

イヌリンクリアランスを用いた糸球体濾過量の評価 —クレアチンクリアランスとの比較—

折田 義正*¹ 下條 文武*² 坂爪 実*² 椎貝 達夫*³
前田 益孝*³ 今井 圓裕*⁴ 藤井 健*⁴ 遠藤 正之*⁵
神出 毅一郎*⁵ 羽田 勝計*^{6,†} 杉本 俊郎*⁶ 菱田 明*⁷
高橋 聡*⁷ 細谷 龍男*⁸ 山本 裕康*⁸ 洞 和彦*⁹
岡田 洋一*¹⁰ 保坂 成俊*¹⁰ 小口 智雅*¹¹ 神應 裕*¹¹
西尾 康英*¹² 矢野 新太郎*¹³ 相川 一男*¹⁴ 安井 聖*¹⁴

Estimation of glomerular filtration rate by inulin clearance :
Comparison with creatinine clearance

Yoshimasa ORITA*¹, Fumitake GEJYO*², Minoru SAKATSUME*³, Tatsuo SHIIGAI*³,
Yoshitaka MAEDA*³, Enyu IMAI*⁴, Takashi FUJII*⁴, Masayuki ENDOH*⁵, Kiichiro JINDE*⁵,
Masakazu HANEDA*^{6,†}, Toshiro SUGIMOTO*⁶, Akira HISHIDA*⁷, Satoru TAKAHASHI*⁷,
Tatsuo HOSOYA*⁸, Hiroyasu YAMAMOTO*⁸, Kazuhiko HORA*⁹, Yoichi OKADA*¹⁰,
Shigetoshi HOSAKA*¹⁰, Tomomasa OGUCHI*¹¹, Yutaka KANNO*¹¹, Yasuhide NISHIO*¹²,
Shintaro YANO*¹³, Kazuo AIKAWA*¹⁴, and Kiyoshi YASUI*¹⁴

*¹College of Nutrition Koshien University, Hyogo,

*²Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School
of Medical and Dental Sciences, Niigata,

*³Nephrology Section, Department of Internal Medicine, Toride Kyodo General Hospital, Ibaraki,

*⁴Division of Nephrology, Department of Internal Medicine and Therapeutics,
Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka,

*⁵Division of Nephrology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Tokai University, Kanagawa,

*⁶Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga († present affiliation ;
Second Department of Medicine, Asahikawa Medical College, Hokkaido),

*⁷First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka,

*⁸Department of Kidney and Hypertension, Jikei University School of Medicine, Tokyo,

*⁹Second Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Nagano,

*¹⁰Department of Internal Medicine, Maruko Central and General Hospital, Nagano,

*¹¹Department of Internal Medicine, Aizawa Hospital, Nagano,

*¹ 甲子園大学栄養学部, *² 新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学講座, *³ 総合病院取手協同病院, *⁴ 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学腎臓研究室, *⁵ 東海大学医学部腎内分泌代謝内科, *⁶ 滋賀医科大学内科学講座 († 現 旭川医科大学第2内科), *⁷ 浜松医科大学医学部第1内科, *⁸ 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, *⁹ 信州大学医学部第2内科, *¹⁰ 丸子中央総合病院内科, *¹¹ 慈泉会相澤病院内科, *¹² 北信総合病院内科, *¹³ 前橋広瀬川クリニック, *¹⁴ 株式会社富士薬品医薬品研究開発本部

*¹²Department of Internal Medicine, Hokushin General Hospital, Nagano,

*¹³Maebashi Hirosegawa Clinic, Gunma,

*¹⁴Research and Development Department, Fuji Yakuhin Co., Ltd., Saitama, Japan

Inulin clearance (Cin) is widely believed to be the gold standard of the glomerular filtration rate (GFR). However, in Japan, Cin has not been officially recognized by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan for clinical use. Creatinine clearance (Ccr) has been used to estimate the renal function of patients, but there have been many studies in which Ccr estimates were GFR falsely high because the metabolism and tubular excretion of creatinine widely varied according to the pathophysiological state of the patient. In the present study, we determined Cin and Ccr simultaneously in 116 adult patients with renal diseases and diabetic mellitus. The clearance study was performed by the modified Wesson's method. The inulin preparation was FFI-1010 (Fuji Yakuhin Co. Ltd.). Inulin in serum and urine was determined by the newly devised enzymatic assay (Toyobo Co. Ltd.), which is specific for inulin. The mean Cin was 35.0 ± 14.4 ml/min/1.73 m². The mean Ccr (the enzyme assay) was 63.6 ± 24.1 ml/min/1.73 m² and that of the kinetic Jaffe assay was 55.3 ± 19.3 ml/min/1.73 m². Mean Ccr/Cin was 1.93 ± 0.73 , 1.69 ± 0.62 , respectively. This ratio was significantly different ($p < 0.05$) in the degree of reduction of Cin, with values of 2.07 ± 0.82 (Cin < 40 ml/min/1.73 m²) and 1.64 ± 0.32 (40 < Cin < 80 ml/min/1.73 m²), respectively. Only 8 patients were classified into the same degree of reduced renal function (the Guideline of Japanese Society of Nephrology).

The findings of this study suggest that the GFR determined by Ccr could misjudge the renal function of patient and delay the administration of proper treatment of the patient. Introduction of Cin into the clinical field is necessary to avoid this delay.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 804-812.

Key words : glomerular filtration rate, inulin clearance, creatinine clearance

緒言

今日、腎機能を評価する最も基礎となる検査は糸球体濾過量(GFR)の測定である。GFRは種々の方法で測定され、現行の臨床的GFR測定法についてその問題点、適用上の注意点に関しては日本腎臓学会腎機能(GFR)・尿蛋白測定委員会報告書¹⁾にまとめられている。外因性物質を用いた腎クリアランス法によるGFR測定法のうちイヌリンは理想的な外因性GFR測定物質である。このため、イヌリンクリアランス(Cin)はGFR測定のgold standardとされてきた。しかし、わが国では良質なイヌリンの製造および容易に行える測定法の開発が行われなかったため、臨床的使用が国に申請されていなかった。そこで、わが国では臨床的にクレアチンクリアランス(Ccr)が使用されてきた。

しかし、クレアチンは真のGFR測定物質ではない。すでに多くの文献、成書に記載のある通り、クレアチンは摂取量、代謝プール、産生量、尿細管における排泄、再吸収などにより生体内動態は一定でないことが知られている。クレアチンの尿細管排泄は低い血中濃度でも生じる。このため、Cin > 80 ml/min/1.73 m²以上の正常腎機

能でもCcr > Cinであり、Cin < 40 ml/min/1.73 m²ではCcrはCinの約2倍に達する²⁾。クレアチニン測定をkinetic Jaffe法でなく酵素法で測定した場合には、Ccr/Cin比はさらに大きくなる³⁾。

わが国においてCinによるGFR測定を可能とするために、(社)日本腎臓学会腎機能(GFR)・尿蛋白測定小委員会の主導によりイヌリンのヒトへの使用認可を目的とした臨床試験が実施されてきた。この臨床試験では、天然イヌリンを精製してエンドトキシンを除去した無菌製剤として提供可能なイヌリン製剤を用いて、Cinを測定すると同時にCcrを測定し両測定法を比較検討した。最近、フルクトースデヒドロゲナーゼを用いた酵素法によるイヌリン測定法が発表された⁴⁾。本法はオートアナライザーに適用可能な簡便な測定法であり⁵⁾、今回の臨床試験ではこの方法を用いてイヌリンを測定した。

対象

臨床試験は2002年3月から2003年3月の間、全国11医療機関(新潟大学医学部附属病院第2内科、総合病院取手協同病院内科、大阪大学医学部附属病院腎臓内科、東海

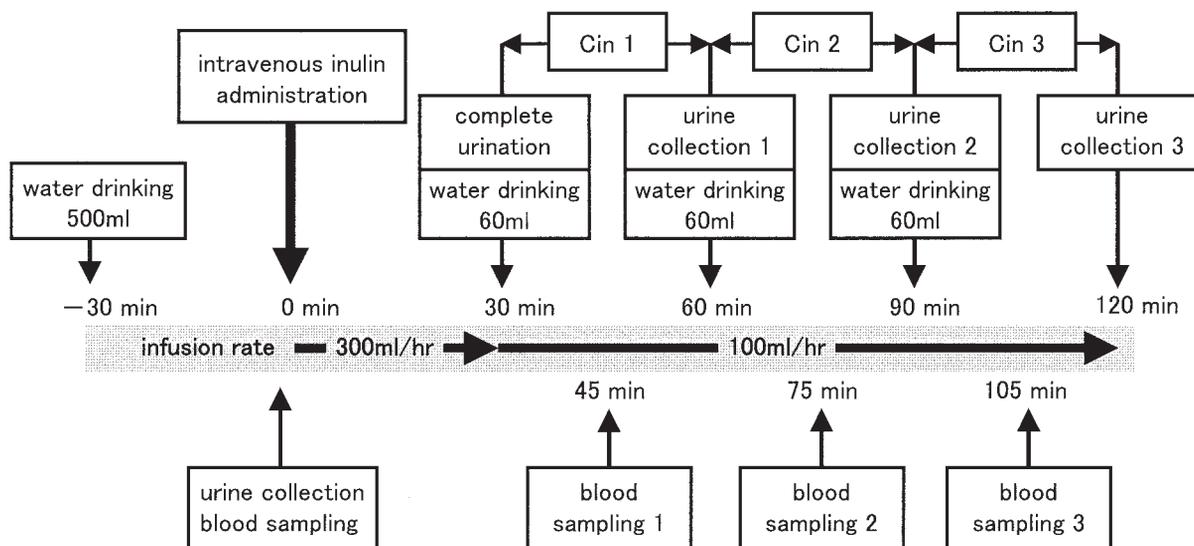


Fig. 1. Time table of modified Wesson's method in the present study

大学医学部附属病院腎内分泌代謝内科，滋賀医科大学医学部附属病院第3内科，浜松医科大学医学部附属病院第1内科，東京慈恵会医科大学医学部附属病院腎臓・高血圧内科，丸子中央総合病院内科，相澤病院内科，北信総合病院内科，前橋広瀬川クリニック内科)において実施された。対象は，試験開始前1カ月以内のCcrが $30\sim 80\text{ ml/min/1.73 m}^2$ の範囲内にあり，原疾患が急性糸球体腎炎症候群，慢性糸球体腎炎症候群，ネフローゼ症候群，糖尿病と診断された患者とした。各症候群は患者の臨床像(身体所見，尿異常の経過，腎機能の推移など)から判断する糸球体疾患の臨床症候群分類⁶⁾に従い診断した。糖尿病患者の診断基準は随時血糖値 200 mg/dl 以上，早朝空腹時血糖が 126 mg/dl 以上， 75 g 経口ブドウ糖負荷試験で2時間値 200 mg/dl 以上，のいずれかに該当する者である。

Cinの測定を施行した126症例のうち，排尿がない，あるいは尿量が 1 ml/min 未満のためクリアランス値が算出されなかった症例や，Ccrの測定系に影響する薬剤が使用された症例など，10例を除外した計116例を解析に用いた。

対象患者の男女比は男性76例，女性40例，年齢は23～85歳(平均59.2歳)であった。原疾患別の内訳は急性糸球体腎炎症候群2例，慢性糸球体腎炎症候群76例，ネフローゼ症候群5例，糖尿病33例であった。

方 法

1. クリアランス測定法

Cinの測定は臨床検査法提要記載に従い実施した(Fig.

1)⁷⁾。イヌリンには，エンドトキシンを除去したイヌリンを用いて無菌的に製造された10%イヌリン製剤(FFI-1010，株式会社富士薬品，埼玉)を使用した。本製剤は塩化ナトリウム(0.54%)により等張液となっており，また，リン酸緩衝液(30 mmol/l)によりpHを調整してあり安定性が向上している。これを注入前に約 100°C に加熱して溶解し，冷却後，生理食塩水 360 ml に加えて1%イヌリン溶液とした。

インフュージョンポンプを用いて経静脈投与開始後0～30分は 300 ml/時 ，30～120分間は 100 ml/時 の注入速度で合計 300 ml を持続静注した。被検者には投与開始30分後に完全排尿させ，その後30分毎(投与開始60，90，120分後)に完全採尿させた。採血は各採尿時点の中間(投与開始45，75，105分後)に行った。クリアランス測定施行中の尿量を維持するために，被検者にはイヌリン投与開始30分前に水 500 ml ，各採尿時点で水 60 ml を飲水させた。また，Cin施行終了後も24時間後まで尿を完全に採取して24時間Ccrを測定した。イヌリンは酵素法で測定し，クレアチニン濃度は酵素法とkinetic Jaffe法で測定した。イヌリン投与開始直前に採血，採尿した検体の測定値をブランクとしてすべての測定値から差し引いた。本試験でのCinと同時点のCcrを求めるために，Cin測定と同じ血液，尿検体を用いてクレアチニン濃度を測定しCcrを求めた(同時Ccr)。Ccrは被検者の体表面積を算出し，標準体表面積(1.73 m^2)に補正した。被検者の体表面積は被検者の身長と体重よりDu Boisら⁸⁾の式により求めた。Cin，同時Ccrは各ポイント(30～60，60～90，90～120

Table 1. Comparison of inulin clearance and creatinine clearance in different GFR, gender and age

		n	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	78	26.6 ± 6.7	53.6 ± 19.5	2.07 ± 0.82*
	40 ≤ Cin ≤ 80	38	52.1 ± 10.2	84.1 ± 19.1	1.64 ± 0.32
Gender	Male	76	35.3 ± 14.5	63.5 ± 21.5	1.94 ± 0.84
	Female	40	34.2 ± 14.4	63.7 ± 28.6	1.91 ± 0.46
Age (year)	~49	25	39.4 ± 16.2	65.8 ± 25.4	1.70 ± 0.22
	50~64	45	35.3 ± 14.3	65.0 ± 24.8	1.95 ± 0.69
	65~	46	32.3 ± 13.1	61.0 ± 22.8	2.03 ± 0.91

Significant (p < 0.05 vs 40 ≤ Cin ≤ 80)

Table 2. Comparison of inulin clearance and creatinine clearance graded by the stage of renal impairment

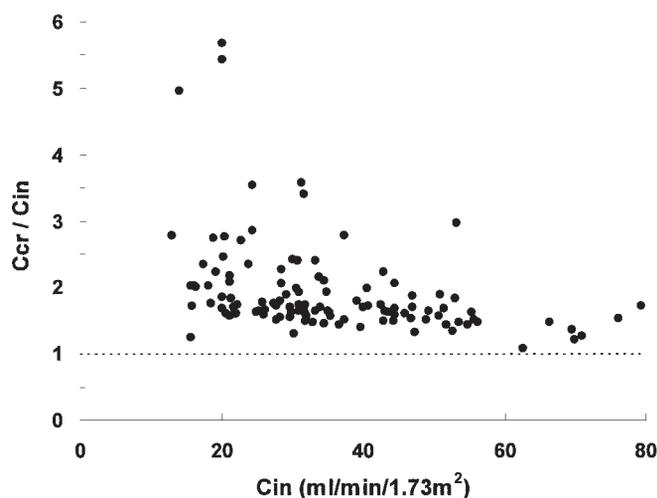
Classification	GFR	n	Cin (ml/min/1.73 m ²)	Ccr (ml/min/1.73 m ²)	Ccr/Cin
Normal	≥ 91	0	—	—	—
Mild renal insufficiency	71~90	3	75.4 ± 4.2	114.6 ± 23.2	1.51 ± 0.23
Moderate renal insufficiency	51~70	16	56.7 ± 6.6	88.9 ± 20.6	1.59 ± 0.42
Severe renal insufficiency	31~50	47	38.1 ± 6.0	68.5 ± 15.6	1.82 ± 0.46
Renal failure	11~30	50	22.7 ± 4.7	47.8 ± 18.2	2.17 ± 0.93
Uremia	≤ 10	0	—	—	—
Total		116	35.0 ± 14.4	63.6 ± 24.1	1.93 ± 0.73

分)のクリアランス値を平均したものを解析に用いた。

尿検体が採取できなかった症例では以下のようにしてCinを算出した。投与開始30分後の完全排尿が欠測した場合、その後の採尿ポイント(60, 90, 120分)のうち最初のポイントを完全排尿として取り扱い、その後よりクリアランスを算出する。30分後の完全排尿がある場合、その後の採尿ポイントが1ポイントでもあれば算出可能であり、欠測したポイントの次の採尿までの時間を基にクリアランスを算出した。その採尿間隔の間に採血ポイントが複数あった場合には各々の血中濃度の平均を血中濃度としてクリアランスを計算した。30, 60, 90, 120分後の採尿ポイントのうち、採尿が1ポイントのみの場合は算出しないこととした。また、尿量が1 ml/分未満のポイントがあるときはそれを除外して平均値を算出した。結果は、平均値±標準偏差で示した。

2. 本試験中の副作用

本臨床試験において頭痛2件(1.6%), 頭部不快感1件(0.8%), 水様便1件(0.8%), 皮疹1件(0.8%), 臨床検査値異常10件(白血球減少, 白血球増加, 好中球百分率増加, リンパ球百分率増加, GOT増加, GPT増加, γ -

**Fig. 2. The relationship between inulin clearance and creatinine clearance/inulin clearance**

GTP増加, ALP増加, LDH増加, アミラーゼ増加;各1件, 0.8%)の計15件の副作用が9例に認められたが、いずれも臨床上特に問題となるものではなく、イヌリン投与後に試験を中止した症例はなかった。

Table 3. Correlation between inulin clearance and creatinine clearance classified by the stage of renal impairment

		Cin (ml/min/1.73 m ²)						Total
		Uremia ≤ 10	Renal failure 11~30	Severe 31~50	Moderate 51~70	Mild 71~90	Normal ≥ 91	
Ccr (ml/min/1.73 m ²)	Uremia	≤ 10	0	0	0	0	0	0
	Renal failure	11~30	0	2	0	0	0	2
	Severe	31~50	0	34	4	0	0	38
	Moderate	51~70	0	10	22	1	0	33
	mild	71~90	0	2	16	10	1	29
	Normal	≥ 91	0	2	5	5	2	14
	Total		0	50	47	16	3	116

Table 4. Comparison of GFR measurements using inulin clearance and creatinine clearance

GFR measure	Creatinine assay	n	Ccr (ml/min/1.73 m ²)	Ccr/Cin	Ccr - Cin (ml/min/1.73 m ²)
Ccr	Enzyme	116	63.6 ± 24.1	1.93 ± 0.73	28.6 ± 17.4
	Kinetic Jaffe	115	55.3 ± 19.3	1.69 ± 0.62	20.2 ± 13.8
24 h Ccr	Enzyme	114	57.2 ± 34.3	1.67 ± 0.52	22.1 ± 26.9
	Kinetic Jaffe	113	49.5 ± 25.0	1.46 ± 0.42	14.4 ± 18.1

Cin = 35.0 ± 14.4 (n = 116)

結 果

Cin(酵素法), 同時Ccr(酵素法)および同時Ccr/Cinを, Cin < 40, 40 ≤ Cin ≤ 80, 性, 年齢に整理してTable 1に示す。Cin < 40と40 ≤ Cin ≤ 80の同時Ccr/Cinはそれぞれ2.07 ± 0.82, 1.64 ± 0.32であり, Cin < 40で有意に高かった(p = 0.002, Student's t-test)。さらに, Cinを(社)日本腎臓学会編「腎疾患の生活指導・食事療法ガイドライン」⁹⁾の示す実地診療上役立つ腎機能分類に従い分類すると, 同時Ccr/CinはCinが低下するほど段階的に高くなっている(Table 2)。これをFig. 2に図示した。Cinと同時Ccrの関係をクロス表にまとめた(Table 3)。同時Ccrによる分類では腎機能軽度低下(同時Ccr 71~90 ml/min/1.73 m²)と分類された症例数は29例であったが, そのうちCinによる分類が同時Ccrと同じであった症例は1例, 残りの28例はより重症な区分(腎機能中等度低下, 高度低下, 腎不全期)に分類された。同様に同時Ccrによる分類がCinによる分類と一致していたのは, 中等度低下では1例, 高度低下では4例, 腎不全期では2例, 全体では116例中8例のみであった。Cinによる分類が同時Ccr

による分類より軽症であった症例は1例もなかった。

同時Ccr(Cin施行時のCcr)および24時間Ccr(クレアチニンは酵素法およびkinetic Jaffe法)の各クリアランス値, Ccr/Cin, Ccr - CinをTable 4に示した。CinとCcrを比較した場合, 同時Ccr, 24時間CcrいずれもCinより高値であった。同時Ccr/Cin(平均)は1.93(酵素法), 1.69(kinetic Jaffe法), 同時Ccr - Cin(ml/min/1.73 m²)は28.6(酵素法), 20.2(kinetic Jaffe法)であった。

24時間Ccrとの比較では, Ccr/Cin(平均)は1.67(酵素法), 1.46(kinetic Jaffe法), Ccr - Cin(ml/min/1.73 m²)は22.1(酵素法), 14.4(kinetic Jaffe法)であった。

次に, CinとCcrとの相関関係について検討した(Fig. 3)。いずれの場合にも, Cinとの有意な相関が認められたが, 相関係数は約0.7であった。また, 回帰直線の勾配は24時間Ccrでは1.2~1.5と同時Ccrに比して大となった。

本試験の患者の臨床症候分類とCin, 同時Ccr, 同時Ccr/Cinの関係をTable 5に示す。Cin, 同時Ccrは臨床症候分類間で有意な差は認められなかった。同時Ccr/Cinは慢性腎炎症候群と急性腎炎症候群, 糖尿病症例の間に有意差が認められ, 急性腎炎症候群は症例数が少ないが, 糖

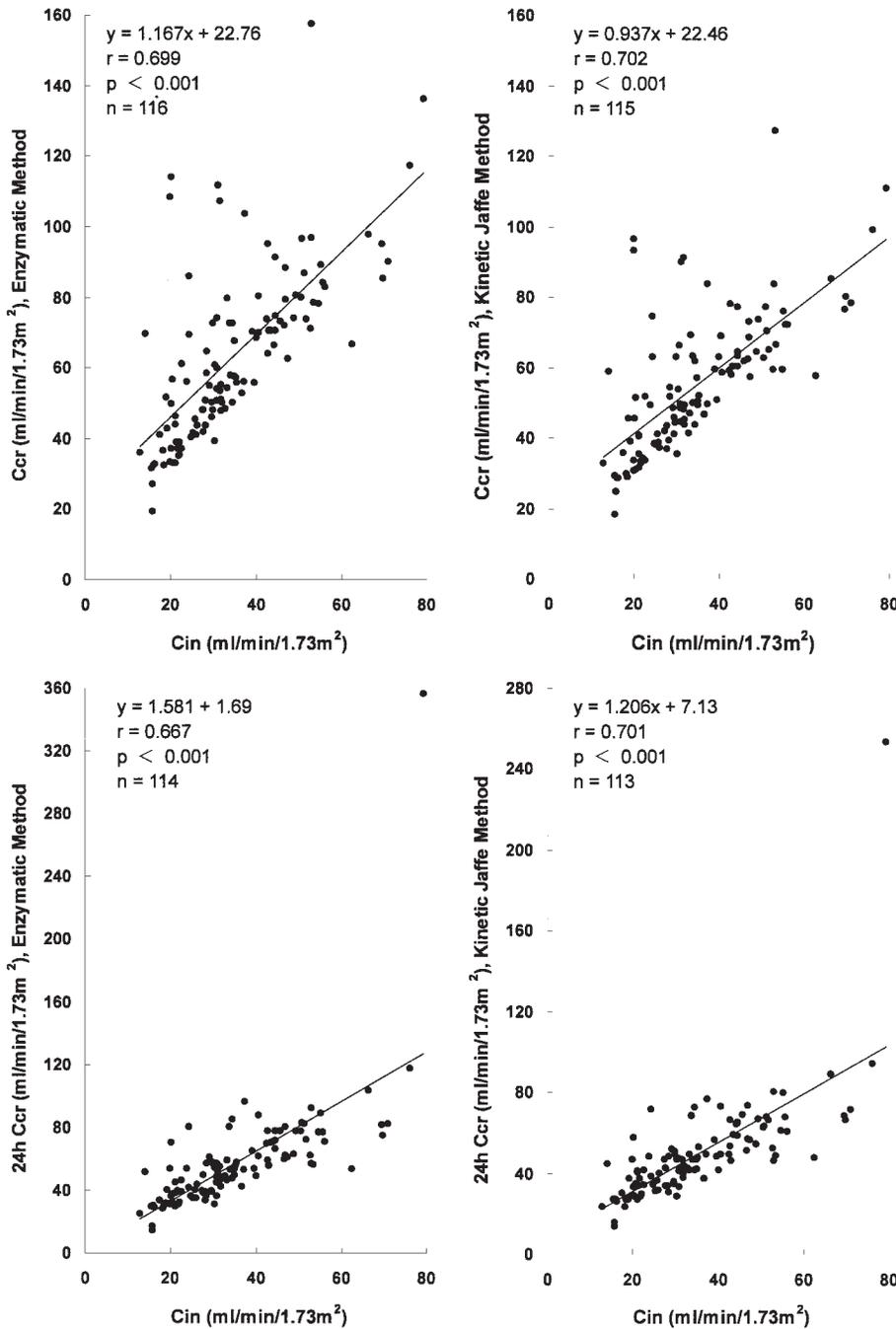


Fig. 3. Correlation between inulin clearance and creatinine clearance
The solid line is the regression line.

Table 5. Creatinine clearance/inulin clearance in four different groups of the renal syndrome and diabetes mellitus

Cause of renal impairment	n	Cin (ml/min/1.73m ²)	Ccr (ml/min/1.73m ²)	Ccr/Cin
Acute nephritic syndrome	2	24.8 ± 15.1	62.9 ± 9.8	3.27 ± 2.38 [†]
Chronic nephritic syndrome	76	35.3 ± 14.7	60.7 ± 21.8	1.79 ± 0.41 [†]
Nephrotic syndrome	5*	37.5 ± 12.4	72.0 ± 22.8	1.97 ± 0.35 [†]
Diabetes mellitus	33*	34.4 ± 14.2	69.0 ± 29.0	2.17 ± 1.05 [†]

* : In five cases of the nephrotic syndrome, four were diabetes mellitus and the nephrotic syndrome and also were included in diabetes mellitus, and one with the nephrotic syndrome and chronic nephritic syndrome. This case also included in the nephrotic syndrome
[†] : Significant (p < 0.05 vs chronic nephritic syndrome)

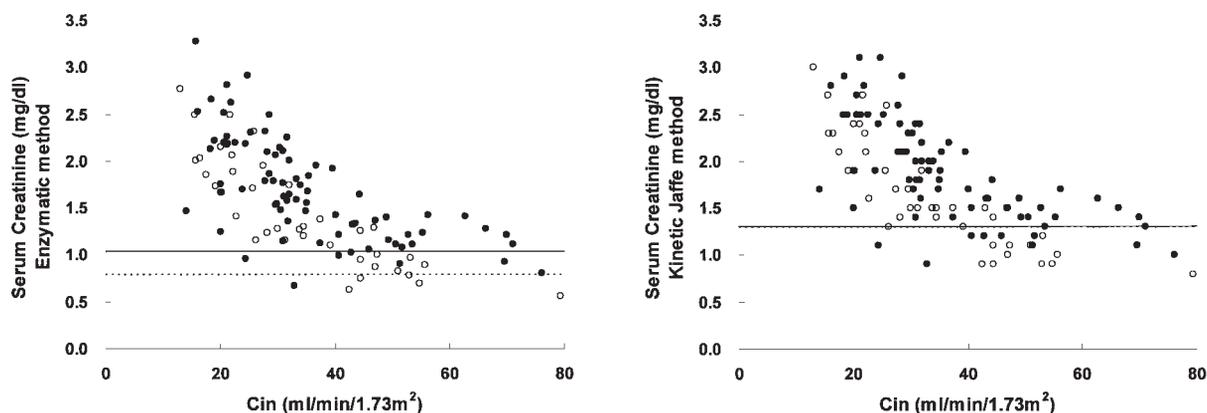


Fig. 4. The relationship between inulin clearance and serum creatinine in patients with glomerular diseases and diabetes mellitus

Solid and open circle represent male and female, respectively. Solid line and hatched line indicate the upper limit of the reference range of serum creatinine for male (1.04 mg/dl in enzymatic method, 1.3 mg/dl in kinetic Jaffe method) and female (0.79 mg/dl, 1.3 mg/dl in kinetic Jaffe method), respectively.

尿病事例の同時 Ccr/Cin は 2.17 と高かった。

腎機能の評価を目的として血清クレアチニン値も汎用されており、その測定には酵素法と kinetic Jaffe 法が用いられている。本試験における血清クレアチニン値は、酵素法が 1.61 ± 0.56 (mg/dl), kinetic Jaffe 法が 1.83 ± 0.59 (mg/dl) で、従来の報告通り kinetic Jaffe 法は酵素法より有意に高く平均 0.2 mg/dl の系統誤差を認めた ($p < 0.001$, t -test)。血清クレアチニン(酵素法)値と Cin の関係を Fig. 4 に示した。Cin がおよそ 40 ml/min/1.73 m² 以下にまで低下すると血清クレアチニン値は急激に上昇したが、Cin が 40 ml/min/1.73 m² 以上では血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl 以下の軽度上昇の症例が多かった。

考 察

わが国の慢性透析人口は、1968 年の全国症例調査開始以後毎年ほぼ直線的に増加し、2003 年末には 237,710 人となっている(日本透析医学会、わが国の慢性透析療法の現況; 2003 年 12 月 31 日現在)。新規導入患者数も 3 万人を上回っており、この増加を阻止するためには全国民の検尿、患者に対する腎機能検査、新しい薬剤の効果判定などが必要である。腎機能検査としてはわが国では Ccr が広く用いられているが、クレアチニンの代謝プールの変動、尿細管分泌などのため Ccr は実際の GFR より高値となることが知られている¹⁾。クレアチニンの尿細管排泄は腎機能低下が著しい患者においてより顕著であり、Cin が 40 ~ 80 ml/min/1.73 m² での Ccr/Cin は 1.57、Cin < 40 ml/min/1.73 m² での Ccr/Cin は 1.92 と報告されている²⁾。し

かし、これは kinetic Jaffe 法でクレアチニンを測定した Ccr を GFR (¹²⁵I-iothalamate clearance) と比較したものである。GFR 測定物質として海外では放射性同位元素を用いた製剤が主に使用されているのに対し、わが国では使用困難であった。欧州の一部¹⁰⁾、わが国^{11~13)} で Cin として報告されているものは sinistrin (Laevosani, Linz, Austria, Inutest[®]) であって、これは β 2-1 fructan の側鎖に β 2-6 fructan を数カ所出すもので、イヌリンとは異なる分子である。水に溶けやすいが、腎での動態は不明である。また、一部では院内処方として試薬イヌリンを調整して用いることもあった。今回使用したイヌリンはヒトでの使用認可を目的として開発されており、天然のイヌリンを精製し、エンドトキシンも除去された無菌製剤として提供されている。このため、医療現場での手間が削減され、安全面でも優れた高品質のイヌリン製剤となっている。また、従来イヌリンの測定に用いられてきたアンスロン法は、試薬の調整、保存が煩雑、測定はオートアナライザーに適用不能で、フルクトース以外にも発色するなどの欠点がある⁷⁾。今回の臨床試験ではフルクトースデヒドロゲナーゼを利用した新しいイヌリン測定法を使用した。酵素法によるイヌリンの測定については従来報告があるが^{14~17)}、試薬、キットの安定・継続的供給を目指したものではなかった。また、この方法は既報であるフルクトキナーゼとグルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼを組み合わせたと比較してフルクトースへの選択性が高く、測定感度も向上しているため、汎用のオートアナライザーに適用できるなど実践上の有用性が高い。今回の試験に用いたイヌリン製剤とイヌリン測定法が開発されたことにより、Cin による GFR 測定

が従来に比べ格段に容易になったと考える。

血清クレアチニン測定法に関しても、わが国では酵素法による測定が汎用されているが、既報の多くは kinetic Jaffe 法で測定したものである。kinetic Jaffe 法で測定した血清クレアチニン値は non creatinine chromogen のため酵素法より平均 0.2 mg/dl 高値となる³⁾。このため、酵素法により求めた Ccr は kinetic Jaffe 法により求めた Ccr より高値となり、Ccr を酵素法で測定した場合には Ccr/Cin はさらに高くなるとされている³⁾。今回の結果においても、これらの既報の成績は確認され、Ccr/Cin は kinetic Jaffe 法より酵素法のほうが高く、また、酵素法で Ccr を測定した場合の同時 Ccr/Cin は、Cin が 40~80 ml/min/1.73 m² では 1.64、Cin < 40 ml/min/1.73 m² では 2.07 となり、kinetic Jaffe 法による既報での値よりも大きかった。現在では血清クレアチニンをより正確に測定できる酵素法による測定が主流となりつつあり、“真の Ccr” が測定されるようになってきている。このため、従来の kinetic Jaffe 法により測定した Ccr より高い Ccr となり、真の GFR (Cin) との乖離はより大きくなっていると言える。最近、血中 cystatin C と腎機能の関係が高齢者^{18,19)}、糖尿病患者²⁰⁾ などで検討され意義があるとの報告があり、わが国でも今後検討すべき課題である。

1998 年に (社) 日本腎臓学会の腎疾患患者の生活指導に関する小委員会ならびに腎疾患患者の食事療法に関する小委員会の合同委員会から発表された「腎疾患の生活指導・食事療法ガイドライン」では、腎機能障害の区分(腎機能分類)を設定し、その分類に基づく指導区分が策定されている⁹⁾。わが国に普及している腎機能測定法が Ccr であることから、ここでの腎機能分類は Ccr を基準とした分類となっている。今回、この腎機能分類に従い、Cin および Ccr に基づいて分類し比較検討した結果、ほとんどの症例において Ccr で分類される腎機能障害区分のほうが Cin で分類される区分よりも軽症に分類されており、腎機能分類が Cin と Ccr で一致したのはわずかに 8 例(116 例中)であった。このことから、Ccr はクレアチニンの腎内動態、測定法に問題があり、腎機能の評価に関する臨床判断を誤らせる可能性が示唆された。このため、現在主流となっている酵素法による Ccr を用いた腎機能検査のみに基づいて腎機能の評価した場合、個々の患者の腎障害進行を正確に捉えることができるか疑問であり、Cin による正確な GFR 測定が今後の腎機能検査に欠かせないと考えられる。

今回の試験で用いたイヌリン製剤、測定試薬が臨床現場

で使用できるようになった際には、(社)日本腎臓学会の主導により Cin を用いた日本人でのエビデンスを集積し、Cin をわが国における腎機能(GFR)検査の標準法として確立すると同時に、GFR 推定式の検討やガイドラインの改訂などにも取り組み、Cin を用いた腎機能検査がわが国に普及・定着することが強く望まれる。これにより、正確かつ国際的方式に基づいた腎機能検査(Cin)を定期的に患者に施行し、その間の GFR の推移はわが国の患者に適用される GFR 推定式などで追跡すれば、腎機能の低下に即した適正な薬物療法、生活指導、食事療法を行うことができ、わが国の腎疾患患者への大きな福音となるものと期待される。

結 語

今回、わが国で新たに開発されたイヌリン製剤と測定法を用い Cin と Ccr をともに実施した結果、Ccr は Cin より高値を示し、特に Cin が 40 ml/min/1.73 m² 以下の症例においては Ccr は Cin の約 2 倍となることが示された。また、Ccr/Cin は 1.1~5.7 と症例により大きく異なることも明らかとなった。さらに、腎機能分類を Cin あるいは Ccr に基づいて行い比較したところ、Cin と Ccr とでは腎機能分類の区分が大きく異なっていた。今後、糸球体機能検査が必要な腎・泌尿器科疾患患者の腎機能を正確に把握して治療するために、Cin を用いた評価を従来の Ccr および Scr と組み合わせる行うことが望ましいと考える。

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, 阿部信一, 大沢 進, 的場清和. 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 2001; 43: 1-19.
2. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167-184.
3. Horio M, Orita Y. Comparison of Jaffe rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance. *Jpn J Nephrol* 1996; 38: 296-299.
4. 木全伸介, 馬島肇一, 岸本高英, 水口克彦, 米田圭三, 手嶋真一, 岡 正則, 折田義正. 新規イヌリン測定酵素法試薬の開発および評価. *機器・試薬* 2005; 28: 143-149.
5. 和田玲子, 井沢幸子, 木全伸介, 馬島肇一, 中村 明, 水口克彦, 岡田正彦. 新イヌリン測定試薬の基礎的検討. *日臨検自動化会誌* 2001; 26: 558.
6. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ (eds). *Renal Diseases: Classification and atlas of glomerular diseases* (second edi-

- tion), New York, Tokyo : Igaku-shoin, 1995 ; 19-20.
7. 波多野道康. 糸球体機能検査. 金井 泉(原著), 金井正光(編), 臨床検査法提要改訂31版, 東京:金原出版, 1998 : 1470-1480.
 8. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916 ; 17 : 863-871.
 9. (社)日本腎臓学会編. 腎機能障害の区分. 腎疾患の生活指導・食事療法ガイドライン, 東京:東京医学社, 1998 : 43-45.
 10. Florijn KW, Barendregt JN, Lentjes EG, van Dam W, Prodjosudjadi W, van Saase JL, van Es LA, Chang PC. Glomerular filtration rate measurement by "single-shot" injection of inulin. Kidney Int 1994 ; 46 : 252-259.
 11. 佐々木栄喜. アンジオテンシンIIによる糸球体濾過値調節におけるメサングウム細胞増殖の病的意義に関する臨床的研究. 阪大医誌 1985 ; 37 : 11-20.
 12. 波多野道康. 腎障害時の尿細管における creatinine 分泌に関する臨床的検討. 日腎会誌 1991 ; 33 : 1097-1104.
 13. 飯野靖彦, 赫 彰郎. イヌリン. 日本臨牀(増刊)1989 ; 47 : 443-446.
 14. 入江章子, 岩満宣子, 葛野公明, 丸井洋二, 久城英人, 榊原 博, 児玉順三, 阪東慶一, 林 長蔵. イヌリンの酵素的定量法. 臨床化学 1981 ; 10 : 64-69.
 15. 入江章子, 竹立精司, 岩谷泰之, 谷口直行, 片山善章, 松山辰男. 酵素法(Inulase, HK/PGI/G6P-DH系)によるイヌリン測定法の開発. 生物試料分析 1991 ; 14 : 131-136.
 16. Summerfield AL, Hortin GL, Smith CH, Wilhite TR, Landt M. Automated enzymatic analysis of inulin. Clin Chem 1993 ; 39 : 2333-2337.
 17. Degenaar CP, Franken LA, von Hooff JP. Enzymatic method for determination of inulin. Clin Chem 1987 ; 33 : 1070-1071.
 18. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med 2005 ; 352 : 2049-2060.
 19. Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease in the elderly—how to assess risk. N Engl J Med 2005 ; 352 : 2122-2124.
 20. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Warram JH. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration : results of a 4-year follow-up study. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1404-1412.