

Diagnostic update

IDEXX 尿中シスタチンB

尿中シスタチンBは、症状のある犬や猫に使用できる尿細管障害のバイオマーカーです。SDMAやクレアチニンのような糸球体濾過量(GFR)を反映する腎機能マーカーとは異なり、シスタチンBは急性または活動性腎障害で上昇するため、腎機能マーカーの変化を伴わない無徴候性の腎障害でも、尿中シスタチンBが上昇することがあります。

はじめに

急性腎障害(AKI)は、罹患率および致死率の高い疾患であり、加療したとしても45-60%が死に至る可能性があります。^{1,2,3} 伴侶動物医学における腎障害の診断は、歴史的にクレアチニンやBUN、より最近ではSDMAといった腎機能マーカーの急激な上昇に基づいて行われています。腎機能マーカーはGFRを反映し、上昇には数時間~数日間掛かるため、その間はAKIの存在を認識することは困難です。腎機能マーカーが上昇する前に腎障害を発見することができれば、その時点で獣医学的な介入の機会が得られますが、それができない場合は不幸な結果につながる可能性があります。

AKIの臨床的な障害は、4段階に分類されます。すなわち、発症中・発症直後の潜在期、低酸素や虚血、炎症による腎細胞の壊死とアポトーシスが起る誘発期、高窒素血症や尿毒症を特徴とする維持期、高窒素血症が改善し、尿細管上皮細胞が再生し始める回復期からなります。発症期や誘発期は、症状を示さず、獣医師や飼い主に気づかれないことがあります。⁴ 一方で、尿細管マーカーと呼ばれるものの中には、尿細管上皮細胞の損傷を反映し、腎障害が可逆的なうちに対処できる可能性を示す、強力な臨床エビデンスを持つものが存在します^{5,8}。

これまでは、慢性腎臓病(CKD)とAKIは異なる病態であると考えられていました。しかしながら、近年、腎障害の新規バイオマーカーの研究によって、両者には共通した特徴があることが示唆されています^{5,9,10}。同様に、腎障害の理解も進んでおり、比較的軽度の腎障害や腎機能の変化は、より重度の基礎疾患が潜んでいることを示唆しています。腎臓の機能と腎機能マーカーの関係性を考えた場合、腎機能マーカーが上昇するよりも先に、まずはGFRが変化している筈です。

腎臓には代償機構が備わっているため、時にGFRの低下を過小評価することがあります。特に軽度の腎障害では、尿細管障害マーカーの方が、腎臓全体を評価する上で有用であると考えられます。^{11,12} 腎障害の原因は様々であり、原発性または続発性腎疾患などによって引き起こされます。⁵ 腎臓の近位尿細管上皮細胞とヘンレ係蹄の太い上行脚は、ネフロンの中で最も代謝活性が高いため、特に障害を受けやすい部分です。¹³ シスタチンBは、細胞内に発現する約11kDaの低分子量蛋白であり、尿細管上皮細胞の破壊に伴って尿中に放出されます。⁵

シスタチンBの働き

シスタチンBは多くの哺乳類の細胞内に認められますが、血液内に多量に存在するような物質ではありません。シスタチンBは、システインプロテアーゼ・インヒビターの一つで、リソソームからの蛋白質分解酵素の漏出を防ぐ働きがあります。シスタチンBはゲンタマイシンによる近位尿細管障害を高感度に検出することが知られています。また、シスタチンBは、破壊された腎細胞からのみ検出され、ストレスを与えただけの腎細胞からは検出されません。このことから、尿中で検出されるシスタチンBは、尿細管上皮細胞の壊死やアポトーシスに起因すると考えられています。⁵

臨床用途

アイデックスの尿中シスタチンB検査は、原発性または続発性の腎障害の疑いまたは可能性のある犬と猫で使用できます。また、既に慢性腎臓病(CKD)と診断されている動物では、安定したCKDなのか、進行性のCKDなのかを鑑別するのにも役立ちます。¹⁴ 尿中シスタチンBの上昇は、活動性または急性腎障害の可能性を示唆します。^{6,7,14,15} 疑いも含めて腎毒性物質の曝露を受けた動物、または腎毒性のある薬物を投与されている動物では、SDMAやクレアチニンなどの腎機能マーカーに変化がなくても、尿中シスタチンBなら、尿細管障害の有無を確認できる可能性があります。また、尿細管障害は、低血圧や循環血液量の減少、発熱、血管炎などの腎疾患以外の病態から二次的に生じることもあります。¹⁶

尿中シスタチンBとSDMA

尿中シスタチンBはSDMAを補完するものであり、腎臓病または腎障害と診断されている、または疑われる動物の腎臓を評価するためのマーカーです。SDMAは健康診断を含めたすべての血液化学スクリーニング検査に推奨されますが、尿中シスタチンBは腎障害の可能性が低い健康動物への使用は推奨されません。腎機能の変化や腎障害を疑わない動物における尿中シスタチンBの上昇は、臨床徴候とあわせて解釈する必要があります。基礎疾患や腎障害のリスクがない健康な犬猫では、シスタチンBが上昇するとは考えにくいので、腎機能マーカーの上昇を伴わないシスタチンBの上昇は、無徴候の腎障害を示唆している可能性があります。

結果解釈

アイデックスの尿中シスタチンB検査は、抗体を固相化した粒子を緩衝液中に浮遊させた試薬を用いて、凝集法によってシスタチンBを測定します。尿中にシスタチンBが存在する場合、粒子が凝集し、検体溶液が混濁します。また、精度(再現性)、正確度、干渉物質および安定性評価試験によって、犬と猫の尿で有効であることが確認されています。¹⁷

尿中シスタチンBの測定可能範囲は、50-2500ng/mLです。尿中シスタチンBが100ng/mL未満の場合は腎障害の可能性は低く、100ng/mL以上の場合は腎障害の可能性があることが示唆されます。結果が測定可能範囲内の場合、具体的な数値が報告されます。50ng/mL未満、または2500ng/mLを超える場合は、それぞれ<50ng/mL、>2500ng/mLと報告されます。

完全な濃縮尿で尿中シスタチンBが上昇しており、SDMAとクレアチニンが基準範囲内の場合、活動性(進行中)腎障害である可能性が示唆されます。同様に、IRIS*のAKIグレードIまたはIIの犬猫では、症状や腎機能マーカーに変化が現れない可能性があります(無徴候の腎障害)。尿中シスタチンBが上昇(≥100ng/mL)している犬猫では、24-48時間以内に再度、腎機能マーカーと尿中シスタチンBを含めた尿検査を実施することが推奨されます。

不完全な濃縮尿で尿中シスタチンBが上昇しており、SDMAとクレアチニンも上昇している場合は、活動性または急性腎障害の可能性が高いことが示唆されます。腎障害の治療を実施した上で、腎機能マーカーや尿量を綿密にモニタリングし、画像検査や尿蛋白クレアチニン比(UPC)、尿の細菌培養と薬剤感受性試験などの追加検査を検討してください。尿中シスタチンBが<100ng/mLの場合は、測定時点においては腎障害ではないことが示唆されます。尿中シスタチンBの上昇は少なくとも腎障害が疑われる場合は、必要に応じて5-7日以内に尿中シスタチンBを含めた尿検査を再度行ってください。

ドキシサイクリン塩酸塩を使った添加回収試験では、尿中シスタチンBが250ng/mL未満の場合、シスタチンBの回収率に影響を与えることが示唆されています。¹⁷

検査材料

検体は犬または猫の尿です。検体送付容器は滅菌済みのプレーン・チューブをお勧めします。尿の採取は、膀胱穿刺、自然排尿(できれば中間尿)、またはカテーテル採尿のいずれかで採取してください。検体は冷蔵で保管し、冷凍はしないでください。

検体の安定性

犬猫の尿中シスタチンBを4°Cで14-16日間保管して、検体安定性を評価したところ、少なくとも2°C-8°Cで、10日間は安定であることが分かっています。

引用文献

- Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med.* 1997;11(2):58-64. doi:10.1111/j.1939-1676.1997.tb00074.x
- Segev G, Kass PH, Francey T, Cowgill LD. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med.* 2008;22(2):301-308. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0063.x
- Rimer D, Chen H, Bar-Nathan M, Segev G. Acute kidney injury in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J Vet Intern Med.* 2022;36(2):609-618. doi:10.1111/jvim.16375
- Ross L. Acute kidney injury in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(1):1-14. doi:10.1016/j.cvsm.2010.09.003
- Yerramilli M, Farace G, Quinn J, Yerramilli M. Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: the role of novel biomarkers as early and accurate diagnostics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):961-993. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.011
- Gordin E, Gordin D, Viitanen S, et al. Urinary clusterin and cystatin B as biomarkers of tubular injury in dogs following envenomation by the European adder. *Res Vet Sci.* 2021;134:12-18. doi:10.1016/j.rvsc.2020.11.019
- Harjén HJ, Anfinsen KP, Hultman J, et al. Evaluation of urinary clusterin and cystatin B as biomarkers for renal injury in dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus*). *Top Companion Anim Med.* 2022;46:100586. doi:10.1016/j.tcam.2021.100586
- Bar-Nathan M, Chen H, Rimer D, Segev G. Long-term outcome of dogs recovering from acute kidney injury: 132 cases. *J Vet Intern Med.* 2022;36(3):1024-1031. doi:10.1111/jvim.16435
- Cowgill LD, Polzin DJ, Elliott J, et al. Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):995-1013. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.001
- Cowgill L. Grading of acute kidney injury. International Renal Interest Society. 2016. Accessed September 28, 2023. www.iris-kidney.com/education/pdf/4_idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf
- Syme H. CKD early diagnostics. International Renal Interest Society. 2019. Accessed September 28, 2023. www.iris-kidney.com/education/education/early_diagnosis.html
- Fattah H, Layton A, Vallon V. How do kidneys adapt to a deficit or loss in nephron number? *Physiology.* 2019;34(3):189-197. doi:10.1152/physiol.00052.2018
- Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(10):629-646. doi:10.1038/nrneph.2017.107
- Segev G, Vaden S, Ross S, et al. Urinary cystatin B differentiates progressive versus stable stage I chronic kidney disease in dogs [ACVIM Abstract NU27]. *J Vet Intern Med.* 2022;36(6):2433-2434. doi:10.1111/jvim.16541
- Hezzell MJ, Foster JD, Oyama MA, et al. Measurements of echocardiographic indices and biomarkers of kidney injury in dogs with chronic kidney disease. *Vet J.* 2020;255:105420. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105420
- Dunaevich A, Chen H, Musseri D, et al. Acute on chronic kidney disease in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *J Vet Intern Med.* 2020;34(6):2507-2515. doi:10.1111/jvim.15931
- Data on file at IDEXX Reference Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.

*IRIS (International Renal Interest Society): 国際獣医腎臓病研究グループ
Published October 2023

ここに含まれる情報は、一般的なガイドンスのみを提供することを意図しています。あらゆる診断または治療と同様に、病歴、身体症状、および完全な臨床検査データを含む患者の完全な評価に基づいて、各患者との臨床的判断を用いるべきです。いかなる薬物療法またはモニタリングプログラムに関しても、投与量、適応症、相互作用、および注意事項の完全な説明については、製品の添付文書を参照すること。