

ファイアサイドセミナー 13

パシフィコ横浜 第14会場 2021年3月27日(土)

共催：シミックホールディングス株式会社、積水メディカル株式会社

# 内科系心臓集中治療室における急性腎障害： 尿中L-FABP濃度測定の臨床的意義



座長：  
順天堂大学江東高齢者医療センター  
循環器内科教授  
宮内 克己 先生



演者：  
藤田医科大学ばんだね病院  
臨床検査科教授  
石井 潤一 先生

バイオマーカーを指標としたSubclinical AKIの概念が広まるなか、血清クレアチニン上昇や尿量減少をもとにした従来の急性腎障害の診断基準が変わりつつある。2011年に保険収載されたバイオマーカー「尿中L-FABP」は、腎臓の近位尿細管障害を反映し、Subclinical AKIの診断マーカーとしても期待される。

本セミナーでは内科系心臓集中治療室における急性腎障害と尿中L-FABPの有用性について、藤田医科大学ばんだね病院 臨床検査科教授の石井 潤一先生に講演いただいた。

## 従来のAKI診断基準

2004年、急激な腎機能低下を伴い内部環境の恒常性が維持できない状態を表す急性腎不全 (Acute Renal Failure: ARF) という用語に変わり、Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus conferenceに腎臓分野と集中治療分野の専門家を加えて結成された国際的な組織「AKIN: Acute Kidney Injury Network」によって、より早期の段階の腎障害を含めた急性腎障害 (Acute Kidney Injury: AKI) という概念が提唱された。これは0.3mg/dL程度の僅かな血清クレアチニン上昇であっても死亡リスクが増し、予後の悪化とともに入院期間が長くなり治療等に要する費用も高くなることなどが多くの研究結果から

示されてきたことを背景とする。

AKIは急激な腎機能低下と組織の障害を呈する症候群であり、さまざまな臨床経過において合併すると予後を悪化させる臓器障害であると定義されている<sup>1)</sup>。このAKIは非常に様々な病態を背景として発症する疾患スペクトラムの広い症候群であり、原因の鑑別とともに集中治療領域における多臓器不全の一分症として早期診断と早期介入、可逆的要因を除くことにより予後改善を目指すことが求められる<sup>2)</sup>。AKIの診断基準としてはRIFLEやAKIN、KDIGOのステージ分類が挙げられる。このうち最も新しい2012年に提唱されたKDIGOの診断基準では、血清クレアチニンは0.3mg/dL以上の上昇が48時間以内に認められる、または血清クレアチニン基礎値から1.5倍以上の上昇が7日以内に認められる、

## 内科系心臓集中治療室における急性腎障害：尿中L-FABP濃度測定の臨床的意義

あるいは尿量が0.5mL/kg/時以下が6時間以上持続することが定義されており、さらにその程度によりステージ1～3に病期分類される。AKI診療ガイドライン2016においてはより生命予後の予測に優れていることからAKI診断にはKDIGO基準を用いることが提案されている。

### AKI 早期診断に用いられる尿細管障害マーカー

AKIの診断に関するバイオマーカーとしては腎機能を反映するものとして血清クレアチニンやシスタチンC、また尿量がある。さらに日本国内で保険適用されている診断項目である尿細管障害マーカーとしてはL-FABPの他、NGALとNAGが挙げられる。このうち尿細管上皮細胞が障害を受けると逸脱し尿中で値が上昇するNAGはpHの影響を受けやすいといった安定性の問題などがあることからほぼL-FABPとNGALが尿細管障害マーカーとして確立していると考えられ、AKI診療ガイドライン2016においてはこのL-FABPとNGALの2診断項目が早期診断に有用で測定が推奨されるバイオマーカーとして提案されている。L-FABPは腎臓近位尿細管上皮細胞に発現し虚血状態や再灌流障害、薬剤の腎毒性による酸化ストレスなどを反映し早期に尿中の値が上昇する。さらに障害が進み細胞が壊死を起し病態が進行するとGFRが低下し始め、そして血清クレアチニンやBUNが上昇する。

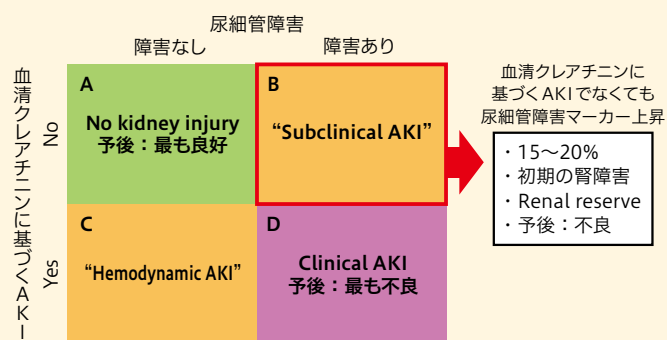
ここで注意が必要なことは、血清クレアチニンは定常状態の腎機能の指標であるため、急性期の判断に用いることが難しいとされている点である。これはGFRが大きく低下しても血清クレアチニンが異常値を示すまでに2～3日ほどを要することや、GFRがおおよそ60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下まで低下しないと異常値を示さないことがその要因である。また、クレアチニンは筋肉量の影響を受けることから特に若い男性などでは比較的高値となりやすいこと、さらに尿細管からの再分泌といったことから、腎機能を過大評価してしまうおそれがある。

### 従来のAKI診断基準に尿細管障害マーカーを加えた Subclinical AKI の定義

今現在の臨床現場においては、AKIの診断はKDIGOなどの診断基準から血清クレアチニンに基づいて判断されることが多い。一方で近年では、新たなAKI診断に関するトピックスとして「Subclinical AKI」が国際的に注目されている(図1)。これは「血清クレアチニンの上昇は認めないものの尿細管障害マーカーが上昇している病態」を表すものである。早期診断における有用性が高いとされる尿細管障害マーカーを用いた様々な研究が実施され、血清クレアチニンによる定義ではAKIでなくても尿細管障害マーカーが上昇している症例が数多く存在し、その予後が良くないことが明確に示されてきている。例えば尿細管障害マーカーの一つであるNGALを用いた研究から、心血管手術後にその測定値が高い患者は血清クレアチニンを用いた診断基準ではAKIに該当しない患者においても腎代替療法導入率や院内死亡率、ICU滞在期間などが明らかに悪化することが示されている。

このように血清クレアチニンの上昇が認められないが尿細管障害マーカーが上昇する患者の割合はおおよそ全体の15～20%ほどである。腎臓は機能的な予備能を持つため、ネフロンが徐々に障害されてきても初期段階ではGFRの低下はみられない。一方で尿細管障害マーカーは初期の腎障害で鋭敏に上昇してくることから、この腎予備能範囲内での障害を鋭敏に捉えていると考えられる。そしてこのSubclinical AKIのカテゴリーに含まれる患者は予後が不良ということである。

図1 Subclinical AKIの定義とその頻度



(石井潤一先生よりご供与)

### Worsening renal function(WRF)の予後を規定するうっ血

心不全領域における腎機能悪化に関するトピックスをもう一つ紹介する。心不全治療においては臓器障害の要因となりうるうっ血を解消する目的で利尿薬を使用することがある。この利尿薬を用いたdecongestionの過程で生ずる腎機能障害はWorsening Renal Function (WRF)と称される。WRFは血清クレアチニン0.3mg/dL以上の上昇と定義され、その予後に影響を与えるとされてきたが、この10年間ほど数多く議論されている。これについて昨年2020年には2019年までの全ての関連論文を引用したメタ解析において、最終的な結論とも考えられる結果が示された<sup>3)</sup>。ここでは急性の非代償性心不全患者においてWRF群は非WRF群よりも相対リスクが1.7倍高く、より予後が悪いことが示されている。一方でこれらのWRF群の患者をうっ血の改善が認められた群と認められなかった群に分けると、うっ血の改善が認められなかった症例においてのみWRFが予後と相関することが明らかとなった。逆にうっ血の改善が認められた群においては予後との有意な関係性は認められなかったのである。これはつまりWRFの予後を規定する因子は血清クレアチニン上昇というよりはうっ血そのものであるということを示しており、図1のHemodynamic AKIのように血清クレアチニンの上昇のみで分類し予後を規定することは、場合によっては注意が必要と考えられる例である。このような事例が尿細管障害マーカーを組み合わせたSubclinical AKIの新たな分類、診断方法が求められている背景でもある。

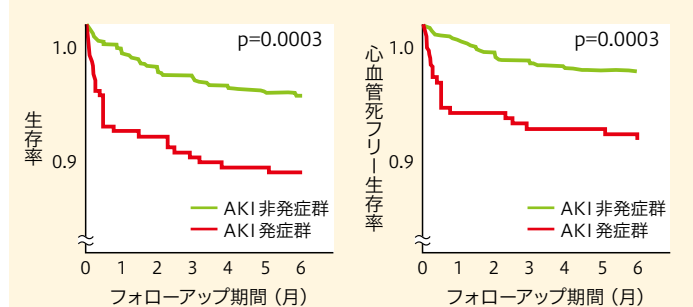
### 心臓集中治療室におけるAKIの発生頻度とその予後

AKIの発生頻度は心臓集中治療室入室患者全体の30～50%ほど、また心臓手術症例の30～40%ほどと報告されている。米国の心臓集中治療室(Cardiac Intensive Care Units: CICU)

においても、内科的治療患者が約70%で心臓外科手術などの侵襲的な治療患者が30%の内訳で、AKI発生率は28.7～31.6%との報告があり、おおよそ30%弱と考えられる。

当院では2016年1月から2017年7月にCICUに入室し、経皮的心肺補助装置を使用した症例と心臓外科手術症例、またeGFRが15mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下の末期腎臓病患者を除いたCICU内科系入室患者1273例（うち急性冠症候群が46%、急性非代償性心不全が38%）を対象とした解析において、AKIの発生率は17.6%、このうちステージ2もしくは3の患者は3.8%となっている。このようなCICU内科系入室患者の予後を評価すると、**図2**のようにAKI発症患者の予後は明らかに非AKI患者と比べて悪いことがわかる（P=0.0003）。これは急性冠症候群患者、急性非代償性心不全患者にそれぞれ限定した場合においても同様で、やはりAKI発症患者の予後は有意に悪い<sup>4)</sup>。

**図2 AKI発症群・非発症群における全死亡もしくは心血管死の生存曲線**



(文献4のFigure1より一部改変)

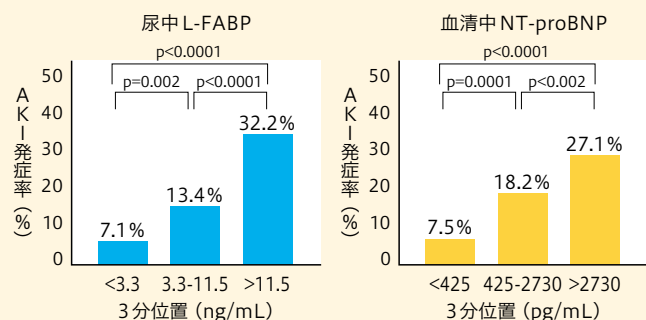
我々は別の研究結果として、2001年から2010年の10年間に急性冠症候群患者に対し緊急経皮的冠動脈インターベンションを実施した730例を対象とした評価を実施しており、造影剤誘発性のAKIが29%ほど認められた。この研究においてもやはりAKI発症群の院内死亡が有意に高く、合併症発生率や腎代替療法を必要とする急性腎不全などの発症リスクも高いことが明らかとなっている。このようにAKI発生率は心臓集中治療室において決して少ないものではなく、その予後への影響を考えると早期かつより確実な診断基準の確立と、適切な治療方法が求められる。

### 尿中L-FABPのAKI診断における有用性

我々は上述のCICU内科系入室患者1273例を対象に、入室時の尿中L-FABPおよび血清中NT-proBNPを測定しそれぞれ測定値を3分位に分け6ヵ月間の追跡調査を実施した<sup>4)</sup>。その結果、これらの測定値が高くなるにつれてAKI発症頻度が高くなることが明らかとなった(**図3**)。さらに多変量解析の結果、尿中L-FABPが11.5ng/mLより高い場合ではAKI発症リスクは3.4倍、血清中NT-proBNPが2730pg/mLより高い場合ではAKI発症リスクは1.97倍となる。この両者の測定値を3分位値ごとに組合せグラフで示すと、AKI発症率の増加とのよく相関することがわかる(**図4**)。尿中L-FABPと血清中NT-proBNPは従来の評価モデルと組み合わせることでAKI発症予測の精度を向上させることも明らかとなり、入室時からのリスク層別化に有用であると考えられた。またこの試験ではAKIと診断されなくても尿中L-FABPが

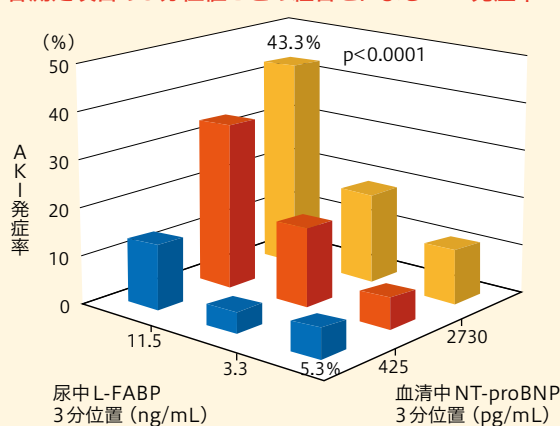
おおよそ基準値以上となるSubclinical AKIに分類される患者が、全体の28%存在することが明らかとなっている(**図5**)。

**図3 各測定項目の3分位値ごとのAKI発生率**



(文献4のFigure1より一部改変)

**図4 各測定項目の3分位値ごとの組合せによるAKI発生率**



(文献4のFigure1より一部改変)

**図5 従来診断基準でAKIと診断されず、尿中L-FABP高値となる患者の割合**

		尿中L-FABP >12ng/mL	
		-	+
血清クレアチニンに基づくAKI	No	54%	28%
	Yes	6%	12%

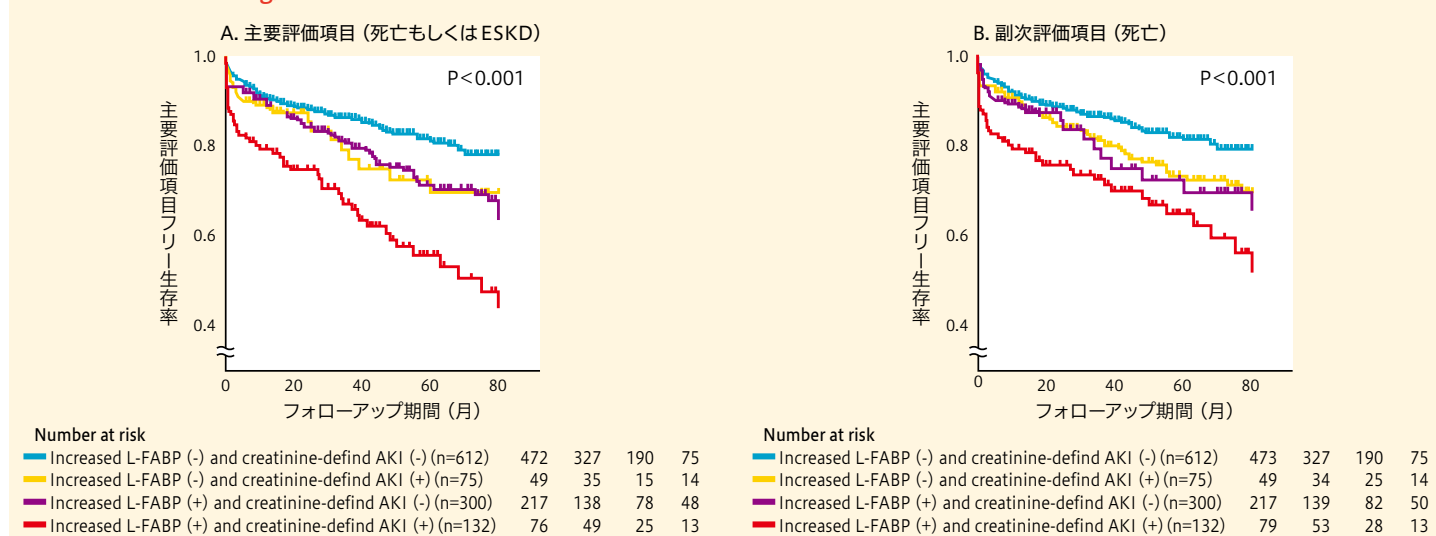
(石井潤一先生よりご供与)

我々はさらにこのうち1119名の内科系CICU入室患者を対象として、平均41ヵ月間の追跡調査を行った<sup>5)</sup>。この試験では尿中L-FABP値9.0ng/mLが予後予測におけるカットオフ値とされ、多変量解析の結果では尿中L-FABPが9.0ng/mL以上では死亡もしくは末期腎不全(ESKD)への病態進行リスクが1.63倍、死亡リスクが1.5倍となるという結果が示された。尿中L-FABPはこの評価試験においてもBNPを加えた従来の評価モデルの予測性能を向上させている。

この試験で最も注目したい結果は**図6**に示したものだ。尿中L-FABP値が9.0ng/mL以上であること、もしくは従来法によるAKI診断を指標とし、カプランマイヤー法によりその患者予後を解析している。特に興味深いところは紫色で示された血清クレアチニンによる従来の基準ではAKIと診断されず、一方で尿中

## 内科系心臓集中治療室における急性腎障害：尿中L-FABP濃度測定の臨床的意義

図6 尿中L-FABP 9.0ng/mL以上をカットオフ値とした各評価項目に対する生存曲線



(文献5のFigure2より一部改変)

L-FABPが9.0ng/mL以上であったいわゆるSubclinical AKIに定義される患者の予後が、水色で示されたAKIと診断されず尿中L-FABPの上昇もみられなかった患者よりも明らかに短期から長期にかけて予後が悪いという点である。また従来法でAKIと診断とされ、かつ尿中L-FABPも高い赤色で示された患者の予後はさらに悪い。これは主要評価項目・副次評価項目のいずれに対しても同様の傾向を示している。これらの結果は内科系CICU入室時における尿中L-FABP値はAKI発症および長期的な有害転帰の独立した予測因子であることはもちろんのこと、従来のAKI診断基準に尿中L-FABPのみが高値を示すSubclinical AKIの診断基準を組み合わせることで、その長期予後予測能を向上させうることを明確に示している。尿中L-FABPの測定が臨床現場における入室患者のより確かなリスク層別化に有用ということだ。

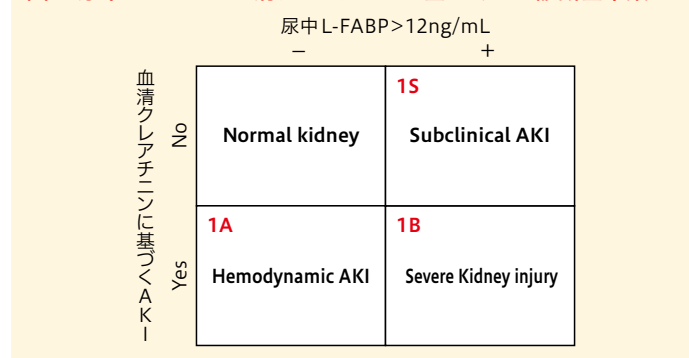
### 近年のAKI診断基準に関する動向

Subclinical AKIの定義に関する世界的な動向として、昨年の2020年10月には冒頭のADQIから新たなAKIの診断基準がConsensus statementとして提唱されたことが注目されている<sup>6)</sup>。これは従来のAKI診断基準にバイオマーカーを組み合わせたものである。従来診断基準ではAKIと診断されないがバイオマーカーが陽性である場合、いわゆるSubclinical AKIをステージ1Sとし、さらに従来法でのAKIステージ1~3をバイオマーカー陽性/陰性に細分化しステージ1Aと1B、2Aと2B、3Aと3Bとしている。尿中L-FABPの場合はおおよそ12ng/mLを超えるとAKIリスクが高いと考えられ、これはベッドサイドで測定できるL-FABPのPOCT (Point Of Care Testing) キット

のカットオフ値とほぼ同じ値である。ここで尿中L-FABPをADQIの新たなAKI診断基準に照らし合わせると、図7に示すように従来の診断基準でAKIと診断されず尿中L-FABP値が12ng/mL以上となるSubclinical AKIをステージ1S、Hemodynamic AKIを1A、尿中L-FABPが高く従来の診断基準でもAKIと診断される場合を1Bと分類することができる。

今後は世界的な動向を踏まえ、尿中L-FABPといった尿細管障害マーカーを組み合わせた診断基準を用いることにより、より確かなAKIの診断および早期段階からのリスク評価が可能となると期待されている。

図7 尿中L-FABPと血清クレアチニンに基づくAKI診断基準案



(石井潤一先生よりご供与)

### 文献

- 1) 土井研人. 日本内科学雑誌 108:1212-1218, 2019
- 2) AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016. 東京医学社, 2016
- 3) Yamada T. Kidney Int Rep 5(9):1486-1494, 2020
- 4) Naruse H. Crit Care 22(1):197-207, 2018
- 5) Naruse H. J Clin Med 9(2):482, 2020
- 6) Ostermann M. JAMA Netw Open 3(10), 2020

【製造販売元】

シミックホールディングス株式会社

L-FABP事業部 〒105-0023 東京都港区芝浦1-1-1  
 TEL: 03-6779-8017 FAX: 03-6893-1578  
 URL: <https://www.fabp.jp/>  
 E-mail: l-fabp@cmic.co.jp