

論文要旨

Estimation of 24-hour urine protein quantity by the morning-urine protein/creatinine ratio

早朝尿蛋白/クレアチニン比を用いた 24 時間尿蛋白量の推定

永 迫 博 信

【序論および目的】

腎疾患の臨床分野で 24 時間尿蛋白量 (Up) の把握は重要である。しかし、外来治療では正確な蓄尿ができていないかどうかを確認できないし、特に小児では蓄尿自体が難しく Up の正確な測定には難渋してきた。早朝尿蛋白/クレアチニン比 (早朝尿 P/Cr) と Up の相関を検討して早朝尿 P/Cr を用いた Up の回帰式が作成されてきたが、報告された回帰式は施設あるいは研究ごとに異なり、早朝尿 P/Cr を用いて正確に Up を推定できる普遍的回帰式はない。今回我々は、回帰式で無理に不正確な定量値を推測する方法ではなく、臨床的意義が高い Up 値に達しているかどうかを半定量的に推定する方法を作成し、その方法が他の施設でも有用であるかどうかを検討した。

【材料および方法】

対象は県立宮崎病院に入院した腎疾患患児 34 症例 (309 検体)。早朝尿と日中尿の P/Cr と Up 及び 24 時間尿蛋白量/体表面積 (Up/BSA) の相関を検討した。次に Up/BSA が 0.5 以上、1.0 以上となる早朝尿 P/Cr の Cut-off 値を ROC 分析にて求め、その予測値の妥当性を検討した。その後、鹿児島大学医学部附属病院、鹿児島市立病院で得られた検体で、その推定方法の普遍性を検討した。

【結 果】

早朝尿 P/Cr は Up よりも Up/BSA との相関が強かった。Up/BSA が 0.5 以上あるいは Up/BSA が 1.0 以上を予測するのに最も適した早朝尿 P/Cr はそれぞれ 1.0 以上と 2.0 以上であり、それらの有効度も高かった (有効度: Up/BSA 0.5 以上で 88.0%, Up/BSA 1.0 以上で 90.9%)。得られた結果を他の 2 施設の検体で評価したが、両施設でも感度と特異度のいずれも 80% 以上、有効度が 85% 以上であった。

【結論及び考察】

Up/BSA が 1.0 以上であることは糸球体蛋白の存在を示唆し、糸球体障害の指標として利用される。また、Up/BSA が 0.5 以上や 1.0 以上は腎生検適応の検討に利用されている。我々の検討結果では、早朝尿 P/Cr が 1.0 あるいは 2.0 以上であるときは、Up/BSA が 0.5 あるいは 1.0 以上であることが有効度 85% 以上で推測される。本法は早朝尿を用いて臨床的意義の高い Up 値推定できる簡便な方法であり、小児腎疾患患児の管理において極めて有用である。

論文審査の要旨

報告番号	医論第 1450 号	氏名	永迫 博信
審査委員	主査	中川 昌之	
	副査	嶽崎 俊郎	松藤 凡

Estimation of 24-hour urine protein quantity by the morning-urine protein/creatinine ratio

(早朝尿蛋白/クレアチニン比を用いた 24 時間尿蛋白量の推定)

腎疾患の臨床分野で 24 時間尿蛋白量 (U_p) の把握は重要である。しかし、外来治療では正確な蓄尿は難しく、 U_p の正確な測定には難渋する。小児、特に乳幼児では外来での随時尿の採尿でさえ困難なことがある。早朝尿蛋白/クレアチニン比 (早朝尿 P/Cr) と U_p の相関を検討して、早朝尿 P/Cr を用いた U_p の回帰式はこれまでも数々作成されてきたが、報告された回帰式は施設あるいは研究ごとに異なり、早朝尿 P/Cr を用いて正確に U_p を推定できる普遍的回帰式はない。本研究では、回帰式で無理に不正確な定量値を推測する方法ではなく、臨床的意義が高い U_p 値に達しているかどうかを半定量的に推定する方法を作成し、その方法が他の施設でも有用であるかどうかを検討している。

県立宮崎病院に入院した腎疾患患児 34 症例(309 検体)を対象とし、早朝尿と日中尿の P/Cr と U_p 及び 24 時間尿蛋白量/体表面積 (U_p/BSA) の相関を検討求めた。次に、糸球体障害の指標される $U_p/BSA \geq 1.0$ 、腎生検適応の検討指標である $U_p/BSA \geq 0.5$ または ≥ 1.0 を基準と設定し、ROC 分析を用いて U_p/BSA が ≥ 0.5 、 ≥ 1.0 となる早朝尿 P/Cr の Cut-off 値を求めている。さらに、その結果の普遍性を他の 2 施設の患者検体で検討した。本研究で得られた知見は以下の通りである。

- 1) 早朝尿 P/Cr は U_p よりも U_p/BSA との相関が強く、早朝尿の P/Cr が日中尿の P/Cr よりも U_p/BSA との相関が強い。
- 2) $U_p/BSA \geq 0.5$ あるいは ≥ 1.0 を予測するのに最も適した早朝尿 P/Cr は、それぞれ ≥ 1.0 と ≥ 2.0 である。
- 3) それらの有効度は $U_p/BSA \geq 0.5$ で 88.0%、 $U_p/BSA \geq 1.0$ で 90.9%である。
- 4) 他の 2 施設の検体でも感度 80%以上、特異度有効度が 85%以上である。

以上の結果から、早朝尿 P/Cr が ≥ 1.0 あるいは ≥ 2.0 であるときは、 U_p/BSA が ≥ 0.5 あるいは ≥ 1.0 であることが有効度 85%以上で推測される。

本研究は、早朝尿を用いて臨床的意義の高い U_p 値を推定できる簡便な方法であり、小児腎疾患患児の管理において極めて有用である。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 1450 号	氏名	永迫 博信
審査委員	主査	中川 昌之	
	副査	嶽崎 俊郎	松藤 凡

主査および副査の3名は、平成19年12月3日、学位請求者 永迫博信 君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 施設間で早朝尿/Cr 値のバラツキがある要因は具体的には何ですか？

(回答) 健常時には尿中への Cr への排泄は一定であります。腎機能に障害があるときには影響ができません。蛋白尿量が多い時にもバラツキがやすいです。また日内変動もありますので、今回は食事や運動の影響は少ない早朝尿に統一しました。

質問2) 尿蛋白/Cr を用いた方法での Up の評価の欠点は？

(回答) 今回、Up/BSA が5以上を除外したように、高度蛋白尿となるとバラツキが格段に大きくなることです。

質問3) 尿蛋白ではなく、尿中 Na の評価としてこのような方法は使えますか？

(回答) 尿中 Na/Cr はネフローゼ症候群の回復期の指標として利用していますし、同じ方法で評価することも可能かと思われれます。

質問4) 腎機能が正常と評価した基準は？

(回答) 血清 Cr 値とクレアチニンクリアランスの値をみて正常と評価しました。

質問5) Cr 値の測定の方法には、全国で違いはないのですか？

(回答) Cr 値の測定には、以前は Jaffe 法と酵素法があり、Jaffe 法と酵素法では若干違いがでてくるのですが、本研究ではすべて酵素法でした。現在はほとんどの施設が酵素法であると思われます。

質問6) Up/BSA の腎疾患評価における感度はどのくらいですか？

(回答) Up/BSA の感度については、あらためて調べていませんでした。

質問7) スクーリングとして利用するのであれば、感度と特異度のどちらを上げたほうがいいのですか？

(回答) 今回は、感度、特異度のいずれもが高いという精度を優先しました。

質問8) 開発した方法でスクーリングし、異常と判断されたらにどうするのですか？

(回答) 外来で経過をみて半年なり高値が続くようなときは腎生検の適応とします。

質問9) 入院して実際に蓄尿し、この評価通りの結果がでなかったらどうするのですか？

(回答) 蓄尿での検査結果で蛋白尿が予想より少なかった場合には、入院による運動量低下など採取条件の違いも考えられます。外来で半年間経過をみて、日常生活状態での蛋白尿を腎生検の適応ありと判断しているため、腎生検の予定を変更することはありません。

質問10) この基準で腎生検をして、その結果はどうですか。

(回答) これまでのところ、病的に問題がなかった人はほとんどいませんでした。

質問11) 日中尿と早朝尿との比較では、Up/Cr と Up/BSA との相関が良かったのは、早朝尿は夜間の筋肉活動がないからということですか。

(回答) そうだと思います。ただ、今回の論文には載せていませんが、早朝尿と午前 10 時から午後 4 時まで蓄尿した尿の Up/BSA との相関の比較を行ったのですが、日中の蓄尿の方が早朝尿より少し相関が強いという結果がありました。

質問 12) 日中尿は昼間の活動の影響がでてバイアスがかかると思うのですが、それでも早朝尿よりも相関が良かったのですか。

(回答) 日中尿の蓄尿よりも早朝尿のほうが Up/BSA との相関が強いことを予想して調べたのですが、日中尿も蓄尿すると早朝尿より少し相関が強いという結果でした。それは、1 日蓄尿量における日中尿の蓄尿量の割合の多さによるものかと考えます。

質問 13) 性差、年齢による差、同一症例で成長するに伴い相関に差がでてくることはありましたか？

(回答) 性差、年齢差については調べていません。同一患者さんは同じ入院中の検体採取であり、成長を追って検体採取して調べてはいません。

質問 14) 疾患よっての違いはないのですか？

(回答) IgA 腎症とそれ以外の疾患で調べてはみましたが、症例数が少なかったこともあるかもしれませんが特に相関の強さには差は生じませんでした。

質問 15) 各病院の蛋白尿量の程度が異なるのは、構成されている疾患の違いによるものですか？

(回答) 疾患の種類の違いというより、同一疾患であっても重症度の違いがあったためと思われます。

質問 16) このデータをどのように生かそうと考えていますか？

(回答) 慢性腎炎の治療で、薬物治療が必要であるかは臨床経過をみて判断しますが、薬物の内容については、腎生検で病理学的にも評価した後に決定するようにしています。その生検の適応を評価するときに尿蛋白/Cr のデータをすでに使っています。

質問 17) 実際にどのくらいの値で腎生検の適応ありとしていますか。

(回答) 具体的には尿 P/Cr の値の 1.0 以上が 3 か月から半年続くようだと、0.5 以上が半年から 1 年以上続く場合に腎生検の適応ありとしています。

質問 18) 経過をみている期間の成長による筋肉量の変化によるものは気にしなくてもいいものですか？

(回答) 半年や 1 年での成長による筋肉量の変化はそれほど影響を与えないと考えています。

質問 19) 同一患者のフォローとして利用できるものと考えていますか？

(回答) 現在、Up の評価として尿蛋白/Cr を利用している施設は、尿蛋白/Cr での Up の絶対的評価というよりも、尿蛋白/Cr の変動を病勢や治療効果の判定として利用していることが多く、個人の経時的評価の指標としては有効だと思います。

質問 20) この方法を使って早く疾患をみつけて治療して、良い効果が期待できますか？

(回答) 症例数の多い IgA 腎症では、早期診断し治療することにより慢性腎不全へのリスクを減らすことができるとされています。外来でしっかり評価し、しかるべき時期に腎生検を施行し、しかるべき治療を行うことにより、よりよい予後を期待できると思います。

質問 21) 糸球体疾患以外の腎疾患がみつかったことはありますか？糸球体疾患以外の評価にも使えますか？

(回答) Dent 病をみつけるきっかけとなったことはあります。また、低異形成腎のような希釈尿の評価は、テストテープでは軽く評価されますので、尿蛋白/Cr での評価が有効であると思います。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。