


 最新のトピックス

TOPICS

イヌリンクリアランスと推算糸球体ろ過量

信州大学医学部内科学第二講座

上 條 祐 司

I はじめに

慢性腎臓病 (Chronic Kidney disease: CKD) は、増加し続ける透析患者の背景疾患であること、また心血管病を高頻度で併発する基礎病態であることから、近年注目されるようになった。発症早期からの積極的な CKD 治療が、腎予後のみならず心血管病予後や生命予後も改善させることが明らかとなっているため、CKD の早期発見、早期治療の重要性が指摘されている。

CKD の病態は原疾患が何であれ、① 蛋白尿の存在と ② 糸球体ろ過量 (glomerular filtration rate: GFR) の低下、が腎機能障害進展および心血管病発症のリスクになる。そのため、CKD の重症度分類は、この2つの要素によりリスク分類されている。蛋白尿は腎微小血管である糸球体に負荷されている様々なストレスを反映し、GFR は糸球体で作れ出す尿原生成能力を示している。すなわち、CKD の重症度は糸球体にかかっているストレスと、糸球体の尿生成能力によって判定するのである。

CKD 重症度判定における重要要素の1つである GFR の正確な測定は、実臨床上困難である状況が続いていたが、日本では2006年から国際的な GFR 測定のゴールドスタンダードであるイヌリンを用いた腎クリアランス測定が保険適応となり、その有用性が認知されつつある。しかしながら、イヌリンクリアランス測定は簡易法であっても測定法は煩雑であり多大な時間的・人的労力が必要であるため、一部の専門施設で施行されている状況に過ぎない。そのため、どこの医療施設でも簡便に計測可能な GFR 評価法の確立が重要視されており、近年様々な GFR 推算式が世界的に複数考案されている。

本稿では、GFR 測定のゴールドスタンダードであるイヌリンクリアランスの紹介に加え、GFR 推算式の現況について概説したいと思う。

II GFR 測定のゴールドスタンダードであるイヌリンクリアランスの重要性について

GFR 測定には腎クリアランス法が一般的に採用されている。測定物質の条件としては、① 血漿蛋白と結合しない、② 糸球体で自由に濾過される、③ 尿細管での再吸収・分泌がない、④ 測定時間中、血漿濃度が一定である、が挙げられる。

古くから、これらの条件を満たす内因性物質としては、クレアチニンが有名であり、クレアチニンクリアランス=GFR といった概念が長年にわたり定着してきた。しかしながら、実際にはクレアチニンは尿細管分泌されることが判明しており、真の GFR 値であるイヌリンクリアランスより高値を示すことが明らかとなっている¹⁾。特に GFR < 40 ml/min/1.73 m² の腎機能障害患者や65歳以上の高齢者では、クレアチニンクリアランスはイヌリンクリアランスの2倍以上の数値になる (表1)。つまり、クレアチニンクリアランスでは、実際には腎機能障害が存在していても腎機能障害は存在しない、もしくは軽症であるといった判定になる可能性が高く、腎機能障害を過少評価してしまう危険性がある。この事実は、術前評価や化学療法前の腎機能評価としてクレアチニンクリアランスによる評価は不適當であることを意味する。

イヌリンが臨床応用される以前には、我が国では、従来チオ硫酸ナトリウムをイヌリンの代わりに用いてきた経緯があるが、この物質は体内で代謝され硫酸塩に変換される物質であるため、理論的には正確な GFR を示さないことが知られている。

また、^{99m}Tc-DTPA や ⁵¹Cr-EDTA などの放射性物質を用いた血漿クリアランス法も存在するが、これらの検査法は RI の取り扱いの問題や小児や妊婦に使用しにくいなどの問題点があり、我が国では GFR 測定法としては一般的ではない。

以上のように、様々な GFR 測定法が存在している

表1 Cin と Ccr の関係

		Cin (mL/min/1.73 m ²)	Ccr (mL/min/1.73 m ²)	Ccr/Cin
GFR (mL/min/1.73 m ²)	Cin < 40	26.6 ± 6.7	53.6 ± 19.5	2.07 ± 0.82
	40 ≤ Cin < 80	52.1 ± 10.2	84.1 ± 19.1	1.64 ± 0.32
性	男性	35.3 ± 14.5	63.5 ± 21.5	1.94 ± 0.84
	女性	34.2 ± 14.4	63.5 ± 21.5	1.91 ± 0.46
年齢	～49	39.4 ± 16.2	65.8 ± 25.4	1.70 ± 0.22
	50～64	35.3 ± 14.3	65.0 ± 24.8	1.95 ± 0.69
	65～	32.3 ± 13.1	61.0 ± 22.8	2.03 ± 0.91

Cin, イヌリンクリアランス; Ccr, クレアチンクリアランス
(Jpn J Nephrol 47: 804-812, 2005)

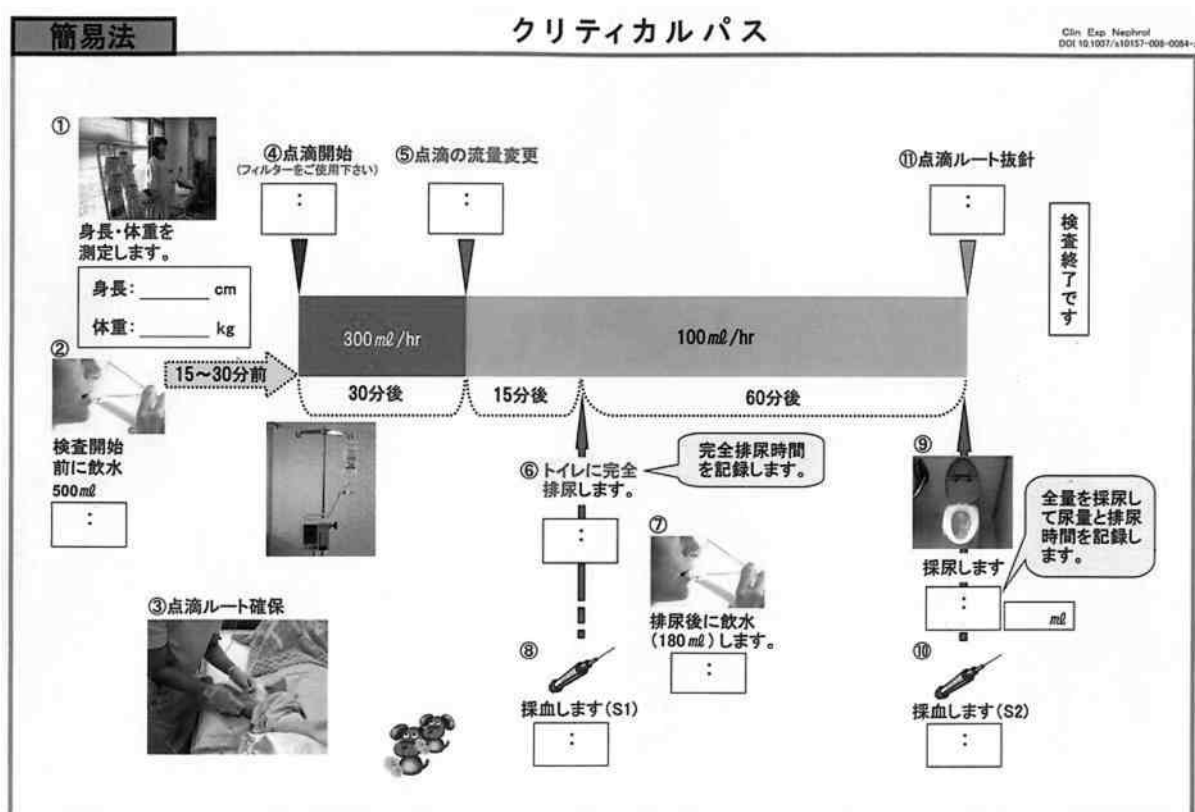


図1 イヌリンクリアランス測定法 (簡易法)

が、現在世界的に最も信頼性の高い GFR 測定 of ゴールデンスタンダードは、外因性物質としてイヌリンを用いるイヌリンクリアランス法である。イヌリンクリアランス測定 of 原法は、かなり煩雑で実施臨床では利用しにくかったが、簡便な簡易法 (図 1) が開発された。イヌリン負荷試薬 (イヌリード®) を調整後静脈内投与し、血液サンプルを 2 ポイント、尿サンプルを 1 ポイント採取し、それぞれのサンプル中のイヌリン濃度を測定することでイヌリンクリアランスを計算す

ればよい。この方法は、一般臨床でも十分に施行可能な方法と思われる。全ての患者に施行することは困難であるかもしれないが、侵襲的手術や化学療法や造影剤使用前などの腎機能に負担をかける処置前には、ぜひともイヌリンクリアランスを施行することを推奨する。そのチェックにより、見逃されている CKD が発見され、その患者の予後を良くする可能性があるからである。今後のイヌリンクリアランスの普及に期待したい。

Ⅲ 様々な GFR 推算式

イヌリンクリアランスは正確な GFR 測定には必須の検査になりつつあるが、診療所レベルの医療体制では施行困難であることは明らかである。日本の成人人口の約13%がCKD患者であるといった現状から、多くのCKD患者はイヌリンクリアランスの施行できない医療施設で管理されていることが予想される。そのためCKDの重症度判定は簡便な方法で判定できないと、common diseaseであるCKD治療が困難となる。そこで、簡便にどこでも測定することのできるGFR推算式が考案された。米国では、MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 研究において、¹²⁵I-イオタラム酸の腎クリアランスによる実測GFRをもとに、血清クレアチニン値、年齢からGFRを推算する式 (MDRD式)が開発され広く一般応用されるようになった。このような推算式で得られたGFRをeGFR (estimated GFR)と呼称している。以前に日本では、このMDRD式を日本人に適合させるために民族係数を決定し、その普及を図ってきたが、MDRD式ではGFR 60 ml/min/1.73 m²以上の若年層で腎機能を過少評価するという欠点があった。そもそもMDRD式は体格の異なる欧米人の実測GFRを基に算出された式であるため、日本人のデータに合致しないのは至極当然のことであったかもしれない。そこで、より正確な日本人のためのGFR推算式の確立を目的として、日本腎臓学会CKD対策委員会プロジェクト「日本人のGFR推算式」が発足し、日本人のイヌリンクリアランス測定データを基にした新たなGFR推算式が決定された²⁾。

わが国におけるCKDの日常診療において日本腎臓学会が推奨する式は、血清クレアチニン (Cr)、年齢、性別の3つのデータから計算される式であり、現在広くCKD診療において臨床応用されている (表2)。しかしながら、あくまでもこの計算式の正確度は75%の症例が実測GFR±30%の範囲に入る程度の正確度であり、正確な腎機能評価を行う場合には、イヌリンクリアランスの測定が望ましい。

また、この式は血清Cr値をベースにしているため、筋肉量などの影響や、Crの尿細管分泌を変動させる薬などの影響を受けやすいといった問題点がある。

近年、この問題を解決するために血清シスタチンC

(Cys-C) 値をベースとしたGFR推算式も考案された (表2)。血清Cys-C値は、新たな腎機能障害マーカーとして3カ月に1回の測定が保険適応で可能となっており、血清Cr値に影響を及ぼす可能性のある背景をもった患者の場合には積極的に施行し血清Cr値ベースのeGFRと比較するのが良いように思われる。しかしながら、Cys-C値に基づくGFR推算式の正確度も、やはり血清Cr値に基づく推算式と同程度である。血清Cys-C値は、妊娠、HIV感染、甲状腺機能障害などにより影響されるため、注意が必要である。

世界的には、CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) により、血清Cr値に基づく推算式、血清Cys-C値に基づく推算式、血清Cr値および血清Cys-C値の両者に基づく推算式が考案されている³⁾。これらは人種、性別、年齢、血清Cr値、血清Cys-C値により細かに場合分けされており、いかにGFRの推算が困難であるかを物語っている。

今後も、より正確なGFR推算式が考案されていくことが予想される。

なお、これらのeGFR推算式は、成人を対象にしたものであり、小児には使用できないので注意が必要である。

Ⅳ おわりに

世界的にも日本においても、簡便に計算可能なより良いGFR推算式を求めて次々と数式が更新されているのが現況であるが、今も昔もGFR測定においてイヌリンクリアランスがゴールドスタンダードであることには変わりはない。しかしながら、イヌリンクリアランスを保険適応として日常診療に利用できているのは、日本だけといった事実がある。我々日本人は世界的にも稀な医療環境、すなわち測定しようと思えばすぐにでも真のGFRを測定できる医療体制を手に入れているのである。イヌリンクリアランスをベースとした研究を自由にできる幸せを噛みしめ、その研究成果を世界に発信していく義務があるのではないだろうか？

今後、イヌリンクリアランス測定が、我々腎臓内科領域のみならず、全ての領域においてルーチンに行われ、CKD患者の予後が改善されることに期待したい。

表2 様々な eGFR 測定式

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	
①血清 Cr 値に基づく日本腎臓学会推奨の GFR 推算式	$eGFR_{creat} = 194 \times sCr^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287}$ (女性は×0.739) sCr: 血清クレアチニン濃度 (酵素法)
②血清 Cys-C 値に基づく日本腎臓学会推奨の GFR 推算式	男性: $eGFR_{cys} = (104 \times sCys-C^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢 (歳)}}) - 8$ 女性: $eGFR_{cys} = (104 \times sCys-C^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢 (歳)}} \times 0.929) - 8$ sCys-C: 血清シスタチン C 濃度
③CKD-EPI による血清 Cr 値に基づく GFR 推算式 (2009)	白人の場合 (黒人の場合は×1.159) 女性 $sCr \leq 0.7 \text{ mg/dl}$, $eGFR_{creat} = 144 \times (sCr/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{年齢}}$ $sCr > 0.7 \text{ mg/dl}$, $eGFR_{creat} = 144 \times (sCr/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齢}}$ 男性 $sCr \leq 0.9 \text{ mg/dl}$, $eGFR_{creat} = 141 \times (sCr/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{年齢}}$ $sCr > 0.9 \text{ mg/dl}$, $eGFR_{creat} = 141 \times (sCr/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齢}}$
④CKD-EPIによる血清Cys-C 値に基づく GFR 推算式 (2012)	女性の場合は×0.932 $sCys-C \leq 0.8 \text{ mg/L}$, $eGFR_{cys} = 133 \times (sCys-C/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{年齢}}$ $sCys-C > 0.8 \text{ mg/L}$, $eGFR_{cys} = 133 \times (sCys-C/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{年齢}}$
⑤CKD-EPI による sCr + sCys-C 値に基づく GFR 推算式 (2012)	白人の場合 (黒人の場合は×1.08) (1)女性: $sCr \leq 0.7$, $sCys-C \leq 0.8$ $eGFR_{cre-cys} = 130 \times (sCr/0.7)^{-0.248} \times (sCys-C/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{年齢}}$ (2)女性: $sCr \leq 0.7$, $sCys-C > 0.8$ $eGFR_{cre-cys} = 130 \times (sCr/0.7)^{-0.248} \times (sCys-C/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{年齢}}$ (3)女性: $sCr > 0.7$, $sCys-C \leq 0.8$ $eGFR_{cre-cys} = 130 \times (sCr/0.7)^{-0.601} \times (sCys-C/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{年齢}}$ (4)女性: $sCr > 0.7$, $sCys-C > 0.8$ $eGFR_{cre-cys} = 130 \times (sCr/0.7)^{-0.601} \times (sCys-C/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{年齢}}$ (5)男性: $sCr \leq 0.9$, $sCys-C \leq 0.8$ $eGFR_{cre-cys} = 135 \times (sCr/0.9)^{-0.207} \times (sCys-C/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{年齢}}$ (6)男性: $sCr \leq 0.9$, $sCys-C > 0.8$ $eGFR_{cre-cys} = 135 \times (sCr/0.9)^{-0.207} \times (sCys-C/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{年齢}}$ (7)男性: $sCr > 0.9$, $sCys-C \leq 0.8$ $eGFR_{cre-cys} = 135 \times (sCr/0.9)^{-0.601} \times (sCys-C/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{年齢}}$ (8)男性: $sCr > 0.7$, $sCys-C > 0.8$ $eGFR_{cre-cys} = 135 \times (sCr/0.9)^{-0.601} \times (sCys-C/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{年齢}}$

CKD-EPI; CKD epidemiology collaboration, Cr; クレアチニン, Cys-C; シスタチン C, eGFR; 推算糸球体ろ過量

文 献

- 1) Orita Y, Gejyo F, Sakatsume M, Shiigai T, Maeda Y, Imai E, Fujii T, Endoh M, Jinde K, Haneda M, Sugimoto T, Hishida A, Takahashi S, Hosoya T, Yamamoto H, Hora K, Okada Y, Hosaka S, Oguchi T, Kanno Y, Nishio Y, Yano S, Aikawa K, Yasui K: Estimation of glomerular filtration rate by inulin clearance: Comparison with creatinine clearance. Jpn J Nephrol 47: 804-812, 2005
- 2) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 53: 982-992, 2009
- 3) Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS; CKD-EPI Investigators: Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 367: 20-29, 2012