

## 犬の腎機能マーカー：血清シスタチンCとは？



岩佐 直樹

羽島動物病院  
岐阜大学応用生物学部獣医内科学研究室

### 【どうぶつ検査センターから】

岩佐先生にご執筆頂いた『犬の血清シスタチンCの有用性と臨床応用について』の中で、書ききれなかった犬の腎機能マーカー：シスタチンCについて、さらに詳しく解説頂きました。

『犬の血清シスタチンCの有用性と臨床応用について』と併せてご覧いただくと、さらに理解が深まると思います。

### 【ポイント💡】

- シスタチンC (Cys-C) は人医療で腎機能マーカーとして慢性腎臓病の早期発見、予後因子として利用されている
- 犬ではIRIS ステージ1の検出に血清Cre、血清SDMAよりも血清Cys-Cの方が有用との報告がある
- 犬の血清Cys-Cでは15 kg以下で有用な腎機能マーカーとして知られているが、最近、体重20 Kg未満での有用性が報告された

### 【概要】

犬の腎機能の評価におけるゴールドスタンダードとして、イヌリンまたはイオヘキソールクリアランスによる糸球体濾過量 (Glomerular filtration rate: GFR) が挙げられる<sup>1,2</sup>。しかし、これらの検査は複数回のサンプリングが必要でなり煩雑であることから一般的に実施されていない。現在、犬の腎機能の評価は主に血中尿素窒素 (BUN)、血清クレアチニン (Cre) の測定が一般的で、簡易検査として使用されている。特に血清Cre濃度は慢性腎臓病 (CKD) のステージ分類である the International Renal Interest Society (IRIS; [www.iris-kidney.com](http://www.iris-kidney.com)) のステージングにSDMAとともに使用されている。しかし、血中BUNおよび血清Cre濃度は食事、体重、犬種による筋肉量などの腎機能以外の影響が大きいことが問題である<sup>3-6</sup>。特に血清Creは筋肉量に依存するため、小型犬は筋肉量が少ないことで血清Creが低値になることがあり、CKDの初期では血清Creが上昇しないケースがある。また、血清Cre濃度はGFRが25%まで低下しないと血清Cre濃度は上昇しないという短所を持っている<sup>3,7</sup>。以上より、血清BUNおよび血清Creで、初期の腎臓病を判別することが難しいとされている。そこで、初期の腎臓病の検出に腎臓バイオマーカーが必要とされてきた。

シスタチンC (以下Cys-C) はシステインプロテアーゼ阻害剤であり、システイン蛋白スーパーファミリーに属する122個のアミノ酸からなる約13 kDaの蛋白で、有核細胞から一定の割合で産生される<sup>8,9</sup>。Cys-Cは糸球体に濾過され、尿細管上皮細胞で約99%再吸収される。しかし、再吸収されたCys-Cは異化されるため、循環血中に戻らない。また、尿細管上皮細胞から分泌されることはない<sup>9-11</sup>。そのため、犬の血清Cys-C濃度はGFRのバイオマーカーとして知られている<sup>12,13</sup>。医学領域での研究では血清Cys-C濃度によって血清Cre濃度よりもより鋭敏にGFRの低下を検出することが報告されている<sup>14,15</sup>。また血清Cys-Cは日本腎臓病学会のガイドラインの腎機能評価に使用されており、慢性腎臓病の早期発見<sup>16</sup>および予後因子<sup>17</sup>としても利用されている。

犬におけるCys-Cの報告では、腎臓病の犬では健康犬と比較してCys-C濃度は高値を示したことを報告している<sup>18</sup>。また、腎機能低下の検知には、血清Cre濃度よりも血清Cys-C濃度の方が優れているとの報告

や<sup>19</sup>、犬の IRIS ステージ 1 の検出においては、血清 Cre や血清 SDMA よりも血清 Cys-C が有用性を示すとの報告がある<sup>20</sup>。ただし、血清 Cys-C 濃度は体重に影響を受ける点には注意が必要である。体重 15 kg 以下の犬に検査対象を限定することで、血清 Cys-C 濃度は血清 Cre 濃度よりも GFR 低下の検出<sup>21</sup>や健康診断時の腎疾患特異的生存の予後判定<sup>22</sup>に有用であることが報告されている。一方で、多数が 15 kg 以上の集団においては、血清 Cys-C 濃度は血清 Cre や SDMA よりも GFR 低下の検出に対する診断能が劣ることが示されている<sup>23</sup>。そのため、血清 Cys-C 濃度は検査対象を体重 15 kg 以下に限定して使用することが現状推奨されているが、最近の研究で、宮川先生らの報告によると体重 20 kg 未満までは有用性が高いとの報告もされていることから<sup>24</sup>、今後は 20 kg までの犬に適応範囲が広がっていくことが期待されている。

#### 【引用文献】

1. Brown, S.A. et al. Evaluation of a single injection method, using iohexol, for estimating glomerular filtration rate in cats and dogs. *Am. J. Vet. Res.* **57**: 105–110. (1996) PMID: 8720247
2. Finco, D. et al. Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. *Am. J. Vet. Res.* **52**: 1029–1032. (1991) PMID: 1892258
3. Braun, J.P. et al. Creatinine in the dog: a review. *Vet. Clin. Pathol.* **32**: 162–179. (2003) PMID: 14655101
4. Feeman, W.E. et al. Serum creatinine concentrations in retired racing Greyhounds. *Vet. Clin. Pathol.* **32**: 40–42. (2003) PMID: 12655489
5. Hall, J.A. et al. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **29**: 808–814. (2015) PMID: 25913398
6. Médaille, C. et al. Comparison of plasma/serum urea and creatinine concentrations in the dog: a 5-year retrospective study in a commercial veterinary clinical pathology laboratory. *J. Vet. Intern. Med.* **51**: 119–123. (2004) PMID: 15214851
7. Finco, D.R. et al. Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **18**: 418–421. (1995) PMID: 8789693
8. Abrahamson, M. et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem. J.* **268**: 287–294. (1990) PMID: 2363674
9. Tenstad, O. et al. Renal handling of radio-labelled human cystatin C in the rat. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **56**: 409–414. (1996)
10. Filler, G. et al. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin. Biochem.* **38**: 1–8. (2005) PMID: 15607309
11. Kaseda, R. et al. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **357**: 1130–1134. (2007) PMID: 17462596
12. Almy, F.S. et al. Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **16**: 45–51. (2002) PMID: 11822803
13. Ghys, L. et al. Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *J. Vet. Intern. Med.* **28**: 1152–1164. (2014) PMID: 24814357
14. Laterza, O.F. et al. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin. Chem.* **48**: 699–707. (2002) PMID: 11978596
15. Peralta, C.A. et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* **305**: 1545–1552. (2011) PMID: 21482744
16. Hari, P. et al. Cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in early chronic kidney disease. *Indian Pediatr.* **51**: 273–277. (2014) PMID: 24825263

17. Wu, C. et al. Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatinine-based estimated glomerular filtration rates: NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey). *J. Am. Coll. Cardiol.* 56: 1930–1936. (2010) PMID: 21109116
18. Jensen, A.L. et al. Preliminary evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) for the determination of serum cystatin C-like immunoreactivity in dogs. *Vet. Clin. Pathol.* 30: 86–90. (2001) PMID: 12024321
19. Wehner, A. et al. Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 44: 131–138. (2008) PMID: 18451071
20. Kim, J. et al. Biomarkers for chronic kidney disease in dogs: a comparison study. *J. Vet. Med. Sci.* 82: 1130–1137. (2020) PMID: 32581150
21. Miyagawa, Y. et al. Evaluation of the measurement of serum cystatin C by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 71: 1169–1176. (2009) PMID: 19801896
22. Iwasa, N. et al. Serum cystatin C concentration measured routinely is a prognostic marker for renal disease in dogs. *Res. Vet. Sci.* 119: 122–126. (2018) PMID: 29913326
23. Pelander, L. et al. Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 33, 630–639. (2019) PMID: 30791142
24. Miyagawa Y et al. Serum cystatin C concentration can be used to evaluate glomerular filtration rate in small dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 82: 1828–1834 (2021) PMID: 33177264