小児における腎機能マーカーとしてのシスタチン C の有用性についての検討

坂本 謙一・川勝 秀一・永尾 文

橋本有紀子・日比 喜子・松下 浩子

(受付日：平成19年12月13日 採用日：平成20年1月29日)

要 旨

目的：新しい糸球体濾過率 (GFR) の指標としての Cys-C の有用性を検討した。

対象：シスタチン C (Cys-C)・血清クレアチニン (S-Cr)・クレアチニークリアランス (CCr) を同時に測定した43名を対象とした (男性21名, 女性22名, 年齢 1 ~ 19歳, 平均年齢 10.3 ± 3.78 歳, 平均±標準偏差)。

結果：全患者を対象とした CCr と Cys-C または S-Cr との相関関係は両者とも同等のよい相関関係が得られたが, 腎機能低下患者のみを抽出したところ, CCr と Cys-C との相関関係は CCr と S-Cr よりも良い相関関係が得られた。また, S-Cr は年齢とともに上昇するのに対し Cys-C は年齢に関わらずほぼ一定の値をとっていた。さらに, Cys-C を基に計算した推定 GFR は, CCr や Schwartz の式より軽微な腎機能障害を検出できると考えられた。

【結論】Cys-C は今までの腎機能マーカーと比較し, より正確に腎機能を評価することができると考えられた。

序 言

糸球体濾過量 (以下, GFR) は腎機能マーカーとして最も基本的かつ重要なものである。GFR は GFR 物質の

クリアランスにより測定され, 今まで数々の GFR 物質が GFR の測定に利用されてきた。しかしながら, GFR 物質の生体内動態, これに影響を与える因子, 測定法などさまざまな問題点があり, 日本腎臓病学会から GFR 測定に関するガイドラインも提示されている¹⁾。

GFR 測定の golden standard はイヌリנקリアランスであることは確かであるが, イヌリンの持続静注と頻回の採血と採尿が必要であるために, 測定が侵襲的かつ煩雑であることが問題となる。2006年に日本でもイヌリンが医薬品として認可され, イヌリנקリアランスによる腎機能の評価が可能となっているが, 最近出された「CKD 診療ガイド」²⁾の中でも腎機能マーカーの第一選択として推奨されていない。

イヌリנקリアランスの代替として今まで GFR 測定は24時間蓄尿による CCr が standard として広く用いられてきた。しかしながら, 24時間の正確な蓄尿が必要であり, 外来での施行は困難であることと尿細管からのクレアチニン分泌を考慮すると正確性に欠けるため, 腎機能の評価するためのさまざまなマーカーおよび GFR を推定する簡易式が考え出されてきた。

GFR を推定する簡易式としては, Cockcroft-Gault 式や MDRD 式などさまざまなものが用いられてきた。最近では, 「CKD 診療ガイド」が作成され, 腎機能の評価は血清クレアチニンを基にした推定式である eGFR を用いて行うことが推奨されている。なお, eGFR は改訂 MDRD 簡易式 [$eGFR = 0.741 \times 175 \times \text{Age}^{-0.203} \times \text{Cr}^{-1.154}$ (女性はこちらに $\times 0.742$)] を用いて計算される。また, 小児に対しては, Schwartz の式 [推定 GFR = 身長 (cm) $\times 0.55 / (\text{血清 Cr} + 0.2)$] を用いることが勧められている。

Key words：腎機能マーカー

糸球体濾過率 (GFR)

シスタチン C (Cys-C)

京都市立病院小児科

(〒604-8845 京都市中京区壬生東高田町 1-2)

The Efficacy of Cystatin C as a Novel Marker of Renal Function for Children

Kenichi Sakamoto, Hidekazu Kawakatsu, Fumi Nagao,
Yukiko Hashimoto, Yoshiko Hibi, Hiroko Matsushita

Department of Pediatrics, Kyoto City Hospital

図1 全患者を対象とした CCr と Cys-C との相関関係（上段）および CCr と S-Cr との相関関係（下段）

Ccr と Cys-C との相関関係では $R^2=0.4679$, CCr と S-Cr との相関関係では $R^2=0.4473$ であり、両者ともによい相関関係が得られた。

また、腎機能マーカーとして用いられてきた血清クレアチニン（以下、S-Cr）は、性別・年齢・体格（筋肉量）などの影響を受けやすく、特に小児では低値を示し有用性に欠ける。

2005年10月より糸球体濾過量（以下、GFR）の指標として新しく保険適応になったシスタチンC（以下、Cys-C）は、122のアミノ酸から成る13kDaの塩基性低分子タンパク質で cysteine proteinase inhibitor の一種であり、体内のあらゆる有核細胞から一定の割合で生産されている。Cys-Cは腎糸球体で完全に濾過され、そのほとんどが近位尿細管で再吸収されアミノ酸へと異化されるため血中に戻ることはない。このため、生産量が体内外の因子に影響されにくく、血中からの排出が糸球体濾過によってのみ行われるため、GFRの指標としての内因性マーカーとして有用であると考えられている。以上

のことから、S-Cr や CCr に代わる腎機能のマーカーとして最近用いられるようになってきており³⁾、その有用性は高いと数多く報告されている。

今回われわれは、小児における新しい腎機能マーカーとしての Cys-C の有用性を、Cys-C の測定値や Cys-C を基に計算した推定 GFR を、CCr の実測値・eGFR・Schwartz の式による値と比較することにより検討した。

対象・方法

2006年7月以降に Cys-C・S-Cr・CCr を同時に測定した43名を対象（男性21名、女性22名、年齢1～19歳、平均年齢 10.3 ± 3.78 歳、平均±標準偏差）として、(I) CCr と Cys-C または S-Cr との相関関係、(II) 年齢と Cys-C または S-Cr との関係、(III) 対象とした43名の① CCr、② Cys-C を基に計算した推定 GFR ($GFR = 66.8 \times Cys-C^{-1.30}$)、③ Cys-Eq ($Cys-Eq = 75.94 / Cys-C^{1.17}$)、④ eGFR [$eGFR = 0.741 \times 175 \times Age^{-0.203} \times Cr^{-1.154}$ (女性 は これ に $\times$

0.742)]、⑤ Schwartz の式による値 [$GFR = \text{身長}(\text{cm}) \times 0.55 / (\text{血清 Cr} + 0.2)$] の以上4つの平均値を比較検討した。

CCr は24時間蓄尿により測定したもの、もしくは起床時（昼間）の蓄尿と就寝時（夜間）の蓄尿に分けて、各々測定した CCr の平均値を用いた。また、S-Cr の測定は酵素法により測定した。

Cys-C の測定方法は金コロイド免疫比色法（ネスコート GC シスタチン C、アルフレッサファーマー株式会社）を使用し、Cys-C を基に計算した推定 GFR は $GFR = 66.8 \times Cys-C^{-1.30}$ ⁴⁾ を採用している。さらに今回、小児のみを対象として作成された Cys-C を基に計算した推定 GFR である $Cys-Eq = 75.94 / Cys-C^{1.17}$ ⁵⁾ を用いての検討も行った。

統計学的解析は Microsoft 社の Excel を用いて回帰分

図2 腎機能低下患者 (CCr 70 ml/min/1.73m²以下の患者) のみを対象とした CCr と Cys-C との相関関係 (上段) および CCr と S-Cr との相関関係 (下段)
 CCr と Cys-C との相関関係では $R^2=0.7631$, CCr と S-Cr との相関関係では $R^2=0.2125$ であり, S-Cr に比べ Cys-C の方が良い相関関係が認められた。

析を行い, 相関係数および決定係数を算出し行った。

成 績

A : CCr と Cys-C または S-Cr との相関関係

対象とした43名全員を対象とし, CCr と Cys-C または S-Cr との相関関係を検討したところ Cys-C と S-Cr 両者ともに CCr と良い相関関係が認められた (図1 : CCr v.s. Cys-C $R^2=0.4679$ · CCr v.s. S-Cr $R^2=0.4473$)。

次に43名のうち腎機能低下 (CCr 70 ml/min/1.73 m²以下) を認めた8名 (男性3名, 女性5名, 年齢1~19歳, 平均年齢9.8±5.75歳, 平均±標準偏差) を抽出し, CCr と Cys-C または S-Cr との相関関係を検討したところ S-Cr に比べ Cys-C の方が良い相関関係が認められた (図2 : CCr v.s. Cys-C $R^2=0.7631$ · CCr v.s. S-Cr

$R^2=0.2125$)。

B : 年齢 と Cys-C または S-Cr との関係

対象とした43名のうち腎機能が正常 (CCr 70 ml/min/1.73 m²以上) である35名 (男性18名, 女性17名, 年齢6~16歳, 平均年齢10.4±3.19歳, 平均±標準偏差) を抽出し, 年齢と Cys-C または S-Cr との関係を検討した。Cys-C は年齢にかかわらずほぼ一定の値をとるのに対して, S-Cr は年齢が大きくなるにつれて高値になる傾向がみられた (図3 : 年齢 v.s. Cys-C $R^2=0.0321$ · 年齢 v.s. S-Cr $R^2=0.4901$)。

C : CCr, Cys-C を基に計算した推定GFR, Cys-Eq, eGFR, Schwartz の式の値の比較

対象とした43名の, CCr の平均値は108 ml/min, Cys-C を基に計算した推定 GFR の平均値は77 ml/min, Cys-Eq の平均値は86.5 ml/min, eGFR の平均値は186 ml/min, Schwartz の式による値は109 ml/min であった。Cys-C を基に計算した推定 GFR と Cys-Eq は, CCr や Schwartz の式による推定 GFR よりも平均で約20~30 ml/min 低い値を示していた (表1)。

また, ①CCr, ②Cys-C を基に計算した推定 GFR, ③Cys-Eq, ④eGFR, ⑤Schwartz の式による推定 GFR の分布を比較したところ, ②Cys-C を基に計算した推定 GFR, ③Cys-Eq, ⑤Schwartz の式による値がばらつきが少なかった (標準偏差値は, ②18.7, ③18.5, ⑤18.5)。①CCr と④eGFR は値にばらつきがあり, 特に eGFR は非常にばらつきが大きかった (標準偏差値は, ①39.7, ④123.6) (表1)。

さらに, CCr 70 ml/min/1.73m²を基準に Cys-C を基に計算した推定 GFR と Schwartz の式による値を用いた腎機能低下の検出率を検討した。すると, CCr が70 ml/min 以上の35名のうち8名が Cys-C を基にした推定

図3 腎機能正常患者 (CCr 70 ml/min/1.73m²以上) における年齢と Cys-C の関係 (上段) および年齢と S-Cr の関係 (下段)

Cys-C は年齢にかかわらずほぼ一定の値をとるのに対して、S-Cr は年齢が大きくなるにつれて高値になる傾向がみられた (年齢 v.s. Cys-C $R^2=0.0321$ ・年齢 v.s. S-Cr $R^2=0.4901$)。

GFR では 70 ml/min 未満となっているのに対し、Schwartz の式による推定 GFR では 35 名すべてが 70 ml/min 以上となっていた。また、CCr が 70 ml/min 以下の 8 名のうち 3 名が Schwartz の式による推定 GFR では 70 ml/min 以上になっていたのに対し、Cys-C を基にした推定 GFR では 8 名すべてが 70 ml/min 以下になっていた (表 2)。

考 察

最近「CKD 診療ガイド」²⁾が作成され、GFR の評価に関心が高まっている。GFR 測定の golden standard であるイヌリンクリアランスは、現時点では日常診療に用いられていることは少なく、CCr が GFR の評価に最もよく利用されている。しかし、CCr が 24 時間の正確な蓄尿

が必要であることなどの問題点があり、血清クレアチニンなどを用いた GFR 推定のための簡易式が多く導き出され利用されている。

数々の簡易式の中で「CKD 診療ガイド」では、成人に対しての腎機能の評価は血清クレアチニンを基にした推定式である eGFR を用いて行うことが推奨されており、小児については Schwartz の式を用いることが勧められている。

今回われわれは、新たに腎機能マーカーとして採用された Cys-C の有用性を、Cys-C の測定値や Cys-C を基に計算した推定 GFR を、CCr の実測値・eGFR・Schwartz の式による値と比較することにより検討した。

Cys-C の測定値に関しては CCr とよい相関関係が得られており、特に腎機能低下患者 (CCr 70 ml/min/1.73m²以下) では S-Cr よりも明らかによい相関関係が得られた。また、年齢による差も S-Cr より明らかに少なく、簡易的な腎機能マーカーとしての有用性は高いと考えられた。

次に、Cys-C を基に計算した推定 GFR ($GFR=66.8 \times Cys-C^{-1.30}$ or $Cys-Eq=75.94/Cys-C^{1.17}$) を、今までに GFR の評価のために用いられてきた CCr の実測値と Schwartz の式による値と比較したところ、平均で約 20 ~ 30 ml/min 低い値を示していた。

今までにも報告されているように CCr は本来の GFR と比べて高値になることを考慮すると、Cys-C を基に計算した推定 GFR と Cys-Eq は他の計算式と比較して本来の GFR により近い値を示しているのではないかとと思われる。

なお、eGFR に関してはばらつきが非常に大きく値も高く、小児において eGFR によって腎機能の評価することは難しいと考えられた。

さらに CCr 70 ml/min/1.73m²を基準に Cys-C を基に

表1 各計算式による GFR の比較

	平均値 (mℓ/min)	標準偏差値
①CCr	108.4	39.7
②Cys-C を基にした推定 GFR ($=66.8 \times \text{Cys-C}^{-1.30}$)	77.6	18.7
③Cys-Eq ($=75.94 / \text{Cys-C}^{1.17}$)	86.4	18.5
④eGFR [$=0.741 \times 175 \times \text{Age}^{-0.203} \times \text{Cr}^{-1.154}$ (女性はこちらに $\times 0.742$)]	186.1	123.6
⑤Schwartz の式 [$=\text{身長(cm)} \times 0.55 / (\text{血清 Cr} + 0.2)$]	109.8	18.5

計算した推定 GFR と Schwartz の式による値による腎機能低下の検出率を検討した結果からは、CCr が 70 mℓ/min 以下の 8 名のうち 3 名が Schwartz の式による推定 GFR で 70 mℓ/min 以上になっていたことより、Schwartz の式では腎機能を過大評価し腎機能障害を見逃す可能性があり得ると考えられた。また、CCr が本来の GFR より高値を示すとすれば Cys-C がより軽微な腎機能障害を検出できる可能性が示唆された。

Cys-C の測定値については S-Cr と違い年齢・性別・体格などの影響は受けないとの報告が多い。今回の検討でも年齢が測定値に影響を与えることはないという結果であったが、6 歳未満の患者での検討が不十分であり、1 歳以下の乳児では Cys-C は高値になるため乳幼児に使用する場合には注意が必要である。また、副腎皮質ステロイド治療や免疫抑制療法が Cys-C 測定値に影響を与えるという報告⁶⁾もあり、Cys-C の測定値に影響を与える因子については今後もさらなる検討が必要と思われる。

当院で採用している Cys-C を元にした推定 GFR 計算式は $\text{GFR} = 66.8 \times \text{Cys-C}^{-1.30}$ を利用しているが、あくまでも白人の腎疾患患者・移植患者から算出されたものである。この他にもいくつかの Cys-C を元にした推定 GFR の推定計算式が作られている⁷⁾⁸⁾が、小児のみを対象とした推定計算式は数少なく⁵⁾、海外での報告がほとんどである。また、Cys-C は測定方法もいくつか存在するため標準化された基準値がなく、その評価もさまざまである。最近、日本人の小児に対する Cys-C の基準値に対する報告⁹⁾が出されており、今後このような検討を重ね、Cys-C の基準値やそれに基づく推定 GFR の式について日本人に合わせた標準化されたものを作成する必要があると思われる。

結 論

今回の検討では腎機能マーカーとしての Cys-C の有用性は高いと考えられ、GFR 測定の簡易法として Cys-C が今後 CCr などに代わり広く利用されるようになる

表2 CCr・Schwartz の式・Cys-C 推定 GFR による腎機能低下の検出率の検討

	CCr	70 mℓ/min 未満	70 mℓ/min 以上
Schwartz の式			
70 mℓ/min 未満	5	0	
70 mℓ/min 以上	3	35	

	CCr	70 mℓ/min 未満	70 mℓ/min 以上
Cys-C 推定 GFR			
70 mℓ/min 未満	8	8	
70 mℓ/min 以上	0	27	

と想定された。しかしながら、Cys-C の測定法や評価方法には問題点も多く、その利用に十分習熟していく必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 折田義正, 下條文武, 伊藤喜久, 木村秀樹, 小山哲夫, 椎貝達夫, 田中弘之, 羽田勝計, 菱田 明, 堀尾 勝, 柳川 真, 熊野和雄: 日本腎臓学会腎機能 (GFR)・尿蛋白測定委員会報告書. 日腎会誌 43: 1-19, 2001.
- 2) 松尾清一, 飯野靖彦, 内田俊也, 井関邦敏, 今井圓裕, 木村健二郎, 塚本雄介, 新田孝作, 原 茂子, 松尾清一, 松山健, 守山敏樹, 山縣邦弘, 渡辺 毅, 安田宣成: CKD 診療ガイド. 日本腎臓学会編, 東京医学社, p.33-49, 2007.
- 3) 佐藤弘恵, 風間順一郎, 下條文武: cystatinC 精密測定. モダンメディア 52, 17-22, 2006.
- 4) Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J and Larson TS: Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. Kidney Int 69: 399-405, 2006.
- 5) Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, and Bell L: Derivation and Validation of Cystatin C-Based Prediction Equations for GFR in Children. Am J Kidney Dis 48: 221-230, 2006.
- 6) Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J: Serum Cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. Clin Chim Acta. 300: 83-95, 2000.
- 7) Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, and Christensson A: Simple Cystatin C - Based Prediction Equations for Glomerular Filtration Rate Compared with the

- Modification of Diet in Renal Disease Prediction Equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt Prediction Equation for Children. Clin Chem 51 : 1420-1431, 2005.
- 8) Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T and Woitas RP : Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. Kidney Int 70 : 204-210, 2006.
- 9) 亀井宏一, 笠原克明, 寺町昌史, 中山真紀子, 鈴木輝明, 田中敏章, 飯島一誠 : 小児における血清シスタチン C の基準値と腎機能マーカーとしての有用性. 日児誌 111 : 1381-1387, 2007.

The Efficacy of Cystatin C as a Novel Marker of Renal Function for Children

Department of Pediatrics, Kyoto City Hospital

Kenichi Sakamoto, Hidekazu Kawakatsu, Fumi Nagao,
Yukiko Hashimoto, Yoshiko Hibi, Hiroko Matsushita

Purpose : The purpose of this study is to provide an introduction to evaluating the effectiveness of cystatin C (Cys-C) which is a new marker of renal function.

Patients and methods : The study population consisted of forty-three children including 21 males and 22 females ranging from 1 to 19 years of age. We evaluated their Cys-C, creatinine clearance (CCr), and serum creatinine (S-Cr) at the same time.

Results : Both the relationship of Cys-C to CCr and S-Cr showed strong correlation among all patients. But among children whose Glomerular Filtration Rate (GFR) was < 70 mL/min, the correlation of Cys-C to CCr was significantly greater than the correlation with S-Cr. Although S-Cr blood concentrations increase with aging, Cys-C blood concentrations are almost stable regardless of age. The Cystatin C-based formula is more accurate at detecting mild renal failure than the CCr and Schwartz formulae.

Conclusion : Cys-C is more effective and accurate for evaluating renal function than the existing markers of renal function.

Key words : Marker of renal function, Glomerular Filtration Rate (GFR), Cystatin C (Cys-C)