

## 随時尿の蛋白/クレアチニン比を用いた蛋白尿の定量的評価

湯浅繁一<sup>1)\*</sup>, 高橋則尋<sup>2)</sup>, 内田光一<sup>2)</sup>, 清元秀泰<sup>2)</sup>,  
橋本真由子<sup>2)</sup>, 人見浩史<sup>2)</sup>, 福永恵<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>香川県立医療短期大学臨床検査学科, <sup>2)</sup>香川医科大学第二内科,  
<sup>3)</sup>香川医科大学総合診療部

### Quantitation of Proteinuria by the Use of Protein/Creatinine Ratio in Single Voided Urine Samples

Shigekazu Yuasa<sup>1)\*</sup>, Norihiro Takahashi<sup>2)</sup>, Kouichi Uchida<sup>2)</sup>, Hideyasu Kiyomoto<sup>2)</sup>,  
Mayuko Hashimoto<sup>2)</sup>, Hiroshi Hitomi<sup>2)</sup> and Megumu Fukunaga<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences,

<sup>2)</sup>The Second Department of Internal Medicine, Kagawa Medical University,

<sup>3)</sup>Department of Integrated Medicine, Kagawa Medical University,

#### Abstract

The accuracy of the protein/creatinine (P/Cr) ratio in a single voided urine sample for quantitative analysis of proteinuria was studied. In a study of 49 urine specimens obtained from 33 patients with primary renal disease, the protein content of a 24-hour urine collection was significantly correlated with the P/Cr ratio of each group of random urine samples, which were divided into 4 groups according to the time of voiding during a 24-hour period. Both the correlation coefficients and the slopes of the linear regression analysis were highest for the first voided morning specimens. When the 24-hour urinary protein excretion was corrected for body surface area, lean body mass and the expected daily excretion of creatinine, much better correlations were obtained between the two variables. While there was no significant correlation between the 24-hour urinary protein and the P/Cr ratio of the first voided morning specimens in patients with nephrotic-range proteinuria, an excellent linear correlation was still observed in a study of urine samples showing the P/Cr ratio of less than 10.

The results of our study indicate that the P/Cr ratio of the first voided morning specimens provides a reliable estimate of the 24-hour urinary protein excretion in patients with primary renal disease unless they have massive proteinuria.

**Key Words :** 蛋白尿 (proteinuria), 蛋白/クレアチニン比 (protein/creatinine ratio),  
随時尿 (single voided urine)

\*連絡先: 〒761-0123 香川県木田郡牟礼町大字原281-1 香川県立医療短期大学臨床検査学科

\*Corresponding address: Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences,  
281-1 Hara, Mure-cho, Kita-gun, Kagawa, 761-0123, Japan

## 緒言

蛋白尿は腎疾患患者において最も重要な症候の1つであり、その定量的評価は疾患の重症度や予後を推測するうえで、有力な指標となることが知られている<sup>1,2)</sup>。蛋白尿の定量的評価には、一般に24時間蓄尿による1日尿蛋白排泄量の測定が行われているが、この方法は煩雑なこともあり、外来患者では再三行えるものではない。また不完全な蓄尿など精度の面でも問題点が少なからず指摘されている<sup>3)</sup>。

1日尿蛋白排泄量に代わるものとして、1983年 Shaw<sup>4)</sup>や Ginsberg<sup>5)</sup>、続いて Houser<sup>6)</sup>によって、随時尿による蛋白/クレアチニン比 (P/Cr) の有用性が報告された。その後同様の報告が散見され<sup>7-9)</sup>、我が国でも一部外来診療の場で応用されて

いるが、採尿時間の差異や蛋白尿の程度による誤差など、詳細な検討は未だ十分なされていない。

蛋白尿の評価は腎疾患患者の予後を推測し、治療法を選択するうえで、また治療効果を判定するうえでも欠かせないものであるため、今回我々は、種々の糸球体腎炎患者を対象に、随時尿 P/Cr の有用性を再評価するとともに、採尿時間の差異や蛋白尿の程度による誤差などについても検討を加えた。

## 対象及び方法

対象は種々の程度の蛋白尿が認められ、腎機能が安定している原発性糸球体腎炎患者で、自宅で24時間蓄尿が可能な外来通院患者24例、および入院患者9例である。性別は男性16例、女性17例で、年齢は

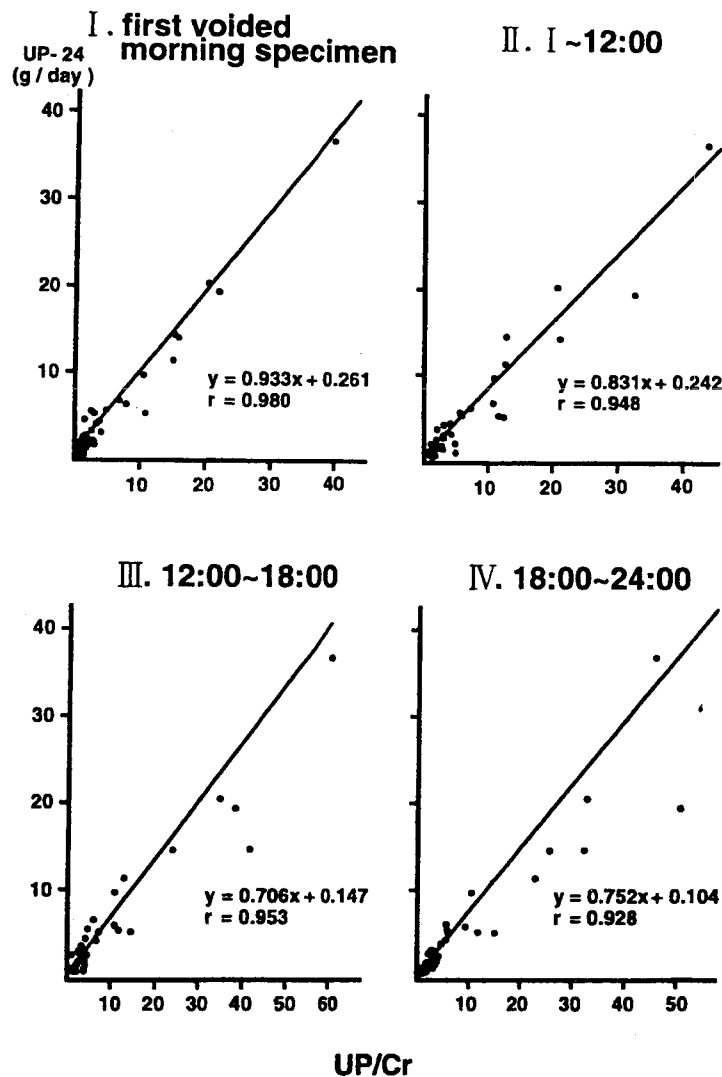


Fig. 1. Correlations between 24-hour urinary protein excretion (UP-24) and protein/creatinine ratio of single voided urine specimens (UP/Cr).

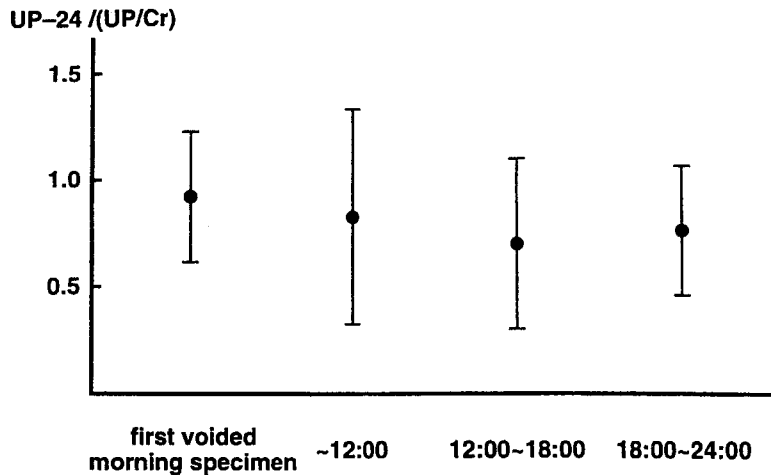


Fig. 2. Time course throughout the day for the slopes expressing the relation between 24-hour urinary protein excretion and protein/creatinine ratio of single voided urine specimens. Data are expressed as mean $\pm$ SD.

20~81歳, 平均52歳であった。原発性糸球体腎炎の内訳は, IgA腎症14例, IgA腎症以外のメサンギウム増殖性腎炎6例, 膜性腎症4例, 微小変化群2例, 膜性増殖性腎炎2例, 原疾患不明の腎不全5例で, ネフローゼ症候群を呈していたのは8例であった。なお, 試験に際しては事前にその趣旨を説明し, 全員から同意を得た。

随時尿は採尿時間の差異を検討するため, 全例においてI:早朝第一尿, II:午前尿(Iの時刻~12:00), III:午後尿(12:00~18:00), IV:夜間尿(18:00~24:00)の4つの時間帯に採取し, 同時に24時間蓄尿も施行した。また, 一部の症例では日を変えて採尿を繰り返す, 計49検体の随時尿において, 蛋白濃度(mg/dl)とクレアチニン濃度(mg/dl)より各時間帯の随時尿P/Crを求め, 24時間蓄尿より測定された1日尿蛋白排泄量(g/day)との関連を検討した。更に今回は1日尿蛋白排泄量を体表面積(Body surface area, BSA)や除脂肪体重(Lean body mass, LBM), 予測1日クレアチニン排泄量(Exp-UCr)で補正した値についても検討を行ったが, Exp-UCrはCockcroft & Gault<sup>10)</sup>の下記式により求めた。

男性:  $(140 - \text{age}) \times \text{Kgb.w.} / 5000$

女性:  $0.85(140 - \text{age}) \times \text{Kgb.w.} / 5000$

尿蛋白は3%スルホサリチル酸溶液を用いたKingsbury-Clark法により, また尿クレアチニンはJaffé反応を利用したFolin-Wu法により測定した。1日尿蛋白排泄量と随時尿P/Crとの相関は, standard linear regressionにより解析し, regres-

sion line (回帰直線)の方向係数をslope (勾配)として表した。

## 結果

図1に各時間帯の随時尿P/Crと1日尿蛋白排泄量の関係を示した。いずれの時間帯においても, 随時尿P/Crと1日尿蛋白排泄量の間には高い相関が認められているが, 特に早朝第一尿において最も高い相関が得られた。回帰直線の勾配は, 早朝第一尿が $0.933 \pm 0.308$  (平均 $\pm$ 標準偏差), 午前尿 $0.831 \pm 0.506$ , 午後尿 $0.706 \pm 0.427$ , 夜間尿 $0.752 \pm 0.311$ と, 早朝第一尿, 午前尿, 夜間尿, 午後尿の順に高く, また勾配のばらつきは午前尿, 午後尿, 夜間尿, 早朝第一尿の順に大であった(図2)。

1日尿蛋白排泄量と最も高い相関がみられた早朝第一尿P/Crにおいて, BSA, LBM, Exp-UCrで補正した1日尿蛋白排泄量との関係を検討した(図3)。BSA, LBM, Exp-UCrで補正した1日尿蛋白排泄量と早朝第一尿P/Crの関係は, 各々 $r = 0.985, 0.987, 0.995$ と, 1日尿蛋白排泄量をこれらで補正することにより更に高い相関がみられた。

蛋白尿の程度では, 1日尿蛋白排泄量が3.5gを越えていたネフローゼ症候群8例, 14検体においては, 早朝第一尿P/Crと1日尿蛋白排泄量の間には有意な相関がみられなかった( $r = 0.121$ )。また早朝第一尿P/Crが10以下の41検体では, 1日尿蛋白排泄量やExp-UCrで補正した1日尿蛋白排泄量との間に, 各々 $r = 0.834, 0.951$ の有意な正相関を認めた

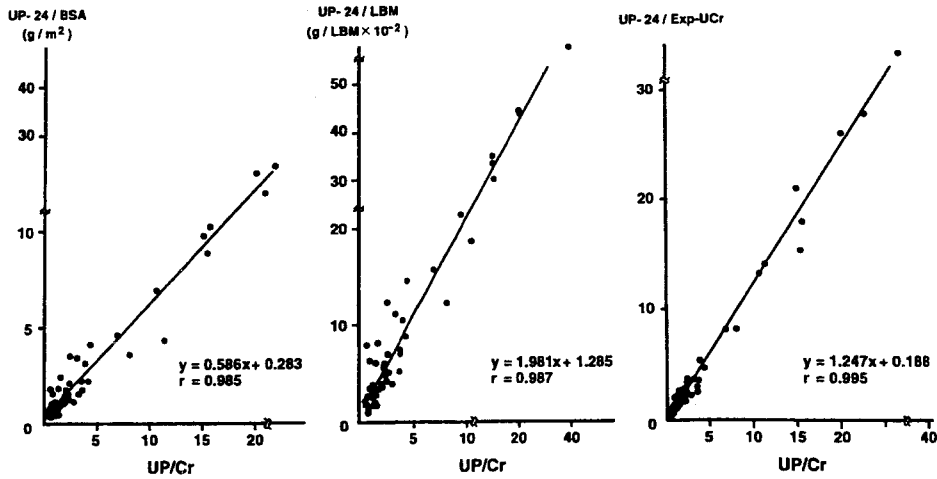


Fig. 3. Correlations between 24-hour urinary protein excretion (UP-24) corrected for body surface area (BSA), lean body mass (LBM) and the expected daily excretion of creatinine (Exp-UCr) and urinary protein/creatinine ratio (UP/Cr) of the first voided morning specimens.

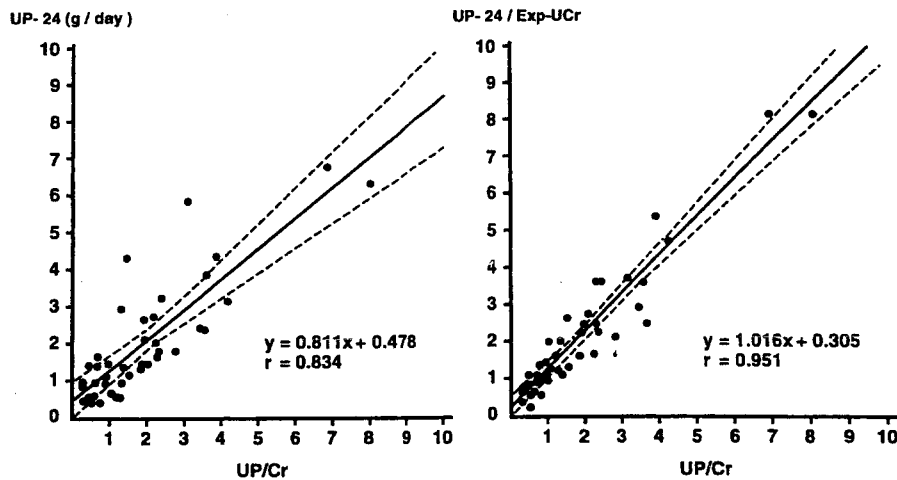


Fig. 4. Correlations between 24-hour urinary protein excretion (UP-24) and UP-24 corrected for the expected daily excretion of creatinine (UP-24/Exp-UCr) and urinary protein/creatinine ratio (UP/Cr) of less than 10 in the first voided morning specimens. Dotted lines represent confidence limits of 95%.

(図4).

### 考察

腎疾患患者の予後を推測する指標として、以前より年齢、血圧、腎機能、蛋白尿、腎組織学的所見などが知られているが、なかでも蛋白尿の定量的評価は病勢や予後、治療法の選択とその効果を判定するうえで臨床的に極めて重要と考えられている<sup>1,2)</sup>。例えば我が国の慢性腎炎の約半数を占めるIgA腎症では、蛋白尿の程度によって明らかに予後に差異がみられ<sup>1)</sup>、1日尿蛋白排泄量の測定はステロイド治療の適応を判断するうえでも欠かせないものとなっ

ている。

一般に蛋白尿の定量的評価には、24時間蓄尿による1日尿蛋白排泄量の測定が行われており、外来患者では、24時間の蓄尿の1/50を正確に比例採集するユリンメーターという器具も利用されている。しかし、自宅で24時間の蓄尿が正確に行える症例は限られており、24時間蓄尿から実際に測定した1日尿クレアチニン排泄量が、予測排泄量をかなり下回っていることも日常診療ではしばしば経験する。このため1日尿蛋白排泄量に代わる簡便な指標として、随時尿P/Crの有用性が1983年Shawら<sup>4)</sup>やGinsbergら<sup>5)</sup>によって報告され、その後同様の報告が散

見されているが<sup>6-9)</sup>、我が国でのまとまった報告は未だ数少ない。

一般にある物質の尿中への排泄を定量する場合、随時尿においては尿の濃縮や希釈などの影響を除外する目的で、尿中クレアチニン濃度でその物質の尿中濃度を補正する方法が行われている。これは、腎機能が正常であれば、クレアチンは腎尿細管でほとんど分泌や再吸収を受けず、ほぼ一定量排泄されているため、尿の濃縮や希釈の程度に応じてその濃度変動することに基づいている。しかし、一方で尿中クレアチニン排泄量には多少の日内変動があることや、腎機能障害時には尿細管から若干の分泌があることも知られている。また尿蛋白排泄量も体位や運動、食事、血圧などによりかなりの日内、日差変動を示すため、今回我々は、随時尿 P/Cr の有用性を再評価するとともに、採尿時間の差異や蛋白尿の程度による誤差などについても検討を加えた。

今回の検討では、4つに区分されたいずれの時間帯においても、随時尿 P/Cr と 1 日尿蛋白排泄量の間には高い相関が認められ、特に早朝第一尿において最も高い相関が得られた。これまでの報告でも多くのものが  $r=0.90$  以上の高い相関がみられるとしており<sup>4-9)</sup>、今回の我々の成績はこれらの報告と一致するものであった。採尿時間の検討では、報告者により多少の相違があり、Ginsberg ら<sup>3)</sup>は早朝第一尿と就寝前尿、Koopman ら<sup>12)</sup>は午前 6:00~9:00 の尿、Kristal ら<sup>13)</sup>や佐藤ら<sup>14)</sup>は正午~日中尿が最も信頼性が高いとしている。これらの差異は症例数や測定法の違いなどによるものと推測されるが、今回の我々の成績を勘案すれば早朝第一尿、もしくは午前中に採取した随時尿が望ましいと思われた。

回帰直線の勾配は早朝第一尿で最も高く、次いで午前尿、夜間尿、午後尿の順であったが、Ginsberg ら<sup>3)</sup>もほぼ同様の成績を報告しており、主に体位や運動などによる尿蛋白排泄の日内変動が勾配を左右するものと推測された。また、これまで勾配のばらつきまでに言及した報告は殆ど見当たらないが、今回の検討では早朝第一尿で最もばらつきが小さく、このことから随時尿 P/Cr の評価には、早朝第一尿の採取が最も望ましいと考えられた。

周知のようにクレアチニンの 1 日産生量、すなわち排泄量は筋肉量によって規定され、各個人でほぼ一定であるため、1 日尿蛋白排泄量を BSA や LBM、或いは Exp-UCr で補正した値についても検討を行った。その結果、これらで補正した 1 日尿蛋白排泄量と早朝第一尿 P/Cr の間にはより高い相関

がみられ、これらの成績は随時尿 P/Cr の有用性を補完するものと思われた。また蛋白尿の程度別の検討では、1 日尿蛋白排泄量が 3.5g 以上を呈していたネフローゼ症候群において、症例数が少なかったこともあるが、随時尿 P/Cr と 1 日尿蛋白排泄量の間には有意な相関がみられず、多量の蛋白尿を認める症例では随時尿 P/Cr を用いることに問題があると考えられた。しかし、一方で早朝第一尿 P/Cr が 10 以下の症例に限って検討してみても、依然として高い相関が得られ、95%信頼区間も狭い範囲に分布していたことから、随時尿 P/Cr は大多数の症例においては蛋白尿の定量的評価の簡便法として有用と思われた。

現在のところ腎疾患患者の予後推測や、治療法の決定、その効果判定などに 1 日尿蛋白排泄量の測定は不可欠であるが、最近、随時尿 P/Cr も 1 日尿蛋白排泄量と同様に、腎疾患患者の予後評価の有用な指標になりうるとの報告がなされた<sup>9)</sup>。また糖尿病性腎症の早期診断などに利用されている微量アルブミン尿の評価にも、随時尿 P/Cr が有用との報告もみられる<sup>15)</sup>。今回の検討においても早朝第一尿 P/Cr は 1 日尿蛋白排泄量と極めて高い相関がみられ、ネフローゼ症候群のような多量の蛋白尿を認めない限り、臨床的に十分応用可能であることから、今後は随時尿 P/Cr を用いて腎疾患患者の予後評価などがどの程度行えるのか、更に多くの症例を対象にした controlled study で検証されることを期待したい。

## 結語

原発性糸球体腎炎患者を対象に、蛋白尿の定量的評価の簡便法として随時尿 P/Cr の有用性を検討した。

- 1) 24時間蓄尿により測定した 1 日尿蛋白排泄量と随時尿 P/Cr の間には高い相関がみられ、採尿時間の検討では、とくに早朝第一尿で最も高い相関が得られた。
- 2) 回帰直線の勾配は早朝第一尿で最も大きく、また勾配のばらつきは早朝第一尿で最も小さかった。
- 3) 随時尿 P/Cr と 1 日尿蛋白排泄量の関係は、1 日尿蛋白排泄量を BSA や LBM、Exp-UCr で補正することにより、更に高い相関が得られた。
- 4) ネフローゼ症候群を呈していた症例では、随時尿 P/Cr と 1 日尿蛋白排泄量の間には有意な相関がみられなかった。
- 5) 早朝第一尿 P/Cr が 10 以下の症例においても、

随時尿 P/Cr と 1 日尿蛋白排泄量の間には有意な相関がみられ, 95%信頼区間も狭い範囲に分布していた。

以上より, ネフローゼ症候群のような多量の蛋白尿を認めない限り, 随時尿 P/Cr は蛋白尿の定量的評価に有用であり, 採尿時間では早朝第一尿が最も望ましいと思われた。

## 文献

- 1) Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS (1988) Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 33 : 716-721.
- 2) D'Amico G (1992) Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: Survey of the recent literature. *Am. J. Kidney Dis.* 20 : 315-323.
- 3) Kasiske BL, Keane WF (1996) Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. *The Kidney* (ed. by Brenner BM), WB Saunders Company, Philadelphia, p1137-1174.
- 4) Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD (1983) Protein creatinine index and albustix in assessment of proteinuria. *Brit. Med. J.* 287 : 929-932.
- 5) Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S (1983) Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N. Engl. J. Med.* 309 : 1543-1546.
- 6) Houser M (1984) Assessment of proteinuria using random urine samples. *J. Pediatr.* 104 : 845-848.
- 7) Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S (1987) Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch. Intern. Med.* 147 : 943-944.
- 8) Abitbal C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J (1990) Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J. Pediatr.* 116 : 243-247.
- 9) Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G (1998) Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *Brit. Med. J.* 316 : 504-509.
- 10) Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16 : 31-41.
- 11) Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T, Horii A, Tateno S (1996) Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy: A 10-year follow-up study. *Nephron* 72 : 237-242.
- 12) Koopman MG, Krediet RT, Koopman GCM, Strackee J, Arisz L (1989) Circadian rhythm of proteinuria: Consequences of the use of urinary protein:creatinine ratio. *Nephrol. Dial. Transplant.* 4 : 9-14.
- 13) Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A (1988) Estimation of quantitative proteinuria by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. *Am. J. Nephrol.* 8 : 198-203.
- 14) 佐藤昌志, 灰塚尚敏, 朝倉裕士, 住永雅司 (1996) 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. *日本腎臓学会誌* 38 : 8-12.
- 15) Jensen JS, Clausen P, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B (1997) Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol. Dial. Transplant.* 12 (Suppl 2) : 6-9.

---

受付日 2000年3月21日