



糖尿病患者における加齢に伴う腎機能の変化

油野友二¹⁾、川端絵美子¹⁾、高櫻明子²⁾、西村泰行²⁾

¹⁾金沢赤十字病院 検査部

²⁾金沢赤十字病院 内科

Study about change of the renal function accompanying aging in a diabetic

要旨

近年、維持透析患者の増加を受けて、慢性腎臓病（CKD）の考え方と対策が注目され、腎機能のより正確な評価方法が求められている。このような動きの中で今回、日本人における性差および加齢による血清クレアチニン値と24時間クレアチンクリアランス値および血清シスタチンCの変動について、糖尿病患者例で検討した。

24時間クレアチンクリアランス値を年代別で比較すると加齢に伴い減少を認めたが、血清クレアチニン値では顕著な加齢による増加傾向は認めなかった。70歳未満と以上の2群で比較すると同じ血清クレアチニン値でも70歳以上群の24時間クレアチンクリアランスはより低値を示した。また70歳以上群の同例の多くは血清クレアチニンが基準値範囲内でもシスタチンC値が高値を示した。これらのことより高齢者は血清クレアチニン値のみでは腎機能評価が困難であり、血清シスタチンCや推定GFR、クレアチンクリアランスを用いて判断する必要があると考えられる。

Tomoji YUNO, et al.: ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 41: 79-83, 2008 (2008.01.31 受理)

KEYWORDS

CKD（慢性腎臓病）、24時間クレアチンクリアランス、
推定GFR(e-GFR)、血清シスタチンC、

はじめに

CKD（慢性腎臓病）はCVD（心血管疾患）およびESRD（末期慢性腎不全）発症の重要な危険因子である。近年、本邦においても一般人も含めてのCKDへの理解と認識を求める普及活動が日本腎臓学会を中心に行われている。

その動きの中で臨床検査室においては腎機能のより正確な評価方法が求められている。腎機能の最も信頼される検査は糸球体濾過値（GFR）であり、本邦においても2006年、ゴールドスタンダードとされるイヌリンを用いたGFRの実測が可能となった。¹⁾しかし、検査法の煩雑さから日常検査として外来

での実施は困難である。これまで、日常検査としては内因性物質の腎クリアランスとしてのクレアチンクリアランスが多く用いられ、保険点数の対象から除かれた今日でも実施している所は多い。

今回、腎機能の変化をメディカルスタッフに正確かつ明確に検査部より伝えるための基礎検討として、性差および加齢による血清クレアチニン値とクレアチンクリアランス値の変動について、糖尿病患者例で検討した。また、同時に新たな腎機能の指標である血清シスタチンCおよび日本腎臓学会CKD診療ガイド（2007）²⁾が推奨するGFR推算式による予測値との比較も実施した。

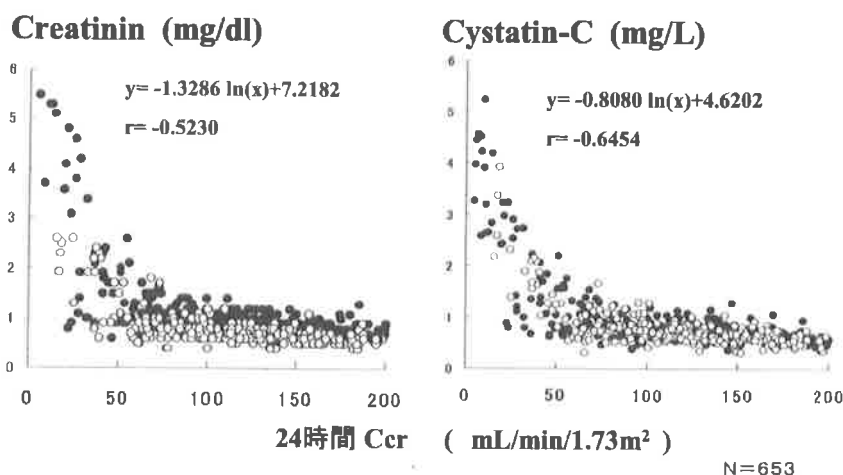


図1. 時間クレアチンクリアランス値とクレアチニン値およびシスタチンC値との関係

【方法】

1. 対象

2005年4月から2007年3月までに当院入院において24時間クレアチンクリアランス(以下:24時間Ccr)を実施した糖尿病患者653例(男性386例、女性267例)を対象とした。平均年齢は男性 59.6 ± 13.9 歳(18~89歳)、女性 65.1 ± 14.2 歳(21~91歳)である。

2. 測定法

血清クレアチニン(以下:血清Cr)は酵素法(株式会社セロテック、千歳)、血清シスタチンC(以下:血清Cys-C)はラッセクス凝集法(株式会社三菱化学メディエンス、東京)を用いた。測定機器は日本電子BM12生化学自動分析装置を使用した。本稿における血清Cys-Cの基準値範囲は当院健診受診者で尿定性検査および生化学検査(尿素窒素、血清クレアチニン、総蛋白、AST、尿酸、Ca)が基準値範囲内の252名の測定結果からノンパラメトリック法で算出した結果より 0.86mg/L 未満とした。24時間Ccrの体表面積補正は、 1.73m^2 を使用した。また予測式による糸球体濾過率 estimated glomerular filtration rate(以下:e-GFR)は日本腎臓学会CKD診療ガイド(2007)が示す改訂MDRD簡易式を用いた。

改訂MDRD簡易式

$$\text{GFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 175 \times \text{Age}^{-0.203} \times \text{Cr}^{-1.154}$$

男性は $\times 0.741$

女性は $\times 0.741 \times 0.742$

統計解析は ysta2002.xls (医学図書出版、東京)を用いた。数値は平均 \pm 標準偏差で示し、2群間の差の検討は unpaired t-test、多重比較は Student-Newman-Keuls test を用いた。いずれも $p < 0.05$ をもって有意水準とした。

【結果】

1. 血清Crと24時間Ccr、血清Cys-Cと24時間Ccrの関係に認められる変化

血清Crと24時間Ccrを男女別に図に示すと、明確に性差が認められた。(図1・左)24時間Ccrが 30mL/min/1.73m^2 未満群の男性($n=27$)群の血清Cr($M \pm \text{sd}$, mg/dL) 5.14 ± 2.69 、女性($n=6$)では同 2.20 ± 0.51 で平均血清Cr値に2倍の差を認めた。他の24時間Ccr群での比較でも有意に女性の血清Cr低値であった。

血清Cys-Cと24時間Ccrを男女別に図に示すと、24時間Ccrとは異なり明確な男女差は認められなかった。(図1・右)また、24時間Ccrの各ステージ群での検討でも全ての群で有意な差を認めなかった。

2. 年齢に伴う血清Crの変化

A群(39歳以下)男性($M \pm \text{sd}$, mg/dL 以下同じ) 0.84 ± 0.18 、女性 0.65 ± 0.17 、B群(40-49歳)男性 1.17 ± 1.30 、女性 0.80 ± 0.44 、C群(50-59歳)男性 1.32 ± 1.68 、女性 0.72 ± 0.26 、D群(60-69歳)男性 1.29 ± 1.23 、女性 0.67 ± 0.19 、E群(70-79歳)男性 1.30 ± 1.27 、女性 0.75 ± 0.33 、F群(80歳以上)

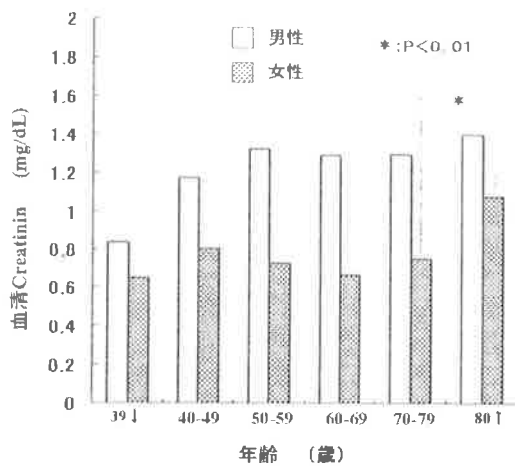


図2：年齢に伴う血清Crの変化

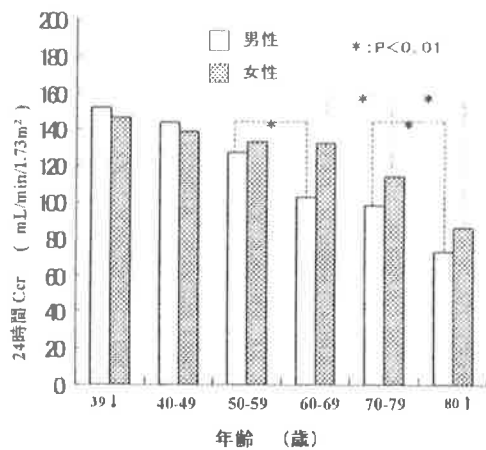


図3：年齢に伴う24時間Ccrの変化

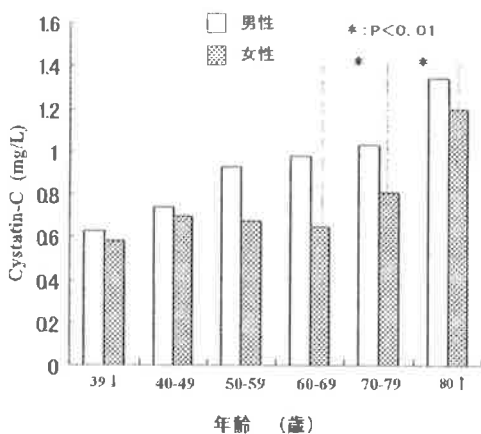


図4：年齢に伴うCys-Cの変化

男性 1.40 ± 1.20 、女性 1.08 ± 0.64 で女性は70歳以上で顕著に高値を示したが、男性は50歳以上で有意な変化を認めなかった。(図2)

3. 年齢に伴う24時間Ccrおよび血清Cys-Cの変化

24時間Ccrの加齢に伴う変化はA群男性 ($M \pm sd$ 、 $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以下同じ) 151.7 ± 45.7 、女性 146.5 ± 35.6 、B群男性 143.8 ± 45.0 、女性 138.5 ± 50.7 、C群男性 127.5 ± 51.8 、女性 133.2 ± 43.6 、D群男性 102.9 ± 46.7 、女性 132.5 ± 38.8 、E群男性 98.6 ± 45.7 、女性 113.9 ± 42.4 、F群男性 72.5 ± 34.4 、女性 85.9 ± 42.6 で男性は加齢に伴う低下が明らかであったが、女性は70歳以降での低下が顕著であった。(図3)

血清Cys-Cの変化は、A群男性 ($M \pm sd$ 、 mg/L 以下同じ) 0.63 ± 0.13 、女性 0.58 ± 0.25 、B群男性 0.74 ± 0.52 、女性 0.70 ± 0.26 、C群男性 0.92 ± 0.72 、女性 0.68 ± 0.23 、D群男性 0.98 ± 0.70 、女性 0.65 ± 0.16 、E群男性 1.03 ± 0.75 、女性 0.81 ± 0.32 、F群男性 1.34 ± 1.02 、女性 1.20 ± 0.75 でCcrの加齢に伴う変化と同様の変化を示した。(図4)

4. 年齢に伴う血清Crと24時間Ccrおよび血清Cys-Cの関係

図5に血清Cr正常～軽度異常域 ($0.8 \sim 1.1\text{mg}/\text{dL}$) の24時間Ccrを70歳以上と未満群に分けて示した。70歳未満群の男性 ($n=181$) の24時間Ccr ($M \pm sd$ 、 mL/min) 128.9 ± 37.9 、同女性 ($n=79$) 114.6 ± 29.7 であり、70歳以上群の男性 ($n=79$) 102.4 ± 38.1 、同女性 ($n=37$) 83.1 ± 28.7 で同一血清Cr値でも70歳以上群では70歳未満例より低い24時間Ccr値を示す例が男女とも多く認められた。

同様に70歳未満群と70歳以上群での血清Cys-Cの検討を行なった。70歳未満群 ($n=219$) の血清Cys-C ($M \pm sd$ 、 mg/L) 0.71 ± 0.17 、同女性 ($n=106$) 0.84 ± 0.19 で、有意に70歳以上群での血清Cys-Cが高値を示した。

5. 24時間Ccrとe-GFRの相関性

今回の24時間Ccr実施例について日本腎臓学会CKD診療ガイド(2007)が示す推算式を用いたe-GFRとの相関性を検討した。(図6)全体の相関係数は $r=0.669$ ($P<0.01$) で、相関性に性差は認めなかったが、年齢との比較では高齢者ほど高い相関性を認めた。また、e-GFRによるCKDステージの各群において24時間Ccrとe-GFRとの相関性を検討

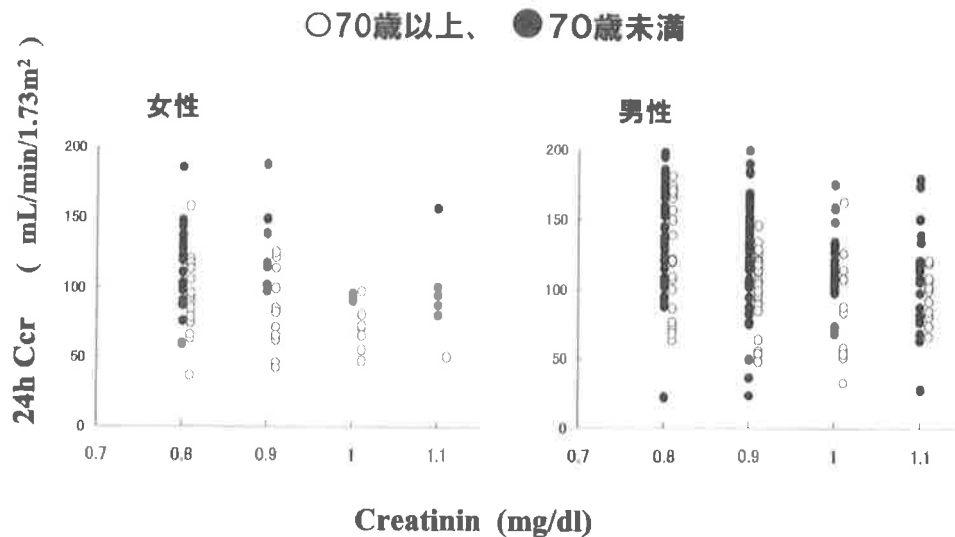


図5：クレアチニン値基準値付近における24時間Ccrの加齢・性別による分布

すると、ステージ4・5の腎機能悪化群では $r=0.800(P<0.01)$ で良好な相関性が得られたが、ステージ1では有意な相関性は得られなかった。(表1)

【考察】

2007年、本邦においてもCKDの早期発見と適切な対策を効率的に行うことを目的に腎臓学会によるCKD診療ガイドが発表された。この中で臨床検査関連のポイントは、①CKDの可能性の有無を検尿と血清クレアチニン値から主に判断する。②腎機能はGFR推算式で計算するの2点ある。このような新たな動きに対応するためには、日常的に行われている腎機能検査の特性について十分に把握することが必須と考える。

これまで腎機能の評価は、一般的に血清Crと24時間Ccrを用いて行われているが、血清Cr値が基準値内であっても高齢者においては腎機能の低下(24時間Ccrの低値)が認められる場合も少なくない³⁰⁾。そこで当院において多く実施されている糖尿病患者での24時間Ccr実施例において、血清Cr値と24時間Ccrの関係を性差・加齢などの視点で検証を行った。血清Cr値と24時間Ccrの関係を図示すると明らかな男女差が認められた。これは血清Crが筋肉由来の代謝産物で、その産生量は筋肉量に依存することに起因すると考えられる。しかし、血清Cr値を年代別に比較すると70歳まではほとんど有意な

変化を認めなかった。本検討での24時間Ccrは加齢に伴う低下が認められることから、加齢による筋肉量の低下により血清Cr値の増加が抑えられていると考えられた。この結果、高齢者では血清Cr値が一般的に認められている1.0 mg/dL付近の基準値上限であっても、高度の腎機能低下が指摘される場合もあり得る。つまり、腎機能評価は血清Cr値を基準域で判断するだけでなく、年齢を考慮しての判断が求められ、前回値との変動を特に評価する必要性も考えられる。

近年、話題となっている血清シスタチンC³¹⁾の腎機能指標として特性は、血清Crが筋肉量の影響を受けることや、 β_2 ミクログロブリンが悪性腫瘍の影響など腎前性の影響を受けるのに対し、シスタチンCは腎前性の影響を受けず、性差や年齢差、特定の疾患との関連性を考慮する必要がない点である³²⁾。また、筋肉量の影響がないことから、加齢による変化を考慮する必要が無い。さらにシスタチンCの分子量は、クレアチニンに比べると約100倍大きいため、腎機能障害の早期においても血中濃度の上昇が認められ、24時間Ccrのように蓄尿を行う必要がないなど検査面でも簡便である。

蓄尿によるクレアチニンクリアランス法により広く行われてきたが、CKD診療ガイドではクレアチニンクリアランス法はGFRのゴールドスタンダードであるイヌリンクリアランス法と乖離があり、さらに蓄尿法は煩

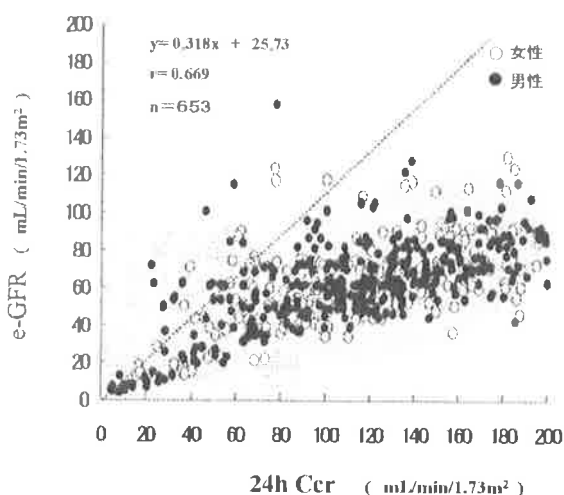


図6： 24時間Ccrとe-GFRの相関性

表1：糖尿病患者におけるe-GFRと24時間Ccrの相関性

	n	a*	b*	r	
全体	653	0.318	25.73	0.669	P<0.01
性別	男性	0.323	25.54	0.688	P<0.01
	女性	0.312	26.13	0.636	P<0.01
年齢	49 ↓	0.296	32.44	0.571	P<0.01
	50-69	0.300	27.84	0.625	P<0.01
	70 ↑	0.318	24.14	0.682	P<0.01
CKDステージ	1	-0.029	110.48	-0.086	ns
	2	0.071	63.08	0.331	P<0.01
	3	0.090	40.65	0.386	P<0.01
	4・5	0.351	5.17	0.800	P<0.01

*: e-GFRと24hCcrの回帰式 $y = ax + b$

雑で不正確な面があるとして、血清Cr値から推算式により計算されるe-GFRの利用を求めている。確かに今回の検討でも、24時間Ccr値はe-GFR値より高値傾向を示し、特にCKDステージ4・5の腎機能低下例では約2倍程度の差を認めた。原因はクレアチニンが糸球体のみでなく尿細管より一部分泌されることによるものと考えられている。しかし、一方でe-GFRは集積されたイヌリンクリアランス法と血清Cr値の関係を式に表したものである。血清Cr値は平均的にはGFRが50%以上低下しないと明らかな増加を認めないことから、腎機能の極めて良好な領域では推算式の信頼性が乏しい。e-GFRはCKD

を見出す(60 mL/min/1.73 m²未満)ことには有用であろうが、糖尿病患者のような腎機能の段階的变化を正常域から観察すべき対象には不十分であり、今後も24時間Ccr値の測定やシスタチンCなどの新たな指標を活用する必要性がある。

まとめ

今回、糖尿病患者における24時間Ccr実施例の解析により、高齢者における血清Crの解釈には特に留意すべきであり、e-GFRの算出や前回値などの変動を特に評価する必要性が考えられた。またシックディなどで急激な腎機能の変化が推定される場合や蓄尿困難例では血清シスタチンC測定も有用と考える。

文献

- 1) 折田義正、他：イヌリンクリアランスを用いた糸球体濾過量の評価—クレアチニンクリアランスとの比較—、日腎会誌 47:804~812、2005
- 2) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド、東京医学社、2007
- 3) 今井圓裕：加齢と腎臓、総合臨床 2035~2040、2007
- 4) 松尾清一：老化と糸球体濾過量、腎と透析 60:976~980、2006
- 5) Simonson O, et al: The blood serum concentration of cystatin C as measure of the glomerular filtration rate. Scand J Invest 45:97~101,1985
- 6) Patricia Villa.etal: Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. Critical Care 2005, 9:139-~143,2005