

# 日本腎臓学会腎機能(GFR)・尿蛋白測定委員会報告書

## はじめに

現在、当然のことながら evidence based medicine (EBM) の確立が叫ばれている。腎臓病学領域においてもこの必要性は同様である。特に長期透析患者が 20 万人に達し、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。このためには尿蛋白・腎機能検査について可及的に施設間差が少なく、試薬などのメーカーによる品質差も少なく、生理学的にも妥当で、国際的に通用しうる検査法を普及させなければならない。しかし、現実には理想的な検査法は少ない。また、最近、臨床(衛生)検査技師や看護職者などの高等教育が進み、病院内が高度に機能分化し、医師とコメディカルとの相互交流、討論の場が減少していることも経験される。したがって、測定法のガイドラインを決定することは大変難しい。その理由としては以下 4 つの理由をあげることができる。

第一は、測定の対象は生理的、病態生理学的、病理学的に妥当なものを決定する必要がある。

第二に、その検査法は臨床側で誤りが少なく行えるものでなければならない。

第三は、それら測定の対象について臨床検査学的に正しく測定されるものでなければならない。すなわち、国際的ならびに実質的の一次標準品が決定され、これを基準としたマザーキャリブレーターに従った測定法が存在することである。この測定法も感度、再現性が臨床的・検査学的に満足されるものでなければならない。

第四に、臨床検査の現場において精度管理が行われ、国内施設間差はもちろん、国際的にも医療分野のグローバルイゼーションに対応できるものでなければならない。

これらの問題をすべて解決することは至難のことである。これは臨床側と臨床検査専門側との理解の度、ニーズ、最新の知見の交流が行われていないことなども一因であろう。例えば、すでにわが国では血清アルブミン、IgG、トランスフェリンなどは、IFCC が 1992 年に完成した血漿蛋白国際標準品(CRN470)により値付けされたキャリブレーター(検量物質)を用いて、測定は標準化され、基準範囲も定められている。将来、この一次標準品を中心に尿蛋白成分についても国際標準品が完成されると、尿アルブミン、尿 IgG、尿  $\alpha_1$ -ミクログロブリンなどの測定の標準化が期待される。

長期の経過をフォローしなければならない臨床医にとって、検査技術が改良されることは歓迎される反面、従来のデータとの整合性が問題となる。多施設、パースペクティブなトライアルにおいては、ある検査部を指定してそこに検体を集中させることになるが、これは検査部のブランチ化を促進する要素になり、各施設のルーチン検査としては問題が生じる。レトロスペクティブな研究では、クレアチニンを例にとれば、各施設ごとに測定法の変更を過去にさかのぼり詳細に調査しなければならない。また、クレアチニンの一次標準品は、National Institute of Standards and Technology (NIST) から Standards Reference Material (SRM) が提供されていることも知らなければならない。単に試薬特級では国際的に認められない。場合によっては、研究開始時の測定方法を終了時まで検査部に(対象例についてのみ)継続を依頼しなければならない。しかし、1 人の臨床検査技師が職場を去ると技術も継承し難い場合がある。また、このような問題から測定法を固定すると、検査技術の進歩を阻止することになる。本ガイドラインは、現時点における尿蛋白・腎機能(GFR)測定法の使用上の注意を述べた

ものであるが、標準法が確立していない現状ではカットオフ値、定義が難しい高齢者の基準範囲については省略した。また微量アルブミン尿については、腎臓学会・糖尿病学会の合同委員会に担当をお願いした。さらにイヌリンクリアランスは、わが国においてヒトへのイヌリンの使用が承認されていないため記載は省略した。しかし、本委員会メンバーの主導により目下ヒトへの治験が計画実施されていることを付記する。

現在、わが国には日本臨床検査標準協議会(Japanese Committee of Clinical Laboratory Standard : JCCLS)があり、国際的にも種々の連携を取りつつ活動を行っており、(社)日本腎臓学会もこれに加入している。現代の情報化社会においては、協議会に関する情報が(社)日本腎臓学会会員に周知されることが必要である。以上述べたことより、本ガイドラインは約5年ごとに改訂してゆくべきことを委員会として提案する。

平成12年10月

(社)日本腎臓学会腎機能(GFR)・尿蛋白測定委員会

委員長 折田 義正 (甲子園大学栄養学部)

副委員長 下條 文武 (新潟大学医学部第2内科)

委員 伊藤 喜久 (旭川医科大学臨床検査医学)

木村 秀樹 (福井医科大学臨床検査医学)

小山 哲夫 (筑波大学臨床医学系腎臓内科)

椎貝 達夫 (取手協同病院)

田中 弘之 (岡山大学医学部小児科)

羽田 勝計 (滋賀医科大学第3内科)

菱田 明 (浜松医科大学第1内科)

堀尾 勝 (大阪大学医学部病態生体情報)

柳川 真 (三重大学医学部泌尿器科)

故 熊野 和雄 (北里大学医学部泌尿器科)

協力者 阿部 信一 (慶應大学医学部内科)

大沢 進 (千葉大学医学部附属病院臨床検査部)

的場 清和 (北里大学医学部内科)

(50音順)

# I. 尿 蛋 白

## 1. 尿蛋白定性試験

### 1) 目的

すべての患者，健康診断，定期検診受診者に対するスクリーニングテスト

### 2) 最も推奨される方法

(1) 試験紙法(dip and read stick)

(2) 試験紙法で(±)異常発色，発色むらのあるもの，腎，泌尿器系疾患の症状，二次性に腎障害を生じる可能性のある疾患患者には20%スルホサリチル酸法

### 3) 検出対象尿蛋白

いずれもアルブミンが主である(表1)。

### 4) 試験紙法使用上の注意

(1) (±)，(+)，(++)と濃度の関係：各メーカーにより異なる(表2)。(+)，(++)は揃っているが，(±)が異なる<sup>1)</sup>。(++)は，定量を行うので差があってもあまり問題ではない。定性記号と濃度表示の関係は時に変更されるため注意が必要である。また，同一製品でもロットによって異なる<sup>2)</sup>。

(2) 濃度検定物質：各メーカーの検定物質はヒト血清アルブミンが多数であるが，溶媒，測定法はそれぞれのメーカーで異なっている<sup>1)</sup>。試験紙は外国メーカーによって製作されたものもあり，わが国での統一化が困難である。JCCLS尿蛋白試験紙検討委員会は，平成12年3月暫定指針(案)を発表したが，とくに医師の試験紙に対する関心のうすいことが指摘された。(1)(2)の結果より試験紙による判定はあくまで定性的なもので，定量的な意義を持たせてはならない<sup>3)</sup>。

(3) 検体採取：自然排尿による中間尿を検体とし，清潔な容器を用いる。防腐剤が加えられた検体は用いない。カテーテルを挿入した患者ではカテーテルのクリップをはずし，流出する初めの尿は捨て，中間部を採尿する。乳幼児，高齢者で，おむつを当てたり，失禁する者には排尿口にビニール袋をつけ，これをセロテープ，絆創膏などで身体と接着させ，排尿を受け，これを検体するが，女性では大変難しい。

(4) 試験紙による検査の実際：試験紙を一瞬尿に浸し，尿コッ

表1 指示薬の蛋白誤差を利用した試験紙法の尿中各種蛋白に対する濃度

| 蛋白種                     | 最低検出濃度       |
|-------------------------|--------------|
| アルブミン                   | 15 mg/dl     |
| タム-ホルスファルムコ蛋白           | 100 mg/dl    |
| IgG                     | 45~60 mg/dl  |
| ベンスジョーンズ蛋白              | 75~100 mg/dl |
| α <sub>1</sub> acid 糖蛋白 | 100 mg/dl    |

(Luke KE et al. Clin Chem 1986 ; 32 : 1191.)

表2 各メーカーによる尿試験紙の表示値(蛋白)

| 試験紙名        | 社名             | ±     | 1+ | 2+  | 3+   | 4+   |
|-------------|----------------|-------|----|-----|------|------|
| ウリエース       | テルモ            | 15    | 30 | 100 | 250  | 1000 |
| ウリピースS      | 藤沢薬品           | 15    | 30 | 100 | 300  | 1000 |
| ウロペーパーII    | 栄研化学           | 10~20 | 30 | 100 | 300  | 1000 |
| エームス(目視)    | バイエルメディカル      | 15    | 30 | 100 | 300  | 1000 |
| エームス(機器)    | バイエルメディカル      | 15    | 30 | 100 | ≥300 | —    |
| BMテスト       | ロシュ・ダイアグノスティック | —     | 30 | 100 | 500  | —    |
| BMテスト10(機器) | 日製産業           | 15    | 30 | 100 | 500  | —    |
| プレテスト       | 和光純薬           | 10~20 | 30 | 100 | 300  | 1000 |
| U-テスト       | 三和化学           | —     | 30 | 100 | 300  | 1000 |
| ユリチェック      | 合同酒精           | 15    | 30 | 100 | 300  | 1000 |
| オーションシリーズ   | 京都第一科学         | 15    | 30 | 100 | 300  | 1000 |

\* BMテストには定性記号はない。

(1999.8.20 現在)

ブの縁で尿を振り切り、水平の位置にしてストップウォッチを見ながら規定の時間で判定する。現在の試験紙は最多 11 項目同時測定可能であるが、試験紙を長時間尿に浸すと試薬が溶出し、他の項目測定に干渉する。試験紙を垂直に保持しても同様の現象が起こりうる。反応時間は蛋白では影響がないが、反応部にある検体量により色調が変わったように観察されることがある。

(5) 判定法：

A) 目視法：十分な明るさ(約 1,000 ルックス)のもとで目視する。目視法には 3 種の読み方がある(図 1)<sup>5)</sup>。

a) 切り上げ法：発色した下界を濃度の高いほう

に読む。例えば(±)は(+)と判定する。より広く蛋白陽性例を拾い上げることができる。

b) 近似選択法：発色したところに最も近い濃度に読む。理論的には正しいようであるが、照明、各人の視覚の差により差を生じやすい。

c) 切り捨て法：発色した上界を濃度の低いほうに読む。偽陰性は多くなるが、尿蛋白陽性例を確実に拾い上げることができる。

現在、国際臨床化学連合(International Federation of Clinical Chemistry：IFCC)でもこの読み方は統一されていない。JCCLSでも決定していない。診療の目的により各機関内で読み方を統一し、他医療機関への情報にはどの試験紙でどの読み方をしたかを記載するのが望ましい。

B) 機器法：多数の検体を高速で処理し、個人の色覚の差を除去することが目的である<sup>6,7)</sup>。この機器は試験紙に 1~4 波長の単波長光をあて、その反射光を測定するものである。いずれのメーカーのものも(±)は切り捨て法、(+~++)の濃度では近似選択法で判定されている。本法の欠点は、異常発色、発色抜け(反応部の中央の発色抜け、発色程度のムラ)などチェックできないものが多いことと、機器の調整はメーカーが行うことになっていることである。これら欠点をなるべく是正するため、毎日機器使用時に既知濃度の蛋白尿、人工蛋白尿(NaCl と尿素の混合液にヒトアルブミン既知量を溶解したもの)が目視法と機器法で同一値を示すかをチェックして使用すべきである<sup>7,8)</sup>。

(6) 偽陽性・判定不能：

偽陽性：指示薬の蛋白誤差を利用しているので高度にアルカリ化された尿(制酸薬大量服用後など)では偽陽性を示す。判定不能は時に混濁尿、ヘモグロビン尿、ミオグロビン尿などがある。

(7) OTC 検査薬としての試験紙：

1991 年より、尿蛋白試験紙は OTC 検査薬(over the counter)として販売が許可され、薬局などで購入できる<sup>10)</sup>。現在市販されているものは尿蛋白と尿糖を同一試験紙で検査できる。医療用と異なり、尿を試験紙に浸すのではなくかけるものがある。判定段階もメーカーにより異なっている。しかし、これでは一般の人にわからないので、次のように記載されている。

A) 判定レベル I (15 mg/dl 以下)：今回の検査ではほとんど尿蛋白は検出されませんでした。採尿の時間(運動後)や薬剤の服用などが検査値に影響することがあります。早朝尿(起床直後の尿)で、もう一度検査をすることをお勧めします。

B) 判定レベル II (30~100 mg/dl)、判定レベル III (100, 250, 750 mg/dl)：早朝尿(起床直後の尿)でもう一度検査し、2つの検査結果を持って、医師にご相談下さい。

したがって、OTC 試験紙は精度管理も行えず(有効期間は製造後 2 年~2 年 6 カ月)、読み方の指示もなく、判定もこのように明確でなく、医師の指示を受けるようになっている。医師が OTC 試験紙の使用を勧める場合

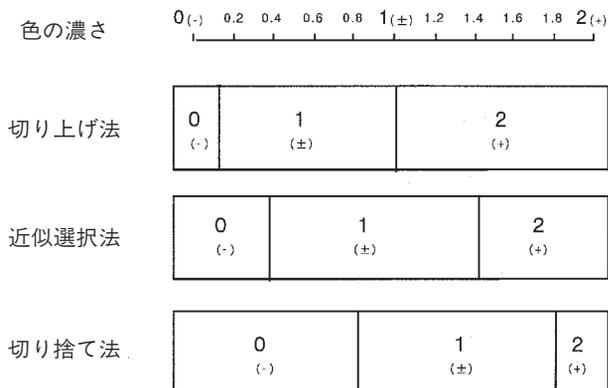


図 1 目視法による判定方法

にはこれらのことを知ったうえで勧めるべきである。

### 5) 20%スルホサリチル酸法使用上の注意

(1) 試薬の注意：特にない。一部の教科書には  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を混じる Meulmans 変法, Exton 変法の記載があるが、現在では用いない。

(2) 実施・判定：尿がアルカリ性～中性の場合は5%酢酸で弱酸性( $\text{pH} \approx 5$ )とする。本法の第一の意義は、スルホサリチル酸法陰性は尿蛋白陰性を意味することである(糖尿病性腎症初期の微量アルブミン尿を除く)。試験紙法で(±)例には必ず本法を行う。Bence Jones 蛋白も陽性となる。

### (3) 偽陽性・偽陰性

A) 偽陽性：本法陽性は尿蛋白陽性を意味しない。偽陽性としてムチン(女性尿に多い)、アルブモーズ(男性精液および癌、肺炎、肺結核など組織分解時に見られる)、酢酸体(尿に酢酸を加えると白濁する。ムチン、nubecula と考えられる)、ヌクレオアルブミン(蛋白質とコンドロイチン硫酸、胆汁酸、核酸が結合したもの、酢酸添加により、これらの酸が遊離して蛋白質が沈殿する。起立性蛋白尿、黄疸尿、熱性蛋白尿、腎炎回復期に見られる)、強酸性下で不溶性の薬剤(トルブタマイドなど)がある<sup>11)</sup>。

B) 偽陰性：存在しない。

### 6) 廃止してよい定性検査

(1) Putnum 法：ベンスジョーンズ蛋白を加熱により証明するもの。加熱の必要性があるうえ、特異性低く、偽陽性、偽陰性が多いので不要である。

(2) Heller の輪環テスト：試薬に硝酸を用い、重層した被検尿の境界面に生じる白濁輪を観察する方法であるが、スルホサリチル酸法を用いれば不要である。

(3) Purdy 法：飽和食塩水を加えた後煮沸する方法であるが、試薬調製、加熱の必要性がある。試験紙法とスルホサリチル酸法を活用すれば不要である。

## 2. 尿蛋白定量法

### 1) 目的

尿蛋白陽性患者の1日尿蛋白排泄量を測定して腎疾患を診断し、予後を推定する。また、尿蛋白喪失量より、蛋白代謝、とこれにつづいて生じる代謝異常を予測する。1日尿蛋白排泄量測定のためには尿蛋白定量法と蓄尿法が正確でなければならない。

### 2) 測定物質

(1) 総蛋白

(2) アルブミンをはじめ表3に示した各種の血清蛋白成分

表3 尿蛋白の成分とネフロン障害部位

| 成分                    | 測定の意義         |
|-----------------------|---------------|
| アルブミン                 | 糸球体マーカー(選択的)  |
| IgG                   | 糸球体マーカー(非選択的) |
| トランスフェリン              | 糸球体, 尿細管マーカー  |
| $\alpha_1$ -ミクログロブリン* | 尿細管マーカー       |
| レチノール結合蛋白             | 尿細管マーカー       |
| $\alpha_2$ -マクログロブリン  | 出血, 糸球体マーカー   |
| $\kappa, \lambda$ 鎖抗原 | BJP マーカー      |

\* 従来用いられた  $\beta_2$ -ミクログロブリンは酸性下で不安定なため用いない。

### 3) 測定法と注意点

(1) 総蛋白定量

A) 色素比色法：現実に総蛋白濃度を測定していると考えられるものは色素比色法による Pyrogallol Red

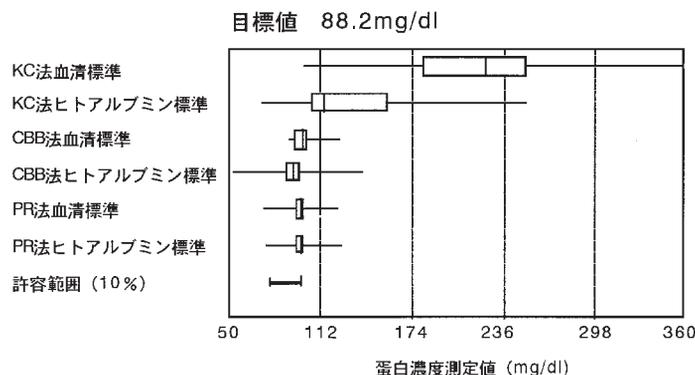


表 4 各種尿蛋白定量法の正確度の評価

| 測定方法                       | 検量物質           | 平均値*<br>(mg/dl) | 正確度(標準法<br>からの偏り)(%) |
|----------------------------|----------------|-----------------|----------------------|
| Kingsbury-Clark 法          | ヒト血清           | 220.0           | 149.4                |
|                            | アルブミン          | 128.8           | 46.0                 |
| Coomassie Brilliant Blue 法 | ヒト血清           | 100.0           | 13.4                 |
|                            | アルブミン          | 93.9            | 6.5                  |
| Pyrogaroll Red 法           | ヒト血清           | 95.9            | 8.7                  |
|                            | アルブミン          | 95.6            | 8.4                  |
| HPLC 法評定値                  | NIST**, SRM*** | 88.2            |                      |

\* : 3SD 外れ値 2 回反復切断除外法後の統計量

\*\* : National Institute of Standards and Technology

\*\*\* : Standard Reference Material (SRM927)

(社) 日本臨床衛生検査技師会研究班

(PR)法である(図2, 表4)。標準物質はヒトアルブミンを用いる。これに次ぐものが Coomassie Brilliant Blue(CBB)法である。従来の比濁法は正確度が低い。この事実を反映して(社)日本臨床衛生検査技師会(以下, 日臨技)研究班の調査では平成4~10年にかけてPR法が普及し, CBB法と合計すると調査施設の88.5%が色素比色法を用いている(図3)<sup>12)</sup>。CBB法は国際的には多く用いられているが, セルに色素が付着し, 洗浄しても除去しにくい欠点がある。PR法も次第に国際的に用いられつつある。

B) 比濁法: 比濁法(Kingsbury-Clark法, Meulemans法, トリクロロ酢酸法)はいずれも正

確度が低く, 変動係数(C.V.)が大である。これは試薬と蛋白の凝集粒子の大きさが不均一で, 散乱光の方向, 強さも一定でなく Lambert-Beerの法則が適用されないからである。

C) 今後の課題と従来の誤った解釈: 現在, 日臨技研究班は尿蛋白定量の検量物質はヒトアルブミンを用いているが, この評定法は米国 NIST の Standard Reference Material SRM927(ウシ血清)を用いて, 高速液体クロ

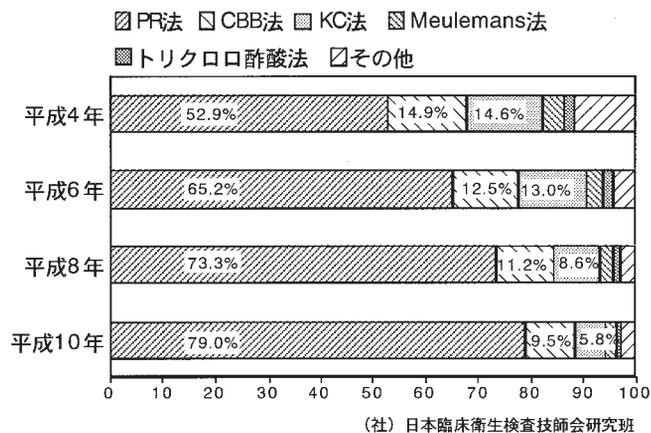


図 3 各種蛋白測定法の年度別利用率

マトグラフィ(HPLC)・紫外外部検出法によっている(190~240 nmの紫外外部吸収は他の成分から分離されれば蛋白種,分子量による差が少ない)<sup>13)</sup>。また,IFCCは尿中各蛋白の標準標品設計作成に着手しているが<sup>14)</sup>,実用には達していない。既述のとおりJCCLSでは血漿蛋白標準品(CRM470)のアルブミン部分を用いる方針である。しかし,それぞれの臨床検査部で検量物質に何を用いているか臨床家は知らないことが多い。表4の結果からも,ヒト血清とヒトアルブミンを使用した場合,前者のほうが例外なく正確度が低い。また,ベンスジョーンズ(BJ)蛋白はヒトアルブミンを検量物質としたPR法では低値に測定される。これは避けることのできない問題である(図4)。また,前述のとおり,Kingsbury-Clark法が尿アルブミン濃度を正確に測定しているとの考えは誤りである。臨床側にアルブミンなどそれぞれの蛋白成分を正確に測定したい希望があれば,それぞれの成分について免疫化学的測定法を利用し,これを普及すべきである。表3に尿蛋白の各種成分とその障害部位マーカーを示したが,それぞれについて注意点を記す。

a) 従来,尿管管性蛋白の代表とされた $\beta_2$ -ミクログロブリン(11 kDa)は尿pH 5.0であると37°C 2時間で50%分解される。-20°C凍結下では4週間で10%が分解される<sup>15)</sup>。また血中濃度も加齢,癌などで上昇するため,小児,高齢者に用いることは適当ではない。尿中安定度の高い $\alpha_1$ -ミクログロブリン(30 kDa)の使用が望まれる<sup>16)</sup>。

b) トランスフェリン(80 kDa)は,現在,糸球体基底膜の選択性(selectivity)の指標としてのtrans R/IgG測定に用いられている。初期糖尿病性腎症で検出されるが,アルブミンとほぼ同じ動態である<sup>17)</sup>。標準的微量アルブミン定量法・表示法が確立されれば必ずしも必要ではない。

c)  $\alpha_2$ -マクログロブリン(800 kDa)は尿中に排泄が増加した時は腎後性出血のマーカーとなる(図5)<sup>17)</sup>。

d) N-アセチル $\beta$ -グルコサミニダーゼ(NAG, 150 kDa)は主として近位,遠位,集合尿細管のリソソームに局在する酵素である。酸性尿で安定でA1, A2, Bのアイソザイムがあり, A2の出現が尿細管障害の指標である。ただし, A, Bとも男性精液にも含まれるので注意を要する<sup>18,19)</sup>。

### 3. 蓄尿法

1日尿蛋白排泄量を測定するためには,患者が蓄尿をする必要がある。蓄尿は尿蛋白量だけではなく水分代謝としての尿量,1日尿中Na, K, 無機リンなどの排泄量,尿素窒素からの蛋白摂取量計算(Maroniの式),内因性クレアチニンクリアランス測定に必須である。臨床化学サイドが測定感度を上げ,精度管理を十分行っても,蓄尿が不正確であれば測定者の努力は無に帰することになる。蓄尿の意義と正しい指示法は,医師が看護職者,臨床(衛生)検査技師,管理栄養士などに教育しなければならない。

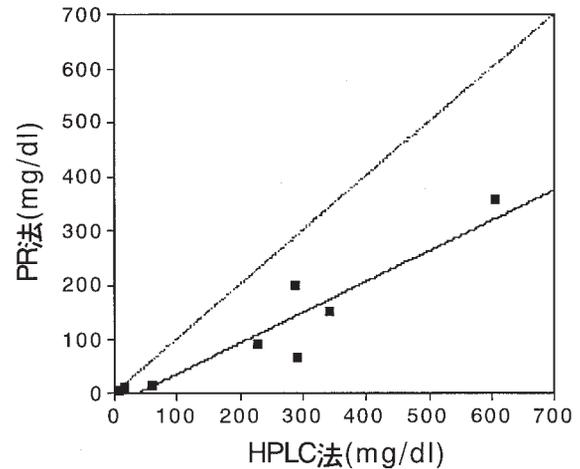
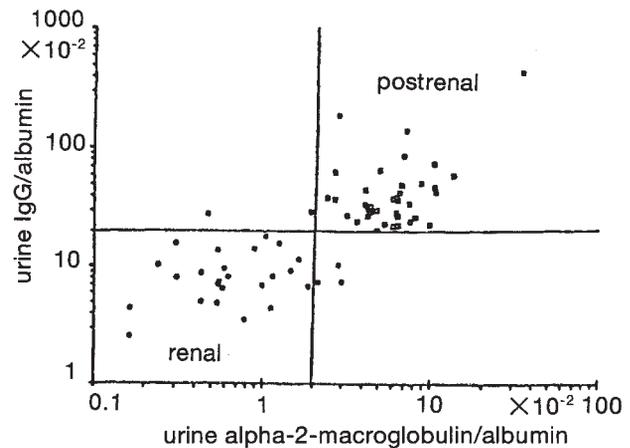


図4 BJ蛋白の反応性の比較

(伊藤恵子, 清宮正徳, 大澤 進. 医学検査 1996; 45: 693. より引用改変)



(●) 糸球体性蛋白尿 (□) 腎後性出血

図5 血尿と蛋白尿の鑑別

(Guder W, Hoffman W. Clin Biochem 1993; 26: 277. より引用)

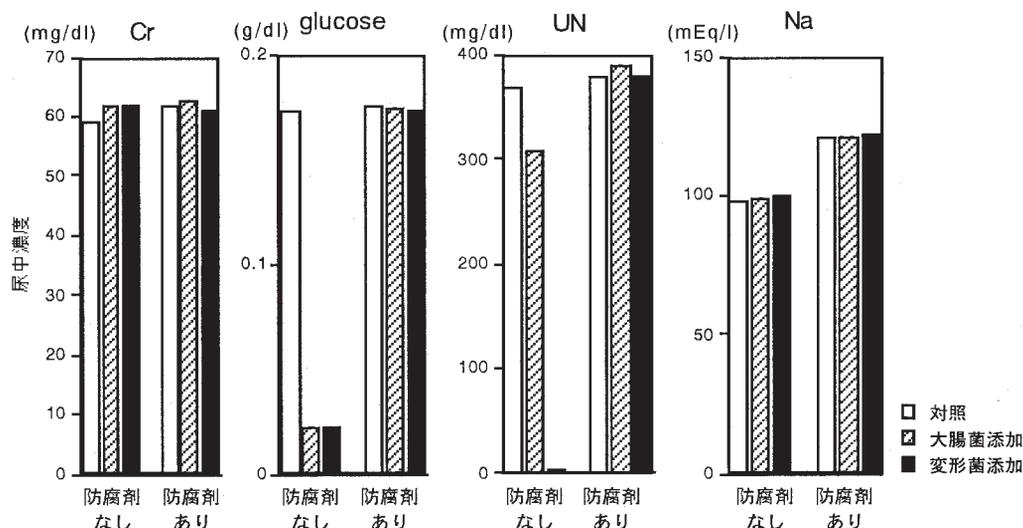


図 6 尿細菌の測定値に及ぼす影響

### 1) 患者への指示

(1) 当日の定刻(例えば午前8時)に完全排尿し捨てさせ、以後、尿意があるごとに採尿コップにとり、蓄尿器(後述)に蓄尿する。翌日の前日と同じ時刻に完全排尿し、蓄尿器に蓄尿する。外出時の排尿、大便時の排尿時の採尿の時には注意をする。

(2) 女性の月経中および前後2日は蓄尿を避ける。

(3) カテーテル挿入患者では膀胱に残尿がないよう恥骨上部を何回も圧迫する。

(4) おむつを当てている乳幼児、常時失禁者には蓄尿は不可能である。随時尿蛋白濃度より推定するほかはない。(クリアランスについては後述)。

### 2) 蓄尿器

(1) ユリンメート®：最近広く使用されるもので<sup>19)</sup>、外来患者にも用いられる。使用法の詳細は省略するが、上室の液を下室に1/50流入させるコックの開閉を正確にしないと誤差を生じる。水を用いた実験では最大誤差は±6%であるが、患者例では20%以上の誤差が生じることも報告されているので<sup>20)</sup>、特に高齢者には前もって操作の訓練を行う必要がある。

(2) 蓄尿バッグ：カテーテル挿入患者、場合によっては自然排尿可能な患者にも用いられている。目盛りは50あるいは100 ml/刻みである。委員会委員の検討では、1,000 ml用バッグで15~10%の正誤差(1,000 mlの目盛りに1,150~1,100 ml入っている)があり、必ずメスシリンダーで測定し直すべきである。

(3) 自動採尿器：最近、病棟に普及しつつある。患者番号を入力し尿を入れると、尿量が表示され尿量の4~10%が蓄尿される。委員会委員の検討によると尿量測定誤差は平均±5%以内であるが、1回排尿量が少ない時は(100 ml)で約10%の正誤差となり、Naの濃度は偽低値となる。これは自動採尿器の洗浄液(2%次亜塩素酸ナトリウム液)のためと考えられる。

以上より、蓄尿量測定の正確度は自動採尿器、蓄尿バッグ、ユリンメート®の順と考えられる。どの方法を用いるにせよ、患者への十分な説明と訓練、医療職者側の慎重な扱いが望まれる。

### 3) 蓄尿器の保管・保存

現在、使用可能な理想的な防腐剤はない。室温下の24時間保管で大腸菌、または変形菌 $10^3$ /ml含有尿では尿素窒素、糖濃度が低下することが委員会委員の検討で明らかにされた(図6)。クレアチニン濃度も低下すると報告もある<sup>21)</sup>。Na濃度は不変である。20%アジ化ナトリウム7.5 mlを尿1 lに添加すればこの現象は防止できるが、Na濃度は約20 mEq/l上昇する。防腐剤として使用されてきたこの薬剤も劇毒物扱いで現在は使用し

難い。4~10°Cでの暗所保管が最も勧められる。

#### 尿蛋白 文献

1. 折田義正. 尿定性・半定量試験の意義と読み方・考え方. 尿定性定量検査プラクティス. 臨床病理臨時増刊 1995 ; 100 : 1-8.
2. 日本臨床検査標準協議会 尿試験紙委員会 配布資料, 1999.
3. Meyer NL, Mercei BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein : A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 137-41.
4. Puglia AJ, Lott JA, Clark LW, Parker DR, Wallace JF, Willis TW. Comparison of urine dip sticks with quantitative methods for microalbuminuria. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997 ; 35 : 693-700.
5. Berg, Hellsing K, Jagenburg, Kallner. Guidelines for evaluation of reagent strip, exemplified by analysis of urine albumin and glucose concentration using visually read reagent strips. *Scand J Clin Lab Invest* 49 : 689-99, 1989.
6. 中 恵一. 機器測定の本メカニズムー反射率の計測. 尿定性定量検査プラクティス. 臨床病理臨時増刊 1995 ; 100 : 213-7.
7. 栗山瀾子, 末広修三, 近藤勲夫. 全自動尿分析装置の開発. 尿定性定量検査プラクティス. 臨床病理臨時増刊 1995 ; 100 : 251-255.
8. 五十嵐すみ子. 尿コントロール物質. 尿定性定量検査プラクティス. 臨床病理臨時増刊 1995 ; 100 : 218-26.
9. 折田義正, 伊藤機一, 五十嵐すみ子, 木庭敏和, 島田 勇, 今井宣子. 尿試験紙の精度等に関する検討報告ー蛋白, 糖, 潜血. 臨床病理 1996 ; 44 : 1100-11.
10. 芝 紀代子. OTC 検査薬. 尿定性定量検査プラクティス. 臨床病理臨時増刊 1995 ; 100 : 195-204.
11. 金井 泉, 金井正光. 病的尿成分の化学的検査法. 臨床検査法提要改訂 25 版, 東京 : 金原出版, 1968 ; II 9-17.
12. 日本臨床衛生検査技師会. 臨床検査精度管理報告書. 一般検査. 1996 ; 282-325.
13. (社)日本臨床衛生検査技師会尿蛋白測定標準化ワーキンググループ. 尿蛋白測定の勧告案(JAMT-GUPI-96). 医学検査 1996 ; 45 : 1169-84.
14. IFCC Working Group on Urine Protein. First international reference preparation for individual proteins in urine. *Clin Biochem* 1998 ; 31 : 467-74.
15. Wibell LB. Studies on  $\beta_2$ -microglobulin in patients and normal subjects. *Acta Clin Belgica* 1976 ; 31(Suppl 8) : 14-26.
16. Itoh Y, Kawai T. Human  $\alpha_1$ -microglobulin. Its measurement and clinical application. *J Clin Lab Analysis* 1990 ; 4 : 376-84.
17. 伊藤喜久. 尿蛋白プロフィールによる病態検査診断. *Ann Rev 腎臓* 1997 : 41-45.
18. Itoh Y, Numata Y, Morita A, Asano Y, Kawai T. Varied value of urinary NAG isozyme B in male of productive age. *Kidney Int* 1994 ; 47 : 538-42.
19. Tochikubo O, Uneda S, Kaneko Y. Accuracy of new portable proportionally sampling device for collecting 24 hour urine. *Yokohama Med Bull* 1985 ; 36 : 5-6.
20. 万代 隆, 小沢秀樹, 矢野敦雄, 馬場俊次, 柏森裕三, 片山善章, 伊藤敬一, 池田正男. パーティションカップ法による 24 時間尿中電解質排泄量測定に関する研究. *日腎会誌* 1985 ; 27 : 815-23.
21. 前田憲志. 治療の推進とその客観的評価に向けて. 第 43 回日本腎臓学会総会. 総会長講演. 名古屋, 2000.

## II. 糸球体濾過量の測定

糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) は腎機能のなかで最も基本的なものである。腎・泌尿器科疾患患者のみならず、手術、麻酔などの侵襲を受ける患者および妊婦には GFR を測定して腎機能の評価をしなければならない。また、同一患者で 10 年以上の長期にわたって GFR をフォローする必要がある場合も稀ではない。GFR は、GFR 物質のクリアランスにより測定されるが、GFR 物質とみなされる分子の生体内動態、これに影響を与える因子、GFR 物質の測定法など問題が多く、従来より種々の検討、発表がある。これについての現時点におけるガイドラインを提示する。

### 1. 臨床的 GFR 測定法

周知の通り理想的な GFR 物質は、イヌリン (inulin, in) であるが、わが国ではイヌリンのヒトへの使用 (健保適用も) は認められていない。現在、本委員会主導によりヒトへの使用認可の実現に向け努力中であるが、いまだ準備中の段階である。そこで、現行の臨床的 GFR 測定法についてその問題点、適用上の注意点を述べる。

### 2. 現在わが国で臨床的に用いられている GFR 測定法

#### 1) 採尿を要するもの

- (1) 内因性クレアチンクリアランス ( $C_{cr}$ )
- (2) 外因性チオ硫酸ナトリウムクリアランス ( $C_{thio}$ )
- (3) 現在検討中のトリプトファン関連物質など

また、イオタラメイト、イオヘキソールのクリアランスは、単回静注でもイヌリンクリアランス ( $C_{in}$ ) と良好な相関が得られるが、メーカーはこの目的への使用は希望せず、研究段階にとどまっている。

#### 2) 採尿を要さないもの

- (1) 内因性物質の血中濃度により推定するもの
  - A) 血清クレアチニン値 (Scr) より  $C_{cr}$  の推算 (例. Cockcroft・Gault の式)
  - B) 血清  $\beta_2$  ミクログロブリン値より GFR の推算
  - C) シスタチン C 値より GFR 推算など (研究段階)
- (2) 血漿クリアランスによるもの
  - A) One-compartment モデル  
 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  など放射化物質、イオヘキソール (研究のみ) など
  - B) Two-compartment モデル (臨床上使用されない)  
 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  など放射化物質
- (3) 放射化物質静注後の  $\gamma$  シンチカメラによる腎カウント摂取率からの推算  
 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$
- (4) 放射線被曝量

### 3. 体表面積補正, その他の注意

以下に、各法の適応と問題点を述べる。

#### 2.-1)

#### (1) 内因性クレアチンクリアランス

クレアチニンは、真の GFR 物質ではない。これは、すでに多くの文献、成書に記載のある通り、クレアチニン摂取量、代謝プール、産生量、尿細管における再吸収、特に排泄などの差が関与するからである。クレアチニ

表 1  $C_{cr}/C_{in}$  の比較

| GFR( $C_{in}$ ) (ml/min) | 80 以上 | 40~80 | 40 以下 |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| $C_{cr}/C_{in}$          | 1.16  | 1.57  | 1.92  |

(文献 1 より引用)

ンの尿細管排泄は低い血中濃度でも生じる。このため Jaffé 法によっても  $C_{in} > 80$  ml/分以上の正常腎機能でも  $C_{cr} > C_{in}$  である。 $C_{in} < 40$  ml/分では、 $C_{cr}$  は  $C_{in}$  の約 2 倍に達する。このことに十分留意して、現段階では  $C_{cr}$  を GFR の日常検査法とみなさざるをえない(表 1)<sup>1)</sup>。シメチジン<sup>2)</sup>、トリメトプリム-スルホメトキサゾール<sup>3)</sup>、サリチル酸<sup>4)</sup>などを服用すると、これら薬剤分子の近位尿細管における排泄がクレアチニンと競合するため、クレアチニンの排泄が低下し、 $C_{cr}$  が  $C_{in}$  に近づくが、このような薬物を腎機能低下患者に投与してまで  $C_{cr}$  を測定することには問題がある。

クレアチニン測定法の問題はのちに述べるが、Jaffé 法ではなく酵素法で測定すれば、 $C_{cr}/C_{in}$  比はさらに大となる<sup>5)</sup>。以上の限界を知ったうえで  $C_{cr}$  を臨床的に用いるべきである。

以下  $C_{cr}$  施行上の注意点を述べる。

#### A) クリアランス時間

24 時間法と 2 時間法がある。24 時間法が標準法である。

a) 24 時間法：前日の一定時刻に完全排尿し捨てる。それ以後の排尿は蓄尿器に溜める。当日の同時刻に完全排尿し採血を受ける。この場合、外出、排便時の採尿もれ、体動による尿量減少、蓄尿器の誤差などがあるが、 $C_{cr}$  のほか 1 日尿蛋白排泄量、1 日 NaCl, K, 尿素窒素排泄量が同時に測定できる。比較的正確な  $C_{cr}$  を得るためには、なるべく 3 回測定した値を平均して用いる。特に小児ではこれが重要である。

b) 2 時間法およびその変法：昼間安静にして水を飲ませ、1 時間ずつ 2 回繰り返してクリアランスを行う。それぞれの中間時間に採血する。その 2 つの値の平均をとる。被検者の状態は観察可能で誤差は少ないが、直前の食事の影響はありうる。一般的には  $C_{cr}$  は昼間が大なので、24 時間法に比し約 10% 高値となる。健診ドックなどで行われるが、第一線の家庭医でも本法は可能である。外来での簡易法として単回尿によるクリアランスも可能である。自宅での排尿時間を記録してもらい、来院時に蓄尿と採血を行う方法である。蓄尿時間は症例により異なることになるが、方法論的には 2 時間法とほぼ同等と考えられる。

#### B) クレアチニン測定法

Jaffé 法と酵素法がある。Jaffé 法も、現在では反応後 2 つの時刻で吸光度を測定する rate assay 法が行われ、この吸光度の差を求めれば Jaffé 法の非特異的発色(non creatinine chromogen)を可及的に無視できる<sup>6)</sup>。しかし、それでも Jaffé 法(rate assay 法)は酵素法に比し系統誤差として血清で 0.2 mg/dl 高値になる。これはあくまで平均で、被検者により差がある(図 1)<sup>5)</sup>。

酵素法は、現在ではクレアチニンアミドヒドロラーゼ+クレアチニンアミドヒドロラーゼ+サルコシンオキシダーゼ+ペルオキシダーゼの 4 つの酵素の組み合わせ系である。このうちサルコシンオキシダーゼの特異性の向上により測定値は低下するとされている<sup>7)</sup>。酵素法採用により、特に血清クレアチニン値(Scr)は低下した。年とともに酵素標品などの純度は向上し、委員会委員の報告では、1990 年頃より 1995 年まで毎年基準範囲が低下している(小児科例、0.6 mg/dl → 0.3 mg/dl)。その後、この数年でまた酵素の  $K_m$  値は 1 桁低下したものが使用され、Scr はさらに約 0.1 mg/dl 低下していると思われる<sup>8)</sup>。これらの現象について、臨床検査側から臨床側への連絡がないことが多いので注意が必要である。このようなことがあると、患者の長期フォローの際判断を誤るので、臨床検査側に定期的に問い合わせ、施設内で協議をしなければならない。

また、酵素法は多くの反応系を組み合わせるため、薬剤による干渉が起こりうる。特に、反応にペルオキシダーゼと二酸化水素( $H_2O_2$ )により色素を酸化発色させる系では、二酸化水素の酸素受容体となりうる薬剤またはその代謝物共存時では、Scr は偽低値となる。委員会委員によりエタンシラート(現在は販売中止)によるものが報告されているが<sup>9)</sup>、なお薬剤干渉のデータの蓄積は十分でない。このような場合には Jaffé 法も意義が高

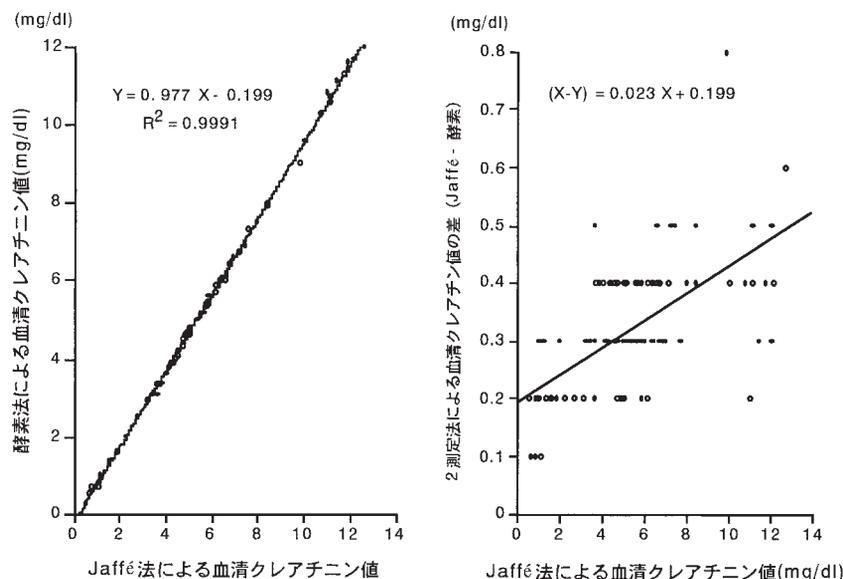


図 1 血清クレアチニン測定における酵素法と Jaffé 法の比較  
(Horio M et al. Jpn J Nephrol 1996 ; 38 : 296. より引用)

表 2 Scr 測定 of C.V. と有意になる Cr 差

| Scr 値測定 C.V.<br>(%) | Cr レベル別の $p < 0.05$ となる Cr 差 (mg/dl) |         |         |         |         |
|---------------------|--------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                     | 1 mg/dl                              | 2 mg/dl | 3 mg/dl | 4 mg/dl | 5 mg/dl |
| 1.0                 | 0.028                                | 0.055   | 0.083   | 0.111   | 0.139   |
| 2.0                 | 0.055                                | 0.111   | 0.168   | 0.222   | 0.277   |
| 3.0                 | 0.083                                | 0.166   | 0.249   | 0.333   | 0.416   |
| 4.0                 | 0.111                                | 0.222   | 0.333   | 0.443   | 0.554   |
| 5.0                 | 0.139                                | 0.277   | 0.416   | 0.554   | 0.693   |

いものとなる。なお日本臨床化学会は、クレアチニンの測定は高速液体クロマトグラフィ (HPLC) によるとしている<sup>10)</sup>。

現在の酵素法による測定では、 $C_{cr} = 200 \sim 300$  ml/分になることがある。クレアチニンは、単に腎排泄性物質のクリアランスであると考えらるべきであるが、やむを得ず GFR の指標にしているわけである。

しかし、Scr は血中に残存する NPN の一成分として測定する意義がある。Scr がどれだけ変動すれば検査学的に有意の差がよくなる問題となる。委員会委員の検討を表 2 に示す。危険率 5% 以下の有意は、Scr と変動係数 (C.V.) によって定まる (表 2)。したがって、臨床医は常に検査部の検査当日の内部精度管理状況を知る努力が必要で、検査側もこれを公表するほうがよい。一般的に C.V. を 5% とすると慢性腎不全の Scr 3 mg/dl レベルでは 3.4 mg/dl に上昇すれば有意の上昇である。C.V. がより低値であれば、わずかな上昇も有意差となるので注意を要する。ただし、この有意の差が生理的なものか病的なものかについては、臨床医が慎重に判断しなければならない。Levey によれば<sup>1)</sup>、Scr の生理的変動は検査学的変動より大きい。しかし、だからといって Scr の測定の精度管理をおろそかにしてよいということにはならない。

## (2) 外因性チオ硫酸ナトリウムクリアランス ( $C_{thio}$ )

外因性物質のクリアランスである。 $C_{in}$  が公認されないわが国の現状では、本物質によるクリアランスが標準的とされてきた。これは有名な Homer Smith の示唆により Newman らが 1946 年に導入した<sup>11,12)</sup>。彼らは  $C_{in}$  の広い範囲で  $C_{thio}/C_{in} = 0.90 \sim 1.10$ 、相関係数 0.986 で臨床応用可能と報告した。わが国では大島研三、金子好宏らが導入した<sup>13)</sup>。当時はクレアチニン測定法が現在ほど完成していなかったため普及した。通常は、1 回静注

法をパラアミノ馬尿酸ナトリウム(PAH)と同時に  
 に行う方法がとられる(図2)<sup>14)</sup>。この方法では静  
 注終了後35分, 45分に採血する。この時間には,  
 チオ硫酸ナトリウムの血中濃度変化は緩やかな  
 勾配の直線に近似されるので, 安定した  $P_{thio}$   
 が得られる。10%チオ硫酸ナトリウム 60~80 ml  
 を1回静注する目的は  $P_{thio} \cong 8 \text{ mg/dl}$  以上とする  
 ため、この濃度以下では  $C_{thio} < C_{cr}$  であると報  
 告された<sup>15)</sup>。これは、 $C_{cr}$  の評価が十分検討され  
 ていなかった1960年代のことであり、必ずしも  
 $C_{thio} < C_{cr}$  であっても  $C_{cr} > C_{in}$  であるから絶対的  
 の価値をおく必要はないが、現在も慣習的に10%  
 チオ硫酸ナトリウム液 60~80 ml 静注が用いられ  
 ている。持続点滴標準法も行われているが稀であ

る。しかし、チオ硫酸ナトリウムは解毒剤として使用され、体内で代謝されている。また、測定法は除蛋白  
 (Folin-Wu 法)のうえヨード滴定を用いるので習練を要し、オートアナライザーに組み込めないなどの欠点から、  
 $C_{cr}$  が GFR を近似しない筋疾患、筋肉量の減少した場合にのみ有用である。

### (3) その他の物質

現在、委員会委員で検討中のものには、内因性のものとして 2-( $\alpha$ -mannopyranoyl)-L-tryptophan (MPT) ク  
 リアランスがある<sup>16)</sup>。これは  $C_{cr}$  よりも  $C_{in}$  に近い(HPLC により測定)。今後、この物質の産生、代謝、測定に  
 おける薬物干渉などが追求されれば実用化が期待される。

放射性同位元素標識物質のクリアランス(<sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>125</sup>I-iothalamate)は、欧米では行われ  
 ているが取扱資格、取扱施設の制限、放射線被曝量の問題などからわが国では行われていない。

## 2.-2)

### (1) 採尿せずクリアランスを推定する方法

採尿、蓄尿および尿量測定は、クリアランス法における偶然誤差の最大のものになる。そこで、血清中の内因  
 性物質の定量などを基礎にしてクリアランス値を推定する方法が行われている。これは、特に完全採尿が困難な  
 小児、高齢者、術後患者、短時間に多種の検査を行う検診ドックなどで有用である。

#### A) Scr より $C_{cr}$ を推定する方法

##### a) 成人

従来までに発表された Scr から  $C_{cr}$  を推算する式を表3に示す<sup>17,18)</sup>。Levey の式のみ Scr から GFR を推算する  
 式である。これらの式を利用するときは、① 2時間法、24時間法のいずれを得るために作成されたか、② クレ  
 アチニン測定法は何か、③ 体重は現実の体重か理想体重か、を確認して用いる必要がある。これら推算式の研  
 究の初期は Scr と  $C_{cr}$  の関係から直接的に導かれた(Edward, Jelliffe など)が、最近のものはクレアチニン代謝  
 研究の成果を入れ、クレアチニンの尿中排泄量を体重、年齢、性別を測定あるいは区分して、これを Scr で除す  
 る考え方となった。一般にこれら推算式は、Scr が大となれば  $C_{in}$  に近づく。これは Scr が推算式の分母にある  
 ためである。したがって、多くは GFR が正常な人を対象とする健診ドックで推算式を用いると、実測値より低  
 くでることがありうる。

現在、国際的に最もよく使用されるものは、Cockcroft・Gault の式(表3の5)である。彼らによれば尿中クレ  
 アチニン排泄量は体重に比例し、年齢とともに減少する。本式は男性に適用される。女性には他の研究者の尿中  
 クレアチニン排泄量の成績により表3の5の式 $\times 0.85$ としている(24時間法、Jaffé 法)。

わが国のデータを本委員会委員が検討すると<sup>19)</sup>、加齢による尿中クレアチニン排泄量の減少は欧米ほど著しく

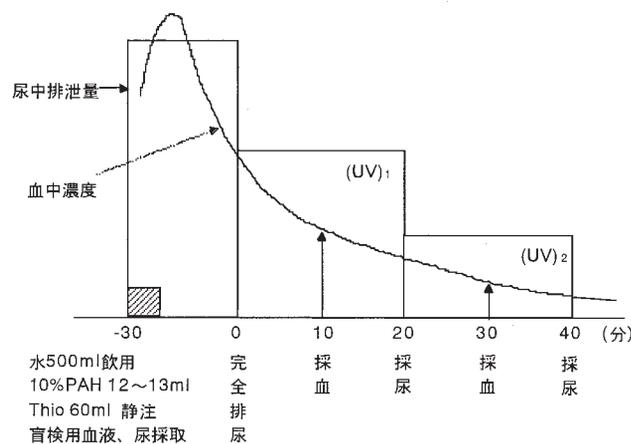


図2 GFR, RPF 測定のための1回静注法術式  
 (古川俊之・他. 臨床検査 1958; 2: 727. より引用)

表 3 Scr より  $C_{cr}$ , GFR を推算する式(Levey の式のみ GFR を推算, 他は  $C_{cr}$  を推算)

|                          |  |
|--------------------------|--|
| 1. Edward and Whyte      | $(94.3/Scr) - 1.8$   |
| 2. Jelliffe              | $(100/Scr) - 12$   |
| 3. Mawer et al.          | $\{wt \times (29.3 - 0.203 \times age) / (14.4 \times Scr)\} \times (1 - 0.03 \times Scr)$   |
| 4. Jelliffe              | $\{98 - 16 \times (age - 20) / 20\} / Scr$   |
| 5. Cockcroft and Gault   | $\{(140 - age) / Scr\} \times (wt / 72)$<br>$\times 0.85$ (if patient is female)   |
| 6. Hull et al.           | $[\{(145 - age) / Scr\} - 3] \times (wt / 70)$   |
| 7. Sawyer et al.         | $[\{(LBM \times (41.7 - 0.17 \times age)) - \{533.3 / (14.4 \times Scr)\}\} \times (1 - 0.03 \times Scr)]$<br>$LBM = 0.3281 \times wt + 0.33929 \times hy - 29.5336$ |
| 8. Konishi et al.        | $\{wt \times (2.305 - 0.0104 \times age) / Scr\}$  |
| 9. Gates                 | $89.4 \times Scr^{-1.2} + (55 - age) \times 0.005 + 89.4 \times Scr^{-1.1}$  |
| 10. Beranek and Gabriel  | $[\{75 \times (145 - age) / (Scr) - 3\} \times (wt / 70)]$   |
| 11. 戸恒ら                  | $\{270.6 + 0.1023 \times (158.4 - age) \times (wt + 8.8 \times ht^2)\} / (14.4 \times Scr)$  |
| 12. Salazar and Corcoran | $\{(137 - age) / (0.285 \times wt + 12.1 \times ht^2)\} / (51 \times Scr)$   |
| 13. Cronberg et al.      | $\{(170 - age) \times wt\} / Scr$  |
| 14. Levey et al.         | $170 \times Scr - 0.999 \times age - 0.176 \times SUN - 0.17 \times Alb$ 0.318<br>$\times 0.762$ (if patient is female)<br>$\times 1.18$ (if patient is black)       |

age : age (years), wt : body weight (kg), ht : height (m),

Scr : serum or plasma creatinine concentration (mg/dl) Beranek and Gabriel と Cronberg et al の式は ( $\mu\text{mol/l}$ )

SUN : serum urea nitrogen (mg/dl), Alb : serum albumin (g/dl)

はない。また、体重とともに肥満指数(体容量指数, body mass index : BMI)が関与する。

すなわち、

$$\text{男性の } C_{cr} = (-0.065 \text{ 年齢} - 0.493 \text{ 肥満指数} + 33) \text{ 体重} / Scr / 14.4$$

$$\text{女性の } C_{cr} = (-0.052 \text{ 年齢} - 0.202 \text{ 肥満指数} + 21) \text{ 体重} / Scr / 14.4$$

との回帰式が成立する(24時間法)。これは現代の日本人の食生活下における近似推算式で、酵素法による測定である。この式は将来とも不変ではない。また、この式による結果は、戸恒らの式<sup>20)</sup>のそれに近い(Konishiらの式<sup>21)</sup>は2時間クリアランス法で高く推算される)。推算式は多くの因子を含むようになるとベッドサイドでの計算は困難である。このため既述の式を対数変換したノモグラムを図3に示す。 $C_{cr}$ の推算式はCockcroft・Gaultの式が有名で、国際的整合性にはこの式を用いざるをえないが、戸恒らの式もわれわれの式に近いので、日本人のデータとしては日本において作成された推算式を用いることが望ましく、また、数年ごとに式を改訂する必要がある。

#### b) 小児

小児のScrは身長に比例する(図4)。したがって、Counahanは以下の仮定により小児 $C_{cr}$ のScrからの推算を行った<sup>22)</sup>。

$$GFR \doteq C_{cr} = Ucr \cdot V / Scr$$

$$Ucr \cdot V \doteq \alpha \cdot Wt$$

$$Wt \doteq \beta Ht \cdot Ht \cdot Ht \text{ (Wt は体重, Ht は身長)}$$

$$SA \doteq \gamma Ht \cdot Ht \text{ (SA は体表面積)}$$

したがって

$$GFR / SA = \delta Ht / Scr \text{ (小児では GFR の体表面積補正は必要, 後述)}$$

$\delta$  については0.55<sup>23)</sup>, 0.43<sup>24)</sup>, 0.4<sup>22)</sup>などの値が提出されている。日本人については委員会委員の検討により、0.34±0.09が望ましい。

#### B) 血清 $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2m$ )値によるGFRの推定

血清 $\beta_2m$ 濃度と $C_{in}$ は逆相関し<sup>25)</sup>,

$$\log S\beta_2m = -0.89 \log C_{in} + 2.0 \quad (r = -0.94)$$

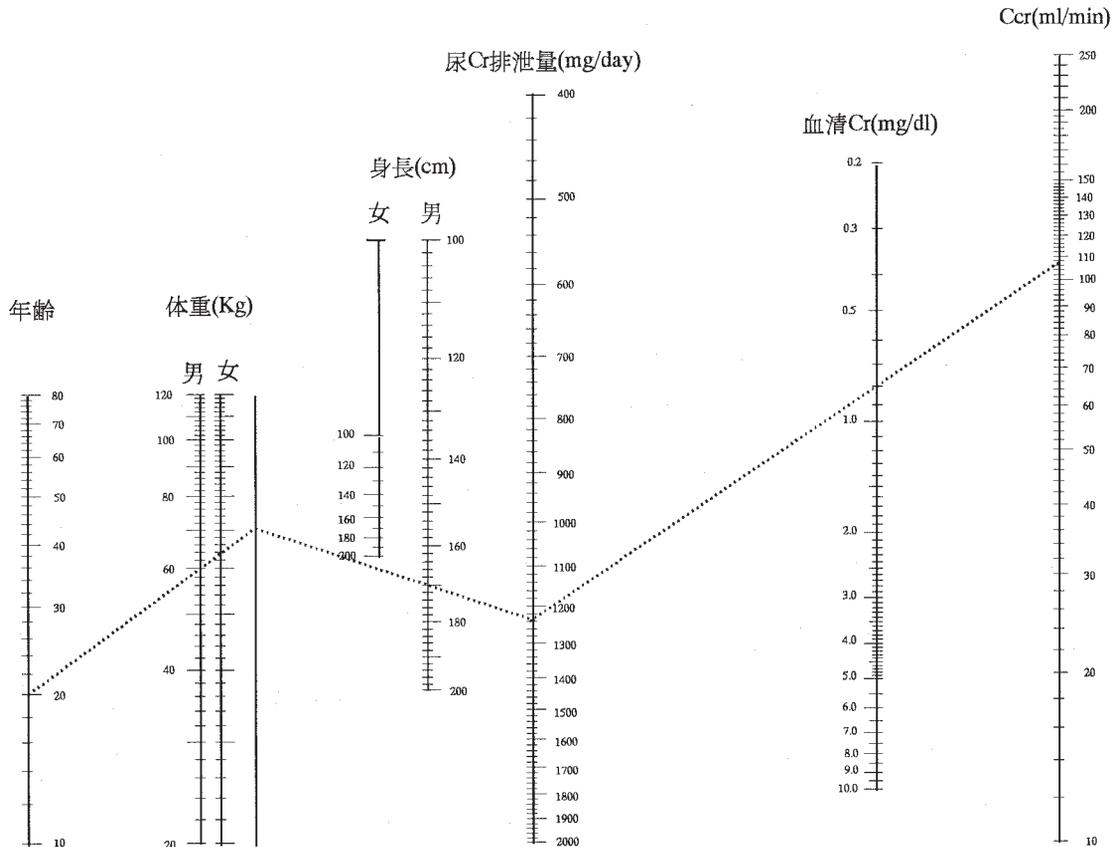


図 3 現代の日本人に適合する Ccr 推算式 の ノモグラム (尿中 Cr 排泄量も推算可能)

- 1) 年齢と体重(性別)を結び R 線 (reference line) 上の交点を求める。
  - 2) 交点と身長(性別)を結び、推定尿中 Cr 排泄量を求める。
  - 3) 推定尿中 Cr 排泄量(交点)と血清 Cr 値を結び、C<sub>cr</sub> を求める。
- (Horio M et al. Clin Exper Nephrol 1997 ; 1 : 110. より引用)

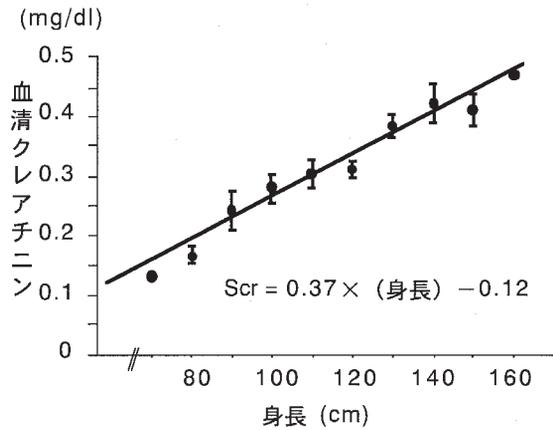


図 4 小児の身長とクレアチニン値の相関

(Schwartz GJ et al. J Pediatr 1976 ; 58 : 259. より引用)

また、血清  $\beta_2m$  濃度と  $\log Scr$  は相関する<sup>25)</sup>。

$$S\beta_2m = 1.34 \log Scr + 0.201 (r=0.90)$$

血中  $\beta_2m$  濃度の逆数は<sup>51</sup>Cr-EDTA クリアランスとよく相関する<sup>26)</sup>。

$$1/S\beta_2m=0.047 \text{ } ^{51}\text{Cr-EDTA クリアランス}+0.386(r=0.96)$$

しかし、血中  $\beta_2m$  は加齢、悪性腫瘍、自己免疫疾患などで高値となるので注意を要する。現在、わが国ではほとんど使用されない。

### C) 血中シスタチン C など

シスタチン C は広く組織内に分布し、細胞より分泌される内在性のジペプチターゼインヒビターである。この物質の濃度の逆数は $^{51}\text{Cr-EDTA}$  クリアランスと相関すると報告されている<sup>27)</sup>。

$$1/\text{血清シスタチン C}=0.265+0.008\times^{51}\text{Cr-EDTA クリアランス}(r=0.81)$$

偽高値、偽低値となる条件は現在のところ見出されていないが、今後、さらに検討の要がある。近年、血清  $\beta$ -trace protein(prostaglandin D synthase)が腎不全患者で高値となり、インスリンクリアランスとの比較により GFR マーカーとしての有用性が報告されている<sup>28)</sup>。今後、このような内因性物質は種々報告されることが予想されるが、偽高値、偽低値となる条件を十分検討すべきである。

## (2) 血漿クリアランス

腎排泄性の薬物を用い血漿クリアランスを腎クリアランスとみなし、採尿を行わずに GFR を得る方法である。使用する物質として、非放射化物質として血管造影剤(イオタラム酸、イオヘキソール)があるが、この目的のための健体適用はない。インスリンでも試みられているが、初回、やや大量の静注と持続点滴が必要でありあまり用いられない<sup>29)</sup>。また、既述のようにインスリンはわが国ではヒトに未認可である。したがって、放射化物質、一般的には $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  が用いられ、EU 圏では $^{51}\text{Cr-EDTA}$  が用いられている。 $^{51}\text{Cr}$  は半減期 27.7 日と長く取り扱いやすいが、わが国では用いられない。血漿クリアランスで特に放射化物質を用いるときのメリットは、放射化物質使用承認の施設と取扱有資格者があれば検査は簡便であることであるが、妊娠の可能性のある女性、妊婦には用いられない。

解析法としては、① one-compartment 解析、② two-compartment 解析の 2 種類がある。

### A) one-compartment 解析

GFR 物質の 1 回静注後血中濃度の低下したときに採血し、GFR を得る。図 5 のように血中濃度の指数関数的に変化を直線で近似する。

静注量/吸収曲線下面積=腎クリアランスとみなす。

$^{99m}\text{Tc-DTPA}$  が用いられる。得られる AUC(斜線の部分)は本来の AUC とは異なるため補正が必要である。これには、種々のアルゴリズムが提唱されている<sup>30)</sup>。これを表 4 に示す。既述の通り $^{51}\text{Cr-EDTA}$  はわが国では用いられていない。

### B) two-compartment 解析

$^{51}\text{Cr-EDTA}$ 、 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  は正確には体内で 2 つの分画に分布するため、放射化物質静注後血中濃度を 3~6 時間、採血を 6~12 回行って所定の式で GFR を計算する。しかし、煩雑であるため臨床的には行われない。

## (3) 放射化物質静注後の $\gamma$ シンチカメラによる腎カウント摂取率からの推算

わが国では $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  静注を用い、腎シンチグラム像を得ると同時に行われる。長所は、右・左腎機能測定と画像診断が同時に行えること、カウントよりプログラムより直ちに GFR が計算できることである。しかし、腎の位置、 $\gamma$  シンチカメラの位置、測定時間、使用するアルゴリズムなどにより測定値が変動し、“正確”と言えない場合がある。

実際には、 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  を用いて静注後 2~3 分の摂取率(%ID)より GFR を算出する(表 5)<sup>31)</sup>。実際は右腎、

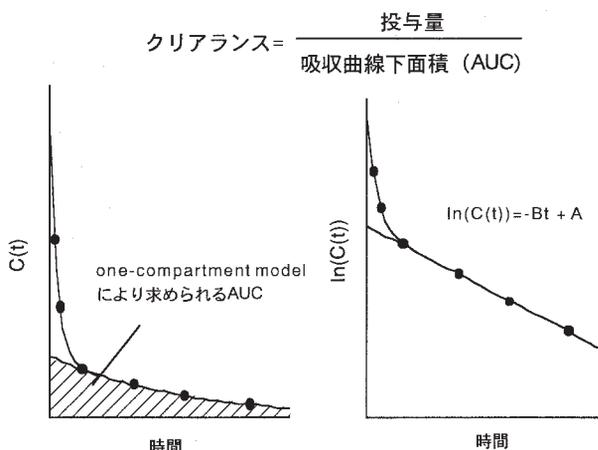


図 5 血漿クリアランスの測定法

表 4 1回採血による血漿クリアランス計算のアルゴリズム

| 報告者              | 放射化物質                  | サンプリング<br>時間(分) | アルゴリズム                                       |
|------------------|------------------------|-----------------|--|
| Fawdry et al.    | <sup>99m</sup> Tc-DTPA | 180             | GFR=31.94(V 180+16.92) <sup>0.5</sup> -161.7 |
| Constable et al. | <sup>51</sup> Cr-EDTA  | 180             | GFR=24.5(V 180-6.2) <sup>0.5</sup> -67       |
| Ham et al.       | <sup>99m</sup> Tc-DTPA | 120             | GFR=2.602 V 120-0.273                        |

ID: 投与量, Vn=(ID/Cn),  
Cn: 静注 n 分後のサンプルの I / 当たりのカウント

表 5 <sup>99m</sup>Tc-DTPA 投与時の腎カウント摂取率(%ID)とクリアランス量

| 報告者          | 放射化物質                  | サンプリング<br>時間(分) | アルゴリズム                         |
|--------------|------------------------|-----------------|--------------------------------|
| Gates et al. | <sup>99m</sup> Tc-DTPA | 2~3             | GFR=9.81272×%ID-6.82519        |
| 伊藤           | <sup>99m</sup> Tc-DTPA | 2~3             | GFR=13.15×%ID <sup>0.787</sup> |

ID: 投与量

左腎のカウントよりプログラムにより下記の通り GFR を計算する。これはコンピュータに組み込まれたソフトにより計算される。本式は Gates の式に基づいた東芝のものである。ほかに島津, GE のものもある。

$$\text{GFR} = \frac{\frac{\text{右腎のカウント}-\text{BG}}{e^{-0.153\{13.3(W/H)+0.713\}}} + \frac{\text{左腎のカウント}-\text{BG}}{e^{-0.153\{13.2(W/H)+0.70\}}}}{\text{Pre-Post}} \times 100 \times 9.7621 - 6.19843$$

カウント-BG: それぞれの腎のカウントからバックグラウンド(BG)を引く。

1.5~2.5 min (小児 1.0~2.0 min) の加算画像のカウント

W : 体重

H : 身長

Pre-Post : 注射前と注射後のシリンジのカウント数を引く

#### (4) 放射線被曝量

わが国では<sup>51</sup>Cr-EDTA は用いないが,<sup>99m</sup>Tc による検査では 200~300 MBq(メガベクレル)投与され, 被曝量は平均 6.8 mSV(ミリシーベルト)である。この量は, X 線胸部直接撮影 0.14 mSV, X 線胸部間接撮影 0.52 mSV, 上部消化管透視 7.2 mSV, 下部消化管透視 4.1 mSV, 一般的 CT 4.3 mSV, 血管造影 6.8 mSV のなかではかなり多量である<sup>32)</sup>。通常, 1 年間の実効被曝等量は, 医療被曝 2.25 mSV, 自然放射線被曝量 1.55 mSV, 合計 3.80 mSV とされるので, 放射化物質による GFR 測定を乱用すべきではない。

### 2.-3) 体表面積補正, その他の注意

#### (1) 体表面積補正について

腎クリアランス値の体表面積補正は, Addis ら<sup>33)</sup>の家兎の尿素クリアランスが体重より体表面積によく相関するとの報告に始まる。これにより, Möller らがヒトの尿素クリアランスに体表面積補正を行った<sup>34)</sup>。この際, 25 歳男・女の平均体表面積を 1.73 m<sup>2</sup>とし, これが継承されてきた。ヒトでは腎重量と体表面積はよく相関する<sup>35)</sup>。特に小児では生後 1 年以後体表面積補正を行ったクリアランスは成人と同等であることが示されている<sup>36)</sup>。

一方, わが国では藤本, 露木ら(1941 年)<sup>37)</sup>の報告による日本人の平均体表面積 1.48 m<sup>2</sup>が用いられてきた。体表面積補正については理論的にこれが必要か, 必要とすれば日本人に適用される値は何かの 2 つに集約される。

## A) 必要な場合

- a) 発達段階にある小児の GFR の評価(個人および集団)
- b) 体格, 筋肉量などの異なる個人, 集団を比較するとき(成人)

## B) 不必要な場合

- a) 腎疾患患者の長期フォロー。特に慢性腎不全患者の GFR 評価。この際問題となるのは含窒代謝物を排泄する能力。言い換えれば GFR の絶対値で, 補正值ではない。
- b) 見かけ上体重が多いとき, すなわち浮腫, 腹水があるか疑われるとき。妊婦も同じ。

## C) 必要とすれば日本人の標準体表面積の値は?

1941 年の日本人の値が過少にすぎるとは明らかである。日本人の健常成人(25 歳)の体重, 身長データは意外に乏しく, 高野らの 1994 年の報告<sup>38)</sup>では男性平均 1.74 m<sup>2</sup>, 女性平均 1.50 m<sup>2</sup>である。しかし, この値も年々変化すると予想されるため, 現実のものに一致させるとの考えより, 国際的に比較しうるものを採用すると考えから 1.73 m<sup>2</sup>を採用し, これを用いて補正を行うべきである。

(2) 妊婦の GFR 測定<sup>39,40)</sup>

妊婦は胎児を体内に持ち, 水血症の傾向にある。しかも, 妊婦の妊娠中毒症管理には GFR 測定が不可欠である。この際の注意点は,

- a) イヌリンの胎児への移行は少ないとされているが<sup>41)</sup>, わが国ではヒトに未使用であるうえ, 妊娠中はなるべく薬物投与を行わないことを原則とするので, 内因性 C<sub>cr</sub>測定が一般的である。
- b) C<sub>cr</sub>は 24 時間法とし, 尿量は 1 日 1l 以上に保つ。
- c) 2 時間法を行うときは膀胱尿管逆流現象を避けるため側臥位とする。
- d) 体表面積補正は行わない。
- e) 被検者を群として扱い, 比較するときは体表面積は妊娠直前の身長・体重より計算する。

## GFR 文献

1. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 167-84.
2. Roubenoff R, Drew H, Moyer M, Petri M, Whiting-O'Keefe Q, Helleman D. Oral cimetidine improves the accuracy and precision of creatine clearance in lupus nephritis. *Ann Int Med* 1990 ; 113 : 501-6.
3. Berglund F, Killand J, Pompeuis R. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *J Urol* 1975 ; 114 : 802-8.
4. Burry HC, Dieppe PA. Apparent reduction of endogenous creatinine clearance by salicylate treatment. *Br Med J* 1976 ; 2 : 16-7.
5. Horio M, Orita Y. Comparison of Jaffé rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance. *Jpn J Nephrol* 1996 ; 38 : 296-9.
6. Kaplan LA. Interferences in chemical analysis. In : Kaplan LA, Pesce AJ(eds) *Clinical Chemistry, Theory, Analysis and Correlation*. 2nd ed. St Louis : CV Mosby, 1989 : 808-19.
7. Murry RL. Creatinine. In : Kaplan LA, Pesce AJ(eds) *Clinical Chemistry, Theory, Analysis and Correlation*. 2nd ed. St Louis : CV Mosby, 1989 : 1015-1021.
8. 片山善章 私信
9. Fushimi R, Suminoe A, Yasuhara M, Suehisa E, Matui M, Yamaguchi Y, Amino N, Shin SH, Orita Y, Miyai K. Negative interference by ethamsylate in enzymatic assay of serum creatinine involving peroxidase-coupled reaction. *Clin Chem* 1992 ; 38 : 169-70.
10. 日本臨床化学会試薬専門委員会: HPLC を用いる血清クレアチニンの測定勧告法. *臨床化学* 1994 ; 23 : 326-34.
11. Newman EV, Gilman A, Philips FS. The renal clearance of thiosulfate in man. *Bull John Hopkins Hosp* 1946 ; 79 : 229-42.
12. Gilman A, Philips FS, Koelle ES. The renal clearance of thiosulfate with observations on its volume distribution. *Am J Physiol* 1946 ; 146 : 348-57.
13. 大島研三, 金子好宏. クリアランス法による腎機能検査の実際. *日本臨牀* 1951 ; 9 : 575-83.
14. 古川俊之, 梶田知道, 浦壁重治. 腎機能検査法(その 1)腎血行動態測定の実際. *臨床検査* 1958 ; 2 : 727-33.

15. 藤本 守, 杉本順一. チオ硫酸ソーダクリアランスによる GFR の測定について. 日腎会誌 1960 ; 2 : 347-8.
16. Takahira R, Yonemura K, Yonekawa O, Iwahara K, Kanno T, Fujise Y. Hydrophilic tetrahydro- $\beta$ -carboline in human urine. J Biochem 1994 ; 115 : 362-6.
17. 真鍋史朗, 折田義正, 阪田光彦. クレアチニンクリアランス予測式の検討. 臨床病理 1995 ; 43 : 162-8.
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : A new prediction equation. Ann Int Med 1999 ; 130 : 461-70.
19. Horio M, Orita Y, Manabe S, Sakata M, Fukunaga M. Formula and nomogram for predicting creatinine clearance from serum creatinine concentration. Clin Exper Nephrol 1997 ; 1 : 110-4.
20. 戸恒和人, 佐藤 博, 秋保直樹, 野月 満, 須藤克彦, 大高徹也, 堀籠郁男, 鈴木正彦, 小川正美, 斎藤喬雄, 吉永馨. 血清クレアチニン値によるクレアチニンクリアランス予測式の検討. 日腎会誌 1986 ; 28 : 591.
21. Konishi K, Saruta T, Abe S, Wada T, Ozawa Y, Kato E. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine concentration. Jpn J Nephrol 1984 ; 26 : 1195.
22. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Arch Dis Child 1976 ; 51 : 875-8.
23. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. J Pediatr 1976 ; 58 : 259-63.
24. Rudd GD, Hull JH, Morris R, Bryan CK. Estimating creatinine clearance in children : comparison of three methods. Am J Hosp Pharm 1980 ; 37 : 1514-17.
25. Wibell L, Evrin PE, Berggard L. Serum  $\beta_2$ -microglobulin in renal disease. Nephron 1973 ; 10 : 320-31.
26. Kult J, Lammler Ch, Rockel A, Heidland A. Beta2-microglobulin in serum-ein Parameter des Glomerulum filtrates. Dewt Med Woch 1974 ; 99 : 1686-8.
27. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay : a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int 1995 ; 47 : 312-8.
28. Priem F, Althaus H, Birnbaum M, Sinha P, Conradt HS, Jung K. Beta-trace protein in serum : a new marker of glomerular filtration rate in the creatinine-blind range. Clin Chem 1999 ; 45 : 567-8.
29. Cole BR, Giangiacomo J, Ingelfinger JR, Robson AM. Measurement of renal function without urine collection. N Engl J Med 1972 ; 287 : 1109-14.
30. 伊藤和夫. 腎臓核医学における定量的腎機能解析法. 核医学 1997 ; 34 : 53-8.
31. Gates FG : Glomerular filtration rate. Estimation from fractional renal accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (stannous). Am J Rontg 1982 ; 138 : 566-70.
32. 菅原 努. 放射線基礎医学第 8 版. 京都 : 金芳堂, 1995 : 367.
33. Taylor F, Drury DR, Addis T. The regulation renal activity. Am J Physiol 1923 ; 65 : 55-61.
34. McIntosh JF, Moller E, Van Slyke DD. Studies of urea excretion. J Clin Invest 1928 ; 6 : 467-83.
35. Bertram L, Kasiske MD, Andrew J, Umen MS. The influence of age, sex, race, and body habitus on kidney weight in humans. Arch Path Lab Med 1986 ; 110 : 55-60.
36. Piepsz A, Pintelon H, Ham HR. Estimation of normal chromium-51-ethylene diamine tetraacetic acid clearance in children. Eur J Nucl Med 1994 ; 21 : 12-6.
37. 藤本薫喜, 露木貞文. 日本人栄養要求量標準の算定ならびにその根拠. 栄養学誌 1941 ; 1 : 22-8.
38. 高野英樹, 西山政孝, 友近優子, 宮脇良樹. 体表面積の見直しとクレアチニンクリアランス値に及ぼす影響. 臨床化学 1994 ; 43 : 176-9.
39. Lindheimer MD, Katz AI. Renal morphology and physiologic change in pregnancy. In : Kidney Function and Disease in Pregnancy. Philadelphia : Lea Febiger, 1977 : 1-42.
40. Davison JM. The urinary system. In : Hytten FE, Cheunderlaim GVP (eds) Clinical Physiology in Obstetrics. New York : Blackwell Sci Pub, 1980.
41. Thornburg KL. Permeability of placenta to inulin. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 158 : 1165-69.