

ISSN 2186 – 3989

尿中成分定量におけるクレアチニン補正の意義

油野 友二、二木 敏彦

Significance to creatinine ratios in urinalysis to assess the 24-hour urinary excretion

Tomoji Yuno, Toshihiko Futagi

北 陸 大 学 紀 要
第47号(2019年9月)抜刷

尿中成分定量におけるクレアチニン補正の意義

油野 友二*、二木 敏彦**

Significance to creatinine ratios in urinalysis to assess the 24-hour urinary excretion

Tomoji Yuno*, Toshihiko Futagi**

Received April 26, 2019

Accepted May 17, 2019

Abstract

We measured the albumin excretion rate in the 24-hour urine as well as examined the correlation between the urinary creatinine concentration and albumin index with regard to age and sex in 1,280 diabetic patients. The results showed that daily urinary creatinine excretion overall in males, overall in females, in males over 80 years old and in females over 80 years old were 1.063 ± 0.428 g/day (mean \pm S.D.), 0.714 ± 0.270 g/day, 0.666 ± 0.201 g/day, and 0.531 ± 0.017 g/day, respectively, which showed large variations. From these results, creatinine correction, in which uniformity of daily urinary creatinine excretion is the principle, is useful for assessment of short-term fluctuations in the individuals. However, it is indicated that there is a problem when used for screening, from young people to the elderly.

はじめに

尿中のアルブミン量や蛋白量を把握することは、腎疾患の重症度や活動性を判断する上で重要である。しかし、全ての尿中成分濃度は水分摂取や発汗などの影響を受け、尿量の変動によって大きく変化する。特に随時尿では尿の希釈や濃縮により大きく左右されるため、随時尿の濃度だけで判断するには課題が多い。そのため、尿中成分測定では 24 時間の蓄尿によって尿中排泄量を評価する必要があるが、正確にすべての尿を蓄尿することは困難であり、特に外来診療での実施は難しい。そのため尿の濃度を補正する手段として、同時に測定した尿クレアチニン値との比を求めるクレアチニン補正が用いられている。

2007 年に日本腎臓学会は慢性腎臓病 (chronic kidney disease :CKD) に対する取り組みとして「CKD 診療ガイド」¹を、続く 2009 年に EBM (evidence-based medicine) 重視のガイドラインである「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」²を発表し、その後の改訂³を重ねている。その中でアルブミン尿・蛋白尿における検体の採取と評価

*医療保健学部 Faculty of Health and Medical Sciences

**金沢赤十字病院 検査部 Clinical Laboratory, Kanazawa Red Cross Hospital

法として随時尿を用いた試験紙による定性検査や、随時尿や畜尿（1日あるいは時間）を用いた定量検査を行うこととし、随時尿における定量検査では同時に尿中クレアチンを測定してのクレアチニン補正值として尿蛋白/クレアチニン比（以下 P/C 比）、尿アルブミン/クレアチニン比（アルブミン指数：以下 A/C 比）を算出して評価するとしている。

このようにガイドラインにおいても推奨されているクレアチニン補正であるが、高齢者や筋肉量の低下した患者では血清および尿クレアチニン値の低下が推測され、補正值の評価に注意が必要と考えられる。今回、A/C 比について年代別の検討を行い、クレアチニン補正の注意点をより明確にしたので報告する。

材料と方法

1) 対象

金沢赤十字病院糖尿病・腎センターにて、20●●～20××年の4年間に24時間蓄尿が実施された糖尿病患者1280例（男性771例、女性509例）を対象とした。この対象症例は金沢赤十字病院にて倫理承認のうえ関連した既報⁴として用いられたものであり、今回、匿名加工情報について追加解析を行った。

2) 測定方法

尿クレアチニン定量は酵素法（セロテック）、尿アルブミンはオートワコーマイクロアルブミン（和光純薬）を用い測定機器はいずれも BM6010（日本電子）にて行った。

3) 24時間尿クレアチニン排泄量推定値（以下：推定尿 Cr 値）の計算

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン 2009 に示されている方法^{5,6}（I）により求めた。

$$\begin{aligned} 24 \text{ 時間尿クレアチニン排泄量推定値}(\text{mg/day}) = \\ -2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重}(\text{Kg}) + 16.14 \times \text{身長}(\text{cm}) - 2244.45 \quad \dots \text{ (I)} \end{aligned}$$

結果

1) 年齢および性別にみた24時間蓄尿によるアルブミン排泄率と A/C 比の相関性

1280例の糖尿病患者において24時間蓄尿によるアルブミン排泄率の測定と A/C 比の関係を性別に分けて検討した。（Fig. 1）女性の相関係数 $r=0.951(p<0.001)$ 、回帰式 $y=1.51x+14.05$ 、男性の相関係数 $r=0.904(p<0.001)$ 、回帰式 $y=1.09x+1.14$ と男女とも相関係数は 0.9 以上と良好であったが、アルブミン排泄率より A/C 比が高い傾向が認められ、特に女性では顕著であった。次に A 群（39歳以下）、B 群（40～59歳）、C 群（60～79歳）、D 群（80歳以上）の4群に分けて年代別の相関性を検討した。（Fig. 2）女性の相関係数 A 群 $r=0.952$ 、B 群 $r=0.968$ 、C 群 $r=0.954$ 、D 群 $r=0.977$ 、男性の相関係数 A 群 $r=0.992$ 、B 群 $r=0.909$ 、C 群 $r=0.951$ 、D 群 $r=0.996$ と全ての年代で有意 ($p<0.001$) の相関を認め、

年齢による差は認めなかったが、C 群や D 群では明らかにアルブミン排泄率より A/C 比が高い傾向が認められた。

2) 年齢および性別にみた 24 時間尿中クレアチニン排泄量

尿中クレアチニン濃度を測定し、尿量より 24 時間尿中クレアチニン排泄量を算出した。
(Fig. 3) 24 時間尿中クレアチニン排泄量は男性全体 (平均±SD) 1.063±0.428g/day、女性全体 (同) 0.714±0.270g/day であった。年代別検討では加齢とともに減少し、80 歳

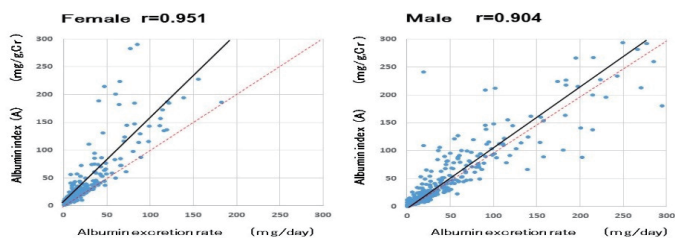
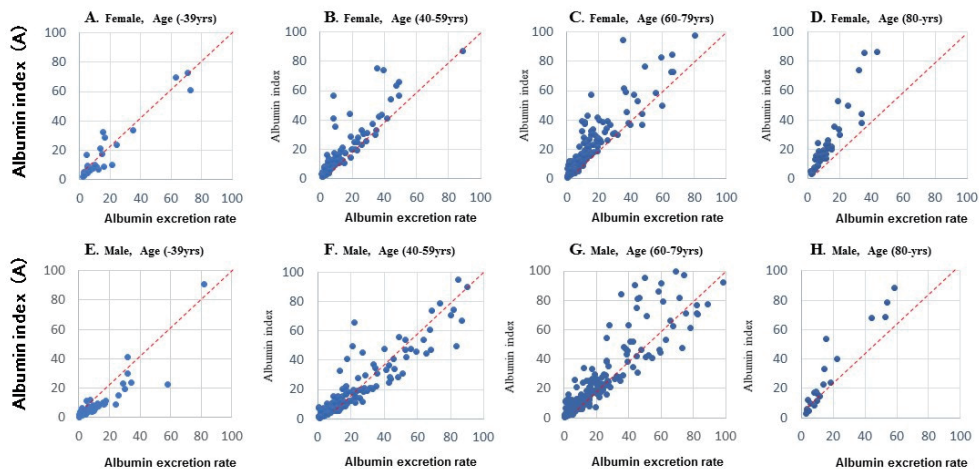


Figure 1. 実測尿 Cr 値による A/C 比(Albumin index (A))と 24 時間アルブミン排泄量(Albumin excretion rate)の相関性



A: Female, Age (<39yrs). B: Female, Age (40-59yrs). C: Female, Age (60-79yrs). D: Female, Age (80-yrs)
 E: Male, Age (<39yrs). F: Male, Age (40-59yrs). G: Male, Age (60-79yrs). H: Male, Age (80-yrs)
 Albumin excretion rate (mg/day), Albumin index (mg/g.cre.)

Figure 2. 年代別実測尿 Cr 値による A/C 比 (Albumin index (A))と 24 時間アルブミン排泄量 (Albumin excretion rate)の相関性

以上男性（同） $0.666 \pm 0.201 \text{g/day}$ 、80歳以上女性（同） $0.531 \pm 0.017 \text{g/day}$ と性差および加齢に伴う顕著な変動を認めた。

次にA群（39歳以下）の平均値を100%とし、24時間尿中クレアチニン排泄量の減少率と体表面積およびBMIの減少率と比較した。（Fig. 4）体表面積およびBMIの減少率に比べ男女とも24時間尿中クレアチニン排泄量の減少率が高かった。

3) 推定尿Cr値の算出と推定尿Cr値を用いたA/C比の評価

前述の（I）式により推定尿Cr値を算出し、実測の24時間尿中クレアチニン排泄量と比較した。（Fig. 5）女性の相関係数 $r=0.461$ ($p<0.001$)、男性の相関係数 $r=0.574$ と男女

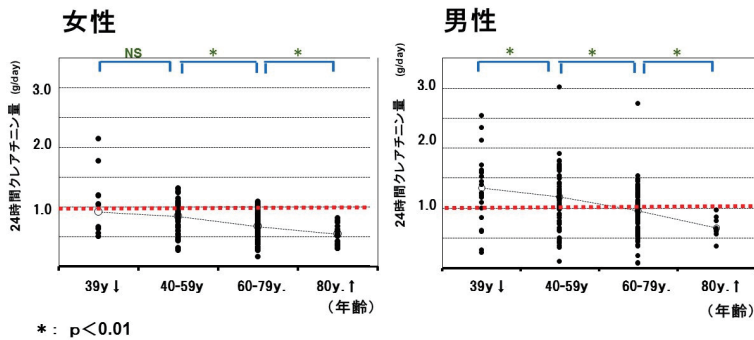


Figure 3. 24時間尿中クレアチニン排泄量の年齢別分布

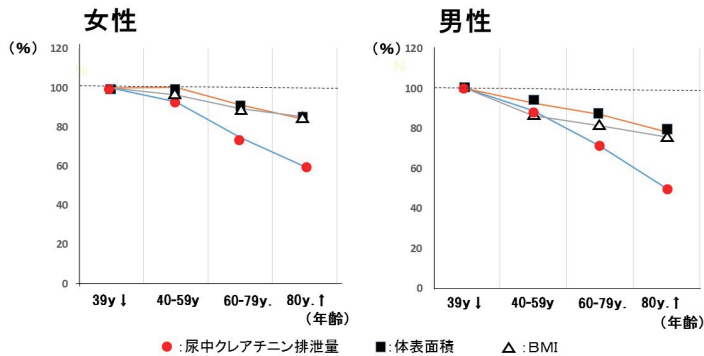


Figure 4. 尿中クレアチニン排泄量・体表面積・BMIの加齢による減衰率

とも相関関係は認められるものの乖離例も散見され、推定尿Cr値が高値傾向にあった。次に24時間尿クレアチニン排泄量を1日1gとして計算しているA/C比に対して、年齢、身長、体重より推算した推定尿Cr値を用いて次式により求めた新たなA/C比(mg/e-day.cre)について検討した。

推定尿 Cr 値による A/C 比 (mg/e-day.cre) =UALBs x 推定尿 Cr 値/Crs
 UALBs : 随時尿のアルブミン濃度 (mg/L)、Cr_s : 随時尿のクレアチニン濃度 (mg/L)

アルブミン排泄率と推定尿 Cr 値による A/C 比の関係は、女性の相関係数 $r=0.970(p<0.001)$ 、回帰式 $y=1.36x+4.67$ 、男性の相関係数 $r=0.946(p<0.001)$ 、回帰式 $y=1.31x+4.45$ と A/C 比との相関係数以上に良好な結果であった。年代別の相関性の検討では、女性の相関係数 A 群 $r=0.915$ 、B 群 $r=0.991$ 、C 群 $r=0.973$ 、D 群 $r=0.943$ 、男性の相関係数 A 群 $r=0.970$ 、B 群 $r=0.957$ 、C 群 $r=0.956$ 、D 群 $r=0.995$ と全ての年代で有意 ($p<0.001$)の相関を認め、実測尿 Cr 値による A/C 比で顕著であった C 群や D 群でのアルブミン排泄率より高い傾向は認めなかった。(Fig. 6)

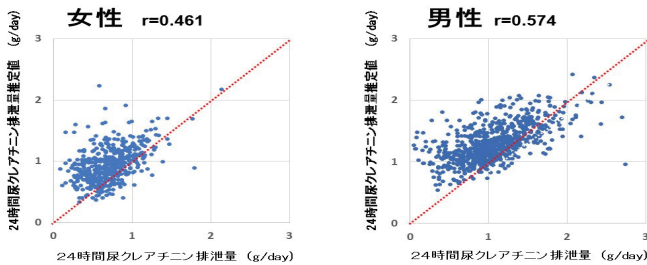


Figure 5. 24 時間尿クレアチニン排泄量と 24 時間尿クレアチニン排泄量推定値の相関性

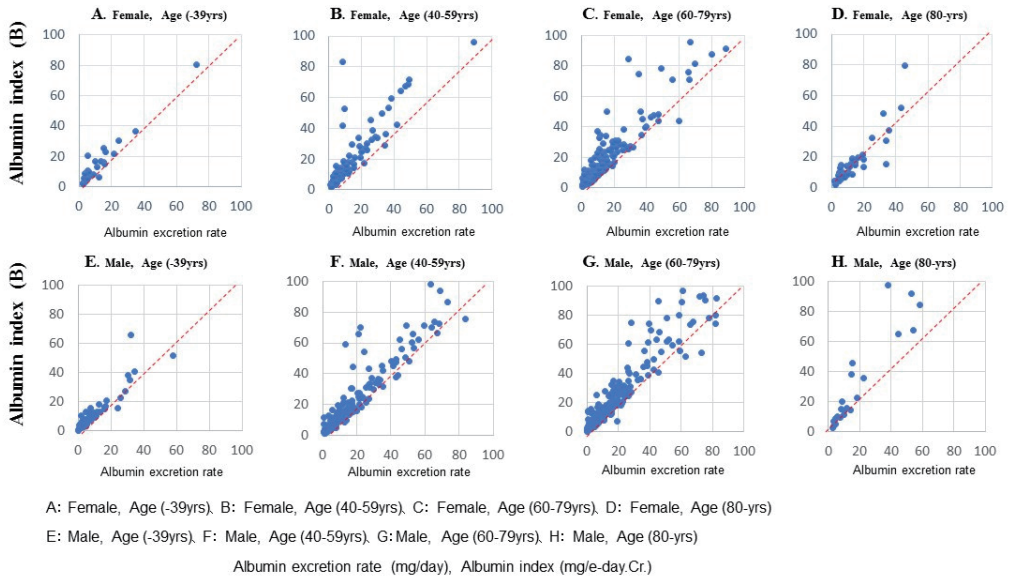


Figure 6. 年代別クレアチニン予測値による A/C 比 (Albumin index (B)) と 24 時間アルブミン排泄量(Albumin excretion rate)の相関性

考察

腎疾患の重症度や活動性を判断する上で尿中の蛋白・アルブミン排泄量を把握する事は有用であり、CKDのスクリーニング検査としても重要な位置をしめている。しかし、被検者の状態により尿が濃縮や希釈される問題があり、随時尿では正確に尿中の蛋白・アルブミン排泄量を把握するには限界がある。希釈された尿は蛋白尿・アルブミン尿を過小（陰性）に評価、また逆に濃縮された尿は過大（陽性）に評価する可能性がある。そのため24時間蓄尿にて、1日あたりの総排泄量を評価するのが最も望ましいと言える。しかし、蓄尿を行うには被験者の理解と協力が必要であり、入院患者以外での実施は困難といえる。このような尿の濃縮度を補正する手段として1983年にGinsbergら⁷が随時尿による尿クレアチニン値を用いたP/C比が24時間蛋白量として代用可能と報告した。

この考え方は尿中に排泄されるクレアチニンは生理的変動因子の影響を受けず、1日の排泄量は筋肉量に比例し、成人の1日のクレアチニン排泄量はほぼ1gであるとの推定から尿クレアチニン1gあたりの濃度を求めれば1日の排泄量を推算できるというものである。この結果、クレアチニン補正した濃度は蓄尿とほぼ等しい濃度となるとされている。現在、この方法は支持され、前述の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」³⁾においても随時尿を用いて尿蛋白を評価する場合は、尿蛋白定量と尿中クレアチニン測定により、P/C比(g/gCr)を算出し、0.15 g/gCr未満をA1(正常)、0.15~0.49 g/gCrをA2(軽度蛋白尿)、0.5 g/gCr以上をA3(高度蛋白尿)とすると記載されている。また、尿蛋白・尿アルブミンのみならず尿中 β_2 ミクログロブリンなどの尿中成分測定ではクレアチニン補正が広く用いられている。

日常診療では試験紙法による血尿、蛋白尿のスクリーニングが一般的である。しかし、試験紙でも希釈尿および濃縮尿の課題は同様であり、尿試験紙法において半定量的にP/C比が測定できるものが市販されている。^{8,9}我々は過去にこの試験紙法P/C比の検討を行い報告した。⁴⁾その結果、希釈尿によるものと考えられる蛋白定性陰性例でP/C比陽性例は、男性で3.5%、女性で7.5%であった。さらに性別および年齢階層別の陽性率分布をみると蛋白定性検査の陽性率分布とP/C比陽性率分布には違いがあり、高齢女性でのP/C比陽性率が高い点特徴的であった。この原因は尿クレアチニン値50mg/dL以下の希釈尿の割合が男女とも年齢とともに増加し、特に女性での加齢による増加が顕著であり、加齢による尿クレアチニン値の減少によるものと推測された。

今回、加齢による尿クレアチニン値の低下とクレアチニン補正の課題について、定量法において検証するために1280例の糖尿病患者を対象に24時間蓄尿でのアルブミン排泄率とA/C比の関係を年齢、性別に分けて検証した。その結果、男女ともアルブミン排泄率とA/C比の相関は良好であったが、尿試験紙法P/C比の結果と同様にアルブミン排泄率よりA/C比が高い傾向が認められ、特に女性および高齢者においてより高値を示した。

本対象群の尿クレアチニン濃度の分布では、全例の平均クレアチニン排泄量は0.93±0.41mg/dayであったが(Fig. 3)に示すとおり明らかな男女差および加齢による減少を確認した。また、この現象は体表面積やBMIの減少率以上に大きく、筋肉量の加齢による変化と個人差の大きさを実感した。この結果、80歳以上の女性においてA/C比がアルブミン排泄率の平均2倍であり、クレアチニン排泄量が39歳以下に比較して平均40%減少していたことより、1日のクレアチニン排泄量が平均約1gであることに基づくクレアチニン補正には大きな問題があると考えられる。

2009年の日本高血圧学会高血圧治療ガイドラインには摂取食塩量の算出式が示されている。この摂取食塩量算出式の中にある年齢、体重、身長による24時間の尿クレアチニン排

泄量を推定した推定尿Cr値を用いての補正を検討した。推定尿Cr値を用いての補正は、アルブミン排泄率との相関性では実測尿Cr値によるA/C比より良好で加齢による高値現象はある程度回避された。しかし、男女とも全ての年齢層で実測尿Cr値によるA/C比より高値傾向となる結果であった。この現象の原因は不明であるが推定尿Cr値による補正の有用性が示唆された。

近年、蓄尿時に尿クレアチニンが分解される問題が指摘されている。宇納ら¹⁰は尿クレアチニン異常低値の原因について検討した結果、尿中から分離された細菌の中で *Prebotella loescheii* および *Anaerococcus tetradius* がクレアチニンを分解することを明らかにし、さらに採取直後の随時尿でも尿クレアチニンが極めて低値であったことから、患者の膀胱内で既にクレアチニンが分解されていた可能性を報告している。また、2菌種とも $10^6 \sim 10^7/\mu\text{L}$ の菌量でクレアチニンの低下を示すことから、尿中に細菌がみられる患者では、尿クレアチニン値の潜在的な負誤差に注意をする必要があるとしている。今回の検討例での細菌の有無については未確認であり、この影響についてはさらに検討すべきと考える。

尿中成分の測定においては尿量の変化という性質上の要因を如何に回避するかが重要な課題である。一般にクレアチニン補正が用いられている現状において、高齢者や筋肉量の低下した患者においての今回の検討でのクレアチニン補正の問題点を十分に認識する必要がある。特に近年、急性腎障害に関連した尿による早期指標としての尿バイオマーカー¹¹が注目されるなかで、対象が急性疾患であることからこのクレアチニン補正の問題は慢性疾患を対象とする場合以上に重要な課題と考える。

おわりに

1日尿クレアチニン排泄量の均一性を原則としたクレアチニン補正は、個人における短期間の変動評価には有用であるが、若年者から高齢者を含めたスクリーニングに用いる場合は筋肉量についての注意が必要である。

引用文献

- 1 社団法人 日本腎臓学会 編、CKD診療ガイド2009. 東京医学社,33-36 (2009).
- 2 社団法人 日本腎臓学会 編、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 東京医学社,1-6 (2009).
- 3 社団法人 日本腎臓学会 編、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. <https://www.jsn.or.jp/guideline/guideline.php> 2-5 (2018).
- 4 油野友二、久田幸正、西村泰行、尿蛋白測定のパットフォール：尿蛋白／クレアチニン比に及ぼす加齢による尿中クレアチニン排泄量の変動.臨床病理 59(2), 172-178 (2011).
- 5 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会 編. 高血圧治療ガイドライン2009. ライフサイエンス出版,33 (2009).
- 6 Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H. Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension: (2) Assessment of Salt Intake in the Management of Hypertension. Hypertension Research. ,887-93 (2007).
- 7 Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine

- samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 1983.309:1543-6.
- 8 Watanabe M, Funabiki K, Tsuge N, et al. Using protein/creatinine ratios in random urine. *J Clin Lab Anal* 2005. 19:160-6
 - 9 Kaneko K, Someya T, Nishizaki N, et al. Simplified quantification of urinary protein excretion using a novel dipstick in children. *Pediatr Nephrol* 2005 20:834-6
 - 10 宇納英幸、仁木 裕子、山田 依里 他. 尿中細菌が尿中クレアチニンの異常低値の原因となった1症例. *医学検査* 2018 67:254-8
 - 11 Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney International.* 2007 71:967-70.