

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2013～2016

課題番号：25305029

研究課題名(和文) シスタチンCに基づくアジア系人種共通のGFR推算式作成のための国際学術調査研究

研究課題名(英文) International research project studying common cystatin C GFR estimating equation for Asian subjects

研究代表者

堀尾 勝 (Horio, Masaru)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20273633

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病の診断には腎機能(GFR)評価が重要であり、日本では日本人を対象に作成された血清Cr、血清Cystatin CによるGFR推算式が用いられている。しかし、アジア諸国において日本の式がアジア人共通の式として適用できるかは明らかでない。このため、台湾、韓国、タイ、インドの研究者と協力し、各国それぞれ、273、277、28、130例のGFR実測データを収集し、GFR推算式の正確度などを検討した。血清Crによる推算式は台湾人で低めに、インド人で高めに推算されるなど、人種差が大きいのにに対し、Cystatin Cによる式は安定しており、アジア人共通のGFR推算式として使用可能と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Glomerular filtration rate (GFR) estimating equations are generally used for assessment of kidney function that is important for diagnosis of kidney disease. GFR equations based on serum creatinine and cystatin C developed from Japanese subjects are commonly used in Japan. But, it is not clear that the GFR equations for Japanese subjects could be used in other Asian populations. Therefore, we studied with Taiwan, Korea, Thai and India researchers and collected 273, 277, 28 and 130 measured GFR data, respectively. We analyzed the accuracy of the Japanese GFR equations in these Asian populations. Performance of the GFR equation based on serum creatinine varied according to race. The equation underestimated and overestimated GFR in Taiwan and Indian subjects, respectively. On the other hand, the GFR equation based on serum cystatin C showed better performance and acceptable accuracy in the Asian populations. It could be used as a single common GFR equation fit for Asians.

研究分野：腎臓病学

キーワード：GFR推算式 アジア人 シスタチンC クレアチニン 国際情報交換

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性腎臓病(CKD) 対策は末期腎不全患者対策として喫緊の課題であり、腎機能低下と関連して発症リスクが高まる心血管疾患や死亡の対策としても重要である。CKD の診断や重症度評価には糸球体濾過量(GFR) による腎機能評価が必須であり、血清クレアチニン値にもとづいたGFR 推算式使用が推奨されている。国際的には米国で作成されたMDRD 式が一般に用いられているが、日本人では0.808 の係数を乗じる必要があることが明らかとなった。クレアチニン産生が筋肉量に依存するため、体格等の人種差が影響することが原因と考えられる。このため、日本腎臓学会では国際標準化された血清Cr 値とイヌリンクリアランス(C<sub>in</sub>)によるGFR 値により、日本人に適した血清CrによるGFR推算式を作成した。この式は日本人には最適であるが他のアジア系人種に広く適応可能かについては未解明であった。これまで実施してきた国際共同研究では韓国人、台湾人各200 名以上において日本人の血清CrによるGFR 推算式の検証を行い、韓国人は日本人のGFR 推算式が適するが、台湾人ではGFR を過小評価することを示した。このため、他の民族においても検証が必要である。

(2) シスタチンCは血清濃度がクレアチニンと異なり筋肉量に影響されにくいという特徴があり、体格の影響を受けにくいとされる。このため、血清Crと比較してより正確に腎機能が評価できる可能性がある。日本腎臓学会では国際標準化されたシスタチンC (C<sub>ys</sub>-C) を用い、シスタチンCによるGFR推算式を作成している。シスタチンCが筋肉量に影響されにくいという特徴より、アジア人共通のGFR 推算式として使用可能かなど期待される。またはシスタチンCによる新たな共通のGFR推算式の作成の可能性も考えられるためデータの集積と検証が必要である。

### 2. 研究の目的

(1) 日本人の血清 Cr による GFR 推算式がアジア系人種において適用可能か検討する。同時にアジア系民族において欧米人を対象に作成された血清 Cr による GFR 推算式の正確度をアジア系人種において評価する。

(2) 日本人の血清シスタチンによる GFR 推算式がアジア系人種において適用可能か検討する。同時にアジア系民族において欧米人を対象に作成された血清 Cr による GFR 推算式の正確度をアジア系人種において評価する。アジア人共通の GFR 推算式として使用可能な推算式作成を検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 韓国、台湾、タイの研究協力者により得られた、それぞれ 277、273、28 例の成人の年齢、性別、身長、体重、C<sub>cr</sub> 実測値、GFR 実測値と国際的に標準化された血清クレアチニン測定値、血清シスタチン C 測定値を収集した。GFR 実測はイヌリンクリアランスによる。(2) インドの研究協力者にはイヌリン試薬を送付し、インドの施設での倫理審査の承認後に 130 例の成人でイヌリンクリアランス検査を行った。血清検体、尿検体を凍結状態で日本に輸送し、SRL で血清クレアチニン、血清シスタチン C、イヌリン、BUN、Alb を測定した。

#### (3) 推算 GFR の検討

GFR 推算式は日本の血清 Cr による GFR 推算式 (日本の GFR<sub>creat</sub> 式)、日本の血清シスタチン C による GFR 推算式 (日本の GFR<sub>cys</sub> 式)、IDMS-MDRD、CKD-EPI<sub>creat</sub>、CKD-EPI<sub>cys</sub> を用いた。韓国、台湾、タイ、インドの症例の血清 Cr による推算 GFR、血清シスタチン C による推算 GFR を算出し、実測値と比較することで推算 GFR のバイアス、正確度を算出した。日本人の GFR 推算式作成と検証に用いた症例で、C<sub>cr</sub> 実測値がある 757 例を用いて日本人における推算式の結果と他のアジア人種で

の結果を比較した。推算式の評価はバイアス（推算 GFR - 実測 GFR） 正確度 P30（実測 GFR ± 30%に含まれる症例の割合） 人種ごとの補正係数の算出で行った。

#### 4. 研究成果

日本人を含め 5 か国の解析したアジア人症例の基本データを表 1 に示す。

表1 症例の基本データ

	日本	台湾	韓国	インド	タイ
N数(男性N数)	757(461)	273(147)	277(157)	130(71)	28(11)
年齢	53 ± 17	50 ± 15	49 ± 17	45 ± 12	62 ± 16
身長 (cm)	162 ± 9	163 ± 8	164 ± 9	161 ± 11	159 ± 8
体重 (Kg)	61 ± 13	64 ± 12	66 ± 13	63 ± 12	62 ± 11
血清Cr (mg/dl)	1.6 ± 1.5	1.8 ± 1.4	1.7 ± 1.7	1.3 ± 0.9	1.7 ± 1.3
血清CysC (mg/L)	1.7 ± 1.1	1.7 ± 1.0	1.6 ± 1.1	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.9
実測GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	58 ± 35	62 ± 38	62 ± 44	52 ± 32	46 ± 26
実測Ccr (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	81 ± 46	91 ± 58	95 ± 61	78 ± 44	70 ± 64
Ccr/GFR比	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.3	1.6 ± 0.7

実測 GFR は日本のデータと比較してタイで有意に低値 (p<0.05、t 検定) であった。実測 Ccr は日本のデータと比較して台湾、韓国で有意に高値 (それぞれ、p<0.05、P<0.001) であった。Ccr/GFR 比は 1.5 ~ 1.7 であり、韓国で高めである。

表2 アジア系人種における推算GFRのBias (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

GFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	日本	台湾	韓国	インド	タイ
N数	757	273	277	130	28
日本のGFRcreat式	-2 ± 18	-10 ± 16**	-4 ± 20	10 ± 15**	-7 ± 15
日本のGFRcys式	-2 ± 17	0 ± 15	4 ± 20	2 ± 13	4 ± 16
IDMS-MDRD	13 ± 21**	3 ± 18	10 ± 22**	26 ± 23**	3 ± 16
CKD-EPIcreat	13 ± 18**	4 ± 16	10 ± 20**	24 ± 17**	5 ± 17
CKD-EPIcys	0 ± 17	1 ± 16	5 ± 19	3 ± 14	6 ± 16

Bias = 推算GFR - 実測GFR、平均 ± SDで表示  
最もBiasの絶対値が小さい推算式をreferenceとし赤字で示す。Biasの絶対値をScheffe検定で比較した。(\* p<0.05, \*\* p<0.01)

GFR 推算式のバイアスを表 2 に示す。日本は日本の GFRcreat 式、日本の GFRcys 式、CKD-EPIcys 式がバイアスが少なく良好な結果である。MDRD と CKD-EPIcreat はバイアスが有意に大きく、GFR が高く推算される。台湾は日本の GFRcys 式、MDRD、CKD-EPIcreat、CKD-EPIcys 式がバイアスが少なく良好な結果である。日本の GFRcreat 式はバイアスが有意に大きく、GFR が低く推算される。韓国は日本の結果と類似した成績である。日本の GFRcreat 式、日本の GFRcys 式、CKD-EPIcys 式がバイアスが少なく良好である。MDRD と CKD-EPIcreat はバイアスが有意に大きく、GFR が高く推算される。インドは日本の

GFRcys 式、CKD-EPIcys 式がバイアスが少なく良好な結果である。日本の GFRcreat 式、MDRD、CKD-EPIcreat はバイアスが有意に大きく、GFR が高く推算される。特に MDRD と CKD-EPIcreat はバイアスが大きい。タイは MDRD がバイアスが少ない結果であるが症例数が少なく、有意な差は検出されなかった。

表3 アジア系人種における推算GFRの正確度 (P30)

GFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	日本	台湾	韓国	インド	タイ
N数	757	273	277	130	28
日本のGFRcreat式	77(74-80)	64(59-70)**	73(67-78)	60(51-68)	68(49-82)
日本のGFRcys式	77(74-80)	77(72-82)	67(61-72)	73(65-80)	64(46-79)
IDMS-MDRD	59(56-62)**	73(68-78)	60(54-65)**	26(19-34)	71(53-85)
CKD-EPIcreat	58(55-62)**	74(68-79)	57(51-63)**	25(19-33)	71(53-85)
CKD-EPIcys	77(74-80)	78(72-82)	66(61-72)	75(67-81)	57(39-73)

正確度 (P30) : 推算GFRが実測GFRの ±30%に含まれる症例の割合を% (95%信頼区間)で表示する。  
最もP30が大きい推算式をreferenceとして赤字で示し、正確度をχ2乗検定で比較した。  
(\* p<0.05, \*\* p<0.01)

GFR 推算式の正確度 (P30) を表 3 に示す。日本は日本の GFRcreat 式、日本の GFRcys 式、CKD-EPIcys 式が正確度は 75%以上と良好な結果である。MDRD と CKD-EPIcreat は正確度が有意に低い。台湾は日本の GFRcys 式、MDRD、CKD-EPIcreat、CKD-EPIcys 式の正確度が 75%程度で良好である。日本の GFRcreat 式は P30 が 64%と有意に低い。韓国は日本の GFRcreat 式が正確度 73%と良好である。MDRD と CKD-EPIcreat は正確度が有意に低い。インドは日本の GFRcys 式、CKD-EPIcys 式がそれぞれ 73%、75%と良好である。日本の GFRcreat 式は正確度 60%と低い。MDRD、CKD-EPIcreat はそれぞれ 26%、25%と極めて正確度が低い。タイは推算式の正確度は 57%から 71%の間にあり、推算式間の有意な差は検出されなかった。症例数が少なく、十分な解析は困難である。

表4 GFR推算式の民族係数

	日本	台湾	韓国	インド	タイ
日本のGFRcreat式	1.01 (0.99-1.03)	1.15 (1.11-1.18)	1.06 (1.03-1.10)	0.82 (0.79-0.85)	1.16 (1.03-1.29)
日本のGFRcys式	1.01 (0.99-1.03)	0.98 (0.96-1.01)	0.96 (0.93-0.99)	0.97 (0.93-1.00)	0.90 (0.79-1.00)
IDMS-MDRD	0.80 (0.79-0.82)	0.91 (0.89-0.94)	0.85 (0.82-0.88)	0.65 (0.62-0.68)	0.91 (0.80-1.02)
CKD-EPIcreat	0.81 (0.80-0.83)	0.92 (0.89-0.94)	0.88 (0.85-0.90)	0.69 (0.67-0.72)	0.88 (0.77-0.98)
CKD-EPIcys	0.98 (0.96-0.99)	0.96 (0.94-0.99)	0.93 (0.90-0.96)	0.92 (0.89-0.96)	0.86 (0.76-0.96)

推算GFRから実測GFRを切片0として回帰した場合の回帰係数と信頼区間を示す。  
係数が0.95~1.05の範囲にある場合を赤字で示す。

表 4 に、アジア人種別の推算式の補正係数（民族係数）を示す。係数が 1 から有意に隔たっている場合は補正係数が有効であるこ

とを示す。日本では日本の GFRcreat 式、日本の GFRcys 式は式作成のデータも含まれることから 1 に近い結果である。CKD-EPIcys 式は 0.98 となり、1 から有意に隔たっているが、わずかな隔たりであり臨床的には 1.0 で問題ない。MDRD と CKD-EPIcreat は 0.8 程度の補正係数が必要である。台湾は日本の GFRcreat 式は 1.15 の補正が必要である。MDRD、CKD-EPIcreat は 0.9 程度の補正が必要である。日本の GFRcreat 式では低めに、米国の MDRD 式では高めに推算されることを示している。日本の GFRcys 式、CKD-EPIcys 式は係数は 1.0 に近く、補正は必要ないと考えられる。韓国は日本の GFRcys 式は補正は必要ないが、他の推算式では補正が必要である。インドも日本の GFRcys 式は補正は必要ないが、他の推算式では補正が必要である。

血清 Cr 由来の式は人種間で成績に相違が大きく、補正係数が必要となる。日本の GFRcreat 式は台湾で 1.15、韓国で 1.06、インドで 0.82、タイで 1.16 の補正が必要である。米国で作成された欧米人を対象とした MDRD では日本で 0.80、台湾で 0.91、韓国で 0.85、インドで 0.65 の補正が必要である。クレアチンは筋肉より産生されるため、血清クレアチニン値は筋肉量に影響される。人種間の体格の相違、摂取蛋白量の差などが大きく影響しているものと考えられる。シスタチン C は筋肉量の影響を受けにくいとされ、このため血清シスタチン C 由来の推算式は人種を超えて共通の GFR 推算式として使用できる可能性がある。今回の検討で、日本の GFRcys 式は日本、台湾、韓国、インドにおいて補正係数が 0.95-1.05 内にあり、臨床的には補正係数なしで問題なく使用できる。タイを含めると正確度 (P30) は 67~77% である。CKD-EPIcys 式も類似の成績であり正確度 (P30) は 57-78% である。

アジア系人種の共通の GFR 推算式として血清シスタチン C 由来の式は安定して正確度が

高く、日本の GFRcys 式または CKD-EPIcys の使用が有用と考えられる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 16 件)

1) Utility of Cystatin C for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Muscular Dystrophy. Kimura K, Morita H, Daimon M, Horio M, Kawata T, Nakao T, Hirokawa M, Kitao R, Watanabe D, Komori T, Nagata T, Takeda S, Komaki H, Segawa K, Nakajima T, Takenaka K, Komuro I. *Int Heart J*. 2016 May 25;57(3):386-8.

doi:10.1536/ihj.15-461. (査読有)

2) Clinical impact of kidney function on presepsin levels. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, Tsuboi N, Matsuo S, Maruyama S. *PLoS One*. 2015 Jun 1;10(6):e0129159.

doi:10.1371/journal.pone.0129159.

(査読有)

3) Renal function evaluation in patients with cancer who were scheduled to receive carboplatin or S-1. Shibata K, Yasuda Y, Kobayashi R, Ando Y, Shimokata T, Kamiya H, Hayashi M, Maruyama S, Matsuo S, Nakao M, Tsuchiya T, Teramachi H. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Dec;19(6):1107-13.

doi:10.1007/s10157-015-1115-1. (査読有)

4) Is the new GFR equation using inulin clearance a more accurate method for Asian patients? Kim BS, Lee YK, Choi HY, Choi SO, Shin SK, Ha SK, Lee KW, Kim YW, Kim YL, Yasuda Y, Imai E, Horio M, Tomino Y, Matsuo S, Lee HY. *Clin Nephrol*. 2015

Dec;84(6):331-8.

doi:10.5414/CN108496.(査読有)

5) Effects of serum albumin and glycosylated albumin levels on performance of the Japanese GFR equation based on serum cystatin C. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Yokoyama H, Makino H, Matsuo S. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Aug;19(4):626-30. doi:10.1007/s10157-014-1038-2. (査読有)

6) Performance of the Japanese glomerular filtration rate equation based on standardized serum cystatin C in potential kidney donors. Horio M, Yasuda Y, Kaimori J, Ichimaru N, Kakuta Y, Isaka Y, Matsuo S, Takahara S. *Transplant Proc*. 2014;46(2):314-7. doi:10.1016/j.transproceed.2013.11.151. (査読有)

7) Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, Larsson A, Bökenkamp A, Yasuda Y, Blufpand H, Lindström V, Zegers I, Althaus H, Blirup-Jensen S, Itoh Y, Sjöström P, Nordin G, Christensson A, Klima H, Sunde K, Hjort-Christensen P, Armbruster D, Ferrero C. *Clin Chem*. 2014 Jul;60(7):974-86. doi:10.1373/clinchem.2013.220707.(査読有)

8) Serum albumin, but not glycosylated albumin was a potent factor affecting the performance of GFR equation based on serum

creatinine. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Yokoyama H, Makino H, Matsuo S. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Apr;19(2):284-92. doi: 10.1007/s10157-014-0988-8.(査読有)

9) Performance of GFR equations in Japanese subjects. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Jun;17(3):352-8. doi:10.1007/s10157-012-0704-5. (査読有)

10) Performance of the Japanese glomerular filtration rate equation based on standardized serum cystatin C in potential kidney donors. Horio M, Yasuda Y, Kaimori J, Ichimaru N, Kakuta Y, Isaka Y, Matsuo S, Takahara S. *Transplant Proc*. 2014;46(2):314-7. doi:10.1016/j.transproceed.2013.11.151. (査読有)

〔学会発表〕(計22件)

1) 第59回 日本腎臓学会学術総会 2016年6月17日 パシフィコ横浜 (横浜) 人間ドック受診者における血清シスタチンC検査の意義(第2報) 丹羽操, 安田宣成, 今井順子, 柘植和子, 大橋功男, 伊藤和幸, 丸山彰一

2) 第59回 日本腎臓学会学術総会 2016年6月17日 パシフィコ横浜 (横浜) KDIGO 生体腎移植ドナーガイドライン(案) 腎機能評価法の検証 安田宣成, 今井順子, 勝野敬之, 丸山彰一

3) 第58回 日本腎臓学会学術総会 2016年6月17日 名古屋国際会議場 (名古屋) 担癌患者においてシスタチンCは腎機能を過小評価する 柴田佳菜子, 安田宣成, 鈴木進, 下方智也, 丸山彰一, 安藤雄一, 松尾清一

4) The American Society of nephrology 46th Annual meeting 2013年11月7日 Atlanta convention center (USA) Performance of

Japanese and CKD-EPI GFR equations in Japanese subjects. Yasuda Y, Kaneko S, Kato S, Hayashi M, Goto M, Maruyama S, Imai E, Matsuo S.

5) 7th Asian Forum of CKD Initiative Meeting 2013年8月2日 The Zign Hotel Pattaya, (Thailand) Update of GFR estimation among Asian population. Yasuda Y

6) 第24回生物試料分析科学会年次学術集会 2014年3月2日 鈴鹿医療科学大学 千代崎キャンパス B 講義棟(鈴鹿) 尿検査と腎機能評価法 update: 血尿ガイドライン 2013 を中心に 安田宜成

7) 第53回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会シンポジウム 2014年3月9日 アオッサ(福井) GFR 推算式 (eGFRcreat と eGFRcys) の臨床的意義 堀尾 勝

8) The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation. 2013年9月3日 京都国際会議場 (京都) Performance of the Japanese GFR equation based on standardized serum cystatin C in potential kidney donors. Horio M, Yasuda Y, Kaimori J, Ichimaru N, Kakuta Y, Isaka Y, Matsuo S, Takahara S

9) 7th Asian Forum of CKD Initiative Meeting 2013年8月2日 The Zign Hotel Pattaya, (Thailand) Lower serum albumin level is associated with higher fractional excretion of creatinine. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S

〔図書〕(計 1件)

1) 堀尾 勝 シスタチン C に基づく欧米人、アジア系人種共通の GFR 推算式 74-80 2016 annual review 腎臓 編集 富野康日己 柏原直樹 中外医学社 東京 2016

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀尾 勝 (Horio Masaru)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号: 20272633

(2) 研究分担者

安田宜成 (Yasuda Yoshinari)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号: 60432259

研究者番号: 60432259

高原史郎 (Takahara Shiro)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 70179547

(4) 研究協力者

Ho Yung Lee (韓国)

Yon SU Kim (韓国)

Hung-Chun Chen (台湾)

Krinag Tungsanga (タイ)

Vivekhand Jha (インド)