

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

特定健診への尿中アルブミン定量検査追加の有用性に関する検討

研究分担者 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授 山縣 邦弘

研究協力者 筑波大学附属病院腎臓内科 医員 永井 恵

研究要旨

尿アルブミン定量検査は、末期腎不全の発症および心血管病の新規発症のリスク因子として広く用いられ、慢性腎臓病 (CKD) のステージングにも標準的に使用されている。しかし、わが国の特定健診を初めとする健診での検尿検査では試験紙法による尿タンパク定性検査が行われている。そこで、特定健診受診者を対象に本邦で CKD ステージングに代替的に用いられる尿タンパク定量および尿アルブミン定量検査を実施し、比較検討した。対象は茨城県内の特定健診受診者のうち、試験紙法による尿定性検査、尿アルブミン定量検査、尿タンパク定量検査のすべてが測定された 1,584 人である。尿中クレアチニン補正による尿アルブミン定量の結果と尿タンパク定量の結果間には極めて強い相関が認められ、顕性アルブミン尿の対象者の 87% では高度タンパク尿を呈していた。しかしながら、タンパク尿定性との関連では微量アルブミン尿の対象者のうち、わずか 8% が尿タンパク + 以上、顕性アルブミン尿のうち 77% が尿タンパク + 以上、54% が 2+ 以上であった。高度タンパク尿の 77% が尿タンパク + 以上、50% が尿タンパク 2 + 以上であった。つまり、タンパク尿定性検査では A2 レベルのアルブミン尿の 92% において偽陰性となることがわかった。本研究から、CKD の A2 ステージ患者の掌握における尿タンパク定性法の限界が示された。

A . 研究目的

尿アルブミン定量検査は、糖尿病性腎症の早期発見に広く使用されている。慢性腎臓病 (CKD) のステージングにおける A 区分決定のために尿アルブミン定量検査が標準的に適用される。しかし、本邦では特定健診を含め、検尿スクリーニングに試験紙法が採用されており、CKD

の正確なステージ診断は簡易的に 1 + を A2, 2 + 以上を A3 として代用するとされてきた (Kidney Int 2011. 80:17-28, CKD ガイド 2012. p.3)。

一方、本邦では CKD の原因 (C 区分) に関わらず、尿タンパク定量検査および尿試験紙法による尿タンパク定性検査を用いることができる。よって、本邦にお

いては、それら両者を A 区分の指標として代替的に用いてきたが、その根拠を得るためには、尿タンパク定量検査と尿アルブミン定量検査を同時に検討・比較されるべきであり、課題であった。

本研究は、尿タンパク定量検査が、1) 尿アルブミン検査とどの程度相関するのか、2) 尿試験紙法と比べて尿タンパク定量検査は微量アルブミン尿や顕性アルブミン尿を有する CKD 患者の拾い上げをできるのか、を明らかにすることを目的とした。

B . 研究方法

茨城県において 2008 年～2009 年に特定健診を受診した対象者のうち、試験紙法による尿検査、尿タンパク定量検査、尿アルブミン定量検査のすべてを同時に実施した 1,584 人(男性 821 人、女性 763 人)を解析対象とした。年齢は 40 歳～75 歳であった。

尿タンパク濃度および尿アルブミン濃度はともに、尿クレアチニン濃度により除算して補正した。

定量アルブミン尿 (A) の区分は、KDIGO (2012 年) に準じて、A1 : <30 mg/g creatinine (Cre)、A2 : 30-300 mg/gCre、A3 : >300 mg/gCre と分類した。定量タンパク尿 (P) の区分は、CKD ガイド 2013 に準じて、P1 : <150 mg/gCre、P2 : 150-500 mg/gCre、P3 : >500 mg/gCre と分類した。定性タンパク尿 (D) の区分は、D1 : ±、D2 : +、D3 : ≥2+ と分類し

た。尚、1,318 人の対象者は尿タンパク定量検査で感度以下であったため、P1 に分類した。

これらの尿検査と同時に血清クレアチニンおよび血清シスタチン C を用いて以下のごとく算出した eGFR を比較した。

$$eGFR_{cre} \text{ (mL/min/1.73m}^2 \text{)} = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \text{ (女性は } \times 0.739 \text{)}$$

$$eGFR_{cys} \text{ (mL/min/1.73m}^2 \text{)} = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times \underline{0.929^*}) - 8$$

Cre : 血清クレアチニン濃度 (mg/dL)

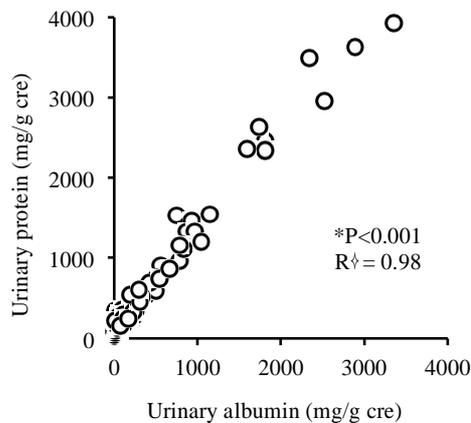
Cys : 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

* : 女性に限り適応される

尚本研究は筑波大学の疫学倫理審査委員会で承認を得て実施した。(「特定健康診査における腎機能マーカーの意義に関する検討」(通知番号 : 740 (医の倫理委員会))。

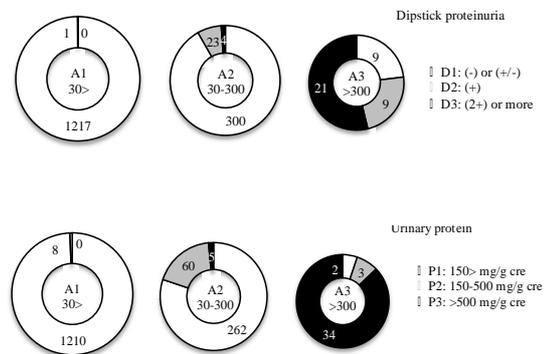
C . 研究結果

尿タンパク定量が可能であった 266 人の対象者において、尿アルブミン定量結果と尿タンパク定量結果との相関を解析したところ、非常に強い正相関が認められた (P<0.001、R²=0.98)。

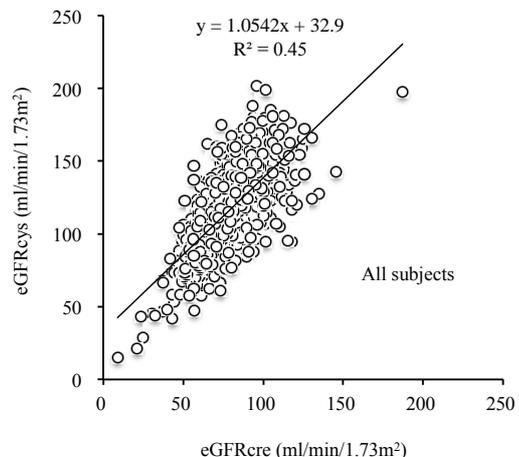


定量アルブミン尿区分における、定性タンパク尿あるいは定量タンパク尿の分布を示す。A1 区分に該当するアルブミン尿を認めない対象者は概ね D1 および P1 であった。一方、A2 区分（微量アルブミン尿）の対象者のうち、92%が D1 区分、80%が P1 区分であった。また、A3 区分（顕性アルブミン尿）の対象者のうち、46%が非 D3 区分（つまり、D1 区分+D2 区分）、13%が非 P3 区分（つまり、P1 区分+P2 区分）であった。

タンパク尿定性との関連では微量アルブミン尿の対象者のうち、わずか 8%が尿タンパク+以上、顕性アルブミン尿のうち 77%が尿タンパク+以上であった。タンパク尿 0.5 g/gCre の 77%が尿タンパク+以上、50%が尿タンパク 2+ 以上であった。つまり、タンパク尿定性検査では A2 レベルのアルブミン尿の 92%において偽陰性となることがわかった。



また、シスタチン C による eGFR とクレアチニンによる eGFR との関係であるが、eGFR70 以上では両者の乖離が大きくなり、一般的に知られているように、正常域での腎機能評価法としての eGFR の限界が明らかとなった。



D. 考察

クレアチニン補正した尿アルブミン定量と尿タンパク定量の結果は、非常に強い相関を認めたことから、CKD ステージングにおいて尿タンパク定量が尿アルブミン定量の代替法として妥当であることが支持された。

実際の CKD ステージングに準じた集計結果を観察すると、A3（顕性アルブミ

ン尿)の対象者を拾い上げるために、試験紙法による尿タンパク定性に比較すると尿タンパク定量が有用であると考えられる。一方で、A2(微量アルブミン尿)の対象者は、尿タンパク定量および尿タンパク定性検査のいずれにおいても、大部分を拾い上げることができなかった。

以上より、尿タンパク定量検査は、完全には尿アルブミン定量検査を代替するものではなく、その限界に留意する必要がある。心血管合併症や末期腎不全の発症リスクを管理する上で、微量アルブミン尿を重要視するのであれば、本邦においても尿アルブミン定量検査をCKDの原因(C区分)に関わらず、適応されるべきだと考える。

血清クレアチニンによるeGFRは、筋肉量や食事内容などが影響を及ぼすことが知られている。またシスタチンCはクレアチニンよりも鋭敏に腎機能低下とともに増加することが知られている。一般的には両者の平均値を用いることで、eGFRの正確度が高くなると考えられているが、健診対象におけるeGFR測定においてシスタチンC、クレアチニンのいずれが適するかは今後の更なる検討が必要と考えられた。

E . 結論

顕性アルブミン尿と微量アルブミン尿の拾い上げに対して、尿タンパク定量法の有用性と限界がそれぞれ示された。CVDのリスクとしての微量アルブミン

尿を重視するのであれば、今後、本邦において、健診での検尿検査についても尿アルブミン定量検査の使用も考慮されるべきであると考えられた。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Okubo R, Kondo M, Hoshi SL, Yamagata K. Cost-effectiveness of obstructive sleep apnea screening for patients with diabetes or chronic kidney disease. *Sleep Breath*. 2015 Feb 3. in press
2. Nagai K, Yamagata K. Quantitative evaluation of proteinuria for health checkups is more efficient than the dipstick method. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19(1): 152-3.
3. Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konda T, Kondo M, Watanabe T. Annual decline in estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19(9): 574-80.
4. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Konda T, Fujimoto S,

Narita I, Kimura K, Iseki K,
Watanabe T. Budget impact
analysis of chronic kidney disease
mass screening test in Japan.
Clin Exp Nephrol. 2014; 18(6):
885-91.

2. 学会発表

1. 甲斐平康、斎藤知栄、大久保麗子、
高橋秀人、岡田昌史、土井麻理子、
成田一衛、渡辺毅、菱田明、槇野博
史、松尾清一、山縣邦弘：腎疾患重
症化予防のための戦略研究
(FROM-J)参加患者の地域特性に
関する検討．第57回日本腎臓学会
学術総会．横浜．2014年7月．
2. 永井恵、大久保麗子、斎藤知栄、井
関邦敏、旭浩一、鶴屋和彦、守山敏
樹、木村健二郎、成田一衛、藤元昭
一、今田恒夫、近藤正英、山縣邦弘、
渡辺毅：連続特定健診結果からみる
心臓血管病新規発症率に与える
CKDの影響．第57回日本腎臓学会
学術総会．横浜．2014年7月．
3. 森山憲明、斎藤知栄、大久保麗子、

加瀬田幸司、樋渡昭、甲斐平康、萩
原正大、臼井丈一、森戸直記、楊景
堯、山縣邦弘：高齢末期腎不全患者
の生命予後に関する検証．第57回
日本腎臓学会学術総会．横浜．2014
年7月．

4. 山縣邦弘：かかりつけ医/非腎臓専
門医の診るCKDの特徴と効果的な
治療法について - FROM-J研究の
結果から．第57回日本腎臓学会学
術総会．総会長主導企画3 わが国
のCKD疫学研究の集大成．横浜．
2014年7月．

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし