めたのは 5.4%であった³⁾。40歳以上の日本人 2,321 名を対象とした Takahata 研究では，微量アルブミン尿を 13.7%，顕性アルブミン尿を 1.7% 認めた⁴⁾。20 歳以上の米国一般住民 14,622 名の ACR を測定し

表 1 アルブミン尿・蛋白尿の分類

アルブミン尿	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
尿アルブミン排泄量 (mg/日)	<30	30~299	≥300
尿アルブミン/クレアチニン比 (mg/gCr)	<30	30~299	≥300
蛋白尿	正常	軽度	高度
尿蛋白排泄量 (g/日)	<0.15	0.15~0.49	≥0.50
尿蛋白/クレアチニン比 (g/gCr)	<0.15	0.15~0.49	≥0.50
試験紙法での目安	(-)~(±)	(-)~(2+)	(1+)~(4+)

(文献 1 より引用，改変)

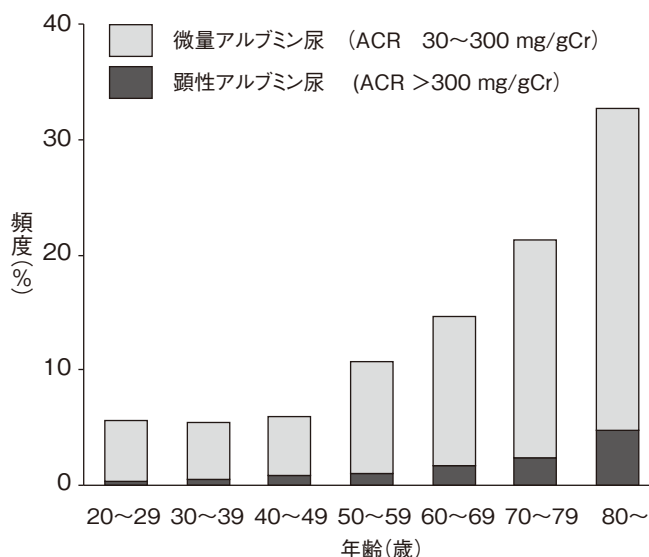


図1 一般住民における年齢階級別のアルブミン尿頻度
(文献5より引用, 改変)

た第三次米国全国健康・栄養調査 National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)では, 高齢になるに従いアルブミン尿の頻度は増加した(図1)⁵⁾。60歳代では微量アルブミン尿を12.9%, 顕性アルブミン尿を1.7%認めた。微量アルブミン尿以上の頻度は70歳代では21.2%, 80歳以上では32.7%であった。

アルブミン尿・蛋白尿とCVDの関係

表2にアルブミン尿・蛋白尿とCVDの関係を検討した前向き追跡研究の結果をまとめた。一般住民を対象にした検討では, 米国のFramingham研究において尿中アルブミン濃度とCVD死亡の関連は男性で有意だったが, 女性では有意ではなかった⁶⁾。

一方, 試験紙法を用いた茨城県健康研究では男女とも有意な関連を認めた⁷⁾。オランダのPrevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND)研究では, 尿中アルブミン濃度2倍増加ごとにCVD死亡の相対危険は1.3倍有意に高くなった⁸⁾。

糖尿病患者を対象とした検討では, 30歳以降に診断された糖尿病患者におけるCVD死亡を検討したWisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy研究, CVD発症を検討したフィンランドの糖尿病レジストリー研究のいずれにおいても, 尿中アルブミン濃度または尿中蛋白濃度上昇とともに有意に相対危険度が高くなった^{9,10)}。CVDの病型

別検討では, 新潟県新発田市コホート研究において試験紙法(-)~(±)の正常群に比べ, (+)~(3+)の尿蛋白陽性群では男性では2.5倍脳卒中発症リスクが高かったが, 女性では有意な関連を認めなかった¹¹⁾。英国EPIC-Norfolk研究ではACR上昇ごとに脳卒中発症リスクは有意に高くなった¹²⁾。脳卒中既往歴のない2型糖尿病患者を対象とした香港レジストリー研究においても同様であった¹³⁾。

冠動脈疾患発症については, 日系米国人を対象としたHonolulu Heart Program研究において試験紙法(-)群に比べ, 一過性陽性群は1.5倍, 持続性陽性群は3.7倍有意にリスクが高かった¹⁴⁾。うっ血性心不全発症を検討したMulti-Ethnic Study of Atherosclerosis研究では正常アルブミン群に比べ, 顕性アルブミン群は4.3倍有意にリスクが高かった¹⁵⁾。

報告により男女差を認めたものもあるが, アルブミン尿・蛋白尿は糖尿病患者だけでなく一般住民においてもCVD発症および死亡の独立した危険因子であった。

Chronic Kidney Disease Prognosis Consortiumは一般住民を対象としたコホート研究を用いたメタ解析を行い, ACRとCVD死亡との関連を検討した¹⁶⁾。図2に示すように, 正常アルブミン尿レベルである5mg/gCrを基準にすると, 10mg/gCrでも有意にリスクが高くなり, ACR増加とともに直線的にリスクは上昇した。この関係はeGFRレベルにかかわらず認め, アルブミン尿は正常域からeGFRとは独立したCVDの危険因子であるといえる。

アルブミン尿と末期腎不全との関係

前述のChronic Kidney Disease Prognosis ConsortiumはACRとESKDの関連についてもコホート研究を用いたメタ解析を行っている¹⁷⁾。一般住民コホートとCKD高リスクコホートを用いて検討した結果を図3に示す。CKD高リスク患者だけでなく一般住民においても同様に, ACR増加とともにESKDのリスクは高くなった。eGFRレベル別の検討でもこの関連は変わらなかった。アルブミン尿はCKDのリスクが高い者でも一般住民においても独立したESKDの危険因子であることが示された。

介入研究におけるアルブミン尿とアウトカムの関係

糖尿病性腎症患者1,513例を対象にした介入研究Reduction in End Points in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)試験に

表2 アルブミン尿・蛋白尿とCVDの関係(前向き追跡研究)

研究名(国)	対象(年齢)	人数	追跡期間	アウトカム	アルブミン尿・蛋白尿	多変量調整後 相対危険度(95%CI)
Framingham 研究 (米国)	一般住民 (50~62歳)	5,209名	16年	CVD死亡	UAC <200mg/L ≥200mg/L	1.0 男 1.7(1.0~2.9) 女 1.3(0.6~2.7)
茨城県健康研究 (日本)	一般住民 (40~79歳)	91,432名	10年	CVD死亡	試験紙(-) (+)~(3+)	1.0 男 1.4(1.1~1.8) 女 2.2(1.6~2.8)
PREVEND 研究 (オランダ)	一般住民 (28~75歳)	85,421名	2.6年	CVD死亡	UAC 2倍増加ごと	1.3(1.2~1.4)
Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinop- athy 研究(米国)	30歳以降診断の 糖尿病患者 (67.9±11.0歳)	840名	12年	CVD死亡	UAC <30mg/L ≥30mg/L UPC ≥300mg/L	1.0 1.8(1.4~2.4) 2.6(2.0~3.4)
糖尿病レジストリー研究 (フィンランド)	糖尿病患者 (45~64歳)	2,431名	7年	CVD発症	UPC <150mg/L 150~299mg/L ≥300mg/L	1.0 1.3(1.0~2.1) 2.2(1.5~3.1)
新潟県新発田市コホート 研究(日本)	一般住民 (40歳以上)	2,302名	15.5年	脳卒中発症	試験紙(-)~(±) (+)~(3+)	1.0 男 2.5(1.1~5.7) 女 -
EPIC-Norfolk 研究 (英国)	一般住民 (40~79歳)	23,630名	7.2年	脳卒中発症	ACR <22.1 mg/gCr 22.1~221.2 mg/gCr >221.2 mg/gCr	1.0 1.5(1.1~2.1) 2.4(1.1~6.3)
Hong Kong Diabetes Registry 研究 (香港)	脳卒中既往歴のない 2型糖尿病患者 (中央値 57歳)	6,455名	5.4年	虚血性 脳卒中発症	ACR 男<22.1mg/gCr 女<31.0mg/gCr 男 22.1~221.1mg/gCr 女 31.0~221.1mg/gCr ≥221.2mg/gCr	1.0 1.4(1.1~1.9) 2.1(1.5~3.0)
Honolulu Heart Program 研究(米国)	日系米国人男性 (45~68歳)	6,252名	27年	脳卒中発症 冠動脈疾患 発症	試験紙(-) 一過性(+) 持続性(+) 試験紙(-) 一過性(+) 持続性(+)	1.0 1.7(1.2~2.3) 2.8(1.5~5.3) 1.0 1.5(1.2~1.8) 3.7(2.6~5.3)
Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis 研究 (米国)	一般住民 (45~84歳)	6,814名	4年	うっ血性 心不全発症	ACR <30mg/gCr 30~300mg/gCr >300mg/gCr	1.0 1.8(0.8~3.9) 4.3(1.6~11.8)

CVD：心血管病，ACR：尿アルブミン/クレアチニン比，UAC：尿中アルブミン濃度，UPC：尿中蛋白濃度

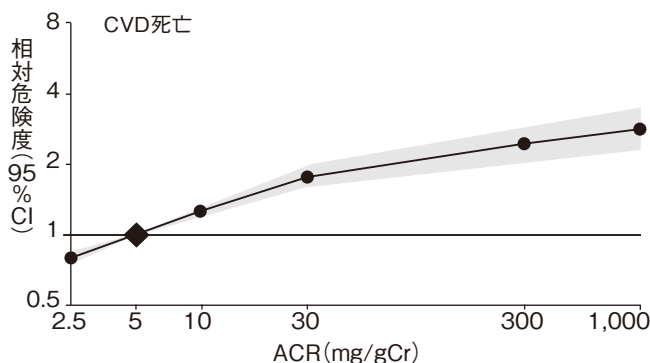


図2 尿中アルブミン/クレアチニン比とCVD死亡の関係
(文献16より引用, 改変)

において、ベースラインを基準とした治療開始6カ月後の治療によるアルブミン尿減少効果と平均3.4年間追跡後のESKD発症との関連を検討した¹⁸⁾。ACR変化率-10%以上~10%未満群に比べ、ESKD発症の相対危険度はACR減少群では有意に高く、ACR増加群では有意に低くなった。薬剤によるアルブミン尿減少効果とESKD発症の相対危険度はほぼ直線的な関連を認めた(図4)。

同様にCVD既往歴のある患者、またはCVD危険因子を持つ糖尿病を対象としたOngoing telmisartan alone and in

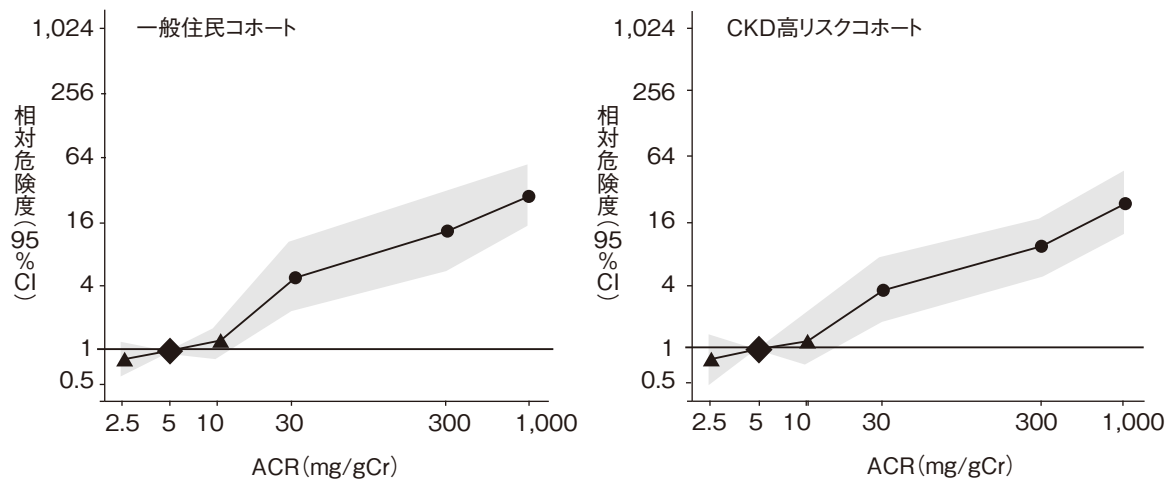


図3 尿中アルブミン/クレアチニン比と末期腎不全の関係
(文献17より引用, 改変)

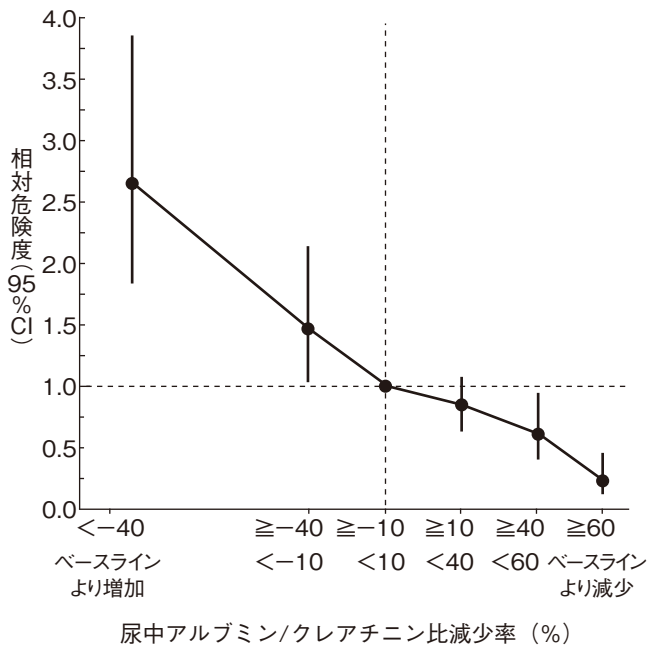


図4 尿中アルブミン/クレアチニン比減少率と末期腎不全の関係
(文献18より引用, 改変)

combination with ramipril global endpoint trial (ONTARGET) 試験と Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) 試験を合わせた 23,480 例について, ベースライン時を基準とした試験開始 2 年後の ACR 変化量と, 以後 2.7 年追跡したときのアウトカム発症との関連を検討した¹⁹⁾. 2 年後の ACR 変化 50~100% 群を基準とすると, CVD 死亡リスクは ACR > 100% 増加群は 1.7 倍有意に高く, CVD 死亡, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中, 心不全入院を合わせた

CVD エンドポイントのリスクは ACR < 50% 減少群は 0.9 倍有意に低く, ACR > 100% 増加群は 1.4 倍有意に高かった (図 5)。透析導入またはベースライン時クレアチニン値から 2 倍以上増加を合わせた腎エンドポイントの検討でも同様に, ACR < 50% 減少群はリスクが 0.7 倍有意に低く, ACR > 100% 増加群は 1.4 倍有意に高くなった。

以上より, ベースライン時アルブミン尿のみならず, 試験開始後の治療によるアルブミン尿変化率と ESKD, 腎機能悪化, CVD 発症および死亡などのアウトカムとの間に有意な関連を認めた。

アルブミン尿はサロゲートマーカーとなるか

CKD は自然経過が比較的長期にわたる慢性疾患であるため, ESKD や CVD といったハードエンドポイントをアウトカムに用いた介入研究には, 多くの被験者や長期の試験期間が必要となる。ハードエンドポイントの代わりに適切なサロゲートマーカーを用いることが可能となれば, 今までより少ない被験者数を用いた短期間の介入研究が可能となり, CKD に対する新しい治療の研究が進むことが期待できる。治療によるアルブミン尿の変化と ESKD や CVD 発症や死亡といったハードエンドポイントの間に関連を認めたことから, アルブミン尿は単なるリスクマーカーだけでなくサロゲートマーカーとして有用なのではないかという議論がある。しかし現在までのところ, その点に関しては見解が分かれている。アルブミン尿がサロゲートマーカーとして適切ではないとする根拠として, 2 つあげられる。1

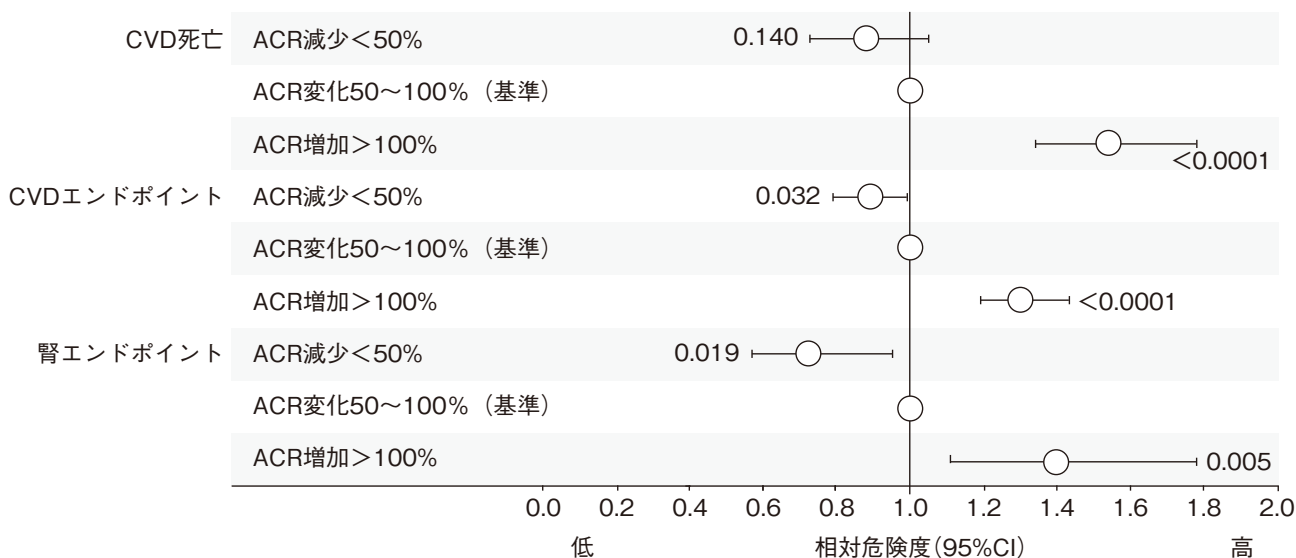


図5 尿中アルブミン/クレアチニン比変化量と CVD 死亡，CVD エンドポイント，腎エンドポイントの関係 (文献 19 より引用，改変)

つ目には，アルブミン尿の発症メカニズムは不明な点が多く，アウトカム発症との間の関連が因果関係によるものかどうか明らかとなっていないことである²⁰⁾。アルブミンは糸球体糸状壁を透過し尿中に出てくることから，アルブミン尿は糸球体障害を反映すると考えられていた。しかし最近の研究により，糸球体を通じたアルブミンは正常であればほとんどが尿細管で再吸収されることが明らかとなった²¹⁾。アルブミン尿は糸球体障害だけでなく，尿細管・間質障害をも反映すると思われるようになったが，ESKD や CVD と関連するメカニズムは不明である。レニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system : RAS) 阻害薬ではアルブミン尿減少と治療効果は関連するという報告はあるが，ほかの薬での検討は少なく，どの薬剤でも関連が認められるかどうかは明らかではない²²⁾。また，アルブミン尿は ESKD や CVD の独立したマーカーであるが，アルブミン尿を認めることなく ESKD や CVD を発症する患者が存在するため，このような患者ではアルブミン尿はサロゲートマーカーとはならない。2つ目は，アルブミン尿をサロゲートマーカーとして用いた場合に安全性の評価ができるかどうか不明であることである。サロゲートマーカーを用いた介入試験では症例数が少なくなるため，承認までに十分な安全性の評価ができないのではないかと懸念がある。さらにはアルブミン尿減少を目標にした治療により有害事象が増える可能性がある。現在までに，サロゲートマーカーにより治療効果だけでなく有害事象をも総合的に評価できるのかを判断する十分なデータはない。ア

ルブミン尿がサロゲートマーカーとして有用であるかを判断するには，アルブミン尿のメカニズムを解明するとともに，十分な臨床データを構築し，アルブミン尿が介入治療の有効性および安全性を評価できるかどうかを検討する必要がある。

おわりに

アルブミン尿，蛋白尿は ESKD，CVD の独立した危険因子であることは多くの研究から明らかとなり，確立したリスクマーカーとなった。その後，介入試験において治療後のアルブミン尿変化量が ESKD，CVD といったハードエンドポイントと関連するという報告があったことから，ESKD，CVD といったハードエンドポイントの代わりのサロゲートマーカーとして使えるのではないかと議論がある。しかしながらアルブミン尿，蛋白尿がサロゲートマーカーとして有用であるかについては，いまだ統一した見解には至っていない。今後，基礎および臨床研究データを構築し，アルブミン尿，蛋白尿の発症メカニズムや ESKD，CVD と関連するメカニズムを解明するとともに，臨床データを構築し，アルブミン尿が治療効果だけでなく安全性についても評価することができるかを検証する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012: 25.
2. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
3. Iseki K, Asahi K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Konta T, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Risk factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 244-249.
4. Konta T, Hao Z, Abiko H, Ishikawa M, Takahashi T, Ikeda A, Ichikawa K, Takasaki S, Kubota I. Prevalence and risk factor analysis of microalbuminuria in Japanese general population: the Takahata study. *Kidney Int* 2006; 70: 751-756.
5. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002; 61: 2165-2175.
6. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 1984; 108: 1347-1452.
7. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006; 69: 1264-1271.
8. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-1782.
9. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1093-1100.
10. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27: 2033-2039.
11. Nakayama T, Date C, Yokoyama T, Yoshiike N, Yamaguchi M, Tanaka H. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 1997; 28: 45-52.
12. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, Wareham NJ. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *J Intern Med* 2004; 255: 247-256.
13. Yang X, Ko GT, So WY, Ma RC, Kong AP, Lam CW, Ho CS, Chow CC, Tong PC, Chan JC. Hong Kong Diabetes Registry. Additive interaction of hyperglycemia and albuminuria on risk of ischemic stroke in type 2 diabetes: Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2008; 31: 2294-2300.
14. Madison JR, Spies C, Schatz IJ, Masaki K, Chen R, Yano K, Curb JD. Proteinuria and risk for stroke and coronary heart disease during 27 years of follow-up: the Honolulu Heart Program. *Arch Intern Med* 2006; 166: 884-889.
15. Bahrani H, Blumcke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M, Lima JA. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1775-1783.
16. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-2081.
17. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93-104.
18. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-2320.
19. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, McQueen M, Koon T, Yusuf S. ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1353-1364.
20. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med* 2012; 31: 2973-2984.
21. Dickson LE, Wagner MC, Sandoval RM, Molitoris BA. The proximal tubule and albuminuria: really! *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 443-453.
22. Fried LF, Lewis J. Albuminuria is not an appropriate therapeutic target in patients with CKD: The Con View. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1089-1093.