



いまさら聞けないSDMA ～臨床現場での効果的な使い方～

小笠原聖悟 先生

小笠原大猫病院
IDEXX 臨床病理医

IDEXX

CKD診断に関する近年の動向

- 近年、猫では3頭に1頭、犬では10頭に1頭が慢性腎臓病（CKD）を発症
- 特に猫では主要な死因のひとつであり、早期の診断並びに治療の介入が重要
- SDMA（対称性ジメチルアルギニン）は早期にCKDを検出するきっかけとなる腎機能検査であり、またその有用性から国際腎臓病研究グループ（International Renal Interest Society: IRIS）の最新のCKDガイドラインにも追加

さまざまな腎臓病

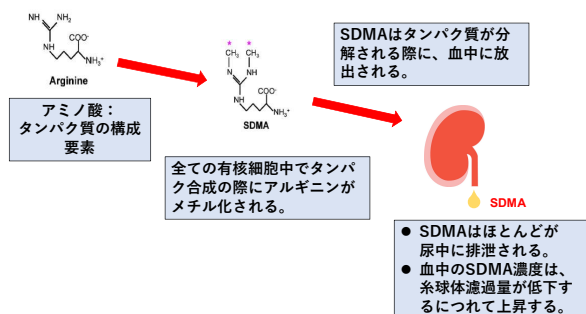
腎臓病：片方または両方の腎臓に、機能的あるいは構造的な異常が存在すること

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• 猫<ul style="list-style-type: none">• 腎盂腎炎• 腎結石• 水腎症を伴う尿路閉塞• 尿細管間質疾患• 糸球体腎炎• FIP• 腫瘍• アミロイドーシス• 多発性嚢胞腎 | <ul style="list-style-type: none">• 犬<ul style="list-style-type: none">• 腎盂腎炎• 糸球体腎炎• 腎結石• 水腎症を伴う尿路閉塞• 尿細管間質疾患• 腫瘍• アミロイドーシス• 遺伝性腎症 |
|---|--|

本セミナーの目的

- CKDの早期診断、スクリーニング検査としてのSDMAの有効利用法を解説
- 急性腎障害（AKI）を含めたその他の疾患でのSDMAの有効利用・結果解釈法を解説

SDMA（対称性ジメチルアルギニン）



スクリーニングと確定診断

- スクリーニング検査
 - ふるい分け試験
 - その病気の疑いのある患者を早く発見
 - 多くの場合、「疑わしい」という結果
⇒さらに詳しい検査が必要
- 確定診断検査
 - 病気の存在が間違いないと診断

SDMAは高感度の検査であり、腎臓スクリーニング検査として有効

猫のGFRに対するSDMA

- 感度：100%
- 特異度：91%

		病気の有無	
		ある	ない
検査	陽性	A	B
	陰性	C	D

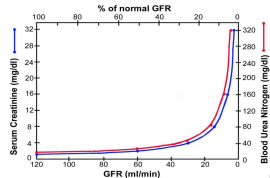
A：真陽性
B：偽陽性
C：偽陰性
D：真陰性
感度：A/A+C
特異性：D/B+D
有病率：A+C/全体
偽陰性率：C/A+C
偽陽性率：B/B+D
陽性的中率：A/A+B
陰性的中率：D/C+D

糸球体濾過量（GFR）

- 単位時間あたりに腎すべての糸球体により濾過される血漿の量
- 腎機能指標のゴールドスタンダード
- 以下の要素により決定
 - 腎血流量
 - 血液量、心拍出量、機能している糸球体の数、糸球体1個あたりの濾過量、糸球体への輸出入動脈の拡張/収縮
 - ボーマン嚢内の静水圧（↑でGFR↓）
 - 血漿コロイド浸透圧（↑でGFR↑）
- 人では年齢とCreから推定GFRを計測可能だが、獣医療では計算法が確立されていない

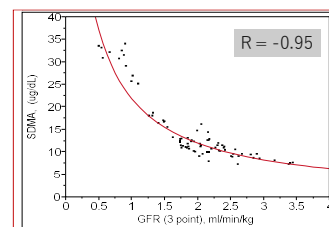
クレアチニン（Cre）

- BUNよりもGFRを良く反映
- 筋肉由来の窒素化合物
- 安価
- 上昇するタイミングが遅い
- IRIS分類の基本
 - 増加：腎機能の低下
 - BUNよりは腎以外の要素の影響を受けにくい
 - 筋肉量の影響
 - 筋肉が少ないと低下、多いと増加



SDMAは腎機能（GFR）マーカー

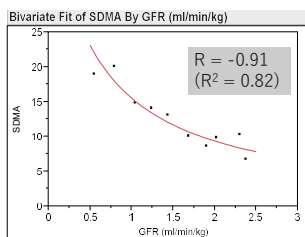
IDEXX SDMA® は
犬の糸球体濾過量(GFR)と相関



- X染色体性遺伝性腎症の8頭の犬
- イオヘキソールクリアランスによるGFRの測定

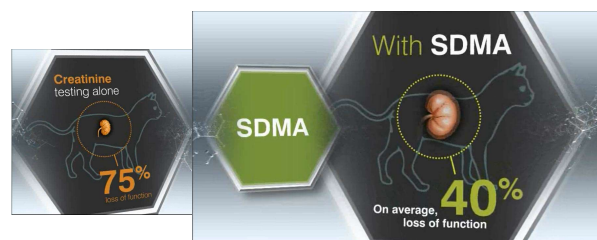
Reference
Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Rakitin A, Aguilar J, Relford R. Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. J Vet Intern Med. 2015;29(4):1036-44.

SDMAは猫の糸球体濾過量(GFR)と相関



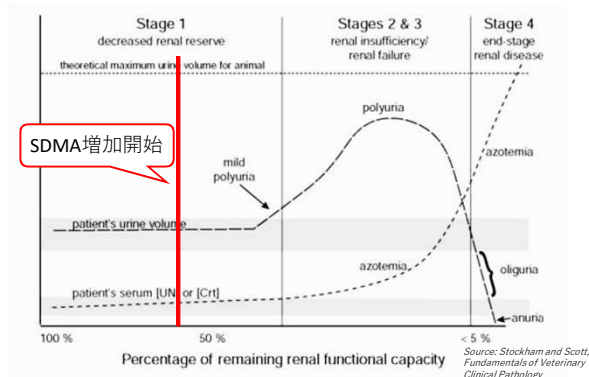
Transformed Fit Reciprocal
Recip(SDMA) = 0.0221095 + 0.042287/GFR (ml/min/kg)
Summary of Fit
R Square 0.810832
R Square Adj 0.797311
Root Mean Square Error 0.01322
Mean of Response 0.086597
Observations (or Sum Wgts) 10
Reference
Braff J, Obare E, Yerramilli M, Elliott J, Yerramilli M. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. J Vet Intern Med. 2014;28(6):1699-1701.

SDMA はクレアチニンより早期に上昇



早期の腎臓病発見のツールとして使用

GFR・CKD stageと高窒素血症・尿量の関係



SDMAはクレアチニンより早期に上昇（猫）

IDEXX SDMA®：猫では

- クレアチニンより**平均17ヶ月早く**基準値を超えて上昇
- GFRが**平均40%低下**した時点で基準値を超えて上昇
(より早い例では、GFRが25%低下した時点で上昇)

Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease

J.A. Hall, M. Yerramilli, E. Obare, M. Yerramilli, and D.E. Jewell

Hill's Pet Nutrition コロニーで飼育されている
21頭の慢性腎臓病の猫

14

SDMAはクレアチニンより早期に上昇（犬）

IDEXX SDMA®：犬でも

- SDMAはクレアチニンより**平均9.8ヶ月早く**上昇

Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease

J.A. Hall, M. Yerramilli, E. Obare, M. Yerramilli, K. Almes, and D.E. Jewell

Hill's Pet Nutrition コロニーで飼育されている
19頭の慢性腎臓病の犬

IRIS International Renal Interest Society

IRIS Staging of CKD (modified 2017)

- 状態の安定した患者で絶食時のクレアチニンを少なくとも2回測定しステージング
- 尿蛋白クレアチニン比（UPC）および血圧でサブステージングを行う

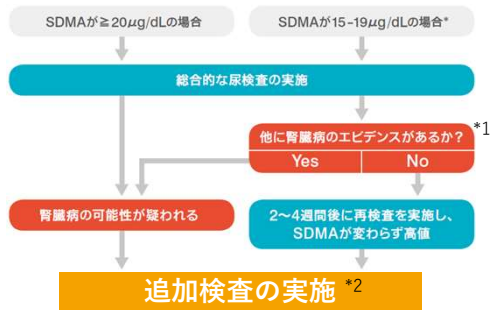
IRIS International Renal Interest Society IRIS Staging of CKD (modified 2017)

ステージ	犬Cre	猫Cre	コメント
At risk			様々な要素（例：腎毒性のある薬剤の投与、品種、感染症の多い地域、老齢など）により将来的にCKDを発症する可能性が示唆される
1	<1.4	<1.6	窒素血症ではない。その他の腎の異常が存在する（例：腎以外の原因がみられない濃縮能の異常、触診や画像上の異常、腎由来蛋白尿、腎生検での異常、徐々にCreが上昇しているなど）
2	1.4-2.0	1.6-2.8	軽度の高窒素血症。臨床徴候は通常軽度またはみられない。
3	2.1-5.0	2.9-5.0	中等度の高窒素血症。腎臓以外の臨床徴候が存在するかもしれない。
4	>5.0	>5.0	全身性の症状や尿毒症のリスクが高い

IRIS International Renal Interest Society IRIS Staging of CKD (modified 2017)

- SDMAの評価
 - SDMAが**持続的に上昇**（ $14 \mu\text{g/dL}$ ）している場合、腎機能が低下している可能性があり、血中クレアチニン濃度が犬<1.4 or 猫<1.6 mg/dLであってもCKD stage1とみなす理由となる。
- 蛋白尿の治療
 - CKD stage1で持続的に蛋白尿（UPC 犬>0.5 or 猫>0.4）が認められる患者はstage2-4で推奨されている蛋白尿の治療を開始する

SDMA上昇が認められたら？ ≠腎臓病である



*1：考慮すべき その他の腎臓病のエビデンス

- 体重減少、食欲低下、多飲多尿
- 触診による腎臓の異常等の身体検査所見
- 貧血
- クレアチニン、BUN、および/またはリンの高値
- クレアチニンの基準範囲内での上昇
- 尿比重が犬で<1.030、猫で<1.035
- 尿沈渣で円柱、白血球または細菌が認められる
- 蛋白尿またはUPCが犬で>0.5、猫で>0.4
- その他の診断所見（画像診断による腎臓の異常、ゲイン不明の高血圧）

*2：腎臓病（SDMA上昇）が 疑われたときに実施する検査

- 基礎疾患の診断
 - 尿概要および薬剤感受性検査
 - 感染症検査
(FeLV、FIV、トキソプラズマ、レプトスピラ、ライム病)
 - 画像診断（結石、腎盂腎炎）
 - 病歴/毒物摂取の可能性
 - 病歴/腎毒性のある薬剤接種の可能性
- 関連する状態の評価
 - 水和状態
 - 血圧
 - 尿蛋白クレアチニン比（UPC）
 - 甲状腺機能

症例 1：雑種猫、去勢雄、10歳

- 健康診断を理由に来院
- 一般状態良好
- 身体検査異常なし

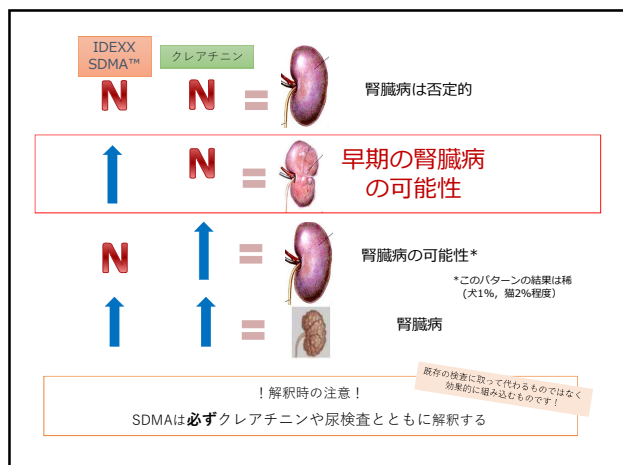
症例 1：血液化学検査

検査項目	検査結果	基準値	検査項目	検査結果	基準値
TP	6.8	5.7 - 8.7 g/dL	BUN	24	15 - 33 mg/dL
Alb	3.3	2.6 - 4.0 g/dL	Cre	1.1	0.8 - 2.4 mg/dL
Glb	3.5	2.8 - 5.0 g/dL	BUN/Cre	21.8	
Alb/Glb	0.94		Ca	10.8	8.3 - 10.7 mg/dL
ALT	77	34 - 120 IU/L	Phos	4.6	2.8 - 6.9 mg/dL
ALP	103	13 - 119 IU/L	Na	151	146 - 159 mmol/L
GGT	0.2	0 - 2.5 IU/L	K	3.9	3.2 - 5.4 mmol/L
Tbil	0.3	0.1 - 0.8 mg/dL	Cl	117	113-124 mmol/L
TChol	283	80 - 290 mg/dL	Na/K	38.7	
Glu	109	74 - 150 mg/dL	SDMA	17	≤14 μg/dL

症例 1：追加検査

- 2週間後のSDMA測定 ⇒ 17 μg/dL (↑)
 - 尿検査（UPC含む）
 - 画像検査
 - 感染症検査
- } 異常なし

CKDステージ 1 と診断、経過観察中



IRIS International Renal Interest Society IRIS Staging of CKD (modified 2017)			
ステージ	犬Cre	猫Cre	コメント
At risk			様々な要素（例：腎毒性のある薬剤の投与、品種、感染症の多い地域、年齢など）により将来的にCKDを発症する可能性が示唆される
1	<1.4	<1.6	窒素血症ではない。その他の腎の異常が存在する（例：腎以外の原因がみられない濃縮能の異常、触診や画像上の異常、腎由来蛋白尿、腎生検での異常、徐々にCreが上昇しているなど）
2	1.4-2.0	1.6-2.8	軽度の高窒素血症。臨床徴候は通常軽度またはみられない。
3	2.1-5.0	2.9-5.0	中等度の高窒素血症。腎臓以外の臨床徴候が存在するかもしれない。
4	>5.0	>5.0	全身性の症状や尿毒症症のリスクが高い

症例 2：雑種猫、13歳、避妊済雌

- 健康診断を理由に来院
- よく食べるが最近痩せてきた
- 多飲多尿傾向
- 身体検査所見
- BCS：1 - 2 / 5

症例 2：CBC

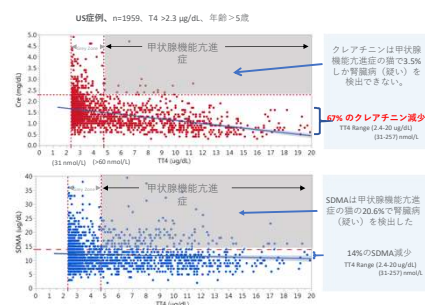
検査項目	検査結果	基準値	検査項目	検査結果	基準値
RBC	9.63	6.54 - 12.2 M/μL	WBC	10.11	2.87-17.02 K/μL
HCT	41.0	30.3-52.3 %	Band N.		
HGB	12.9	9.8-16.2 g/dL	Seg N.	7.28	1.48-10.29 K/μL
MCV	42.5	35.9-53.1 fL	Lym	1.87	0.92-6.88 K/μL
MCH	13.3	11.8-17.3 pg	Mono	0.15	0.05-0.67 K/μL
MCHC	31.5	28.1-35.8 g/dL	Eos	0.71	0.17-1.57 K/μL
RDW	25.8	15.0-27.0 %	Baso	0.1	0.01-0.26 K/μL
%RETIC	0.6				
RETIC	53.6	3.0-50.0 K/μL	Plate	487	151-600 K/μL

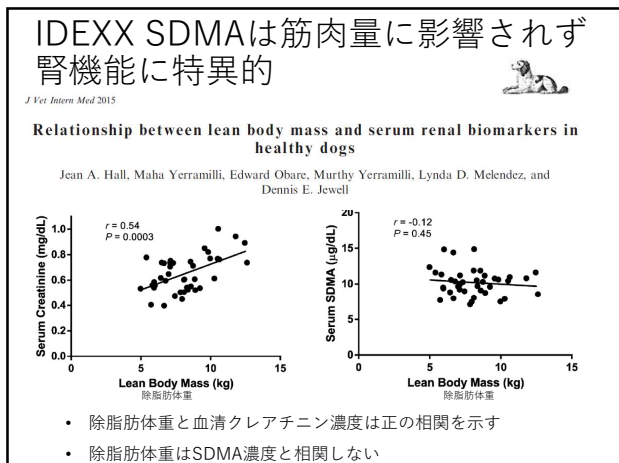
症例 2：血液化学検査

検査項目	検査結果	基準値	検査項目	検査結果	基準値
TP	7.2	5.7 - 8.7 g/dL	BUN	34	15 - 33 mg/dL
Alb	3.0	2.6 - 4.0 g/dL	Cre	1.1	0.8 - 2.4 mg/dL
Glb	4.2	2.8 - 5.0 g/dL	BUN/Cre	30.9	
Alb/Glb	0.71		Ca	9.4	8.3 - 10.7 mg/dL
ALT	125	34 - 120 IU/L	Phos	5.2	2.8 - 6.9 mg/dL
ALP	166	13 - 119 IU/L	Na	154	146 - 159 mmol/L
GGT	0.5	0 - 2.5 IU/L	K	3.7	3.2 - 5.4 mmol/L
Tbil	0.2	0.1 - 0.8 mg/dL	Cl	119	113 - 124 mmol/L
TChol	144	80 - 290 mg/dL	Na/K	41.6	
Glu	115	74 - 150 mg/dL	SDMA	20	≤14 μg/dL

T4 ↑ 6.2 μg/dL (0.9 - 3.8 μg/dL)
FT4 ↑ 55.1 pmol/L (9.0 - 33.5 pmol/L)

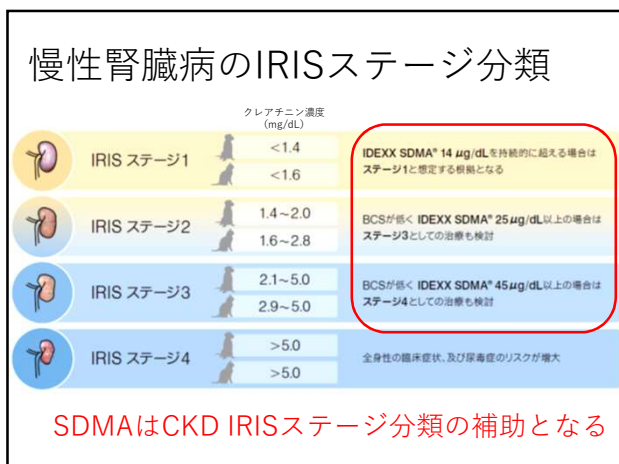
SDMAは甲状腺機能亢進症の猫の20.6%で上昇





既にCKDが診断されている猫に対し、SDMAを検査する意義は？

- 猫は加齢とともに筋肉量が低下
- SDMAは**筋肉量の影響**を受けない
- 病期が進行し、筋肉量が減少していくCKD罹患猫における腎機能のモニタリングに有用



CKD診断時に、SDMAはクレアチニンの代替になる？

- SDMAはクレアチニンの代替ではなく、腎機能を評価するための感度の高いもう1つのツール！
- クレアチニンはCKD症例の臨床的評価において重要！
- IRISのCKDステージ分類にはクレアチニンが必要
- 完全な腎臓評価は、病歴や身体検査だけでなく、CBC、SDMAを含む血液化学検査および完全な尿検査を含むミニマムデータベースの評価によって行う

品種による違いは？

- グレイハウンド以外では、犬種によるSDMAの相違は未確認

グレイハンド

- 筋肉量の影響で、クレアチニン濃度が参考基準範囲より若干高い
- **SDMAの中央値は若干高め (約1 μg/dL)**
 - 腎機能が正常な例の大部分では、SDMAは参考基準範囲内
- クレアチニンとSDMAが参考基準範囲の上限または若干上限を上回ることも
- SDMAやクレアチニンの結果は尿検査と併せて評価

SDMAは急性症例 (AKI) の症例でも使用できるか？

- 急性腎障害 (AKI) でも上昇
- SDMAは毒物への暴露が疑われる場合も、AKIを確認する上で助けとなる
 - 例：ユリ中毒の可能性のある猫が入院した際、腎障害の有無を継続的にモニター

症例 3 : ビーグル、8 歳、雌

- 左側第 3 乳腺部腫瘤を主訴に来院
 - 直径約 1 cm、硬結感あり、固着なし
- 所属リンパ節、肺野に転移を示唆する所見は認められない

症例 3 : 血液化学検査

検査項目	検査結果	基準値	検査項目	検査結果	基準値
TP	7.0	5.1 - 7.5 g/dL	BUN	18	9 - 30 mg/dL
Alb	3.1	2.6 - 3.9 g/dL	Cre	0.9	0.5 - 1.8 mg/dL
Glb	3.9	2.1 - 4.3 g/dL	BUN/Cre	20.0	
Alb/Glb	0.79		Ca	9.9	9.0 - 11.4 mg/dL
ALT	53	18 - 93 IU/L	Phos	4.2	2.2 - 5.9 mg/dL
ALP	98	15 - 162 IU/L	Amy	1245	401 - 1395 IU/L
GGT	0.3	0 - 9.0 IU/L	Lip	380	137 - 721 IU/L
Tbil	0.6	0 - 0.4 mg/dL	Na	150	141 - 156 mmol/L
TChol	343	132 - 344 mg/dL	K	4.7	3.9 - 5.5 mol/L
Glu	104	60 - 123 mg/dL	Cl	112	109 - 121 mol/L
			SDMA	17	≤14 μg/dL

症例 3 : 尿検査

採材方法	膀胱穿刺
色	明黄色
濁り	やや濁り
比重	1.031
pH	7.5
蛋白	1+
尿糖	—
ケトン	—
ビリルビン	—
潜血	—
沈渣	少数の脂肪滴

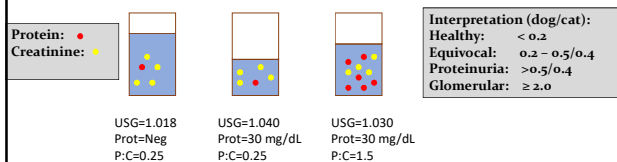
異常なし？

蛋白尿陽性、その原因は…

- 1+ : 30 mg/dL、2+ : 100 mg/dL、3+ : 300 mg/dL、4+ : >2000 mg/dL
- 正常濃縮尿では微量～少量の蛋白を検出（特に犬）
- **腎前性-蛋白尿**：血管内もしくは腎臓以前に問題
 - ヘモグロビン、ミオグロビン、ベンズ・ジョーンズ蛋白
- **腎性-蛋白尿**：腎臓疾患が問題
 - 糸球体
 - 選択性低蛋白血症（低アルブミン血症）
 - 尿細管
 - より軽度、通常低アルブミン血症は認められない
- **腎後性-蛋白尿**：腎臓や膀胱での炎症もしくは出血
 - 最も多い
 - 多くは下部尿路疾患に関連、ただし腎疾患や生殖器に関連することも
 - 沈渣標本にて血尿 +/- 濃尿（血漿中蛋白は検出 - 細胞内蛋白は検出されない）

尿蛋白クレアチニン比（UPC）

- 過剰な蛋白の喪失を検出
- 飲水制限により尿中蛋白 ↑



- 尿蛋白クレアチニン比の増加は全ての種類の蛋白尿で検出される!!



IRIS Staging of CKD (modified 2017)

蛋白尿を使用したサブステージの評価法

UP/C value		Substage
Dogs	Cats	
<0.2	<0.2	非蛋白尿
0.2 to 0.5	0.2 to 0.4	境界線上の蛋白尿
>0.5	>0.4	蛋白尿

症例 3 : UPC検査実施

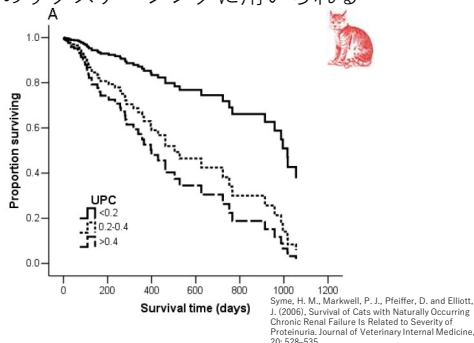
- UPC = 0.9 ↑
- 再度のSDMA測定 : 18 $\mu\text{g/dL}$ ↑

CKDステージ 1 & 蛋白尿

- SDMAの評価
 - SDMAが持続的に上昇 (14 $\mu\text{g/dL}$) している場合、腎機能が低下している可能性があり、血中クレアチニン濃度が犬 < 1.4 or 猫 < 1.6 mg/dLであってもCKD stage1とみなす理由となる。
- 蛋白尿の治療
 - CKD stage1で持続的に蛋白尿 (UPC 犬 > 0.5 or 猫 > 0.4) が認められる患者はstage2-4で推奨されている蛋白尿の治療を開始する

UPC (尿蛋白クレアチニン比)

- CKDの重要な予後因子であり、IRISのサブステージングに用いられる



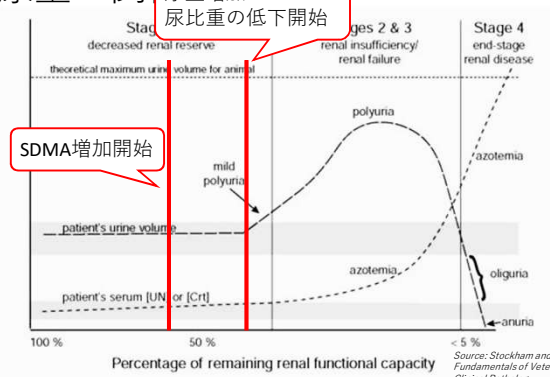
UPC実施時の注意点

- 膀胱穿刺尿で評価
- 肉眼的に赤色尿
- 尿沈渣中 : 3WBCs/HPF以上
- イヌではプレドニゾン投与は
 - UPCを30日で平均1.2、42日で平均0.9に増加
- ネコでは高蛋白食の給仕の場合、増加傾向
- 激しい運動、発熱、極度の低温や高温への暴露、ストレス等の生理的要因による一過性の上昇も鑑別

SDMAと蛋白尿の相関は？

- 糸球体腎症の症例は、GFRが顕著に低下するかなり前から蛋白尿を示すことも
 - 病期が進行してGFRが低下するまでは、SDMAは正常
- 尿管間質性疾患の場合、軽度の蛋白尿のみ
 - 全く蛋白尿を示さない場合もあり、SDMAがCKDの早期指標となることも
- 腎性蛋白尿の評価はUPCで実施
 - 腎前性・腎後性蛋白尿の除外
 - 激しい運動、発熱、極度の低温や高温への暴露、ストレス等の生理的要因による一過性の上昇も鑑別

GFR・CKD stageと高窒素血症・尿量の関係



SDMA / GFRと尿比重（USG）の関係は？

- 尿濃縮能の低下は、典型的にはGFRが平均67%喪失した時点で発現、しかし…
 - 実験的に腎臓病を発現させた猫では、GFRと最大尿濃縮との相関は乏しかった
 - 高窒素血症を示す猫の中には著しくGFRが低下しているにもかかわらず、尿濃縮能が維持されている例も認められた
- GFRとUSGとの間に相関が認められない
- SDMAとUSGの間にも直線的な相関は期待されない

SDMAに関する他の基礎情報

子犬および子猫の参考基準範囲

- **子犬の参考基準範囲は0–16 $\mu\text{g/dL}$** （成犬の上限14 $\mu\text{g/dL}$ ）
 - 平均的には約1歳で成犬の参考基準範囲を適用
 - 小型犬種の場合は6ヶ月齢程度で成犬の基準範囲
 - **大型犬の場合は2歳ぐらいまでかかる**
- 子猫の基準範囲は成猫と同じ0–14 $\mu\text{g/dL}$
 - 鎮静下の健康な6ヶ月齢未満の子猫ではSDMAが上昇
 - 上昇の程度は使用する薬剤やプロトコールにより異なる

SDMAに影響与える因子

- 一般的に乳び、溶血、黄疸はSDMAに影響しない
- **極端な溶血や乳び検体は稀に測定できない**
- **重度の溶血の場合にSDMAが偽低値となることも**
 - すべての外注検査と同様に、最も正確な結果を得るには乳びや溶血のない良好な検体が推奨
- **室温で4日間、冷蔵で14日間安定**
 - 凍結解凍を繰り返さなければ、凍結検体は数年間安定
 - ただし、送付時には冷蔵・冷凍便で

終わりに…

- SDMAは…
CKDの早期診断、スクリーニング検査だけでなく、AKI症例の評価や治療のモニタリングツールとしても利用可能
- SDMAの特徴を十分に理解し、他の腎臓検査と組み合わせ、質の高い医療を！

IDEXX