

## 腎機能検査における血清シスタチン-Cの有用性について

Usefulness of serum cystatin-C in the test of renal function

加藤 光宏<sup>1)</sup>, 屋敷 祥嗣<sup>1)</sup>, 菅野 進一<sup>1)</sup>, 青野 益美<sup>1)</sup>

Mitsuhiro Katoh

Hirotsugu Yashiki

Shinich Kanno

Masumi Aono

佐藤 秀幸<sup>1)</sup>, 平沼 法義<sup>1)</sup>, 伊藤 亮二<sup>1)</sup>

Hideyuki Satoh

Noriyoshi Hiranuma

Itoh Ryoji

Key Words : シスタチン-C, 腎機能検査, 推算GFR, 24時間クレアチニン・クリアランス

## &lt;はじめに&gt;

腎機能を評価する検査として,血清クレアチニン(Scr),24時間クレアチニン・クリアランス(24Ccr)などが通常用いられている。しかし,Scrは年齢・性別・運動量や筋肉量などの様々な内外の影響を受け検査値が増減する。24Ccrの場合は正確な蓄尿・身長・体重の測定など煩雑であり,患者に負担であるなど従来用いられている検査には問題があるといわれている。

血清シスタチン-C(CysC)は塩基性低分子蛋白質で生体内での酵素による細胞および組織の障害を抑制している。細胞内外の環境変化の影響を受けずに全身の有核細胞から一定量分泌される。糖鎖がないため複合体を形成することなく腎糸球体で濾過され近位尿細管で再吸収される。したがって腎糸球体濾過機能が低下するとCysCの血中濃度は上昇するため腎機能検査として注目されている。

今回わたしたちは,CysC測定の有用性を検討するため,Scr,24Ccr,尿蛋白定性との比較を行った。同時にScr,CysCを用いた推算GFR(eGFR,cysGFR)を算出しCKD分類に基づいたstageとの比較を行い,CysCの有用性について考察をした。

## &lt;対象および方法&gt;

## 1. 対象

当院でCysC検査,24Ccr検査を同日行い,尿蛋白定性試験はその検査日より前後5日以内に随時尿で行った807例,年齢は20~93歳,男性500例(20~93歳 平均69.5歳),女性307例(24~94歳 平均69.4歳)である。

## 2. 測定方法

## ① 血清シスタチンC,血清および尿クレアチニンの測定

測定分析装置は東芝TBA-C8000(東芝メディカルシステムズ株式会社)にてCysC測定試薬はシスタチンCキット“イアトロCys-C”(三菱化学メディエンス),Cr測定試薬はN-アッセイ“L CRE-K ニットーボー”(ニットーボーメディカル)を用いた。尿クレアチニン(Ucr)は24時間蓄尿検体を用いた。

## ② 尿蛋白定性試験

測定機器はUS-2100R(栄研化学)にて試験紙はウロペーパーⅢ“栄研”(栄研化学)を用いた。

## 3. 方法

## ① クレアチニン・クリアランス式

$$*24Ccr(\text{ml}/\text{min}/1.48\text{m}^2) = \text{Ucr} \times \text{V} \div \text{Scr} \times 1.48 \div A$$

V:一分尿量 A:体表面積

## ② GFR推算式

$$*eGFR(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Scr}^{-1.098} \times \text{Age}^{-0.287} (\text{if female} \times 0.739)$$

日本腎臓病学会が提唱する計算式(2008.5改訂)を用いた。

$$* \text{cysGFR}(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 66.8 \times \text{CysC}^{-1.3}$$

Roleらの式を用いた。

## ③ 相関性

24Ccr に対してのCysC,Scr,との関係を調べた。

## ④ 尿蛋白定性検査による分類

尿蛋白定性検査の検査結果により(-), (±), (+) (2+) (3+以上)の5分類し,各検査の平均値,および平均値の差の検定(t検定)を行った。

<sup>1)</sup>名寄市立総合病院 医療技術部 臨床検査科

Department of Clinical Laboratory, Nayoro City Hospital

- ⑤ CKD (慢性腎臓病) ステージの比較  
日本腎臓学会は2007年5月「CKD診療ガイド」にてGFR(糸球体濾過量)値により分類した。(表1) 各Stageの尿蛋白陰性率をeGFRとcysGFRで比較し,また,CysC >1.00,>0.90,>0.80(mg/L),Scr>1.00(mg/ml),24Ccr<90(ml/min/1.48m<sup>2</sup>)の項目でカットオフ値を設定し出現率を調べた。

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR mL/min/1.73m <sup>2</sup>
	ハイリスク群	≥90 (CKDのリスクファクターを有する状態で)
1	腎障害は存在するがGFRは正常または亢進	≥90
2	腎障害は存在し、GFR軽度低下	60~89
3	GFR中等度低下	30~59
4	GFR高度低下	15~29
5	腎不全	<15

透析患者(人工透析、腹膜透析)の場合にはD、移植患者の場合にはTをつける

表1 CKDのステージ分類

### <結果>

#### ① 性差

男性は年齢20歳から93歳(平均 69.5歳)の500例で CysC 1.00±0.54mg/l, Scr 1.15±0.93 mg/dlであった。

女性は年齢24歳から92歳(平均 69.4歳)の307例で CysC 0.97±0.60mg/l, Scr 0.88±0.68 mg/dlであった。

男女の平均値の差は,CysCでは有意差は認めなかった.Scrでは有意に平均値の差を認めた (p<0.01)。(図1)

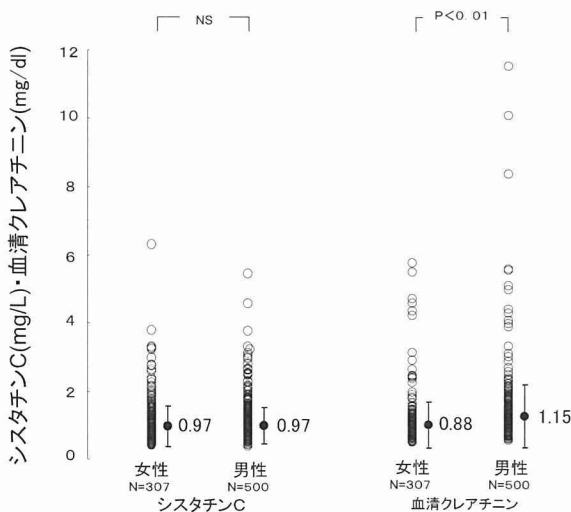


図1 CysC・Scr 性差

#### ② CysC・Scr・24Ccrとの相関

実測での24時間Ccrに対するCysC・Scrの相関は累乗曲線となり、

$$\text{CysC: } Y=12.122X^{-0.5946}, r=0.82, \text{Scr: } Y=15.846X^{-0.6505}, r=0.80 \text{ となった。}$$

各組み合わせで強い相関を認めた。(図2)

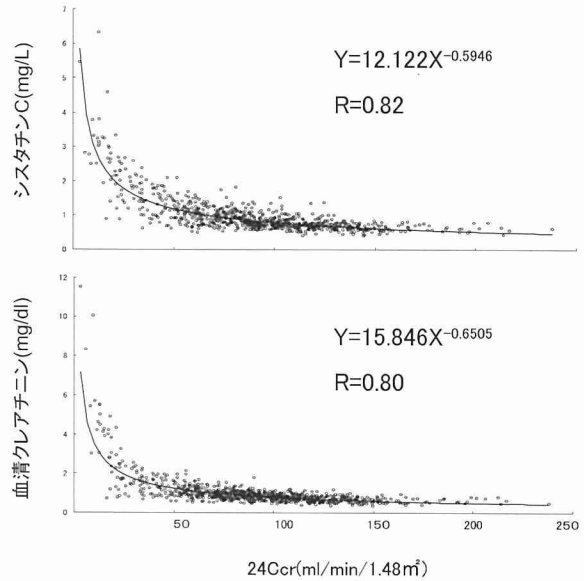


図2 24時間クレアチニン・クリアランスに対するシスタチンC・血清クレアチニンの散布図

#### ③ 尿蛋白による分類

尿蛋白定性陰性と他のグループとのCysC,Scr,24Ccrの平均値の比較を示した。(表2)

	-	±	+	2+	3+以上
Cystatin-C	0.84±0.28	1.00±0.55	1.24±0.83	1.50±0.79	1.80±1.12
Scr	0.86±0.30	1.02±0.56	1.22±0.75	1.67±1.51	2.61±2.55
24Ccr	97.4±35.22	90.5±41.48	78.0±40.70	62.9±39.25	54.9±42.48
eGFR	66.7±19.44	61.4±22.86	52.2±22.72	44.2±23.14	38.8±27.96
CysGFR	94.5±32.02	83.9±36.63	71.4±38.46	54.9±32.41	50.9±36.50
N	535	105	73	61	33

表2 尿蛋白定性による分類の各検査の平均値

24Ccrの尿蛋白定性陰性と(±)が有意ではなかった.その他は有意であった。

尿蛋白定性陰性率をCKDの各stageでの陰性率はStage1でeGFRは全体の7.1%,cysGFRで37.5%,24Ccrで36.8%, Stage2では, 35.2, 19.1, 14.45%とeGFRはStage2で陰性率のピークを示し, 24Ccr, cysGFRはStage1でピークを示した。(図3)

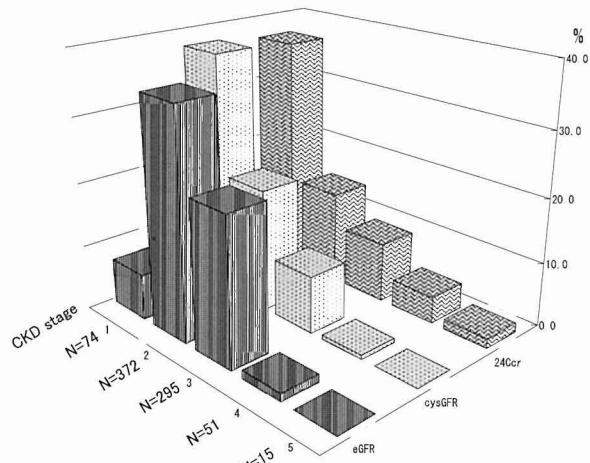


図3 尿蛋白定性陰性率

④ CKDステージ分類の各検査の陽性率

ScrはStage1 0%, Stage2 1.3%と陽性出現率が他の検査よりも低かった。

24Crの陽性出現率は、CysC >0.80のカットオフ値で同様の比率であった。またStage4以降の陽性出現率はどのカットオフ値においても同じであった。(図4)

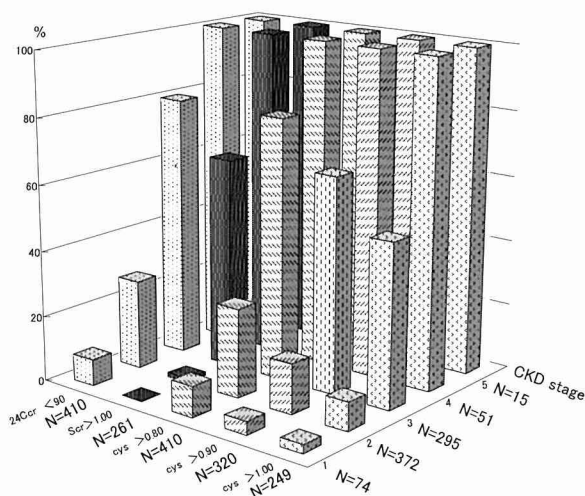


図4 陽性率

<考察>

今回の検討で尿蛋白定性検査値は,Scr,CysCの検査を行った前後5日以内の検査値を用いた。しかし,慢性腎臓病(CKD)の定義は

- 1) GFRの値にかかわらず,腎障害を示唆する所見(検尿異常,画像異常,血液異常,病理所見など)が3カ月以上存在すること
- 2) GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満が3カ月以上持続すること

この片方または両方を満たす場合にCKDと診断される。

(エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009より)とあり,今回検討した症例にはCKD分類から外れた検体を含めたデータである。そのため検討した

データの分散が大きいことが予測されたが,尿蛋白定性値の陰性率(図3)から見ても十分なデータが得られたと思われた。

尿蛋白定性陰性の分類でCysCと24Crの分布が同等と考えたが,Scrの分布は,Stage1では陰性出現率が低く,Stage2での出現率が多いことから,CysCはScrよりも早期の腎機能低下を捕らえることができると思われた。

図4で示した各検査の陽性率ではStage4から5は全て100%で,どの検査も差がないことが分かった。Stage1から3ではScrの陽性率が低く,早期の腎機能低下を見逃すことがあると思われた。CysCではカットオフ値が0.90mg/Lとした場合,24Crと陽性率は同等となったため,カットオフ値に設定は0.90mg/L程度と考えた。

また,Scrの問題点として言われているクレアチニンブレインドレンジの存在は,尿蛋白定性値の陰性率(図3)や各検査のカットオフ値の陽性出現率(図4)からも示されたと思われる。<sup>1)</sup>

以上のことから,シスタチンCは,簡便な検査で,早期の腎機能低下を検出し従来の検査法が持つ課題を補う検査として有用と考えた。

CysCの問題点としては,検査法の標準化されていないことである。標準化されていないことで検査法によって基準値が異なり,施設間差が起きることになる。標準化が行われることによりCysCから求める推算GFRが一般化すると思われる。<sup>2)</sup>

CysCは今後,早期に腎臓機能低下を検出する検査として健診などの腎機能のスクリーニングなどに用いられると思われる。また,動脈硬化,心不全などの心血管病変のマーカーとしても期待されている。<sup>3)4)</sup>

<結語>

今回,私たちは807例の尿蛋白定性・クレアチニン・24時間クレアチンクリアランス・推算GFRなどのパラメータからシスタチンCの有用性を検討した。

シスタチンCは,簡便で早期の腎機能低下を検出し,従来の腎機能検査の課題を補う検査として有用と考える。

-謝辞-

本研究を行うにあたり,ご指導頂いた三菱化学メディエンス株式会社 祖父江晋氏,千葉直人氏に深謝いたします。

文 献
-----

- 1) 芝原 裕和,山永 みゆき ほか: 血清中シスタチンC測定の有効性の検討,日本臨床検査自動化学会誌,Vol32,NO5,784-790,2007
- 2) 金子 拓志,石川 直子 ほか: 血清シスタチンC,24時間クレアチンクリアランス,血清クレアチニン,予測式による糸球体濾過率 estimated glomerular filtration rate (eGFR)の相互関係と血清シスタチンの有用性,医学検査,Vol56,No6,955-963,2007
- 3) 高橋 柏夫:臨床検査(バイオマーカー)からみた心腎相関,分子心血管病,Vol8,No5,31-38,2007
- 4) 内野 和顕,石上 友章 ほか: 見逃してはいけない病態 心不全と心・腎症候群,Medical Practice,Vol24,No5,855-858,2007