

- 7) 中西浩一, 吉川徳茂 【輸液 Q&A】 アニオンギャップとはなんですか?(解説/特集) 小児内科(0385-6305)43 巻 4 号 Page680-682(2011.04)
- 8) 中西浩一, 吉川徳茂 【小児の酸塩基平衡 Q&A-異常へのアプローチ-】 治療 アルカリ血症に対する補正輸液(Q&A/特集)小児科学レクチャー (2186-0254)1 巻 1 号 Page174-180(2011.04)
- 9) 乳原善文, 香村衡一, 木村理, 嶋村剛, 田邊一成, 土谷健, 成田一衛, 中西浩一, 西尾妙織, 奴田原紀久雄, 野村信介, 花岡一成, 東原英二, 堀江重郎, 武藤智, 望月俊雄, 進行性腎障害に関する調査研究班多発性嚢胞腎分科会厚生労働省進行性腎障害調査研究班 多発性嚢胞腎診療指針 2010 年 8 月(解説) 日本腎臓学会誌(0385-2385)53 巻 4 号 Page556-583(2011.05)
- 10) 中西浩一, 吉川徳茂 Alport症候群と家族性良性血尿の異同 編集 金子一成 50の典型例で学ぶ小児の腎泌尿器疾患 pp46-49 2011.6.10
- 11) 中西浩一, 吉川徳茂 Drash症候群 編集 金子一成 50の典型例で学ぶ小児の腎泌尿器疾患 pp110-114 2011.6.10
- 12) 中西浩一 第II部 ARPKD(常染色体劣性多発性嚢胞腎) 監修 松尾清一 編集 堀江重郎 多発性嚢胞腎診療ガイドQ&A pp119-139 2011.10.1
- 13) 中西浩一 遺伝性糸球体疾患 編集 日本小児腎臓病学会 小児腎臓病学 pp210-214 2012.1.11, 診断と治療社

2. 学会発表

- 1) Nakanishi K. Pathophysiology of polycystic kidney disease. Symposium10 Hereditary renal disease. The 11th Asian

Congress of Pediatric Nephrology 2011, June 2-4, 2011 in Fukuoka.

- 2) Shima Y, Nozu K, Togawa H, Kaito H, Iijima K, Matsuo M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent exercise-induced acute renal failure and PRES with severe renal hypouricemia by compound-heterozygous SLC2A9 mutation. The 7 th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Denver, USA, 2011.
- 3) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Long-term effect of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy:randomized, controlled trial. The 1 st Global Congress for Consensus in Pediatrics & Child Health, Paris, France, 2011.
- 4) Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Kaito H, Hashimura Y, Iijima K, Yoshikawa N. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 5) Mukaiyama H, Nakanishi K, Togawa H, Hama T, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. NPHS1 gene analysis in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 6) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criteria in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.

- 7) Oka M, Iijima K, Hashimura Y, Ohtsuka Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M. Compound heterozygous mutations in COL4A3 or COL4A4 may correlate with a better prognosis in autosomal-recessive Alport syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 8) Hashimoto F, Nozu K, Otsubo H, Ishimori S, Hashimura Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Deep intronic mutations in COL4A5 causes X-linked Alport syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 9) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Effectiveness of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 10) Hashimura Y, Nozu K, Ishimori S, Otsubo H, Hashimoto F, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Genotype-phenotype correlation of Japanese X-linked Alport syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 11) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Honda M. Pre-dialytic Chronic Kidney Disease in Children: A Nationwide Survey in Japan. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 12) Saito H, Hine K, Yoshida A, Suzuk J, Ishige M, Nakanishi K, Yan K, Takahashi S. Administration of autologous cord blood stem cell transplantation for the Finnish type congenital nephrotic syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 13) Takahashi H, Suzuki S, Matsuo K, Tanahashi Y, Hirasawa M, Miyamoto K, Kakizaki H, Nakanishi K, Sasaki S, Morita K. A 9-month female case of congenital nephrotic syndrome with *NPHS1* mutation. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 14) Yoshizawa C, Ikeuchi Y, Kakegawa S, Kobayashi Y, Watanabe T, Tashiro M, Nakanishi K, Yoshikawa N, Gotoh Y. A case of congenital nephrotic syndrome carrying novel mutation of *NPHS1* gene. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 15) Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Acceleration of Smad3 phosphorylation at linker regions via c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) in cyst-lining epithelial cells in *cpk* mouse, a model of ARPKD. 44th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.8-Nov.13, 2011 in Philadelphia, USA.
- 16) 中西浩一：小児腎疾患のエビデンスに基づく治療 <教育講演1> 第2回中堅医のための小児腎臓勉強会 2011年2月11日 大阪
- 17) 中西浩一：小児におけるADPKDの実態 <シンポジウム> 市民公開シンポジウム ADPKD-次の世代を考える- 2011年2月20日 東京

- 18) 中西浩一：小児特発性ネフローゼ症候群治療の現状と展望 <ランチョンセミナー> 近畿小児科学会 2011年3月13日 神戸
- 19) 中西浩一：初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした標準治療（再発時プレドニゾロン治療）と標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験（JSKDC05）～頻回再発抑制をめざして～ <特別講演> 第11回小児腎臓薬物動態研究会 2011年7月9日 名古屋
- 20) 中西浩一：エビデンスに基づく小児ネフローゼ症候群治療 <特別講演> 京滋小児ネフローゼ症候群講演会 2011年7月16日 京都
- 21) 中西浩一：小児における多発性嚢胞腎 <講演> PKDの会第11回関西座談会 2011年11月20日 大阪
- 22) 中西浩一：エビデンスに基づく小児腎臓病治療をめざして <特別講演> 第9回腎と免疫フォーラム 2011年11月29日 広島

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当無し。
2. 実用新案登録
該当無し。
3. その他
該当無し。

IV. 研究成果の刊行に関する 一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T	Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study	Clin Exp Nephrol	15	694 - 699	2011
亀井宏一 伊藤秀一 飯島一誠	採尿を必要としないイヌリンクリアランスの測定の試み	日本腎臓学会誌	53 巻 2 号	181 - 188	2011
服部元史 芦田明	小児 CKD と血管石灰化	腎と透析	71 巻 6 号	849 - 853	2011
新井田麻美 本田雅敬	小児期発症慢性腎不全の実態	小児内科	44 巻 2 号	156 - 161	2012
山田剛史 濱崎祐子 石倉健司	CKD ステージについて教えてください	小児内科	43 巻増刊号	748 - 751	2011
山田剛史 濱崎祐子 石倉健司	ライフスパンからみた小児科診療 慢性腎臓病	小児内科	43 巻 9 号	1555-1557	2011
山田剛史 濱崎祐子 石倉健司	小児の嘔吐 慢性腎臓病 (CKD)	小児内科	43 巻 12 号	2077-2079	2011
山田剛史 濱崎祐子 石倉健司	小児の CKD と eGFR 評価	小児内科	44 巻 2 号	151 - 155	2012

その他

V. 研究成果の刊行物・別刷

Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study

Osamu Uemura · Masataka Honda · Takeshi Matsuyama · Kenji Ishikura · Hiroshi Hataya · Nahoko Yata · Takuhito Nagai · Yohei Ikezumi · Naoya Fujita · Shuichi Ito · Kazumoto Iijima · Teruo Kitagawa

Received: 8 March 2011 / Accepted: 6 April 2011
© Japanese Society of Nephrology 2011

Abstract

Background Enzymatic methods have recently been used to measure creatinine (Cr) instead of the Jaffe method. Therefore, it is necessary to determine the reference serum Cr value for these enzymatic methods to evaluate renal function in Japanese children.

Methods To determine reference values of serum Cr in Japanese children, 1151 children (517 male, 634 female) aged between 1 month and 18 years had their serum Cr values measured by an enzymatic method. To be included in the study the children had to be without kidney disease, urogenital disease, infectious disease, inflammatory disease, dehydration, muscular disease, anomaly syndrome, cardiovascular disease, malignant disease, hypertension, liver or pancreas disease, or pregnancy.

Results The medians of reference values increased gradually with age, i.e., 0.30 mg/dl at 4 years old and 0.41 mg/dl at 10 years old. In adolescence, they increased significantly more rapidly in males than in females. We found a linear regression equation capable of estimating the reference value of serum Cr in children aged 2–11 years, and quintic regression equations capable of estimating the

reference values of serum Cr in male and female children of all ages.

Conclusion The reference serum Cr levels determined by an enzymatic method related to age, gender, and body length, and our linear and polynomial equations showing the relationship between body length and serum Cr level will be applicable for screening of renal function in Asian as well as Japanese children.

Keywords Reference serum creatinine level · Japanese children · Enzymatic method · Body length · eGFR

Introduction

Serum creatinine (Cr) levels are generally proportional to muscle mass and inversely proportional to renal function. Therefore, they are lower in infancy, and increase gradually with growth. Schwartz et al. [1] expressed the relationship between body length, glomerular filtration rate (GFR), and serum Cr level as estimated GFR (eGFR; ml/min/1.73 m²) = $\kappa \times$ body length (cm)/serum Cr value (mg/dl). The coefficient κ is 0.33 in preterm infants under 1 year old, 0.45 in full-term infants under 1 year old, 0.55 in children 2–12 years old, and 0.55 and 0.70 in females and males over 12 years old [1–4].

This formula is clinically useful as it allows estimation of the normal serum Cr level from the patient's body length. This equation utilizes the Jaffe method to measure Cr; however, enzymatic methods have recently been used to measure Cr, making the above formula no longer applicable. In 2009, the updated Schwartz formula was reported as follows: eGFR (ml/min/1.73 m²) = 0.413 \times body length (cm)/serum Cr value (mg/dl) by enzymatic Cr determination in children 7.7–14.3 years old [5].

O. Uemura · M. Honda · T. Matsuyama · K. Ishikura · H. Hataya · N. Yata · T. Nagai · Y. Ikezumi · N. Fujita · S. Ito · K. Iijima
The Japanese Society for Pediatric Nephrology,
The Committee of Measures for Pediatric CKD, Tokyo, Japan

T. Kitagawa
Tokyo Health Service Association, Tokyo, Japan

O. Uemura (✉)
Department of Pediatric Nephrology,
Aichi Children's Health and Medical Center,
1-2 Osakada Morioka-cho, Obu, Aichi 474-8710, Japan
e-mail: o_uemura@hkg.odn.ne.jp

It would be beneficial to obtain a reference serum Cr value by an enzymatic method in Japanese children according to sex and age for renal function evaluation in routine practice. We also attempted to derive a formula to estimate reference serum Cr values in Japanese children as a function of body length, based on the Schwartz formula: i.e., normal serum Cr value (mg/dl) = $k \times$ body length (m) in subjects aged 2–11 years, and to derive polynomial formulae to estimate reference serum Cr values as functions of body length in males and females between 1 month and 18 years old.

Materials and methods

A total of 1151 children (517 male and 634 female) between the ages of 1 month and 18 years presenting at the facilities of the members for the Committee of Measures for Pediatric Chronic Kidney Disease (CKD) and Tokyo Health Service Association between 2008 and 2009 were included in the study. The children had to be without kidney disease, urogenital disease, infectious disease, inflammatory disease, dehydration, muscular disease, anomaly syndrome, malignant disease, hypertension, cardiovascular disease, liver or pancreas disease, or pregnancy. The study was approved by the local ethics boards, and written informed consent was obtained from the parents of each subject.

Data regarding serum Cr values and body lengths measured at the same time were reviewed.

With the exception of 1 male and 2 females at the age of 1 month, and 1 male and 1 female at the age of 18 years, the subjects were divided into the following groups based on age: ≥ 3 to < 6 months ($n = 18$; 16 male, 2 female), ≥ 6 to < 9 months old ($n = 19$; 15 male, 4 female), ≥ 9 months to < 1 year old ($n = 31$; 17 male, 14 female), 1 year old ($n = 70$; 33 male, 37 female), 2 years old ($n = 73$; 40 male, 33 female), 3 years old ($n = 88$; 48 male, 40 female), 4 years old ($n = 81$; 43 male, 38 female), 5 years old ($n = 96$; 47 male, 49 female), 6 years old ($n = 102$; 43 male, 59 female), 7 years old ($n = 85$; 38 male, 47 female), 8 years old ($n = 56$; 18 male, 38 female), 9 years old ($n = 36$; 18 male, 18 female), 10 years old ($n = 44$; 12 male, 32 female), 11 years old ($n = 58$; 19 male, 39 female), 12 years old ($n = 69$; 15 male, 54 female), 13 years old ($n = 68$; 30 male, 38 female), 14 years old ($n = 57$; 17 male, 40 female), 15 years old ($n = 37$; 15 male, 22 female), and 16 years old ($n = 57$; 30 male, 27 female). Reference intervals (2.5 percentile and 97.5 percentile) of serum Cr against age were calculated in children between the age of 3 months and 11 years, and against sex and age between 12 and 16 years old. In addition, reference intervals for serum Cr

were calculated in children relative to body length every 10 cm. In subjects aged 2–11 years, the relationship between body length and serum Cr level was determined by linear regression analysis according to the report of Uemura [6]. In all subjects, the relationship between body length and serum Cr level was determined by polynomial regression analysis in males and females, respectively. We expressed reference serum Cr level as a quintic equation of body length. In mathematics, a quintic equation is a polynomial equation of degree 5. We chose a quintic equation as a polynomial expression of theoretical changes in serum Cr level with growth in childhood. Age-related changes in serum Cr level have 4 phases with growth where the level decreases gradually up to around 1 year while renal function is developing, increases gradually before puberty while muscle mass is increasing, increases markedly according to the rapid increase in muscle mass in adolescence, and plateaus in adulthood. Therefore, we speculated that there were 4 inflection points in the developmental curve of reference serum Cr level.

Serum samples were stored at -70°C until serum Cr was measured at SRL Inc (Tokyo, Japan). The serum level of Cr was determined by an enzymatic method using a Bio Majesty automated analyzer (JCA-BM8060; JEOL Ltd, Tokyo, Japan) with Pureauto S CRE-L (Sekisui Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan). The coefficient of variation was satisfactory (2.08%).

All analyses were conducted using Microsoft Excel 2007 and a statistical software package (JMP 8; SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). We conducted linear and polynomial regression analyses to evaluate factors influencing Cr levels. We used Wilcoxon analysis to compare differences in serum Cr levels between the sexes. In all analyses, $P < 0.01$ was taken to indicate statistical significance.

Results

We examined the correlations between serum Cr concentration and age in all subjects divided according to sex (Fig. 1). Scattergrams showed that reference serum Cr concentrations increased gradually with age, and the increase was more marked in males than females in adolescence. We reviewed the median, 2.5 percentile, and 97.5 percentile of serum Cr reference value in each age group regardless of sex between 3 months and 11 years, because no significant differences were found between males and females in these age groups (Table 1). The median of the reference value increased gradually with age, i.e., 0.30 mg/dl at 4 years old and 0.41 mg/dl at 10 years old. In addition, we reviewed serum Cr reference value equally between 12 and 16 years old in males and females

Fig. 1 Correlations between serum Cr concentration and age in all subjects divided according to sex. These scattergrams show that reference serum Cr concentration gradually increases with age, and the increase is more marked in males than females in adolescence

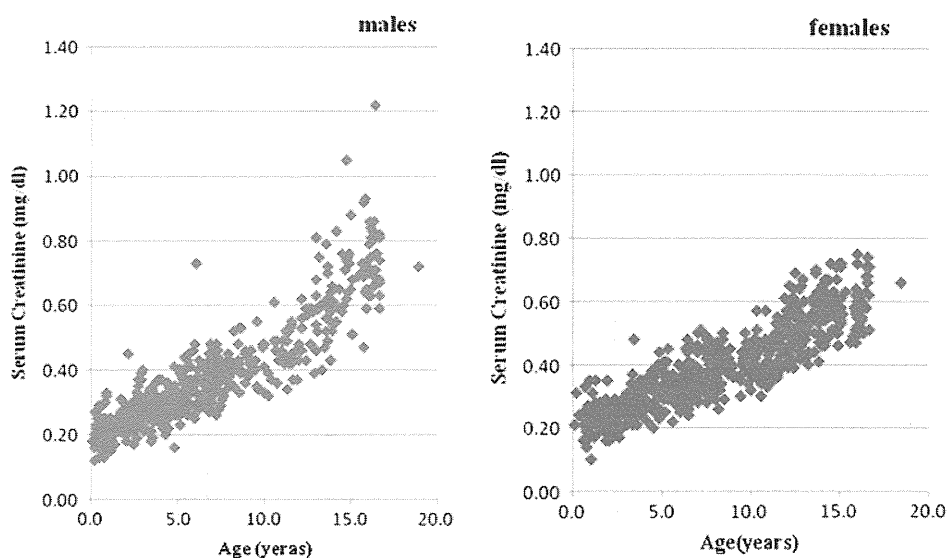


Table 1 Median, 2.5 percentile, and 97.5 percentile of serum Cr reference value in each age group regardless of sex between 3 months and 11 years old

Age	N	2.5%	50.0%	97.5%
3–5 months	18	0.14	0.20	0.26
6–8 months	19	0.14	0.22	0.31
9–11 months	31	0.14	0.22	0.34
1 year	70	0.16	0.23	0.32
2 years	73	0.17	0.24	0.37
3 years	88	0.21	0.27	0.37
4 years	81	0.20	0.30	0.40
5 years	96	0.25	0.34	0.45
6 years	102	0.25	0.34	0.48
7 years	85	0.28	0.37	0.49
8 years	56	0.29	0.40	0.53
9 years	36	0.34	0.41	0.51
10 years	44	0.30	0.41	0.57
11 years	58	0.35	0.45	0.58

Table 2 Median, 2.5 percentile, and 97.5 percentile of reference serum Cr value between 12- and 16-year-old males and females

Sex	Males			Females				
	n	2.5%	50.0%	97.5%	n	2.5%	50.0%	97.5%
Age (years)								
12	15	0.40	0.53	0.61	54	0.40	0.52	0.66
13	30	0.42	0.59	0.80	38	0.41	0.53	0.69
14	17	0.54	0.65	0.96	40	0.46	0.58	0.71
15	15	0.48	0.68	0.93	22	0.47	0.56	0.72
16	30	0.62	0.73	0.96	27	0.51	0.59	0.74

(Table 2). The median reference value in males was almost equal to that in females at the age of 12 years; however, the median reference value in males increased rapidly, and became significantly different from that in females at 16 years old (0.73 mg/dl and 0.59 mg/dl, respectively, $P < 0.0001$).

We reviewed the median, 2.5 percentile, and 97.5 percentile of serum Cr reference values in each body length group in males and females (Table 3). We again found that the median reference values were higher in males than in females >160 cm in body length.

The correlations between serum Cr value and body length were determined in subjects aged 2–11 years. The regression equation was $y = 0.34x - 0.044$, and that passing

through the origin was $y = 0.30x$. A significant positive correlation was observed in 717 children aged 2–11 years, with a correlation coefficient of 0.732 (Fig. 2, $P < 0.001$).

In all subjects, the relationships between body length and serum Cr level were determined by polynomial regression analysis in males and females, and reference serum Cr level was expressed as a quintic equation of body length (Figs. 3, 4). The regression equations were $y = -1.259x^5 + 7.815x^4 - 18.57x^3 + 21.39x^2 - 11.71x + 2.628$ in 516 males, and $y = -4.536x^5 + 27.16x^4 - 63.47x^3 + 72.43x^2 - 40.06x + 8.778$ in 630 females. Significant correlations were observed in males with a correlation coefficient of 0.908 (Fig. 3, $P < 0.001$), and in females with a correlation coefficient of 0.879 (Fig. 4, $P < 0.001$).

Discussion

GFR is used to assess kidney function, and is measured by renal clearance techniques. Inulin clearance is the gold standard for evaluation of kidney function, but cannot be measured easily. Therefore, various methods to determine GFR have been used. One method involves monitoring

Table 3 Median, 2.5 percentile, and 97.5 percentile of reference serum Cr value in each body length group in males and females

Sex	Males				Females				
	Body length (cm)	<i>n</i>	2.5%	50.0%	97.5%	<i>n</i>	2.5%	50.0%	97.5%
<70		30	0.13	0.20	0.29	9	0.14	0.23	0.25
≥70 to <80		33	0.15	0.22	0.34	34	0.15	0.23	0.35
≥80 to <90		44	0.18	0.23	0.35	44	0.17	0.24	0.29
≥90 to <100		58	0.19	0.27	0.38	49	0.20	0.27	0.37
≥100 to <110		67	0.20	0.30	0.42	72	0.24	0.32	0.42
≥110 to <120		77	0.26	0.36	0.47	102	0.25	0.34	0.46
≥120 to <130		45	0.28	0.40	0.53	50	0.28	0.39	0.49
≥130 to <140		31	0.33	0.41	0.54	34	0.31	0.42	0.52
≥140 to <150		25	0.34	0.49	0.61	55	0.31	0.45	0.64
≥150 to <160		30	0.41	0.56	0.93	132	0.39	0.55	0.72
≥160 to <170 (≥160 in females)		48	0.46	0.67	0.86	49	0.47	0.58	0.68
≥ 170		28	0.57	0.72	1.02				

Fig. 2 Correlations between serum Cr values and body length (2–11 years). The regression equation was $y = 0.34x - 0.044$, and that passing through the origin was $y = 0.30x$. A significant positive correlation was observed in 717 children aged 2–11 years, with a correlation coefficient of 0.732 ($P < 0.001$)

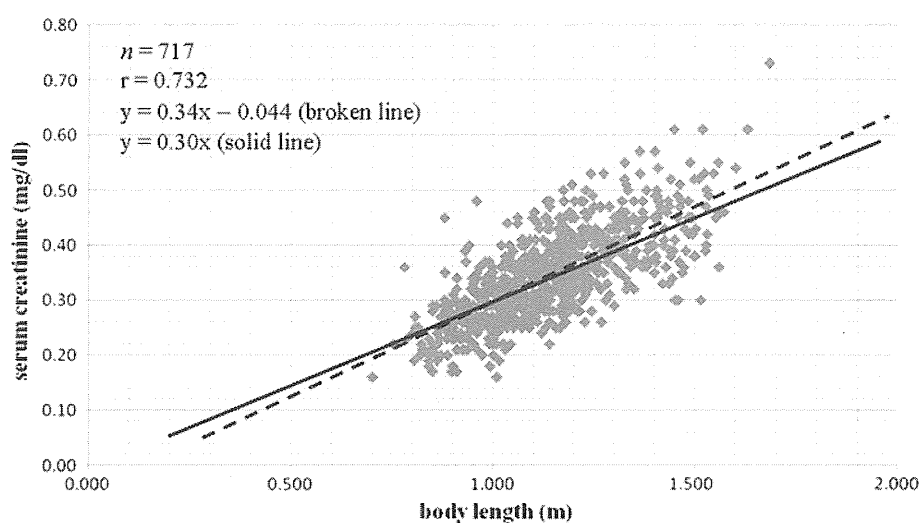


Fig. 3 Correlations between serum Cr value and body length (males, 3 months–18 years). A significant correlation between serum Cr value and body length was determined by polynomial regression analysis in males, and reference serum Cr level was expressed as a quintic equation of body length

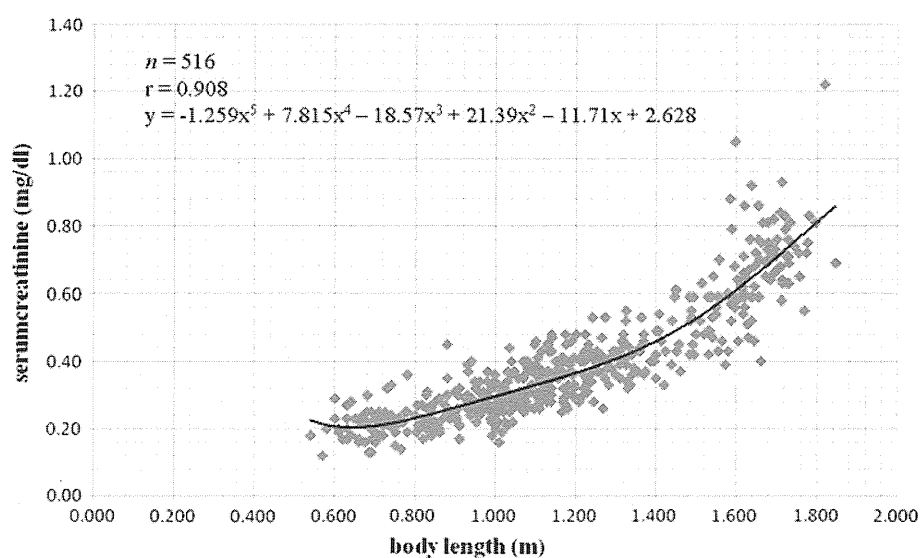
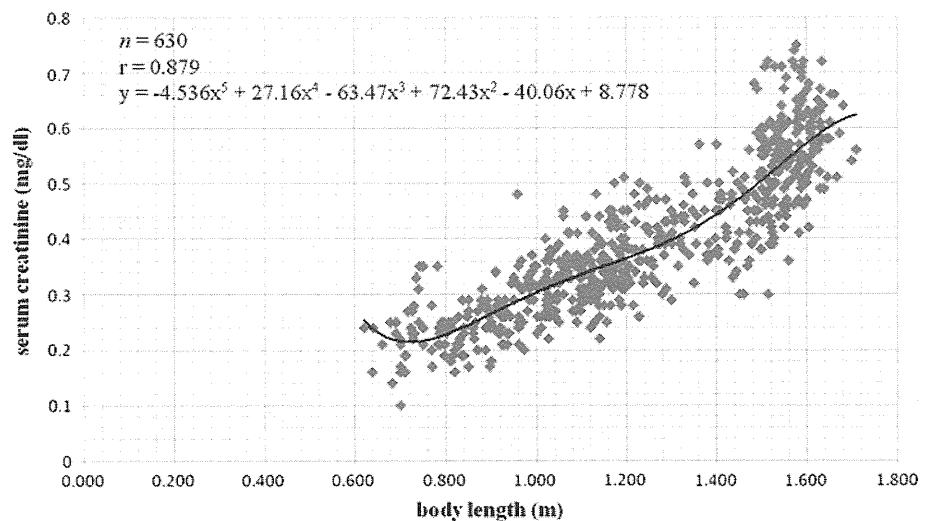


Fig. 4 Correlations between serum Cr value and body length (females, 3 months–18 years). A significant correlation between serum Cr value and body length was determined by polynomial regression analysis in females, and reference serum Cr level was expressed as a quintic equation of body length



endogenous Cr clearance, but tubular secretion of Cr can result in overestimation of GFR. The eGFR ($(\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = \kappa \times \text{body length (cm)}/\text{serum Cr value (mg/dl)}$) by the Jaffe method devised by Schwartz [1] has been used clinically. More recently, however, enzymatic methods have been used to measure Cr rather than the Jaffe method, so we cannot use the formula in this form. Therefore, it was necessary to re-evaluate the value of the coefficient κ in the formula. Recently, Zappitelli et al. [7] revised the Schwartz formula relating eGFR to serum Cr level determined enzymatically, and they reported that the κ value in the Schwartz equation decreased from 0.55 to 0.47 for children and adolescent girls. Schwartz reported the updated formula as $\text{eGFR} = 0.413 \times \text{body length (cm)}/\text{serum Cr value (mg/dl)}$ by the enzymatic method showing a 25% reduction in κ value from the previous value of 0.55 generated from Jaffe-based serum Cr measurements [5]. Counahan et al. [8] generated a similar formula using 'near-true' Cr determination measured by the Jaffe method after removal of non-Cr chromogen with ion-exchange resin, in children of varying ages, and the resulting κ was 0.43.

We have presented the correlations between serum Cr concentration and age by scattergrams in Fig. 1. The results indicated that reference serum Cr concentrations increase gradually with age, and the increase is more marked in males than females in adolescence. This was thought to be because muscle mass increases more rapidly in males than in females. Serum Cr reference values for each age and sex makes it possible for clinical laboratories to determine whether patients have normal renal function or not without the need to obtain height information in pediatric patients. Therefore, we reviewed the median, 2.5 percentile, and 97.5 percentile of serum Cr reference values for each age and sex (Tables 1, 2). We can use 0.30 mg/dl at the age of 4 years and 0.41 mg/dl at the age of 10 years

as reference median serum Cr values to investigate renal function in children. The median reference value in males was almost equal to that in females at the age of 12 years; however, the median reference value became higher in males than in females, based on both age and body length, and became significantly higher in males than in females at age 16 years due to sex-related differences in muscle mass in adolescence. Tanaka et al. [9] reported reference intervals of serum Cr value based on an enzymatic method in Japanese children by a latent reference value extraction method. Their reference data were slightly higher than those in the present study, because they could not completely exclude cases with mild renal dysfunction.

When we transform the formula of Schwarz, the normal serum Cr will be proportional to body length: normal serum Cr value (mg/dl) = $\kappa \times \text{body length (m)}$. Therefore, we determined the correlation between body length and serum Cr value by an enzymatic method and determined the coefficient k of the regression equation. A significant positive correlation with correlation coefficient > 0.7 was found in Japanese children aged 2–11 years. In addition, the differences in Cr value when we substituted the minimal and the maximal variables of body length in the two types of regression equation, i.e., the conventional equation and the equation passing through the origin were $< 0.025 \text{ mg/dl}$ in each group. Therefore, we used the regression equation that passed through the origin for all children aged 2–11 years, taking clinical usefulness into account, i.e., $\text{body length (m)} \times 0.30$ yielded a value similar to the reference serum Cr level in Japanese children aged 2–11 years. This formula is equivalent to that reported previously in a single-center study in Japanese children aged 1–12 years [6].

In all subjects, the relationship between body length and serum Cr level was determined by polynomial regression analysis separately in males and females, and the reference

serum Cr level was expressed as a quintic equation of body length with highly significant correlations. As the reciprocal of serum Cr is generally correlated with GFR [1–5, 8] we could utilize the equation for eGFR derived from serum Cr, $eGFR (\%) = (\text{reference serum Cr}/\text{patient's serum Cr}) \times 100$. Assuming a GFR with 100% equal to GFR with $120 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$, we derived the equation $eGFR (\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2) = (\text{reference serum Cr}/\text{patient's serum Cr}) \times 120$. This means that it is likely that the eGFR based on the Schwartz formula will be expressed by the quintic equation instead of a linear equation of body length in Japanese children of all ages. Studies for standardization of inulin clearance in Japanese children and to develop formulae for estimation of GFR are currently underway, but large-scale studies are not possible because of the small numbers of pediatric CKD patients. Therefore, our equations may become a useful tool to support these investigations.

The correlations between age and body length were determined in all subjects and a significant positive correlation was observed with a correlation coefficient of 0.974. Therefore, due to their multicollinearity, we have not analyzed serum Cr by a multiple regression model with age and height as covariants.

Reference serum Cr levels expressed as the median, 2.5 percentile, and 97.5 percentile are useful for pediatricians to determine whether a patient shows normal renal function. Our formula, derived from body length in Japanese children aged 2–11 years, yielded reference serum Cr levels to evaluate renal function in pediatric CKD patients that are simple and easy to use. In addition, our quintic equations, derived from body length in Japanese children of all ages, will be useful to estimate their renal function, despite the complicated formulae, since computerization of medical care simplifies application of these formulae. Since we were unable to validate our equations using a different dataset, our future work will include efforts to

validate these equations. Nevertheless, we consider that these reference serum Cr levels will be applicable for screening of renal function in Asian as well as Japanese children; these methods of evaluating renal function in children are available worldwide.

Acknowledgments This study was financially supported by the Kidney Foundation, Japan. We thank Midori Awazu, MD, Takashi Sekine, MD, Mayumi Sako, MD, Takuji Yamada, MD, Yuko Akioka, MD, and Hirotsugu Kitayama, MD, of the Committee of Measures for Pediatric CKD, for their contributions to the improvement of this manuscript.

References

1. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34:571–90.
2. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984;104:849–54.
3. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58:259–63.
4. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr.* 1985;106:522–6.
5. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629–37.
6. Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Hayakawa H, Shinkai Y, Kuwabara M. Reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: relationship to body length. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:585–8.
7. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, Bell L. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:221–30.
8. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child.* 1976;51:875–8.
9. Tanaka T, Yamashita A, Ichihara K. Reference intervals of clinical tests in children determined by a latent reference value extraction method. *J Jpn Pediatr Soc.* 2008;112:1117–32. (in Japanese).

採尿を必要としないイヌリンクリアランスの 測定を試み

亀井 宏一 伊藤 秀一 飯島 一誠

Constant-infusion technique of inulin clearance without urine collection

Koichi KAMEI, Shuichi ITO, and Kazumoto IJIMA

Department of Nephrology, National Center for Child Health and Development, Tokyo,
Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan

日本腎臓学会誌 第53巻 第2号 別刷

(平成23年3月25日発行)

採尿を必要としないイヌリンクリアランスの測定を試み

亀井宏一*¹ 伊藤秀一*¹ 飯島一誠*²

Constant-infusion technique of inulin clearance without urine collection

Koichi KAMEI*¹, Shuichi ITO*¹, and Kazumoto IJIMA*²

*¹Department of Nephrology, National Center for Child Health and Development, Tokyo,

*²Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan

要 旨

イヌリンクリアランスは糸球体濾過量(GFR)測定のゴールドスタンダードであるが、検査が繁雑である、乳幼児は膀胱バルーンの留置が必要となる、残尿があると不正確になる、大量の輸液を急速に行う必要がある、などの問題がある。イヌリン血漿クリアランス法とは、投与量と排泄量が平衡状態となっているときに投与量を排泄量の代わりに用いてクリアランスを推定する方法であり、採尿が不要である。今回われわれは、小児患者 21 例で腎クリアランス法と血漿クリアランス法を施行し、両者を比較検討した。腎クリアランス法は、初期量は血中濃度 25 mg/dL を目標に 1%イヌリン注射液 5 mL/kg を 30 分で点滴静注し、維持量(mL/時)は同濃度の維持を目標に $1.5 \times \text{推定 GFR (mL/分/1.73 m}^2) \times \text{体表面積 (m}^2) / 1.73$ という計算式で施行した。30 分毎の蓄尿中のイヌリン排泄量と血中濃度から GFR の測定を行った。血漿クリアランス法は、血中濃度 10 mg/dL の維持を目標として 1%イヌリン注射液の投与速度(mL/時)を $0.6 \times \text{推定 GFR (mL/分/1.73 m}^2) \times \text{体表面積 (m}^2) / 1.73$ という計算式で施行した。持続投与を行い、8, 9, 10 時間後に血中濃度を測定し、その平均値と単位時間当たりの投与量から GFR の推定を行った。腎クリアランス法による GFR(Cin)は、 91.90 ± 39.61 mL/分/1.73 m²で、血漿クリアランス法による推定 GFR(e-Cin)は、 95.33 ± 38.08 mL/分/1.73 m²であった。両者は決定係数(R²)=0.81 と良好な線形の相関を認め、e-Cin/Cin=1.069±0.172 であり、e-Cin は Cin に比べて平均 7%高値となった。Cin との比はばらつきを認めるものの、e-Cin は腎クリアランスによる GFR に非常に近い値となった。腎クリアランス法に比べて方法が非常に簡便で、幼児やうまく排尿ができない児でも非侵襲的に検査ができ、残尿や膀胱尿管逆流症を有する児でも GFR の算出が可能であり、また、急速輸液が不要であるため心不全患者などでも可能である。今後も症例を重ねて検討していきたいと考えている。

Inulin clearance is accepted as the gold standard for estimating the glomerular filtration rate (GFR). However, the method of this examination is troublesome and infants need difficult bladder catheterization. The existence of residual urine results in an inaccurate estimation of GFR and the procedure requires a large amount of transfusion. In the plasma infusion method, inulin reaches an equilibrium in which the inulin urinary excretion rate is equal to the infusion rate, and urine collection is unnecessary. We estimated GFR in 21 children using both the plasma infusion method and renal infusion method. In the renal infusion method, the loading infusion of 1% inulin was administered over 30 minutes at the dose of 5 mL/kg body weight, followed by maintenance infusion at the constant speed (mL/hour) of $1.5 \times \text{estimated GFR (mL/min/1.73 m}^2) \times \text{body surface area (m}^2) / 1.73$. Three 30-minute urine collections were performed and the plasma inulin levels were measured to estimate GFR. In the plasma infusion method, maintenance infusion was conducted at the speed (mL/hour) of $0.6 \times \text{esti-$

*¹ 国立成育医療研究センター 腎臓リウマチ膠原病科, *² 神戸大学大学院医学研究科小児科こども発育学

(平成 22 年 9 月 29 日受理)

mated GFR (mL/min/1.73 m²) × body surface area (m²)/1.73. The mean plasma inulin concentrations at 8, 9 and 10 hours were examined and GFR was calculated with the infusion rate. The GFRs for the renal infusion methods (Cin) and plasma infusion methods (e-Cin) were 91.90 ± 39.61 and 95.33 ± 38.08 mL/min/1.73 m², respectively. The values for Cin and e-Cin showed good linear correlation (R²=0.81). The value of e-Cin/Cin was 1.069 ± 0.172 and the mean e-Cin value was only 7% higher than that of Cin. We believe that GFR estimated by the constant infusion method shows a value approximating that estimated by the standard method. This technique is noninvasive for infants and the GFR of children who have vesicoureteral reflux or residual urine in the bladder can be estimated. The method does not need a large amount of transfusion and is suitable for children with heart failure. We believe that this method is clinically useful.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 181-188.

Key words : inulin clearance, glomerular filtration rate, constant infusion method, equilibrium, extracellular volume

はじめに

イヌリンは、真の糸球体濾過量(GFR)物質である。すなわち、体内で代謝を受けず、消化管など他の部位への分泌がなく、血漿蛋白などとの結合がなく、糸球体ですべて濾過され、尿細管での再吸収や分泌がないという真の GFR 物質の特性を備えている¹⁾。したがって、イヌリンクリアランスは古くより GFR 測定ゴールドスタンダードとされている。わが国では 2006 年 6 月に薬価基準収載され、同年 8 月より販売が開始されている。成人領域では第Ⅲ相臨床試験もすでに行われており、その有効性および安全性が確認されている²⁾。特に、腎障害が進行するほど 24 時間クレアチニンクリアランスと真の GFR との解離が大きくなることが知られているため、腎障害を有する児ほど正確な GFR を評価するためにイヌリンクリアランス測定を行ったほうがよいとされる。

しかしながら、イヌリンクリアランスは、1) 決まった時間に点滴速度の変更や採血、採尿などを行わなければならないため、指示が細かく複雑であり手間がかかる、2) 乳幼児は 30 分毎の完全排尿が困難となるので膀胱バルーンの留置が必須となる、3) 採血が頻回であるため小児にとっては苦痛である、などの問題がある。本検査がやや敬遠されているのはこうした問題があるためである。さらに、膀胱尿管逆流症を有する児などは、腎クリアランス法のイヌリンクリアランスでは単位時間当たりのイヌリンの尿中排泄量が不正確となり、GFR が正しく測定できない可能性がある。また、完全排尿を促していても小児の場合は完全排尿となっておらず、残尿のために GFR が過小評価となっていることも少なくない。わずかな排尿時間のずれが検査結果に大きな影響を及ぼす危険性も高い。心疾患を有する患者などには、十分な尿量を得るための大量の輸液が不可能であるため、検査ができないことも少なくない。

そこでわれわれは、採尿を必要としないイヌリンクリアランス法(イヌリン血漿クリアランス法、以下血漿クリアランス法)に着目した。今回われわれは、血漿クリアランス法のプロトコルを作成し、その有用性を評価するために同一患者で腎クリアランス法との比較を行った。

対 象

対象は、当科で腎クリアランス法および血漿クリアランス法のイヌリンクリアランスの検査を施行した 1 歳以上 20 歳未満とした。急性腎不全の乏尿・無尿期や回復期など腎機能の変動が激しい状態の児は本検査の適応から除外した。また、心疾患児やネフローゼの浮腫が強い時期など急速輸液ができない状態の患者も除外した。

方 法

腎クリアランス法および血漿クリアランス法のイヌリンクリアランスは、以下のプロトコルで施行した。

1. 腎クリアランス法(Fig. 1)

イヌリンの投与量は体格や腎機能で補正する必要があるため、当センターで小児のイヌリンクリアランスのプロトコルを下記の理論で作成した。

初期量は目標血中濃度と細胞外液量より決定した。細胞外液量は 200 mL/kg とした。目標血中濃度は過去の報告を参考に 25 mg/dL とした。イヌリンは細胞外液中に均一に分布するとされているので、必要投与量は 50 mg/kg となった。これに単位の変更を行い下記の式となった。なお、成人量である 150 mL¹⁾を最大量とした。

初期量(1%イヌリン注射液, mL) = 5 mL/kg
(30 分で投与)

維持量については、下記の理論でプロトコルを作成し

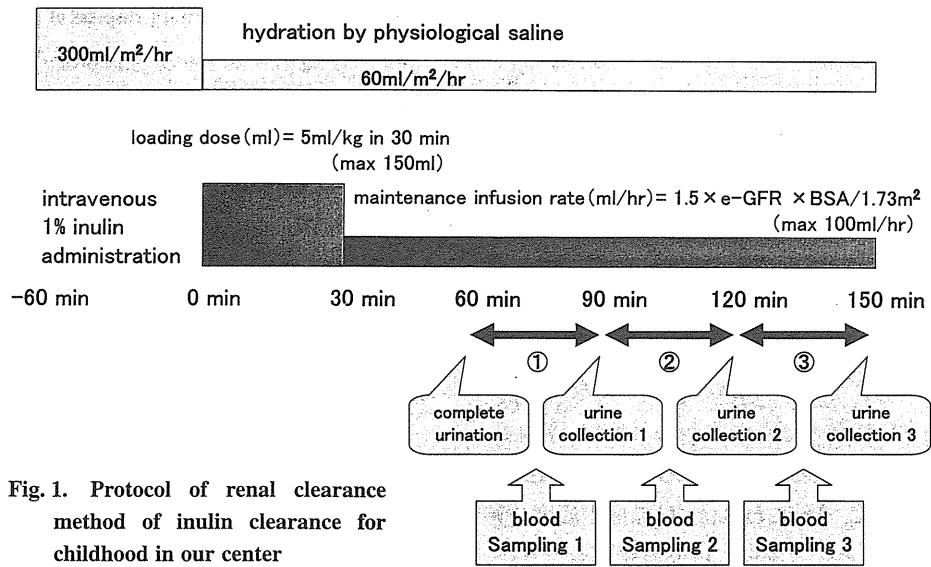


Fig. 1. Protocol of renal clearance method of inulin clearance for childhood in our center

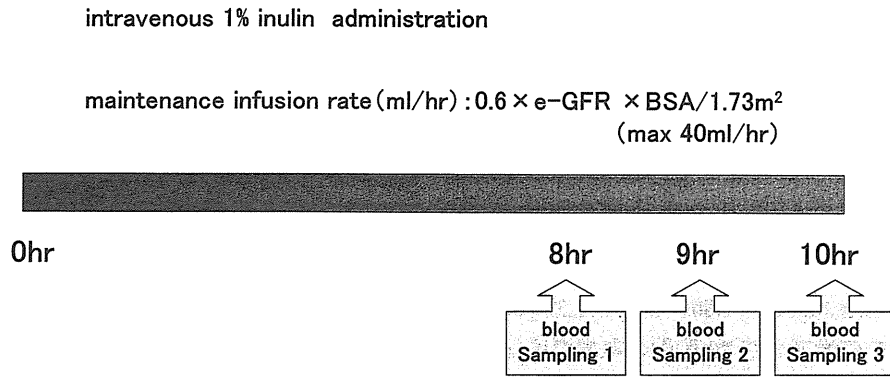


Fig. 2. Protocol of plasma clearance method of inulin clearance for childhood in our center

た。Schwartz の式³⁾を利用して個人の GFR を予測し、そのクリアランス量での血中濃度 25 mg/dL の場合のイヌリン排泄量を、点滴で維持量として投与すれば、血中濃度を一定に保つことができる。すなわち、 $GFR = UV/P$ の式において、目標血中濃度(P)=25 mg/dL とし、UV(排泄量)を維持量(mg/分)に置き換え、GFR は体表面積で補正をしていない値であるため $e-Ccr \times 体表面積(m^2)/1.73$ と置き換え、さらに単位変更することで、下記の式となった。なお、成人量(100 mL/時)¹⁾を最大量とした。なお、e-Ccr は推定クレアチニンクリアランス値である。

$$\text{維持量}(1\% \text{イヌリン注射液, mL/時}) = 1.5 \times e-Ccr(\text{mL/分}/1.73 \text{ m}^2) \times \text{体表面積}(m^2)/1.73$$

また、下記に Schwartz の式³⁾による e-Ccr 算出式を示す。

$$e-Ccr(\text{mL/分}/1.73 \text{ m}^2) = k \times \text{身長}(cm) \div Cr$$

k 値：低出生体重児(<1 歳) 0.33

正常出生体重児(<1 歳) 0.45

2~12 歳 0.55

女児(13~21 歳) 0.55

男児(13~21 歳) 0.70

なお、本式での Cr は Jaffé 法であり、当センターの Cr(酵素法)に 0.2 mg/dL を足した値を用いた。

イヌリン測定値は食事の影響を受けるとされているので、食事終了後 2 時間以上経過してから検査を開始した。幼児では経口での水分摂取を嫌がる可能性もあるため、生理食塩水による輸液を検査の 60 分前より開始した。また、被検者への侵襲を最小限にするため、採血は極力へパロックからの逆流採血で施行した。低年齢児(6 歳未満が目安)は 30 分毎の完全排尿が困難と考えられるため、バルーンを挿入して施行した。30 分毎のイヌリンの血中濃度、尿中濃度、尿量からクリアランスを算出し、その平均値を C_{in} とした。

2. 血漿クリアランス法 (Fig. 2)

血中濃度が一定となるようイヌリンを持続点滴すると、単位時間当たりの投与量と尿中排泄量が等しい状態(平衡状態)となる。GFR=UV/P であるが、このとき投与量=排泄量(UV)と仮定すると、 $GFR=IR/P$ (I: 投与イヌリン濃度, R: イヌリン投与速度(mL/分), IR: 単位時間当たりイヌリン投与量(mg/分))となる。投与イヌリン濃度は1% (1,000 mg/dL)ということであったが、実際にイヌリン溶解液を8本測定したところ、 996.3 ± 64.1 mg/dL (920, 930, 940, 970, 1,030, 1,040, 1,050, 1,090 mg/dL)となった。標準偏差が64.1 mg/dLほどのばらつきがあったが、理論上の1,000 mg/dLときわめて近い値であったため、1,000 mg/dLの値を用いた。ここでわれわれは、目標血中濃度(P)を10 mg/dL (0.1 mg/mL)とし、さらに単位の変更も行うことで下記の式となった。なお、1%イヌリン注射液1バイアルが400 mLであったため最大投与速度は40 mL/時とし、e-CcrはSchwartzの式³⁾を用いた。

$$\text{イヌリン投与速度}(1\% \text{イヌリン注射液, mL/時}) = 0.6 \times e\text{-Ccr}(\text{mL/分}/1.73 \text{ m}^2) \times \text{体表面積}(\text{m}^2)/1.73$$

なお、本研究とは無関係に4例の患者で上記の投与速度で20時間の持続静注を行ったところ、5, 10, 20時間での平均イヌリン濃度は 9.50 ± 2.32 , 10.80 ± 1.42 , 11.30 ± 0.50 mg/dLであった。過去の論文より20時間の血中濃度を平衡に達しているとみなすと、平衡に達したときの濃度は10時間でのイヌリン血中濃度(P₁₀)の1.05倍であると考えられた。20時間持続投与は患者の負担が非常に大きくなり、かつ2バイアル必要となってくるため、持続投与時間は10時間とし、8, 9, 10時間の3ポイントの平均濃度に1.05を掛けたものを血中濃度として用いた。血漿クリアランス法による推定イヌリンクリアランス(e-Cin)は、 $GFR=IR/P$ の式から単位変換などを行って $e\text{-Cin}=28.8 \times \text{投与速度}(\text{mL/時})/(\text{体表面積} \times P_{20})$ となり、この式に $P_{20}=1.05 \times P_{10}$ を加えて、下記の式となった。

$$e\text{-Cin}=27.4 \times \text{投与速度}(\text{mL/時})/(\text{体表面積} \times P_{10})$$

なお、持続静注開始は午前0時前後とし、イヌリン測定値は食事の影響を受けるとされているので、点滴が終了する午前10時(最終採血時間)までは朝食は禁食とした。

腎クリアランス法と血漿クリアランス法の双方を同一患者で行った。このうち、腎クリアランス法において30分毎の尿量が0.5 mL/kg未満の場合は、腎クリアランス法のイヌリンクリアランスが正確なGFRを反映していないと

Table. Primary disease of all patients

Nephrotic syndrome (minor glomerular abnormalities)	5
Methylmalonic acidemia	4
Focal segmental glomerulosclerosis	3
Henoch-Shönlein purpura nephritis	3
Transplanted kidney	1
IgA nephropathy	1
Renovascular hypertension	1
Systemic lupus erythematosus	1
Unclassified chronic nephritis	1
Asymptomatic proteinuria	1
Total	21

考えられるため、これらの症例は除外したうえで腎クリアランス法と血漿クリアランス法の比較を行った。腎クリアランス法および血漿クリアランス法の経時的なイヌリン血中濃度の比較はStudentのt検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。得られた各データは平均±標準偏差(SD)で示した。

なお、本研究は国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を受けており、保護者および理解できる年齢であれば被検者に口頭と文書で説明を行い、同意を文書で得たうえで施行した。

結 果

1. 対象患者

対象患者は21例であった。年齢は中央値10.5歳(1.1~19.1歳)で、男児11例、女児10例であった。原疾患の内訳をTableに示す。対象患者21例のe-Ccr(Schwartz法)は 107.2 ± 36.6 mL/分/1.73 m²であった。

2. イヌリンクリアランス測定結果

腎クリアランス法および血漿クリアランス法、それぞれの血中濃度の推移をFig. 3に示す。イヌリン投与量が最大量(腎クリアランス法で維持量100 mL/時、血漿クリアランス法で維持量40 mL/時)となったものは点線で示した(各群10例、6例)。これらは血中濃度が目標値(各群25 mg/dL, 10 mg/dL)よりも低値となった。血漿クリアランス法の8~10時間の血中濃度は完全には平衡に達していないと考えられるが、t検定により濃度に有意差はなく、明らかな増加は検出できなかった($p=0.956$, Studentのt検定)。

なお、腎クリアランス法、血漿クリアランス法とも前値を検査しているが、いずれも血中濃度は感度未満(2 mg/dL未満)であった。腎クリアランス法によるイヌリンクリアラ

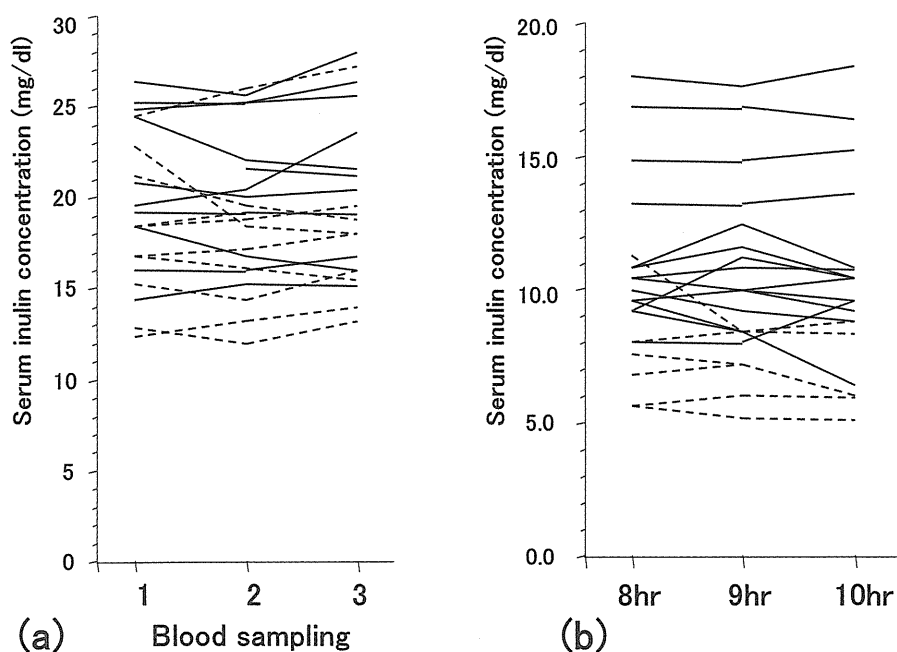


Fig. 3. Serum inulin concentration during inulin clearance

- (a) Renal clearance method :
Serum inulin concentrations were 19.42 ± 4.24 mg/dL (1), 19.30 ± 4.12 mg/dL (2) and 19.70 ± 4.37 mg/dL (3).
- (b) Plasma clearance method :
Serum inulin concentrations were 10.29 ± 3.24 mg/dL (8 hr), 10.23 ± 3.29 mg/dL (9 hr) and 10.23 ± 3.55 mg/dL (10 hr) ; these values were not statistically significant (Student's *t*-test).

ンス測定値 (Cin) は 91.60 ± 39.61 mL/分/ 1.73 m^2 ($29.95 \sim 154.26$ mL/分/ 1.73 m^2)であった。一方、血漿クリアランス法による推定イヌリンクリアランス測定値 (e-Cin) は 95.33 ± 38.08 mL/分/ 1.73 m^2 ($31.90 \sim 153.10$ mL/分/ 1.73 m^2)であった。また、これらの検査に伴う副作用はなかった。

3. 腎クリアランス法と血漿クリアランス法の比較

Cin と e-Cin の比較を Fig. 4 に示す。決定係数 (R^2) は 0.81 と良好な線形の相関を認めた。e-Cin/Cin の分布を Fig. 5 に示す。15 例 (71 %) で、e-Cin/Cin は 0.8~1.2 の範囲内であった。全体では e-Cin/Cin は 1.069 ± 0.172 であった。

考 察

血漿クリアランス法とは、血中濃度(細胞外液濃度)が一定に保たれているときに平衡状態となっていると仮定して、投与量を排泄量の代わりに代用してクリアランスを算出する方法である。すなわち、投与量と排泄量が等しいことが大前提となっている。これは、体内で代謝を受けず、消化管など他の部位への分泌がなく、血漿蛋白などの結

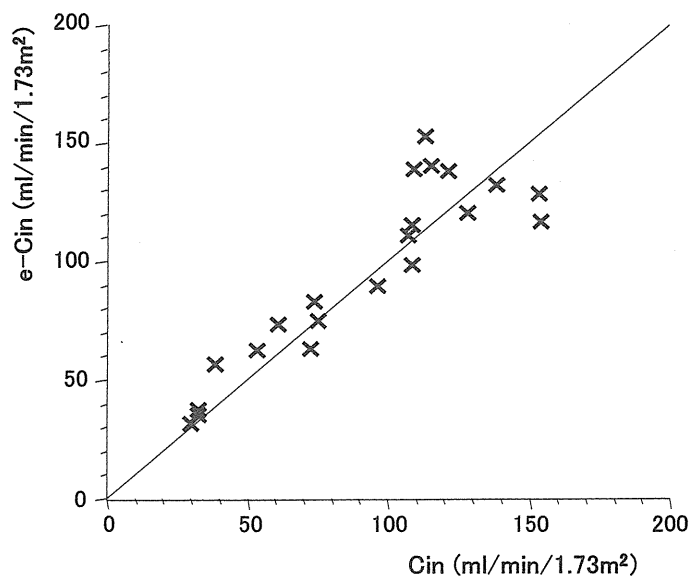


Fig. 4. Correlation between inulin clearance by renal clearance method (Cin) and inulin clearance by plasma clearance method (e-Cin)

The solid line shows $e\text{-Cin} = \text{Cin}$. $R^2 = 0.81$

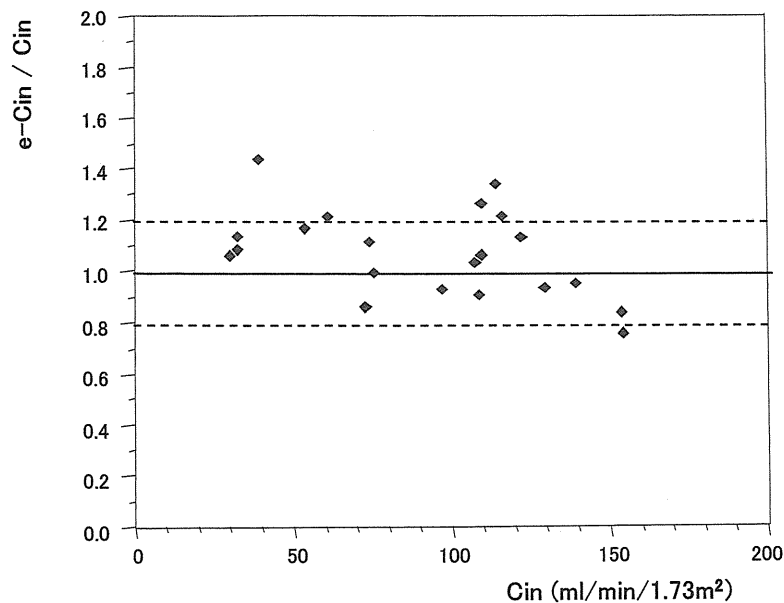


Fig. 5. Distribution of e-Cin/Cin

合がなく、糸球体ですべて濾過され、尿細管での再吸収や分泌がないというイヌリンの特性を利用した方法であるが、イヌリンが体内で移動しうる領域(細胞外液)に均一に完全に行き渡っていることが必要条件となる。本方法による e-Cin が真の GFR とほぼ一致しているか否かを判定するために、対照となる腎クリアランス法 Cin は正確である必要があったため、腎クリアランス法において 30 分毎の尿量が極端に少なかった症例や 3 区分でのクリアランスにばらつきが大きかった症例は除外して検討した。

われわれのデータにおいて、腎クリアランス法においても血漿クリアランス法においても投与量が最大となったものは血中濃度が目標値よりもかなり低値となった。腎クリアランス法の 3 ポイントの血中濃度は大きな変動はなかったが、症例によって低下または増加がみられた。血中濃度に比例したイヌリンの尿中排泄量が得られる腎クリアランス法ではあまり問題にならないと思われる。実測 GFR が e-Ccr より低ければ血中濃度の上昇などが予想され、個々の症例の腎機能に応じた変化と考えられる。一方、血漿クリアランス法で血中濃度が 12 mg/dL 以上と高値で経過した 4 例は、いずれも Schwartz 法による e-Ccr (85, 60, 56, 46 mL/分/1.73 m²) が実測 GFR (66.1, 37.2, 39.1, 33.6 mL/分/1.73 m²) よりも高値であったため投与量が多くなったことが原因と考えられた。腎機能が低いほど Ccr は真の GFR よりも高値をとるためにこのような現象が起こったものと推測された。

小児における血漿クリアランス法のプロトコールは海外

からは数多く報告されているが、その方法はさまざまであり確立されていない。投与時間については、平衡状態に達してから最低 2 時間は続けるという方法⁴⁾、3~4 時間⁵⁾、4~12 時間⁶⁾、6 時間⁷⁾、13 時間⁸⁾、24 時間⁹⁾、24~48 時間¹⁰⁾とさまざまである。投与量についても推定 GFR と目標血中濃度から作成した計算式を用いた方法や体重当たりの投与量で決定する方法などさまざまである。初期の bolus の投与については、文献 4~8) は bolus を行っており、9) および 10) は bolus を行っていない。このうち、通常法との比較を行っているのは 4)、5) および 6) の 3 報告のみである。なお、bolus の有無による平衡状態へ達する時間の違いについては不明である。Rose は、3~4 時間の血漿クリアランス法と同時に採尿して施行した腎クリアランス法の比較を行い、血漿クリアランス法と腎クリアランス法はほぼ同一であると報告した⁵⁾。また、Cole らも 4~12 時間の持続静注を行い、血漿クリアランス法と腎クリアランス法はほぼ同じになると報告している (e-Cin=0.98×Cin+1.95, R=0.993, e-Cin: 血漿クリアランス法によるイヌリンクリアランス, Cin=腎クリアランス法によるイヌリンクリアランス)⁶⁾。一方、Hellerstein らは血漿クリアランス法による推定 GFR は腎クリアランス法に比べて平均 13.8 mL/分/1.73 m² 高値をとると報告した⁴⁾。成書にも同様に、血漿クリアランス法は真の GFR よりも 1~2 割高値をとると書かれている¹⁾。これら過去の報告において、血中濃度が一定になっていることがすなわち平衡状態と判断されているが、実際にそのときの投与量と排泄量が一致して

いることを証明しているわけではないため、厳密に平衡状態であることが証明されているわけではない。

一方、イヌリンの細胞外液に十分に行き渡るのに要する時間については、古くよりいくつかの実験報告がある。イヌリンは 1930 年代より細胞外液量の推測に使用されてきた。Rose は、無尿患者へのイヌリン単回投与のデータから、細胞外液への拡散は 4 時間と結論した⁵⁾。Schwartz らも、イヌリンは 5 時間で細胞外液は飽和すると述べている¹¹⁾。しかしながら、これら 2 つの報告は症例数が少なくデータとしては不十分である。一方 Cotlove は、イヌリンはクロライドの拡散容積の 4/5 は 2 時間で急速に拡散するが (first phase)、その後 6~15 時間かけてゆっくりと残りの部分に浸潤していく (slow phase) と報告している¹²⁾。彼らは、高密度の結合組織の領域や筋肉間組織などにはイヌリンはゆっくりと浸潤していくと述べている。Mokotoff らも、クロライドで定義される細胞外液はイヌリン分布容積よりも 18%ほど多いと報告している¹³⁾。さらに Finkenstaedt らは、無尿患者 12 例のイヌリン分布容積を求めたところ、8 時間で体重の 24.0%、24 時間で 30.2%と経時的な増加があると報告している¹⁴⁾。血中濃度上は平衡状態となっても、イヌリンの分布容積が徐々に拡がっていることがあると述べている報告もある。

このように報告はさまざまであったため、われわれは平衡状態に達する時間を確認するためにまず 4 例の患児で 20 時間の持続静注を行った。その結果、5、10、20 時間の平均イヌリン濃度を測定することで、5 時間では不十分であり、20 時間の血中濃度は 10 時間でのイヌリン濃度の 1.05 倍という結果が得られた。20 時間は現実的には患児への負担が大きいと考えられたため、10 時間の血中濃度を 1.05 倍で補正して使用した。その結果、両者は決定係数 (R^2) = 0.81 と良好な線形の相関を認め、 $e\text{-Cin}/\text{Cin} = 1.069 \pm 0.172$ であり、 $e\text{-Cin}$ は Cin に比べて平均 7%高値となった。 Cin との比はばらつきを認めるものの、 $e\text{-Cin}$ は腎クリアランスによる GFR に非常に近い値となった。

ただし、8~10 時間という短時間での数点の比較でデータに差がなかったことがすなわち平衡状態であることを証明しているわけではない。また、過去の文献 (4~8) の報告で認められるように、bolus を行ったほうが早く平衡状態を達成することができた可能性はある。さらに、腎クリアランスによる GFR と完全に一致しなかった原因の一つとして考えられるのは、イヌリンの溶解液濃度にばらつきがあることである。今後は、クリアランス実施時にイヌリン溶解液の濃度を実測し、実測値によるクリアランス算出も

必要と思われる。なお、本研究では Cin が 30 mL/分/1.73 m² 以上の症例で検討しており、GFR が 30 mL/分/1.73 m²未満になるなど高度に腎機能が低下した症例にも適応可能かどうかについては検討されていない。これらは今後の検討課題としたい。

おわりに

採尿が不要な血漿クリアランス法は、簡便で腎クリアランス法よりも容易に施行できる。特に、乳幼児ではイヌリンの腎クリアランス法を行うためには膀胱バルーンが必要となるが、本法では上手に排尿ができなくても可能であり、非侵襲的であると言える。採血回数も 1 回にすることも可能である。さらに、イヌリン投与量を腎クリアランス法の 40%に減らすことができ、また生理食塩水を大量に輸液する必要もないため、心不全児など急速輸液が不可能な児に対しても安全に検査ができる。また、膀胱尿管逆流症を有する児や膀胱機能障害などによる残尿を有する児などは腎クリアランス法では不正確となる可能性がある。これらの有無は膀胱造影を行わない限りわからないため、腎クリアランス法により算出された GFR が不正確である症例は相当数いると考えられる。実際われわれは、当センターにおいて腎クリアランス法のイヌリンクリアランスを 120 例以上測定してきたが、尿量が極端に少ない、あるいは 3 区分でのクリアランスにばらつきが非常に大きく、腎クリアランス法イヌリンクリアランスが正確な GFR を反映していないと考えられる症例を数多く経験してきた。血漿クリアランス法は非侵襲的で簡便であるばかりでなく、症例によっては腎クリアランス法よりも正確な GFR を算出できる可能性があるため、今後も症例を重ねて検討していきたいと考えている。

謝 辞

本研究を行うにあたりお力添えをいただいた、あいち小児保健医療総合センター腎臓科の笠原克明先生、長崎大学医学部歯学部附属病院小児科の白川利彦先生、福岡大学小児科の寺町昌史先生、東北大学大学院医学系研究科発生発達医学講座小児病態学分野の中山真紀子先生、神戸大学大学院医学研究科小児科こども発育学の貝藤裕史先生、東京医科歯科大学小児科の菊池絵梨子先生、信州大学小児科の野田俊輔先生、横浜労災病院小児科の堤晶子先生、国立成育医療研究センター腎臓科の小椋雅夫先生、宇田川智宏先生、藤丸拓也先生、石川智朗先生、佐藤舞先生に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第 51 回日本腎臓学会学術総会 (2008 年 6 月) で発表した。