

研究

慢性腎臓病における尿蛋白定性及び 尿沈渣各種円柱の関連性

石澤毅士、河内悦子、山本達也、丸島敏男、柳和見、吉田博光、西見博之
足利赤十字病院 検査部

Relation of urinary protein qualitative analysis and urinary various casts in chronic kidney disease

要旨

透析導入患者は年々増加の一途を辿り、医療経済圧迫の問題を抱えている。透析導入を抑制するためにも透析予備軍とされる慢性腎臓病の早期診断・治療が重要となる。今回、我々は eGFR を用いて慢性腎臓病と尿蛋白定性、尿沈渣各種円柱（硝子円柱、上皮円柱、顆粒円柱、ろう様円柱）の関連性について検討した。eGFR が低下することで、尿蛋白定性(1+)以上の陽性率が上昇傾向を示し、各種円柱も陽性率の上昇傾向を示した。尿蛋白定性と尿沈渣各種円柱は eGFR との関連性があり、慢性腎臓病のスクリーニング検査として尿検査の意義が高いと考える。

Tsuyoshi Kokuzawa, et al: ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 42: 62-68, 2009 (2009.1.30 受理)

KEYWORDS

慢性腎臓病 (CKD)、尿蛋白定性、尿沈渣検査、円柱

はじめに

末期腎不全 (End Stage Renal Disease: ESRD) による透析導入患者数は毎年増加の一途を辿り、医療経済圧迫の問題を抱えている。透析患者数増加の背景には、ESRD の“予備軍”とされる患者が多く存在し、今後さらに透析患者が増加する傾向にあることから問題は深刻であり、予備軍の早期診断・治療が重要である。2002年に米国腎臓財団 (National Kidney Foundation: NKF) により慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) の概念が提唱され、CKD は ESRD の予備軍として注目されている。また CKD 患者は ESRD よりも心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) で死亡する確率が高いため、CVD の危険因子としても知られている。CKD の定義は、『①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、②GFR < 60 ml/min / 1.73 m²、①、②のいずれか、または両方が3ヶ月以上持続』とされており¹⁾、そしてCKD

診断には GFR と腎障害を把握することが重要とされ、日本腎臓学会はスクリーニングとして推算糸球体濾過値 (eGFR) と検尿を推奨している。尿検査は非侵襲性かつ簡便であり、特に ESRD の危険因子とされている蛋白尿の存在と尿沈渣中の円柱の確認は腎障害を反映するために意義が高いと考えられる。

今回、尿検査と CKD の関連性について調べるため、eGFR を用いて CKD と尿蛋白定性、尿沈渣各種円柱 (硝子円柱、上皮円柱、顆粒円柱、ろう様円柱) 及び硝子円柱の出現数の関連性について検討を行ったので報告する。

【対象及び検討方法】

A. 対象

当院外来受診患者において 18 歳以上で血清クレアチニン (Cr)、尿定性検査が同時に依頼された 46428 例 (年齢幅 18~97 歳、中央値 66 歳) を尿蛋白定性の対象とし、その中から尿沈渣検査も同時に依頼されていた 13088 例

表 1. 尿蛋白定性値及び尿沈渣各種円柱における I、II 群の検体数

尿蛋白定性	I 群($\geq 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)		II 群($< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	
	n=33976	%	n=12452	%
-	26149	77.0	5610	45.1
±	3346	9.8	1285	10.3
1+	2852	8.4	2155	17.3
2+	1249	3.7	2111	17.0
3+	349	1.0	1243	10.0
4+	31	0.1	48	0.4
各種円柱	n=8290	%	n=4798	%
硝子円柱	803	9.7	1767	36.8
上皮円柱	270	3.3	508	10.6
顆粒円柱	47	0.6	382	8.0
ろう様円柱	11	0.1	280	5.8

※円柱の陽性率は、尿沈渣全体を 100%としたときの陽性率

(年齢幅18~95歳、中央値66歳)を尿沈渣各種円柱の検討対象とした。また、硝子円柱の出現数との関連性については、各種円柱の対象13088例のうち、尿蛋白定性(-)かつ1人の技師が鏡検したもののみを抽出し、3593例(年齢幅18~94歳、中央値65歳)を対象とした。

B. GFR 推算式

eGFR は日本腎臓学会プロジェクトが作成した日本人用 GFR 推算式 $e\text{GFR}(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194\text{Cr}^{-1.094}\text{Age}^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$)を用いて算出した。

C. 測定機器及び試薬

Cr の測定機器は JCA-BM2250(日本電子)、測定試薬はLタイプワコーCRE・M(和光純薬)を用い、尿蛋白定性の測定機器は US-3100R(栄研化学)、試験紙はウロペーパー α III(栄研化学)を用いた。

D. 検討方法及び対象

1) eGFR が $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上(I群)と $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満(II群)と区分し、各検体数・年齢中央値、尿蛋白定性値の陽性率及び円柱の有無に関係なく尿沈渣検査が依頼された全体を 100%としたときの各種円柱の陽性率を求めた(円柱陽性率の計算は以下

同様)。

陽性率の統計学的検定は、 χ^2 検定を用いた。

2) 尿蛋白定性値、各種円柱の CKD 重症度分類別 (eGFR ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) ≥ 90 : Stage1、 $89\sim 60$: Stage2、 $59\sim 30$: Stage3、 $29\sim 15$: Stage4、 $15 >$: Stage5)の陽性率を求め比較した。

3) CKD 重症度分類別と尿蛋白定性値から区分した硝子円柱、上皮円柱の陽性率を比較した。

4) 尿蛋白定性(-)における硝子円柱の出現数と CKD との関連性の有無については、技師間差を排除すべく1人の技師が鏡検した硝子円柱の出現数を定性法で区分し、eGFRの中央値を用いて比較した。硝子円柱の定性法は、(1+)を $1\sim 99$ 個/WF、(2+)を $1\sim 9$ /LPF、(3+)を $10\leq$ /LPFとした。統計学的検定は、Mann-Whitney U testを用いた。

E. その他

尿沈渣検査は尿沈渣検査法GP1-P3²⁾に準じて作製し、円柱は全視野1個以上を円柱陽性とした。

【結果】

1) 尿蛋白定性及び各種円柱の I 群と II 群の検体数・平均年齢、陽性率

尿蛋白定性及び各種円柱の I 群と II 群の検体数・平均年齢、陽性率を示す(表 1)。尿蛋白定性の検体数は I、II でそれぞれ 33976 例(73.2%)、12452 例(26.8%)であり、年齢中央値は 63 歳、72 歳であった。各種円柱の検体数は同じく I、II でそれぞれ 8290 例(63.3%)、4798 例(36.7%)であり、年齢中央値は 61 歳、72 歳であった(図 1)。

尿蛋白定性値の I、II 群の陽性率(%)は、(-)でそれぞれ 77.0、45.1、(±)で 9.8、10.3、(1+)で 8.4、17.3、(2+)で 3.7、17.0、(3+)で 1.0、10.0、(4+)で 0.1、0.4 であり、(1+)以上では、II 群の方が高い陽性率を示した(図 2)。

各種円柱の I、II 群の陽性率(%)は、硝子円柱でそれぞれ 9.7、36.8、上皮円柱で 3.3、10.6、顆粒円柱で 0.6、8.0、ろう様円柱で 0.1、5.8 であり、II 群が高い陽性率を示した(図 3)。

2) 尿蛋白定性及び各種円柱の CKD 重症度分類別陽性率

尿蛋白定性値と各種円柱を CKD 重症度分類に区分した検体数と陽性率を示す(表 2)。尿蛋白定性は(1+)以上で Stage の上昇により、陽性率の上昇傾向を示した(図 4)。各種円柱は各円柱で Stage の上昇により、陽性率の上昇傾向を示した(図 5)。

3) CKD 重症度分類別と尿蛋白定性値から区分した硝子円柱、上皮円柱の陽性率

CKD 重症度分類別と尿蛋白定性値から区分した硝子円柱と上皮円柱の検体数と陽性率を示す(表 3)。硝子円柱は、尿蛋白定性値、Stage の上昇に伴い、陽性率の上昇傾向を示した(図 6)。上皮円柱は、尿蛋白定性値の上昇に伴い陽性率の上昇傾向を示したが、Stage の上昇における陽性率の上昇傾向は示さなかった(図 7)。

4) 尿蛋白定性(-)における硝子円柱出現数と eGFR 値との関係

尿蛋白定性(-)における硝子円柱定性別の eGFR の中央値(ml/min/1.73 m²)を示す(図 8)。硝子円柱(-)：74、(1+)：60、(2+)：49、(3+)：44 であり、硝子円柱の出現数が増

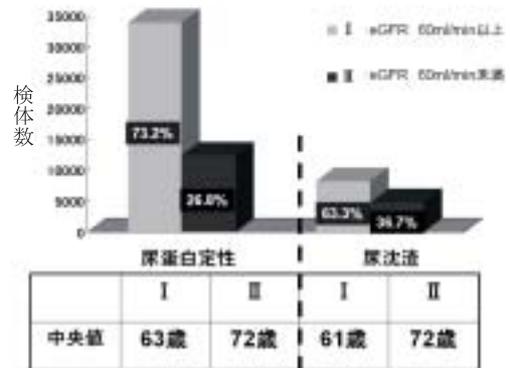


図 1. 尿蛋白定性と尿沈渣の検体数と平均年齢

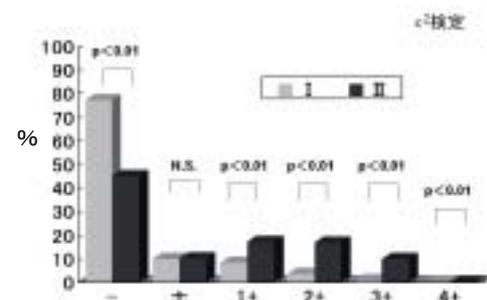


図 2. 尿蛋白定性値における I、II 群の陽性率

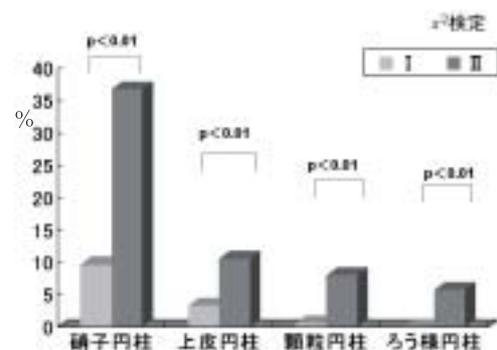


図 3. 尿沈渣各種円柱における I、II 群の陽性率

加することで、eGFR 値の低下傾向を示した。

表 2. 尿蛋白定性及び尿沈渣各種円柱の重症度分類別に区分した検体数

定性・沈渣	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4	Stage5
n	9343	24633	9630	1764	1058
-	7238(77.5)	18911(76.8)	5271(54.7)	292(16.6)	47(4.4)
±	951(10.2)	2395(9.7)	1092(11.3)	151(8.6)	42(4.0)
1+	767(8.2)	2085(8.5)	1486(15.4)	419(23.8)	250(23.6)
2+	321(3.4)	928(3.8)	1181(12.3)	528(29.9)	402(38.0)
3+	53(0.6)	296(1.2)	570(5.9)	364(20.6)	309(29.2)
4+	13(0.1)	18(0.1)	30(0.3)	10(0.6)	8(0.8)
n	1970	6320	3206	837	755
硝子	136(6.9)	667(10.6)	947(29.5)	446(53.3)	374(49.5)
上皮	77(3.9)	193(3.1)	269(8.4)	130(15.5)	109(14.4)
顆粒	9(0.5)	38(0.6)	104(3.2)	105(12.5)	173(22.9)
ろう様	2(0.1)	9(0.1)	64(2.0)	77(9.2)	139(18.4)

※ () 内は陽性率

※円柱の陽性率は、尿沈渣全体を 100%としたときの陽性率

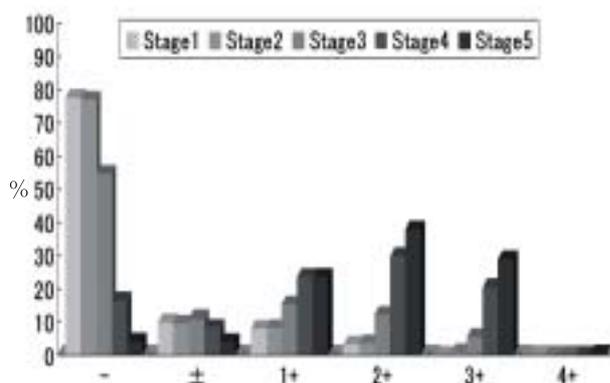


図 4. 尿蛋白定性値における CKD 重症度分類別陽性率

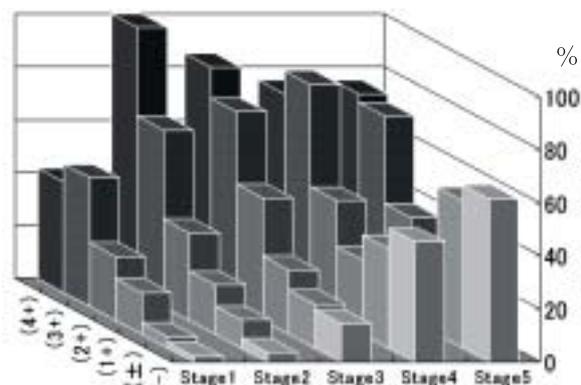


図 6. CKD 重症度分類別と尿蛋白定性値で区分した硝子円柱の陽性率

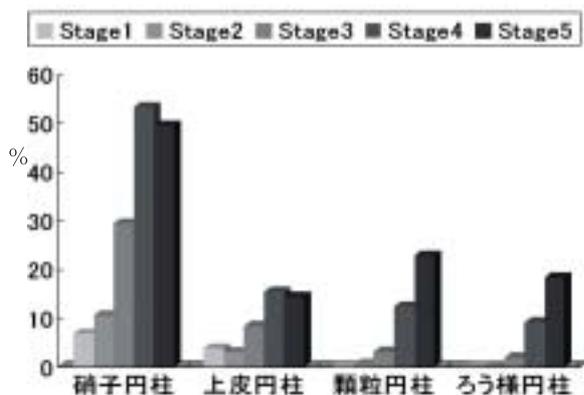


図 5. 尿沈渣各種円柱におけるCKD重症度分類別陽性率

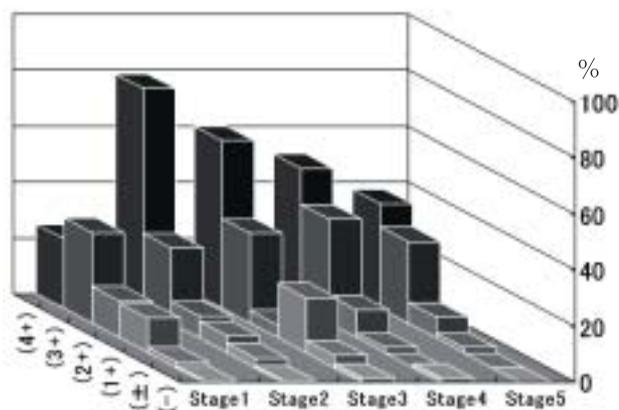


図 7. CKD 重症度分類別と尿蛋白定性値で区分した上皮円柱の陽性率

表3. CKD重症度分類別と尿蛋白定性値から区分した尿沈渣全体、硝子円柱、
上皮円柱の検体数 ※ ()内は陽性率

尿沈渣全体の検体数					
	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4	Stage5
n	1970	6320	3206	837	755
-	1289	4219	1373	66	13
±	255	749	352	48	9
1+	203	625	421	104	105
2+	174	531	711	385	353
3+	37	182	329	226	267
4+	12	14	20	8	8
硝子円柱					
蛋白定性	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4	Stage5
-	28(2.2)	161(3.8)	199(14.5)	30(45.5)	8(61.5)
±	11(4.3)	80(10.7)	59(16.8)	18(37.5)	5(55.6)
1+	32(15.8)	116(18.6)	102(24.2)	29(27.9)	26(24.8)
2+	42(24.1)	175(33.0)	329(46.3)	174(45.2)	137(38.8)
3+	18(48.6)	121(66.5)	241(73.3)	189(83.6)	192(71.9)
4+	5(41.7)	14(100)	17(85.0)	6(75.0)	6(75.0)
上皮円柱					
蛋白定性	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4	Stage5
-	9(0.7)	27(0.6)	21(1.5)	1(1.5)	0(0)
±	5(2.0)	26(3.5)	15(4.3)	0(0)	0(0)
1+	25(12.3)	38(6.1)	82(19.5)	2(1.9)	2(1.9)
2+	23(13.2)	42(7.9)	33(4.6)	39(10.1)	26(7.4)
3+	12(32.4)	49(26.9)	106(32.2)	84(37.2)	78(29.2)
4+	3(25.0)	11(78.6)	12(60.0)	4(50.0)	3(37.5)

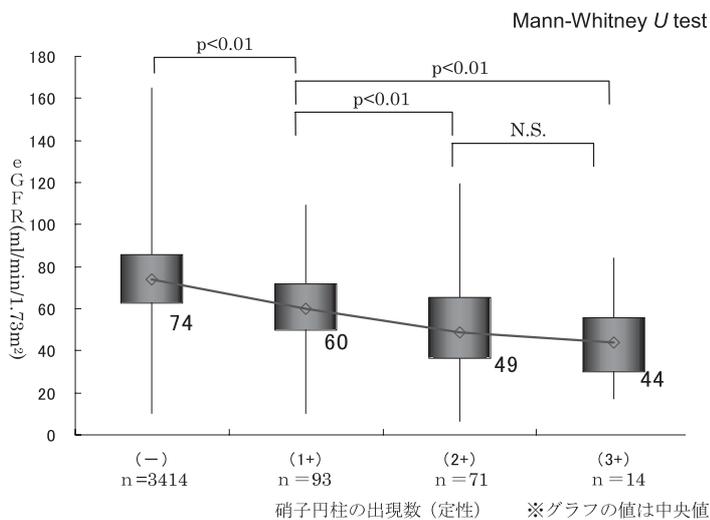


図8. 尿蛋白定性(-)における硝子円柱出現数とeGFRの関係

【考察】

CKD の定義でスクリーニングの基準とされている eGFR60ml/min/1.73m² について I 群と II 群について区分したとき、尿蛋白定性で I 群と II 群の割合はそれぞれ 73.2%、26.8%、各種円柱では 63.3%、36.7%であった。日本腎臓学会によると 20 歳以上の一般住民において GFR が 60ml/min/1.73 m² 未満の人口は、約 1926 万人と報告されており、全人口の 18.7%を占めると報告³⁾されている。本検討は、この結果より 60ml/min/1.73m² 未満を占める割合が高かったが、外来患者を対象としており、有病率が高かったと考えられる。また、II 群の方が年齢の中央値が高かったが、加齢による GFR の低下が考えられた。尿蛋白定性値と各種円柱の I、II 群の陽性率について、尿蛋白定性は(1+)以上で II 群の方が有意に高い陽性率を示し(p<0.01)、各種円柱においても、硝子・上皮・顆粒・ろう様円柱の各円柱において、II 群の方が有意に高い陽性率を示した (p<0.01)。

尿蛋白定性と尿沈渣各種円柱について eGFR 値により CKD 重症度分類に区分し、陽性率を比較した。尿蛋白(-)、(±)では、Stage の上昇に伴い減少傾向～変動が少ない結果を得られたが、これは、Stage の上昇に伴い、尿蛋白(-)が(±)以上へと移行したことが考えられた。尿蛋白(1+)以上の定性値は、Stage の上昇により、陽性率の上昇傾向を認め、GFR の低下と尿蛋白の陽性率・蛋白濃度の増加の関係が認められた。各種円柱については、各円柱で Stage の上昇に伴い、陽性率の上昇傾向を示し、各円柱の出現と eGFR の低下との関連性が確認できた。顆粒円柱は、1～9 個/WF で Cr 2.0mg/dl 以上を示すとされる報告⁴⁾があり、高度な腎障害を意味する。ろう様円柱の出現も同様であり、顆粒円柱よりさらに尿細管腔の閉塞、停滞が長期化したものがろう様円柱であり、重篤な腎障害で認められることは周知のとおりである。

各種円柱が GFR のみの影響で陽性率が上昇しているかを確認するため、高度な腎障害時に出現頻度の高い顆粒円柱とろう様円柱を除いた、健常者でも認められる硝子円柱と腎・尿細管障害において出現する上皮円柱について、eGFR による CKD 重症度分類と尿蛋白定性値により区分し、硝子円柱と上皮円柱の

陽性率を比較した。硝子円柱は、尿蛋白定性値の上昇・Stage の上昇の両方で陽性率の上昇傾向を示した。また尿蛋白定性(-)・(±)においても、stage の上昇に伴い陽性率の上昇傾向を示したことから硝子円柱は、尿蛋白濃度が低濃度でも GFR の低下によって陽性率が上昇することが示唆された。上皮円柱は、各 Stage で尿蛋白定性値の上昇により、陽性率の上昇傾向を示していたが、硝子円柱のように尿蛋白定性(-)、(±)において eGFR の低下による陽性率の上昇は認められず、上皮円柱は尿蛋白濃度に依存していると推測した。尿蛋白定性値の上昇と上皮円柱の陽性率の関係について考察すると、上皮円柱は硝子円柱に尿細管上皮細胞が 3 個以上封入された円柱であり、また尿蛋白の増加は糸球体から漏出した血漿蛋白が尿細管で再吸収しきれずに通過した状態を意味する。この血漿蛋白が尿細管障害を惹起するという報告⁵⁾があり、この血漿蛋白により尿細管障害を惹起し、尿細管上皮細胞が剥離、円柱内に封入されることで上皮円柱の形成が亢進したと考えた。

硝子円柱は、尿蛋白量が低濃度においても eGFR の低下によって陽性率が上昇傾向を示したため、硝子円柱の出現数(定性法)と eGFR 値との関連性の有無を確認するため、尿蛋白定性(-)群における硝子円柱の各定性の中央値(ml/min/1.73m²)を比較した。尿蛋白定性(-)で硝子円柱(-):74、(1+):60、(2+):49、(3+):44 を示し、硝子円柱の出現数の上昇により eGFR の減少傾向を示した。硝子円柱の生成は、原尿流圧の減少、尿浸透圧の上昇、アルブミン濃度の上昇、pH の低下により、遠位尿細管～集合管で Tamm-Horsfall ムコ蛋白と少量の血漿アルブミンがゲル状に凝固沈殿したものが硝子円柱と言われている。GFR 低下が尿細管腔での停滞を生じたことで硝子円柱の生成が亢進し、硝子円柱の出現数に影響を及ぼしたと考えた。また、下仮屋らも硝子円柱の出現数に注目しており、Stage4、Stage5 で硝子円柱(2+)以上出現した症例が 50%程度認められたとの報告⁶⁾がある。本検討も硝子円柱(2+)を示した場合は、中央値が 49ml/min/1.73m² であり、eGFR の低下した状態を疑える指標となり、下仮屋らの報告と同様な結果を得た。

【結語】

CKDにおける尿蛋白定性・尿沈渣各種円柱は、eGFRの低下に伴い、尿蛋白定性値・陽性率の上昇及び各種円柱の陽性率の上昇が認められた。硝子円柱と上皮円柱を尿蛋白定性値とCKD重症度分類にて区分し、陽性率を比較したところ硝子円柱は、尿蛋白陰性においてもStageの上昇により、陽性率の上昇傾向を示した。尿蛋白定性(-)群において硝子円柱の出現数とeGFRの中央値を比較した結果、eGFRが低下することで硝子円柱の出現数が増加することが示唆された。尿蛋白定性と硝子円柱を組み合わせることで、尿蛋白定性(-)群においても硝子円柱の出現数によりeGFR低下のスクリーニングが可能であり、意義が高いと考える。尿蛋白定性と尿沈渣各種円柱は慢性腎臓病との関連性があり、意義が高いと考えた。

文献

- 1) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド、東京医学社、東京、2007
- 2) 社団法人日本臨床衛生検査技師会編：尿沈渣検査法2000、日本臨床衛生検査技師会、東京、2000
- 3) Imai E, et al. : Clin Exp Nephrol、11(2) : 156-163、2007
- 4) 米山正芳、ほか：尿沈渣中の円柱と血清クレアチニンの関係、医学検査、50(3) : 159-165、2001
- 5) 松尾清一：蛋白尿による尿細管間質病変：医学のあゆみ、212(7) : 671-674、2005
- 6) 下仮屋雄二ほか：慢性腎臓病(CKD)における尿沈渣の有用性について：医学検査、57(12) : 1387-1391