

糸球体ろ過量(glomerular filtration rate)とクレアチニンクリアランス(creatinine clearance)

腎臓(kidney)は重さ 100g ほどで、右腎と左腎の 2 個あります。尿をつくるのがその主な働きです。一つの腎臓は、100 万~150 万個あると言われる腎小体(renal corpuscle)からできています。腎小体は毛細血管が糸の固まりのように集まっている糸球体(glomerulus)と、それを包むボーマン嚢 (Bowman's capsule)からできています。ボーマン嚢は尿細管(uriniferous tubule)につながり、尿細管は尿管(ureter)につながります。腎臓でつくられた尿は尿管から出て、膀胱(bladder)に送られます。

糸球体のたくさんの毛細血管から、不要なものなどがろ過され、ボーマン嚢に集まります。しかしまだ私達が排出している尿と違うため、これは原尿と言います。原尿が尿細管を通る間に、ある物質は尿細管から再吸収され、原尿の中から取り除かれます。またある物質は尿細管から分泌されて、原尿に加わります。私達が排出する尿の量は、糸球体でろ過された原尿の量ー尿細管で再吸収された量+尿細管で分泌された量になります。尿細管での再吸収は、すべて再吸収され、原尿からその成分がまったくなくなってしまうものもありますが、たいていは一部のみの再吸収で、原尿にもその成分が残ります。蛋白や糖は人間の栄養素で大事なものですから、正常なら尿細管ですべて再吸収され、尿から出ることはありません。だから尿検査をして、蛋白や糖が出ていたら、何か異常があることとなります。糸球体でろ過された原尿の量を糸球体ろ過量(glomerular filtration rate GFR と略す)と言います。英語の通り訳せば糸球体ろ過率ですが、糸球体ろ過量と訳するのが一般的です。単位は mL/分 または L/日 です。

腎機能障害は糸球体でのろ過の障害、尿細管での再吸収の障害、尿細管での分泌の障害が考えられます。糸球体でどのくらいの量がろ過されているのかを、知ることができれば、腎機能の一部が正常なのかどうかを知ることができます。糸球体ろ過量を知る方法はあるのでしょうか。

血液は赤血球、白血球、血小板、線維素原(フィブリノーゲン)、血清に分けられます。線維素原と血清を合わせて血漿とも言います。いわば血清という液の中に赤血球、白血球、血小板という固まりが浮かんでおり、線維素原がとけこんでいるのです。血液の濃度を考える時、血清という液の中にどのくらいの割合で含まれているかを考えればいいのです。

ある物質 A の血清濃度を S(単位 mg/dL)とします。糸球体で C(単位 dL)ろ過されて、尿に物質 A が、T(単位 mg)あるとします。SC=T が成り立ちますから、C=T/S になります。これは、尿の中の物質 A の量を物質 A の血清濃度で割れば糸球体ろ過量が計算できることを示しています。尿の中の物質 A の量を知るにはどうしたらいいのでしょうか。物質 A の尿の濃度を U(単位 mg/dL)、1 日あたりの尿の量を V(単位 dL/日)とします。1 日の尿の中の物質 A の量は UV(単位 mg)で求められます。つまり T=UV になります。SC=T に代入すると、
SC=UV
C=UV/S

になります。これは糸球体ろ過量は物質 A の尿の濃度に 1 日あたりの尿の量をかけて、それを物質 A の血清濃度で割れば求まることを示しています。

しかしここに大きな問題があります。尿の中の物質 A は糸球体でろ過されたものだけではないのです。物質 A は尿細管で再吸収されるし、尿細管で分泌もされます。つまり尿の中の物質 A の量は糸球体でろ過された物質 A の量ー尿細管で再吸収された物質 A の量+尿細管で分泌された物質 A の量になります。だから SC=UV は成立しません。SC=UV が成立するためには、尿細管で再吸収も分泌もされない物質が必要になります。

幸いなことに尿細管で再吸収も分泌もされない物質があります。それがイヌリン(inulin)です。イヌリンを使った糸球体ろ過量をイヌリンクリアランス(inulin clearance)と言います。クリアランスの定義は

the volume of plasma that is completely cleared of the substance by the kidneys per unit time

になっています。「単位時間あたりにある物質が腎臓で完全にきれいにされてしまう(clear)血漿の量」です。きれいにされてしまうというのは、なくなってしまうということです。ここで clear を使っているために、その名詞形の clearance をとり、クリアランスと言っているのです。

定義では、plasma(血漿)を使っていますが、血漿は血清にフィブリノーゲンがとけこんでいるだけのものですから、量的に血清とほぼ同じです。以後血清で考えます。物質Aの血清濃度をS(単位 mg/dL)とし、糸球体でC(単位 dL)ろ過されて、尿に物質Aが、T(単位 mg)できるなら、血清の量C(単位 dL)の中の物質Aの量T(単位 mg)は完全になくなってしまいます。だから物質AのクリアランスはC(単位 dL)になります。Cは糸球体ろ過量でもあるわけですから、物質Aのクリアランスと糸球体ろ過量は同じことになります。

イヌリンクリアランスを求めるには、イヌリンを点滴注射してから、イヌリンの血清濃度を測定し、尿の1日量と尿の中のイヌリンの濃度を求めればいいのです。イヌリンクリアランスをCin(単位 dL/日)、イヌリンの血清濃度をSin(単位 mg/dL)、イヌリンの尿の濃度をUin(単位 mg/dL)、尿の1日あたりの量をV(単位 dL/日)とすれば、 $SinCin=UinV$ が成立しますから、 $Cin=UinV/Sin$ でイヌリンクリアランス、つまり糸球体ろ過量が求まります。この場合単位はdL/日ですが、これをmL/分の単位になおすには、 $100/(24 \times 60)$ をかけて、 $Cin \times (100/(24 \times 60))$ で求まります。糸球体ろ過量の基準値は100~120mL/分と言われています。

イヌリンを用いて糸球体ろ過量を求めるには、イヌリンを点滴注射しなければなりません。もし人間の体がつくる物質でイヌリンと同じように尿細管で再吸収も分泌もされない物質があれば、この物質を用いて糸球体ろ過量を求めるほうが、点滴注射の必要がないから簡単です。幸いなことにこういう物質もあります。それがクレアチニン(creatinine)です。これは筋肉が代謝され人間の体の中にできる物質です。実際はクレアチニンは尿細管でも少し分泌されます。だから尿内のクレアチニンの量は糸球体でろ過されたものより少し多くなります。しかし血清クレアチニンを測定するにも、測定誤差で少し高めに出ます。尿クレアチニン濃度も、血清クレアチニン濃度も実際より少し高めに出て、糸球体ろ過量を求めるのは、尿クレアチニン濃度を血清クレアチニン濃度で割るわけですから、打ち消しあい、糸球体ろ過量は実際の尿クレアチニン濃度、血清クレアチニン濃度で計算したものと同じになると言われています。クレアチニンクリアランスをCcr(単位 dL/日)、クレアチニンの血清濃度をScr(単位 mg/dL)、クレアチニンの尿の濃度をUcr(単位 mg/dL)、尿の1日あたりの量をV(単位 dL/日)とすれば、 $ScrCcr=UcrV$ が成立しますから、 $Ccr=UcrV/Scr$ でクレアチニンクリアランス、つまり糸球体ろ過量が求まります。

血清クレアチニン濃度の測定は1回の採血でできますから、簡単です。しかし1日の尿量を測定するのは面倒です。1日の尿をすべてためるのを蓄尿と言います。1日にした尿をすべて蓄尿瓶にためて、その量を測れば1日の尿量がわかります。またその尿を検査すれば、尿クレアチニン濃度がわかります。蓄尿は入院患者には、比較的やりやすいことです。しかし外来患者にはかなり困難なことになります。会社に蓄尿瓶を持って行って蓄尿するという事は、非常にやりにくいことです。日曜日を1日つぶして家に待機し、尿のたびに蓄尿瓶に尿をとっていくということになります。患者にとっては、非常に面倒なことです。またいい加減な蓄尿をする人もおり、尿のたびにきちんと蓄尿瓶に尿をとっていかない人もいます。さらに女性は羞恥心もあり、蓄尿を嫌がります。それで血清クレアチニン濃度だけから、クレアチニンクリアランス、糸球体ろ過量を求める方法はないかと模索されました。

1973年に、クレアチニンクリアランスが30~130mL/minの249名の被験者の年齢、体重、血清クレアチニンから、Cockcroft-Gault式が提唱されました。

Cockcroft-Gault式

男性 $Clcr = ((140 - \text{年齢}) \times \text{体重}) \div (72 \times Scr)$

女性 $Clcr = 0.85 \times ((140 - \text{年齢}) \times \text{体重}) \div (72 \times Scr)$

Clcr: クレアチニンクリアランス 単位: mL/min

Scr; 血清クレアチニン 単位: mg/dL

体重の単位: kg

mg/minはmg/分と同じことです。血清クレアチニンは血清クレアチニン濃度と同じことです。

1999年にLeveys等が18歳以上の慢性腎臓病(CKD)患者を対象に行った研究から、CKDの重症度を判定するためにMDRD式を考案しました。MDRDはModification of Diet in Renal Disorderの略です。

MDRD式

男性 $GFR=186 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154}$
女性 $GFR=0.742 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154}$

GFR の単位 mL/min/1.73m²

Scr は Jaffe 法で測定

2005 年に人種差を考慮して、白人 1.000 に対して、アフリカンアメリカンに係数 1.212 をかけた MDRD 式が示されました。

白人

男性 $GFR=186 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154}$
女性 $GFR=0.742 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154}$

GFR の単位 mL/min/1.73m²

Scr は Jaffe 法で測定

アフリカンアメリカン

男性 $GFR=1.212 \times 186 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154}$
女性 $GFR=1.212 \times 0.742 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154}$

GFR の単位 mL/min/1.73m²

Scr は Jaffe 法で測定

アメリカを含む多くの国では、血清クレアチニンは Jaffe 法で測定していましたが、日本など一部地域では酵素法で測定していたため、2006 年に酵素法での Scr の MDRD 式が発表されました。

男性 $GFR=175 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154}$
女性 $GFR=0.742 \times 175 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154}$

GFR の単位 mL/min/1.73m²

Scr は酵素法で測定 単位: mg/dL

人種差を考慮して、白人 1.000 に対して、日本人の係数 0.741 が日本腎臓学会より示されました。

日本人

男性 $GFR=0.741 \times 175 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154}$
女性 $GFR=0.741 \times 0.742 \times 175 \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{Scr})^{-1.154}$

GFR の単位 mL/min/1.73m²

Scr は酵素法で測定 単位: mg/dL

MDRD 式は糸球体ろ過量が 60mL 以上の若年層で腎機能を過小評価する欠点がありました。それで 2009 年に新しい日本人の GFR 推算式が慢性腎臓病ガイドライン（日本腎臓学会編集）で提唱されました。

日本人

男性 $eGFR=194 \times (\text{年齢})^{-0.287} \times (\text{Scr})^{-1.094}$
女性 $eGFR=0.739 \times 194 \times (\text{年齢})^{-0.287} \times (\text{Scr})^{-1.094}$

eGFR は estimated glomerular filtration rate の略です。推定糸球体ろ過量という意味です。

eGFR の単位 mL/min/1.73m²

Scr は酵素法で測定 単位: mg/dL

MDRD 式と、日本腎臓学会方式は、標準体表面積が 1.73m² の場合の糸球体ろ過量(GFR)になっています。糸球体ろ過量は 血清クレアチニンを割ることで計算しています。クレアチニンは筋肉の代謝でできる物質ですから、筋肉が多いと血清クレアチニンは高くなります。血清クレアチニンが高いと、高いクレアチニンで割るから、糸球体ろ過量は低くなります。筋肉が少ないと血清クレアチニンは低くなります。血清クレアチニンが低いと、低いクレアチニンで割るから、糸球体ろ過量は高くなります。腎機能と関係なく、筋肉の量で糸球体ろ過量が変わってしまうのです。筋肉の量は概ね体表面積と 比例すると考えられます。それで筋肉量による誤差をなくすために、体表面積補正をします。

体表面積補正 $GFR = GFR \times \text{体表面積} / 1.73$

