腎機能の臨床検査

要 旨

日常診療における腎機能の評価は、血清クレアチニン値と年齢、性別による推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) を用いる。血清シスタチンC値によるeGFRが利用できる場合には、併用することで正確度は向上する。腎排泄性薬剤投与時には体表面積補正を外したeGFRを用いる。それぞれの検査の特徴と限界をよく理解し、検査対象の背景・検査の目的等を考慮に入れて腎機能の評価することが重要である。

[日内会誌 109 : 2466~2470, 2020]

山田 宗治

尾田 高志

Key words 糸球体濾過量 (GFR), イヌリンクリアランス, 推算糸球体濾過量 (eGFR), 血清クレアチニン, クレアチニンクリアランス

はじめに

腎臓には、水分・電解質・酸塩基平衡の調節、レニン・アンジオテンシン系を介した血圧の調整、さらには、エリスロポエチン産生を介した赤血球産生促進やビタミンD活性化を介した骨代謝調節等多彩な機能が知られている。しかしながら、なかでも、最も基本的で重要な機能は、水分、ミネラル類ならびに老廃物の濾過・排泄機能であり、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) がその指標として用いられる。GFRは、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の診断と重症度分類、また、薬剤投与量設定に必須の情報として、日常診療において広く使用される指標である。従って、本稿では、腎臓の持つ多彩な機能のうち、GFRに絞って概説する。腎臓は、1日におおよそ180 l、すなわち、125

ml/分の血漿を濾過している。腎機能は腎臓のサイズ、体表面積に比例し、正常なGFRは90 ml/分/1.73 m²以上である。若年成人のGFRは約120~130 ml/分/1.73 m²であるが、加齢と共に徐々に低下する。日本人の加齢によるGFR低下速度は0.36 ml/分/1.73 m²であるという報告¹⁾があるが、高齢者では変化のない人もいる等年齢の影響はさまざまである。

GFRの算出には、大きく実測による方法と推算式による方法とがあり、前者にはイヌリンクリアランス (Cin) とクレアチニンクリアランス (Ccr) が、後者には血清クレアチニン (Cr) やシスタチンC (Cys-C) からのさまざまな推算式がある。

東京医科大学八王子医療センター腎臓病センター腎臓内科・血液浄化療法室

Clinical Examinations: Mutual Understandings and Adequate Usage Suitable for a New Era. Topics : I. Clinical evaluation of kidney function.

Muneharu Yamada and Takashi Oda : Department of Nephrology and Blood Purification, Kidney Disease Center, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, Japan.

図1 イヌリンクリアランスの測定法（CKD診療ガイド2012図14より引用）

左：イヌリンクリアランス標準法は30分毎のクリアランスを3回計算し、平均値を求める。採尿①～③においては、尿中イヌリン濃度と尿量を測定する。

右：イヌリンの持続静注下で1時間程度の蓄尿を行い、蓄尿前後での2回の採血でクリアランスを求める。

1. 実測によるGFR測定

1) Cin

GFRの定義は、単位時間あたりに糸球体で濾過される血漿量とされる。つまり、糸球体濾過によってのみ排泄され、尿細管での分泌や再吸収等がない物質が、1分間に除去される血漿量（クリアランス）と言い換えることができる。イヌリンは、生体では合成されない物質で、上記に相当し、GFR測定に理想的な物質である。このイヌリンの特性から、Cinは国際的にもGFR測定のゴールドスタンダードとなっている。日本では、2006年にイヌリン（イヌリド注®）が認可され、CinによるGFR実測が可能となった。標準法と簡易法があり、標準法は、1%イヌリンを含む生理食塩液を正確に持続静注し、30分間隔で蓄尿と中間点採血を3回行い、3回のクリアランスの平均値を求める方法である（図1左）。簡易法は、イヌリンの持続静注下で1時間程度の蓄尿を行い、蓄尿前後での採血2回でクリアランスを求める方法である（図1右）。しかしながら、その実施には開始時の500 mlの飲水、完全排尿（正確に測定するには尿の採取や前立腺肥大等を考慮すると膀胱留置カテーテルが必要）や頻回の採血が必要であり、さらに、

イヌリドは、調整に約100℃での溶解が必要である等非常に手間のかかる検査となっている。日本腎臓学会では、標準法は煩雑で患者負担がより大きいという点から簡易法を推奨している。日常診療の場合は、腎移植ドナーに対する正確な腎機能評価が必要なとき等に限られ、実際に実施することは稀である。

・Cin（ml/分/1.73 m²）

$$= \frac{\text{尿中イヌリン値}(\text{mg/dl}) \times \text{時間当たりの尿量}(\text{ml/分})}{\text{血清イヌリン値}(\text{mg/dl})} \times \frac{1.73 \text{ m}^2}{\text{BSA}}$$

・BSA（body surface area）：体表面積（m²）＝
体重（kg）^{0.425} × 身長（cm）^{0.725} × 0.007184
（Du Boisの式）

2) Ccr

Crは、筋収縮に必要なクレアチンから一定量が非酵素的に代謝され産生される最終代謝産物で、糸球体で自由に濾過され、再吸収されずに尿中に排泄されるため、下記で算出されるそのクリアランスはGFR評価に用いられる。しかしながら、Crは尿細管からも一部分泌されるため、CcrはGFRを30%程度過大評価してしまう。日本人におけるCinとCcrとの対比測定の結果から、GFRへの補正に×0.715の係数補正を行う換

算式が示されている²⁾。さらに、腎機能の悪化に従ってCrの尿細管からの分泌量が増えるために、腎機能低下例ではGFRをより過大に評価する傾向になる。一般成人の尿中Cr排泄量は、筋肉量によって差はあるが、男性では20~25 mg/kg、女性では15~20 mg/kgが目安とされており、検査時には尿中Cr排泄量をチェックし、蓄尿の過不足を評価することが重要である。蓄尿不備の場合もあるため、検査を数回行うことでCr排泄量が安定しているかを確認することも有用である。尿中Cr排泄量は、日本人の平均値では男女それぞれ20.2, 16.7 mg/kg/日であったとの報告がある²⁾。2時間法と24時間法があるが、24時間法は飲水負荷が必要なく、同時に尿蛋白量やナトリウム排泄量等も測定できるため、臨床的に広く使用されている。

$$\cdot (24 \text{ 時間法}) \text{ Ccr (ml/分/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{尿中 Cr (mg/dl)} \times \text{尿量 (ml/日)}}{\text{血清 Cr (mg/dl)} \times 1,440 \text{ (分)}} \times \frac{1.73 \text{ m}^2}{\text{BSA}}$$

2. 血清マーカーとGFRの推算

1) 血清CrとGFR推算

血清Cr値は、最も簡便に利用できる腎機能のマーカーである。Cr産生量は筋肉量に依存するため、同じ腎機能であっても血清Crには個人差が存在し、さらに、個人の日内変動は8%程度あるとも言われている。性別、年齢、人種ならびに栄養状態等の影響を受け、特に女性や高齢者等筋肉量の少ない患者では、血清Crは低めの値となる。長期の入院や臥床によっても筋肉量は減少するため、その経過にも注意する。初期または軽度の腎機能低下時（GFRが60前後）では、血清Crは上昇しないか上昇してもわずかなため、血清Crだけでは軽度の腎機能低下を見落してしまう可能性がある。さらに、血清Crは、腎機能とは無関係な種々の要因で変化することが知られている。例えば、蛋白摂取量が影

響し、肉類摂取時には肉類に含まれるCrが吸収され、一時的に血清Crは増加する。一方、慢性的に蛋白摂取量が少ない場合には、筋肉が減少し、血清Crは低下する。慢性腎不全患者の食事療法における蛋白制限によっても血清Crは低下し得るため、外来での経過観察時には注意を要する。体液の希釈によっても血清Crは変動するため、臨床所見からの解釈も必要である。また、シメチジン、ST(sulfamethoxazole-trimethoprim)合剤中のトリメトプリムその他、ドルテグラビルやコビシスタットが含まれる抗HIV (human immunodeficiency virus) 薬は尿細管でのCr分泌を抑制するため、腎機能の変化がなくても血清Crが上昇する。

このように、血清Crレベルは濾過機能と無関係な要因の影響を受けるものの、大局的には濾過機能とよく相関するため、2009年に血清CrとCinを対比し、以下の血清Cr値をもとにした18歳以上の日本人の推算GFR (eGFR_{creat}) 算出式が、日本腎臓学会編集の「CKD診療ガイド2012」で提唱された³⁾。

$$\cdot \text{eGFR}_{\text{creat}} (\text{ml/分/1.73 m}^2\text{)} =$$

$$194 \times \text{s-Cr}^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287} (\text{女性は} \times 0.739)$$

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

前述のとおり、CcrはGFRより30%程度高くなること、また、米国のGFR推算式は日本人には適合しないことが明らかとなり、血清Crに基づいた上記の日本人のGFR推算式を用いて腎機能の評価することをガイドラインでは推奨している⁴⁾。推算式は、血清Cr、年齢ならびに性別の3つのパラメータから体表面積1.73 m²の標準的な体型（170 cm, 63 kg）に補正した場合のGFRを算出する簡易法であり、75%の症例が実測GFR±30%の範囲に入る程度の正確度である（図2）⁵⁾。逆に言えば、その範囲に入らない例も25%程度あり、正確さに限界があることも知っておく必要がある。前述したように、四肢欠損や筋肉量が減少しているサルコペニア例では高

**図2 日本人GFR推算式による
推算GFRと実測GFRの相関** (文献5より引用)
点線の内側が実測値±30%の範囲である。

く推算され、反対に筋肉量が多い例では低く推算される。

推算式は、血清Crが定常状態であることが前提条件である。そのため、急性腎障害のような血清Crが急性に変動する病態では、上記推算式は使用できない。KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) による急性腎障害のための診療ガイドラインでは、48時間以内に血清Crの0.3 mg/dl以上の増加、または7日以内に基礎値から1.5倍以上の増加（または尿量が0.5 ml/kg/時以下が6時間以上持続）で急性腎障害と判断される。急性期のGFRを推定するkinetic eGFR⁶⁾が提唱されてはいるが、未だ検証の域を出ておらず、今後の確認を要する。

2) 血清Cys-CとGFR推算 (eGFRcys)

Cys-Cは、分子量約13,000の塩基性低分子蛋白である一本鎖のポリペプチドで、システインプロテアーゼインヒビターの1つである。このペプチドは全身の有核細胞で一定の速度で産生・分泌され、年齢、筋肉量、食事ならびに運動等による影響をほとんど受けず、糸球体基底膜を自由に通過し、近位尿細管で99%以上再吸

収され、異化される。従って、Cys-Cの血中濃度は一定である。しかしながら、性別、身長、除脂肪体重ならびに血清アルブミン値や、ステロイド及びシクロスポリン等の薬剤の使用、喫煙、肥満、甲状腺機能異常やCRP (C-reactive protein) 高値等の状況においては、血清Cys-Cに影響が出る可能性が指摘されている。日内変動は6.8%程度とされる。また、高度腎機能低下例では、Cys-Cは腎外での代謝・排泄により4~5 mg/lで頭打ちとなるため、注意が必要である⁵⁾。そのため、血清Cys-Cが3 mg/l以上では、腎機能の評価に用いない方がよい。下記の血清Cys-Cに基づくGFR推算式の正確度は、血清Crに基づく推算式と同程度である。上記のように、血清Cys-Cは筋肉量の影響を受けにくいと、血清CrによるGFR推算式では評価が困難な筋肉量が少ない症例（四肢切断、長期臥床ならびにいろいろ等）や筋肉量が多い症例（アスリート及び運動習慣のある高齢者等）の場合に有用である。しかしながら、血清Cys-Cも前述したような多くの因子によって影響される可能性があるため、評価の際には注意が必要である。また、腎後性腎不全では上昇しない例を多く認める点も注意を要する。

一般的には、eGFRcreatとeGFRcysの平均値を用いると、推算GFRの正確度は高くなるため⁷⁾、eGFR 60 ml/分/1.73 m²付近の軽度腎機能障害レベルのCKDを評価するとき等、より正確な推算GFRが必要な場合に両者を算出することは有用である。血清Cys-Cの検査は保険適用となっているが、3カ月に1回の測定が限度である。

- ・男性：eGFRcys (ml/分/1.73 m²) =
(104 × Cys-C^{-1.019} × 0.996^{年齢}) - 8
 - ・女性：eGFRcys (ml/分/1.73 m²) = (104 ×
Cys-C^{-1.019} × 0.996^{年齢} × 0.929) - 8
- Cys-C：血清シスタチンC濃度 (mg/l)

3) Cockcroft-Gault式による推算

Cockcroft-Gault式は、年齢、体重、血清Crな

らびに性別の4つのパラメータから24時間の実測Ccr (ml/分)を推算する式である。GFRではなくCcrを推算するため、基本的にGFRより高値となる。尿中Cr排泄量は体重に比例し、年齢と共に減少することを考慮したもので、単位がml/分で算出されるため、薬物投与時の腎機能評価に使用されてきた。肥満例では高めに推算され、低体重・高齢者では低めに推算される。また、日本人の場合は、0.789をかけるとGFRに近い結果が得られる。

・推定 Ccr (ml/min) =

$$\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{\text{Cr (mg/dl)} \times 72}$$

(女性の場合 × 0.85)

3. 腎排泄性薬剤投与時における腎機能評価上の注意

eGFRcreatは体表面積が1.73 m²の標準的な体型に補正した値を推算するため、薬物投与設定に使用する場合には、下記のように、体表面積補正を外し、個々の患者の体格を反映した評価に調整する必要がある³⁾。すなわち、腎排泄性の薬剤投与を行う場合、腎機能と体格の双方を考慮した投与設定が必要である。eGFRcreatに基づいた投与設定では、体格の小さな高齢者や長期臥床等で筋肉量が低下した高齢者では過量投与となる可能性があるため、血清Cys-Cを用いたeGFRcysから体表面積補正を外した換算を行うか、実

測Ccrを使用して投与量を設定する必要がある。

$$\bullet \text{ eGFR (ml/分)} = \text{eGFR (ml/分/1.73 m}^2) \times \frac{\text{BSA}}{1.73 \text{ m}^2}$$

上記のように、腎機能に応じた薬物投与設定を行ったとしても、腎機能評価した際の誤差に加え、薬物の吸収や代謝には個人差がある。そのため、処方した後も腎機能だけでなく、効果や副作用等にも注意しながら、処方の調整を行っていくことが重要である。

おわりに

腎臓の主要な機能である濾過機能の指標に関して概説した。最も簡便・一般的で汎用性が高いのは、血清Crのみで結果が算出できるeGFRcreatである。サルコペニアや長期臥床等で筋肉量が著しく減少している等の場合に限り、eGFRcysを補助的に参照する。腎排泄性の薬剤投与設定時等体格を考慮する必要のある際には、これらの推算式の体表面積補正を外す必要があることに注意すべきである。各推算式はさまざまなホームページやアプリ上で利用でき、数値を入れることによって簡単に計算可能であるため、自身の利用しやすいホームページのブックマークやアプリのダウンロードをしておく、日常診療に役に立つと思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Imai E, et al : Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 31 : 433-441, 2008.
- 2) Matsuo S, et al : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53 : 982-992, 2009.
- 3) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012. 東京医学社, 2012.
- 4) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018.
- 5) 堀尾 勝：腎機能の評価法. *日内会誌* 101 : 1259-1265, 2012.
- 6) Chen S : Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol* 24 : 877-888, 2013.
- 7) Horio M, et al : Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol* 15 : 868-876, 2011.