

MDRD-eGFR 比較による血清シスタチン C 値からの推定糸球体濾過値

坂口五月 田中敬雄 川西智子 田中 杏
越川真男 桑原 隆

Comparison between serum cystatin C and estimation of GFR by the MDRD study equation for chronic kidney disease

Satsuki SAKAGUCHI, Atsuo TANAKA, Tomoko KAWANISHI, Anzu TANAKA,
Masao KOSHIKAWA, and Takashi KUWAHARA

Department of Nephrology, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka, Japan

要 旨

腎機能評価のためのクレアチニンからの推定 GFR (eGFR) は有効であるが、性、年齢による補正が必要である。クレアチニンに比し、より鋭敏に腎機能を表わすシスタチン C は、性、年齢による補正が不必要とされる。今回われわれは、外来通院 CKD 患者 245 例に血清シスタチン C 値と MDRD による推定 GFR (eGFR) の比較検討を行った。血清シスタチン C 値 (s-cystatin C) から得られた 2 次的 eGFR 式は $eGFR = (82.8/s\text{-cystatin C}) - 10.7$ ($r = 0.85$, $n = 245$) であった。血清シスタチン C 値と MDRD 式による eGFR 間で残差の平均 ± 標準偏差 (SD) 外に分布した症例は +SD 外 (血清シスタチン C 値に比し eGFR が高い群 ; H 群) に 22 例、-SD 外 (血清シスタチン C 値に比し eGFR が低い群 ; L 群) に 21 例認め、両群間で年齢、性、体重、BMI に有意差はなかった。H 群には甲状腺機能亢進症 1 例、ステロイド投与 7 例を、L 群には甲状腺機能低下症 4 例、ステロイド投与 1 例を認めた。MDRD-eGFR 推定上不正確になるとされる腎機能正常域 ($eGFR > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 88 例と、血清シスタチン C 値に影響を与えるとされる甲状腺機能異常 5 例、ステロイド投与 8 例を除き検討したところ、2 次的 $eGFR = (86.1/s\text{-cystatin C}) - 13.6$ ($r = 0.94$, $n = 144$) とさらに良好な相関を得た。この式は性別ごとに導いた 2 次的 eGFR 推算式と近似した。血清シスタチン C 値からの 2 次的 eGFR 推算式は年齢と性別を用いる必要がなく、血清クレアチニン値からの MDRD-eGFR との比較で明らかな乖離を認めた場合、腎機能以外の血清シスタチン C 値、血清クレアチニン値への影響を判別できる簡便な方法である。

Glomerular filtration rate (GFR) can be estimated from serum (s-)creatinine using the modification of diet in renal disease (MDRD). However, its calculation is sometimes cumbersome in clinical use. Cystatin C is less influenced by age, gender and muscle mass than serum creatinine, and it has been proposed as an alternative marker for estimating GFR (eGFR). The comparison of s-cystatin C with MDRD-eGFR from 245 Japanese outpatients with chronic kidney disease (CKD) resulted in the equation of $eGFR = 82.8/s\text{-cystatin C} - 10.7$ ($r = 0.85$, $n = 245$). Based on this equation, there were 22 patients above +SD, which was the high-group in which s-cystatin C levels were higher than the corresponding eGFR, and there were 21 patients below -SD, which was the low-group in which s-cystatin C levels were lower than the corresponding eGFR. Between the two groups there was no significant difference in age, gender, weight, and body mass index. The high-group included 1 case of hyperthyroidism and 7 cases of steroid user. The low-group included 4 cases of hypothyroidism and 1 case of steroid user. In healthy individuals, MDRD-eGFR is unsuitable for estimating GFR. Thyroid

dysfunction or glucocorticoid excess are known to influence s-cystatin C levels. An improved eGFR equation was provided from 144 cases excluding 88 with normal renal function ($eGFR > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), 5 with thyroid dysfunction and 8 steroid users. $eGFR = 86.1/s\text{-cystatin C} - 13.6$ ($r=0.94$, $n=144$). Each GFR estimation provided from males or from females yielded nearly the same results as this equation. The prediction of eGFR using s-cystatin C may be convenient and useful in clinical practice, and the comparison of s-cystatin C with creatinine-based eGFR may reveal some factors that affect s-cystatin C or s-creatinine levels independent of GFR.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 1011-1016.

Key words : CKD, MDRD, eGFR, cystatin C

はじめに

2002年、NKF(National Kidney Foundation；アメリカ腎臓財団)は慢性腎臓病(chronic kidney disease：CKD)の概念を提唱した¹⁾。CKDは心疾患、脳血管疾患のリスクファクターであり、腎機能障害を早期に発見し治療することは大変重要である²⁾。全世界的に用語を統一することと、誰でもわかるように、どこでもできるようにということから、簡便な検査法による機能評価が推奨され、蛋白尿は、蓄尿による尿蛋白定量に代わり、随時尿での蛋白濃度とクレアチニン濃度との比が、腎機能は、クレアチニンクリアランス(Ccr)ではなく、血清クレアチニン値からの推定糸球体濾過量(eGFR)が採用された。eGFRは「血清クレアチニン値」、「年齢」、「性別」、「体重」、「血清アルブミン値」、「血清尿素窒素値」、「体表面積」などを加味し、イヌリンクリアランスなどの実測GFRとの重回帰分析により求められるが、NKFはより簡便な推定法としてCG(Cockcroft-Gault)式、MDRD(modification of diet in renal disease)式をあげている。

CG式はCcrより作成され、次式のごとく年齢、体重、血清クレアチニン値、性別を係数とし、

$$Ccr(\text{mL/min}) = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (72 \times \text{血清クレアチニン値}) (\text{女性は} \times 0.85)$$

で表わされるが、算出値は実測GFRより高値となる。また、体表面積補正は行われていない。MDRD式は血清クレアチニン値、年齢、血清尿素窒素値、血清アルブミン値、性別を係数として求められ、酵素法でのクレアチニン測定による推定式は次式で示される。

$$GFR(\text{mL/min/1.73 m}^2) = 161.5 \times \text{血清クレアチニン値}^{-0.999} \times \text{年齢}^{-0.176} \times \text{血清尿素窒素値}^{-0.170} \times \text{血清アルブミン値} \times 0.318 (\text{女性は} \times 0.762, \text{黒人は} \times 1.18)$$

現在世界的に使われているのは、簡易MDRD式

$$GFR(\text{mL/min/1.73 m}^2) = 175 \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} (\text{女性は} \times 0.742, \text{黒人は} \times 1.212)$$

である。CG式、MDRD式ともに年齢、性別、CG式は体重による係数も必要となること、人種での違いがあることが問題点としてある。MDRD式の日本人への適応として、

$$GFR(\text{mL/min/1.73 m}^2) = 0.741 \times 175 \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} (\text{女性は} \times 0.742)$$

が2007年日本腎臓学会慢性腎臓病対策小委員会より提唱された^{4~6)}。

一方、血清シスタチンC値(s-cystatin C)は、クレアチニンと比較し筋肉量や食事など腎外の影響を受けにくく、血清クレアチニン値に比し腎機能低下の早期から上昇することが報告されている^{7,8)}。血清シスタチンC値とeGFRの関係を、Hoek⁹⁾らは、

$$GFR(^{125}\text{I-iothalamate}) = (80.35/s\text{-cystatin C}) - 4.32$$

Tanら¹⁰⁾は、

$$GFR(\text{iohexol}) = (87.1/s\text{-cystatin C}) - 6.87$$

と、いずれも極めて簡単な式を報告している。性、年齢による補正の必要がなく臨床上有用と思われるが、人種による違いについては明らかではない。また現在、本邦においてはシスタチンCの測定方法は統一されておらず、施設間でシスタチンC測定法の違いによる基準値、測定値の違いもある。

今回われわれは、血清シスタチンC値の腎機能評価に関する問題点をより明らかにするために、同一施設(当院)でMDRD-eGFRと血清シスタチンC値とを比較し、さらに血清シスタチンC値から2次的eGFR推算式を導くことを試みた。

対象ならびに方法

2006年3月から2007年2月に大阪府済生会中津病院腎臓内科外来を受診したCKD患者245例(男性133例、女性112例、平均年齢 56 ± 16 歳)を対象とした。原疾患の内訳は、原発性腎疾患103例(微小変化群1例、巣状糸球体硬化症8例、IgA腎炎27例、紫斑病性腎炎4例、膜性増

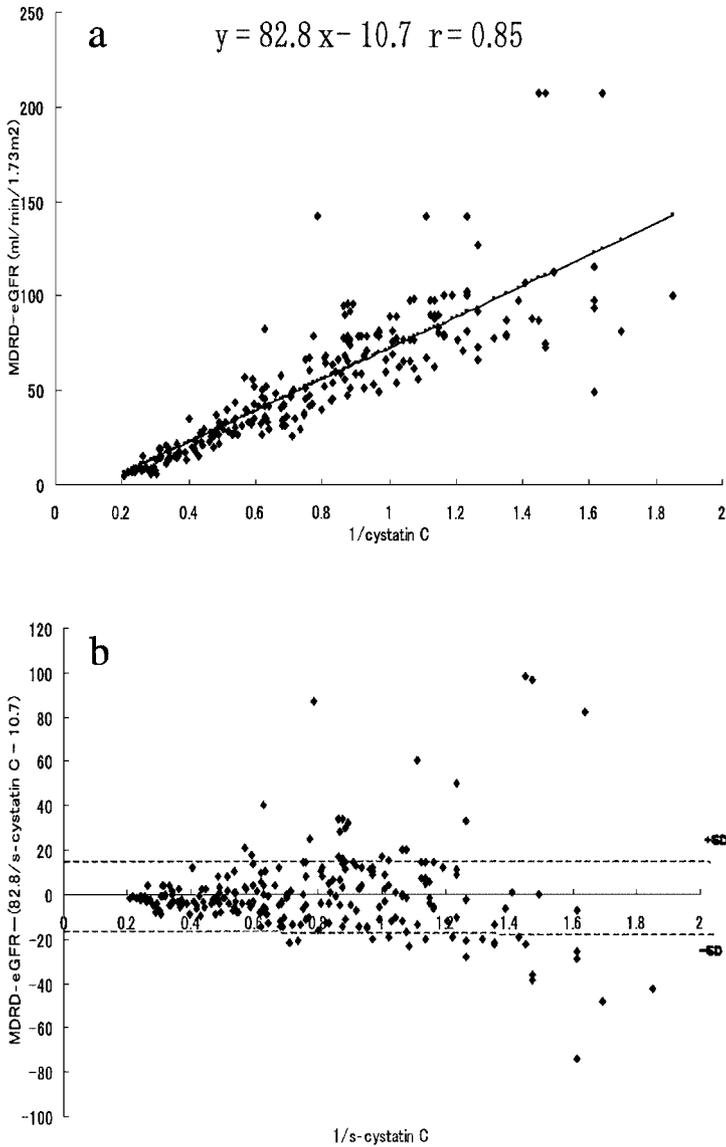


Fig. 1. Correlation between $1/s$ -cystatin C and estimated GFR predicted by 0.741×175 MDRD in 245 patients (a). The residual plot is shown. On the x-axis, $1/s$ -cystatin C is given and on the y-axis the difference in mL/min/1.73 m^2 between s -cystatin C based eGFR and MDRD-eGFR (b).

殖性腎炎 6 例, 膜性腎炎 17 例, 尿細管間質性腎炎 7 例, 慢性腎不全 33 例), 続発性疾患 82 例(糖尿病 45 例, リウマチ性疾患 17 例, SLE 20 例), 高血圧・動脈硬化症 29 例, その他 31 例(ADPK 4 例, Alport 症候群 1 例, Aarskog 症候群 1 例を含む)であった。外来受診時, 身長, 体重, 血圧を測定し, 血清クレアチニン値(日立 7600: 酵素法/汎用自動生化学分析装置), 血清シスタチン C 値(BML: オートシスタチン C-BML/ラテックス凝集比濁法)を同時測定した。腎機能正常域を $eGFR > 90$ mL/min/1.73 m^2 , 高血圧を収縮

Table. Baseline characteristics of the high-group versus the low-group

Variables	high-group	low-group
No. of patients	22	21
Males/Females (n)	8/14	12/9
Age (y)	56 ± 20	55 ± 11
Weight (kg)	57.6 ± 29.8	61.4 ± 9.9
Body mass index (BMI)	23.2 ± 9.1	23.1 ± 3.1
BMI > 25 (n)	3	5
BMI < 18.5 (n)	6	2
Hypertension (HT) (n)	11	19*
Hyperthyroidism (n)	1	0
Hypothyroidism (n)	0	4*
Steroid user (n)	7	1*

* $p < 0.05$

Note: Value expressed as mean ± SD or number.

High-group: s -cystatin C levels were higher than the corresponding eGFR above +SD.

Low-group: s -cystatin C levels were lower than the corresponding eGFR below -SD.

期血圧 140 mmHg または拡張期血圧 90 mmHg 以上とした。eGFR 算出には 0.741×175 MDRD を使用し, 血清シスタチン C 値と eGFR の相関を単回帰分析にて求めた。

結 果

245 例において, 血清シスタチン C 値は MDRD-eGFR とよく相関した ($r = 0.85$, $n = 245$) (Fig. 1a)。このうち回帰式による血清シスタチン C 値からの 2 次的 eGFR と MDRD-eGFR 間で, 残差の平均 ± SD 外に分布した症例は 43 例あり, それらを血清シスタチン C 値に比し 2 次的 eGFR が高値を示した +SD 外 22 例 (high-group, H 群) と, 同様に 2 次的 eGFR が低値を示した -SD 外 21 例 (low-group, L 群) に分類した (Table)。H 群で L 群に比し多く認めた症例は, 腎機能正常域例, ステロイド投与例, 甲状腺機能亢進症例であり, L 群で H 群に比し多く認めた症例は, 高血圧例, 甲状腺機能低下症例であった。両群より血清シスタチン C 値に影響を及ぼすとされる甲状腺機能異常 5 例とステロイド投与 8 例を, また MDRD にて過小評価となる腎機能正常域 88 例を除外したところ, 2 次的 eGFR 推定式は,

$eGFR = (86.1/s\text{-cystatin C}) - 13.6$, $r = 0.94$, $n = 144 \dots$ (a) の相関を得た (Fig. 2)。同様に, 男女別に血清シスタチン C 値と MDRD-eGFR の相関を求めると, 2 次的 eGFR 推定式は各々

$eGFR = (77.7/s\text{-cystatin C}) - 8.73$, $r = 0.93$, $n = 83 \dots$ (b)

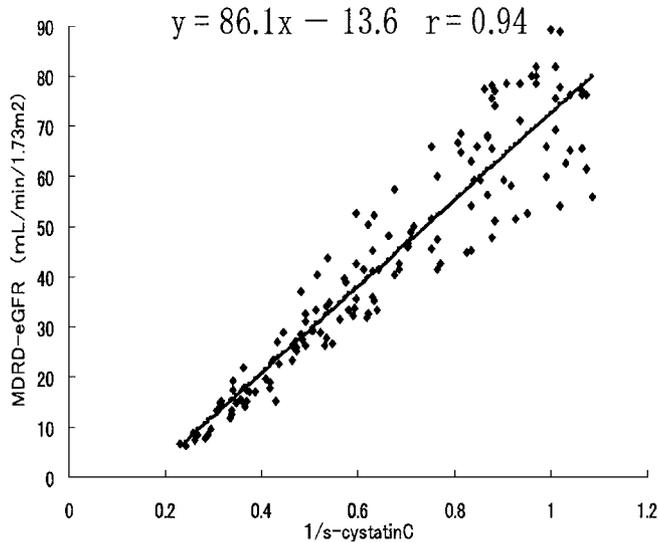


Fig. 2. Correlation between 1/s-cystatin C and eGFR in 144 patients ($r=0.94$). Individuals with normal eGFR (>90 mL/min/1.73 m²) ($n=88$), glucocorticoid-administration ($n=8$) and thyroid dysfunction ($n=5$) were excluded.

$$\text{eGFR} = (94.2/\text{s-cystatin C}) - 18.6, r=0.95, n=61 \dots (c)$$

となり、これらは(a)式に近似した(Fig. 3)。

考 察

シスタチン C は分子量 13 kD の低分子蛋白で、全身の細胞で一定に産生され、細胞内外での環境変化(性、年齢、食事、栄養状態、悪性腫瘍など)の影響を受けないこと、腎機能障害早期より上昇がみられることより、近年腎機能評価に適した内因性物質とされている^{8,10}。産生後速やかに糸球体で濾過され、ほとんどが近位尿細管で再吸収分解され、血中濃度は GFR に依存するなど β_2 MG と同様な特性をもつが、血清 β_2 MG 濃度が免疫反応の影響を受け、悪性腫瘍、膠原病、感染症などにより増加するのに比し、シスタチン C ではそれら腎前性の影響を受けないという特徴がある¹¹。血清シスタチン C 値、血清 β_2 MG 値は、それらの尿中排泄が多くなる尿細管間質性腎炎や、腎後性障害などでの腎機能評価には適さないとも考えられる。今回の症例には腎後性腎障害は含まれていないが、このことについて今後の検討が必要である。

シスタチン C の臨床的有用性について、Laterza ら⁸)は 2000~2001 年のレビュー 24 件の検討から、血清シスタチン C 値が血清クレアチニン値に比し有用であることを報告している。また Coll ら⁷)は¹²⁵I-iothalamate クリアランスとの比較から、血清シスタチン C 値上昇が血清クレアチニ

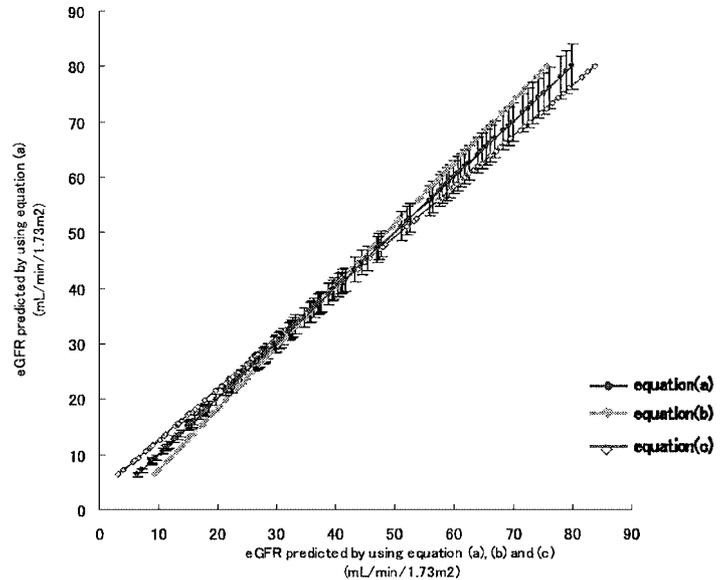


Fig. 3. Relationships among equations (a), (b) and (c) equation (a): 144 patients (closed circle), $86.1/\text{s-cystatin C} - 13.6$, ($r=0.94$, $n=144$), equation (b): males (closed diamond), $77.7/\text{s-cystatin C} - 8.73$, ($r=0.93$, $n=83$), equation (c), females (open diamond), $94.2/\text{s-cystatin C} - 18.6$ ($r=0.95$, $n=61$)

ン値に比しより早期の腎機能低下でみられると報告し、血清シスタチン C 値の鋭敏性、有用性を示している。

血圧と血清シスタチン C 値の関係については、Coll らは GFR 正常例で高血圧と軽度の腎症(微量アルブミン尿、軽度の蛋白尿)を有すると、血清シスタチン C 値が有意に増加すると報告している⁷)。今回、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上の高血圧例は H 群であった。一方 Peralta らは、血圧は、GFR >60 mL/min/1.73 m² において血清シスタチン C 値と相関し、Ccr とは相関しないが、GFR <60 mL/min/1.73 m² では両者と相関し、特に血清シスタチン C 値とより良好な相関を示したと報告している¹²)。今回の検討で L 群に eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以下の高血圧例を多く認めたが、血清シスタチン C 値と MDRD-eGFR の乖離と血圧との関連については、さらに今後の検討が必要である。

血清シスタチン C 値に影響する因子として、甲状腺機能低下症や甲状腺機能亢進症、高用量の糖質コルチコイド投与が報告されている。甲状腺機能は血清クレアチニン値にも影響を与え、甲状腺機能亢進状態では血清シスタチン C 値上昇、血清クレアチニン値低下、甲状腺機能低下状態では血清シスタチン C 値低下、血清クレアチニン値上昇が生じ、甲状腺ホルモンレベルを正常化することによりこれらの影響は消失する^{13,14})。また、気管支喘息や腎移植例へのステロイド投与で血清シスタチン C 値が上昇するとさ

れ^{15,16)}, その機序として, ステロイドが核内受容体に結合しシスタチン C のプロモーター活性が上がる事が報告されている¹⁷⁾。血清シスタチン C 値による eGFR と血清クレアチニン値による eGFR を比較することにより, 甲状腺機能異常, 糖質コルチコイド投与が判明する可能性がある。血清シスタチン C 値からの 2 次的 eGFR と MDRD-eGFR 間で, 残差の平均±SD 外に分布する両群から, これら腎機能評価に影響を及ぼすとされる甲状腺疾患 5 例(甲状腺機能亢進症 1 例, 甲状腺機能低下症 4 例), ステロイド投与 8 例を除いた結果, さらに良好な相関 $eGFR = (77.3/s\text{-cystatin C}) - 8.0$ ($r=0.89$, $n=232$) が得られた。

一方, MDRD による腎機能評価では, 実測 GFR (イヌリンクリアランス) と MDRD 式との相関は CG 式との相関より良好とされるもの³⁾, GFR 60 mL/min/1.73 m² 以上の場合には実測 GFR 値より低く, GFR 20 mL/min/1.73 m² 以下や高度蛋白尿の場合は過大評価となる¹⁰⁾。より GFR 推定式に正確性を期するため腎機能正常域 88 例を除外したところ, 2 次的推定式 $eGFR = (86.1/s\text{-cystatin C}) - 13.6$ ($r=0.94$, $n=144$) が得られた。

男女差については, Bjamadóttir らは, 血清シスタチン C 値に基づく GFR 推算式 $eGFR = 66.8 \times (s\text{-cystatin C})^{-1.30}$ mL/min/1.73 m² で検討を行い, 有意差はなかったと報告している¹⁷⁾。今回の検討においても性別ごとに導いた 2 次的推算式は, 全体から導いた 2 次的推算式と近似し (Fig. 3), 性差による補正は不要と考えられた。

われわれが血清シスタチン C 値と MDRD から作成した (a) 式 $eGFR = (86.1/s\text{-cystatin C}) - 13.6$ において, CKD のステージ分類 I, II, III, IV に対応する血清シスタチン C 値は各々 0.83 mg/L, 1.70 mg/L, 1.97 mg/L, 3.01 mg/L であった。また, シスタチン C からの 2 次的推算式は, MDRD-eGFR と比較することで血清クレアチニン値または血清シスタチン C 値の腎外の影響を判断できる簡便な方法と考えられ, 各々の施設での血清シスタチン C 値による eGFR 推算式の作成が望まれる。

結 語

血清シスタチン C 値と簡易 MDRD 式による eGFR の比較を行った。腎機能正常, 甲状腺疾患, ステロイド投与で両者の乖離が認められた。これらの症例を除いた血清シスタチン値と MDRD-eGFR から求めた 2 次的 eGFR 推定式は, $eGFR = (86.1/s\text{-cystatin C}) - 13.6$ ($r=0.94$) であった。今回われわれが求めた血清シスタチン C 値からの 2 次的

eGFR 推算式は, 性別, 年齢を用いる必要がなく, MDRD-eGFR と比較することにより血清クレアチニン値または血清シスタチン C 値の腎外の影響を判断できる簡便な方法である。

文 献

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
3. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1791-1798.
4. 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, 安田宜成, 安藤康宏, 伊藤貞嘉, 上村 治, 加藤哲夫, 木村玄次郎, 中尾俊之, 服部元史, 深川雅史, 堀尾 勝, 御手洗哲也. 腎機能・尿所見の評価法. 日本腎臓学会 CKD 診療ガイド, 東京: 東京医学社, 2007: 33-35.
5. 堀尾 勝. 腎機能の評価. *日内会誌* 2007; 96: 159-164.
6. 今井圓裕, 堀尾 勝. 日本人における慢性腎臓病 (CKD) の現状—疫学調査より. *日腎会誌* 2006; 48: 703-710.
7. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, Vera M, Píera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
8. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
9. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024-2031.
10. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iothexol clearance. *Diabetes Care* 2002; 25: 2004-2009.

11. 久保木幸司, 小島正人, 芳野 原. 検査マーカーとその意義 シスタチン C. 日本臨牀 2005 ; 63 : 367-372.
12. Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C : data from the Heart and Soul Study. Am J Hypertens 2006 ; 19 : 939-946.
13. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. Kidney Int 2003 ; 63 : 1944-1947.
14. Wiesli P, Schwegler B, Spinaz GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. Clin Chim Acta 2003 ; 338 : 87-90.
15. 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 2000 ; 300 : 83-95.
16. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. Clin Chem 2001 ; 47 : 2055-2059.
17. Bjarnadóttir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. Scand J Clin Lab Invest 1995 ; 55 : 617-623.