

## 新しい腎機能マーカー・シスタチンCの特徴について

田中亮裕, 荒木博陽  
愛媛大学医学部附属病院 薬剤部

### 腎機能マーカーとしての血清クレアチニン濃度の問題点について

現在臨床で最も用いられている腎機能の指標は、血清クレアチニン濃度です。しかし、クレアチニンの産生量は筋肉量の影響を受けるため、性別、年齢、栄養状態などの要因で大きく変化します。特に高齢者、女性など筋肉量の少ない患者では腎機能が低下しているにもかかわらず、血清クレアチニン濃度が基準値内にあることがしばしばみられます。また、クレアチニンは糸球体濾過の他に尿細管において一部分泌を受けるため、glomerular filtration rate (糸球体濾過量, GFR)が40ml/min/1.73m<sup>2</sup>程度に低下するまで血清クレアチニン濃度は上昇せず、腎機能を過大評価する危険性があります<sup>1)</sup>。さらに、低アルブミン血症の患者ではクレアチニンの尿細管分泌が増加し、腎機能を過大評価する程度が大きくなる<sup>2)</sup>という問題点があります。

表 1 シスタチンCの生体内分布

	平均値 (mg/L)	レンジ (mg/L)
血漿	0.96	0.57 - 1.79
髄液	5.8	3.2 - 12.5
尿	0.095	0.033 - 0.129
唾液	1.8	0.36 - 4.8
羊水	1	0.8 - 1.4
涙液	2.4	1.3 - 7.4
母乳	3.4	2.2 - 3.9

### 新しい腎機能マーカー・シスタチンCの特徴について

2005年10月に新しい腎機能の指標として内因性物質であるシスタチンCの保険適応が認められました。シスタチンCは血清蛋白質の1つで、全身の細胞で産生され生体内での酵素による細胞質や組織の障害を抑制しています。また、シスタチンCはhouse-keeping geneをコードしているため、炎症などの細胞外の影響を受けにくく、年齢によらず産生量も一定で、広く生体内体液に存在しています(表1)<sup>3)</sup>。また、細胞外に分泌されたシスタチンCは血中の蛋白と結合せず、free体として存在しており糸球体で濾過されます。濾過後はほとんどが近位尿細管で再吸収され、アミノ酸に分解されるため血中には戻りません。このため、シスタチンCの血中濃度はglomerular filtration rate (糸球体濾過量, GFR)に依存しており<sup>4)</sup>、糖尿病性腎症や高血圧性腎症などの早期腎機能障害の優れた診断マーカーとしてその有用性が認められています<sup>5)</sup>。さらに、高齢者の腎機能評価においても血清クレアチニン濃度は加齢による腎機能低下を正確に評価できませんが、血清シスタチンC濃度は加齢とともに上昇するため加齢に伴う腎機能低下も評価が可能です<sup>6)</sup>(図1)。

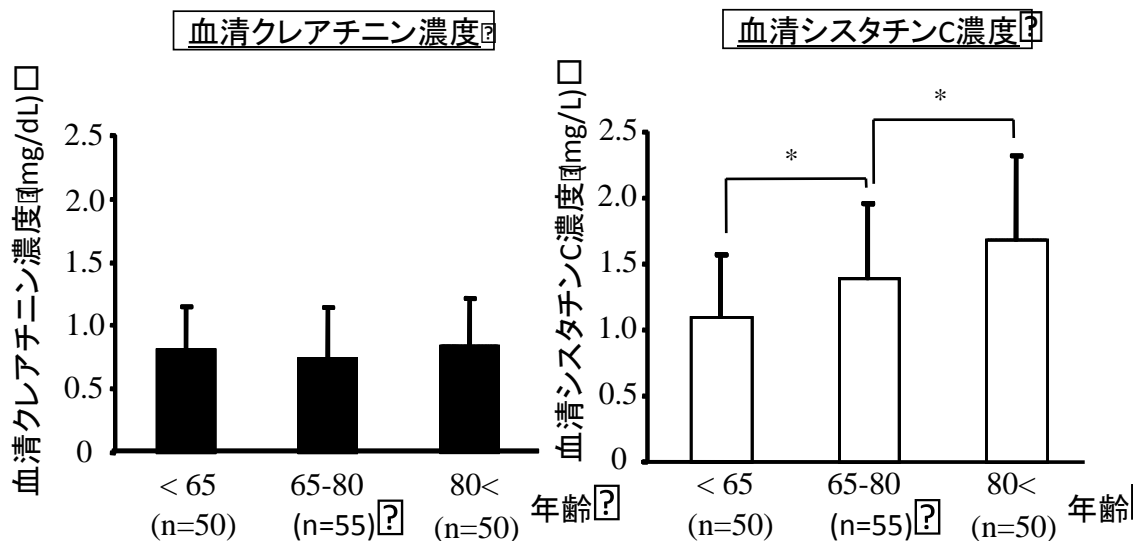


図 1 年齢別平均血清クレアチニン濃度および血清シスタチン C 濃度  
\*; p<0.01, ANOVA および Turkey の検定

以上のような特徴を持つ血清シスタチン C 濃度は食事や炎症、年齢、性差、筋肉量などの影響を受けないため、小児、老人、妊産婦などでも同じ基準で診断でき、糸球体ろ過量 (GFR) のマーカーとして優れています。

### 血清シスタチン C 濃度を用いた腎機能評価について

シスタチン C を用いて薬物の投与設計を行うには、血清シスタチン C 濃度から GFR を算出しなければなりません。血清シスタチン C 濃度から GFR を推算する式が海外からいくつか報告されていますが、2012 年 6 月に発表された「CKD 診療ガイド 2012」のなかで日本人のデータを用いた下記の GFR 推算式が公表されました。

#### 【シスタチン C による GFR 推算式】

男性 :  $GFR (mL/分/1.73m^2) = (104 \times \text{シスタチン C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$

女性 :  $GFR (mL/分/1.73m^2) = (104 \times \text{シスタチン C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

今後はこの推算式を用いて推定 GFR 値を算出し、薬物の投与設計を行うことが望ましいと考えられます。

### 血清シスタチン C 濃度の問題点について

シスタチン C は内因性物質であることから、疑陽性が問題となる可能性があります。最近では、甲状腺機能の変動<sup>7)</sup>により血清シスタチン C 濃度が変化することが報告されています。一方、薬物による影響については、副腎皮質ステロイドにより血清シスタチン C 濃度は上昇するが、シクロスポリンでは低下するとの報告があります<sup>8)</sup>。一方、高用量のステロイドでは上昇するが、低用量のステロイドでは影響しないとの報告<sup>9)</sup>や、ステロイドは影響しないとの報告もあり<sup>10)</sup>、現在のところ一定の見解は得られていません。このように血清シスタチン C 濃度に影響を及ぼす因子については注意が必要です。

また、シスタチンCの測定は腎機能低下疑いの場合に3ヶ月に1回しか保険上算定できないため、血清シスタチンC濃度を用いて腎機能を評価する必要性の高い患者（高齢者、腎臓を患っている小児、腎移植患者、糖尿病患者等）を適切に選択して以降は血清クレアチニン濃度から予測するなどの工夫が重要となると考えられます。

## 参考文献

- 1) 堀尾勝：腎機能評価 Up to date, 総合臨床 2006; 55: 1203-8.
- 2) A.J. Branten, G. Vervoort, J.F. Wetzels: Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome, *Nephrol Dial Transplant*, 20, 707-11 (2005).
- 3) M. Abrahamson, I. Olafsson, A. Palsdottir, M. Ulvsbäck, A. Lundwall, O. Jensson, A. Grubb: Structure and expression of the human cystatin C gene, *Biochem J*, 268, 287- 294 (1990).
- 4) O.F. Laterza, C.P. Price, M.G. Scott: Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*, 48, 699-707 (2002).
- 5) L. Pucci, S. Triscornia, D. Lucchesi, C. Fotino, G. Pellegrini, E. Pardini, R. Miccoli, S. Del Prato, G. Penno: Cystatin C and estimates of renal function : searching for a better measure of kidney function in diabetic patients, *Clin Chem*, 53, 480-8 (2007).
- 6) A. Tanaka, K. Suemaru, H. Araki: A new approach for evaluating renal function and its practical application, *J Pharmacol Sci*, 105, 1-5 (2007).
- 7) V. Jayagopal, B.G. Keevil, S.L. Atkin, P.E. Jennings, E.S. Kilpatrick, Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism, *Clin Chem*, 49, 680-1 (2003).
- 8) N. Cimerman, P.M. Brguljan, M. Krasovec, S. Suskovic, J. Kos: Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients, *Clin Chim Acta*, 300, 83-95 (2000).
- 9) U. Pöge, T. Gerhardt, B. Stoffel-Wagner, H. Palmedo, H.U. Klehr, T. Sauerbruch, R.P. Woitas: Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients, *Kidney Int*, 70, 204-10 (2006).
- 10) J.J. Kazama, K. Kutsuwada, K. Ataka, H. Maruyama, F. Gejyo: Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases, *Nephron*, 91, 13-20 (2002).