

急性・慢性腎臓病での GFR とアルブミン尿の使用 (総説) NEJM, June 2, 2022

つげたり: 多様性の科学

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2022.7

Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease

Review Article

著者

• Andrew S. Levey, M.D.

The Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Boston

• Morgan E. Grams, M.D., Ph.D., M.H.S.,

The Division of Precision Medicine, Department of Medicine, New York University

• Lesley A. Inker, M.D.

The Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Boston

NEJM の June 2, 2022 に「急性・慢性腎臓病での GFR とアルブミン尿の使用」という総説がありました。妙に基本的な内容のようで怪訝に思っていました。

ポイントを一言で言うと「腎の機能異常は eGFR_{cre} < 60、可能なら eGFR_{cys} で!

腎の構造異常は尿アルブミン (正常尿 alb/Cr(mg/gCr) < 30) で判断! 両者を調べよ!」です。

NEJM 総説「急性・慢性腎臓病での GFR とアルブミン尿の使用」最重要点は次の 6 つです。

- ① 腎機能異常は GFR, 構造異常はアルブミン尿, 沈査で判る。GFR とアルブミン尿調べよ!
- ② 急性腎傷害 (AKI): 7 日以内 GFR ↓ (乏尿, 血清 Cr ↑), AKD < 3 ヶ月 CKD ≥ 3 ヶ月。
- ③ 尿中アルブミンと尿クレアチニンの比, 尿 alb/Cr(mg/gCr) < 30 が正常, > 300 が顕性アルブミン尿。
- ④ eGFR_{cr} は年齢, 性, 筋肉影響, GFR < 30 で上昇。eGFR_{cys} はより正確, GFR < 70 で上昇。
- ⑤ 腎臓病最大リスクは加齢, 糖尿, 高血圧, 肥満。CKD で冠疾, 脳卒中, 心不全, PAD 増加。
- ⑥ 多発嚢胞腎でサムスカ, CKD で finerenone, SGLT2 の RCT に GFR, アルブミン使用。

この総説の著者 3 人の内、Morgan E Grams の肩書がニューヨーク大学の「The Division of Precision Medicine」とあるのには度肝を抜かれました。既に精密医療科なんてのが存在するのですね。

またこの総説の編集者 (editor) は毎度お馴染みの Julie Alice Rich Ingelfinger で、彼女は NEJM の編集者、ハーバードの小児腎臓科医でピアニストでもあります。

ハーバードは多彩な人々をシャッフルすることを極めて重視しておりオリンピック選手ならまず間違いなく合格しますし、また世界各国要人が入学することは米国の国益にもなります。習近平の娘、習明沢もハーバードの卒業生です。

最近、小生「多様性の科学 マシュー・サイド、2021 Kindle 版 1980 円」という本を非常に興味深く読みました。

2001 年 9 月 11 日の世界貿易センタービル事件を防げなかったのは CIA 史上最大の失態でした。CIA は超優秀な人材を採用してきました。SAT (大学進学適性試験) と心理分析の両方で 2 万人に 1 人という合格率で最高の人材が集まった組織のはずでした。

ところが採用された人材はそのほとんどが同じ特徴でした。白人、男性、アングロサクソン、プロテスタントで同類性選好と言います。困難な問題の解決には正しい考え方だけでなく違う考え方をする人々と協力しあうことが欠かせないと言うのです。画一的な組織では盲点を見抜けません。

2 匹の若い魚が泳いでいると、向こうから年上の魚がやってきてこう言いました。「やあ、今日の水はどうだい？」2 匹の若い魚はそのまま年上の魚とすれ違いしばらくして言いました。「水って何？」・・・こういうことが起こると言うのです。

1996 年にアルカイダのオサマ・ビンラディンはアフガン東部の洞窟の焚火の前で、米国に対するジハード(聖戦)を宣言しました。しかし CIA 分析官にとって洞窟に住んでいるようなビンラディンについて国の資金や人員を投入しようとはとても思えませんでした。アルカイダ対策の優先順位は極めて低かったのです。

ビンラディンは自分自身をイスラムの預言者のイメージに重ねていました。預言者ムハンマドはメッカで神の啓示を受けイスラム教を説きましたが、迫害をうけて洞窟に逃れたのです。イスラム教徒にとってビンラディンは預言者の聖なる姿を彷彿とさせるものでアラブ世界の人々には極めてインパクトの強い映像だったのです。

CIA は多様性が皆無だったために、イスラム教徒なら一目でわかる、このメッセージの持つ象徴性に気付かなかったのです。

同じ特徴の者ばかりを集めた多様性に欠けるチームでは、集合知を得られず高いパフォーマンスを得られないと言うのです。

1. 腎機能異常は GFR, 構造異常はアルブミン尿, 沈査で判る。GFR とアルブミン尿調べよ！

小生、鎮痛剤を出すに、BUN、Creatinine、eGFR を見て NSAIDs(celecoxib)にするかアセトアミノフェン(カロナール)にするか決めていますが、恥ずかしながらアルブミン尿なんて未だかつて気にしたことも計測したこともありませんでした。

腎の機能的異常(functional abnormalities)は GFR 減少で判り、構造的異常(structural abnormalities)はアルブミン尿、尿沈渣異常などで判ると言うのです。

そして GFR とアルブミン尿は AKD、CKD のステージングとリスク予測に強力なツールであるにも関わらず一般化していません。この二つの利用により臨床、研究、公衆衛生が更に進化

するだろうと言うのです。米国でも医師はアルブミン尿なんて気にしていないようで、今回の総説はこれに警鐘を鳴らすものでした。

これからは小生も尿 alb/Cr 比を測ってみよつと。

今週 SRL で尿アルブミンを提出したら自動的に尿 Cr(クレアチニン)も計測してくれるよう
でレポートは尿 alb/Cr 比でしっかり返ってきました。

糖尿病性腎症の尿 alb/Cr 比で覚えるべき数値は 30 と 300 です。

- 正常アルブミン尿 30 mg/gCr 以下
- 微量アルブミン尿 30-299mg/gCr
- 顕性アルブミン尿 300 mg/gCr 以上

腎機能の初期評価は血清 creatinine で eGFR を推定し、アルブミン尿は尿 albumin/Cr 比で推定
します。腎の機能的異常 (functional abnormalities) は GFR 減少で判り、構造的異常
(structural abnormalities) はアルブミン尿、尿沈渣異常などで判ると言うのです
eGFR と尿 alb/Cr 比の二つは安価で広く用いられ殆どの腎疾患を早期発見できます。

GFR は多くのネフロンの平均値ですが腎機能の最良の指標です。

GFR の減少は1ネフロン当たりの GFR 増加により代償できますが、そうすると他のネフロンの
負荷を増やし結局腎障害を加速します。

腎障害ガイドラインの分類に GFR とアルブミン尿が使われるようになってはや 20 年になるのだ
そうです。GFR とアルブミン尿は AKD、CKD のステージングとリスク予測に強力なツールである
にも関わらず一般化していません。この二つの利用により臨床、研究、公衆衛生が更に進化する
だろうと言うのです。

2. 急性腎傷害 (AKI): 7 日以内 GFR ↓ (乏尿, 血清 Cr ↑), AKD < 3M, CKD ≥ 3M

なお腎障害はその持続期間で急性腎臓病 (AKD、Acute Kidney Disease) と慢性腎臓病 (CKD)
を分けます。AKD、CKD ともにその数値は GFR < 60ml/分/1.73m² 体表面積、またはアルブミン尿
増加: albumin-to creatinine ratio > 30 mg/g (ただし albumin は mg、creatinine は g で計算) の時です。

AKD は 3 ヶ月未満、CKD は 3 ヶ月以上続くものです。

一方急性腎傷害 (AKI、Acute Kidney Injury) はまた AKD とは別で、その唯一のクライテリア
は 7 日以内の GFR の減少 であり乏尿と血清 creatinine がベースラインより上昇します (7 日以内に
Scr が 50% 以上増加か 2 日以内に 0.3 mg/dl 増加、または乏尿が 6 時間以上継続)。

3. 尿中アルブミンと尿クレアチニンとの比, 尿 alb/Cr(mg/gCr) < 30 が正常, > 300 が顕性アルブミン尿。

アルブミン尿は糸球体の macromolecule に対する選択透過性 (permselective) 機能の障害で腎障害初期に見られます。

現在のガイドラインではアルブミン尿の評価は albumin-to-creatinine ratio で行ないませんが国によっては検査費用が償還 (reimbursement) されません。

尿中アルブミンの国内の判断料を調べたところ 340 円、3 ヶ月に 1 回算定 (2022 年 7 月現在) となっていました。SRL で尿中アルブミンを提出するとクレアチニン換算値を出してくれます (正常値 10.0mg/g・CRE)。

健全な腎では高分子蛋白は糸球体で濾過されず、低分子蛋白は糸球体で濾過されますが近位尿細管ではほぼ再吸収されるのだそうです。

糸球体が障害されるとタンパク質の中でもまずアルブミン (質量 66kDa) が尿に出てきます。

なお Da (ダルトン) とは質量を表す単位で ^{12}C 原子の質量の 1/12 を 1 と定義します。

このアルブミン尿の検出で早期腎障害が発見できます。

なお尿 alb/Cr 比とは、1 日尿アルブミン排泄量は 30 mg ですが、外来患者で 1 日蓄尿検査は困難です。そこで単位時間当たり排泄量が安定している尿クレアチニン濃度を用いることで 1 日量に比例した尿蛋白量を推定できます。随時尿のアルブミン濃度とクレアチニン濃度を測定して比を計算し成人の 1 日クレアチニン排泄量を 1g とすることで推定一日量を計算します。

尿 alb/Cr(mg/gCr) < 30 が正常です。

次のように糖尿病性腎症は分類します。覚えるべき数値は 30 と 300 です。

- ・正常アルブミン尿 30 mg/gCr 以下
- ・微量アルブミン尿 30-299mg/gCr
- ・顕性アルブミン尿 300 mg/gCr 異常

4. eGFRcr は年齢、性、筋肉影響、GFR < 30 で上昇。eGFRcys はより正確、GFR < 70 で上昇。

一方、クレアチニンは尿以外、体外に排出されません。尿からのみ排出されます。

eGFR (estimated glomerular filtration ratio、推定糸球体濾過率) は糸球体が 1 分間に濾過している血液量で年齢、性、クレアチニン値から計算します。正常な腎は 1 分間に 90ml 以上の血液を濾過します。

しかし creatinine は筋量、食事に影響され、また薬 (trimethoprim: バクタなど) により尿細管分泌に影響されます。

真の GFR (糸球体濾過率) はヒトでは測定できず、血漿 (血清) 低分子の filtration marker で評価します。即ちクレアチニンを使用した eGFR cr を最初のテストとして、確認に eGFR cys や eGFR cr-cys を用いるのだそうです。

最近の推奨は cystatin C です。血清 cystatin C は血清蛋白の一つです。低分子で腎糸球体でろ過され近位尿細管で再吸収されます。酵素による細胞質や組織障害を抑え最近、ウイルス増殖を抑制する protease inhibitor だそうです。

Cystatin C は年齢、人種、性、出身地、筋肉量に影響されずより正確な eGFR となります。

ただし肥満、喫煙、炎症、甲状腺、ステロイドに影響されます。

クレアチンは GFR30mL/分から上昇するのに対し cystatin C は GFR70ml/分程度で上昇し CKD 早期診断に有用だそうです。

SRL で調べたところ、eGFR cys はちゃんとありました。シスタチン C は腎機能低下が疑われた場合 3ヶ月に 1 回算定でき判断料 144 点です(2022 年 7 月現在)。

シスタチン C を依頼すると eGFR cys 値を報告してくれますが年齢、性記載が必要です。

GFR の確認に eGFRcys か eGFRcr-cys(クレアチンとシスタチン両者を使った eGFR)が確認検査に推奨されますが欧米以外ではあまり使用されていないようです。

GFR と albuminuria 評価で臨床、研究、公衆衛生に進歩をもたらしましたが更なる使用が望まれるとのことです。

5. 腎臓病最大リスクは加齢,糖尿,高血圧,肥満。CKD で冠疾,脳卒中,心不全,PAD 増加。

AKD、CKD の最も多いリスク因子は加齢、肥満、糖尿病、高血圧の 4 つです。

最終的に腎置換(透析、腎移植)に至ります。

老化と肥満(obbesity epidemic)は AKD、CKD の大きなリスク因子であり、

米国で CKD の罹患率は 11.5%ですが 70 歳以上では 40%にも達しますが、

腎置換療法(透析、腎移植)を行うのは 0.2%です。

世界的には CKD 罹患率は 9.1%です。

CKD の最も重要な合併症が CVD(冠疾患、脳卒中、心不全、末梢性動脈疾患)です。

CKD と CVD は双方向の関連性があります。

eGFRcys は eGFRcr よりもより強く CVD と関連し cystatin C の使用が望まれるとのことです。

6. 多発嚢胞腎でサムスカ, CKD で finerenone, SGLT2 の RCT に GFR, アルブミン使用。

CKD の進行を止める治療はほとんどありません。

GFR の下降は 1 年当たり 2-3ml/分/1.73m² 体表面積に過ぎないため、腎不全のエンドポイントに達するのに長期間かかり RCT が少ないのだそうです。

GFR とアルブミン尿は予測バイオマーカーとして使われ GFR 低下はあらゆる原因の CKD のエンドポイントになります。

所轄官庁(regulatory body)では、既に確立された血清クレアチニンの倍増(eGFRcrの57%低下に相当)の他、GFRの30-40%低下、2-3年間のGFR低下傾向などを、介入開始後、大抵6カ月間での代理マーカーとして使用しています。

しかしアルブミン尿増加はアルブミンが出る腎疾患でしか使えないし、既にアルブミン尿がある患者では変化に長時間かかります。

多発嚢胞腎に対するtolvaptan(サムスカ: vasopressin V2受容体拮抗しバソプレシンによる水の再吸収阻害)や、finerenone(非ステロイド性鉱質コルチコイド受容体拮抗薬で2型DM関連CKDに使用)、CKDに対するSGLT2の承認にはGFR、アルブミン尿が代理マーカーとして使われました。

それではNEJM総説「急性・慢性腎臓病でのGFRとアルブミン尿の使用」最重要点6の怒涛の反復です。

- ① 腎機能異常はGFR, 構造異常はアルブミン尿, 沈査で判る。GFRとアルブミン尿調べよ!
- ② 急性腎傷害(AKI): 7日以内GFR↓(乏尿,血清Cr↑),AKD<3ヶ月 CKD≥3ヶ月。
- ③ 尿中アルブミンと尿クレアチニンの比, 尿alb/Cr(mg/gCr)<30が正常,>300が顕性アルブミン尿。
- ④ eGFRcrは年齢,性,筋肉影響,GFR<30で上昇。eGFRcysはより正確,GFR<70で上昇。
- ⑤ 腎臓病最大リスクは加齢,糖尿,高血圧,肥満。CKDで冠疾,脳卒中,心不全,PAD増加。
- ⑥ 多発嚢胞腎でサムスカ,CKDでfinerenone,SGLT2のRCTにGFR,アルブミン使用。