

TOPICS：慢性腎臓病と血液マーカー②

■はじめに

前号(No.40)では、犬猫の慢性腎臓病(CKD)の定義と、その血液マーカーであるクレアチニン(Cre)、対称性ジメチルアルギニン(SDMA)の基礎について解説いたしました。今回は、国際腎臓学会(IRIS)のガイドライン¹に基づいたこれらの血液マーカーによるステージ分類、SDMA濃度に影響すると考えられる疾患、他のマーカーであるシスタチンC(Cys-C)について解説いたします。

※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IRISステージ分類

CKDの重症度の国際的な分類法として、IRISステージ分類があります。この分類法は、CreとSDMA濃度に基づき、各ステージに推奨される管理や治療法の決定に用いられます(表1)。なおステージ分類に先立ち、問診や身体所見、スクリーニング(血液検査、尿検査)、画像検査を行い、CKDの診断、また臨床症状や腎機能に影響する他の原因を除外する必要があります。ステージ(1~4)分類の後、さらに血圧および蛋白尿の有無によってサブステージに分類されます。**蛋白尿は、尿蛋白:クレアチニン比(UPC)により定量的に評価され、治療への反応性や予後の指標として使用されます(表2)。**

表1.ステージ分類と血液マーカーの基準範囲

ステージ	Cre (mg/dL)	SDMA (μg/dL)	残存する腎機能 (推定GFR) 100%
1	犬 <1.4	<18	33%
	猫 <1.6	<18	
2	犬 1.4-2.8	18-35	25%
	猫 1.6-2.8	18-25	
3	犬 2.9-5.0	36-54	10%
	猫 2.9-5.0	26-38	
4	犬 5.0<	54<	
	猫 5.0<	38<	

* 構造異常の進行例。

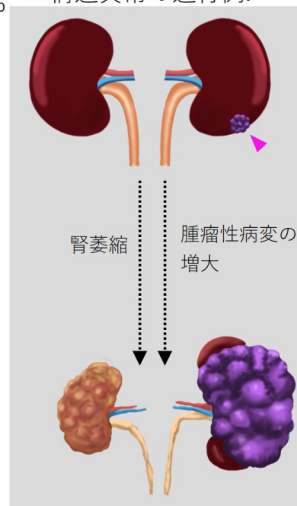


表2.UPCの基準範囲

正常	境界域の蛋白尿	蛋白尿
	明らかな蛋白尿ではないものの、間隔を設けての再検査が推奨されます。	
犬 <0.2	0.2~0.5	0.5<
猫 <0.2	0.2~0.4	0.4<

生理的にも尿中に蛋白が一時的に出現する場合があります。原因として運動、発作、ストレスなどがあり、また生殖器由来とも考えられています。UPC測定の際には、これらの影響を考慮する必要があります。

顕性の蛋白尿の原因はCKDの他、炎症、溶血、腫瘍、副腎皮質機能亢進症などが挙げられます。UPCが高値である場合、これらの鑑別が重要です。

SDMA濃度に影響する疾患

人では、SDMA濃度の上昇がCKDの他にも冠動脈疾患、糖尿病、アルコール性肝炎などと関連することが示されており²、SDMA濃度に影響する腎外性因子は動物にも存在する可能性があります。

リンパ腫

リンパ腫の症例(犬307頭、猫224頭)と対照群との間でSDMA濃度を比較した研究では、**犬猫ともに症例群でSDMA濃度が有意に高く(オッズ比:犬10.00、猫3.04)、約50%の症例で診断時にCreの上昇を伴わないSDMA濃度の上昇(>14 μg/dL)が見られています³。**症例群でCKDが完全には除外されていないものの、SDMA濃度の上昇の機序として(1)腎実質への腫瘍細胞の浸潤または腫瘍随伴性腎症によるGFR

の低下、(2)腫瘍によるSDMAの過剰産生や腫瘍関連因子による蛋白の異化亢進が考察されています。また犬では、正常または過形成を示すリンパ組織と比較してリンパ腫におけるPRMT5(SDMAの生成を担う酵素)の高発現が報告されています⁴。

甲状腺機能亢進症(猫)

猫の甲状腺機能亢進症では、除脂肪体重の減少、そしてGFRの増加により、CKDの検出が困難になる可能性があります。甲状腺機能亢進症の猫262頭における研究では、対照群と比較して治療前のCreおよびSDMA濃度は有意に低く、これらは放射性ヨウ素(¹³¹I)による治療後に有意に上昇したことが報告されています⁵。治療後に高窒素血症を示した猫の66.7%は治療前のSDMA濃度 ≤ 14 μg/dLであった一方、

92%は尿比重<1.035であったとされています。甲状腺機能亢進症の一般的な治療薬であるメルカゾールの投与前後におけるSDMA濃度の変化は不明ですが、メルカゾールによる治療後にGFRが有意に減少することが示されています⁶。したがって、甲状腺機能亢進症の猫では治療前のSDMA濃度のみではCKDを否定できず、尿検査および治療前後での腎臓マーカーの評価がCKDの検出に重要と考えられます。

蛋白漏出性腸症 (犬)

人の炎症性腸疾患(IBD)では、蛋白質代謝の亢進によって考えられるSDMA濃度の上昇が報告されています⁷。IBDまたはリンパ管拡張症による蛋白漏出性腸症(PLE)と診断された犬17頭における研究では、対照群と比較して診断時のSDMA濃度が有意に高かった(平均値15.2±SD 2.02 μg/dL)と報告されています(12/17頭でSDMA濃度>14 μg/dL)⁸。これらのうち、追跡調査が行われた9頭では治療後にSDMA濃度の低下が見られています。この研究では、症例数や治療内容が標準化されていないことなどから、PLEにおけるこれらの所見のメカニズムは明らかにされておきませんが、犬のSDMA濃度への腎外性因子としてPLEの存在が示唆されています。

急性腎障害とSDMA

急性腎障害(AKI)は、腎機能の急激な低下によりCreの上昇や尿量の減少を示す病態です。AKIの原因には、重度の脱水、虚血性/炎症性疾患(肺炎、腹膜炎、敗血症、熱中症、急性糸球体腎炎など)、感染症(レプトスピラ症など)、腎毒性物質への暴露(エチレングリコール、ブドウ、非ステロイド性抗炎症薬の過剰投与など)がありますが、これらの重複や原因が不明な症例も存在します¹²。AKIの診断は主にCreに基づきますが、その上昇程度は様々です。術後等に不顕性の腎障害へ早期にアプローチすること、また軽度のAKIが繰り返されてCKDに移行する可能性があることから、IRISでは「**Cre $\leq$ 1.6mg/dLの症例において、48時間以内に $\geq$ 0.3 mg/dLの上昇があればAKIとして管理すること(AKI グレード1)**」が推奨されています。

AKIの犬18頭(診断基準:何らかの臨床症状を14日以内に示し、24時間以上持続するCre > 1.6 mg/dL、USG<1.025)における研究では、対照群(10頭)と比較してSDMA濃度が有意に高かった(平均60.5 mg/dL、範囲9.0–104.0 mg/dL)と報告されています。この研究では病歴からCKDが確定または疑われる症例は除外されたものの、他の研究では、潜在的なCKDの進行あるいは他の病因によるAKIをSDMAでは区別できなかったと報告されています。しかし、入院時に高窒素血症を示さなかった犬118頭における研究では、SDMA濃度(カットオフ値>14 g/dL)がAKIの発症(Cre $\geq$ 1.6 mg/dL)の予測指標となる可能性が示されており(感度72%、特異度59%)¹⁵、今後SDMA濃度はCKDの診断だけでなく入院管理や救急医療領域でも重要となると考えられます。

【参考文献】

1. International Renal Interest Society, "IRIS Staging of CKD," <https://www.iris-kidney.com/>
2. Tain, Y.-L. *et al.* Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins*. **92** (2017).
3. Coyne, M. J. *et al.* The association between symmetric dimethylarginine concentrations and various neoplasms in dogs and cats. *Vet. Comp. Oncol.* **20** (2022).
4. Renaldo, K. A. *et al.* Validation of protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) as a candidate therapeutic target in the canine model of non-Hodgkin lymphoma. *PLoS ONE*. **16** (2021)
5. Peterson, M. E. *et al.* Evaluation of Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration as a Marker for Masked Chronic Kidney Disease in Cats With Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.* **32** (2018).
6. Becker, T. *et al.* Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **36** (2000).
7. Owczarek, D. *et al.* Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA), arginine, and 8-iso-prostaglandin F2 α (8-iso-PGF2 α) level in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* **16** (2010).
8. Park, Y. J. *et al.* A Retrospective Evaluation of Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs With Protein-Losing Enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* **39** (2025).
9. Valente, C. *et al.* Plasmatic Dimethylarginines in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease. *Front. Vet. Sci.* **8** (2021).
10. Valente, C. *et al.* Symmetric dimethylarginine in dogs with myxomatous mitral valve disease at various stages of disease severity. *PLoS ONE*. **15** (2020).
11. Liu, M. *et al.* Cardiovascular-renal axis disorder and acute-phase proteins in cats with congestive heart failure caused by primary cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* **34** (2020).
12. Legati, S. A. M. *et al.* Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. *PLoS ONE*. **13** (2018).
13. Gordin, E. *et al.* A Clinical Study on Urinary Clusterin and Cystatin B in Dogs with Spontaneous Acute Kidney Injury. *Vet. Sci.* **11** (2024).
14. Dahlem, D. p. *et al.* Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **31** (2017).
15. Nivy, R. *et al.* Prospective evaluation of 5 urinary biomarkers as predictors of acute kidney injury in nonazotemic, hospitalized dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **35** (2021).
16. Loane, S. C. *et al.* Evaluation of symmetric dimethylarginine in cats with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* **36** (2022).
17. Miyagawa, Y. *et al.* Evaluation of the Measurement of Serum Cystatin C by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Humans as a Marker of the Glomerular Filtration Rate in Dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **71** (2009).
18. Iwasa, N. *et al.* Serum cystatin C concentration measured routinely is a prognostic marker for renal disease in dogs. *Res Vet Sci.* **119** (2018)

心不全

犬における心不全の主因は、慢性僧帽弁疾患(CMVD)と考えられます。アメリカ獣医内科学会(ACVIM)のガイドラインに基づき分類されたCMVDの症例85頭における研究では、正常な対照群(11頭)、無症候群(ステージB1:39頭、B2:19頭)と比較して、心不全群(C・D:計27頭)のSDMA濃度が有意に高かった(中央値14.2 μg/dL, 95%CI 10.1–18.2 μg/dL)とされています⁹。また、SDMA濃度と左心房拡大の指標であるLA/Aoとの間に正の相関性が見られています(相関係数0.449)。一方で、SDMA濃度の測定法が異なる他の研究では各ステージ間に有意差は見られず¹⁰、心臓病が腎外性因子である可能性はあるものの、犬の心不全の発症とSDMA濃度との関連を明らかにするには更なる調査が必要とされています。

猫の心筋症における研究では、対照群(20頭)と無症候群(12頭)との間にSDMA濃度の変化は見られず、心不全群(25頭)で有意に高かった(中央値18.5 μg/dL, IQR 12.0–23.0 μg/dL)と報告されています¹¹。さらに心不全により入院した場合の生存率も比較されており、生存群(12頭)と比較して死亡群でSDMA濃度が有意に高く(中央値21.0 μg/dL, IQR 16.5–23.0 μg/dL)、予後との関連が示唆されています。

猫では、安定したCKDの症例19頭(1年にわたりCre濃度の変化<25%)と比較してCKDの急性増悪(Acute on chronic, AoCKI)が見られた症例13頭のSDMA濃度が有意に高かったとされています¹⁶。しかし、CKDの既往の無いAKIの症例22頭とCKDまたはAoCKI群との間にSDMA濃度の有意差は見られませんでした。さらにAKI群を生存群または退院後30日以内の死亡群に分類した場合、これらの群間ではCre、SDMA、カリウム濃度の有意差は見られませんでした。したがって、AKIの発生予測・予後指標としてのSDMA濃度の意義に関しては今後さらなる調査が必要とされています。

犬のCys-C濃度

Cys-Cは、全ての有核細胞から一定速度で血液中に産生され、血漿蛋白と結合せず糸球体で自由にろ過されることから、ヒトではCreよりも腎疾患の優れた内因性GFRマーカーとして使用されています。犬においても、血清Cys-C濃度はCre濃度と比較して外因性クレアチニンまたはイオヘキソールクリアランスで測定されたGFRと強い相関が見られています¹⁷。また、体重15kg未満の犬140頭における研究では、腎臓病により死亡した群でCys-C濃度が有意に高く(平均0.8±SD 0.25 mg/dl)、生存期間が有意に短いことが報告されており¹⁸、IRISガイドラインに明記されていないもののCys-Cは小型～中型犬におけるCKDの早期検出、予後指標に有用と考えられています。

弊社では、SDMA、UPC、Cys-Cの測定を受託しております。CKDの鑑別や健康診断の際に、ぜひご活用ください。

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

@361sokit



サンリツセルコバ検査センター