

serotec

Urine albumin



# UALB 測定法のガイド

測定と標準化の動向

## 目次

I.	尿中アルブミンについて.....	2
1.	尿中アルブミン (UALB) .....	2
2.	臨床的意義.....	2
3.	検査値の表記方法.....	5
4.	検体取扱いの注意.....	6
II.	UALB 測定法 .....	7
1.	「セロテック」 TIA-ALBG 測定法.....	7
2.	「セロテック」 TIA-ALBG のキャリブレーション .....	7
3.	「セロテック」 TIA-ALBG の精度管理.....	7
III.	標準化の動向 .....	8
1.	これまでの流れ .....	8
2.	現状 (精確さの評価) .....	8
3.	今後の予定.....	9

# 1. 尿中アルブミンについて

## 1. 尿中アルブミン (UALB)

アルブミンは分子量 66,473 の非糖蛋白質で 585 のアミノ酸残基から構成されます。膠質浸透圧の維持に作用するほか、脂肪酸、薬物、カルシウムなど種々の成分と結合し、担送機能、酵素反応などの制御に作用します\*1。ヒトでは 1 日に約 6g のアルブミンが糸球体でろ過されると推定されています。

糸球体でろ過されたアルブミンは、主に近位尿細管におけるメガリンと cubam によるエンドサイトーシスにより近位尿細管に再吸収されるため、健康人の尿中にほとんど検出されません (30mg/日未満) \*2。

しかしながら、腎臓の糸球体や尿細管及び尿路に障害があると、アルブミンなどの蛋白が持続的に排泄されるようになり、一日に 150mg 以上持続的に排泄されている場合は蛋白尿と呼ばれます。ただし、一般的にこの程度の濃度では尿試験紙による検出は困難です。

急性・慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、腎硬化症、腎盂腎炎など、一次性の腎疾患では糸球体に組織変化をきたし、尿試験紙で検出されるレベルの尿中アルブミンが漏出します。

これに対し、糖尿病や SLE、アミロイドーシスなど全身疾患の合併症として二次性に腎臓が障害を受ける場合、尿試験紙でアルブミンが検出された時点で、すでにかかなりの組織変化が進んでいます。

## 2. 臨床的意義

CKD (Chronic Kidney Disease : 慢性腎臓病) は腎障害や腎機能の低下が持続する疾患の総称です。CKD が進行すると ESKD (End Stage Kidney Disease : 末期腎臓病) に至り、人工透析療法や腎移植が必要となります。また、CKD は心筋梗塞や脳卒中、心不全などの CVD (Cardiovascular Disease : 心血管疾患) や死亡のリスクを上昇させることが国内外の多くの臨床研究により示されています。CKD の多くは自覚症状に乏しいとされていますが、血液・尿検査での診断が可能です。このため、健康診断や医療機関での検査によって CKD を早期に診断し、適切な治療を行うことで CKD の重症化を防ぎ、CVD の発症を抑制することが重要です。

なお、CKD の診断基準 (表 1) と重症度分類 (表 2) では国際的にはアルブミン尿が用いられますが、日本の保険診療上「糖尿病又は糖尿病性早期腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの」に限定されています。そこで

\*1  
▶臨床化学,37:6,2008

\*2  
▶腎と骨代謝,  
26(3):220,2013

アルブミン尿が測定できない場合には尿蛋白を g/gCr として評価します。

■表 1 CKD 診断基準\*3

以下のいずれかが 3 ヶ月を超えて存在

腎障害の指標	アルブミン尿 (AER ≥ 30mg/24 時間; ACR ≥ 30mg/gCr) 尿沈渣の異常 尿細管障害による電解質異常やその他の異常 病理組織検査による異常、画像検査による形態異常 腎移植
GFR 低下	GFR < 60mL/分/1.73m <sup>2</sup>

AER : 尿中 ALB 排泄率、ACR : 尿 ALB/Cr 比

(KDIGO CKD guideline 2012)

$$eGFR \text{ (mL/分/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{血清 CRE 値 (mg/dL)}^{-1.094} \times \text{年齢(歳)}^{-0.287}$$

(女性の場合はさらに×0.739)

注 1 : 酵素法で測定された CRE 値を用いる。血清 CRE 値は小数点以下 2 桁表記を用いる。

注 2 : 18 歳以上に適用する。小児の腎機能評価には小児の評価法を用いる。

さらに CKD 治療には生活習慣の改善、CKD ステージに応じた食事療法、  
血圧・血糖・脂質などの集学的治療が必要ですので、CKD の重症度を原因  
(Cause : C)、腎機能 (GFR : G)、蛋白尿 (アルブミン尿 : A) による CGA  
分類で評価します (表 2)。

\*3  
▶エビデンスに基づく  
CKD 診療ガイドライン  
2018 p.3

■表 2 CGA 分類\*4

CKD の重症度分類

\*4  
▶エビデンスに基づく  
CKD 診療ガイドライン  
2018 p.3

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30-299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明、その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15-0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73m <sup>2</sup> )	G1	正常または 高値	≧90			
	G2	正常または 軽度低下	60-89			
	G3a	軽度～ 中等度低下	45-59			
	G3b	中等度～ 高度低下	30-44			
	G4	高度低下	15-29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は、原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。  
CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死発症のリスクを緑■のステージを基準に、  
黄■、オレンジ■、赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。  
(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

CKD の発症には加齢に伴う腎機能低下や生活習慣病が深くかかわっており、そのうえ日本の CKD 患者数は約 1,330 万人にも及ぶと推計されているので、CKD の治療の中心はかかりつけ医となります。しかし CKD には IgA 腎症や多発性嚢胞腎など、腎臓専門医や専門医療機関における専門的な治療が必要な腎疾患が含まれます。そこで、蛋白尿と血尿を両方認める CKD や高度の尿検査異常、急速な腎機能低下などがある場合には、速やかに腎臓専門医・専門医療機関に紹介する必要があります。それゆえ、かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準が設定されました (表 3)。

この基準の適用にも UALB 定量が必要とされており、UALB 測定の重要性が増しています。

■表 3 かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準\*5

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30未満		30-299	300以上	
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常(-)		軽度蛋白尿(±)	高度蛋白尿(+~)	
		0.15未満		0.15-0.49	0.50以上	
GFR区分 (mL/分/ 1.73m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	≧90		血尿+なら紹介 蛋白尿のみならば 生活指導・診療継続	紹介
	G2	正常または軽度低下	60-89		血尿+なら紹介 蛋白尿のみならば 生活指導・診療継続	紹介
	G3a	軽度~中等度低下	45-59	40歳未満は紹介、40歳以上は生活指導・診療継続	紹介	紹介
	G3b	中等度~高度低下	30-44	紹介	紹介	紹介
	G4	高度低下	15-29	紹介	紹介	紹介
	G5	末期腎不全	<15	紹介	紹介	紹介

上記以外に、3ヵ月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は速やかに紹介。  
上記基準並びに地域の状況等を考慮し、かかりつけ医が紹介を判断し、かかりつけ医と腎臓専門医・専門医療機関で逆紹介や併診等の受診形態を検討する。

腎臓専門医・専門医療機関への紹介目的（原疾患を問わない）

- 1)血尿、蛋白尿、腎機能低下の原因精査
- 2)進展抑制目的の治療強化（治療抵抗性の蛋白尿（顕性アルブミン尿）、腎機能低下、高血圧に対する治療の見直し、二次性高血圧の鑑別など）
- 3)保存期腎不全の管理、腎代替療法の導入

原疾患に糖尿病がある場合

- 1)腎臓内科医・専門医療機関の紹介基準に当てはまる場合で、原疾患に糖尿病がある場合にはさらに糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
  - 2)それ以外でも以下の場合には糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
    - ①糖尿病治療方針の決定に専門的知識（3ヵ月以上の治療でもHbA1cの目標値に達しない、薬剤選択、食事運動療法指導など）を要する場合
    - ②糖尿病合併症（網膜症、神経障害、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患など）発症のハイリスク患者（血糖・血圧・脂質・体重等の難治例）である場合
    - ③上記糖尿病合併症を発症している場合
- なお、詳細は「糖尿病治療ガイド」を参照のこと

（作成：日本腎臓学会、監修：日本医師会）

\*5  
▶エビデンスに基づく  
CKD 診療ガイドライン  
2018 p.4

### 3. 検査値の表記方法

測定結果は随時尿 (mg/L) や 24 時間蓄尿 (mg/Day) の値が使用されます。尿中成分の定量検査では 24 時間蓄尿による検査が最良ですが、入院が必要となり、患者の負担が大きくなるため、実施が難しい場合があります。このような時に尿中 CRE (Cr) 値を使用し、随時尿の測定結果から 1 日当たりの尿中成分の濃度を推算します。

1 日の尿中 CRE 総排泄量は、尿量や回数に関係なく一定であるため、目的物質と同時に CRE を測定し、目的物質濃度と CRE 濃度との比 (CRE 比) を求めます。これを CRE 補正といいます。

例えば、随時尿について尿中アルブミン濃度が 36 mg/L、CRE 濃度が 120 mg/dL の場合

▶1 日の尿中 CRE (Cr) 総排泄量:  
1 日の尿中には CRE が約 1g 排泄するとされている。CRE 排泄量は筋肉量に相関するため、筋肉量が多い(少ない)場合は、24 時間蓄尿の場合と CRE 補正値とで差が生じることがある。

CRE補正 =

$$\frac{\text{随時尿アルブミン濃度 (mg/L)}}{\text{随時尿CRE濃度 (mg/dL)}} \times 100 = \frac{36 \text{ (mg/L)}}{120 \text{ (mg/dL)}} \times 100 = 30 \text{ (mg/g-Cr)}$$

尿アルブミン濃度を指標として 30 mg/g・Cr と表します。

#### 4. 検体取扱いの注意

採尿、検体の保存において適切な採取、保存を行い変性などをできる限り防止しなければなりません。少なくとも採尿前 24 時間は肉体的、精神的に安定を保つ必要があります。スポーツや徹夜作業などでは血圧の上昇による糸球体内圧の上昇、虚血などの影響で糸球体、尿細管の機能変化が尿中濃度に影響します。大笑いしただけで糸球体でのろ過量が増えることも知られています。また、男性の場合は精液の混在にも注意が必要です\*6。

■表 4 変動要因

生理的変動	日内、日間変動が存在する*7。 24 時間蓄尿が良いが、困難な場合は早朝尿を推奨*8。
検体の保管	尿保存剤にはホウ酸、チモール、トルエン、キシレンを使用できる*9。 保存は-40℃以下が最適、1 週間以内であれば 4℃で保管する*10。

検体中の蛋白質がプラスチック容器に吸着することがありますが、アルブミン自身が容器に吸着することで更なる吸着が抑制されるため通常の容器で問題はないそうです\*11。

\*6  
▶臨床検査,  
57(8):865,2013

\*7  
▶臨床化学,  
39:28,2010  
\*8  
▶日本高血圧学会総会  
プログラム・抄録集  
34th,469,2011  
\*9  
▶社内データ  
\*10  
▶臨床化学,37:7,2008  
\*11  
▶臨床化学,39:28,  
2010

## II. UALB 測定法

### 1. 「セロテック」TIA-ALBG 測定法

抗ヒトアルブミンヤギ抗体を使用した免疫比濁法を測定原理としています。検体中のアルブミン濃度に依存した濁度を測定します。

アルブミン濃度 25000 mg/L を超える高濃度の検体を測定される際は見かけ上、低濃度となるプロゾーン現象が起こります。

### 2. 「セロテック」TIA-ALBG のキャリブレーション

本製品は免疫比濁法を採用しており吸光度と濃度が厳密には比例せず、シグモイド様の曲線を示すため、5点あるいは6点での検量が必要となります。

自動分析装置の特性に応じて濃度を設定しています。日立ハイテクノロジー社製の自動分析装置には、「セロテック」U-ALB 標準液 TypeH を、その他の自動分析装置には「セロテック」U-ALB 標準液 TypeS をご使用ください。

### 3. 「セロテック」TIA-ALBG の精度管理

精度管理用凍結尿「セロテック」ウリコン L-5N、5E を管理用試料としてご使用いただけます。

尿化学成分の定量検査時には、血液生化学成分と同様に試薬や測定装置のチェックのために管理用試料を測定し、内部精度管理を実施することが必要です。しかし、実試料とは組成や濃度が大きく異なる管理用血清で代用している場合が見受けられますが、データの管理上から実試料と近似した試料を使用することが望まれています。

「セロテック」ウリコン L-5N、5E はヒトのプール尿から調製された液状凍結品で、尿専用の精度管理用試料として開発しています。

▶「セロテック」U-ALB 標準液 TypeH 詳細は下記リンクよりご参照ください。



[http://serotec-labo.com/?page\\_id=1769](http://serotec-labo.com/?page_id=1769)

▶「セロテック」U-ALB 標準液 TypeS 詳細は下記リンクよりご参照ください。



[http://serotec-labo.com/?page\\_id=1796](http://serotec-labo.com/?page_id=1796)

▶「セロテック」ウリコン L-5N、5E 詳細は下記リンクよりご参照ください。



[http://serotec-labo.com/?page\\_id=408](http://serotec-labo.com/?page_id=408)



### III. 標準化の動向

#### 1. これまでの流れ

以前はヒト血清アルブミン（HSA）の高純度粉末製品しか市販されてい  
ませんでしたので、これらを基準として値付けが行われていました。

2004年頃から日本臨床化学会が、尿中アルブミン標準品のプロトタイプを  
作成し NIST において値付けの計画をしていましたが、様々な問題から中断  
となりました。

2006年頃から、本邦メーカーが検量物質の値付けに血漿蛋白国際標準品  
IRMM ERM-DA470k (CRM470)を使用しはじめましたが、まだ尿用の認証さ  
れた上位標準品が確定しておらず、現在も同じ状況が続いています。

DA470k は本来、血清アルブミンの基準物質であり、尿中アルブミンの基  
準とするには希釈操作等が入ること、マトリックスが一致していないことな  
ど、そのまま使用するには問題を抱えています。

#### 2. 現状（精確さの評価）

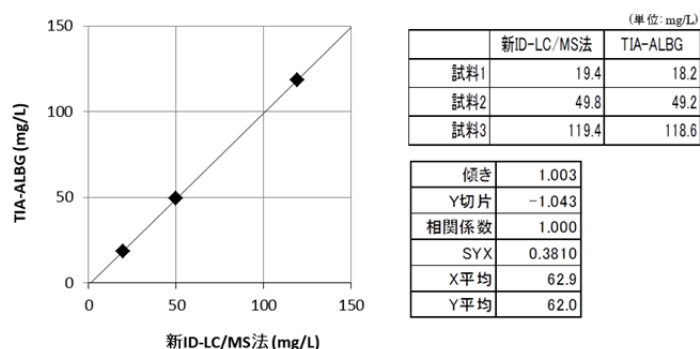
筑波臨床化学セミナー2017 および第 57 回日本臨床化学会年次学術集会に  
おいて、尿中アルブミン測定の精確さの評価と校正効果について発表\*12,13 が  
行われました。その報告をご紹介します。

検査医学標準物質機構（ReCCS）では安定同位体修飾基を結合させたアル  
ブミンを内部標準として用いる ID-LC/MS 法（新 ID-LC/MS 法：同位体希釈  
-液体クロマトグラフィー質量分析法）による尿中のアルブミン測定法の開発  
が進行中であり、この測定法で値付けされた正確さの評価用試料の試作品（マ  
ルチドナー尿）を用いて現行キットの正確さと校正効果について評価しまし  
た（図 1）。

\*12  
▶筑波臨床化学セミ  
ナー2017 抄録 p.81

\*13  
▶臨床化学,46:325,  
2017

■図 1 新 ID-LC/MS 法と「セロテック」TIA-ALBG キット測定値の比較



「セロテック」TIA-ALBG キットは新 ID-LC/MS 法とほぼ同等な結果が得られ、精確な測定結果が得られていることがわかります。

### 3. 今後の予定

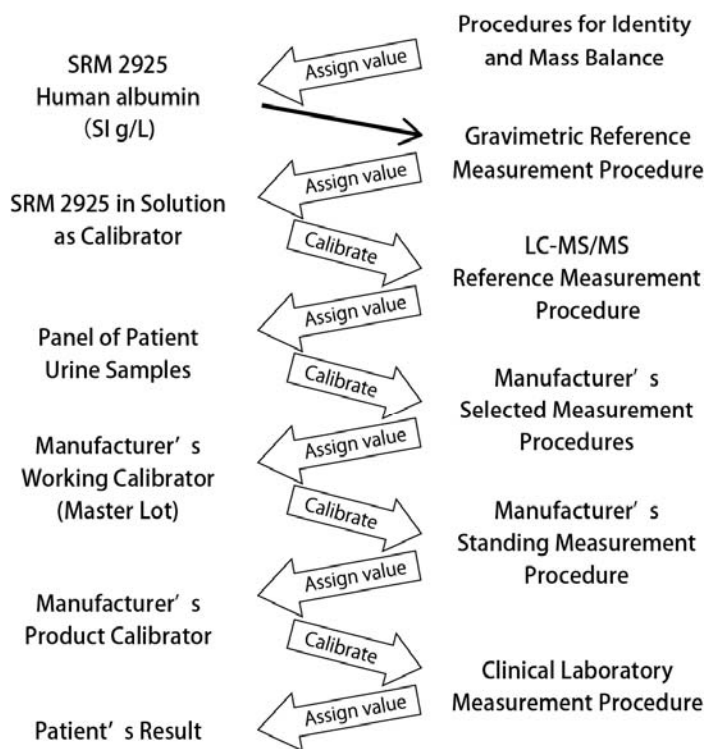
アメリカ国立標準技術研究所 (NIST) が遺伝子組換えアルブミン尿を一次標準物質候補として作製しています。一次標準測定法として液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー (LC-MS/MS) 法を用いることとされました\*14。

NIST SRM 2925 (純物質) は 2018 年リリース予定であり、NIST SRM 2925 で値付けされた二次標準物質として、NIST SRM 3666\*15 (凍結尿中アルブミン) も今後発売予定であることが、2017 年開催の National Kidney Disease Education Program (NKDEP) のワーキンググループと IFCC の尿中アルブミンの標準化ワーキンググループの合同ミーティングで発表されました。

AACC Annual Meeting - San Diego, CA - August 1, 2017

*NIDDK's National Kidney Disease Education Program (NKDEP) Laboratory Working Group (LWG) joint meeting with the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Working Group for Standardization of Albumin in Urine (WG-SAU)*

■ 図 2 検討されているトレーサビリティ体系\*15



\*14  
▶ Clin Chem Lab Med 2013; 51(5): 981-989

\*15  
▶ eJIFCC2017,28(4), 258-267

LC-MS/MS とは、液体クロマトグラフ (LC) により分離した分析対象成分を専用のインターフェース (イオン源) を介してイオン化し、生成するイオンを質量分析計 (MS) で分離して特定の質量イオンを解離・フラグメント化させ、それらのイオンを質量分析計で検出する分析装置です。LC/MS と同様に分析対象は液体に溶解しイオン化するものであればほとんどの化合物が測定可能です。LC-MS/MS 法は LC/MS 法と異なり、特定の質量のみを選択し、フラグメント化することができるため、微量成分定量分析には欠かせない装置といえます\*16。

今後、尿アルブミンの校正物質の発売によるトレーサビリティ体系の早期確立が望まれます。

\*16  
▶株式会社カネカテクノロジー HP より  
([https://www.ktr.co.jp/equipment/equip\\_37.html](https://www.ktr.co.jp/equipment/equip_37.html))

UALB

(No.R-011)

平成 30 年 9 月作成



〒062-0021 札幌市豊平区月寒西 1 条 8 丁目 8-7

TEL 011-855-1131 FAX 011-855-0143

お問い合わせ先 企画開発室 E-mail:kikaku@serotec.co.jp

[www.serotec.co.jp](http://www.serotec.co.jp)