

TOPICS：慢性腎臓病と血液マーカー①

■はじめに

慢性腎臓病(Chronic kidney disease, CKD)は特に高齢の犬猫に多く、腫瘍、心臓病とともに死因の上位を占める疾患です¹。早期診断と適切な治療介入により進行を遅らせられるとされていますが、初期には明らかな症状が見られず、進行した後に発見されることが臨床的な問題となっています。今回は、国際腎臓学会(The International Renal Interest Society, IRIS)²のガイドラインや昨今の知見に基づき、CKDの早期診断やモニタリングに有用な血液マーカーである対称性ジメチルアルギニン(Symmetric dimethylarginine, SDMA)について解説します。

※IRIS CKDガイドライン

このガイドラインに基づいて分類・管理された症例の情報により、CKDの診療技術の更なる向上が期待されています。



一般財団法人 松岡科学研究所
志賀 壮一郎 DVM, Ph.D

CKDの概要

腎臓は、血液のろ過による体内の老廃物の除去、水分や電解質等の再吸収・分泌によって尿を生成し、体液の質と量を管理しています。再生能に乏しい組織である一方で、腎臓には大きな予備能があり、構造または機能の少なくとも2/3が消失するまで明らかな臨床症状が見られません。無症状～軽度の腎臓病の存在に注視し、**早期検出と適切な治療・食事管理により進行を遅らせ、QOLを改善させる**ことを目的として、2002年に「慢性腎臓病(CKD)」という考えが提唱されました³。

犬におけるCKDの有病率は約0.5～3.74%、15歳以上の犬では10%とされています。また、猫における有病率は犬よりも高く、10歳以上では約30～40%、さらに15歳以上では約80%と報告されています^{4,5}。CKDの発症には、感染、虚血、腎毒性物質、腫瘍、加齢性変化などの関与が示唆されています。

CKDは「一方/両方の腎臓に①構造的または②機能的な異常が長期間(3ヵ月以上)存在する病態」と定義され、具体的には以下のような状態を示します。

①構造的な異常

・腎生検により腎臓の組織学的異常が明らかな状態

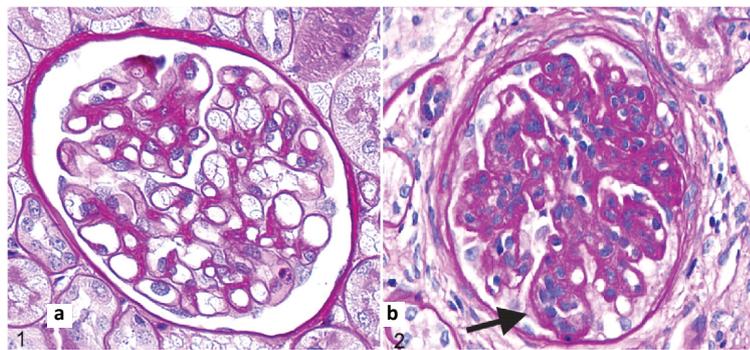
犬の病理組織学的検査では、糸球体病変(種々の糸球体腎炎：図1)、次いで尿細管間質性疾患(慢性間質性腎炎)や腎結石が多く報告されています。猫では糸球体疾患は比較的少なく、主な病変は慢性尿細管間質性腎炎・線維化とされています(図2)。しかし、腎生検は技術や麻酔等のリスクから一般に行われておりません。

・画像検査で腎臓に腫瘍、嚢胞、結石、形成不全等を疑う所見がある状態

犬ではシーズーの他、様々な犬種で腎異形成が報告されています。猫では、ペルシャ種で家族性多発性嚢胞腎が知られており、他の純血種でも発生が見られます。また、リンパ腫の猫の7～30%が腎リンパ腫と報告されています⁶。

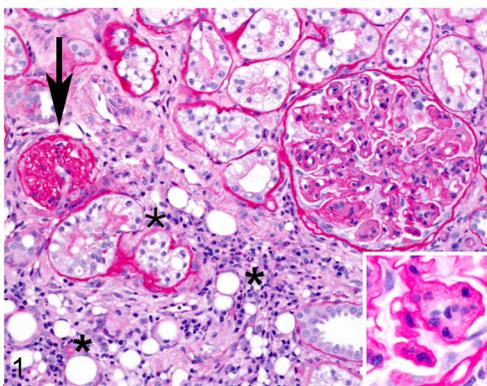
したがって、**定期的な健康診断やCKDが疑われる症例において構造異常を検出するために、画像検査の実施が重要と**考えられます。

図1.犬CKD症例の腎組織像の一例



a.正常糸球体(雑種犬、9.5歳)。
b.慢性糸球体腎炎(臨床症状のないジャーマン・シェパード、10歳)：
糸球体基底膜の肥厚、メサンギウム細胞の過形成(矢印)、ボーマン嚢基底膜の裂開が見られる。PAS染色。
文献6より引用

図2.猫CKD症例の腎組織像の一例

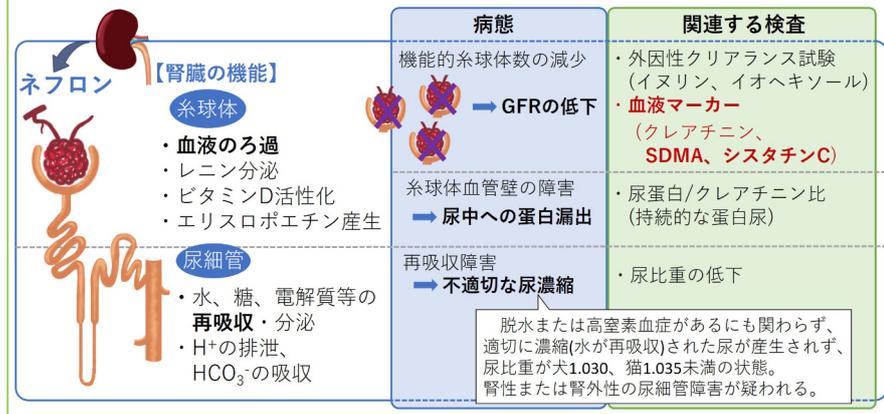


猫、品種不明、12歳
PAS染色
間質に線維化、炎症細胞の浸潤、脂質沈着、糸球体の萎縮が見られる(矢印)。肥大した糸球体では、膜性増殖性糸球体腎炎を示唆する毛細血管壁の肥厚が見られる(右下図)。
文献7より引用

②機能的な異常

腎臓は多くの機能を担いますが、糸球体濾過量 (Glomerular filtration rate, GFR) は他の腎機能である尿細管の再吸収、エリスロポエチンの産生、ビタミンDの活性化などとも相関することから、総合的な腎機能の指標と考えられています⁹。GFRは体外からイヌリンやイオヘキソール等を投与する方法で推定されますが、その手技が煩雑であるため、より簡易かつ間接的に腎機能を評価する方法として、**内因性の血液マーカー**が挙げられます(図3)。国際腎臓学会(IRIS)からは、CKDと確定された犬猫の病期(Stage)分類、そして各病期へ推奨される管理に関するガイドラインが示されています²。病期は、主に次の血液マーカーによって分類されます。

図3.CKDの病態と臨床検査



クレアチニン

クレアチニンは、主に筋肉中のクレアチンの異化により、一定の速度で恒常的に産生され、腎糸球体でろ過され、再吸収されず、尿中へ排泄されます。GFRと逆相関があることから、一般にスクリーニング検査の腎機能の項目に含まれます。しかし、摂食、水和状態、筋肉量等の腎外要因に影響を受け^{*}、軽度の腎機能低下では大きく変動しないことが示されており¹⁰、CKDの症例では**血中クレアチニン濃度の上昇**が見られた時点で、既にネフロン^{*}の喪失が進行している可能性があり

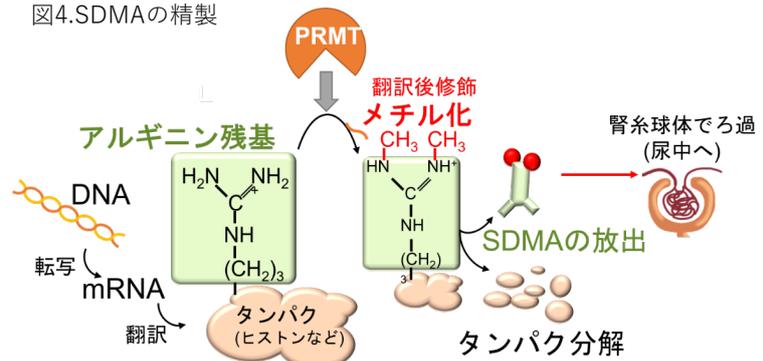
ます。また、基準範囲も犬種間で差があることが示唆されています。したがって、クレアチニンが基準範囲内でも、特に中高齢の動物ではCKDの存在を否定できず、尿比重等の他の検査と併せて評価する必要があります。特に肉類の摂取はクレアチニンの食後吸収につながるため、採血は絶食後(理想的には12時間)に行うことが推奨されます。また、クレアチニン濃度は筋肉量の多い犬では有意に上昇し、筋肉が減少した犬や猫では低下する可能性があります¹¹。

SDMA (セルコバで受託開始しました)

SDMAは、全ての細胞の核に由来し、様々なタンパク質のアルギニン残基の翻訳後修飾(メチル化)とそれに続くタンパク質分解によって生じる代謝産物です(図4)¹²。その90%以上が腎臓から排泄され、ヒト同様に動物でもSDMAとGFRとの間に非常に強い相関関係が示されています¹³。SDMAはクレアチニンのように食事や加齢による除脂肪体重(筋肉量)の減少とは相関せず、GFRの低下を反映するとされています。

イオヘキソールクリアランス試験により算出したGFRおよび血中クレアチニン濃度との比較により、血中SDMA濃度は、猫ではクレアチニンが基準値を超える平均17ヵ月前、犬では平均9.8ヵ月前の時点でCKDの検出に有用であると報告されています。この結果から、**クレアチニンの上昇はGFRが75%低下してから起こるのに対し、SDMAはGFRが25~40%低下した時点で上昇することが示されています**。したがって、**中高齢の動物における定期健診では、臨床的に健康であってもクレアチニンと併せてSDMAを測定することが推奨されます**。

図4.SDMAの精製



タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ(PRMT)によりヒiston、チロシンキナーゼ等のアルギニン残基が対称的にメチル化され、これらの加水分解によってSDMAが生成される。

次号では、クレアチニンおよびSDMAによるCKDの病期分類、関連する昨今の研究、他のマーカーであるシスタチンCについて解説いたします。

【参考文献】

- Inoue, M. *et al.*, Analysis of Life Expectancy and Causes of Death of Dogs and Cats in Japan Based on Veterinary Medical Record Data. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* **75**, e128–e133 (2022).
- International Renal Interest Society, "IRIS Staging of CKD," <https://www.iris-kidney.com/>
- Levey, A. S. *et al.*, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* **39**, i-ii+S1-S266 (2002).
- Hall, J. A. *et al.*, A longitudinal study on the acceptance and effects of a therapeutic renal food in pet dogs with IRIS-Stage 1 chronic kidney disease. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* **102**, 297–307 (2018).
- Marino, C. L. *et al.*, Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J. Feline Med. Surg.* **16**, 465–472 (2014).
- Cianciolo, R. E. *et al.*, Aging in the Canine Kidney. *Vet. Pathol.* **53**, 299–308 (2016).
- Brown, C. A. *et al.*, Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Vet Pathol.* **53**, 309–26 (2016).
- Williams, A. G. *et al.*, Incidence and treatment of feline renal lymphoma: 27 cases. *J. Feline Med. Surg.* **23**, 936–944 (2021).
- Åsberg, A. *et al.*, Measured GFR by Utilizing Population Pharmacokinetic Methods to Determine Iohexol Clearance. *Kidney Int. Rep.* **5**, 189–198 (2019).
- Finco, D. *et al.*, Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **18**, 418–421 (1995).
- Braun, J. P. *et al.*, Creatinine in the Dog: A Review. *Vet. Clin. Pathol.* **32**, 162–179 (2003).
- Kielstein, J. T. *et al.*, Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function—a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **21**, 2446–2451 (2006)
- Relford, R. *et al.*, Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **46**, 941–960 (2016).

サンリツセルコバ検査センター

公式LINE

はじめました!



過去のアーカイブが閲覧可能!

<<< QRコードで追加

もしくは【友だち検索】からIDで検索して追加

@361sdkit



株式会社 サンリツセルコバ検査センター