

血清クレアチニン値の測定法

東京医科大学腎臓内科学分野主任教授

菅野 義彦

(聞き手 池脇克則)

血清クレアチニン値の測定法の違いについてご教示ください。

薬物の添付文書の多くに、投与量をクレアチンクリアランスで調節する記載があります。クレアチニンの測定法について、日本はより正確な「酵素法」、欧米はやや高値で表示される「Jaffe法」と聞きました。「Jaffe法」で測定し算出したクレアチンクリアランスのほうが、かえって真のGFRに近似しているなど、複雑な問題があります。eGFRとの使い分けなども含め、ご教示ください。

<栃木県開業医>

池脇 血清クレアチニンの測定法は、欧米ではJaffe法、日本ではより正確な酵素法です。しかしより正確だから、腎機能の値も正確かという、そうではないらしいという複雑な状況の中で、いろいろと解説をいただきたいと思えます。最初に確認したいのは、腎排泄性の薬を腎機能で調整する場合、クレアチンクリアランス、あるいはGFRの2つの指標があります。両方とも腎機能をあらわしているとは思いますが、厳密な意味ではちょっと違うのですね。

菅野 腎機能は非常にとらえるのが難しいものです。ゴールドスタンダー

ドとしては昔からイヌリンという物質を使ったイヌリンクリアランスが、いわゆる糸球体ろ過量、GFRと全く等しいものだという事になっています。しかし本物のGFRを患者さんで実際に測定するのが非常に難しいので、その近似値をいろいろなかたちでつくっています。イヌリンは外部の物質なので、注射をして、蓄尿して、そのクリアランスをしなければいけないということで非常に手間がかかります。その近似値として最もよく使われているのがクレアチンクリアランスというものです。

クレアチニンのご存じのとおり、筋

表 主なGFR推算式

- Cockcroft-Gault式

$$\text{Ccr}(\text{mL}/\text{分}) = (140 - [\text{Age}]) \times [\text{BW}] / (72 \times [\text{Cr}])$$
 (女性は $\times 0.85$)
- 日本人のGFR推算式

$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times [\text{Cr}]^{-1.094} \times [\text{Age}]^{-0.287}$$
 (女性は $\times 0.739$)
- 日本人のCysCを用いた推算式
 男性：
$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = (104 \times [\text{Cys-C}]^{-1.019} \times 0.996^{[\text{Age}]}) - 8$$

 女性：
$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = (104 \times [\text{Cys-C}]^{-1.019} \times 0.996^{[\text{Age}]} \times 0.929) - 8$$

[Cr]：血清クレアチニン濃度 (mg/dL)、[Age]：年齢 (歳)、[BW]：体重 (kg)、
 [Cys-C]：血清シスタチンC濃度 (mg/L)

- $C = U \times V / P$

(C：クリアランス、P：血漿中濃度、U：尿中濃度、V：尿流量)

肉のごみですので、これを測定することで、注射の手間を省くのですが、一般的にはやはり24時間の蓄尿が必要ということで、すべての外来患者さんにこれをやるわけにはいかないだろうということです。このクリアランスというのは、腎臓がろ過した分、それから体の中に余ったクレアチニンの比率から、腎臓が本当にどのぐらい、何%ぐらい働いているのかを知ることができます。尿として出た分を考えないで、体の中に残った分、これを測定しているのが血清クレアチニン値です。これは採血だけで15分ぐらいで出ますし、非常に簡便で安いことから、これまでは血清クレアチニンが腎機能の大まかな指標として使われてきました。

池脇 クレアチニンを使ってクレア

チニンクリアランスを推定する式がありますが、クレアチニンの測定法が、日本と欧米では違うというのはちょっとびっくりしました。具体的にどのように違うのでしょうか。

菅野 クレアチニンという物質を測定する技術として、19世紀ぐらいから使われてきました。ただ、これが腎機能の指標だとわかってきたのは1970年代、比較的最近のことです。19世紀に発見したドイツのJaffe先生の名前をつけたJaffe法というのが長い間伝統的に使われてきたのです。これは色素反応ですので、クレアチニンのほかにも、アスコルビン酸やピクリン酸といった有機酸も同じ色素に反応してしまい、クレアチニン以外のものも測って、クレアチニンの数値だとされてきました。

それがわかっているものの、ほかにいい方法がないことから、わが国でもずっと使われてきたのですが、1995年ごろ、私たちが研修医だったころに、日本では酵素法というものに入れ替わりました。クレアチニンの数値が0.2とか0.3とかずれますので、当時、現場はすごく混乱していたのですが、それから25年以上たちまして、今日本ではすべて酵素法が使われています。

池脇 そうすると、日本ではJaffe法か、酵素法かを選べるのではなくて、100%酵素法なのですね。

菅野 そうですね。Jaffe法で測りたいといっても、まず難しい。下手すると自分で測らなければいけないとか、そういうことになってしまうと思います。

池脇 しかも、よりクレアチニンをきちんと測れる、いかにも日本が開発した正確な方法ですが、クレアチニンクリアランスを求めると、実際高めにしてしまうのですか。

菅野 そうですね。それはクレアチニンそのものが理想的な腎機能の物差しではないということに由来していて、クレアチニンはほんのわずかですが、尿細管で再分泌されます。臨床的にはほとんど問題ないと言われてきたのですが、その分と、それからJaffe法のほうは、血液の中には有機酸が入っているのですが、尿中には入っていないのです。ですので、尿中ではJaffe法

で測ってもクレアチニンそのものをしっかり測ってくれることから、誤差が出てくるのです。その誤差がちょうど相殺して、クレアチニンクリアランスとしてはむしろJaffe法でやったほうが近いものが出るといわれています。

池脇 いわゆるクレアチニンクリアランスというのは、コッククロフトゴールドという方が考案しました。その分母に血清クレアチニンがあるので、Jaffe法のほうが高く出るのでね。ですから、結果的にコッククロフトゴールド法の値は低くなって、もともとのクレアチニンクリアランスとGFRを比べると、クレアチニンクリアランスが高めだから、結果的に誤差を相殺しているということですね。

菅野 より正確なGFRに偶然近くなってしまいます。コッククロフトゴールドという話が今出ましたが、これも腎臓病学者が長年苦勞してきたマイルストーンの一つです。このコッククロフトゴールド法を使うと、蓄尿しなくてもクレアチニンクリアランスの近似値が出るのです。身長、体重、そういった筋肉の量を補正するいろいろなファクターからこのコッククロフトゴールド法でクレアチニンクリアランスに近い数字が出ますが、先ほどのJaffe法で測ったもので行くと、これにさらに近いようなものが出てくるという、非常に不思議なことになっていました。

池脇 ここまででクレアチニンクリ

アランスに関しての経緯が、読者の皆さん方もわかってきたと思うのですが、日本腎臓学会が出したGFRの式の中には、たしか体重だとか、そういうものは入っていないですね。

菅野 入っていないです。というのは、コッククロフトゴールド法を使えば非常に近い数字は出のですが、実際に身長と体重をいろいろな外来の現場で測っている機会が少ないということです。そうすると、出せない式を普及させてもしかたがないので、腎臓学会としては、クレアチンを測ったときの年齢と性別、関数をすごく少なくしてGFRの近似値を出す式をつくりました。これはeGFR、推算GFRという名前になっていますが、比較的、いいかげんな数字ではあるので誤差が多い。それで現場の医師も混乱しているのだろうと思います。

池脇 簡単に出る数字だけれども、目の前の患者さんの体重などのファクターが入っていないので、一部、状況によっては本当のGFRからちょっとずれるということもあるんですね。

菅野 だいたい年齢がすごく大きなファクターになっています。歳をとればとるほどeGFRというのは低めに出ています。これはCKDという慢性腎臓病の考え方からきています。昔はクレアチンが悪くなってから、偉い先生がみるのが腎臓の管理だったのですが、それではあまりうまくいなくて透析

患者さんが増えてきたということもあり、全世界的に腎臓病は初期からアプローチするもの、初期の人を見逃してはいけない、という考え方がCKDのもとのです。

そうすると、血清クレアチニンというのは、それだけだと初期の腎機能を非常に見逃しやすいのです。非常に緩い物差しというか、甘い物差しなのです。それを補うためにeGFRをつくったのですが、これは逆に厳しすぎる物差し、敏感すぎる物差しとなった。間がなかなかうまく取れないので、実際は専門医が、例えばeGFRが低く出ても、蓄尿してクリアランスを測ったり、ほかの方法で正確な腎機能を評価するというかたちで、かかりつけ医と専門医がコミュニケーションを取りながら見ていく。それが正しいCKDの管理の仕方だという考え方にもつながっているのです。

池脇 eGFRは簡単に出るけれども、注意して解釈が必要だということがわかりました。私はシスタチンCを測ることがあって、これはクレアチンの短所を補うところもあるということですが、どのように使われているのでしょうか。

菅野 シスタチンCは2000年ごろから腎機能の指標として使われ始めました。これは今おっしゃった短所を補うような、初期の腎機能低下も敏感に検出できるようなものですが、現在あま

り普及していません。一つは保険診療の査定が厳しくなっていて、地域によっては3カ月に1回、もしくはそれ以下しか測れないのです。もう一つは、最近はよくなってきたのですが、標準物質がまだ確定していなかったため、測定会社のキットによってある程度数字がぶれてしまう。それで腎機能低下

と解釈されることもあったようなので、今標準化が進んでいて、前よりはいい状況になっています。このシスタチンCを測定し、そこからeGFRを出すという式も腎臓学会が出しているため、そのほうが初期の機能低下を検出するにはよいと私どもは考えています。

池脇 ありがとうございます。