

内科医が知っておくべき検査の最新情報:
5.腎・尿路系疾患

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/30379

内科医が知っておくべき検査の最新情報

5. 腎・尿路系疾患

Kidney and urinary tract disease

和田 隆志^{#¶}、古市 賢吾[¶]

金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学[#]、同附属病院腎臓内科[¶]

920-8641

金沢市宝町1-3-1

Tel: 076-265-2498

Fax: 076-234-4273

E-mail: twada@m-kanazawa.jp

Takashi Wada^{¶#}, Kengo Furuichi[¶]

[¶]Division of Nephrology, [#]Department of Laboratory Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Faculty of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa

Key Words

慢性腎臓病、腎機能、糸球体濾過量、蛋白尿

要旨

末期腎不全による透析患者がいまだ増加しており、腎臓病の予防、早期発見、適切な治療、予後改善が求められている。慢性腎臓病 (CKD) の概念が提唱され、検尿に加えて、推算式による推算糸球体濾過量 (eGFR) が日常臨床に用いられている。さらに、病態、予後を反映する新規バイオマーカー、画像診断が開発・臨床応用されている。検査の適切な使用ならびに評価により、包括的な腎臓病の理解と予後の改善が期待される。

1) 慢性腎臓病の概念と推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate、eGFR)

日本はじめ世界で末期腎不全患者が増加している。蛋白尿あるいはeGFRが総死亡および心・血管病の危険因子でもあることから、早期診断・治療によりこれらの病態を改善することが求められている。2002年に米国で提唱され、eGFRによってステージ分類される慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) の概念が広く認知されるようになった (図1) [1]。CKDの概念の普及と共に多くの臨床研究が進められ、その有用性が示されるようになってきた[2]。このCKDのステージ分類にはeGFRの算出が必須である。近年、血清クレアチニン値と性別、年齢によって、日本人固有の推算GFR (eGFR) を算出する計算式が報告されている [3, 4] (図1)。さらに、eGFRと同様に蛋白尿も予後規定因子であることから、KDIGOのControversies Conference reportとして、eGFRとアルブミン尿・蛋白尿により規定される新たな分類が提唱された[5] (図2)。また、CKDの原疾患の重要性も改めて認識されるようになり、ステージ分類と同様に併記が求められている。このステージ分類は腎機能低下や総死亡といった予後も反映することが示されている。しかしながら、この血清クレアチニン値を用いたeGFRには注意が必要である。急速に腎機能が変化する状態 (急性腎不全)、年齢 (小児、超高齢者) や体格の異常 (極端な痩せ又は肥満)、筋肉量が異常 (運動選手、栄養失調状態、筋肉疾患を有する人、下肢切断患者など)、クレアチン摂取異常 (クレアチンサプリメント常用者など) あるいは浮腫や多量の

胸腹水の症例では本式が適応できないか困難な場合がある。また、eGFRはあくまでも推算式であり、実測値ではないことに注意が必要である。従って、CKDステージ分類の適応およびその根拠となるeGFRならびにGFR実測の必要性に関しては、症例毎に判断する必要がある。

2) 尿所見の評価

2-1) 尿一般検査

尿は糸球体あるいは尿細管由来の種々のメディエーター、細胞あるいは細胞由来成分を含んでいる。これらの成分は腎臓病の診断、病勢の評価などに有用な情報を与えてくれる。サイトカイン、ケモカインに代表される液性因子、足細胞はじめ腎由来の細胞成分あるいはエクソゾームなどによる腎臓病の理解につながる多くの知見が蓄積されているが、臨床応用に向けては、さらなる検討が必要と考えられる。

検尿において蛋白尿の存在は早期腎臓病の診断に重要である。蛋白尿は、腎予後を推測する簡便かつ有用な指標でもあり、種々の検査法が進歩する中においても、その重要性は変わらない。1991年以降、尿糖・尿蛋白検査試験紙が一般薬局で購入可能となり、医療機関以外で、尿検査をする機会も増えている。尿検査は、侵襲を伴わない簡便な検査であり、多くの重要な情報を提供してくれる。しかしながら、正しい検体取り扱いと評価および検査の限界についても十分な理解が必要である [6]。

試験紙法の測定原理は、pH指示薬が一般的に持つ蛋白誤差反応を利用している。蛋白誤差反応とは、蛋白中の遊離アミノ基と指示薬がイオン結合して変色変化を起こすことである。蛋白誤差反応による尿蛋白の検出の感度は蛋白によって異なり、アルブミンで高い感度を示す。また、試験紙の感度や判定基準は各々に差を認める。日本臨床検査標準協議会の基準では、1+が30mg/dlとされている。多くの試薬で2+が100mg/dl、4+が1000mg/dlとなっているが、3+は各々異なる。さらに、試験紙法は、測定原理で示すごとく、pHに影響を受ける。試験紙に含まれるクエン酸緩衝液の緩衝能を上回る場合（通常pH8以上）では尿蛋白が偽陽性となる事に臨床注意が必要である。

2-2) 尿アルブミンの評価と臨床的意義

尿蛋白成分のうち尿アルブミンは早期糖尿病性腎症の診断をはじめ多くの腎障害の早期マーカーである。一般に、尿アルブミンは、糸球体障害のマーカーとされる。しかし、糸球体基底膜を通過したアルブミンは、近位尿細管で再吸収されるため、最終的な尿アルブミンは、糸球体障害と再吸収障害の総和としてあらわれる。生理的な変動として、運動後や発熱中は、糸球体内圧の上昇や、虚血による尿細管での再吸収障害を反映して、尿アルブミンが増加する事がある。さらに、日内変動としては、夜間に低く、日中に高い。また、精液中には1g/L程のアルブミンが含まれており、射精後第一尿あるいは第二尿では、基準値を超えた尿アルブミンが検出される事がある。

アルブミンは分子量約66kDa、等電点4.7の単純蛋白質である。測定は、アルブミン特異抗体を添加して形成される抗原抗体複合体によって比濁法あるいはネフェロメトリー法により測定される。しかし、尿アルブミンの測定に関しては、国際標準品が無い事に加えて、各キットに用いられている抗体の種類による親和性、結合性の違い、あるいは尿中に混在する蛋白分解酵素などの作用による抗原決定基の修飾、変性、分解作用などにより値が変動する。この様に、尿アルブミン値は、測定方法、測定キットによってばらつきがあることが知られており、特に50mg/L以下の症例では、最大10%くらいの差異が存在する事を念頭に入れる必要がある。また、糖尿病性早期腎症の診断には、尿アルブミンを主体として診断されている。試験紙法で尿蛋白が陰性あるいは+1程度の陽性を示す糖尿病症例を対象に、午前中の随時尿でアルブミンを測定する。3回中2回以上尿アルブミン値30~299mg/gCrであれば微量アルブミン尿と判定し、早期腎症と診断される。ただし、高血圧、高度肥満、尿路感染症、あるいはうっ血性心不全などでも微量アルブミン尿を呈することが有り、判定には注意が必要である。なお、実際の住民検診における試験紙法と尿アルブミン/クレアチニン比 (mg/g) 、尿アルブミン濃度 (mg/dl) 、微量アルブミン尿 (%) の関連では、それぞれ、試験紙法陰性で8.8mg/g、9.7mg/dl、10.1%、+-で43mg/g、65mg/dl、59.3%、+で81mg/g、132mg/dl、63.9%であった[7]。

2-3) 血尿の評価

尿中に赤血球が排出される状態を血尿という[1]。健常人においても、尿沈渣を400倍視野で観察することにより、2-3個の赤血球は認められる。しかしながら、5個以上は異常であり、顕微鏡的血尿と呼ばれる。さらに尿1L中に血液が1-2mL以上含まれると肉眼的血尿を呈する。試験紙法では、病態等により偽陽性や偽陰性になることがある。たとえば、溶血に伴うヘモグロビン尿、横紋筋融解症に伴うミオグロビン尿で尿潜血反応は偽陽性となる。一方、アスコルビン酸や試験紙の劣化により偽陰性となることがあり、臨床的に注意が必要である。

3) 腎機能

3-1) 糸球体機能

a) クレアチニン

クレアチニンは腎機能の指標として最も日常的に用いられている。クレアチニンは筋においてクレアチンから生成される分子量113の小分子である。ほとんどが筋で産生されるため、クレアチニンの産生量は筋肉量と比例する。クレアチニンは、蛋白と結合せず、ほとんどが糸球体から濾過される。また、ごくわずかに尿細管から分泌されて、尿中に排泄される。従って、その血中濃度は、糸球体濾過量のすぐれた指標として用いられてきた。一方、腎機能の低下時では、尿細管から分泌の影響を受け、クレアチニンクリアランスは過大評価される事がある点に留意が必要である。

血清クレアチニン値は腎機能、筋肉量に変動が無い限り、比較的安定である。しかし、感染症、高熱あるいは外傷などにより20-100%の尿中排泄の増加が見られる。また、肉類の摂取により腸管からのクレアチニン吸収が増加し、血中濃度及び尿中排泄が増加することも知られている。

一方、血清クレアチニン測定の標準化も進められている。これまで、国内においては、HPLC法により値付けした検査医学標準物質機構の血清標準物質を用いて基準としてきた。しかし、国際的には、IDMS（同位体希釈質量分析法）を用いた血清標準物質が基準とされている。標準化は測定値が基準測定操作法であるIDMS値にトレーサブルであるかが重要である。そこで、現在、ID-LCMS（同位体希釈-液体クロマトグラフィー・質量分析法）による評価・検討も進められている。なお、本邦で実際の測定に用いる3次標準品は、1次標準品へのトレーサビリティが確保されていると考えられる[6]。

b) シスタチンC

血清クレアチニン値と同様、腎機能を表す検査項目として、シスタチンCが注目されている[6]。シスタチンCは、分子量13,250 kDa、アミノ酸120残基より成る低分子のシステインプロテアーゼインヒビターであり、ほとんどの体細胞で産生される。シスタチンCは、他の血中蛋白質とは結合せず、また複合体も形成しない性質を持つ。このため、 β 2-マイクログロブリンなどと同様に、糸球体係蹄壁を容易に通り抜け、近位尿細管で再吸収された上、最終的に分解を受ける。従って、GFR

低下時には糸球体濾過値の低下を反映して血中濃度が上昇する。シスタチンCは血清クレアチニン値と異なり、年齢、性別、筋肉量、食事などの影響が少ない。そのため小児、妊婦、高齢者などでも安定に測定できる利点がある。しかし、HIV感染、悪性腫瘍、甲状腺機能障害などでは影響を受ける。

シスタチンCの測定は、nephrometry法、latex immunoassay法、またはsol particle homogeneous immunoassay法などにより測定される。濃尿や細菌尿中でも安定であり、凍結保存でも安定である。しかし、測定の標準化、測定キットによる差が臨床的な問題となっている。国際臨床化学連合（IFCC）が中心となって国際標準物質が作成され、本邦でも免疫学的測定法の標準化が進められている。

c) イヌリン

糸球体濾過量を測定する物質には、イヌリンが生理学的に最も妥当と考えられている[6]。イヌリンは、キク科植物の球根に含まれる分子量5.5kDaの多糖類である。現在、イヌリン注射剤およびイヌリン測定キットが保険適応となっている。イヌリンは水に難溶性であり白濁しているため、使用時にはそれを温めて使用する。

イヌリンの測定原理は、イヌリンをイヌリナーゼなどにより分解や縮合反応を起こし、最終的に生じるキノン色素の吸光度で測定を行う。血液及び尿検体は-20℃で凍結保存可能であるが、イヌリン濃度が高い場合は、イヌリンが保存容器の壁に付着する事がある。そのため、測定結果が低値になることがあり注意が必要である。

3-2) 尿細管機能

腎機能を考える上で、糸球体濾過と同様に尿細管機能も重要である。病理学的な尿細管間質の障害は腎予後を的確に表す予測因子であり、これを正確に表す検査指標は重要である。一方、尿細管は、そのセグメントにより機能が多彩であり、単独のマーカで尿細管機能全般を的確に表すことは難しい。これまで、FeNaや尿中 $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -MG) といった機能障害、N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) あるいは α -fucosidaseなどといった腎固有細胞からの逸脱による障害などが評価されている。

a) $\beta 2$ -MG

$\beta 2$ -MGは分子量11.8kDaの低分子蛋白であり、糸球体を容易に通過し、近位尿細管で再吸収される。したがって、尿細管障害時には再吸収が障害され尿中の排泄量が増加する。尿のpHが6.0以下の酸性尿では、 $\beta 2$ -MGは不安定で抗原性を失うため、保存の際には、NaOHを加え、pHを6.5以上にしてから暗所保存する。測定は酵素免疫測定法やラテックス凝集反応測定法など抗原抗体反応に基づく種々の測定法が開発されている。国際標準品の作成および測定キット間の標準化が進められている。

b) NAG

NAGあるいは α -fucosidaseは尿細管上皮細胞のライソゾーム由来の酵素である。これらの酵素が尿中に逸脱することにより尿細管上皮細胞の障害を推測する。尿中NAG活性は室温で徐々に低下し、数日で失活する。したがって、採取後できるだけ

け早期に測定することが必要である。また、性差（男性＞女性）や日差（早朝＞日中）が知られており、随時尿ではその判定に注意を要する。

4) 最近の腎・尿路系の診断法の進歩

1) 新規バイオマーカー：AKI (acute kidney injury)を中心に

これまで、病因が多様で、共通の診断基準が無かった急性腎不全は、疫学、病態評価あるいは治療効果などの国際的な比較が困難であった。これをうけ、2002年に急性腎不全に対するRIFLE分類が、2005年にAKIN分類が提唱された。このため、一定の基準の上で、病態が評価されるようになり、その臨床的意義が改めて明らかになりつつある。特に多臓器連関や長期予後といった臨床的な視点も加え、AKIという疾患概念が導入されている。AKIN分類では、RIFLE分類では曖昧であった時間の概念が加わり、48時間以内の血清クレアチニン値の上昇で評価する、と明確にされた。さらに、血清クレアチニン値の上昇は0.3mg/dl以上、とより軽微な腎機能異常を含めることが示されている。現在用いられているRIFLE分類やAKIN分類は、基本的に血清クレアチニン値と、時間尿量で判定される。なお、2011年中にKDIGOから新たなAKIの診断基準が発表される予定である。一方、AKIでは、GFRが急激に低下し排泄が低下するため、血清クレアチニン値はGFRの低下に比し遅れて上昇する事が多いことに留意が必要である。また、臨床的な評価に用いられる尿量は、GFRに加えて尿細管障害の影響もあり、非乏尿性となることも多い。

このように、血清クレアチニン値や尿量に加えて、AKIの腎障害を早期そして特異的に診断し、重症度を的確に表すバイオマーカーが臨床的に求められている。現在、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、liver type fatty acid binding protein (L-FABP)、kidney injury molecule-1 (KIM-1)、interleukin-18 (IL-18) 等の新規バイオマーカーの臨床的意義に関する報告が多く見られるようになってきた。これらバイオマーカーは、発現時期が異なると共に、その臨床的意義も個々に異なっていると考えられる[8] (表1)。NGALは25kDaの好中球コラゲナーゼに共有結合する蛋白である。通常では、腎や肺にわずかに発現しているが、虚血などの腎障害時に尿細管上皮細胞での発現が増加し、尿中濃度が上昇する。L-FABPは14.4kDaの脂肪酸に結合する蛋白であり、肝細胞や近位尿細管細胞の細胞質に存在する。ストレス下で近位尿細管での産生が増加し、尿に逸脱するため、尿における濃度が上昇する。このうちL-FABPは診断用医薬品として承認されており、急性腎障害をはじめ、CKDや糖尿病性腎症の早期診断マーカーとして用いられている。今後、これらマーカーがそれぞれ臨床的に応用されると共に、それぞれのマーカーを組み合わせたパネル化により、より臨床的価値の高い診断指標になることが望まれる。

5) 画像診断の進歩

現在、腎形態を評価する腹部エコー、CT および MRI、腎機能の評価する検査として、排泄性尿路造影や核医学検査がある。このうち、核医学検査は、非侵襲的な機能検査であり、左右の腎機能を個別に評価できる点において診療上有用である。動態

シンチグラフィーとして、mercaptoacetyltriglycine acid (MAG3) シンチグラフィーと、diethylene triamine penta acetic acid (DTPA) シンチグラフィーがある。MAG3 は主に、近位尿細管から能動的に分泌され、有効腎血漿流量を反映する。一方、DTPA は血清蛋白との結合性がきわめて低く、糸球体より濾過され、尿細管ではほとんど分泌されない。従って、GFR の測定が可能である。これらの画像検査は、全腎レベルの機能や形態を評価する上では有用であるが、原疾患の検索あるいは糸球体や尿細管の障害部位診断といった評価は難しい。現在、動物実験においては、糸球体あるいは尿細管における血流や濾過が直接観察可能である[9]。今後さらなる画像解析の進歩により、より簡便で侵襲が少なく、解像度の高いリアルタイムな腎の病態・機能評価が可能となることを期待したい。

6) 特異的マーカー：膜性腎症の病因に基づいた診断

膜性腎症は基底膜上皮下の免疫複合体沈着を特徴とする腎症であるが、これまで、その抗原については十分な同定には至っていなかった。近年、その抗原の一つとして、膜型ホスホリパーゼA2受容体の可能性が示されている。すなわち、特発性膜性腎症の70%に膜型ホスホリパーゼA2受容体に対する抗体が検出されると報告された。二次性膜性腎症などでは陰性であることから、特発性膜性腎症に特異的な抗原として同定された[10]。最近の報告では、特発性膜性腎症のうち、この抗体が血液中に陽性である例は57%であり、腎組織中には74%が陽性となることが報告されている[11] (図3)。さらに、血清中にこの抗体が証明されても、生検標本では陰

性である例、逆に、血液中には抗体が検出されないものの、生検標本が陽性となる症例なども存在する事が報告されている。これらの報告は、成人ネフローゼ症候群の主体をしめる膜性腎症に対し、病因に基づいて血清学的に診断できる可能性を示しており、今後注目される診断法の一つである。

まとめ

本稿では、CKD診療に必要なeGFR、検尿そして最近のバイオマーカーについて概説した。慢性腎臓病に包括される腎・尿路系疾患の早期発見と病態、予後の評価等に、従来 of 腎機能検査の正確な理解と評価に加えて、新たな診断ツールの開発、臨床応用による一層の予後改善が期待される。

参考文献

- 1 CKD 診療ガイド 2009 日本腎臓学会編 東京医学社 2009.
- 2 Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y, Yamamoto R, Yasuda K, Sasaki K, Kitamura H, Imai E, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T: Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1558-1565.
- 3 Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-992.
- 4 Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S: Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: Accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis* 2010;56:32-38.
- 5 Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
- 6 腎機能(GFR)・尿蛋白測定の手引き 日本腎臓学会編集 東京医学社 2009
- 7 Konta T, Hao Z, Takasaki S, Abiko H, Ishikawa M, Takahashi T, Ikeda A, Ichikawa K, Kato T, Kawata S, Kubota I: Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:51-55.
- 8 Devarajan P: Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:419-428.
- 9 Satoh M, Kobayashi S, Kuwabara A, Tomita N, Sasaki T, Kashihara N: In vivo visualization of glomerular microcirculation and hyperfiltration in streptozotocin-induced diabetic rats. *Microcirculation* 2010;17:103-112.
- 10 Beck LH, Jr., Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ: M-type phospholipase a2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21.
- 11 Debiec H, Ronco P: Pla2r autoantibodies and pla2r glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364:689-690.

図 1

CKD の定義とステージ分類

eGFR は実測 GFR と良い相関を示す.

文献 4 より改変引用

図 2

KDIGO の Controversies Conference report による新しい CKD ステージ分類

総死亡および腎不全発症に対するリスク層別化

文献 5 より改変引用

図 3

膜性腎症における膜型ホスホリパーゼ A2 受容体に対する抗体の血清および腎組織

における陽性率

文献 11 より改変引用