

〈特集：尿蛋白・アルブミンの解析とその進歩〉

尿蛋白・アルブミン測定 of 臨床的有用性

坂爪 実

Clinical utility of measurement of urinary protein/albumin

Minoru Sakatsume

Summary Urinary protein is caused by pre-renal, renal and post-renal factors. The 'renal' urinary protein is elicited various renal diseases, and is classified into glomerular or tubular protein. It is very important to understand the characteristics of urinary proteins, i.e., whether urinary proteins consist chiefly of glomerular or tubular urinary proteins, because such data provide the information indicating which parts of the kidney are mainly damaged by renal disease. The daily excretion amounts of urinary protein are strongly related to the disease activity and prognosis of kidney diseases.

Key words: Proteinuria, Glomerular, Urinary protein, Tubular urinary protein, Glomerunephritis, Diabetic nephropathy

I. 序文

尿蛋白はその成因から腎前性、腎性、腎後性に分類される。腎性尿蛋白は腎疾患が原因となるもので、さらに糸球体性尿蛋白、尿細管性尿蛋白に分類される。腎前性尿蛋白は腎以前、つまり血漿中にBence-Jones蛋白（免疫グロブリン軽鎖）などが増加、尿細管の再吸収能を超えると尿中に出現する。腎後性尿蛋白は尿路感染症などで炎症に伴う蛋白が尿に混じたものである。健常人でも40～100 mg/日の尿蛋白が認められることがあり、起立性蛋白尿や、激しい運動後、

ストレスなど生理的に尿蛋白が増加する場合で、試験紙法でも陽性（30 mg/dl以上で陽性）となることがある。1 g/日を超える蛋白尿はほとんどの場合糸球体性蛋白尿でアルブミンが主成分であるが、時に、腎前性のBence-Jones蛋白のことがある。

1) 尿蛋白分画：糸球体性と尿細管性蛋白尿

腎疾患が原因となる腎性尿蛋白のうち、糸球体障害に起因して尿中に出現する血漿蛋白（主にアルブミン）を糸球体性蛋白尿、尿細管障害のために再吸収されない小分子量蛋白（主にb2-

新潟大学医歯学総合研究科腎膠原病内科(第二内科)
〒951-8510 新潟市中央区旭町通り1-757
医) ナーシングメディカルクリニック さかつめ内科
〒951-8153 新潟市中央区文京町27-30

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata
University
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata 951-8510,
Japan

ミクログロブリン、レチノール結合蛋白)を尿細管性蛋白尿という。一般に、糸球体基底膜障害の初期あるいはcharge barrierのみの障害(微小変化型ネフローゼ症候群など)では、アルブミン尿が主体の蛋白尿をみる。最近、糸球体上皮細胞(ポドサイト)の分子レベルの機能が解明されつつあり、それら機能分子の異常によってもアルブミン主体の糸球体性蛋白尿が生じる。また、基底膜のsize barrierが障害されると、高分子量蛋白(IgGなどのγ-グロブリン)が尿に増加し、さらに基底膜が断裂するような障害では赤血球(血尿)が出現する。このような糸球体障害の範囲が限定的であると、蛋白は尿管でそのほとんどが再吸収され、尿蛋白は陰性となり血尿のみを認める。アルブミンを主

体とする選択的蛋白尿が生じるcharge barrier(あるいはポドサイトの機能分子)の障害か、あるいは分子量の大きい非選択的蛋白尿を生ずるsize barrierの障害かの鑑別の方法としてSelectivity indexがある。選択的尿蛋白としてトランスフェリン(アルブミンと同様の挙動を示す)、非選択的蛋白尿としてIgGの、クリアランスの比(C_{IgG}/C_{Tr})がSelectivity indexである。この値が0.2以上の場合には選択性の低い(Selectivity index値が高い)蛋白尿、0.1以下の場合には選択性の高い蛋白尿とする。ネフローゼ症候群で尿蛋白の選択性が高い(Selectivity index値が低い)場合は、微小変化型ネフローゼ症候群が考えられ、ステロイド治療に対する反応性が良好であると判断される。

表1 尿蛋白の分類と病的意義

I. 腎前性	
Bence-Jones 蛋白:	多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、原発性アミロイドーシス、良性単クローン性免疫グロブリン血症、リンパ性白血病など
ヘモグロビン:	溶血性貧血
ミオグロビン:	横紋筋融解症
II. 腎性	
A) 糸球体性	アルブミンが主体、トランスフェリン、γ-グロブリン: 糸球体疾患
B) 尿管性	α1-ミクログロブリン、β2-ミクログロブリン、レチノール結合蛋白(RBP)、リンチーム: 尿管細管・間質障害(再吸収障害)
NAG (n-アセチルグルコサミニダーゼ):	尿管細胞障害(近位尿管細胞逸脱酵素)
III. 腎後性	
ホスファターゼなどの逸脱酵素、分泌型IgA:	尿路系の結石、腫瘍、炎症

A: 蛋白尿の構成パターン

B: M蛋白を認める例

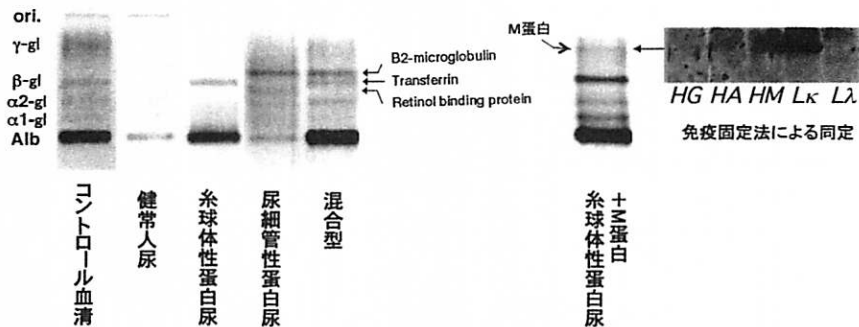


図1 セルロースアセテート膜尿蛋白電気泳動

構造的な糸球体障害が進む (size barrierの障害が進む) と尿蛋白の γ -グロブリン/アルブミン比は上昇する。糸球体障害がさらに進むと二次的に尿管管障害も加わり、尿管管性蛋白も尿中に増加する (混合型蛋白尿)。薬物、高カルシウム血症、間質性腎炎などで尿管管が選択的に障害された場合には、尿管管性蛋白が優位に尿中に出現する。このような尿蛋白成分は、セルロースアセテート膜尿蛋白電気泳動で知ることができる。これまでの蛋白検出システムに替って、高感度のシステムが開発されており^{21,23)} (芝紀代子教授の執筆頁を参照)、ベッドサイドでの腎疾患病態の把握に役立つ。また個別に尿蛋白マーカーを測定するのに比べ (表1)、相対的障害度を一目のうちに把握することができる (図1A)。糸球体性蛋白尿ではアルブミン、トランスフェリンが、尿管管性蛋白尿では β_2 -ミクログロブリン、レチノール結合蛋白 (RBP) が優位に検出される。また、糸球体障害と尿管管障害の両方が存在すると、種々の程度にこれらの尿蛋白が混合する (混合型蛋白尿)。さらに、多発性骨髄腫などで血漿中にBence-Jones蛋白 (免疫グロブリン軽鎖) が増加し尿管管での再吸収能を超えた場合、腎前性尿蛋白がM蛋白としてシャープなバンドが出現する (図1B)。M蛋白バンドが認められた場合、免疫電気泳動、あるいは免疫固定法でM蛋白の同定を行う。臨床の現場では、これらの情報は尿蛋白がどのような原因によるのかを知るために非常に有用である⁹⁾。

II. 尿蛋白と腎疾患の重症度

1) ネフローゼ症候群

1日尿蛋白量が3.5 gを超えると血清蛋白の合成が追いつかず、血清蛋白が減少し、血清総蛋白が6.0 g/dl (あるいは血清アルブミンが3.0g/dl) 以下に低下すると浮腫が表れる。このような病態をネフローゼ症候群と呼ぶ。ネフローゼ症候群の原因腎疾患は多様であるが (小児では微小変化型ネフローゼ症候群、成人では膜性腎症や糖尿病性腎症によることが多い)⁹⁾、尿蛋白量が多いほど重症で、血清総蛋白は低下し浮腫も強い。通常、全身性の浮腫と胸水や腹水が現れると、水分貯留のため体重が約10 kg増加してい

る。ネフローゼレベルの尿蛋白はアルブミンが主成分である (糸球体性蛋白尿)。

2) 糸球体腎炎

糸球体腎炎のうち日本人に最も多く認められるIgA腎症では、1日尿蛋白量が0.5 g/日を超えると腎予後が悪化し、2 g/日以上では10年以内にはほぼ全例透析療法を必要とする末期腎不全へと進行していることが予後調査で明らかになっている (新潟大学第二内科: 図2)。この場合の尿蛋白も蛋白主成分はアルブミンである (糸球体性蛋白尿)。腎生検像を比較すると、尿蛋白0.4 g/日前後では糸球体メサンギウムの増殖所見は軽度で、糸球体とポウマン囊との癒着が認められる糸球体も全体の約30%以下である (図3B)。しかし尿蛋白2.5 g/日の腎生検所見は糸球体の増殖性変化も著明であり半月体形成などの激しい炎症所見が認められる (図3C)。このように同一糸球体疾患であれば尿蛋白量の多いほど組織学的な腎病変は強く、予後も悪い。

尿蛋白の排泄量は日内変動があることが知られているので、尿蛋白の評価は蓄尿検査による一日尿蛋白量で行うのが基本である。しかし外来診療では一日蓄尿は必ずしも容易でなく、随時尿の尿蛋白量を尿クレアチニン値で補正して (Up/Ucr; 単位g/g·Cr) おおよその目安としてい

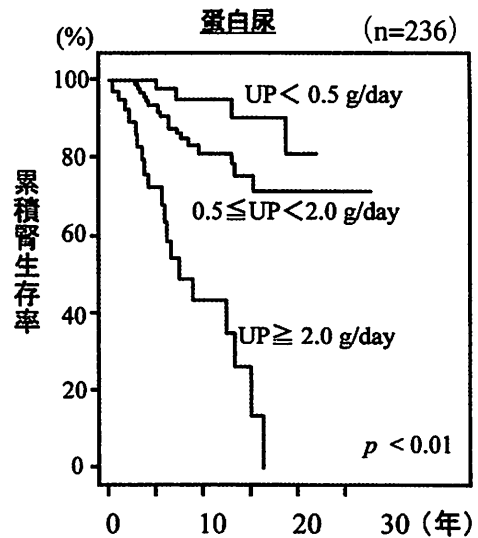
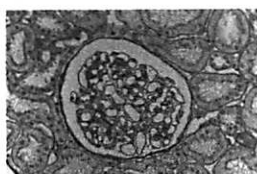
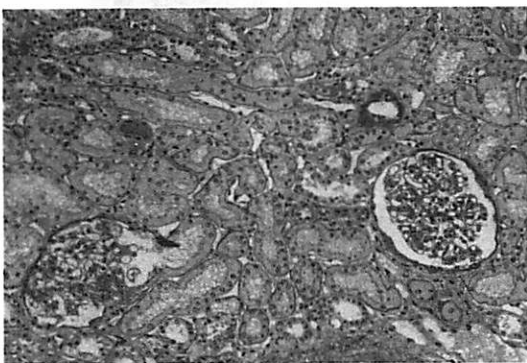


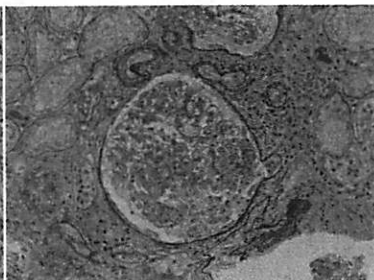
図2 IgA腎症 - 蛋白尿と予後 - (新潟大学第二内科)



A 正常糸球体
(血尿が認められ腎生検が実施された 光学顕微鏡所見は正常)



B IgA腎症 尿蛋白量0.4g/日
(糸球体には軽度の増殖性変化と一部の糸球体に癒着を認める)



C IgA腎症 尿蛋白量2.5g/日
(糸球体は腫大し増殖性変化と半月体形成を伴っている 糸球体周囲には炎症細胞の浸潤を認める)

図3 IgA腎症--尿蛋白と腎生検組織像-

診断	24時間蓄尿 (mg/24h)	時間尿 (μ g/分)	随時尿 (μ g/mg·Cr)
正常	<30	<20	<30
微量アルブミン尿	30~299	20~199	30~299
顕性蛋白尿	\geq 300	\geq 200	\geq 300

図4 アルブミン尿の判定基準 (ADA:米国糖尿病学会) (文献5)より引用)

る。尿クレアチニンの排泄量は1日ほぼ1gであることから、随時尿のUp/Ucr (g/g·Cr) 値はほぼ一日尿蛋白量と一致する^{6),7)}。ただし尿クレアチニン排泄量は個人差あり、薬剤の影響を受けることが知られているので評価には注意が必要である。

3) 糖尿病性腎症

糖尿病性腎症では糸球体性蛋白尿としてアルブミンを定量し、尿中アルブミン排泄量が30-299 mg/日では第2期 (早期糖尿病性腎症) と診断される (図4)。300 mg/日以上は第3期 (顕性腎症期) で、糖尿病性腎症の尿蛋白組成はほぼアルブミンであるから尿蛋白量が0.3 g/日以上

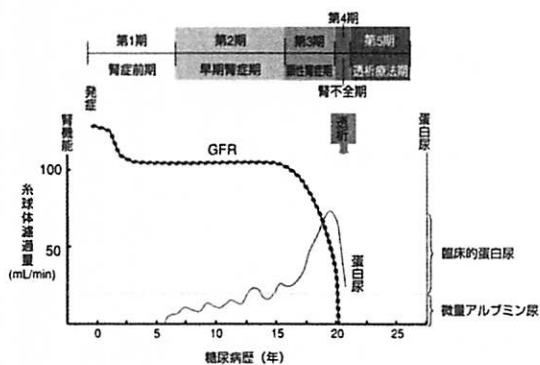
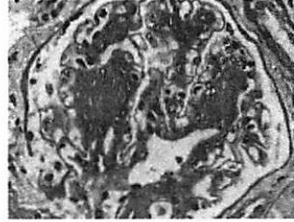


図5 糖尿病性腎症の臨床経過

正常糸球体



第2期(早期腎症期)の糸球体病変



微量アルブミン尿の早期腎症期であっても糸球体病変は進行していることが多い。

図6 糖尿病性腎症の腎病変

ということになり、試験紙法でも陽性となる。顕性腎症期では腎病変の進行とともに尿蛋白は増加し(図5)、ネフローゼ症候群となることが多い。この段階になると急激に腎機能が低下し数年以内に透析療法への導入が必要となる(図5)。ほかに時間尿での尿アルブミン量(mg/分)や尿クレアチニン補正をした随時尿での尿アルブミン量(mg/mg·Cr)を診断に用いることができる(図4)。微量アルブミン尿が認められる早期腎症期であっても図5のように糸球体構造はかなり破壊が進んでいる。糖尿病初期からの厳格な血糖(血中グルコース濃度)のコントロールが必要とされている⁹⁾。

Ⅲ. まとめ

以上、尿蛋白の臨床的有用性を解説した。尿蛋白・尿アルブミン測定は糖尿病(糖尿病性腎症)を含む腎疾患診療の基本である。

参考文献

1) 下条文武 他: ネフローゼ症候群: 診断と治療の進歩. 日本内科学会雑誌, 第98巻, 第5号, 2009.

2) Matsuda K, Hiratsuka N, Koyama T et al.: Sensitive method for detection and semiquantification of Bence Jones protein by cellulose acetate membrane electrophoresis using colloidal silver stain-ing. Clin Chem, 47: 763-6, 2001.

3) Machii R, Sakatsume M, Kubota R et al.: Examination of the molecular diversity of alpha(1) antitrypsin in urine: Deficit of an alpha(1) globulin fraction on cellulose acetate membrane electro-phoresis. J Clin Lab Anal, 19: 16-21, 2005.

4) Sakatsume M, Kubota R, Ogawa A, et al.: The rapid and sensitive electrophoresis of urinary protein clearly reveals the pathophysiological feature of renal diseases. Nephrology, 12(2): 191-6, 2007.

5) 坂爪 実, 下条文武: ネフローゼ症候群のすべて臨床編—成人 腎と透析, 59: 124-127, 2005.

6) Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med, 309: 1543-46, 1983.

7) 湯浅繁一, 高橋則尋, 内田光一 他: 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. 香川県立医療短期大学紀要, 第1巻, 19-24, 1999.

8) American Diabetes Association: Nephropathy in Diabetes. Diabetic Care, 27: S79-83, 2004.