

犬及び猫の腎疾患におけるUP/C測定の有用性

渡 邊 俊 文^{1)†}野 尻 康 史²⁾

1) 麻布大学附属動物病院 (〒252-5201 相模原市中央区淵野辺1-17-71)

2) アークレイ(株) (〒602-0008 京都市上京区岩栖院町59 擁翠園内)

(2018年11月1日受付・2019年2月28日受理)

要 約

腎疾患が疑われる犬62症例及び猫40症例において、血中クレアチニンとUP/C(尿蛋白/尿クレアチニン比)の間に弱い相関(相関係数:犬0.11,猫0.27)しか認められないことから、UP/Cは血中クレアチニンとは独立した指標であり、また血中クレアチニンが参考基準値(犬1.4mg/dl,猫1.6mg/dl)未満かつ蛋白尿を示す症例が犬で24症例(38.7%),猫で4症例(10.0%)あったことから、UP/Cは血中クレアチニンでは捉えられない早期かつ潜在的な腎疾患を検出できると考えられた。さらに、UP/Cに関して定量法とディップスティックを用いた半定量法との間に強い相関(1ランク以内の一致率:犬95.2%,猫90.0%)を示したことから、ディップスティック法の特長を生かした院内での迅速かつ簡便なUP/Cの測定が有効であると考えられた。

——キーワード:血中クレアチニン,慢性腎臓病(CKD),ディップスティック,蛋白尿,尿蛋白/尿クレアチニン比。

-----日獣会誌 72, 549~553 (2019)

犬や猫において、慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease:CKD)は代表的な疾患であり、国際腎臓病研究グループ(International Renal Interest Society:IRIS)においてCKDステージ分類が提唱され、血中クレアチニン、尿蛋白、収縮期血圧等の検査結果に基づく病期分類や、各ステージに応じて推奨する治療法がIRISのウェブサイト(<http://www.iris-kidney.com>)で公開されている。犬や猫では、末期腎不全に陥った場合、人のように透析で生命維持を行うことが非常に難しいことから、早期にCKDを検出し、末期腎不全に進行しないように管理、治療をする必要がある。

一般に、腎機能の指標として血中クレアチニンがよく用いられるが、血中クレアチニンが異常値を示し、臨床症状が認められる際には、すでに腎機能の約70%が失われていることが報告されている[1,2]。すなわち、血中クレアチニンが異常値を示したときには末期のCKDの病態に近く、治療としては対症療法を中心とした支持療法となっているのが現状である。この現状を受け、最近ではCKDの早期発見につながる腎疾患マーカーの有用性が報告されているが[3]、現時点で臨床現場において迅速に測定する手段は限られている。

現在、臨床現場において迅速かつ簡便に腎機能を評価できる手段として尿の性状があげられる。尿性状の検査項目では、尿比重をはじめpH、グルコース、尿蛋白、尿中クレアチニンなどがあり、その中でも、尿蛋白の有無は治療内容にかかわるだけでなく、腎疾患の悪化に対する予後判定に関連していると報告されている[4-6]。また、尿検査によって明らかになる蛋白尿は、生理的蛋白尿と病的蛋白尿に分類される。さらに病的蛋白尿は、腎前性蛋白尿、腎性蛋白尿、腎後性蛋白尿に区別される[7]。

腎前性蛋白尿は血中の低分子量蛋白の増加により糸球体を通過した蛋白尿全般を、腎後性蛋白尿は尿管閉塞による尿路障害や下部尿路由来の炎症や腫瘍によって生じた蛋白尿を、腎性蛋白尿は腎前性蛋白尿、腎後性蛋白尿を除外し、糸球体性蛋白尿と尿細管性蛋白尿をそれぞれ指している。蛋白尿を分類することは、疾患の鑑別診断に重要であり、特に腎性蛋白尿は、その要因により腎自体に疾患の存在を示すものであるため、治療方針を決定するのに重要と考えられる。

IRISにおいて提唱されたCKD診断ガイドラインでは、尿蛋白を尿中クレアチニンとの比率で表すUP/C

† 連絡責任者:渡邊俊文(麻布大学附属動物病院)

〒252-5201 相模原市中央区淵野辺1-17-71

☎042-769-2363 FAX042-769-2408

E-mail:watanabe@azabu-u.ac.jp

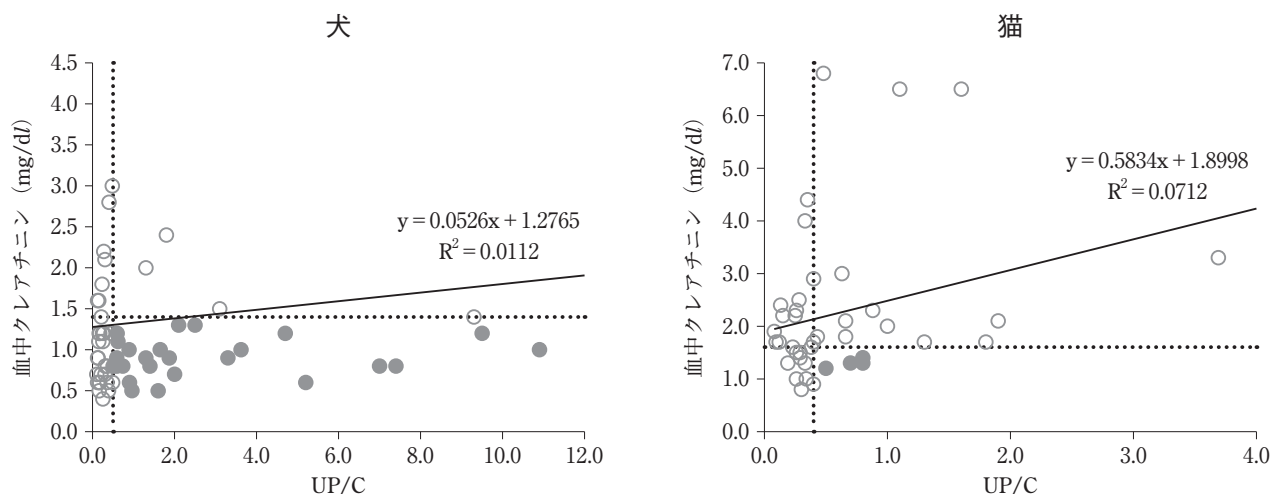


図1 血中クレアチニンと UP/C

犬：相関係数 0.11, 傾き 0.0526, 血中クレアチニン基準値 1.4mg/dl, UP/C 基準値 0.5
 猫：相関係数 0.27, 傾き 0.5834, 血中クレアチニン基準値 1.6mg/dl, UP/C 基準値 0.4
 ●は犬で血中クレアチニン 1.4mg/dl 未満, UP/C が 0.5 を超える症例,
 ○は猫で 1.6mg/dl 未満, UP/C が 0.4 を超える症例を表す。

が使われている [8, 9]. 犬では UP/C 値が 0.2 未満だと非蛋白尿, 0.2~0.5 だと境界尿, 0.5 を超えると蛋白尿と定義され, 猫では UP/C 値が 0.2 未満だと非蛋白尿, 0.2~0.4 だと境界尿, 0.4 を超えると蛋白尿と定義されている。

これまで臨床現場においては, UP/C は迅速に測定されることが少なく, むしろ追加検査として UP/C を測定しているのが現状であった. そのため, 現在までに腎疾患における尿蛋白の重要性は報告されているが [6], 臨床検体を用いた血中クレアチニンと UP/C との関連性を示す報告はみあたらない. そこでわれわれは, 臨床検体を用いて, 血中クレアチニンと UP/C の関連性, また CKD のステージ分類に対する UP/C の評価, さらにディップスティックを用いた半定量法による UP/C 測定の有効性を評価したので報告する.

材料及び方法

供試動物：本研究には, これまでの病歴及び多飲多尿, 尿閉などの臨床症状を受け, 血液検査及び尿比重, 尿沈渣を含む尿検査を数回実施し, 血液検査の各数値の変動, 尿蛋白の増減, また一部で超音波検査及び腎生検をもとに, 腎疾患が疑われる犬や猫から採取した尿検体及びヘパリン加血漿 (犬 62 検体, 猫 40 検体) を用いた (おもな腎疾患：慢性腎臓病, 糸球体腎症, 膀胱炎, 腎結石など).

供試動物の年齢は, 犬では平均年齢 9.1 歳 (2~18 歳), 猫では平均年齢 8.0 歳 (2~18 歳) であり, 雌雄は犬では雄 29 頭, 雌 33 頭, 猫では雄 24 頭, 雌 16 頭であった. また, 品種に偏りはなかった.

UP/C：尿検体を膀胱穿刺法により採尿し, 生化学・免疫統合分析装置 (COBAS 6000, ロシュ・ダイアグノスティックス(株), 東京) を用い, 血液検査用総蛋白キット (コバス試薬 TPII, ロシュ・ダイアグノスティックス(株), 東京) とクレアチニンキット (アクアオートカインノス CRE-II, カイノス(株), 東京) にて尿蛋白と尿クレアチニンを測定し, 定量的に UP/C を算出した.

また, 尿定性分析装置 (尿化学分析装置 thinka RT-4010, アークレイ(株), 京都), 尿試験紙 (thinka ユーリントテストストリップ 10UB, アークレイ(株), 京都) を用いて半定量的に UP/C を測定した.

血中クレアチニン：血液検体を採血後, 直ちに遠心分離し, 乾式臨床化学分析装置 (生化学分析装置 スポットケム SP-4430, アークレイ(株), 京都), 血液検査用クレアチニンキット (スポットケム II 試薬 CRE2, アークレイ(株), 京都) を用いて血中クレアチニンを測定した. 試薬メーカーが提供している血中クレアチニンの参考基準範囲 (犬：1.4mg/dl 未満, 猫：1.6mg/dl 未満) を用いて解析した.

成績

血中クレアチニンと UP/C の結果：血中クレアチニン値は犬では平均値 1.16mg/dl (0.4~4.0mg/dl), 猫では平均値 2.27mg/dl (0.8~6.8mg/dl) であった. UP/C は, 犬では平均値 2.43 (0.10~23.0), 猫では平均値 0.63 (0.08~3.69) であった.

腎疾患が疑われる犬 62 症例及び猫 40 症例について, 血中クレアチニンと定量法による UP/C の相関性を比較したところ, 犬では相関係数 0.11, 猫では相関係数

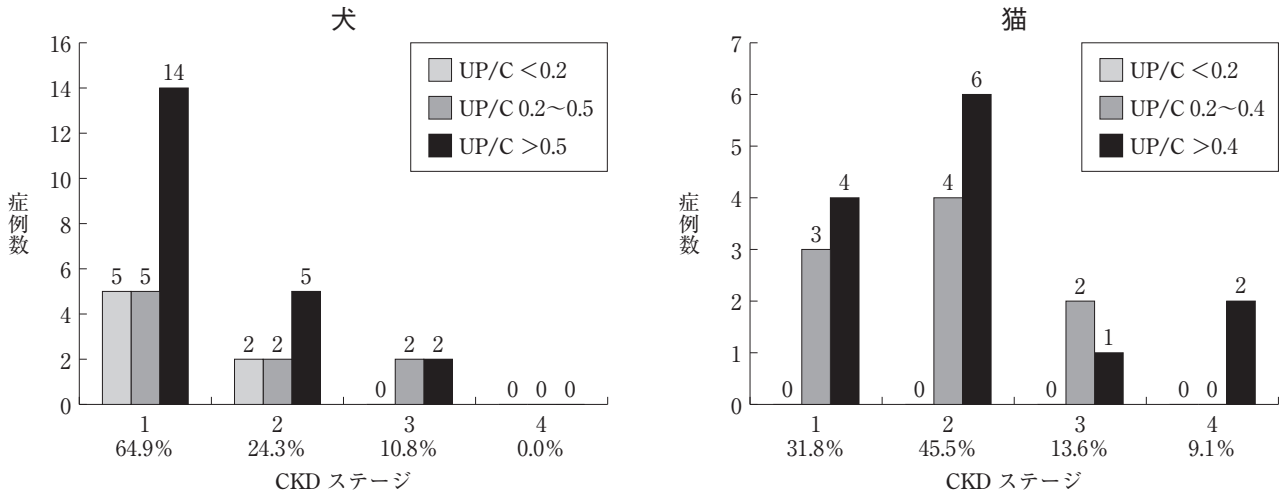


図2 犬及び猫におけるCKDステージングとUP/C

犬及び猫の各々で腎性蛋白尿の症例をCKDステージごとに分類し、ステージごとに%表示した。

UP/Cを犬：0.2未満、0.2～0.5、0.5を超える症例、猫：0.2未満、0.2～0.4、0.4を超える症例で分類。

表1 UP/Cと蛋白尿の原因

UP/C	犬			猫		
	<0.2	0.2~0.5	>0.5	<0.2	0.2~0.4	>0.4
腎前性	0	0	0	0	0	0
腎性	7	9	21	0	9	13
腎後性	3	9	8	5	7	4
その他	1	2	2	1	1	0

0.27となり、血中クレアチニンとUP/Cの間には弱い相関性しかみられなかった(図1)。

また、血中クレアチニン値が参考基準範囲(犬：1.4mg/dl未満、猫：1.6mg/dl未満)であって、UP/CがIRISの蛋白尿分類で蛋白尿を示す症例は、犬では62症例中24症例(38.7%)、猫では40症例中4症例(10.0%)であった。

腎疾患の分類とUP/Cの結果：今回診断した犬及び猫の臨床症状かつ各検査結果から腎疾患を腎前性、腎性、腎後性及びその他(非泌尿器疾患含む)に分類した結果、犬では全62症例中、腎前性が0症例(0.0%)、腎性が37症例(59.7%)、腎後性が20症例(32.3%)、その他5症例(8.0%)となった。猫では全40症例中、腎前性が0症例(0.0%)、腎性が22症例(55.0%)、腎後性が16症例(40.0%)、その他2症例(5.0%)となり、犬猫ともに腎性の疾患が最も多かった。さらに、腎疾患ごとに定量法によるUP/Cの値で区別した結果、犬では腎性の腎疾患37症例中蛋白尿を示す症例が21症例(56.8%)あり、猫では腎性の腎疾患22症例中蛋白尿を示す症例が13症例(59.1%)であった(表1)。

腎性蛋白尿におけるCKDステージ分類とUP/Cの結果：腎疾患で分類した蛋白尿のうち、疑われた腎疾患が腎性と分類された症例(犬：37症例、猫：22症例)に

表2 デイップスティック法の定性ランクと定量値の関係

	犬				
	定性ランク	±	1+	2+	3+
半定量値	<0.20	0.35	0.75	1.5	2.00<
定量法(濃度範囲)	0.2未満	0.2~0.5	0.5~1.0	1.0~2.0	2.0より高い
IRIS蛋白尿分類	非蛋白尿	境界蛋白尿			蛋白尿

	猫				
	定性ランク	±	1+	2+	3+
半定量値	<0.20	0.30	0.75	1.5	2.00<
定量法(濃度範囲)	0.2未満	0.2~0.4	0.4~1.0	1.0~2.0	2.0より高い
IRIS蛋白尿分類	非蛋白尿	境界蛋白尿			蛋白尿

関して、血中クレアチニンの結果より、IRISのCKDステージ分類及び蛋白尿分類を参考にCKDの各ステージとUP/Cの値ごとに症例数を分類した(図2)。

その結果、犬ではCKDステージ1に全37症例中24症例(64.9%)、CKDステージ2に9症例(24.3%)、CKDステージ3に4症例(10.8%)、CKDステージ4に0症例(0.0%)が分類された。そのうちCKDステージ1に分類された24症例中、蛋白尿を示した症例は、14症例(58.3%(14症例/24症例))であった。また、その14症例における血中クレアチニンの平均値は0.9mg/dlであった。

猫では、CKDステージ1に全22症例中7症例(31.8%)、ステージ2に10症例(45.5%)、ステージ3に3症例(13.6%)、ステージ4に2症例(9.1%)が分類され、そのうちCKDステージ1に分類された7症例中、蛋白尿を示した症例は、4症例(57.1%(4症例/7

表3 定量法と半定量法の UP/C 結果の比較

IRIS ガイドラインに基づく蛋白尿分類 (犬)							
半定量法 (ディップスティック)	半定量値	定性ランク	定量法				
			0.2未満	0.2~0.5	0.5~1.0	1.0~2.0	2.0より高い
0.20	-		10	13	3	0	0
0.35	±		1	3	4	0	0
0.75	1+		0	3	2	2	0
1.50	2+		0	0	0	4	4
2.00	3+		0	0	0	2	11

IRIS ガイドラインに基づく蛋白尿分類 (猫)							
半定量法 (ディップスティック)	半定量値	定性ランク	定量法				
			0.2未満	0.2~0.4	0.4~1.0	1.0~2.0	2.0より高い
0.20	-		6	6	1	0	0
0.30	±		0	5	1	1	0
0.75	1+		0	3	6	0	0
1.50	2+		0	0	3	1	0
2.00	3+		0	0	2	4	1

■ は一致, □ は1ランク以内の一致を示す。

症例))であった。また、その症例における血中クレアチニンの平均値は1.3mg/dlであった。

定量法とディップスティックを用いた半定量法によるUP/Cの結果: 定量法によるUP/C測定値とディップスティックを用いた半定量法による定性ランクの関係を表2に示した。定性ランク“1+”~“3+”は、IRISガイドラインに基づく「蛋白尿分類」では蛋白尿に分類される。本試験に供した全検体について、表2に示した分類に従って定量法と半定量法を比較した(表3)。

その結果、定量法と半定量法において、犬では一致率及び1ランク以内の一致率はそれぞれ48.4%及び95.2%となり、猫では一致率及び1ランク以内の一致率はそれぞれ47.5%及び90.0%となった。それぞれ1ランク以内の一致率は90.0%以上を示し、良好な相関性が得られた。

考 察

血中クレアチニンとUP/Cの相関を確認したところ、図1に示すように犬で相関係数0.11、猫で相関係数0.27であり、弱い相関しか認められなかった。このことから、腎疾患においてUP/Cは、血中クレアチニンとは独立した指標であると考えられた。また、血中クレアチニン値が参考基準範囲内にあった症例にも蛋白尿が検出されていたことから、血中クレアチニンだけを指標としている、蛋白尿を示す腎疾患を見落とす可能性が高くなると考えられる。特に、犬でその傾向が強いと考えられる。

一方、全症例を腎疾患及びそれに付随する蛋白尿の種

類にて分類した結果、腎性腎疾患に占める割合が犬猫のいずれも最も高く(犬:59.7%,猫:55.0%),そのうちで蛋白尿症例が高率に含まれていたが(犬:56.8%,猫:59.1%),これは腎性腎疾患で境界尿や非蛋白尿であった症例よりも多くを占める結果となった。次いで、分類症例数の多かった腎後性腎疾患においては、蛋白尿症例はやや少ない傾向を示し(犬:40.0%,猫25.0%),むしろ境界尿症例が多い結果となった。このことから、UP/C測定の有用性は、腎性腎疾患において特に意義が高いものと考えられた。

さらに、血中クレアチニン値よりステージングした腎性腎疾患においては、UP/Cで蛋白尿と判断される症例がステージ1に最も多く含まれている結果となった。このことから、低いCKDステージにおいてもUP/C測定が実施されなければ、腎疾患発見に遅延をきたす可能性、または腎疾患の進行を制御できなくなる可能性が示唆された。猫においても、腎性腎疾患のうちUP/Cが蛋白尿を示す13症例中4症例がCKDステージ1に分類されたことから、犬ほど顕著ではないが、CKDのステージによらずUP/C測定による腎疾患の評価が重要であると考えられる。また、犬と猫の間で腎疾患の病態メカニズムが異なることが報告されており[10]、今回の犬と猫のCKDステージごとの蛋白尿症例数の差に関係があると考えられ、今後UP/Cのさらなる解明により、多くの症例を集め検討する必要があると考えられる。

最後に、定量法とディップスティックを用いた半定量法におけるUP/Cの測定結果を比較したところ、犬では1ランク以内の一致率は95.2%となり、猫では1ランク以内の一致率90.0%となったことから、定量法とディップスティックを用いた半定量法の間に相関があることが確認された。このことから、UP/Cの測定にディップスティックを用いた半定量法が有効であることが示された。

このディップスティックによるUP/Cの測定では、グルコースやpHなどの他の尿検査項目も同時に、迅速簡便に測定できることから、臨床現場において非常に有用であると考えられる。しかしながら、定量法と必ずしも一致するわけではないことから、ディップスティックの特性を理解したうえで使用する必要がある。

人の医療では健康診断の一環として尿検査を実施しており、その重要性も報告されている[11]。今後、獣医療においても同様にUP/Cを含む尿検査をスクリーニング検査として実施することで、腎疾患の検出率の向上につながると期待できる。

以上より、血中クレアチニンだけを指標とした検査では、CKDをはじめ腎疾患の見落としを引き起こす危険性が考慮され、UP/Cを独立した指標とみなし測定する

ことで、血中クレアチニンでは確認できない腎疾患の早期発見に寄与できる可能性が示唆された。特に、犬において血中クレアチニンが参考基準範囲内またはCKDステージ1の際に、UP/Cが高い症例が多い傾向があり、UP/Cを測定する意義は高いものと考えられた。また、腎疾患分類とCKDステージ分類におけるUP/Cの結果から、UP/CはおもにCKDの早期発見に対する有用性が高いと考えられた。したがって、IRISのCKDステージ分類を参考にする際は、必ずUP/Cも同時に測定し診断すべきと考える。

引用文献

- [1] Braun JP, Lefebvre HP : Kidney function and damage, Clinical biochemistry of domestic animals, Kaneko JJ, et al eds, 6th ed, 485-528, Academic Press, Burlington, MA (2008)
- [2] Katayama R, Saito J, Katayama M, Yamagishi N, Yamashita T, Kato M, Furuhashi K : Simplified procedure for the estimation of glomerular filtration rate following intravenous administration of iodixanol in cats, *Am J Vet Res*, 73, 1344-1349 (2012)
- [3] Cobrin AR, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg AC, Dewey C : Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat, *J Small Anim Pract*, 54, 647-655 (2013)
- [4] Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, Neaton JD, Kirk CA, Allen TA, Swanson LL : Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure, *J Am Vet Med Assoc*, 226, 393-400 (2005)
- [5] Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, Elliott J : Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria, *J Vet Intern Med*, 20, 528-535 (2006)
- [6] Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer GF, Vaden SL : Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (Small Animal), *J Vet Intern Med*, 19, 377-385 (2005)
- [7] Boylan JW : Symposium on proteinuria and renal protein catabolism, Introduction, *Kidney Int*, 16, 247-250 (1979)
- [8] Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD : Correlation of urine protein/creatinine ratio and twenty-four-hour urinary protein excretion in normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure, *J Vet Intern Med*, 6, 36-40 (1992)
- [9] Nabity MB, Boggess MM, Kashtan CE, Lees GE : Day-to-day variation of the urine protein: creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy, *J Vet Intern Med*, 21, 425-430 (2007)
- [10] Mitani S, Yabuki A, Taniguchi K, Yamato O : Association between the intrarenal renin-angiotensin system and renal injury in chronic kidney disease of dogs and cats, *J Vet Med Sci*, 75, 127-133 (2013)
- [11] 小野満也, 高田 薫, 山口 博, 佐藤博司, 石亀広樹, 松島松翠 : 健康診断における検尿所見の検討, *日本農村医学雑誌*, 42, 1067-1071 (1994)

Usefulness of UP/C Measurement for Kidney Disease in Dogs and Cats

Toshifumi WATANABE^{1)†} and Yasushi NOJIRI²⁾

1) *University of Azabu Veterinary Hospital, 1-17-71 Fuchinobe, Chuo Ward, Sagamihara, 252-5201, Japan*

2) *ARKRAY INC., Yousuien-nai, 59 Gansuin-cho, Kamigyo-ku, Kyoto, 602-0008, Japan*

SUMMARY

Since there are weak correlations (correlation coefficients: dogs 0.11, cats 0.27) between blood creatinine and UP/C (urinary protein/urinary creatinine ratio) in 62 dogs and 40 cats with suspected renal disease, UP/C is an independent index from blood creatinine. In addition, since blood creatinine was below the reference value (dogs 1.4mg/dl, cats 1.6mg/dl) and indicated proteinuria in 24 dogs (38.7%) and 4 cats (10.0%), it was thought that the early stage and potential kidney disease that cannot be caught by blood creatinine could be detected by UP/C. Furthermore, since there were strong correlations (match rate within one rank: dogs 95.2%, cats 90.0%) between the quantitative method and the semi-quantitative method using a dipstick, it was considered that the rapid, simple measurement of UP/C in the hospital is effective by making use of the features of the dipstick method. — Key words : Blood creatinine, Chronic kidney disease (CKD), Dipstick, Proteinuria, Urinary protein / Urine creatinine ratio (UP/C).

† *Correspondence to : Toshifumi WATANABE (University of Azabu Veterinary Hospital)*

1-17-71 Fuchinobe, Chuo Ward, Sagamihara, 252-5201, Japan

TEL 042-769-2363 FAX 042-769-2408 E-mail : watanabe@azabu-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 72, 549~553 (2019)