

CQ6

CKDのフォローアップに有用な尿中バイオマーカーは何か？

- CKDの予後の指標として、尿蛋白および尿中アルブミンのフォローアップを推奨する。その他の尿中バイオマーカーとしては、 α 1ミクログロブリン、 β 2ミクログロブリン、L-FABPが有望である可能性がある。

背景・目的

バイオマーカーとは、治療介入による薬理的応答を含めた生体内の生物学的変化を定量的に把握するための指標で、尿や血清中に含まれる生体由来の物質である。急性腎障害(AKI)に関する尿中バイオマーカーとしてはliver-type fatty acid-binding protein(L-FABP)、neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)、kidney injury molecule-1(KIM-1)が確立されつつある。現時点ではCKDに関しては尿蛋白もしくは尿中アルブミンの有用性が確立しているが(CQ5参照)、その他の新たなバイオマーカーに関しては十分な検討はなされていない。

解説

α 1ミクログロブリンおよび β 2ミクログロブリンに関しては、特発性膜性腎症において、57例の患者を平均80ヵ月追跡した検討¹⁾ および129例の患者を最長120ヵ月まで経過観察した検討²⁾ が報告されている。その結果、尿中 α 1ミクログロブリンおよび β 2ミクログロブリンのレベルがともに腎機能予後と有意に相関していた。また近年、CKDの危険因子としてAKIが注目されており、AKIのバイオマーカーがCKDのバイオマーカーとなる可能性がある³⁾。L-FABPは細胞質内の脂肪酸の輸送蛋白であり、肝型は近位尿細管に、心型は遠位尿細管に発現していることが知られている。AKIの新たなバイオマーカーとして報告されたが、尿中L-FABPレベルが糖尿病性腎症患者のアルブミン尿の程度に相関し、腎機能予後とも相

関していること³⁾、さらに特発性膜性腎症の腎機能予後の予測因子となっていること⁴⁾が示された。前者は140例の糖尿病性腎症患者を4年間、後者では40例の特発性膜性腎症の患者を平均75ヵ月経過観察している。ただし特発性膜性腎症においては、従来の尿中マーカーである α 1ミクログロブリンや β 2ミクログロブリンより優れているという結果は得られなかった。尿中L-FABP測定は薬事承認され、2011年8月より保険適用となっている。

NGALおよびKIM-1も腎臓に障害を受けると尿中濃度が顕著に上昇することが知られ、AKIのマーカーとして確立されつつある。CKDのバイオマーカーとしては96例のCKDステージ2~4の患者において、原疾患にかかわらず尿中NGALレベルはeGFRに逆相関し、平均18.5ヵ月の経過観察でNGALが年齢、eGFRとともに腎機能低下の独立した予測因子となることが報告されている⁵⁾。ただしNGALとKIM-1に関しては、現時点ではCKDのバイオマーカーとして十分なエビデンスがあるとは言えない。

その他、研究段階のバイオマーカーがいくつかあげられる。慢性腎炎において55例の患者を4年間経過観察した結果、可溶性tumor necrosis factor receptor I⁶⁾が腎機能予後と相関し、また尿中fibronectinが腎機能予後の予測因子であるとする報告がある⁷⁾。横断研究であるがFramingham Heart研究に登録された200例およびAtherosclerosis Risk in Communities研究に登録された276例に関し、尿中connective tissue growth factorのレベルがステージ3のCKDの発症前にすでに低下していることが報告されている⁸⁾。

文献検索

検索はPubMed(キーワード:CKD, biological marker, urinary)で, 2008年1月~2011年7月の期間で検索した。

参考にした二次資料

- a. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 516-524

本紙内容は、日本腎臓学会発行：日本腎臓学会誌 Vol.55 No.5 (581-982), 2013「エビデンスに基づくガイドライン2013」のP.611-612：C Q 6 CKDのフォローアップに有用な尿中バイオマーカーは何か？を転載にて作成いたしました。

参考文献

1. Hofstra JM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 2546-51.(レベル4)
2. van den brand JA, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2846-53. (レベル4)
3. Kamijo-Ikemori A, et al. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 691-6. (レベル4)
4. Hofstra JM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3160-65.(レベル4)
5. Bolignano D, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 337-44.(レベル4)
6. Idasiak-Piechocka I, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3948-56.(レベル4)
7. Idasiak-Piechocka I, et al. *Nephron Clin Pract* 2010 ; 116 : c47-c52.(レベル4)
8. O'Seaghdha CM, et al. *Am J Kidney Dis* 2011 :57 :841-9. (レベル4)

シミツクホールディングス株式会社

2013. 8. 7