尿成分の日内変動とクレアチニン補正に関する検討

Studies of Diurnal Variations and Incorporation into Creatinine Ratios in the Contents of Urine

兵庫医科大学公衆衛生学教室

小泉直子・井上芳樹・塚本利之

Naoko Koizumi, Yoshiki Inoue and Toshiyuki Tsukamoto

Department of Public Health, Hyogo College of Medicine

Diurnal variations were recorded of 10 substances from the urine of 22 healthy women, ranging from 32 to 65 years of age. Twenty-four-hour urine collections were done at each micturition and blood samples were taken on the same day.

From the data, it was examined whether the use of creatinine ratio as a measure of the completeness of a 24-hour urine samples was reliable.

The results were as follows:

1. Maximum/minimum concentration ratios of various urinary substances were 1.2-4.6, 1.9-9.0, 1.3-11, 1.3-8.0, 1.6-12, 1.5-12, 1.7-11, 1.8-9.8, and 2.0-12, for (specific gravity-1) $\times$ 1,000, creatinine, urea nitrogen, uric acid, calcium, inorganic phosphorus, cadmium, zinc, and copper, respectively. There were very large individual variations-2.6-78-for the ratios of urinary β_2 -microglobulin.

2. Blood urea nitrogen slightly increased with age, but other substances showed no such changes.

3. The mean values of each substances matched between those taken at individual micturitions and those taken over 24 hours.

4. Concentrations of substances in early morning urine did not always show the high levels compared with those of a 24-hour urine.

5. Creatinine concentrations decreased with age. For elderly women, this fact resulted the high values from correction by creatinine for the concentrations of urinary substances.

6. Wide diurnal variations for values corrected by specific gravity or creatinine were observed of urinary 10 substances, and such substances were ineffective in correcting urinary concentrations.

7. The mean specific gravity of a 24-hour urine of all subjects was 1.018. For elderly women, the value calculated by specific gravity, that is, the one multiplied by $18/(G-1) \times 1,000$, was more accurate than the creatinine ratio.

8. Urinary protein or glucose had almost no influence on specific gravity, except in the case of glucose concentrations over 500 mg/d l.

Key words: Diurnal variation, Urine creatinine, Urine specific gravity,
Cadmium, β_2 -microglobulin

日内変動, 尿クレアチニン, 尿比重, カドミウム, β_2 -マイクログロブリン

I. 緒 言

一般住民の健康診断や、フィールドでの環境汚染に対する健康影響調査で行われる尿検査は、採尿時間、検査場所、検査設備、被験者の身体的負担などにより強く制約を受けるため、スポット尿による一回検査で評価され

る場合が多い。しかし、尿成分は同一個人においても日内変動が激しく、また、その変動は性差、年齢、食事内容により著しく増減するために、評価の上で慎重な判断が要求される。

一般には、スポット尿からその個人の24時間排泄量を推定するために、クレアチニン補正を行い、これにより

被験者の尿成分の24時間排泄量としている。その場合クレアチニンは尿中に1日1g排泄されるとして算出している。しかし1日尿中クレアチニン排泄量は、食事内容¹⁻³⁾、性差⁴⁾、筋肉量⁵⁾および運動量⁶⁾により影響を受けると言われている。それゆえ、尿中成分の24時間排泄量をクレアチニン ratio により補正することを批判する報告^{4,5,7,8)}も多い。

本研究では被験者によって各自然排尿時に採取された尿(以下採取時間尿と記述する)の重金属を含む10種の成分について、24時間の日内変動を調べた。さらに採取された尿から24時間尿値を推定するために、各採取時間尿の尿成分について、クレアチニン補正および比重補正を行い、両補正を比較検討すると共に、各補正值と年齢との関連性についても考察を行った。

II. 対象者と実験方法

被験者は30~60歳代で、同一食事を摂取し精神科的治療を受けているが、投薬量が少なく精神状態や対人関係が良好でしかも身体的疾病を有しない女子22名である。各年齢階層5~6名の被験者について、24時間看護者の監督の下に自然排尿時毎に全尿を採尿し、尿量測定後その一部を尿成分測定試料とした。

各採取時間尿について屈折計を用いた尿比重の測定および尿素窒素(Urease-Berthelot 反応法)、尿酸(リントングステン酸法変法)、クレアチニン(Folin 法変法)、カルシウム(以下Ca, OCPC 法変法)、無機リン(以下P, Fiske-Subbarow 法変法)の測定を行った。

β_2 -microglobulin(以下 β_2 -MG)は水野ら⁹⁾の二抗体法によるラジオイムノアッセイにより、また、カドミウム(以下Cd)、亜鉛(以下Zn)、銅(以下Cu)は、尿を硫酸、硝酸にて湿式灰化を行い有炎または無炎原子吸光法(ゼーマン原子吸光装置170-70型、日立社製を使用)により測定を行った。24時間尿の各成分濃度は各採取時間尿の濃度値と尿量から算出された全排泄量を24時間尿量で除して算出した。

血液は、昼食約2時間後の採尿開始直前に1回のみ各被験者について採血し、血清中のたん白(ビュレット法)、糖(O-トルイジン・ホウ酸法変法)、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、GOT および GPT(Reitman-Frankel 法)、アルカリフォスファターゼ(以下Al-P, Kindking 法)を測定した。

各被験者における採取時間尿の成分濃度の補正については、以下の式を用いて算出した。

比重補正による成分濃度¹⁰⁾
(基準尿比重を1.024とした場合)

$$= \text{サンプル濃度} \times \frac{24}{(G-1) \times 1,000}$$

クレアチニン補正による成分濃度

$$= \frac{\text{サンプル濃度}}{\text{クレアチニン濃度}} \text{ g/l}$$

さらに尿比重に影響を与える因子として尿中たん白、糖の増加が考えられるため、尿たん白、尿糖陰性者の尿にアルブミン、グルコースを添加して尿比重値への影響について検討を行った。

III. 結 果

Table 1 に年齢階層別に各被験者の採取時間尿について、各成分の24時間における最高濃度、最低濃度およびその平均値を示した。さらに試算された24時間尿の各成分濃度についても示した。

測定成分の日内変動は極めて大きい、変動の大きさは各個人により異なっていた。各採取時間尿の(比重-1)の1,000倍値は、最高濃度値と最低濃度値の比が被験者により1.2~4.6の範囲を示したが、個人間の変動は他の尿成分に比較して少なかった。他の成分について各被験者の日内変動の最高濃度値と最低濃度値の比を算出すると、クレアチニン1.4~9.0、尿素窒素1.3~11、尿酸1.3~8.0、Ca 1.6~12、P 1.5~12、Cd 1.7~11、Zn 1.8~9.8、Cu 2.0~12となり、 β_2 -MGを除いて1.3~12の範囲にあり、人により変動の差異が著明であった。 β_2 -MGでは、24時間の最高濃度値と最低濃度値の比が、2.6と変動の小さい個人から78の大差がみられる個人まで被験者によってばらつきが極めて大きかった。

各被験者における採取時間尿の1日平均値と24時間尿の濃度値とを比較すると、各成分における両者の相関関係は、それぞれ比重 $r=0.960$ 、クレアチニン $r=0.953$ 、尿素窒素 $r=0.965$ 、尿酸 $r=0.982$ 、Ca $r=0.985$ 、P $r=0.919$ 、 β_2 -MG $r=0.965$ 、Cd $r=0.958$ 、Zn $r=0.949$ 、Cu $r=0.991$ であり、極めて相関性が高かった($p<0.001$)。このことは各被験者が採尿を正確に行なったことを示しており、また採取時間尿も24時間の採尿を行えば、全量を蓄積しなくても全採取尿の平均値を取ることで24時間尿の成分濃度の近似値を得ることが出来ると言える。

1回採尿の場合、早朝尿は濃縮尿である場合が多いた

Table 1 Concentrations of various substances in human urine.

Age		30-39			40-49			50-59			60-69		
Subject		Max-min*	Mean*	**	Max-min*	Mean*	**	Max-min*	Mean*	**	Max-min*	Mean*	**
Specific gravity	1	1.014-1.006	1.010	1.010	1.026-1.013	1.018	1.016	1.028-1.015	1.021	1.019	1.023-1.005	1.013	1.011
	2	1.026-1.012	1.018	1.016	1.021-1.011	1.016	1.015	1.028-1.021	1.025	1.025	1.012-1.006	1.010	1.010
	3	1.031-1.010	1.021	1.024	1.032-1.020	1.026	1.025	1.022-1.010	1.017	1.016	1.020-1.017	1.019	1.019
	4	1.026-1.009	1.019	1.018	1.025-1.009	1.017	1.015	1.021-1.015	1.017	1.017	1.027-1.010	1.021	1.019
	5	1.026-1.014	1.021	1.019	1.025-1.017	1.021	1.020	1.023-1.005	1.013	1.012	1.027-1.014	1.018	1.017
	6				1.028-1.006	1.016	1.014	1.024-1.011	1.016	1.016			
Creatinine mg/dl	1	93-18	49	48	99-28	58	43	160-41	101	91	100-11	47	38
	2	130-28	70	50	65-33	48	44	130-85	109	108	39-25	33	32
	3	260-50	146	171	210-94	141	127	120-20	61	46	105-29	66	65
	4	140-20	91	78	200-50	128	96	125-42	73	64	92-35	72	69
	5	115-36	77	69	173-95	119	115	135-15	55	47	55-38	47	46
	6				182-31	80	67	98-33	59	54			
Urea-N mg/dl	1	316-116	207	202	1000-170	592	480	816-286	583	547	644-112	364	314
	2	808-216	501	392	730-410	534	503	1016-506	722	706	300-196	249	252
	3	1070-260	658	781	1410-730	1010	927	486-76	282	208	528-420	456	456
	4	510-100	349	309	1080-270	643	574	656-216	429	413	992-340	706	636
	5	708-284	479	406	850-560	710	712	516-46	279	255	696-292	414	414
	6				1150-270	647	547	646-186	339	315			
Uric acid mg/dl	1	60-30	42	42	105-16	56	44	65-34	48	44	80-10	39	33
	2	85-35	55	46	70-30	49	45	112-80	96	95	32-17	24	25
	3	105-65	90	94	110-62	84	78	62-15	34	26	110-86	101	100
	4	115-37	83	73	105-36	68	61	66-31	47	44	85-15	57	52
	5	75-40	56	61	85-50	69	67	69-12	35	32	105-40	59	58
	6				94-25	50	43	55-20	32	29			
Ca mg/dl	1	6.4-2.4	4.2	4.1	17 - 3.8	7.2	6.7	34-10	18	16	12 - 1.0	5.7	4.5
	2	7.1-2.0	4.7	3.6	19 - 4.0	10	8.6	36-18	30	30	2.8- 1.6	2.1	2.0
	3	9.8-2.0	5.2	6.4	34 -11	22	19	18- 4.0	10	8.4	28 -16	19	19
	4	14 -2.1	7.3	6.5	7.6- 1.6	3.7	3.6	19- 4.8	8.2	6.9	32 - 2.8	18	17
	5	33 -2.8	13	8.2	28 -17	22	23	13- 1.4	6.6	5.7	24 -10	14	14
	6				35 - 9.8	19	18	11- 4.0	7.3	6.9			
P mg/dl	1	50- 6.0	25	24	58-16	33	29	108-35	64	56	37- 8.0	22	19
	2	75-19	38	29	47-14	26	27	79-52	63	64	43-18	32	32
	3	124-16	46	65	57-31	46	44	70-15	30	23	62-19	36	34
	4	52- 7.0	27	23	59- 5.0	30	26	56-10	32	36	88-23	57	51
	5	65-24	34	30	35- 7.5	22	23	35- 3.0	19	18	74-29	43	42
	6				46- 5.0	24	19	46-11	26	24			
β_2 -MG μ g/l	1	41- 5.6	23	24	72- 16	40	47	52- 1.0	17	19	59- 1.5	22	20
	2	42- 1.8	24	26	127- 8.0	58	53	120-19	68	63	33- 6.8	19	21
	3	240-18	88	63	121- 7.7	53	64	188- 2.4	80	63	133- 26	92	94
	4	280-36	166	112	150- 26	91	94	180-39	74	68	245- 3.7	108	98
	5	420-44	194	211	290- 60	136	112	265-26	107	93	870-340	541	490
	6				430-133	229	198	233-25	127	115			
Cd μ g/l	1	1.7 -0.35	0.80	0.78	4.6-0.54	2.2	1.3	2.3 -0.58	1.3	1.2	2.2-0.34	1.0	0.89
	2	1.5 -0.50	0.93	0.82	1.0-0.50	0.72	0.76	1.7 -1.0	1.4	1.4	1.7-0.54	0.89	0.79
	3	5.5 -1.7	3.1	3.6	3.5-0.32	1.5	1.2	1.4 -0.64	0.95	0.91	1.6-0.28	0.93	0.95
	4	0.85-0.50	0.70	0.69	1.9-0.50	1.2	1.3	3.0 -1.50	1.4	1.2	7.5-1.1	3.3	3.6
	5	1.1 -0.50	0.86	0.86	3.6-2.1	2.8	2.7	0.92-0.24	0.65	0.66	6.0-0.80	2.3	2.3
	6				3.9-0.60	1.6	1.3	1.5 -0.70	1.1	1.1			
Zn μ g/l	1	1450-270	602	580	250-140	190	171	590-160	383	358	1560-160	491	311
	2	1660-230	789	535	810-210	430	418	1840-610	1110	1080	360-160	263	280
	3	5450-580	1700	2500	910-230	493	426	700-120	407	444	620-170	399	404
	4	690-300	467	459	1130-340	669	665	1500-220	673	605	1260-220	587	569
	5	1080-460	660	661	1760-670	930	842	1780-490	874	1040	1060-340	634	617
	6				590-180	330	315	2160-600	1120	1110			
Cu μ g/l	1	39-18	26	25	60-30	40	37	51-24	33	30	111-23	43	31
	2	60-21	35	32	75-33	45	44	126-57	86	85	78-15	39	38
	3	66-27	48	50	75-30	50	48	219-23	70	68	116-15	76	79
	4	96-18	53	52	75-18	41	44	69-33	45	45	167-32	72	58
	5	99-24	50	50	141-34	61	52	122-22	76	75	54-18	35	31
	6				69-27	47	48	492-42	182	193			

* Maximum-minimum values of samples taken over 24 hours.

** Concentration in a 24-hour urine.

め異常所見を発見しやすいと考えられている。それゆえ各成分濃度について、早朝尿と24時間尿の相関性を Fig. 1 に示した。尿素窒素、尿酸、クレアチニン、Ca、P、 β_2 -MG および Cd は、 $p < 0.001$ で、Zn、Cu は $p < 0.05$ で有意の相関を示した。

また早朝尿が24時間尿より高濃度を示し、それゆえに検診において異常を発見しやすいのではないかという点に

関しては、早朝尿と24時間尿の成分濃度の有意差はみられず($p > 0.05$)、必ずしも早朝尿が高い値を示すとは言えなかった。

Table 2 は各被験者の採尿開始直前の1回採血による血液成分の測定結果である。測定された各項目について平均値±標準偏差値を示した。クレアチニン、BUN および P は加齢と共に漸増する傾向を示し、グルコースは

Fig. 1 Correlation between the concentrations of first micturition after arising and a 24-hour urine.

Y axis: First micturition, X axis: 24-urine.

Table 2 Concentrations of substances in human serum.

Age	30—39 (5)	40—49 (6)	50—59 (6)	60—69 (5)
Protein mg/dl	6.5 ± 0.20	6.4 ± 0.25	6.5 ± 0.19	6.5 ± 0.38
Glucose mg/dl	67.3 ± 7.8	65.5 ± 5.5	73.5 ± 11.3	83.1 ± 27
Creatinine mg/dl	0.74 ± 0.09	0.72 ± 0.05	0.77 ± 0.03	0.82 ± 0.12
BUN mg/dl	14.3 ± 5.1	18.3 ± 4.5	19.5 ± 3.6	20.3 ± 4.6
Uric acid mg/dl	6.2 ± 0.67	5.6 ± 0.68	6.3 ± 1.1	6.9 ± 2.1
GOT Karmen units	25 ± 3.6	22 ± 6.9	23 ± 2.2	26 ± 8.1
GPT Karmen units	19 ± 4.1	11 ± 4.0	13 ± 1.2	20 ± 11
ALP Bessy-Lowry	1.8 ± 0.62	2.0 ± 0.58	2.3 ± 0.91	2.1 ± 0.51
Ca mg/dl	9.8 ± 0.17	10 ± 0.50	10 ± 0.52	9.9 ± 0.43
P mg/dl	3.7 ± 0.25	4.0 ± 0.35	4.7 ± 0.30	4.8 ± 0.37

() Number of subjects.

Fig. 2 Specific gravity variations in human urine taken over a 24-hour period.

50歳代以上で血糖値の高いヒトが出現してくるため、平均値が他の年代に比べて高くなり被験者間の変動も大となる傾向を示した。他の血中成分では、年齢による濃度変化は認められなかった。

Fig. 2 は各被験者における尿比重の採取時間尿平均値±標準偏差値を年齢階層別に示したものである。各被験者の平均尿比重値と年齢との相関係数は $r = -0.205$ であり、加齢と共にやや低比重となる傾向を示すが、有意な相関は認められなかった ($p > 0.1$)。各年齢階層の平均尿比重値は30歳代1.018、40歳代1.019、50歳代1.018、60歳

代1.016であり、60歳代になると尿比重がやや低下するが、全体に年齢による変動は少なく、女性における1日平均尿比重値は1.018と推定しうる。

Fig. 3 は各被験者における尿中クレアチニン濃度の採取時間尿平均値±標準偏差値を示したものである。年齢と平均値との相関係数は $r = -0.468$ であり、有意に相関が認められた ($p < 0.05$)。30歳代の平均尿中クレアチニン濃度は87mg/dl、40歳代82mg/dl、50歳代76mg/dl、60歳代53mg/dl であり、60歳代は30歳代の約60%の濃度値であった。すなわち、尿中クレアチニン濃度は若

い年齢層各個人の日内変動が大きく、平均濃度も高く、個体差も大であるが、60歳前後になると平均濃度、日内変動、個体差共に減少する傾向を示した。

次に採取時間尿から24時間尿の濃度を推定するための補正について検討を行った。

Fig. 4に各個人の24時間尿、採取時間尿の24時間平均値、尿比重1.018による補正値の平均値、尿比重1.024による補正値の平均値およびクレアチニン補正値の平均値を算出し、さらに各年齢階層の全被験者の平均値±標準偏差値で示した。測定した全尿成分において、各年齢階層共に24時間尿値、採取時間尿平均値、比重1.018による補正値の平均値はよく一致したが、比重1.024による補正値、クレアチニン補正値は24時間尿値より高値を示し、特に60歳以上では、1.024による比重補正値よりさらに高値となった。この点は、Fig. 3に示した如く、クレアチニン濃度が60歳代では30歳代の約60%に低下することに

起因すると考えられる。

Table 3は各採取時間尿の補正値が24時間でどの程度変動するかを検討したものである。各被験者が24時間各排尿時に採取した尿について各種成分濃度を測定し、その濃度の変動係数（以下C.V.）、比重補正した濃度のC.V.およびクレアチニン補正した濃度のC.V.を算出し、各C.V.を各年齢階層の全被験者における平均値±標準偏差値で示した。尿素窒素、尿酸、CaおよびPでは比重補正値またはクレアチニン補正のC.V.が補正しないC.V.より小さい傾向を示すが、統計学的に有意な補正の効果が認められたのは30歳代の尿素窒素のみであった。 β_2 -MGでは、全項目の中でC.V.が最も高く、また、 β_2 -MG、Cd、ZnおよびCuでは、各濃度の単純C.V.、補正値のC.V.共にほとんど差がなく、補正の効果は認められなかった。

比重補正値とクレアチニン補正値の各々のC.V.を比

Fig. 3 Creatinine variations in human urine taken over a 24-hour period.

Fig. 4 Comparison of average and a 24-urine, mean values corrected by specific gravity or creatinine.

較すると、統計学的有意差は認められないが、全体の2/3において比重補正によるC.V.の方が、クレアチニン補正値のC.V.より小さかった。

Table 4は試験紙法で尿中たん白、糖が陽性を示す場合、尿比重値に影響を及ぼす可能性が考えられ、その点について検討を行った結果である。比重1.021の原尿にたん白、糖を各々添加し尿比重を測定した結果、尿試験紙で強陽性を示す500 mg/dl以上の糖尿でやや比重の増加が認められた。しかし、200 mg/dlの尿たん白強陽性の尿においても、尿比重値への影響はみられなかった。

また原尿を比重1.015に調整し、糖、たん白を添加した場合も強陽性の糖尿のみ比重値を変動させるが、たん白では比重値に影響を及ぼさなかった。

IV. 考 察

各種尿成分濃度の変動については、種々の疾患についてその増減が検討されている。しかし一般正常人の場合に、尿成分濃度がどの程度1日の排尿時で変動するかという点、すなわち日内変動についての報告は少ない。

疾病をもつ患者では蓄尿や再々の採尿による検査も可

Table 3 Variation coefficients for means and values corrected by specific gravity or creatinine.

Age	30-39			40-49			50-59			60-69		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Urea N	40.4±4.2	18.4±3.2	21.3±3.4	35.8±14.0	16.4±7.0	15.7±7.7	43.6±12.5	25.5±8.0	22.1±7.4	30.4±14.9	15.9±7.9	25.5±12.2
Uric acid	25.3±5.6	18.6±6.0	36.6±6.5	37.5±15.7	20.6±8.0	18.7±8.9	35.7±16.7	17.3±10.5	25.0±7.0	35.6±17.4	21.8±6.3	28.1±8.0
Ca	52.8±20.5	37.3±21.0	45.7±23.5	49.0±15.6	34.6±6.4	38.6±8.7	47.4±16.1	31.7±13.0	28.2±8.9	38.6±17.4	29.1±14.0	34.4±6.6
P	62.9±16.8	41.8±13.6	35.2±11.5	49.2±16.7	37.3±10.4	40.7±11.6	48.4±17.6	36.3±15.6	42.0±17.1	41.4±5.2	27.5±11.8	27.8±7.6
β_2 -MG	65.9±15.7	64.6±23.9	57.5±27.2	64.2±14.8	62.5±17.8	68.2±22.4	82.9±28.1	69.1±35.9	65.0±42.6	61.0±20.8	62.1±21.2	61.4±22.4
Cd	37.7±14.2	34.3±7.7	48.8±14.4	57.3±21.6	50.6±14.9	42.7±12.7	35.8±13.8	39.6±18.6	43.0±26.4	63.5±15.6	52.2±6.7	54.1±16.8
Zn	62.6±29.9	49.0±19.5	47.6±12.8	39.6±8.1	40.2±17.9	40.2±14.2	54.0±6.5	67.6±25.5	74.8±37.1	55.5±20.8	45.2±10.9	46.0±7.0
Cu	38.9±8.0	27.4±6.9	39.7±7.4	38.6±11.4	42.0±25.2	47.8±15.3	51.3±26.5	53.6±33.2	66.0±35.5	54.8±13.8	47.9±6.7	55.4±19.1

(%)

Data are mean variation coefficients $\pm$ s. d. for all subjects in each age groups. The variation coefficient for corrected value is significantly less than that for no-corrected value. (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

A ; Variation coefficients $\pm$ s. d. for the concentrations of micturition samples, B ; Variation coefficients $\pm$ s. d. for corrected values by specific gravity, C ; Variation coefficients $\pm$ s. d. for corrected values by creatinine.

Table 4 The effects of glucose and protein on urinary specific gravity.

	Amount added mg/dl	Qualitive test	Specific gravity	Amount added mg/dl	Qualitive test	Specific gravity
Glucose	50	±	1.021	150	+	1.016
	250	+	1.022	300	++	1.017
	500	+++	1.023	600	+++	1.019
Protein	30	+	1.021	30	+	1.015
	100	++	1.021	100	++	1.015
	200	+++	1.021	300	+++	1.015
	Fresh urine { specific gravity } { 1.021 } { glucose(-) } { protein(-) }			Diluted urine { specific gravity } { 1.015 } { glucose(-) } { protein(-) }		

能であり、一回の測定結果で評価をしてしまうようなことはあり得ない。しかし一般住民を対象とした場合は、種々の制約上の問題から一回の検査結果で評価せざるを得ない場合が非常に多い。この評価を出来るだけ正確に行うためには、対象者を増やしたりあるいはある物質で補正して24時間尿値の近似値を得ることを試みざるを得ない。

その場合に、測定成分が採取時間によりどの程度24時間で変動するのかを知ることは、スクリーニングを評価していく上で重要な基礎知識となるものである。

今回研究対象となった被験者は、精神疾患により入院中の患者であり、通常の日常生活を営んでいる一般人に同じとは言えない。しかし測定のための試料を正確に採取するには、入院中の患者を被験者とし、看護者の24時間観察と協力のもとに行う必要がある。精神科的疾病以外で入院している患者は、身体的疾病を必ず有し、服薬の影響も大で食事内容や運動量の制限などにより入院生

活も一般人の日常生活と著しく異なっている。本研究での被験者は投薬量も少なく、社会復帰を目的として一般人に近い生活行動をしており、実験試料の採取目的、方法については容易に理解し協力を得ることができた。これらの患者を被験者とした利点は一般人より試料採取が24時間正確に行える、全員同一食事を摂取している、生活行動を把握しうる点にあるが、逆に生活が規定化しているという点で一般人の生活と同一ではない。それゆえ、尿成分の変動は、一般人においては更に大きいであろうと推測される。

尿成分の測定結果からクレアチニン、尿素窒素、尿酸、Ca, P, Cd, Zn および Cu は24時間中の最高濃度値と最低濃度値の比が1.3~12と個人により差異が著明であった。尿比重の $(G-1) \times 1,000$ におけるその比は1.2~4.6と個人間の変動は他の成分に比較して少なく、逆に β_2 -MG は2.6~78と最も個体差の見られる成分であった。このことは β_2 -MG が日内変動に及ぼす腎での排泄機序が他の

成分と異なっているであろうことが示唆される。

一般にスポット尿から24時間尿の濃度を推定するためには、クレアチニンが1日1g排泄されるとしてクレアチニン補正が行われている。しかし尿中クレアチニン排泄量は、個体差の要因として、性差⁴⁾、身体筋肉量⁵⁾、運動量⁶⁾により変動を受け、同一個人においても食事内容¹⁻³⁾、採尿時間^{4,11)}、採尿日^{4,5)}の要因により著しい影響を受ける。さらに、尿中クレアチニン量と尿量とは長期に観察した場合においても9名中7名が有意の相関を示さなかったという³⁾。これらの問題点よりスポット尿の成分をクレアチニンratioで補正することに批判的な報告^{4,5,7,8)}も多い。

本研究からも尿中クレアチニンは50歳以上において低値を示すようになり、60歳代では30歳代の約60%の濃度となった。このことは老人において、一般成人と同様にクレアチニン補正を行い、その値を24時間尿の成分濃度とすることは大きな誤差を生じ、高齢者の場合高値を算出する結果となる。

一方本研究において24時間での各採取時間尿を尿量と反比例の関係にある尿比重値で補正する場合、久保田ら¹⁰⁾の基準尿比重1.024を用いると、クレアチニン補正値と同様に高値に算出される。それゆえ今回の女子被験者の平均尿比重1.018による補正濃度を算出し、その補正値と24時間尿の濃度との関係を調べた。その方法として、排尿時に採取された時間尿の比重補正値が24時間尿の濃度にどの程度一致するかを変動係数C.V.により検討した。補正を行わない場合の成分濃度のC.V.と補正を行った場合のC.V.とを比較すると β_2 -MG、Cd、Zn、Cuにおいては、補正をする有効性が認められなかった。クレアチニン補正においても同様のことがうかがわれ、比重補正値のC.V.よりさらに大きいC.V.を示す頻度が高かったが、両者のC.V.は統計学的に有意の差が認められなかった。

また早朝尿による尿検査の有効性に関しては必ずしも24時間尿より濃縮尿であるとは言えず、尿検診に際して偽陰性率を少なくするために早朝尿を採取して尿成分濃度を測定するべきであるという意義は見出し得なかった。

補正を行う場合に測定する尿比重値は屈折計により1滴の尿で簡単に測定可能であり、また、住民検診において尿たん白、尿糖が陽性を示した場合、試験紙法で強陽性(卅以上)を示さない限り、尿比重値に影響を及ぼさない。クレアチニンでは加齢による排泄量の変化も認められ、測定上も比重測定より労力と時間が必要とされる。

以上の点を総合すると、フィールドでのスポット尿の

尿成分濃度から24時間尿の濃度を推定するためには、第一に24時間各排尿時に採尿し、各々の成分濃度の平均値を算出すれば、最も24時間尿の濃度に近い値を得ることが出来ると考えられる。この場合、全尿を24時間たくわえる必要がないため、各採取尿を一部冷所に保存することが可能となり、尿成分の変性を防ぐことが出来る。

しかし、現実のフィールドでの検診においては各被験者に24時間採尿させることは不可能に近い。それゆえスポット尿を有効な補正手段によって補正しなければならない。今回検討した比重とクレアチニンによる補正効果の検討では、 β_2 -MGやCd、Zn、Cuにおいてほとんど補正の有効性を見出し得なかった。女子の場合、クレアチニンによる補正値は、今回測定した成分において24時間尿値より30%前後高値となり、特に60歳代では24時間尿値の略2倍の濃度を示すことがわかった。それゆえ、クレアチニンによる補正よりは比重1.018による補正の方が高齢者において異常値を算出する危険性がないと考えられる。しかし、今後さらにスポット尿から24時間尿を推定するための有効な手段が検討されるべきである。

V. 結 論

いわゆる検診で行われる採尿は、24時間の一時点であるスポット尿であり、また大部分は1回採尿である場合が多い。それゆえ、本研究では女子の30~60歳代で、24時間中の各自然排尿時に採尿し、各種尿成分濃度の日内変動を検討すると共に、採取時間尿から24時間尿の濃度を算出する場合の検討を行った。対象者は30~60歳代で各年代5~6名の女子とした。測定項目はクレアチニン、比重、尿素窒素、尿酸、Ca、P、 β_2 -MG、Cd、ZnおよびCuである。また同一被験者の血液を採取し疾病の有無のチェックを行った。

結論は以下の如くである。

- 1) 24時間中の各採取時間尿の尿成分について、各被験者の最高濃度値と最低濃度値の比を算出した結果、尿比重の $(G-1) \times 1,000$ では1.2~4.6、クレアチニン1.4~9.0、尿素窒素1.3~11、尿酸1.3~8.0、Ca 1.6~12、P 1.5~12、Cd 1.7~11、Zn 1.8~9.8、Cu 2.0~12となり、全体に1.2~12の範囲で日内変動の個体差が認められた。 β_2 -MGでは2.6~78と他の成分に比較して個体差の変動が著明であった。
- 2) 血液成分については、尿素窒素のみ加齢と共に増加する傾向を示したが、他の成分においては年齢による著変は認められなかった。
- 3) 各採取時間尿の24時間平均値と24時間尿の濃度とは、

各成分において極めてよく一致した ($p < 0.001$)。

- 4) 早朝尿の成分濃度は24時間尿の濃度と有意の相関を示すが、必ずしも24時間尿値より高値を示すとは言えなかった。
- 5) 採取時間尿の成分濃度をクレアチニン補正する場合に、尿中クレアチニン濃度は50歳以上で低下する傾向を示し、60歳代ではクレアチニン補正值が24時間尿値の略2倍となった。
- 6) 24時間の各採取時間尿の成分濃度を比重またはクレアチニンで補正した場合、各々の補正值の変動係数は大きく、補正の有効性は認められなかった。
- 7) 30~60歳代の尿比重の平均は1.018であり、尿成分濃度を比重1.018を用いて補正するならば高齢者における異常高値を算出する危険性は少ない。
- 8) 尿比重は 500 mg/dl 以上の糖尿の場合において、多少影響を受けるがたん白尿ではほとんど影響されない。

文 献

- 1) Camara, A. A., Arn, K. D., Reimer, A. and Newburgh, L. H.: The twenty-four hourly endogenous creatinine clearance as a clinical measure of the functional state of the kidneys, *J. Lab. Clin. Med.*, **37**, 743-763 (1951).
- 2) Schteingart, D. E. and Conn, J. W.: Characteristics of the increased adrenocortical function observed in many obese patients, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **131**, 388-403 (1965).
- 3) Chattaway, F. W., Hullin, R. P. and Odds, F. C.: The variability of creatinine excretion in normal subjects, mental patients and pregnant women, *Clin. Chim. Acta*, **26**, 567-576 (1969).
- 4) Vestergaard, P. and Leverett, R.: Constancy of urinary creatinine excretion, *J. Lab. Clin. Med.*, **51**, 211-218 (1958).
- 5) Miller, A. T. and Blyth, C. S.: Estimation of lean body mass and body fat from basal oxygen consumption and creatinine excretion, *J. Appl. Physiol.*, **5**, 73-78 (1952).
- 6) Nichols, J., Miller, A. T. and Hiatt, E. P.: Influence of muscular exercise on uric acid excretion in man, *J. Appl. Physiol.*, **3**, 501-507 (1951).
- 7) Paterson, N.: Relative constancy of 24-hour urine volume and 24-hour creatinine output, *Clin. Chim. Acta*, **18**, 57-58 (1967).
- 8) Scott, P. J. and Hurley, P. J.: Demonstration of individual variation in constancy of 24-hour urinary creatinine excretion, *Clin. Chim. Acta*, **21**, 411-414 (1968).
- 9) 水野信彦, 岡田 究, 高瀬重暉, 馬場茂明: 二抗体法による β_2 -Microglobulin Radioimmunoassay に関する研究, *核医学*, **14**, 877-886 (1977).
- 10) 久保田重孝, 土屋健三郎: 職業病健診手技, p. 185, 興生社出版部, 東京 (1972).
- 11) Pasternack, A. and Kuhlback, B.: Diurnal variations of serum and urine creatine and creatinine, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **27**, 1-7 (1971).

(受付 1982年10月25日)