

# 血清シスタチン C による前向き腎機能評価 —各種腎機能パラメータとの比較—

丹波嘉一郎 草野英二 安藤康宏 浅野 泰

Prospective evaluation of renal function by serum cystatin-C :  
comparison with three other parameters of glomerular filtration rate

Kaichiro TAMBA, Eiji KUSANO, Yasuhiro ANDO, and Yasushi ASANO

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,  
Jichi Medical School, Tochigi, Japan

Cystatin-C is a low-molecular-weight basic protein produced at a stable rate by all nucleated cells. It is freely filtered through the renal glomeruli and primarily catabolized in the proximal tubule cells. Since the serum cystatin-C concentration is not affected by muscle mass nor inflammation, it has been postulated to be an improved marker of glomerular filtration rate (GFR) compared with the serum creatinine level. To evaluate the clinical usefulness in terms of estimation of the glomerular filtration rate (GFR), we compared the serum cystatin-C concentration with other markers of GFR, such as serum levels of creatinine (SCr),  $\alpha_1$ -microglobulin ( $\alpha_1$ MG), and  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ MG). Their variations were analyzed based on 2-hour creatinine clearance (2hCCr) as a standard marker of GFR. The logarithmic value of serum cystatin-C level showed a stronger negative correlation ( $-0.959$ ) with the logarithmic value of 2hCCr than that of other markers ( $-0.924$ ,  $-0.942$ ,  $-0.888$ ; SCr,  $\alpha_1$ MG,  $\beta_2$ MG, respectively). Although  $\beta_2$ MG showed the next strongest correlation with 2hCCr, it had a significantly lower sensitivity when detecting mild reduction of GFR. In addition, serum cystatin-C showed the greatest area under the curve of receiver-operating characteristic (ROC) of all GFR markers at both higher (90 ml/min.) and lower (70 ml/min.) cut-off value of 2hCCr. These data suggest that serum cystatin-C is useful for estimating GFR, even if the reduction of GFR is very mild.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 646-650.

**Key words** : renal function, cystatin-C, low molecular weight protein

## はじめに

低分子蛋白質は糸球体で濾過されるため、従来から、糸球体濾過流量(以下、GFR)の指標として考えられていた<sup>1,2)</sup>。しかしながら、血清  $\alpha_1$ ミクログロブリン( $\alpha_1$ MG)、血清  $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ MG)は、腎機能以外の条件で左右される恐れがあり、血清クレアチニン値(SCr)を凌ぐ指標とは言えなかった。近年、GFRの指標としてその低分子蛋白質の一つである血清シスタチンC(cystatin-C : Cys-C)が注目されている。Cys-Cは、糖鎖

のつかない分子量13 kDの塩基性蛋白質で、cystatin protease inhibitorのcystatin superfamilyの一員である。その遺伝子はhousekeeping geneとしてあらゆる有核細胞に存在し、Cys-Cの産生速度は炎症などにも影響されず一定で、細胞外に分泌されている<sup>3)</sup>。Cys-Cの代謝は、他の低分子蛋白質と同じく、糸球体で濾過された後ほとんどが近位尿細管で再吸収、分解される。したがって、Cys-Cは $\alpha_1$ MGや $\beta_2$ MGと同様、腎機能評価に有用であると考えられている<sup>4)</sup>。

われわれは、従来より血中、尿中の $\alpha_1$ MG、Cys-Cと腎

機能との関連を検討し報告してきたが<sup>1,5)</sup>、今回、それらのパラメータを prospective に同時に測定し比較することによって、Cys-C の腎機能検査における有用性を検討した。

### 対象と方法

対象は、当科外来通院中の、尿毒症期に至っていない腎疾患患者から無作為に抽出した 45 名(男性 32 名、女性 13 名、平均年齢は 53.3±16.5 歳、平均±標準偏差)である。疾患の内訳は、慢性糸球体腎炎 31 例、糖尿病性腎症 4 例、その他 10 例であった。GFR については、外来患者のため 2 時間法の CCr を用いた。対象患者の CCr は、Fig. 1 に示す通り比較的均等に分布している。なお、 $\alpha_1$ MG に影響する肝障害と 2 時間法クレアチンクリアランス(CCr)に影響のある排尿障害を呈する症例は除外した。また、血中 Cys-C に影響を与える可能性のある気管支喘息の患者は含まれていない。クレアチニンの測定方法は酵素法を、血清 Cys-C、 $\beta_2$ MG、 $\alpha_1$ MG は、日本 DPC コーポレーションのラテックス凝集比濁法によって測定した。

各パラメータの参考基準範囲は、酵素法のクレアチニン

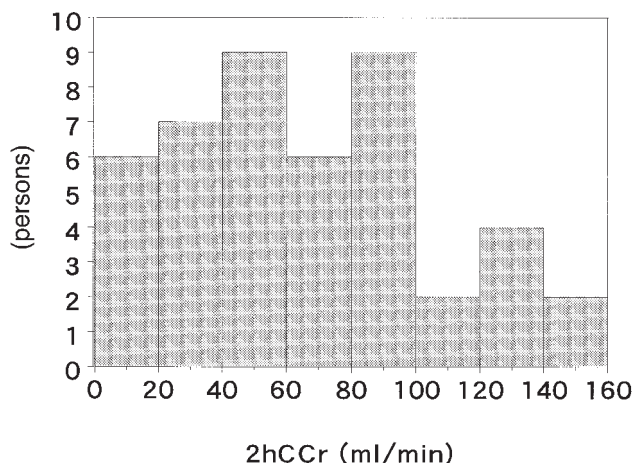


Fig. 1. Distribution of 2hCCr

については当院のものを用い、ほかには日本 DPC コーポレーションの基準値を用いた。男女差のあるものについては男子の正常上限を上回ったものを異常値とした。ROC 曲線の作成には ROCKIT(Chicago 大学)を使用した<sup>6)</sup>。各パラメータの異常値を示した割合の検定については、 $\chi^2$  検定を用い危険率 0.05 以下を統計的有意差とした。

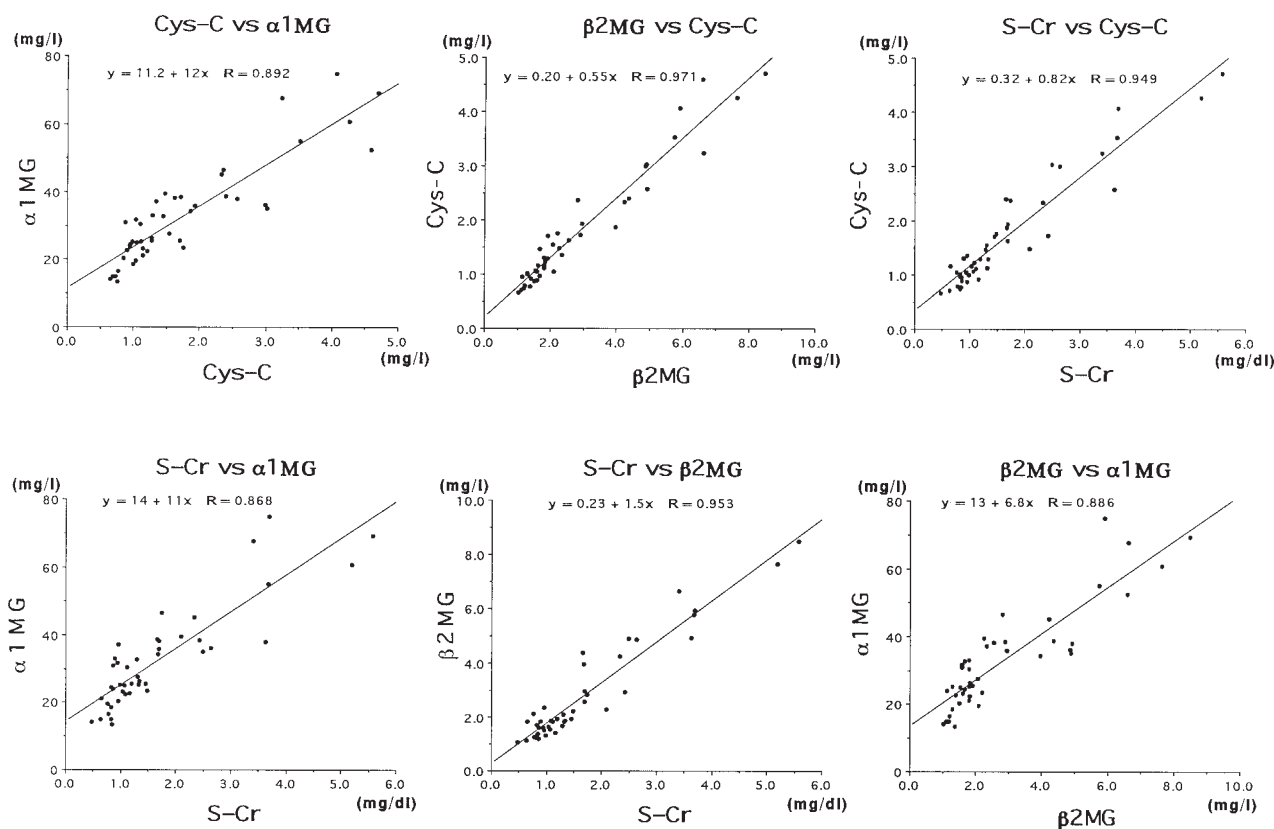


Fig. 2. Correlations among four parameters for GFR

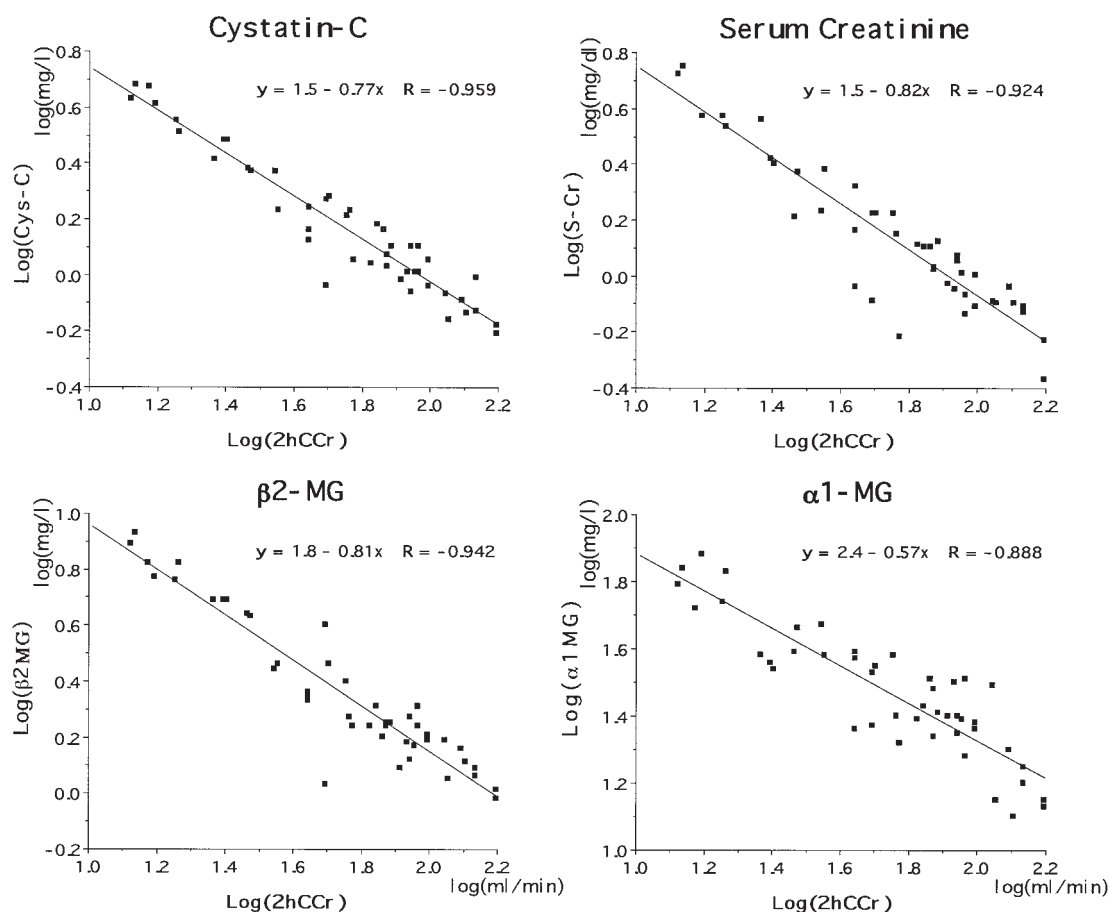


Fig. 3. Correlation between logarithmic value of 2hCCr and parameters for GFR

Table 1. Gender and disease related differences of regression coefficient

	Cystatin-C			$\alpha_1$ MG			$\beta_2$ MG			SCr		
	A	B	r	A	B	r	A	B	r	A	B	r
All	-0.767	1.48	-0.959	-0.556	2.42	-0.888	-0.817	1.75	-0.942	-0.84	1.59	-0.929
Male	-0.756	1.47	-0.954	-0.572	2.43	-0.917	-0.821	1.76	-0.944	-0.84	1.60	-0.935
Female	-0.791	1.52	-0.969	-0.563	2.47	-0.842	-0.794	1.73	-0.933	-0.768	1.40	-0.921
CGN	-0.745	1.44	-0.946	-0.578	2.47	-0.913	-0.777	1.68	-0.931	-0.818	1.56	-0.936
DMN	-0.794	1.53	-0.991	-0.81	2.85	-0.99	-0.914	2.01	-0.98	-0.893	1.67	-0.977
etc	-0.824	1.58	-0.966	-0.481	2.23	-0.909	-0.888	1.88	-0.964	-0.941	1.70	-0.861
average	-0.782	1.508	-0.965	-0.601	2.490	-0.914	-0.839	1.812	-0.950	-0.852	1.586	-0.926
SD	0.032	0.054	0.017	0.123	0.224	0.052	0.060	0.133	0.021	0.067	0.118	0.042

A, B : regression coefficient for  $y=Ax+B$ , r : correlation coefficient, CGN : chronic glomerulonephritis, DMN : diabetic nephropathy, etc : other renal disorders

## 結 果

Fig. 2 に SCr, Cys-C,  $\beta_2$ MG,  $\alpha_1$ MG の相関を示す。各パラメータは強い正相関があったが、Cys-C がどのパラメータとも最も強い相関を示した。一方、 $\alpha_1$ MG はいずれのパラメータとも比較的弱い相関であった。

Fig. 3 に常用対数値での CCr と各パラメータの相関を示す。Cys-C  $-0.959$ ,  $\beta_2$ MG  $-0.942$ , SCr  $-0.924$ ,  $\alpha_1$ MG  $-0.888$  で Cys-C が最も強い負の相関を示した。

Table 1 に男女別、疾患別での各パラメータの CCr との相関を常用対数値で示す。Cys-C がばらつきが小さい指標であり、最も強い負の相関を示した。また、これらの回

**Table 2. Sensitivities of parameters for GFR classified by renal function**

	2 hr CCr		
	>90 ml/min	70~90 ml/min	<70 ml/min
$\beta_2$ MG	0/10	0/11*	19/24
$\alpha_1$ MG	1/10	4/11	18/24
Cys-C	1/10	6/11	23/24
S-Cr	0/10	5/11	20/24

\*p<0.04

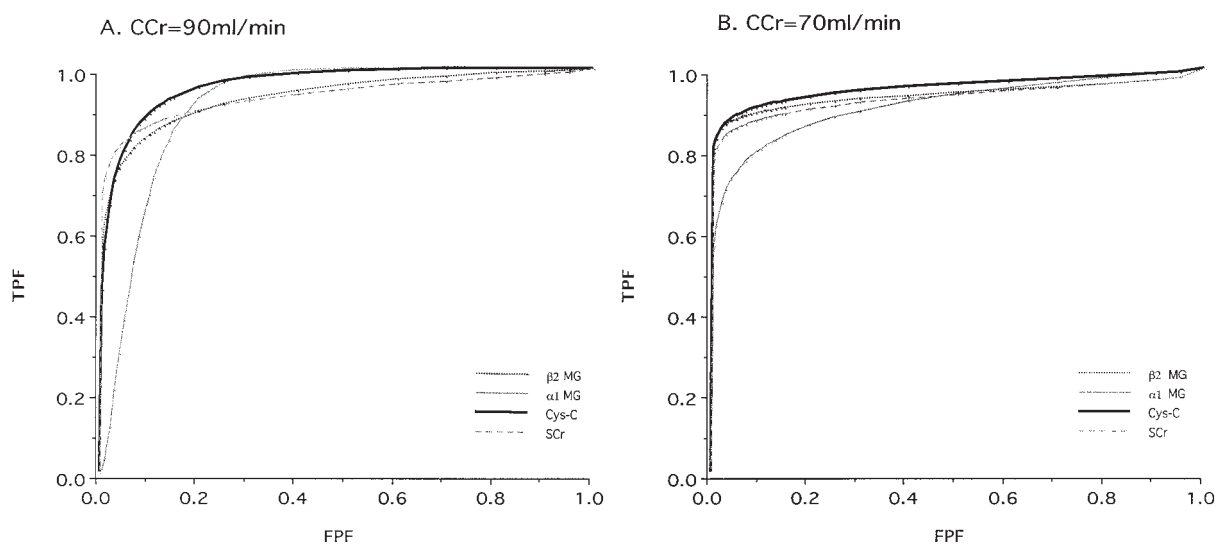
帰直線をもとに各パラメータ基準上限値に相当する CCr を求めると, Cys-C 83 ml/min, SCr 74 ml/min,  $\alpha_1$ MG 60 ml/min,  $\beta_2$ MG 49 ml/min と, Cys-C が最も高い GFR で異常値を呈する可能性が示唆された。

Table 2 に CCr で分類した各パラメータの異常値を示した割合を示す。CCr の cut-off 値を 70 ml/分および 90

ml/分とした場合, 70 ml/分以上 90 ml/分未満では,  $\beta_2$ MG で異常値を呈した症例はなく, 他の指標より有意に正常値を呈していた。これを ROC 解析曲線で表すと Fig. 4 のようになり, CCr 70 ml/分以上を正常とすると, AUC は Cys-C 0.949,  $\beta_2$ MG 0.939, SCr 0.915,  $\alpha_1$ MG 0.897, 90 ml/分を cut-off 値とすると Cys-C 0.961,  $\beta_2$ MG 0.930, SCr 0.929,  $\alpha_1$ MG 0.929 で, いずれの cut-off 値でも Cys-C の AUC が最も大きかった。

### 考案

腎機能の評価は GFR で代表されるが, SCr からイヌリンクリアランスに至るまで, 種々の評価法にはそれぞれ一長一短がある。すなわち, GFR を反映する血清中の物質の濃度測定は簡便である反面, 腎機能以外の条件で左右される恐れがある。逆に, クリアランスの測定は, より正確



**Fig. 4. ROC curve of each parameter for GFR at cut-off value of 90ml/min(A), 70ml/min(B)**

FPF : false-positive fraction, TPF : true-positive fraction

**Table 3. Characteristics of low molecular weight proteins for parameters of GFR**

	$\alpha_1$ MG	$\beta_2$ MG	Cys-C
M. W	33,000	11,800	13,000
Glycosylation	yes	none	none
producer	mainly hepatocyte	nucleated cell	nucleated cell
Extrarenal factor	increase : increased IgA	increase : malignancy : autoimmune disease : infection	increase : asthma
	decrease : severe liver dysfunction : decrease of IgA		
	combined with IgA		

ではあろうが煩雑である。近年、GFRの指標としてCys-Cが注目されている<sup>7)</sup>。

Cys-Cは、従来の低分子蛋白に比べ、腎機能以外の要因で変動することが少ないとされている(Table 3)。気管支喘息患者でCys-Cが高値を呈するとの報告が唯一の例外と言ってよい<sup>8)</sup>。したがって、Cys-Cはばらつきが他の指標より少なく、CCrとの対数値での相関が $\alpha_1$ MG、 $\beta_2$ MG以上に高かった。 $\beta_2$ MGはCys-Cと遜色ないともいえるが、軽度腎機能低下が疑われる症例では異常値を呈さず、感度で劣っていると考えられた。

今回の検討は、いずれのパラメータも非常に高い相関を示した。一つには排尿障害のない患者で2時間法を用いてCCrを測定したことがあげられる。また、長期保存血清ではなく、他のパラメータも血清を凍結保存後数週間以内で測定したこともバラツキの少なかった一因であると考えられた。したがって、統計学的有意差は、軽度腎機能低下が疑われるCCrでの異常値の頻度以外には現れなかったが、性別、疾患別においてもCCr対数値との相関係数は最も高く、ROC解析のAUCも最も大きく、Cys-Cの有用性が十分に示唆された。

## 結 論

1) Cys-Cは2時間法によるCCrと対数値で極めて強い負の相関を示した。

2) Cys-Cは、SCr、 $\beta_2$ MG、 $\alpha_1$ MGに比べ、早期に腎機能の異常を検出できる可能性が示唆された。

なお、本論文の要旨は第43回日本腎臓学会総会(平成12年、名古屋)において発表した。

## 文 献

1. Kusano E, Suzuki M, Asano Y, Itoh Y, Takagi K, Kawai T. Human  $\alpha_1$ -microglobulin and its relationship to renal function. *Nephron* 1985; 41: 320-4.
2. Trollfors B, Norrby R. Estimation of glomerular filtration rate by serum creatinine and serum beta 2-microglobulin. *Nephron* 1981; 28: 196-9.
3. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 287-94.
4. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, Factor D and  $\beta_2$ -microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985; 218: 499-503.
5. Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei K, Itoh Y, Kawai T, Asano Y. Cystatin C measurement and its practical use in the patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997; 48: 104-8.
6. Metz CE, Herman BA, Roe CA. Statistical comparison of two ROC-curve estimates obtained from partially-paired datasets. *Med Decis Making* 1998; 18: 110-21.
7. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 79-83.
8. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clinica Chimica Acta* 2000; 300: 83-95.