

小児の腎機能検査の現状と問題点

国立成育医療研究センター 腎臓リウマチ膠原病科

亀 井 宏 一

要旨

小児の腎機能（糸球体濾過率 = glomerular filtration ratio, GFR）の評価方法の現状と問題点を概説する。我々が最も頻用している血清クレアチニン（Cr）は、年齢や体格の影響により基準値が異なる。極端に筋肉量が少ない患者などでは基準値が分かりにくい。24時間クレアチニンクリアランス（24hCcr）は、蓄尿が十分であったかどうかの評価を常に行う必要がある。また、乳幼児で24hCcrの測定を行うためには、膀胱バルーンの留置が必要である。Crは尿細管での分泌がわずかに認められるため、血清Crや24hCcrは軽度の腎障害では変化しないことが多い。血清シスタチンCは鋭敏な腎機能マーカーであるが、ステロイドや甲状腺機能亢進症などで高値をとることが知られており、また腎機能と単純な反比例の関係ではないことを知っておいた方がよい。イヌリン血漿クリアランス法は、蓄尿ができない児でも非侵襲的に容易に検査が可能であり、腎機能障害を有する患者において正確なGFRの測定を必要とする際有用である。

はじめに

腎機能は、一般的に糸球体濾過率（Glomerular filtration rate, GFR）で表わされる。ネフロンは左右それぞれの腎の皮質に約100万個存在する。GFRとは、1分間に糸球体で濾過される濾過液の量で表される。GFRは出生時（満期産の成熟児）には20ml/分/1.73m²で、成人のおよそ1/6である。GFRは2歳すぎには成人レベルに達する。また、加齢とともに低下することも知られている。抗生剤などGFRで規定されている薬の量の決定、慢性腎疾患

（CKD）のstage分類、慢性糸球体腎炎の予後予測、慢性腎不全患者の透析導入の決定や透析導入の時期の予測など、日常の診療において正確なGFR測定が必要な状況は少なくない。

GFRを評価するパラメーターとして、血清クレアチニン、24時間クレアチニンクリアランス、GFR推測式、血清シスタチンC、イヌリンクリアランスなどが挙げられる。各々、利点や欠点があり、留意しておくべきpitfallがある。本稿では、これらについて概説するとともに、新たなGFR測定法であるイヌリン血漿クリアランス法について紹介する。

血清クレアチニン（血清Cr）

腎機能（糸球体機能）を評価するのに、最も普及している検査である。Crは分子量113で、骨格筋で生成され、血漿蛋白と結合せず、消化管や皮膚への排泄はわずかで、一定の割合で尿中へ排泄されている。1日に一定量が尿中に排泄されているため、様々な物質の尿中排泄率の基準物質としても頻用されている。どこの施設でも院内で簡易に測定できる、安価な検査で、日常最も良く頻用されるマーカーだが、下記の欠点があり注意が必要である。

1. 年齢や体格により正常値が異なる。

骨格筋で産生されるため、血清Crは筋肉量に比例する。すなわち、乳幼児は低値となり、年齢が上がるにつれて基準値が上昇していく。また、12歳を超えると筋肉量の違いから男女差も生じてくる。酵素法だと乳幼児は0.1–0.3mg/dl、学童で0.4–0.5mg/dl、中学生や成人女性は0.5–0.7mg/dl、成人男性で0.7–1.0mg/dl程度となる。従って、例えば3歳で血清Cr 0.8mg/dlであれば、成人でいえば2–3mg/dlくらいに相当し、明らかな腎機能障害と考えた方

が良い。なお、身長から血清Crの基準値が推測できる、血清Cr = 身長(m) × 0.3という式も報告されている¹⁾。

一方で、年齢相当の体格（筋肉量）でない場合、血清Crは年齢相当にはならないということも言える。例えば、寝たきりで筋肉量が極端に少ない重症心身障害者などでは、20歳であっても血清Cr = 0.2mg/dlなどが起こり得る。同じ年齢でも体格は様々であるため、極端に筋肉量が少ない患者では正常基準値が分からなくなってしまう。

2. 軽度の腎機能障害について、感度が悪い。

血清Crは、少量であるが尿細管からの分泌がある。とくに、腎機能が低下しているときは、尿細管からの分泌が増加することが知られている。従って、GFR 60-90ml/分/1.73m²程度の軽度の腎機能低下では上昇しないこともあり、初期の腎機能低下を見逃すおそれがある²⁾。

3. 測定法

血清Crの測定法にはJaffe法と酵素法があり、海外では未だJaffe法を用いている施設が多い。日本でも以前はJaffe法であったが、近年ではほとんどの施設が酵素法である。Jaffe法は非特異的発色物質により影響され、酵素法による血清Cr値より約0.2mg/dl高値となるが、被験者によりこの差は異なる³⁾。従って、昔のデータを参照する際などは、注意を要する。

4. 薬物の影響

シメチジン、ST合剤、サリチル酸などを服用すると、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ので、クレアチニンの尿細管分泌が抑制され、血清クレアチニンは高値となる。

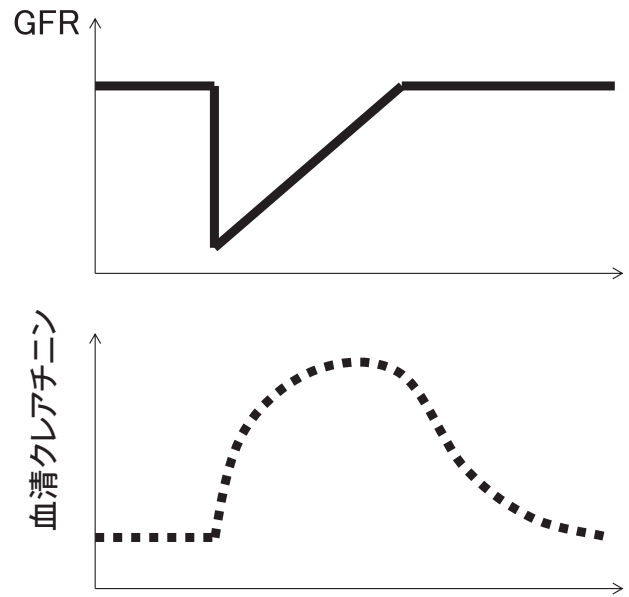
5. 急性腎不全時の血清Crの動き

急性腎不全のときなどは、血清Crの動きが遅れることに注意する（図1）。一過性の無尿などでGFRが極端に低下しても、血清Crはゆっくり上昇する。GFRが回復しても血清Crはしばらく高値で持続する。従って、このような場合では血清CrはそのときのGFRを反映していないことに注意する必要がある。

6. 偽性高Cr血症の報告

興味深い偽性高Cr血症の報告があるので、紹介する。山本ら⁴⁾は、マクログロブリン血症に合併した偽性高Cr血症の症例を報告している。54歳男性で、血清Cr 4.8mg/dlと「腎不全」を指摘され、尿

図1 急性腎不全の時の血清Crの動き



所見やエコーでも異常がなく、腎生検まで施行した（所見は正常であった）。本症例は、Jaffe法で調べたら、血清Crは1.0mg/dlと正常であった。マクログロブリン血症の改善とともに酵素法の血清Crも正常化したことから、著者らはマクログロブリン血症（M蛋白血症）に伴う異常蛋白が酵素法のクレアチニン測定に影響を与えたものと考察している。また、牧石ら⁵⁾は、デカドロン[®]注射液の手関節内注射直後の同側肘静脈採血検査で血清Crの上昇を認めた症例を報告している。これは、デカドロン注射液[®]3.3mg製剤1バイアル（1ml）中に8mgのCrが含まれていたことが原因と考えられた。このように、血清Crは腎機能と無関係に異常値をとることがあるということを知っておく必要がある。

24時間クレアチニンクリアランス(24hCcr)

Ccrは内因性のCrを用いたGFR測定値であり、GFRの測定法としては最も広く一般的に用いられている方法である。血清Crと尿中Cr及び尿量から下記の計算式で算出する。

$$24\text{hCcr}(\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = \text{尿中Cr}(\text{mg}/\text{dl}) \times \text{尿量}(\text{ml}/\text{日}) \div \text{血清Cr}(\text{mg}/\text{dl}) \div 24(\text{時間}/\text{日}) \div 60(\text{分}/\text{時}) \times [1.73 \div \text{体表面積}(\text{m}^2)]$$

K/DOQIの重症度分類によると、GFR (24hCcr) < 90ml/分/1.73m²を腎機能障害ありと判断する⁶⁾。この測定法の問題点としては、下記があげられる。

1. おむつをしている児だと、膀胱バルーンを留置しないと測定ができない。

24時間の蓄尿ができないと測定は不可能なので、3歳未満は膀胱バルーンが必要となる。また、3-6歳では、自律排尿が確立していても、24時間漏れなく採取できる保障はない。夜尿のある児もやはり膀胱バルーンが必要である。尿中Cr濃度は摂取水分量や抗利尿ホルモンの分泌状態などで変化するため、早朝尿など部分尿の尿中Crとおむつ測定などで得た1日尿量で計算するのはナンセンスである。

2. 蓄尿の不正確さ

測定には正確な蓄尿が必要である。正確な24時間蓄尿のためには、蓄尿開始時刻に完全排尿し（このときの尿は捨てる）、それ以降の尿を排便時も含めて全て蓄尿し、翌日の同時刻に完全排尿するところまでためて終了する、という方法が良い。蓄尿が十分かどうかは、1日尿中Crを計算することで判断できる。成人では尿中Cr排泄量は約1g/日であり、小児では15-25mg/kg/日となるが、幼児だと低値（5-15mg/kg）となる⁷⁾。ただし、極端な肥満の児や、筋肉量がない児などは、体重あたりの尿中Cr排泄量が少なくなるので注意が必要である。

得られた24hCcrの値が予想よりも極端に低値である場合などは、必ず1日尿中Cr排泄量の計算を行い、蓄尿が十分かどうか検討する必要がある。

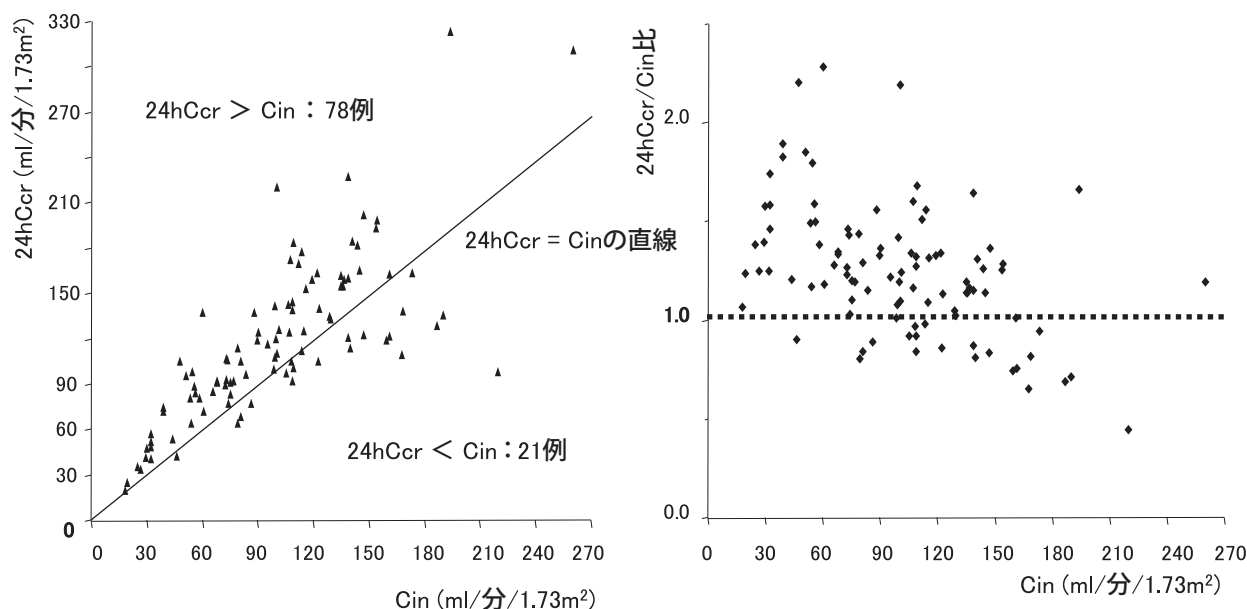
3. GFRの過大評価

Crは、真のGFR物質ではない。これはすでに多くの文献や成書の記載にある通り、Crの尿細管での排泄のためである⁶⁾。特に腎機能障害が進むほど尿細管からの排泄は多くなり、Ccrと真のGFRとの解離が大きくなる。当院でのイヌリンクリアランス（真のGFR）と24hCcrとの比較においても、腎機能が悪いほどCinに比して24hCcrは高値になることが示された（図2）⁸⁾。

4. 血清Crの正確性

Ccrを計算する際、血清Crの誤差範囲について確認しておく必要がある。例えば、血清Cr値が0.3mg/dlのように少数点以下1桁で表されることがある。この場合、真の血清Cr値は0.25mg/dlから0.35mg/dlまでの範囲であることになる。この血清CrはCcrの算出式で分母に相当するため、最大で±30%くらいの誤差を生ずる可能性を念頭に置いた方が良い。

図2 24hCcrとCinの比較 (n=99) ^{右上8)}



(a) 24hCcrとCinの比較

(b) 24hCcr/Cin比

Cin < 30	(n = 6)	: 1.32 ± 0.17
30 ≤ Cin < 60	(n = 16)	: 1.55 ± 0.33
60 ≤ Cin < 90	(n = 21)	: 1.27 ± 0.31
Cin ≥ 90	(n = 56)	: 1.15 ± 0.31

5. 血清Cr変動時の検査の不正確さ

急性腎不全の乏尿又は無尿期や回復期など、血清Crが時間とともに変化する状況では、採血したタイミングによって血清Crが異なるため、24hCcrを測定しても正確な評価にはならない。

GFR推測式 (eGFR)

蓄尿が困難なことが多く、また蓄尿ができて蓄尿不十分などで正確な評価とならないことも少なく、さらに外来では蓄尿が困難であることなどより、古くより血清Crによる様々なGFR推測式(eGFR)が考案されてきた。以下に代表的なものを紹介する。

1) Cockcroft and Gaultの式⁹⁾(成人、CrはJaffe法)

$$\text{Ccr}(\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = [140 - \text{年齢}(\text{年})] \times \text{体重}(\text{kg}) \div [72 \times \text{血清Cr}(\text{mg}/\text{dl})]$$

※女性の場合はこれに0.85をかける

成人患者249名(18-92歳)を基に作成された式である。対象患者が日本人でないこと、血清CrがJaffe法であること、Ccrを推測する式であることなどが問題である。

2) 日本人のeGFR計算式¹⁰⁾(成人、Crは酵素法)

$$\text{eGFR}(\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{血清Cr}(\text{mg}/\text{dl})^{-1.094} \times \text{年齢}(\text{年})^{-0.287}$$

※女性の場合はこれに0.739をかける

GFRとしてイヌリンクリアランスを用いた、我が国の成人患者758名を基に作成された式である。18歳以上が対象である。

3) Schwartzの式¹¹⁾(小児、CrはJaffe法)

$$\text{eGFR} = k \times \text{身長}(\text{cm}) \div \text{血清Cr}(\text{mg}/\text{dl})$$

※k値：低出生体重児 (<1歳)	0.33
正常出生体重児 (<1歳)	0.45
2-12歳	0.55
女性 (13-21歳)	0.55
男性 (13-21歳)	0.70

146名の小児患者を基に作成された式である。血清CrがJaffe法であるため、我々は酵素法の血清Crに0.2を加えて使用してきたが、この方法は正確ではない。また、対象患者が日本人でないことも問題である。

4) 新Schwartzの式¹²⁾

$$\text{eGFR} = 0.413 \times \text{身長}(\text{cm}) \div \text{血清Cr}(\text{mg}/\text{dl})$$

Schwartzらが最近報告した、酵素法CrのeGFR

計算式である。eGFRはIohexol(造影剤のGFR物質)を用いている。349名の小児患者(1-16歳)が対象であるが、やはり日本人でないことが問題である。また、6歳以下で真のGFRよりも高値をとることも指摘されている¹³⁾。

5) 日本人小児のeGFR計算式¹⁴⁾(小児、Crは酵素法)

$$\text{GFR} = 0.349 \times \text{身長}(\text{cm}) \div \text{血清Cr}(\text{mg}/\text{dl})$$

GFRとしてイヌリンクリアランスを用いた、我が国の小児患者63名を基に作成された式である。2歳から12歳までが対象であり、13歳以上は係数が変わってくると考えられ、今後検討を要する。

血清シスタチンC (CysC)

CysCは分子量13kDの低分子蛋白であり、全身の有核細胞から一定の割合で産生される。 β_2 ミクログロブリンなど他の低分子蛋白同様、糸球体で濾過された後ほとんどが近位尿細管で再吸収され分解されるので、血中濃度はGFRに依存している。軽度の腎機能障害を早期に鋭敏に反映することが知られている。血清Crと異なり体格や筋肉量と関係なくほぼ一定の値をとり、 β_2 ミクログロブリンと異なり感染症など炎症の影響も受けないとされている。当院でのデータ(小児患者110名)においても、1歳以上であれば年齢による差はなく、血清Crや血清 β_2 ミクログロブリンよりも腎機能障害における感度・特異度とも極めて良好であったことが示された¹⁵⁾。しかしながら、本マーカーにも問題点・pitfallがあるので、下記に紹介する。

1) ステロイド投与によりやや高値となる

血清CysCは、ステロイド投与で高値を示すという報告が散見される。Cimermanら¹⁶⁾の、喘息患者でメチルプレドニゾロン投与後に血清CysCが高値になるという報告を皮切りに、Popeら¹⁷⁾の移植腎においてPSL10mg/日以上投与されている患者の方がPSL5mg/日の投与患者よりも有意に高値であるという報告、Rischらの、血清CysCはステロイドの量依存性で高値になることを移植腎で示した報告¹⁸⁾、くも膜下出血のためにメチルプレドニゾロン100mg/日を7日間使用した6名の患者で血清CysCは経時的に上昇したという報告¹⁹⁾、Manettiら²⁰⁾の、22名の重症筋無力症でメチルプレドニゾロン15mg/kgの投与を行ったとこ

ろ血清CysCが有意に高値になったという報告などである。わが国では、八代ら²¹⁾が血清CysC/血清Cr値が、PSL非投与時が 1.20 ± 0.30 であるのに比べてPSL投与時は 1.42 ± 0.33 と有意 ($p < 0.001$) に高値になったことを報告している。ステロイド投与により血清CysCが高値となる機序については、詳細には解明されていないが、Bjarnadottirら²²⁾は、培養中のHeLa細胞にデキサメサゾン投与して、HeLa細胞からのCysCの産生がデキサメサゾンの量依存性に増加することをin vitroで証明している。

我々は、腎機能が正常（イヌリンクリアランス $90\text{ml/分}/1.73\text{m}^2$ 以上）な小児患者をステロイド投与群・非投与群に分けて、CysCの値を比較したところ、両者の腎機能に差はなかったが、CysCは有意にステロイド投与群の方が高値であった ($0.854 \pm 0.207\text{mg/L}$ vs $0.714 \pm 0.113\text{mg/L}$, $p = 0.033$) (表1)²³⁾。また、プレドニゾン (PSL) 連日治療を開始した小児患者で、投与前後のCysCの値を比較したところ、血清クレアチニンは不変であったが、CysCは有意に増加していた (図3)²³⁾。

2) 血清CysCに影響を与えるその他の因子

甲状腺機能亢進症²⁴⁻²⁶⁾や悪性腫瘍²⁷⁾で、血清CysCが上昇することが示唆されている。Frickerら²⁴⁾は、甲状腺機能低下症の患者はその機能が正

常化するにつれて血清cystatin-Cは $0.84 \pm 0.17\text{mg/L}$ から $1.1 \pm 0.28\text{mg/L}$ と上昇し、甲状腺機能亢進症の患者はその機能が正常化するにつれて血清cystatin-Cは $1.32 \pm 0.17\text{mg/L}$ から $0.95 \pm 0.19\text{mg/L}$ と低下したと報告した。Bokenkampら²⁷⁾は、悪性腫瘍でも血清cystatin-C値が増加することを報告している。ステロイド投与と同様、甲状腺機能亢進症や悪性腫瘍などの細胞内代謝が促進され

図3 ステロイド投与前後のCysC値の比較²³⁾

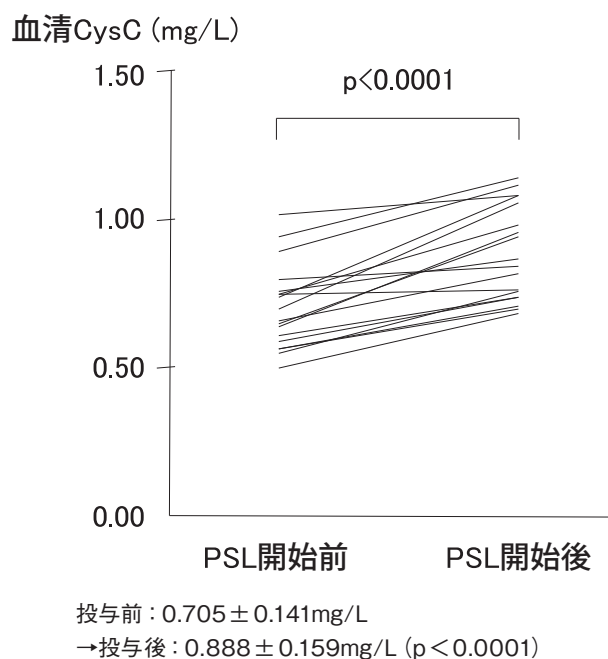


表1 腎機能正常者におけるステロイド投与群と非投与群のCysC値の比較²³⁾

	PSL 投与群 (n=13)	PSL 非投与群 (n=26)	p value
男児/女児	8/5	16/10	1.00
年齢	10.3 ± 5.2 歳	10.0 ± 4.7 歳	0.82
原疾患	NS 10 SLE 3	NS 13 IgA腎症/HSPN 5 無症候性蛋白尿 4 その他 4	
PSL 投与量 (mg/kg/日)	1.30 ± 0.69		
イヌリンクリアランス (ml/分/1.73m ²)	142.1 ± 51.3	131.4 ± 26.3	1.00
24hCcr (ml/分/1.73m ²)	162.4 ± 76.1	154.1 ± 31.9	0.56
CysC (mg/L)	0.854 ± 0.207	0.714 ± 0.113	0.033

PSL, プレドニゾン; NS, ネフローゼ症候群; SLE, 全身性エリテマトーデス; HSPN, 紫斑病性腎炎

る環境下では、有核細胞からのCysC分泌が亢進するのではないかと推測される。

3) 血清CysCを用いたeGFR計算式とその問題点

血清CysCの最大の欠点は、GFRと完全な反比例の関係ではないという点である。臨床的には、「GFRの低下率に比して、血清CysCの上昇率は鈍い」と感じることがある。実際、血清CysCを用いたeGFRの式は繁雑となる。表2が、これまで報告されている血清CysCによるeGFRの計算式である²⁸⁻³⁵⁾。また、GFRにイヌリンクリアランスを用いた、当院44名の小児患者を基に作成した式は下記の通りである⁸⁾。

$$\text{GFR} = 78.49 \times \text{CysC}^{-1.225}$$

(CysC: デイドベーリング社・ネフェロメトリー法)

$$\text{GFR} = 73.58 \times \text{CysC}^{-1.224}$$

(CysC: 三菱化学・ラテックス比濁凝集法)

これらの計算式のほとんどでCysCに-1未満の指数がついているが、これはCysCが2倍になるとGFRが1/2未満になることを表しており、臨床で感じる印象と一致する。CysCが各々1、2、3、4、5 mg/LのときにGFRはおおよそ75、33、20、14、10ml/分/1.73m²くらいになるわけであるが、CysCから直観的にGFRが推測しにくいことは否めない。

4) コストと保険点数の問題

2012年3月現在、血清CysCの保険点数は130点

で血清Cr (11点) よりもはるかに高い。また、原則保険診療では3ヶ月に1回までと定められており、頻回に提出するのは困難なのが実情である。

イヌリンクリアランス (Cin)

1) イヌリンクリアランスの問題点

イヌリンは、真のGFR物質である。すなわち、体内で代謝を受けず、消化管など他の部位への分泌がなく、血漿蛋白などとの結合もない。さらに、糸球体で全て濾過され尿細管での再吸収や分泌がないという、糸球体機能を定量的に評価するための条件を完全に満たした特性を備えている。また、投与後速やかに細胞外液に均一に分布する。いったん細胞外液に分布した後は、点滴からの投与量と尿中排泄を一致させれば、血中濃度を平衡状態に保つことができる。また、 $\text{GFR} = \text{UV} / \text{P}$ (UV: 尿中排泄量、P: 血中濃度) の式より、単位時間あたりの排泄量 (UV) は血中濃度 (P) のみで決定される。イヌリンクリアランスは古くよりGFR測定のゴールドスタンダードとされており、わが国では2006年6月に薬価基準収載され、同年8月より販売が開始されている。成人領域では第Ⅲ相臨床試験も既に行われており、その有効性および安全性が確認されている³⁶⁾。

しかしながら、通常のイヌリンクリアランス

表2 血清シスタチンCによるeGFR計算式の報告

	症例数	Cystatin-C 測定法	対象	GFR推定式 (ml/分/1.73m ²)
FillerG ²⁸⁾	536	PENIA ^a	小児	$\text{GFR} = 91.62 \times \text{CysC}^{-1.123}$
ZappitelliM ²⁹⁾	103	PENIA	小児	$\text{GFR} = 75.94 \times \text{CysC}^{-1.17}$
LeBriconT ³⁰⁾	25	PENIA	成人	$\text{GFR} = 78 / \text{CysC} + 4$
HoekFJ ³¹⁾	93	PENIA	成人	$\text{GFR} = 80.35 / \text{CysC} - 4.32$
RuleAD ³²⁾	204	PENIA	成人	$\text{GFR} = 66.8 \times \text{CysC}^{-1.30}$
LarssonA ³³⁾	100	PENIA	成人/小児	$\text{GFR} = 77.24 \times \text{CysC}^{-1.2623}$
	100	PETIA ^b	成人/小児	$\text{GFR} = 99.43 \times \text{CysC}^{-1.5837}$
BokenkampA ³⁴⁾	184	PENIA	小児	$\text{GFR} = 162 / \text{CysC} - 30$
GrubbA ³⁵⁾	536	PETIA	成人	$\text{GFR} = 84.69 \times \text{CysC}^{-1.680}$
			小児 (<14y)	$\text{GFR} = 84.69 \times \text{CysC}^{-1.680} \times 1.384$

^a particle-enhanced nephelometric immunoassay

^b particle-enhanced turbidimetric immunoassay

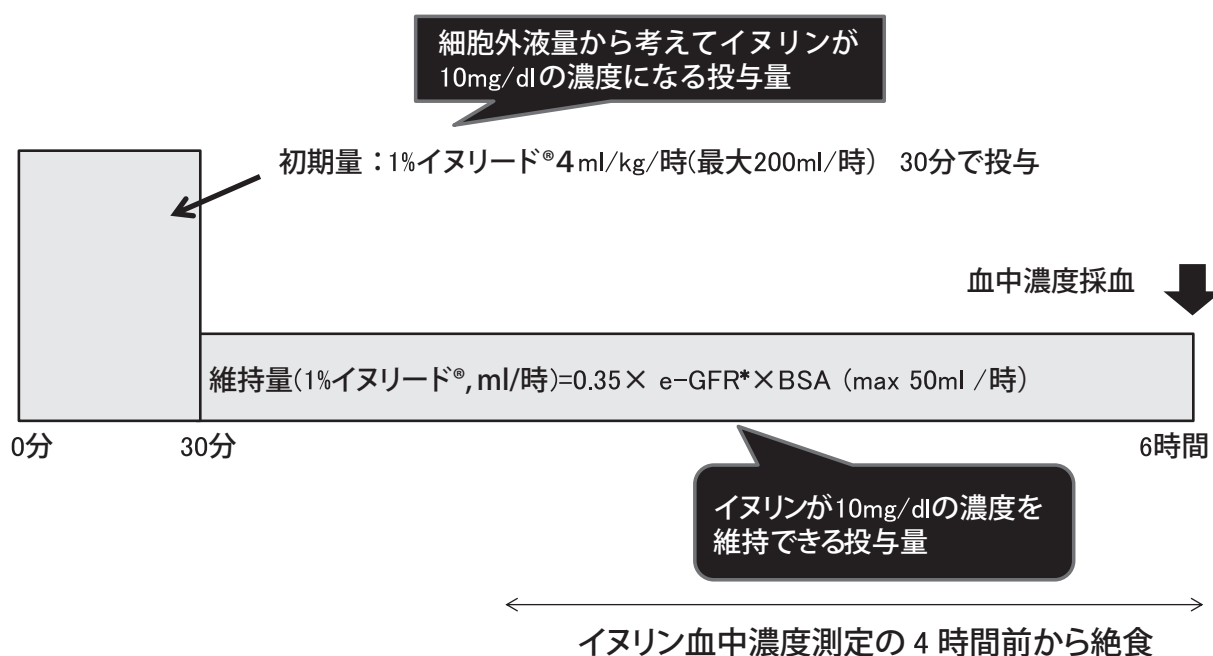
は、1. 決められた時間に点滴速度の変更や採血や採尿を行う必要があり、繁雑で非常に手間がかかる、2. 採尿時間が正確でないと誤差が出る、3. 採血が頻回で侵襲性が高い、4. 乳幼児は膀胱バルーンの留置が必須となる、5. 完全排尿を必要とし、残尿や膀胱尿管逆流症があるとGFRが過小評価となる、6. 大量の輸液が必要であり、心不全患者などでは、検査ができない、など多くの問題がある。当院で施行したイヌリンクリアランスにおいても、不十分な排尿が原因で信憑性の低い結果となった症例を数多く経験した。本検査が、一般小児科医や内科医に普及していないのは、これらの理由のためである。

2) 採尿を必要としないイヌリン血漿クリアランス法
イヌリン血漿クリアランス法とは、血中濃度が一定に保たれているときに、平衡状態となっていると仮定して、投与量を排泄量の代わりに代用してクリアランスを算出する方法で、海外では数多くの報告がある。投与量と排泄量が等しいことが前提で、イヌリンが体内の分布容積（細胞外液）に完全に行き渡っていることが必要条件となる。

採尿が不要で採血も1回だけであり、乳幼児でも容易に施行が可能である。また、大量の輸液も不要である。以前当院で施行していたプロトコール³⁷⁾は、loadingがなかったことが反省点としてあげられたため、その後改良して現在施行しているプロトコールを紹介する（図4）³⁸⁾。

初期量は、目標血中濃度（細胞外液濃度）10mg/dlと細胞外液量200ml/kgより、20mg/kg（1%イヌリード® 2ml/kg）とした。これを30分で投与した。維持量は、以下の理論で決定した。GFR = UV/P（U：尿中イヌリン濃度、V：単位時間あたりの尿量）であるが、この時投与量 = 排泄量と仮定すると、UVのところをIR（I：イヌリン溶解液濃度、R：イヌリン投与速度、IR：単位時間あたりイヌリン投与量）を挿入して、さらに血中濃度P = 10mg/dl = 0.1mg/ml、イヌリン溶解液濃度（1%）I = 10mg/mlであり、またGFRをml/時よりml/分/1.73m²に変換すると、維持量（1%イヌリード®、ml/時）= 0.35 × eGFR × 体表面積（m²）となる。投与開始6時間後に血中濃度の測定を行った（注：点滴が終了する前に必ず採血を行

図4 血漿クリアランス法プロトコール³⁸⁾



使用したイヌリン溶解液（イヌリード®）の濃度も提出しておく（尿の検体として提出すれば検査可能）。

* eGFRは下記の日本人のCr推定GFRを用いた^{10),14)}。
12歳以下、13-17歳女児： $0.35 \times \text{身長 (cm)} \div \text{血清Cr}$
13-17歳男児： $0.445 \times \text{身長 (cm)} \div \text{血清Cr}$
18歳以上男性： $194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$
18歳以上女性： $194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$

う)。また、我々が以前施行した食事と血中インスリン濃度の関連を調べた研究において、7名中4名が食後3時間以内に血中インスリン濃度の上昇を認めたという結果（未報告データ）より、腎クリアランス法、血漿クリアランス法とも血中濃度測定の前4時間前後は禁食とした。なお、本方法で24時間まで持続静注を行った4名の血中濃度の経過より、6時間の時点でインスリンはほぼ平衡状態に達していると考えられた（表3）。

表3 血漿クリアランス法のプロトコールで24時間まで持続静注を行った4名の血中濃度推移(単位はmg/dl)

30分後	6時間後	24時間後
12.8	7.6	8.0
11.2	11.2	11.2
13.2	8.8	10.0
11.2	15.6	16.0

GFRの算出は、単位時間あたりの投与量（投与速度×インスリン溶解液濃度）÷血中濃度で求める。ここで、投与速度、インスリン溶解液濃度、血

中濃度の各々の因子の単位の調整も行い、さらにGFRを体表面積あたりに変換した、下記の式で算出できる。

$$\text{GFR (ml/分/1.73m}^2) = 28.8 \times R \div (P \times \text{BSA}) \times I$$

※R：インスリン投与速度（ml/h）、P：血中濃度（mg/dl）、BSA：体表面積（m²）、I：インスリン溶解液濃度（g/dl）

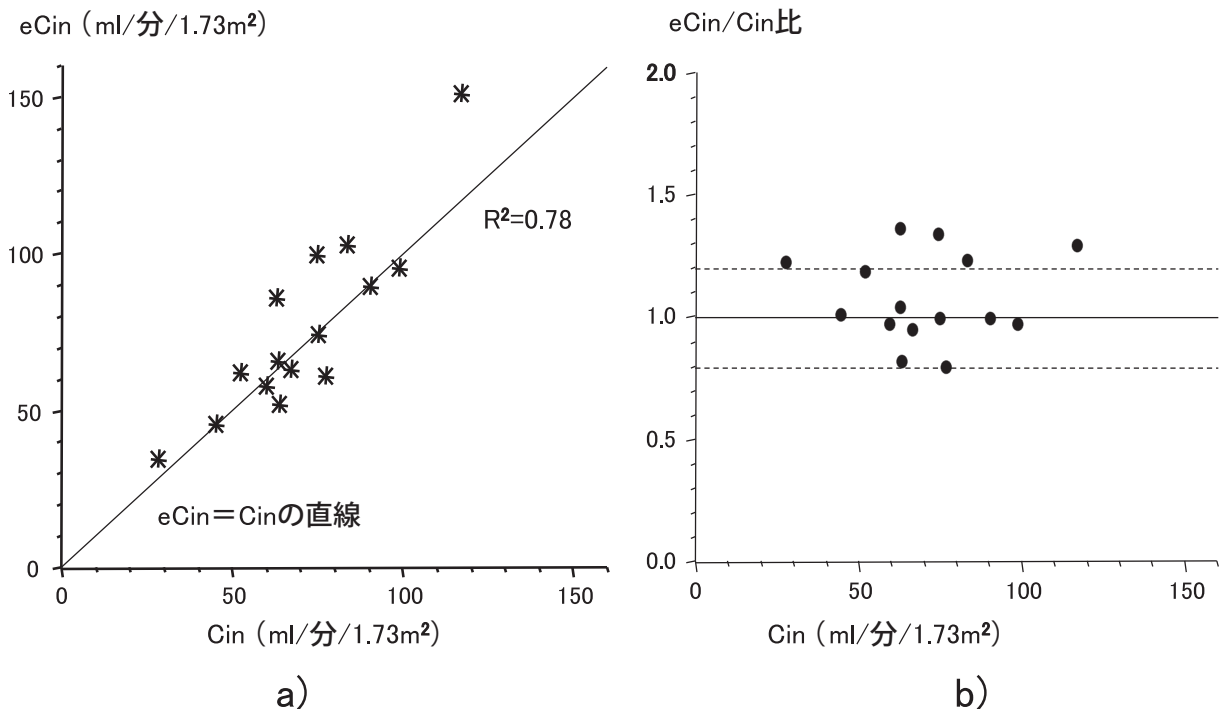
3) インスリン血漿クリアランス法（eCin）と通常法（Cin）の比較（図5）

血漿法と通常法を15名で施行し、比較した。両者は、多少ばらつきはあるもののほぼ近似値をとり、Cin = eCinの直線に沿った線形の相関を認め、決定係数（R²）は0.78であった。eCin/Cin比は1.072 ± 0.181（平均 ± SD）であり、15名中9名（60%）で0.8～1.2の範囲内であった。

4) インスリン血漿クリアランス法の有用性と問題点

本検査の問題点は、本検査が投与量と排泄量が一致しているという仮定の上で成り立っている検査であるということにある。すなわち、投与量と排泄量が一致していることを個々の症例で確認することができない。例えば、大量の腹水や著明な

図5 CinとeCinの比較（n=15）³⁸⁾



a) CinとeCinの比較分布図

b) eCin/Cin比の分布

eCin/Cin比 = 1.072 ± 0.181（平均 ± SD）

浮腫を有する患者などでは、サードスペースへのイヌリンの広がりのため投与量が排泄量を大幅に上回っている状態が予想され、本検査は不正確になると思われる。さらに、投与中に点滴が漏れたりするとやはり不正確となる。しかしながら、こうした例外を除けば、血漿クリアランス法は非侵襲的で簡便であるばかりでなく、むしろ腎クリアランス法よりも確実にかつ正確にGFRを算出できると考えられ、臨床的に非常に有用であると考えている。

症例呈示

各種パラメーターで腎機能の評価にずれを生じ、イヌリン血漿クリアランス法が有用であった症例を呈示する。

症例) 13歳男児、肝移植後慢性腎不全

現症：身長156cm 体重39.6kg 体表面積1.335m²。長期臥床が続き、筋肉量の低下あり。

検査所見：BUN 15.9mg/dl Cr 1.81mg/dl

Cr-based eGFR 38.1ml/分/1.73m²

CysC 2.97mg/L 24hCcr 15.8ml/分/1.73m²本症例でイヌリン血漿クリアランス法を施行したところ、18.6ml/分/1.73m²であった。栄養状態不良でBUNは低値であり、筋肉量が落ちていたためCr-based eGFRは高めとなり、24hCcrは蓄尿不足でやや低めとなり、CysCは妥当な値であると考えられた。

おわりに

小児の腎機能の評価に用いられる各パラメーターの特性について概説した。各々の検査の特徴、特にpitfallを十分理解して評価する必要がある。得られた結果については、1つのパラメーターを鵜呑みにせず、複数のパラメーターから総合的に評価することが大切である。また、イヌリン血漿クリアランス法は蓄尿ができない児でも非侵襲的に容易に検査が可能であり、腎機能障害を有する患者においてGFRの正確な測定を必要とする際有用である。

〔参考文献〕

- 1) Uemura O, Ushijima K, Nagai T, et al. Reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: relationship to body length. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 585-588.
- 2) Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985 ; 28 : 830-838.
- 3) Horio M, Orita Y. Comparison of Jaffe rate assay and enzymatic measurement of creatinine clearance. Jap J Neph 1996 ; 38 : 296-299.
- 4) 山木万里郎. Macroglobulinemiaにみられた偽高Creatinine血症の1例. 日本腎臓学会誌 2004 ; 46 : 43-48.
- 5) 牧石徹也, 山本伸也, 前田咲弥子. デカドロン注射液の手関節内注射直後の同側肘静脈採血検査で血清クレアチニン値の上昇を認めた1例. 日本腎臓学会誌 2011 ; 53 : 200-206.
- 6) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 ; 39 : S1-266.
- 7) Hellerstein S, Simon SD, Berenbom M, et al. Creatinine excretion rates for renal clearance studies. Pediatr Nephrol 2001 ; 16 : 637-643.
- 8) 亀井宏一, 伊藤秀一, 飯島一誠. 小児におけるイヌリンクリアランス測定法の確立とシスタチンCによる糸球体濾過量推定式の作成. 日本小児科学会雑誌 2010 ; 114 : 1701-1707.
- 9) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976 ; 16 : 31-41.
- 10) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 982-992.
- 11) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976 ; 58 : 259-263.
- 12) Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1832-1843.
- 13) Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, et al. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. Pediatr Nephrol 2010 ; 25 : 927-934.
- 14) 永井琢人, 上村治, 本田雅敬, 他. 日本人小児(2~12歳)のGFR推算式—中間報告—. 日本小児腎臓病学会雑誌 2010 ; 23 : 245-249.
- 15) 亀井宏一, 笠原克明, 寺町昌史, 他. 日本人小児における血清シスタチンCの基準値と腎機能マーカーとしての有用性. 日本小児科学会雑誌 2007 ; 111 : 1381-1387.
- 16) Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. Clin Chim Acta 2000 ; 300 : 83-95.
- 17) P?ge U, Gerhardt TM, Stoffel-Wagner B, et al. β -Trace protein is an alternative marker for glomerular filtration rate in renal transplantation patients. Clin

- Chem 2005 ; 51 : 1531-1533.
- 18) Risch L, Herklotz R, Blumberg A, et al. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001 ; 47 : 2055-2059.
 - 19) Risch L, Saely C, Reist U, et al. Course of glomerular filtration rate markers in patients receiving high-dose glucocorticoids following subarachnoidal hemorrhage. *Clin Chim Acta* 2005 ; 360 : 205-207.
 - 20) Manetti L, Genovesi M, Pardini E, et al. Early effects of methylprednisolone infusion on serum cystatin C in patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Clin Chim Acta* 2005 ; 356 : 227-228.
 - 21) Yashiro M, Kamata T, Segawa H, Kadoya Y, Murakami T, Muso E. Comparisons of cystatin C with creatinine for evaluation of renal function in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 598-604.
 - 22) Bjarnadottir 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.
 - 23) 亀井宏一, 佐藤舞, 石川智朗, 他. ステロイド投与による血清シスタチンC測定値への影響. *日本小児科学会雑誌* 2011 ; 115 : 74-76.
 - 24) Fricker M, Wiesli P, Brandle M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1944-1947.
 - 25) Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, et al. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 2003 ; 338 : 87-90.
 - 26) Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005 ; 28 : 346-349.
 - 27) Kos J, Stabuc B, Cimerman N, et al. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 2556-2557.
 - 28) Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 981-985.
 - 29) Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, et al. Derivation and validation of Cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 221-230.
 - 30) Le Bricon T, Therivet E, Froissart M, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 2000 ; 46 : 1206-1207.
 - 31) Hoek FJ, Kemperman FAW, 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.
 - 32) Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 399-405.
 - 33) Larsson A, Malm J, Grubb A, et al. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004 ; 64 : 25-30.
 - 34) Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Cystatin C-a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998 ; 101 : 875-881.
 - 35) Grubb A, Nyman U, Bjork J, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 1420-1431.
 - 36) 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* 2005 ; 47 : 804-812.
 - 37) 亀井宏一, 伊藤秀一, 飯島一誠. 採尿を必要としないイヌリンクリアランスの測定の試み. *日本腎臓学会雑誌* 2011 ; 53 : 181-188.
 - 38) 亀井宏一, 宮園明典, 佐藤舞, 他. 採尿を必要としないイヌリン血漿クリアランス法の試み. *日本小児科学会誌投稿準備中*.