

一般口演 | 医療データ解析

一般口演5

医療データ解析

2021年11月19日(金) 14:10 ~ 16:10 G会場 (2号館3階232+233)

[2-G-2-01] 尿蛋白排泄量の推測値の誤差についてのリアルワールドデータを用いた要因分析

*安井 繁宏¹、堀野 太郎²、畠山 豊¹、檜山 麻里子¹、兵頭 勇己¹、寺田 典生²、奥原 義保¹（1. 高知大学医学部附属医学情報センター, 2. 高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科）

*Shigehiro Yasui¹, Taro Horino², Yutaka Hatakeyama¹, Mariko Hiyama¹, Yuki Hyodo¹, Yoshio Terada², Yoshiyasu Okuhara¹（1. 高知大学医学部附属医学情報センター, 2. 高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科）

キーワード：Real world data, Kidney, Urinalysis, Urine protein

【背景】尿中の蛋白質の排泄量を24時間の蓄尿によって正確に測定することは、腎機能の評価をおこなう上で重要な指標である。しかし、24時間の蓄尿は患者への負担が大きいため、代替的な指標として随時尿によるクレアチニン補正を行った推測値が用いられている。【目的】従来のクレアチニン補正では、成人1日のクレアチニン排泄量は性別や年齢によらず一定であると仮定されている。本研究では、この仮説を検討するために、クレアチニン排泄量の性別や年齢別による変動を定量的に評価してその要因分析をおこなう。【方法】高知大学医学部附属病院の病院情報システムに保存されている2005年から2016年の間の20歳以上の成人の患者(n=51677)について、随時尿検査における尿中蛋白定量と尿中蛋白クレアチニン補正值より、クレアチニン濃度(クレアチニン排泄量)を算出して性別あるいは年齢別による変動を調べた。また、尿中蛋白クレアチニン補正值と実測値のずれとして入院患者の24時間蓄尿による尿蛋白一日量と比較した。【結果】男女によってクレアチニン濃度に差が存在すること、また、年齢が上がるにつれて成人のクレアチニン濃度は低下する傾向にあることがわかった。年齢が上がるとともに尿中蛋白クレアチニン補正值と尿蛋白一日量の差が増大することがわかった。【考察】クレアチニンは筋肉の運動のエネルギー源であるクレアチンリン酸の代謝産物であるためクレアチニン濃度は筋肉量を反映していると考えられる。このために、性別において筋肉量の違いのためにクレアチニン濃度が異なり、また、年齢の上昇において筋肉量の減少のためにクレアチニン濃度が減少すると考えられる。従来の随時尿検査のクレアチニン補正において、性別および年齢によるクレアチニン濃度の変化を取り入れる必要があることが示唆される。

尿蛋白排泄量の推測値の誤差についてのリアルワールドデータを用いた要因分析

安井繁宏^{*1}、堀野太郎^{*2}、畠山豊^{*1}、兵頭勇己^{*1}、檜山麻里子^{*1}、寺田典生^{*2}、奥原義保^{*1}

^{*1} 高知大学医学部付属医学情報センター ^{*2} 高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科

Factor analysis using real-world data for errors in the estimation of urinary protein excretion

Shigehiro Yasui^{*1}, Taro Horino^{*2}, Yutaka Hatakeyama^{*1}, Mariko Hiyama^{*1}, Yuki Hyohdoh^{*1}, Yoshio Terada^{*2}, Yoshiyasu Okuhara^{*1}

^{*1} Center of Medical Information Science, Kochi Medical School

^{*2} Department of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Kochi Medical School

Accurate measurement of protein excretion in urine by 24-hour urine storage is an important index for the evaluation of renal function. However, since 24-hour urine storage is burdensome for patients, creatinine-corrected urine is used as an alternative measure. The purpose of this study was to evaluate the effect of creatinine correction on the daily creatinine excretion in adults, which is assumed to be constant regardless of sex or age. In this study, to examine this hypothesis, we quantitatively evaluated the variation in creatinine excretion by sex and age, and analyzed the factors involved. The creatinine concentration (creatinine excretion) was calculated from urinary protein quantification and urinary protein creatinine correction in urinalysis at any time in adult patients (n=51677) aged 20 years or older between 2005 and 2016 stored in the hospital information system of Kochi University Hospital. We also examined the variation in creatinine concentration by sex and age. The creatinine concentration (creatinine excretion) was calculated from the urinary protein creatinine corrected value and the urinary protein creatinine corrected value. The results showed that there were differences in creatinine concentrations between men and women, and that creatinine concentrations in adults tended to decrease with increasing age. The difference between the corrected urinary protein creatinine and the daily urinary protein level increased with age.

Keywords: Urinary Protein Excretion, Kidney Disease, Real-World Data

1. 諸論・目的

尿蛋白検査は患者の状態を探るうえで非侵襲的であるため安全な検査であり、腎機能を評価する上で臨床における基本的な検査のひとつである。尿中に排出される蛋白質としてアルブミンやクレアチニンなどがある。アルブミンは血漿蛋白質のなかで血管内の水分を保持する働きをもち、体内の浸透圧をコントロールする役割を果たしている。クレアチニンは筋肉にエネルギーを供給する源であるクレアチリン酸の代謝酸化物であり、筋肉で作られた後に血中に入る。アルブミンは通常は腎臓において濾過されずに再び体内を循環するが、腎臓の機能に異常がある場合は尿と一緒に排出されることがある。一方でクレアチニンは腎臓において糸球体で濾過された後ほとんど再吸収されずに尿中に排出される。このように蛋白質のさまざまな異なる性質を利用して腎機能の検査が行われている。

尿中蛋白質の量を正確に測定するためには一日蓄尿が最も正確な方法である。しかし外来患者の場合は一日(24時間)かけて蓄尿することは現実的ではない。そこで代表的な指標として新尿(随時尿、スポット尿)を用いて測定された尿中蛋白定量(尿に含まれる蛋白質の濃度)にクレアチニン補正を行なった値が尿中蛋白質の推測値として用いられている。この指標は1日蓄尿中に排泄されるクレアチニン量に個人差がなく一定量($1g=1gCre$)であるという前提のもとで臨床や研究で surrogate marker として使用されている。しかし、実際には排出されるクレアチニン量は患者自身のもつ筋肉量などの個人差

に依存するため、一定のクレアチニン量を用いるべきかどうかについて議論がおこなわれている¹⁾⁻¹²⁾。このように筋肉由来のクレアチニンには年齢・性別によって影響をうける筋肉量の違いによって産生量・排泄量に差異があるため蛋白排泄量クレアチニン補正值にも影響を与えている可能性が疑われるが、この仮説を証明する大規模スタディはなかった。そこで、本研究では高知大学医学部附属病院のデータを用いて排出されるクレアチニン量は一定であるという仮説を検討するために、クレアチニン排泄量の性別や年齢別による変動を定量的に評価して、その変動の理由について要因分析をおこなった。

2. 方法

高知大学医学部附属病院では、1981年より Integrated Medical Information System(IMIS)というオーダエントリシステムが運用されている。患者の基本情報および種々の臨床検査結果などの患者個人の医療情報が匿名化処理され、仮想化された解析用のデータウェアハウスとして Retrieval sYstem for Open Medical Analysis 2 (RYOMA2)が構築されている。本研究ではRYOMA2に蓄積された患者データを用いて解析をおこなった。2005年から2016年までの間の成人患者(n=51577)について尿蛋白の測定に関するデータを用いた。まず随時尿検査における尿中蛋白定量と尿中蛋白クレアチニン補正值を抽出した。そしてクレアチニン濃度(=クレアチニン排泄量)を算出して性別あるいは年齢別による変動を調べた。尿中蛋白クレアチニン補正值は尿中蛋白定量をクレアチニン濃度で割った値である。つぎに尿中蛋白クレアチニン補

正值と実測値のずれを調べるために、尿中蛋白定量の実測値の正確な基準値として 24 時間蓄尿による値と尿中蛋白クレアチニン補正值を比較した。蓄尿による尿蛋白一日量は蓄尿量と蓄尿蛋白定量の積で与えられる。しかし、データベース上の尿蛋白一日量の数値は四捨五入された最低次の桁数しか保存されていなかったために、精度のよい結果を得ることができない可能性が判明した。そこで測定値そのものを表す精度の良い値としてデータベース上に残されていた蓄尿量と蓄尿蛋白定量を直接用いて尿蛋白一日量を算出し、これと尿中蛋白クレアチニン補正值の比較を行なった。

3. 結果

3.1 尿中クレアチニン濃度の長期的変動

データベース上の尿中蛋白定量(mg/dl)と尿中蛋白クレアチニン補正值(mg/gCre)の値よりクレアチニン濃度(gCre/dl)を求めた。その結果、クレアチニン濃度が性別ごとに年齢とともに減少するという結果が得られた(図 1)。これより、クレアチニン濃度が一定であるとする仮定が必ずしも正しくないということが示された。実際に、20 年代の年代別(20-39 歳, 40-49 歳, 60-79 歳, 80-99 歳)に分けてクレアチニン濃度の分布を調べると、高齢の年代に比べて若い年代では高いクレアチニン濃度をもつ患者が男女ともに多いことが確認された。

性別および年代別で見たときデータのなかにはクレアチニン濃度が高い患者や低い患者がいたので、病気を患っている可能性について調べた。まず男女別年代ごとにクレアチニン濃度の分布の四分位数を算出した。そして平均よりも低い濃度(第一四分位数)、平均よりも高い濃度(第三四分位数)をもつ患者について付与されている病名を性別および年齢別に抽出した。しかしこれらの患者に特徴的な病名は確認することができなかった。この結果より、クレアチニン濃度は特別な病気に偏って依存するというよりはむしろ単純に各患者のもつ筋肉量に依存するのであろうということが推測された。

3.2 尿中クレアチニン濃度の回帰直線

年齢による尿中クレアチニン濃度(gCre/dl)をフィットするように最小二乗法による回帰直線を求めた。ただしクレアチニン

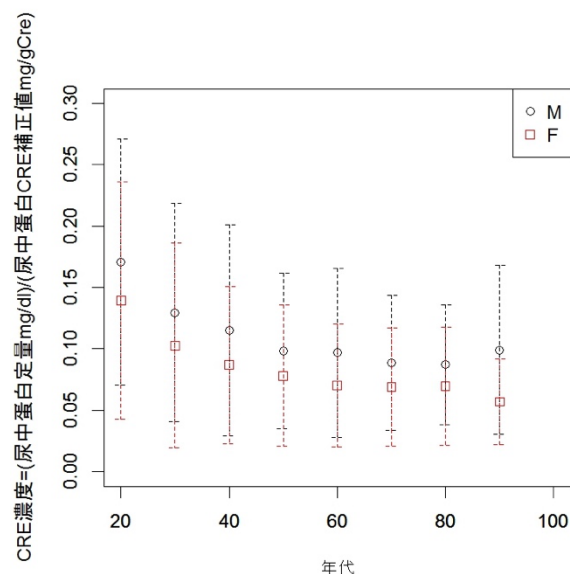


図 1 年代別による尿中クレアチニン(CRE)濃度の変化を示す。丸点、四角点はそれぞれの年代の平均値である。バーは標準偏差を表す。M:男性, F:女性。

の濃度の対数値を考えた。18 歳以上の男女について、尿中クレアチニン濃度(ρ_U)の対数を年齢(y)の関数として回帰直線をデータに当てはめると、男性について

$$\rho_U = 0.08 + 10^{-0.0197y - 0.0600}$$

であり、女性について

$$\rho_U = 0.07 + 10^{-0.0422y - 0.205}$$

であるという結果が得られた(図 2)。これからクレアチニン濃度は性別および年齢に依存することが確認された。ベキ中の年齢についての係数が男女で 2 倍ほど異なることより(男-0.0197, 女-0.0422)、女性の加齢に伴うクレアチニン濃度の減少が男性より著しいことが理解される。この結果から加齢による女性の筋肉量の減少の度合いは男性よりも速いということが示唆される。

3.3 血清クレアチニン濃度

すでに述べたように尿中のクレアチニンは血液中のクレアチニンが腎臓で排出されたものであるため、尿中クレアチニン濃度と血清クレアチニン濃度(mg/dl)は相関していることが予想される。しかし実際に両者には明確な相関関係は見られなかった。一方で血清クレアチニン濃度(ρ_S)を性別に年齢(y)の回帰直線として表すと、男性について

$$\rho_S = 0.0032y + 0.67$$

であり、女性について

$$\rho_S = 0.0034y + 0.45$$

が得られた。男女ともに血清クレアチニン濃度は年齢とともに増加することがわかる。年齢による増加の速さは両者で大きな差は見られない。男性の血清クレアチニン濃度は女性よりも多いことに注意する。尿中クレアチニン濃度(ρ_U)と血清クレアチニン濃度(ρ_S)の年齢依存性を比較すると、前者は年齢についてべき乗であるが後者は線形という違いは興味深い。

3.4 尿中蛋白クレアチニン補正值(新尿)と尿蛋白一日定量の比

人が一日あたり排出するクレアチニンは 1g/day (=1gCre)であるとされており、これによって尿蛋白一日量(mg/day)とし

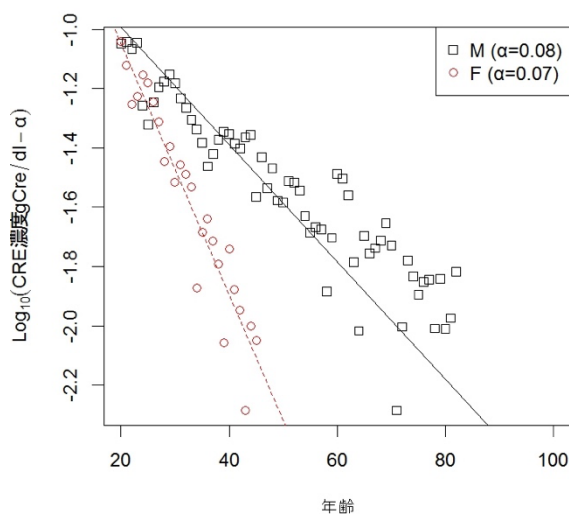


図 2 年齢(y)による尿中クレアチニン(CRE)濃度(ρ_U)の対数プロットを示す。丸点、四角点はそれぞれの年齢の平均値である。フィットされた直線を実線(男性)と点線(女性)で示す。M:男性, F:女性。

て新尿(随時尿, スポット尿)より尿中蛋白クレアチニン補正值(mg/gCre)が近似的な値として計算されている(1day=1gCre)。一方で尿蛋白一日量の厳密な値は蓄尿から得ることができる。すなわち、尿蛋白一日量は一日あたりの蓄尿量(ml/day)と蓄尿蛋白定量(mg/l)の積で与えられるので、これより尿蛋白一日量を算出した。もっともデータベース上には尿蛋白一日量そのものの値が残っているが、最低次の有効数字の値しか残されていないことが判明したのでこの値は用いなかった。一般的に蓄尿は外来患者の場合に負担がかかるので特別な事情を除いて用いられることは限られているが、入院患者については必要に応じて蓄尿がとられている。また同じ患者について新尿による尿中蛋白クレアチニン補正值も測定されている。データベース上でそれぞれの検査を同一日に行なったものを抽出して、尿中蛋白クレアチニン補正值と蓄尿による尿蛋白一日量の比を男女別に年齢の関数としてプロットした(図3)。その結果、若い年代(20代, 30代)は比が1よりも小さく、年代が高くなるにつれて比が増加し、高年齢の年代(60代, 80代)では比は1よりも大きくなることがわかった。比が元も1に近くなるのは50代であった。蓄尿による尿蛋白一日量が厳密な値であることを考慮すると、これは若年齢での尿中蛋白クレアチニン補正值が標準的な年代(50代)よりも小さく高年齢で大きくなることを意味している。尿中蛋白クレアチニン補正值が尿中蛋白クレアチニンそのものの値を1gCreで割ったものであることより、この結果は若年齢でのクレアチニン量が1gよりも多く、高年齢でのクレアチニン量が1gよりも少ないことを示唆している。クレアチニンが筋肉量を反映した量であることを考慮すると、若年齢層は筋肉量が多く高年齢層は少ないという自然な結果として理解することができる。男女別にみても、男性の方の比が女性の比よりも小さいということから、筋肉量の差が反映されているということが自然に理解される。

4. 考察

本研究では年代別に尿中クレアチニン濃度を分析した。しかし全ての年代について同数の患者数が含まれているわけ

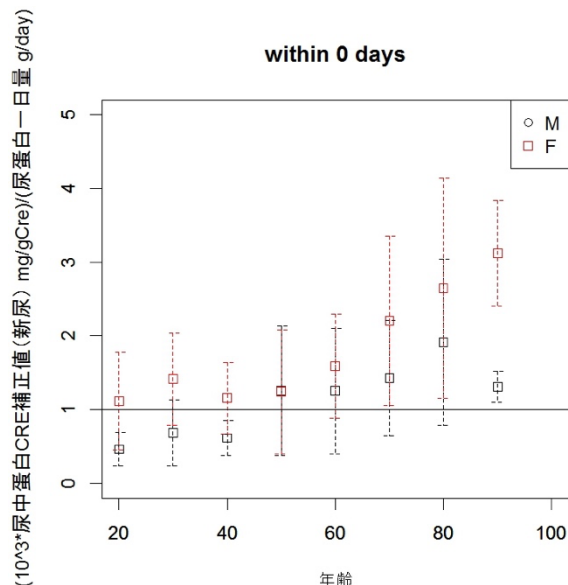


図3 年代別による尿中蛋白クレアチン(CRE)補正值(新尿)と尿蛋白一日量(蓄尿)の比を示す。丸点、四角点はそれぞれの年代の平均値である。バーは標準偏差を表す。M:男性, F:女性。

ではなく、高年齢の患者数が若年齢よりも多かった。とくに20代から30代までの男性患者は女性に比べて少なかった。そのためこの年代の男性患者については統計揺らぎが他の年代や女性に比べて大きいと考えられる。尿中クレアチニン濃度の回帰直線について若年齢のデータの揺らぎ幅が今回の結果にどのような影響を与えるのかはさらにデータを集めて検証する必要があるだろう。また血清クレアチニン濃度についても同様である。

尿中クレアチニン濃度と血清クレアチニン濃度に相関が見られなかった理由について今後の検討が必要である。また両者の年齢依存性は定性的に異なった関数形をもつことがわかったが、その理由については不明である。とくに年齢による尿中クレアチニン濃度の減少は単純な線形関数ではなく冪関数であることは、腎機能の時間変化の背後に冪乗則の特徴のひとつであるスケール不変性(自己相似性, パレート分布, ファットテールなど)が存在することを示唆する。スケール不変性が年齢による腎臓の機能変化とどのような関連をもつのかを理解するためには、生理学的知見とともに細胞に関する数理モデルを用いた詳細な研究が必要とされるだろう。また今回は冪乗則を仮定したが冪関数を正確にフィッティングすることが線形の場合に比べて統計学的にどの程度正当化されるのかについても検討が必要だろう。

尿中クレアチニン濃度と血清クレアチニン濃度の比について病態ごとの変化も議論する必要があるだろう。例えば糖尿病の有無によって比が変わる可能性があることが指摘されている^{3),6),13)}。また尿蛋白の濃度の大小によっても同じ比を用いることが妥当なのかについて臨床的な観点から検討が必要である。また今回は成人だけに着目したが小児の場合についても別に議論をおこなう必要があるだろう^{9),14)}。

5. 結論

本研究では高知大学医学部附属病院のデータを用いて尿中蛋白量の測定におけるクレアチニン量について議論をおこなった。従来は患者一人が一日に排出するクレアチニン量は性別や年齢によらず一定である(1gCre)と仮定されていたが、この仮定について分析をおこなった。その結果、年齢とともに排出されるクレアチニン量は減少し、男性に比べて女性のクレアチニン量も少ないことがわかった。蓄尿蛋白一日定量を基準として尿中蛋白クレアチニン補正值と比較することによって、若年齢層ではクレアチニン排出量は標準的な年代よりも多く高年齢層では少ないことが示された。このようにクレアチニン排出量の基準値(1gCre)とのずれが存在することは尿蛋白による腎機能の評価において留意しなければならないことがわかった。

参考文献

- 1) Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP, Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease, *Ann Clin Biochem.* 2009 Nov;46(Pt 6):468-76.
- 2) Kobayashi S, Amano H, Terawaki H, Ogura M, Kawaguchi Y, Yokoo T, Spot urine protein/creatinine ratio as a reliable estimate of 24-hour proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy, but not membranous nephropathy, *BMC Nephrol.* 2019 Aug 6;20(1):306.

- 3) Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G, 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, *BMJ*. 1998 Feb 14;316(7130):504-9.
- 4) Xin G, Wang M, Jiao LL, Xu GB, Wang HY, Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria, *Clin Chim Acta*. 2004 Dec;350(1-2):35-9.
- 5) Ubukata M, Takei T, Nitta K, Estimation of the 24-h urinary protein excretion based on the estimated urinary creatinine output, *Clin Exp Nephrol*. 2016 Jun;20(3):456-61.
- 6) McIntyre NJ, Taal MW, How to measure proteinuria?, *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008 Nov;17(6):600-3.
- 7) Akin D, Ozmen S, An unresolved issue: The relationship between spot urine protein-to-creatinine ratio and 24-hour proteinuria, *J Int Med Res*. 2019 Mar;47(3):1179-1184.
- 8) Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJ, Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function?, *J Nephrol*. 2004 Sep-Oct;17(5):666-72.
- 9) Hogan MC, Reich HN, Nelson PJ, Adler SG, Cattran DC, Appel GB, et al., The relatively poor correlation between random and 24-hour urine protein excretion in patients with biopsy-proven glomerular diseases, *Kidney Int*. 2016 Nov;90(5):1080-1089.
- 10) Selvarajah V, Flynn R, Isles C, Comparison of estimated protein output and urine protein: creatinine ratio in first and second voids with 24-hour urine protein, *Nephron Extra*. 2011 Jan;1(1):235-41.
- 11) Yang EM, Yoon BA, Kim SW, Kim CJ, Clinical utility of spot urine protein-to-creatinine ratio modified by estimated daily creatinine excretion in children, *Pediatr Nephrol*. 2017;32(6):1045-1051.
- 12) Kosmadakis G, Filiopoulos V, Georgoulas C, Smirloglou D, Draganis T, Michail S, Quantitative evaluation of proteinuria by estimation of the protein/creatinine ratio in a random urine sample, *Ren Fail*. 2010 Jan;32(2):153-6.
- 13) Biradar SB, Kallaganad GS, Rangappa M, Kashinakunti SV, Retnakaran R, Correlation of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urinary protein in type 2 diabetes mellitus patients: A cross sectional study, *J Res Med Sci*. 2011 May;16(5):634-9.
- 14) Huang Y, Yang X, Zhang Y, Yue S, Mei X, Bi L, et al., Correlation of urine protein/creatinine ratios to 24-h urinary protein for quantitating proteinuria in children, *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar;35(3):463-468.