

慢性腎臓病での 腎バイオマーカーの 考え方



監修 | 日本獣医生命科学大学 獣医内科学研究室第二 准教授
宮川 優一 先生

腎バイオマーカーの基本

疾患名を表す用語

慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD)

- 慢性的な腎疾患の総称となる病名
- 病因・原因には依存しない
- 定義：① 3ヶ月以上持続する腎障害
② 3ヶ月以上持続する糸球体濾過量の低下
①、②のいずれかが存在すること

急性腎障害 (acute kidney injury, AKI)

- 急激な腎機能低下の発生が予想されるような強い障害が加わった状態
- 定義：① 急激(48時間以内)に腎機能が低下
② 尿量 0.5 mL/kg/時間以下が6時間以上持続

病態を表す用語

腎不全 (renal failure)

- 腎排泄能の低下により、老廃物が蓄積し、**尿毒症の症状**を示す状態
- 急性と慢性に分かれる

腎機能不全 (renal insufficiency)

- 腎機能が低下し、老廃物が蓄積し始めている状態(無症状)

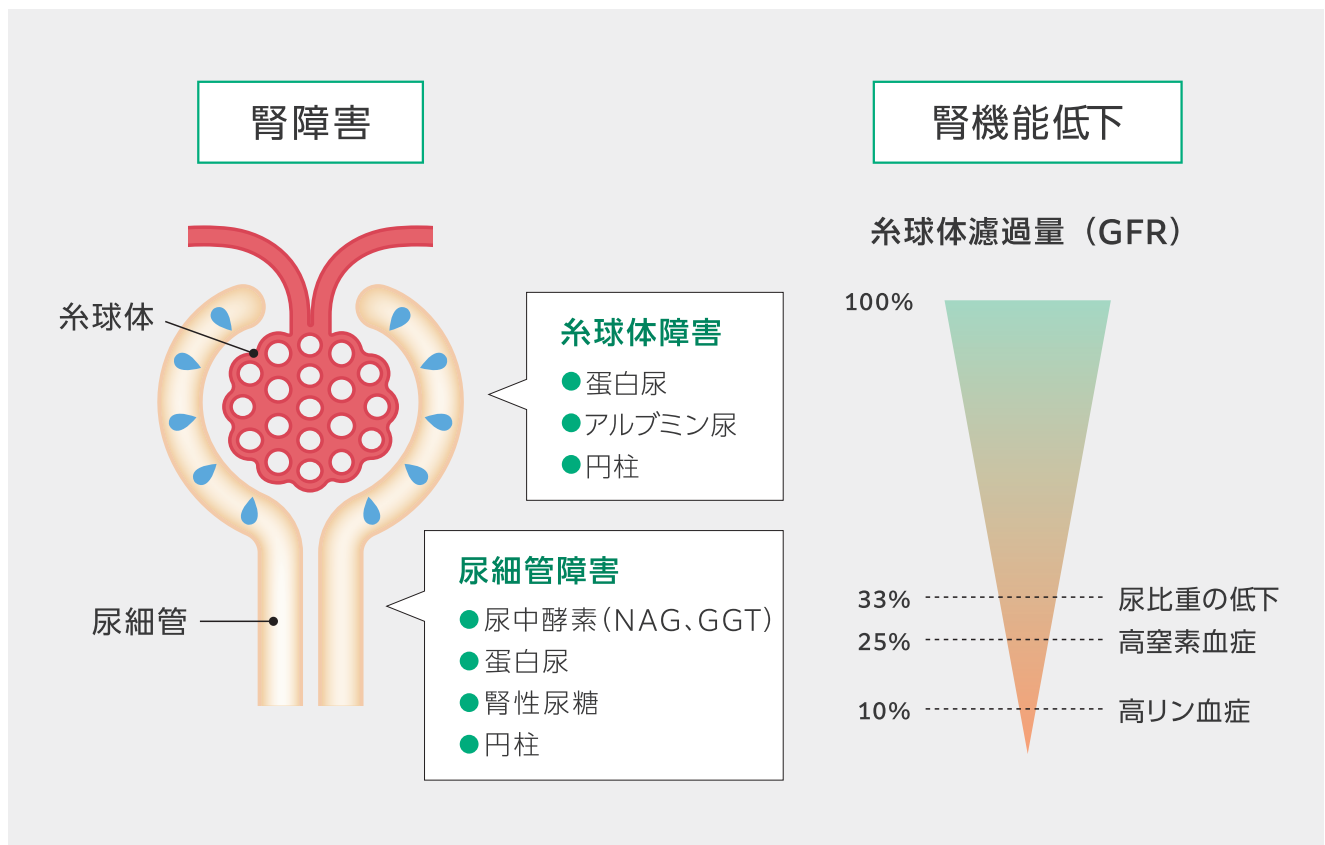
蛋白漏出性腎症 (Protein losing nephropathy)

- 腎臓から多量の蛋白質が尿中に失われている状態

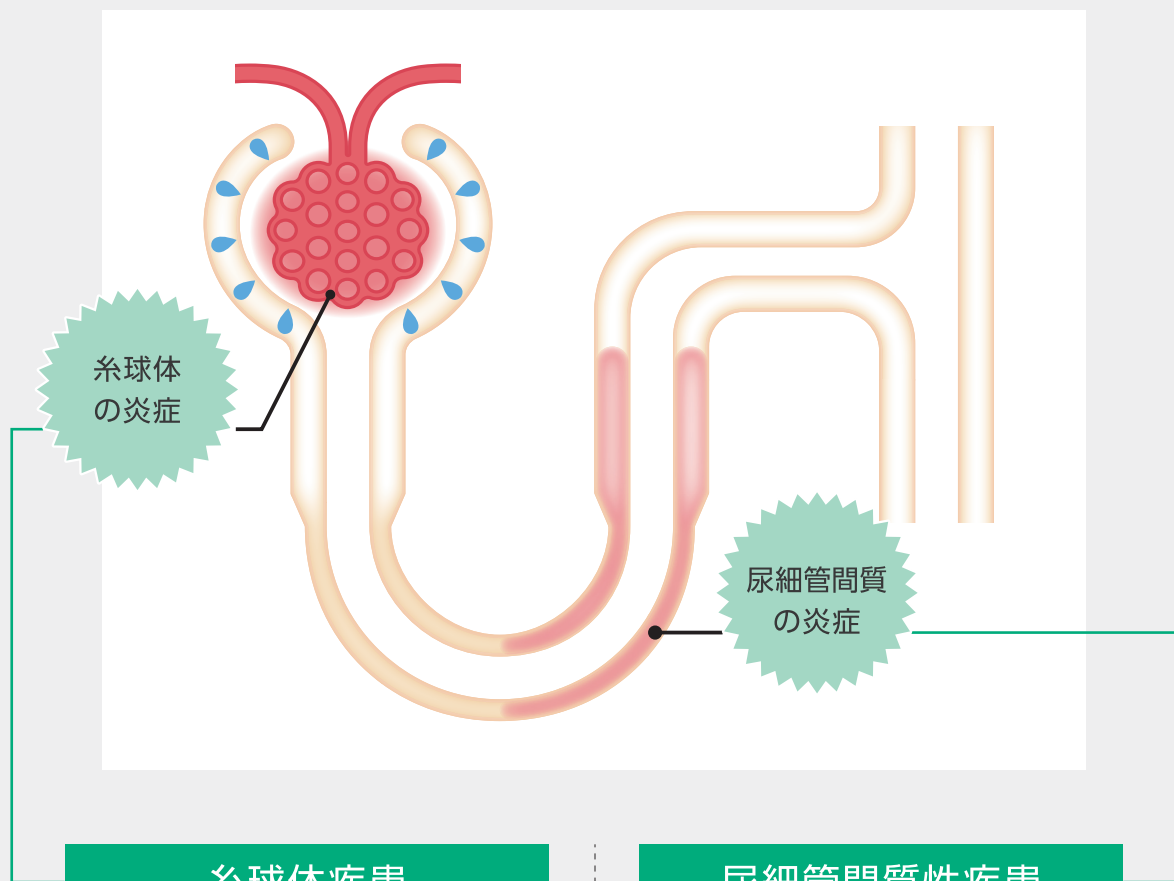
高窒素血症 (Azotemia)

- 腎臓から排泄される老廃物の血中濃度が上昇している状態(尿素、クレアチニンなど)

腎障害と腎機能低下の臨床で用いられる主な指標



慢性腎臓病の原因



糸球体疾患

特発性 子宮蓄膿症
犬糸状虫症 膵炎など

- 犬で一般的
- 猫では少ない
- **蛋白尿がメイン**
- 進行が速い
- 高血圧合併が多い

尿細管間質性疾患

尿路閉塞 薬剤
腎盂腎炎 特発性

- 猫で一般的
- **蛋白尿はほとんどいない**
- 進行は遅い
- 高血圧合併は少ない
- **多飲多尿が主体**

※ 他には、先天性腎疾患、多発性嚢胞腎、高血圧性障害など

いずれの原因でも尿細管間質の線維化によって
ネフロン数が減少し、腎機能が低下していく

評価方法	目的
尿試験紙（正確でない）、 尿蛋白：クレアチニン比（UPC）	腎障害（特に糸球体障害）の検出、 CKDの進行・予後因子

- 血中の大分子蛋白は糸球体の濾過障壁により尿中に出現せず、低分子の蛋白は尿細管で再吸収され、そこで分解される
- 糸球体濾過障壁、尿細管の再吸収の障害は蛋白尿の原因となる
- 尿中の蛋白は、腎外性要因によっても生じるために必ず鑑別が必要

評価法

- 尿試験紙は濃度で評価しているために、偽陽性が多い
- **等張尿で蛋白+以上、濃縮尿で蛋白2+はUPCを測定すべきである**
- 採尿法はどの方法でも構わないが、自宅での採取された尿と院内で採取した尿ではUPC値が異なるために、一定の方法で評価すべきである
- UPCの上昇が認められた場合、持続性を確認するために2週間以上の間隔をあけて再評価すべきである
- アルブミンは糸球体障害によって早期に出現することから、微量アルブミン尿または尿中アルブミン：クレアチニン比（UAC）はUPCよりも有用となる可能性があるが、現在まで獣医療ではこれらの優位性は確認されていない

意義

- **UPC>2.0は多くの場合で糸球体疾患の存在を示している**
- 腎性蛋白尿の存在は、他に異常がなくともCKDと診断し、治療を開始する
- 尿細管性蛋白尿はUPC 0.5-2.0であることが多い
- UPC≥0.5を示すCKDの犬では、UPC<0.5の犬と比較して、生存期間の短縮、CKD進行の促進が確認されている
- UPC≥0.2を示すCKDの猫はUPC<0.2の猫と比較して、生存期間が短い
- 蛋白尿の悪化は高血圧と関連し、糸球体疾患の患者では高血圧が合併することが多い

表1. 蛋白尿の起源

起 源	
腎前性 生理的蛋白尿 ● 発熱 ● 発作 ● ストレス 蛋白過剰負荷 ● 高グロブリン血症 ● ベンス・ジョーンズ蛋白 ● ヘモグロビン、ミオグロビン	腎性 ● 糸球体性蛋白尿 ● 尿細管性蛋白尿 腎後性 ● 尿路生殖器疾患 ● 出血、炎症、外傷 生殖器からの分泌物 ● 精液

表2. UPCの評価基準

犬	猫	判 定
<0.2	<0.2	蛋白尿なし
0.2～0.5	0.2～0.4	ボーダーライン
>0.5	>0.4	顕性蛋白尿

評価方法	目的
クレアチニン、シスタチンC、SDMA	糸球体濾過量 (GFR) の簡易的な評価

- 血液中の物質で評価する糸球体濾過量の簡易マーカーである
- BUNは様々な腎外性要因に影響されるため、糸球体濾過量の指標としては不適である

評価法

- クレアチニン (Cre) は酵素法を用いた自動分析機で測定される
- シスタチン C (CysC) および SDMA は外注* する必要がある
- 一回の採血で得られる血液サンプルで評価可能であるが、糸球体濾過量は正常でも大きく変動するために、その生理学的変動に腎機能マーカーは影響を受けて変動する
- 単回測定もしくは単項目の評価で CKD と診断すべきではない
- 診断は、尿濃縮能、蛋白尿、画像検査で腎構造などをあわせて行うべきである

意義

- これらのすべての指標は糸球体濾過量と累積関数的な関係にあるため、糸球体濾過量を正確に反映するわけではない

〈クレアチニン〉

- クレアチニンは筋肉量に影響されるため、削瘦した動物、小型犬などでは値が低くなる
- 正常な小型犬では、クレアチニン値は 1.0 mg/dL 未満を示すことが多い

〈シスタチンC〉

- シスタチンCは低分子蛋白で、糸球体で自由に濾過され、尿細管で分泌されない
- 犬では体格の影響を受け、大型犬では高い傾向にある
- 小型犬～中型犬 (<20kg) ではクレアチニンよりも正確な腎機能マーカーである
- 猫ではシスタチンCの有用性はない

〈SDMA〉

- 対称性ジメチルアルギニン (SDMA) は、 $\geq 90\%$ が腎臓から排泄され、猫および犬でクレアチニンよりもCKDの早期で上昇することが報告されている
- SDMAと糸球体濾過量との相関性はクレアチニンと同じであるため、「より正確な」マーカーではない (図1)
- SDMAの有用性は体重に影響されないことである
- SDMA、シスタチンCの値だけで治療を決定することはない

腎機能検査項目一覧

	長 所	短 所
BUN	簡単、迅速	蛋白摂取量、代謝状態、循環、他疾患の影響を受けやすい
Cre	簡単、迅速、ある程度正確	筋肉量（品種、年齢など）の影響あり
シスタチン C	簡単、迅速、Creよりも正確（イヌのみ）	体重に影響される。標準測定法が未確立
SDMA	簡単、迅速、Creよりも正確（？） 体重に影響されない	新規マーカーであるため、評価が不十分
尿比重	簡単、迅速	非常に変動しやすい
尿クリアランス	古典的、最も正確に測定可能	非常に煩雑
●尿中イヌリン	ゴールドスタンダード	—
●尿中クレアチニン	準ゴールドスタンダード	尿細管からCreの分泌あり？
血漿クリアランス	簡便（尿採取、飲水が不必要）	尿クリアランスと完全に一致しない
●血漿イヌリン	試薬の入手が比較的容易	採血回数が5-10回、あまり正確でない
●血漿クレアチニン	有害反応はない	市販薬がない、採血回数が5-10回
●血漿イオヘキソール	採血回数最小3回、市販薬あり	有害反応の懸念 他の検査と一致性が低い

図1 それぞれの腎機能マーカーのGFRとの相関性の比較

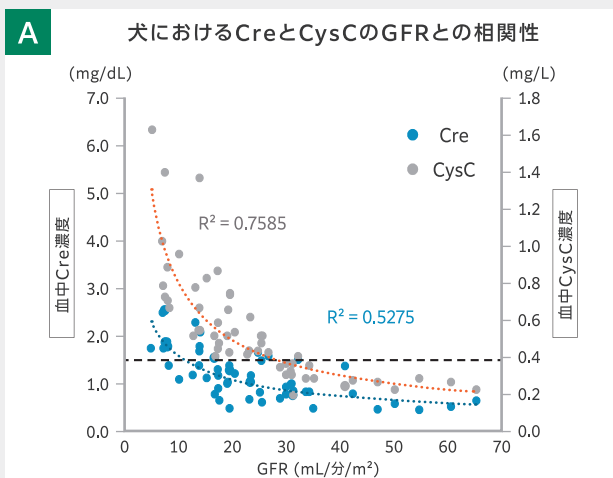
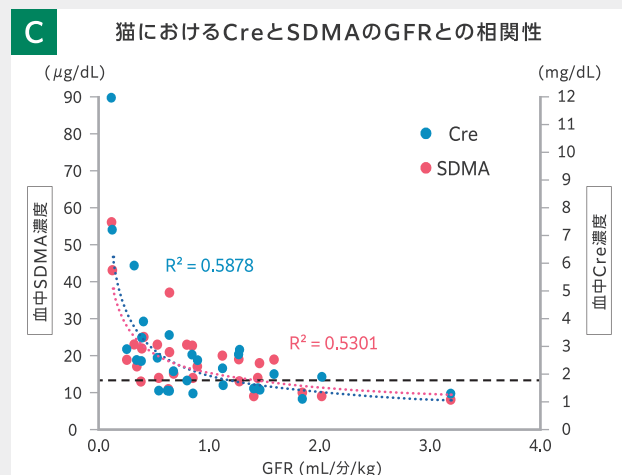
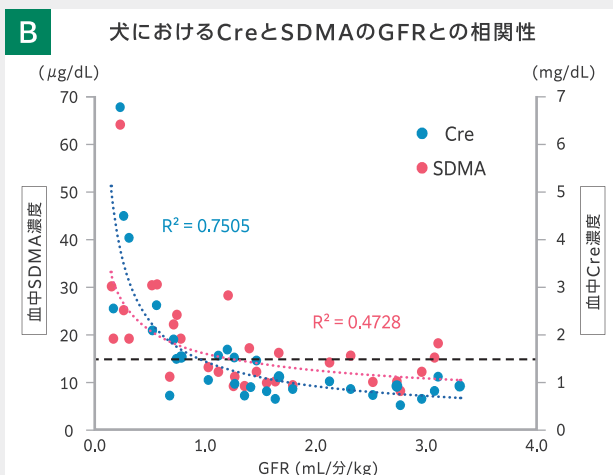


図1.

犬におけるCreとCysC(A)、SDMA(B)、猫におけるCreとSDMA(C)のGFRとの相関性の比較。
GFRの低下に対し、小型犬においてCysCはCreよりも早期に上昇するが、SDMAの上昇タイミングは犬猫ともにCreと同じである(点線は当社参考基準範囲の上限)。



リン・カルシウム代謝マーカー

評価方法

FGF23

目的

リン・カルシウム代謝異常の評価

- FGF23はリン・カルシウム代謝異常を評価するバイオマーカーの一つであり、リンやPTHよりもCKDの早期から上昇する
- CKDでの食事療法の主要な意義はリン・カルシウム代謝異常の抑制にあるが、血中リンやPTH濃度はステージ2で異常が検出されることは少なく食事療法を開始すべきかどうかの判断には不十分であった

評価法

- FGF23は犬および猫でCKDステージ2から上昇してくるので食事療法の開始の判断に利用できる

意義

- FGF23の上昇はCKDの進行、生命予後の短縮とも関連するため、FGF23の上昇を検出した場合には、その濃度の低下を図ることが望ましいと思われる
- FGF23の低下をさせるためには、リン制限食、リン吸着剤の使用が適切と考えられるが、リン吸着剤がFGF23の低下に有効かどうかは犬や猫では確認されていない
- ステージ1からFGF23が上昇する症例もいるが、食事療法を開始すべきかどうかの明確なガイドラインはない。この場合には、その症例が本当にステージ1なのかを再検討すべきである（削瘻や高齢のためにCre値が低い、など）
- 猫でFGF23を利用する場合には、ひとつ注意すべき点があり、それが特発性高カルシウム血症の存在である（リン、PTHは正常）
- 特発性高カルシウム血症では、カルシウムによってFGF23の産生が増加するために、FGF23のみではCKDに伴うリン・カルシウム代謝異常と見誤うおそれがある
- 猫では、腎臓病用療法食によって高カルシウム血症が引き起こされる、あるいは悪化するため、高カルシウム血症を示す猫ではFGF23は食事療法の開始の決定にはならず、むしろ食事療法を避けなければならない（次項で図説）

図2 IRIS CKDガイドライン 2023で改定された猫でのFGF23の利用と食事療法の決定

犬はガイドラインに含まれなかったが、猫同様に利用できると思われる。

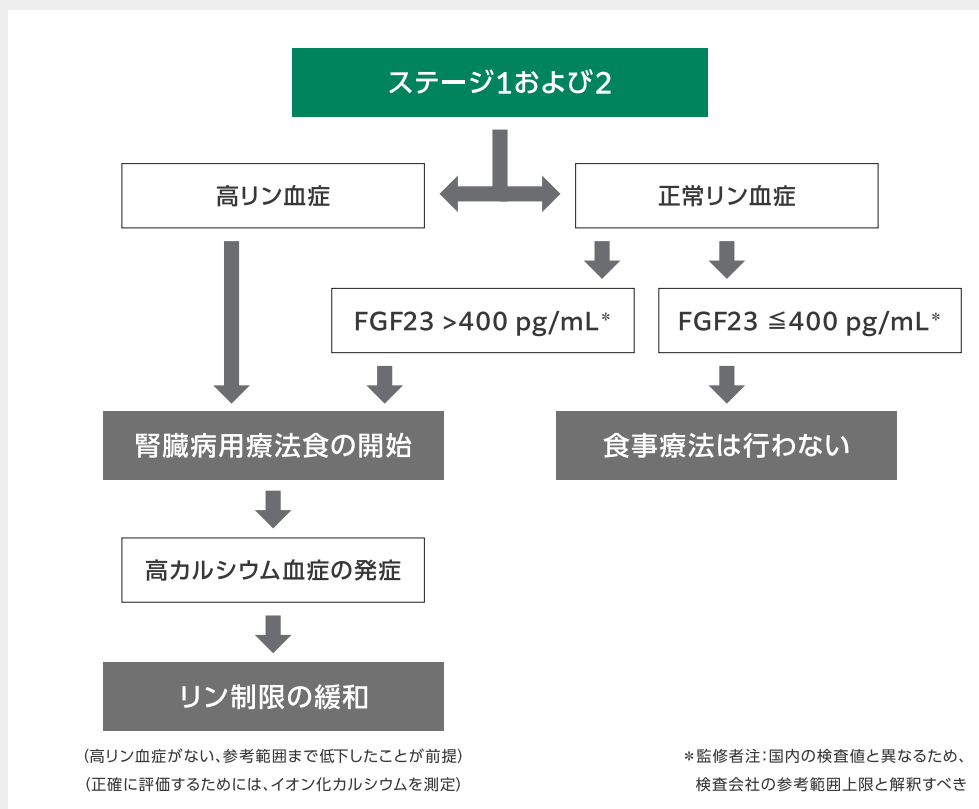
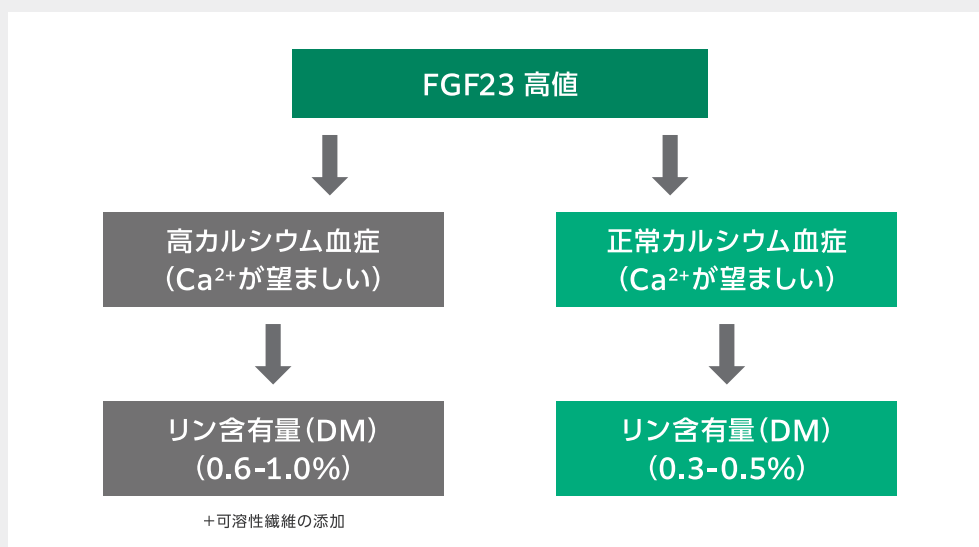


図3 猫での食事療法の決定

高カルシウム血症（かつリンが正常、可能であればPTHも評価する）がある場合には、FGF23は測定する意義がない（高カルシウム血症によって上昇してしまうため）。高カルシウム血症の場合（あるいは食事療法開始後に高カルシウム血症を発症）は、リン含有量は0.6-1.0%の食事にする。



症例 1

チワワ (11歳2ヶ月齢) 去勢雄



主 訴	BUN	mg/dL	29.8	尿比重	1.025
腎臓の精査、SDMAが3ヶ月間にわたって15~17μg/dL	Cre	mg/dL	1.08	蛋白	陰性
症 状	P	mg/dL	2.6	沈渣	特に異常なし
なし	Ca	mg/dL	9.6	収縮期血圧	mmHg 148
身体検査所見	CysC	mg/L	0.25	拡張期血圧	mmHg 101
特に異常なし	Na	mEq/L	140	画像検査	異常なし
	K	mEq/L	4.6		

大前提として

Cre、USG、血圧は数回の検査で安定していることを確認
※ 尿比重は少なくとも濃縮尿 (USG>1.025) を1回以上示す

腎機能は低下している？



していない

- SDMA (Cre、CysCでも) 単独の異常で腎機能低下 (ましてや慢性腎臓病) と判断しない
- 腎機能マーカーは、それぞれ腎機能以外の影響を受ける
- 腎機能マーカーは、腎機能そのものの変動 (例えば食後、脱水などによる) の影響を受ける

【症例提供・監修】 日本獣医生命科学大学 獣医内科学研究室第二 准教授 宮川 優一 先生

症例 2

ヨークシャテリア (9歳4ヶ月齢) 未去勢雄



主 訴	BUN	mg/dL	42.1	尿比重	1.012
腎臓の精査、持続的な CysC の上昇、尿比重の低下	Cre	mg/dL	0.8	蛋白	陰性
症 状	P	mg/dL	3.8	沈渣	特に異常なし
多尿の傾向	Ca	mg/dL	11.0	収縮期血圧	mmHg 150
身体検査所見	CysC	mg/L	0.45	拡張期血圧	mmHg 98
特に異常なし	Na	mEq/L	145	画像検査	三層構造の不明瞭化
	K	mEq/L	4.7		

大前提として

Cre、CysC、USG、血圧は数回の検査で安定していることを確認
※ 尿比重は濃縮尿 (USG>1.025) を示さず、多尿を引き起こす他の疾患はない

腎機能は低下している？



している

- CysCの上昇に加えて、多飲多尿および尿濃縮能の低下、構造異常を伴うことから腎機能低下はある

治療は必要？



必要ない

- 高窒素血症、高血圧、蛋白尿はないことから、治療は不要 (ただし、脱水予防のために積極的な飲水を指導する)

【症例提供・監修】 日本獣医生命科学大学 獣医内科学研究室第二 准教授 宮川 優一 先生

症例 3

雑種猫 (14歳 0ヶ月齢) 避妊雌



主 訴	BUN	mg/dL	42.5	尿比重	1.012
腎臓の精査	Cre	mg/dL	2.8	蛋白	陰性
症 状	P	mg/dL	4.5	UPC	0.02
排尿量が多い (気がする)、 食が細くなった、体重減少	Ca	mg/dL	12.2	沈渣	特に異常なし
身体検査所見	Na	mEq/L	155	収縮期血圧	mmHg 155
BCS 2/5	K	mEq/L	3.3	拡張期血圧	mmHg 102
				画像検査	辺縁不整 三層構造不明瞭

大前提として

Cre、USG、UPC、血圧は数回の検査で安定していることを確認
※ 尿比重は濃縮尿 (USG>1.025) を示さず、多尿を引き起こす他の疾患はない

腎機能は低下している?



している

- 多飲多尿および尿濃縮能の低下、Kの低下、尿毒症症状、構造異常から腎機能低下はある

治療は必要?



必要あり

- 低カリウム血症、消瘦、食欲不振といった尿毒症症状から食事療法の開始が必要
- 脱水予防のために積極的な飲水を指導する (ウェットフードの利用)

【症例提供・監修】 日本獣医生命科学大学 獣医内科学研究室第二 准教授 宮川 優一 先生

症例 4

パピヨン (6歳3ヶ月齢) 去勢雄



主 訴	BUN	mg/dL	20.1	尿比重	1.047
腎臓の精査	Cre	mg/dL	0.7	蛋白	4+
症 状	P	mg/dL	2.6	UPC	6.5
なし	Ca	mg/dL	10.1	沈渣	特に異常なし
身体検査所見	CysC	mg/L	0.17	収縮期血圧	mmHg 146
特に異常なし	Na	mEq/L	146	拡張期血圧	mmHg 94
	K	mEq/L	4.4	画像検査	異常なし

大前提として

Cre、USG、UPC、血圧は数回の検査で安定していることを確認
UPCを上昇させる腎臓以外の要因がない
※ 尿比重は少なくとも濃縮尿 (USG>1.025) を1回以上示す

腎機能は低下している?



していない

治療は必要?



必要あり

- 持続的な糸球体性蛋白尿 (UPC>2.0) は、これのみで糸球体疾患 (慢性腎臓病) と診断できる
- 蛋白尿の持続は腎臓病の進行を促すために、それを減らす治療 (ACE阻害薬またはテルミサルタン、および腎臓病用療法食) を開始する

【症例提供・監修】 日本獣医生命科学大学 獣医内科学研究室第二 准教授 宮川 優一 先生

症例5

雑種犬（7歳齢）未去勢雄



主訴

脱毛の治療を目的として初診来院

症状

高リン血症 (IP=6.7mg/dL) が認められた (図1参照)

身体検査所見

血液検査より、第303病日にステージ2と診断

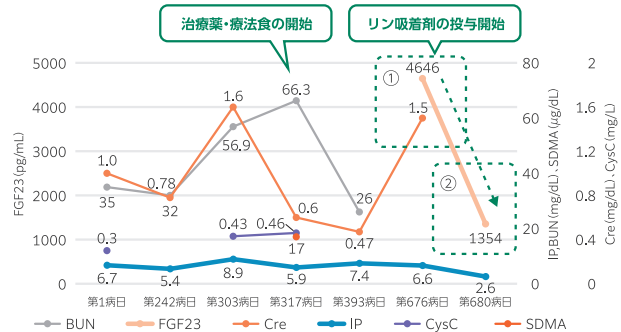
大前提として

第317病日 腎臓病用療法食を開始

第676病日 IPは前回より改善していたが、FGF23の高値を確認したため、リン吸着剤 (水酸化アルミニウム) の投与を開始した (図①)

第680病日 食欲が改善し、IPとFGF23の低下が認められた (図②) その後、良好に維持している

(図1) FGF23と腎関連項目 血中濃度の推移



リン吸着剤はいつあげる？

FGF23が高値の場合

- 第676病日ではIPは改善していたが、FGF23が高値であったためリン吸着剤を追加した。FGF23を測定することで、より積極的な治療へ踏み込む判断ができた
- 継続的に高リン血症を呈する症例では、モニタリングにFGF23の測定をとり入れる事で、正確にリン・カルシウム代謝異常を把握する事ができ、適切なタイミングで食事療法やリン吸着剤投与を開始できる可能性がある

【症例提供・監修】 浜松市 橋本動物病院 院長 橋本雄一郎 先生

症例6

雑種猫（16歳4ヶ月齢）去勢雄



主訴

健康診断を目的として初診来院

症状

なし

身体検査所見

第1病日に血液検査の結果からCKDステージ1と診断

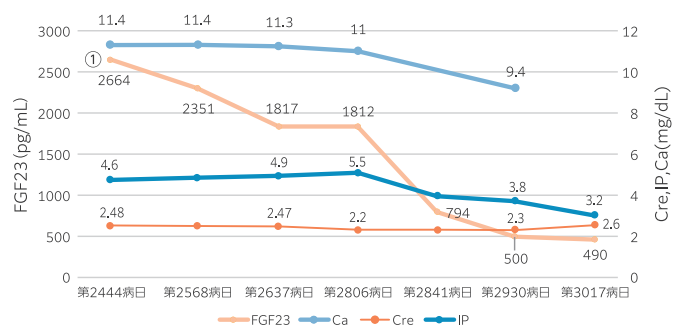
大前提として

治療法としては腎臓病用療法食とサプリメントを使用している

第2444病日 IPは参考基準範囲内であったが、リン・カルシウム代謝異常の確認のためFGF23を測定し高値 (図1-①) が認められた

第2568~3017病日 FGF23が徐々に下がるのを確認したが、第2806病日ではFGF23に変化が見られなくなったため、リン吸着剤をサプリメントから水酸化アルミニウム剤へ変更以降、数値がさらに低下した

(図1) FGF23と腎関連項目 血中濃度の推移



FGF23はいつ測定するのが良いの？

CKDと診断した後 (リン代謝異常確認のため)

【症例提供・監修】 浜松市 橋本動物病院 院長 橋本雄一郎 先生

動物検体受託検査サービス 検査規格

項目名	対象動物	材料/ 量 (mL)	他材料/ 量 (mL)	保存 方法	測定方法	報告 日数	参考基準範囲	単位
尿素窒素 (BUN)	犬・猫	血清/0.2	ヘパ漿/0.2	冷蔵	酵素法	即日	犬:9.2~29.2 猫:17.6~32.8	mg/dL
クレアチニン (Cre)	犬・猫	血清/0.2	ヘパ漿/0.2	冷蔵	酵素法	即日	犬:0.40~1.40 猫:0.90~2.10	mg/dL
シスタチンC (犬)	犬 (20kg未満対象)	血清/0.2	ヘパ漿/0.2	冷蔵	ラテックス 凝集法	~2	0.4以下	mg/L
SDMA (猫)	猫	血清/0.1	ヘパ漿/0.1	冷蔵	HPLC法	~3	11以下	μg/dL
FGF23	犬・猫	血清/0.3	ヘパ漿/0.3	凍結	CLEIA法	~3	犬:161~527 猫:102~466	pg/mL
尿中タンパク/ クレアチニン比 (UPC)	犬・猫	尿/1.0	—	冷蔵	比色法/ 酵素法	即日	犬:0.50以下 猫:0.40以下	—
尿中微量アルブミン/ クレアチニン比 (UAC)	犬・猫	尿/1.0	—	冷蔵	ラテックス 凝集法/ 酵素法	~2	犬:0.080未満 猫:0.020未満	—
尿中NAG/ クレアチニン比 (犬)	犬	尿/1.0	—	冷蔵	比色法/ 酵素法	~2	0.02~0.10	—

FGF23関連資料

セミナー動画

富士フイルム製品・サービスに関する講演動画:血液検査



<https://www.fujifilm.com/jp/ja/healthcare/lib/vet/ff-movies/oi>

技術資料

FGF23の測定を用いた症例紹介



<https://www.fujifilm.com/jp/ja/healthcare/lib/vet/form-ff-bt-11-re-6657>

FUJIFILM

富士フイルム VETシステムズ株式会社

<https://www.fujifilm.com/ffvs>