

定量的尿アルブミン測定値と試験紙法による半定量的尿検査の 一貫性に関する横断的調査：亘理町研究

中山 文恵¹⁾，服部 朝美¹⁾，金野 敏¹⁾²⁾，工藤 汐里³⁾
半田 典子³⁾，佐藤 友則³⁾，根本 友紀³⁾，宗像 正徳^{1)~3)}

¹⁾東北労災病院生活習慣病研究センター

²⁾東北労災病院高血圧内科

³⁾東北労災病院治療就労両立支援センター

(2020年2月5日受付)

要旨：[目的]微量アルブミン尿は、脳、心臓疾患発症を予測する優れたバイオマーカーであり、リスクの高い個人を同定する上で有用な指標である。しかるに、労災二次健診での尿中アルブミン排泄量 (Urinary albumin excretion : UAE) の定量測定は、一次健診での尿検査が+または±の労働者に限定される。試験紙法による検査は、尿のアルブミン濃度を半定量的に判定するため尿の希釈状態に大きく影響される。しかしながら、実臨床において UAE の定量と試験紙法による半定量がどの程度一致するか、またその再現性について検討した報告は少ない。本研究では、亘理町の一般住民の特定健診データを用いこの問題を検討した。

[対象と方法]2009年の特定健診受診者(3,089名)のデータを用いた。UAEは3つのカテゴリー(正常<30mg/gCr, 微量アルブミン30~299.9mg/gCr, 顕性蛋白尿≥300mg/gCr)に分類し、各群における尿半定量(-, ±, +, 2+以上)の頻度を比較した。サブグループ解析として、高齢者と非高齢者(65歳未満)、男女、高血圧の有無、糖尿病の有無、脂質異常の有無で検討した。ついで2010年のデータを用い再現性を検討した。

[結果]2009年に微量アルブミン尿を呈した受診者は237名(7.7%)であり、このうち尿半定量が-となる頻度は208名(87.76%)であった。高齢者と非高齢者、男女、高血圧の有無、糖尿病の有無、脂質異常の有無の別で検討しても、微量アルブミン尿群の80%以上が尿半定量で-と判定されていた。2010年のデータの検討では2009年と同様の結果となった。

[結論]宮城県亘理町の2009年の特定健診受診集団において、微量アルブミン尿を呈する住民の85%以上が試験紙法では陰性と判定されることが明らかとなった。即ち、現状の労災二次健診の規定に従えば、微量アルブミン尿を有する勤労者の8割以上で定量測定が行えないことになる。微量アルブミン尿は脳、心臓疾患発症を予測する優れたバイオマーカーでありコストも安い。高リスクの労働者では全例で測定し、指導や治療介入の推進に活かすことが望まれる。

(日職災医誌, 68:276-282, 2020)

キーワード

微量アルブミン尿, 定量的尿アルブミン測定値, 試験紙法

はじめに

過重労働による健康障害は、労働者の健康ならびに家族の生活に対し深刻な影響を及ぼす。また、働き盛りの労働者が長年に職場を離脱することは、労働人口減少の現代において、職場にも深刻な影響を及ぼす。よって、過重労働による健康障害の予防は、重要な課題である。業務における過重な負荷による脳、心臓疾患の発症を予

防するために、労災二次健診の制度が2001年に開始された¹⁾。労災二次健診は、労働安全衛生法に基づく一次健診で、肥満、血圧、血糖、脂質値のすべてに異常がある労働者に対し、労働者災害補償保険法に基づき、臓器障害評価のためのより高度な検査ならびに保健指導等を無料で給付するものである。脳血管系の検査として、頸動脈エコー、心臓の検査として、負荷心電図または心エコー、腎臓の検査として、尿中アルブミン排泄量(クレアチニ

表1 2009年特定健診受診者のベースラインデータ

受診者総数, n	3,089
年齢	61.3±11.4
男性, n (%)	1,242 (40.2)
BMI (kg/m ²)	23.3±3.3
SBP (mmHg)	131.6±19.7
DBP (mmHg)	74.9±11.3
HDL (mg/dL)	62.9±15.7
LDL (mg/dL)	123.3±30.8
中性脂肪 (mg/dL)	92 (68, 125)
LogTG	4.55±0.49
UA (mg/dL)	4.9±1.23
FBS (mg/dL)	93.6±17.6
HbA1c (%)	5.97±0.66
尿アルブミン (mg/gCr)	8.2 (5.9, 13.3)
LogUAE	2.28±0.84
正常アルブミン (<30), n (%)	2,828 (91.6)
微量アルブミン (30~299.9), n (%)	237 (7.7)
顕性蛋白尿 (≥300), n (%)	24 (0.7)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	78.6±15.8
肥満, n (%)	868 (28.1)
高血圧, n (%)	1,417 (45.9)
降圧剤服用, n (%)	855 (28.1)
糖尿病, n (%)	393 (13.2)
糖尿病治療薬服用, n (%)	154 (5.0)
脂質異常症, n (%)	1,264 (40.9)
脂質異常症治療薬服用, n (%)	479 (15.5)

Mean ±SD or median (25th, 75th) or n (%)

ン補正值)の測定が認められる。この中で、尿中アルブミン排泄量については、一次健診で、尿検査が擬陽性(±)または弱陽性(+)のものに限られる。しかしながら、一次健診で用いられる試験紙法による尿検査はアルブミン濃度を半定量化するものであり、水分の摂取状況により大きく左右される²⁾。水分を過剰摂取した状態では、尿が希釈され、微量アルブミン尿でも陰性(-)となる可能性があるし、脱水状態では正常アルブミン尿でも±や+となる可能性がある。

尿中アルブミン排泄量 (Urinary albumin excretion ; UAE) が 30 以上 300mg/gCr 未満を示す微量アルブミン尿は心血管疾患発症や死亡の予測因子となることが知られている³⁾⁴⁾。我々は、日本人の一般住民で微量アルブミン尿が脳、心臓疾患発症の独立した危険因子となることを報告している⁵⁾。

そこで本研究では、亶理町の一般住民の特定健診データを用い、尿アルブミンの定量と試験紙法による半定量がどの程度一致するか、またその再現性を調査し、尿アルブミン測定者を一次健診の尿検査結果により限定することの妥当性を検討した。

対象と方法

宮城県亶理町の一般住民で 2009 年の特定健診受診者で検討した。特定健診受診者は、40 歳から 74 歳までの国民健康保険による医療給付を受ける住民である。アンケート、血圧測定、血液生化学検査の方法は既報の通り

である^{5)~7)}。随時尿検査により UAE (クレアチニン補正值 ; mg/gCr) を評価した。血清クレアチニン値より、日本腎臓学会ガイドラインに従って推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate ; eGFR) を計算した [男性 eGFR=194×Cr^{-1.094}×年齢^{-0.287} (×0.739 女性の場合)]⁸⁾。

この中から、UAE データの無いものは解析対象から除外した。2009 年の解析対象者は 3,089 名であった。

データは平均値±標準偏差、または中央値(25th, 75th)、または n (%) で示した。非正規分布する UAE と中性脂肪 (Triglyceride ; TG) は LOG 変換した指標も求めた (それぞれ、LogUAE, LogTG)。

UAE は 3 つのカテゴリー (正常アルブミン<30mg/gCr, 微量アルブミン 30~299.9mg/gCr, 顕性蛋白尿≥300mg/gCr) に分類し、各群における尿半定量(-, ±, +, 2+以上)の頻度を比較した。さらにサブグループ解析として、高齢者と非高齢者(65 歳未満)、男女、高血圧の有無、糖尿病の有無、脂質異常の有無で検討した。高血圧は 140/90mmHg 以上または降圧薬服用により、糖尿病は空腹時血糖 126mg/dL 以上または HbA1c (NGSP) 6.5% 以上または糖尿病薬服用により、脂質異常症は LDL 140mg/dL 以上または脂質異常症治療薬服用により定義した。なお、JDS 値として測定された HbA1c に関しては [NGSP 値 (%) = 1.02 × JDS 値 (%) + 0.25%] を用いて NGSP 値に換算し評価した。ついで 2010 年の受診者で UAE データのある 2,998 名を対象とし再現性を検討した。群間の比較には χ²検定を用いた。統計解析には JMP 9.0 for Windows (SAS Institute, NC, Cary, USA) を使用し、有意水準は p<0.05 とした。

結果

表 1 は 2009 年の特定健診受診者の基本属性を示したものである。平均年齢は 61 歳で 40% が男性であった。高血圧、糖尿病、脂質異常症の頻度はそれぞれ、45.9, 13.2, 40.9% であり、微量アルブミン尿を呈する受診者は 237 名 (7.7%) であった。

2009 年の UAE カテゴリーにおける尿半定量の頻度を図 1 に示す。微量アルブミン尿群で尿半定量が陰性(-)となる頻度は 87.76% であった。一方、正常アルブミンと判定された群で尿半定量が±以上である頻度は 0.46% となった。サブグループ解析では、高齢者と非高齢者 (65 歳未満) のいずれでも、微量アルブミン尿群で尿半定量が-となる頻度は 85% を超えていた(それぞれ 88.16%, 87.58%) (図 2)。男女(それぞれ 84.75%, 90.76%) (図 3)、高血圧の有無(それぞれ 88.30%, 86.36%) (図 4)、糖尿病の有無(それぞれ 89.71%, 85.99%) (図 5)、脂質異常の有無(それぞれ 89.62%, 86.26%) (図 6) の別で検討しても、微量アルブミン尿群の 80% 以上が尿半定量で-と判定されていた。

続いて2010年の受診者(n=2,998)における尿半定量の頻度を示す(図7)。2010年に微量アルブミン尿を呈したのは232名(7.7%)であった。微量アルブミン尿群で尿半定量が-となる頻度は85.78%で、正常アルブミンと判定された群で尿半定量が±以上である頻度は0.62%で

あった。2009年と2010年で微量アルブミン尿群における尿半定量別の頻度を比較すると、分布に有意な差は見られなかった(表2)。また、年齢、性別、高血圧の有無、糖尿病の有無、脂質異常の有無の別で検討しても、2009年と同様に、微量アルブミン尿群の8割以上が尿半定量で-と判定されていた。

考 察

本研究より、日本人の一般住民において、微量アルブミン尿を呈する受診者の概ね85%以上が試験紙法では陰性と判定されることが明らかとなった。また、この結果は、高齢者と非高齢者(65歳未満)、男女、高血圧の有無、糖尿病の有無、脂質異常の有無といったサブグループに分類しても、同様であった。さらに、次年度の健診データを用いて検討しても結果は同様であった。本研究の結果は、尿半定量の結果が、+または±の勤労者のみ、微量アルブミンの定量を認めるという現状の労災二次健診の制度では、実際には微量アルブミン尿を呈する労働者のおよそ85%以上で、その測定が認められないこ

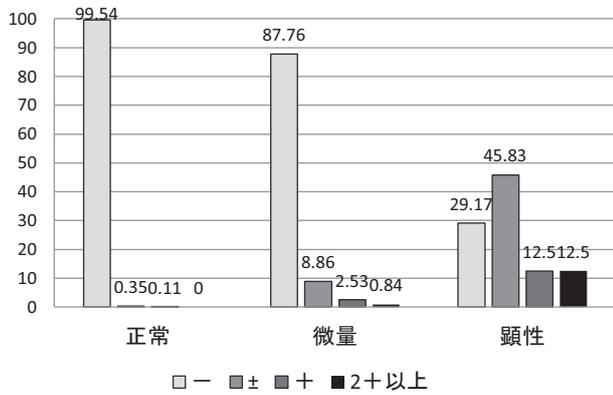


図1 2009年UAEカテゴリにおける尿半定量の頻度

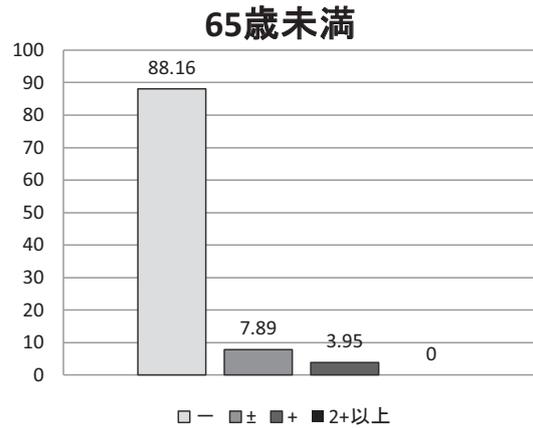
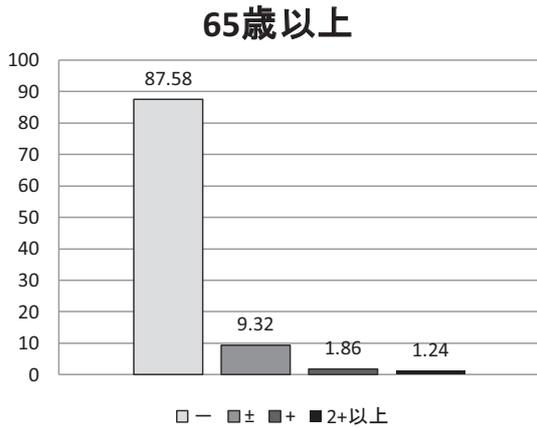


図2 2009年65歳未満/以上別の微量アルブミン尿における尿半定量の頻度

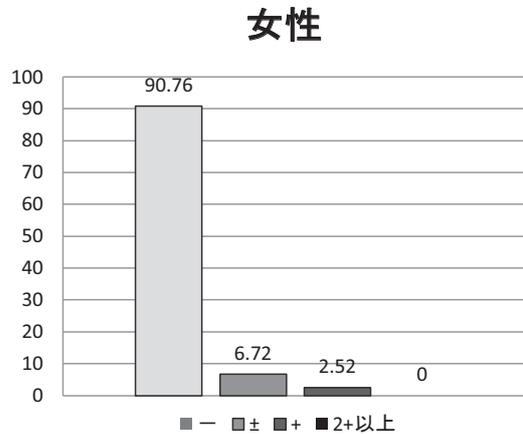
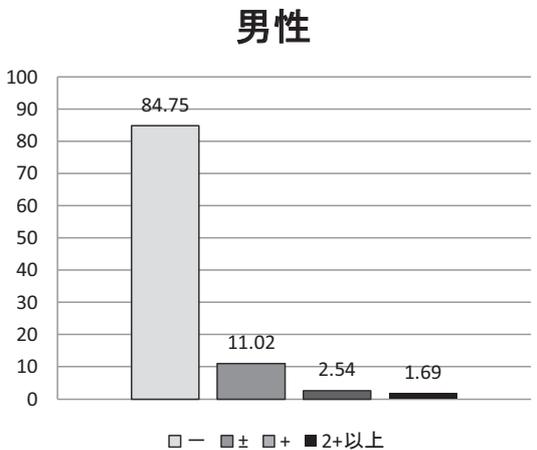


図3 2009年男女別の微量アルブミン尿における尿半定量の頻度

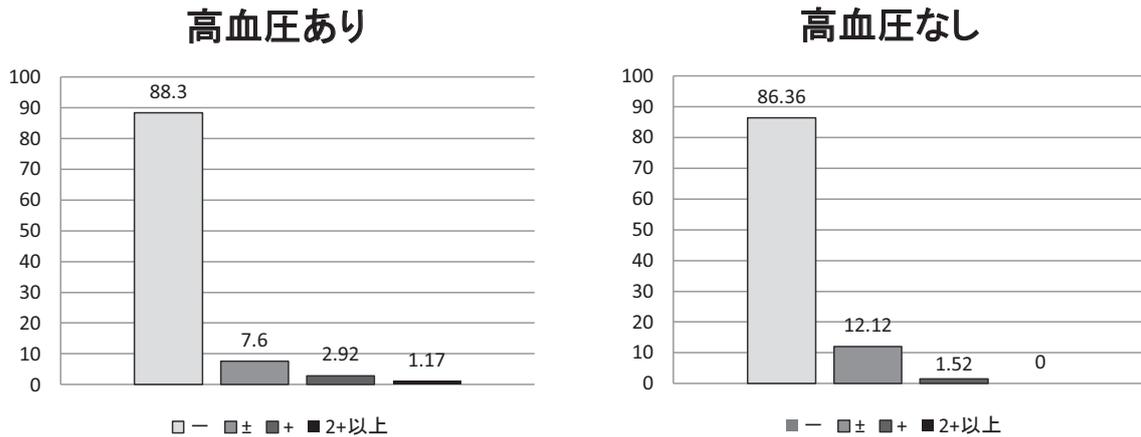


図4 2009年高血圧有無の微量アルブミン尿における尿半定量の頻度

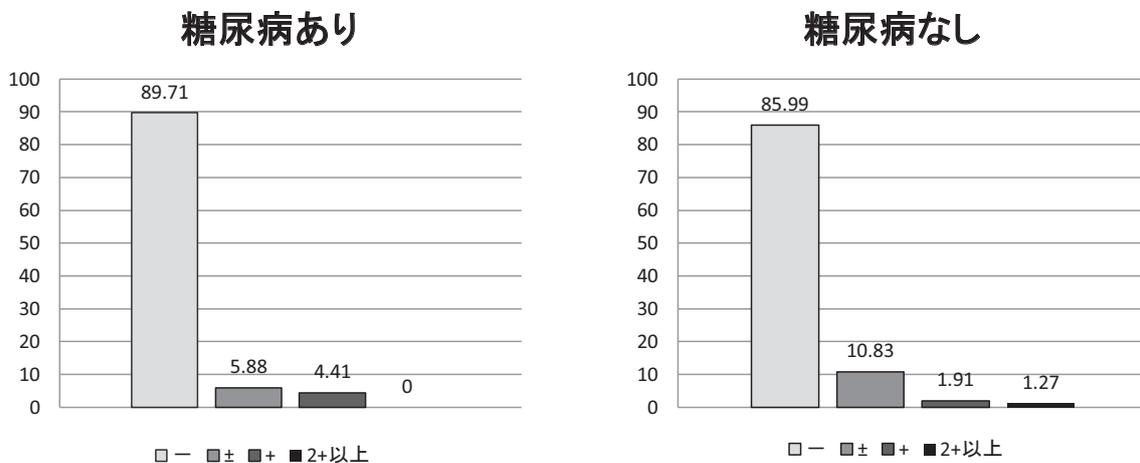


図5 2009年糖尿病有無の微量アルブミン尿における尿半定量の頻度

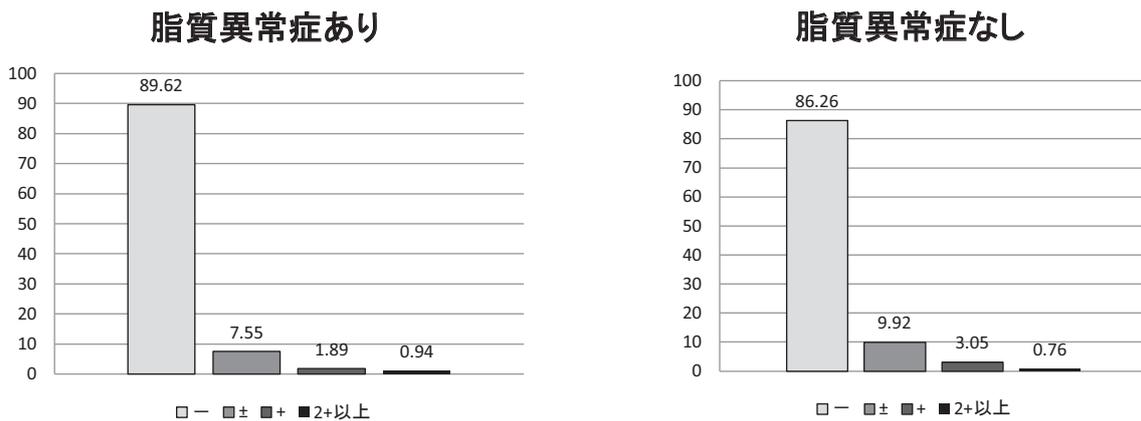


図6 2009年脂質異常症有無の微量アルブミン尿における尿半定量の頻度

とを意味する。

日本の一般住民を対象とした健康診断の検討では、尿中アルブミン排泄量の定量測定で微量アルブミン尿とされた327名のうち、試験紙法で陰性(-)あるいは擬陽性(±)と判定されたのは300名と報告されている⁹⁾。微

量アルブミン尿群で試験紙法が-となる頻度は明らかにされていないが、我々の研究と概ね一致する結果であると言える。さらに、この研究では尿中蛋白の定量測定についても併せて実施されており、尿中蛋白が少ないものでは微量アルブミン尿群の大部分が検出できないことを

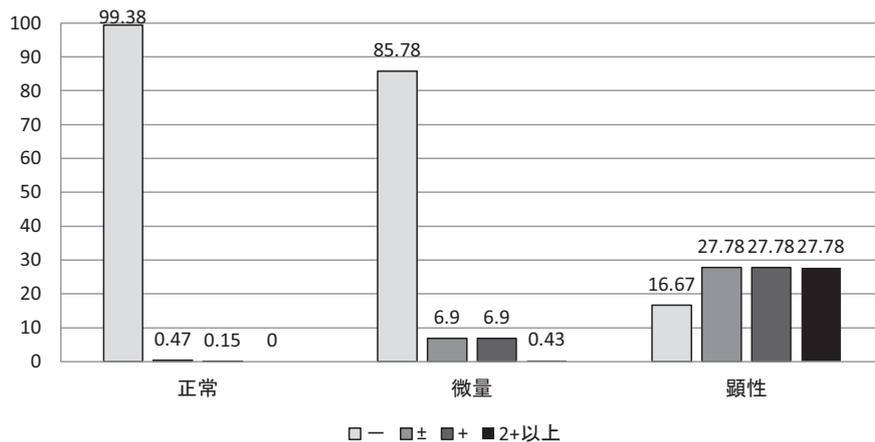


図7 2010年UAEカテゴリにおける尿半定量の頻度

表2 微量アルブミン尿における尿半定量の頻度の比較

	-	±	+	2+以上	p
2009	87.76	8.86	2.53	0.84	0.1271
2010	85.78	6.9	6.9	0.43	

指摘している。したがって、尿中アルブミン排泄量の定量測定が微量アルブミン尿を正確に診断する最適な手段である。

労災二次健診において、尿中アルブミン排泄量の定量測定は、一次健診の試験紙法での結果が擬陽性(±)または弱陽性(+)の労働者に限定されている。労働安全衛生総合研究所と全国の労災病院が共同で行った労災二次健診の実態調査では、労災二次健診受診者137名のうち、UAEの定量測定が行われたのはわずか7名(5.1%)であった¹⁰⁾。この実施率の低さは、微量アルブミン尿を呈するものの9割近くが試験紙法で陰性と判定されることから、およそ85%以上は、二次健診では測定に至らないであろうという我々の推測と一致する。一次健診で、肥満、高血圧、高血糖、脂質異常症を呈する勤労者は脳、心臓疾患の高リスクグループであり、一次健診の尿検査の結果に関わらず、全例でUAEの定量測定を行うことが望まれる。2019年度の保険診療上のコストをみても、頸部エコー350点、心エコー880点、負荷心電図380点に対し、尿アルブミン定量は105点であり、尿アルブミン測定のコストは他の検査に比しても低い。

微量アルブミン尿は、糸球体内皮障害の指標であり、末期腎不全移行の予測因子である¹¹⁾。加えて、血管内皮機能のマーカーとなることや¹²⁾¹³⁾、心血管疾患発症や死亡の予測因子となることが知られている³⁾⁴⁾。我々の亘理町研究では、微量アルブミン尿が脳、心臓疾患発症の独立した危険因子となることが日本人で初めて明らかとなった⁵⁾。微量アルブミン尿を呈する住民は、正常アルブミン尿群の住民に比し、5年間の追跡で約2.4倍、脳、心臓疾

患の発症率が高く、微量アルブミンを共変量としたモデルでは、血圧、血糖といった心血管リスクは脳、心臓疾患発症を予測しなかった。さらに、亘理町研究における、2009年から2017年にかけての縦断調査では、微量アルブミン尿の頻度が減少傾向を示し、高血圧と糖尿病の治療率の向上がアルブミン尿の低減に貢献している可能性が示唆された¹⁴⁾。したがって、微量アルブミン尿を有する勤労者をもれなく抽出し、心血管リスクの治療的介入を勧めることが最も効果的に脳、心臓疾患を予防できると推測される。

まとめ

本研究から、宮城県亘理町の2009年の特定健診受診集団において、微量アルブミン尿を呈する受診者の85%以上が試験紙法では陰性と判定されることが明らかとなった。この結果は、年齢、性、各種生活習慣病の有無で分析しても一貫した結果であった。微量アルブミン尿は脳、心臓疾患発症を予測する優れたバイオマーカーであり、コストも安い。高リスクの労働者では全例で測定し、指導や治療介入の推進にいかされることが望まれる。

謝辞：本研究は独立行政法人労働者健康安全機構労災疾病研究「生活習慣病」分野の支援によるものである。

[COI開示] 本論文に関して開示すべきCOI状態はない

文献

- 厚生労働省労働基準局労災補償部労災管理課：労災保険法改正の解説：二次健康診断と特定保健指導で「過労死」等を予防。産業保健 21 25：4—10, 2001.

- 2) Fogazzi GB: Urinalysis, Comprehensive clinical nephrology. Jurgen Floege RJJ, Feehally J, editors. St. Louis, Missouri, Elsevier, 2010, pp 39—55.
- 3) Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106: 1777—1782, 2002.
- 4) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286: 421—426, 2001.
- 5) Konno S, Munakata M: Moderately increased albuminuria is an independent risk factor of cardiovascular events in the general Japanese population under 75 years of age: the Watari study. *PLoS One* 10: e0123893, 2015.
- 6) Konno S, Hozawa A, Miura Y, et al: High-normal diastolic blood pressure is a risk for development of microalbuminuria in the general population: the Watari study. *J Hypertens* 31: 798—804, 2013.
- 7) Munakata M, Hattori T, Konno S: Relationship between subtle urinary albumin excretion and risk of incident hypertension: modification by glomerular filtration rate. *Hypertens Res* 40: 994—998, 2017.
- 8) 日本腎臓学会：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京, 東京医学社, 2018.
- 9) Nagai K, Yamagata K: Quantitative evaluation of proteinuria for health checkups is more efficient than the dipstick method. *Clin Exp Nephrol* 19: 152—153, 2015.
- 10) 吉川 徹 (研究代表者)：労災保険の二次健康診断等の現状分析, 平成 29～30 年度研究成果報告書. 川崎, 労働安全衛生総合研究所, 2019.
- 11) Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, et al: Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: Results from the NHANES III. *Kidney Int* 61: 2165—2175, 2002.
- 12) Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al: Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 32: 219—226, 1989.
- 13) Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, et al: Endothelial haemostatic factors are associated with progression of urinary albumin excretion in clinically healthy subjects: a 4-year prospective study. *Clin Sci (Lond)* 97: 37—43, 1999.
- 14) 中山文恵, 服部朝美, 金野 敏, 他：特定健診受診者における尿アルブミン排泄量の推移と心血管リスク, 治療との関係：亙理町研究. *職業災害医学会誌* 68 (1) : 63—70, 2020.

別刷請求先 〒981-8563 宮城県仙台市青葉区台原 4-3-21
東北労災病院生活習慣病研究センター
中山 文恵

Reprint request:

Fumie Nakayama
Research Center for Lifestyle-related Disease, Tohoku Rosai Hospital, 4-3-21, Dainohara, Aoba-ku, Sendai, 981-8563, Japan

Comparison of the Quantitative Examination of Albuminuria and the Dipstick Test in the General Population: The Watari Study

Fumie Nakayama¹⁾, Tomomi Hattori¹⁾, Satoshi Konno¹⁾²⁾, Shiori Kudo³⁾, Noriko Hannda³⁾, Tomonori Sato³⁾,
Yuki Nemoto³⁾ and Masanori Munakata¹⁾⁻³⁾

¹⁾Research Center for Lifestyle-related Disease, Tohoku Rosai Hospital

²⁾Division of Hypertension, Tohoku Rosai Hospital

³⁾Research Center for the Promotion of Health and Employment Support, Tohoku Rosai Hospital

Microalbuminuria ranges from 30 to 299.9 mg/gCr has been well accepted as a good biomarker to predict cardiovascular disease and would be a valuable tool to find high risk individuals. In the secondary checkup of the Worker's Accident Compensation Insurance, however, the quantitative examination of urinary albumin excretion is accepted only in workers who showed proteinuria (+) or (±) by the dipstick test in the primary checkup. Semi-quantitative assessment of proteinuria by the dipstick test is determined according to the graded level of urine albumin density and thus can be largely influenced by the degree of urinary dilution. The aim of this study was to compare the quantitative measure of albuminuria and the semi-quantitative results of the dipstick test.

We studied 3,089 general population of Watari town in 2009 (40.2% men, 61.3 ± 11.4 yrs). Urinary albumin to creatinine ratio (UAE) from morning spot urine sample and semi-quantitative assessment of proteinuria by the dipstick test were studied in all subjects. Comparison was done in all subjects as well as in several subgroups like elderly/non-elderly, men/women and presence or absence of hypertension, diabetes or dyslipidemia. To further confirm the results, we compared the data between 2009 and 2010.

In 2009, there were 237 (7.7%) participants with microalbuminuria. Among them, 208 (87.76%) participants showed proteinuria (-) by dipstick test. On the other hand, in normoalbuminuria (n=2,828), 13 (0.46%) subjects were (+) or (±). Considering age, sex, hypertension, diabetes or dyslipidemia, more than 80% of microalbuminuria showed proteinuria (-) by dipstick test. The results of 2010 were substantially similar with 2009.

In conclusion, more than 80% subjects with microalbuminuria were decided as proteinuria (-) by the dipstick test. Thus most of the high risk workers can not receive the benefits of microalbuminuria examination according to the current rule.

To promote preventive interventions for lifestyle diseases and cardiovascular disease, the quantitative examination should be accepted in all high-risk workers.

(JJOMT, 68: 276—282, 2020)

—Key words—

microalbuminuria, quantitative test, dipstick test