

第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会
ランチョンセミナー 4

小児の AKI・CKD 管理に有用な尿中バイオマーカー L 型脂肪酸結合蛋白：L-FABP

演者：
県立静岡こども病院
腎臓内科医長
北山浩嗣 先生

座長：
杏林大学医学部付属病院
小児科学内講師
西堀由紀野 先生



L-FABP は、急性腎障害：AKI (acute kidney injury) と慢性腎臓病：CKD (chronic kidney disease) に対して、2011 年に保険収載された尿中バイオマーカーである。CKD においては間質尿細管障害の、AKI においては傍尿管毛細血管の血流低下による尿細管虚血の評価に適したマーカーとされている。この L-FABP は新生児・小児の AKI・CKD において有用で興味深い動態をとる。様々な病態を原因とした AKI と、主に先天性腎尿路奇形を原因とした CKD1～5D (保存期腎不全、腹膜透析、腎移植前後) までの各病期におけるデータを検討しながら、L-FABP を臨床にどう活かすか、他のバイオマーカーとの比較を含めて静岡こども病院の北山先生にお話いただいた。



図1 ダメージとバイオマーカーの上昇

AKI の定義と評価方法

当院では尿路検査をして、バイオマーカーの値や顆粒円柱・上皮細胞の有無を確認し FENa>1%、FEUN>50% であれば腎性と判断している。AKI のガイドラインは、2000 年から始まる RIFRE 分類、AKIN、小児では 2007 年に pRIFLE、2012 年に KDIGO のガイドラインに小児が含まれた。2014 年から、アメリカの有名な先生方が、クレアチンが基礎値から 1.5 倍、2 倍、3 倍と上昇したら、AKI ステージ 1、2、3 と、かなりシンプルにまとめている。2016 年に出た新しいガイドライン作成には 5 学会が協力していて、私も小児 CQ8(9) の作成メンバーとして参加している。

上図はクレアチンが上がるファンクショナルなダメージと L-FABP が

上がるストラクチャルなダメージのイメージである。(図 1) 右上が非乏尿性、左下が脱水で、両方悪くなると敗血症の腎不全 (Septic AKI) になる。最初の頃は治療の幅も広いが、感染したり徐々に悪くなってくるとバイオマーカーが上がってきて、さらに進むと血液量減少からハイパーボレミア (hypervolemia: 細胞外液量過剰) になって治療が効かなくなる。早く認識して早く治療するというのが大事なコンセプトである。

バイオマーカーの役割は 早期診断だけではない

バイオマーカーは、危険度の評価やスクリーニング、層別化や予後予測にも使える。小児の中では限定的で、明確な推奨はできないことにはなっているが、KDIGO のガイドラインでは、L-FABP が ATN (acute tubular necrosis) あるいは Sepsis (敗血症) を起因とする AKI を見つけるのに良いマ-

ーカーであると言われている。¹⁾

生命予後の予測に関しては、NGAL が (限定的であるが) 良く、NAG と L-FABP とシスタチン C 使用では、今のところ不明と言われている。今後の流れが気になるところだ。NGAL、L-FABP は小児発のマーカー。²⁾L-FABP は日本発のバイオマーカーでもある。

下図は心肺バイパス後に 50～70% の AKI 発症が出るのを利用して、各バイオマーカーの動きを見たのをパネル化したもの。(図 2) NGAL は 2 時間後に上昇、シスタチン C は 12 時間後に上昇、L-FABP は 4 時間後に 2000 ぐらい上がっていて ROC も良く、感度特異度も良い。IL-18 は 12 時間後に上昇。これらを併せてみると、それぞれの時

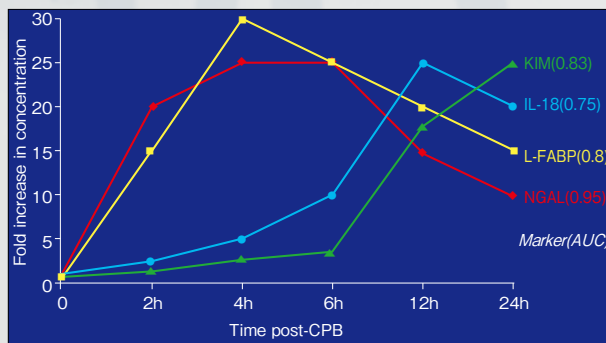


図2 代表的な尿中バイオマーカーに関する心臓手術後 AKI の経時変化 (Parikh CR, et al., Ann Clin Biochem. 47, 301-312, 2010)

期の病態について考えられて、さらにその病態に係る治療をどうするかを考えられるようになる。

バイオマーカーの限界をどう超えるか

バイオマーカーのパネル化(組み合わせ)から、AKIの予測、病期、病態が理解されるようになったが、より正確な予測や急性血液浄化の適応に対しては限界もある。この限界をどうやって超えるか、臨床にどう活かすかというところは% FO(水分過負荷率:悪くなるほど高い)やRAI(Renal angina index³⁾)を組み合わせることでより正確に評価するようにしている。

RAIは、国際腎臓学会でGoldstein先生のグループが作成・発表したもので、PRISM IIよりもAKI予測因子として非常に良いと言われている。PICU入室で1点、Stem cell transplantationで3点、そしてVentilationなど強心剤を使っていると5点、掛けるところの% FOが5%、10%、15%で1、2、4、

表1 各群のRAI(Renal Angina Index)

RAI	RAI 生存群中央値	RAI 死亡群中央値
非 ABP 群	5	20
CRRT 群	30	40
PMX 群	30	40

表2 各群の中央値と平均値 (ng/mgCr)

	中央値	平均値
AKIBP 群	62200	351608
AKI 非 BP 群	1060	6888
非 AKI 群	28	52

表3 AKIBP 群の生命予後と腎予後 (ng/mgCr)

診断	L-FABP	CKD
腹腔内出血	1200000	CKD5D
FI,6B 欠損症	1010000	CKD4
Sepsis	145897	Dead
ミトコンドリア病	62200	Dead
Sepsis	27296	1
Sepsis	13758	1
OTC 欠損症	2104	1

8点。掛け算して最高で40点、最低で1点、高値になるほど重症で8点未満だったら大丈夫という指標。当院の67症例でCRRT(持続的腎機能代替療法)のみの群とPMX(エンドトキシン吸着療法)とCRRTの群と、血液浄化せずにいけた非ABP群の3群でRAIを見てみた。(表1)非ABP群は生存群で8点未満でAKIにもならないだろうというところ。死亡群は高いが、それ以上にCRRTあるいはPMXをやった群では非常に高い。最高値は40点である。RAIプラスいろいろな尿中バイオマーカーを組み合わせると総合的に判断するということが大切である。

L-FABP と NGAL の違い

L-FABPについては1990年後半から虚血・酸化ストレス、保護的に働くというような報告が多くされている。また、虚血マーカーはL-FABP、炎症マーカーはNGAL、と区別して認知されている⁴⁾。

尿細管・近位尿細管から出てくるのはL-FABPで、尿中保存の安定性が非常に高い。(NAG、 $\beta 2$ は尿中保存の安定性が低い。)L-FABPは肝臓からも出てくるが、肝臓で産生されたものは近位尿細管で再吸収され、近位尿細管でストレスがあったときに出てくる。肝腎症候群、肝障害の症例では15%増しになるという報告がある。

NGALについては白血球で結合している蛋白が炎症があると上がり、それが濾過されて、近位尿細管で再吸収される。その際に取り込み低下によって近位からも遠位からも流れ出て、血中

濃度も上昇し、排泄が増加する、という仕組みになっている。因みにL-FABPは、尿中で増えている時期に血中の値は高くない。後から血中が上がってくる。NGALは最初から血中のNGALが高く、それが尿中にも漏れて高くなる。

新生児 AKI の L-FABP 値は高い

当院の2012年から2014年の、延べ41回の症例でL-FABPを測定した。中央値11か月、日齢1日から12歳3か月まで39症例、先天性心疾患が多いので、ECMO(膜型人工肺治療)下CHDF(持続血液透析濾過法)15例あるが、ECMOの場合はCHDFを自動的につけるということになっているので、この症例は除外した。L-FABP=500で層別化すると感度90%、特異度80%で、非常に良いマーカーであることが解った。当院の検討では、急性浄化に関するL-FABPのカットオフ値としては500以上と考える。(ただし症例を増やして再検討する必要がある。)

ところで、新生児のL-FABP値というのはとても高く、18000とか1000という値が出る。カットオフ値で500位をイメージしているのが、新生児だけで検討するとどうなのかということを検討してみた。

急性血液浄化が必要だった症例と必要でなかった症例と、正常の人をと思ったが、腎臓内科だとしてもCAKUT(先天性腎尿路異常)の人が多くいて、その人たちを対象として検討している。症例群は以下のとおり。

- ① AKIBP 群 (AKIで急性血液浄化を必要とした群) 7人(日齢1~30日)
- ② AKI 非 BP 群 (AKIだが血液浄化を必要としなかった群) 7人(日齢1~26日)
- ③ 非 AKI 群 (AKIではないKACUTの群)

表4 AKIBP 群の尿中バイオマーカー

診断	L-FABP	uTP/uCr	任意 NAG	FENa	FEUN	$\beta 2$ mg
腹腔内出血	1200000	1698.9	2942.9	15.6	88.2	1526071
FI,6B 欠損症	1010000	5236.3	21512.5	38.2	96.9	7293
Sepsis	145897	13.7	3019.5	5.2	135.7	92672
ミトコンドリア病	62200	4.1	45.7	19.2	53.2	2293
Sepsis	27296	11.1	811.1	0.7	5.4	174043
Sepsis	13758	24.7	506.5	13.6	63.1	188875
OTC 欠損症	2104	4.6	65.1	0.4	5.8	2293

7人(1日~2ヵ月3日)

同じようにL-FABPを測って検討すると、やはり血液浄化が必要だった人たちが350000。中央値で60000。そしてAKIがあれば1000とか6000に上がるが、CACUTの人は全然上がらないという結果だった。(表2)

同じように10000で層別化すると感度特異度90%弱で、0.029で有意差ありと出た。臨床での新生児のカットオフ値の印象は10000かと思う。また、生命予後と腎予後についてL-FABPとの関係のみてみると、1200000の例などでは腎予後が非常に悪い。生命予後も60000、140000、上の4例については非常に悪い結果で、低ければ腎予後も生命予後もいいという状態だった。(表3) L-FABPは生命予後や腎予後ともよく関連しているマーカーである。(ただし症例を増やして再検討する必要がある。)

他のバイオマーカーとL-FABPはどのように動いているか

その他のマーカーとL-FABPがどのように動いているかというのを確認するため、尿蛋白、NAG、FENa、FEUN、β2で検討した。パラレルで動くものはないかと上位3つを高いほうから順に見ていくと、ぴったり合うものは無いようだ。(表4) 尿蛋白(uTP/uCr)はL-FABPとの相関が0.63で一番高いので、少し検討してみた。

L-FABPが高ければ蛋白尿も非常に高い数値で、L-FABPが比較的lowければ低いという結果だった。尿蛋白uTP/uCr = 4で層別化すると、感度特異度

100%という驚くような結果がここで出ている。蛋白尿がCKDだけでなく、AKIにおいても非常に重要なマーカーであるということ解った。

CAKUTのL-FABPとβ2は、0.849と非常に高い相関があった。ところが、CAKUTのL-FABPと尿蛋白とは、全く相関しなかった。考えてみればCAKUTは尿細管の障害があるので当然だが、AKIで蛋白尿と相関していたのを考えると非常に興味深い結果だ。AKIでは単に蛋白尿と相関している結果だったが、CKD(CAKUT)では逆に最も相関しない結果である。(表5)やはりL-FABPは敗血症の病態に合ったマーカーという印象を持った。

EHEC感染症によるHUS症例でバイオマーカーを比較

Sepsisだけ、代謝疾患だけ、というふうに単一群で検討したいと思っていたときに、O-157の集団発生が出た。510人が感染して114人入院、HUS(溶血性尿毒症症候群)発症5人、全てこども病院で診させていただいた。

入院した5人と外来に来た3人、合計8症例全てのバイオマーカーを図のように測定した。(表6) 2例は透析をしていて初診時のeGFRが15、16と非常に悪い。L-FABPは500以上が3人で危ない印象。β2は色付した2カ所で一番上がっていて、NAGも色付した2カ所で一番多く、FENaも反応。FEUNがとても良いマーカーになっている。当院の印象では、FEUNは20位で(教科書的には35未満)脱水気味。このデータに関しては23以上が透析

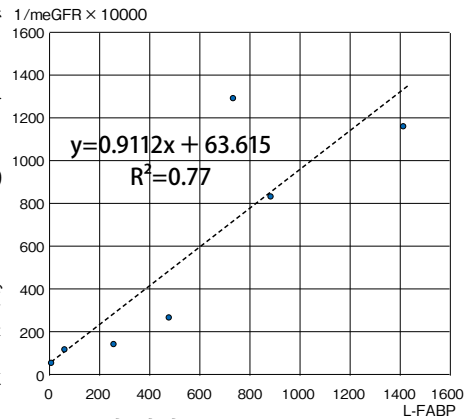


図3 初診時のL-FABPと数日後の最大Crとの相関

を免れている。先に必要な輸液をしたり、水分を取って脱水でない状態であれば、透析が回避できる可能性がある。逆に水分が不足で腎臓にもダメージが来るような症例というのは透析を免れにくい。初期に適正な水分が入っているということは、とても大事である。

透析になった非常に悪い症例で、L-FABPと最小のeGFR、クレアチニンが上がったところを2つの列でみて比べると、0.77という非常に高い相関で、L-FABPが未来のクレアチニンと一番高く相関している。(図3) 初診時から透析に至る(あるいはクレアチニンが最大値に上がった)ところのマーカーとして一番良いのはL-FABPである。

HUSという単一の疾患の中で透析するしないの判断には、FEUNが良いマーカーで、非常に興味深い結果だ。

非AKI(CAKUT)症例と腎移植前後のL-FABP

CAKUTの症例について腎移植前後も加えて検討した。先天性腎尿路奇形

表5 要蛋白クレアチニン比uTP/uCr=4で検討 AKIBP群

診断	L-FABP	uTP/uCr	診断	L-FABP	uTP/uCr
腹腔内出血	1200000	1698.9	腸管捻転術後腸切除	1060	=
F1,6B欠損症	1010000	5236.3	PDA術後	18700	=
Sepsis	145897	13.7	新生児仮死	905	0.4
ミトコンドリア病	62200	4.1	Sepsis	—	1.9
Sepsis	27296	11.1	Sepsis	2364	3.7
Sepsis	13758	24.7	重症仮死	9910	2.8
OTC欠損症	2104	4.6	急性腹膜炎	688	2.5
			急性骨髄性白血病	518	1.3

表6 HUS症例の尿中バイオマーカーと血中バイオマーカー

		初診時eGFR	L-FABP	β2MG	NAG	FENa	FEUN	最小eGFR	最大BUN
1	透析 入院	15.9	1405	39800	90	3	15.2	8.6	103
2	透析 入院	16.5	726	353	63	0.93	12.9	7.7	146
3	入院	21.5	877	480516	18	4.1	24	11.9	74
4	入院	70	470	82616	324	1.6	37	37.1	53
5	入院	76.6	255	72715	64	0.36	23.8	67.7	29
A	外来	105	64.4	3002	58	0.6	26.6	80.9	20
B	外来	182	7.6	118	8.2	0.2	28.7	164	8
C	外来	165	<1.5	209	6.7	0.6	32.3	136	13

がほとんどで、FGS(巣状糸球体硬化症)と先天性ネフローゼも一部入っている。

上村治先生著「実践のための数学的アプローチ」によると、健常人のeGFRは3歳でピークになって、そのあと下がっていくとされている⁵⁾。日本人の平均寿命で10歳の時にeGFRが70あれば、86歳までは大丈夫。高血圧、蛋白尿、糖尿病等があればその治療をして、またこのカーブに戻してあげるというアプローチだ。(図4)

これを10歳少し超えたところで腎移植が必要になったCAKUT症例モデルで考えてみた。CAKUTでは悪くなって腎移植をして腎機能が良くなって、また悪くなっていく、という症例が多い。このモデルの中でL-FABPがどういう風に動くかを見てみた。(表7)生まれた直後のCAKUT(1週間以内)でL-FABPとβ2を測ると、L-FABPは生まれた後50位まで上がって、そのあとゆっくり下がる。

ではeGFRが動くときにL-FABPがどう動くのか。移植直前の1年間と移植直後から1か月のところと、外来最終観察時まで経過観察でL-FABPがどう動くか経過を見た。最高値では500、2番は172で、このように上がらない症例もある。CAKUT症例は生まれたとき50くらいだったのがこのあとゆっくり低下する。低下後はクレアチニンの上昇と共にL-FABPが上昇して、移植直前までに200~500程度まで上昇するというイメージだ。

このとき4例が移植をしていて、内3例がPEKT(先行的腎移植)で透析をしないで移植になっている。PD(腹膜透析)から移植になった症例も測定してみると700で、移植3か月前1600。非常に高い。一昨年もPD導入症例があり、測ってみると1200と

か2000とか、やはりPEKTではなくPDの症例のほうが非常に高い。

腎移植直後からのL-FABPの経過はどうかというと、どうしても虚血になる時間があるので、やはり100、200、という値まで上がる。虚血の時間が短いと13.4と低値である。最小値までの期間としては約1か月以内に感度以下ということで最小値0とした。腎移植をすると、直後は少し高いがそのあとはゆっくり(1か月以内に)感度以下になるという結果だ。

CKDステージ2の7症例と、CKDステージ3の10症例のL-FABPがどのくらいかというのを見ると、CKDステージ2は0、ステージ3は3.3という値で、ゆっくり上がっていく。(4と5は当院で現在フォローしている人がいないので、2と3に限っての結果。)腎移植までゆっくり上がっていき、腎移植後1か月以内に感度以下まで下

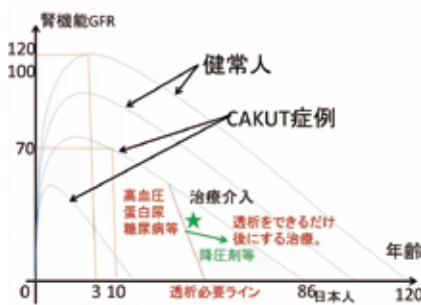


図4 CAKUT症例の腎機能予後 (Cr,eGFR)

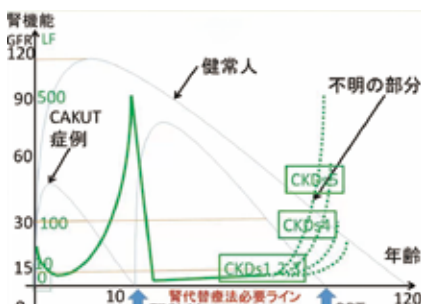


図5 CAKUT症例の腎機能予後 (L-FABP)

がって、CKDステージが1、2、3と上がっていくとL-FABPもゆっくり上がっていくという形である。(図5)(表8)

感染や閉塞等のエピソードのときもL-FABPの上昇が併せて見られる。その際にはベースラインの値を踏まえた上で診療することが大事だ。

AKIにおいてもCKDにおいてもL-FABPは有用なマーカーである。また、小児においては症例数が少なく、確立されていないので今後症例数を増やして更に検討されることが望まれる。

参考文献

- 1) ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. Contrib Nephrol. 182, 30, 2013
- 2) Portilla D, et al. Kidney Int 73, 465-472, 2008
- 3) Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children Kidney International (2014) 85, 659-667
- 4) Asada T, Doi Kent et al. Scientific Reports 08 September 2016
- 5) 「腎臓病小児のマネジメント 実践のための数学的アプローチ臨床クリップ」上村治著、2011年04月、ムック出版

表7 PD症例の腎移植直前までの経過 (L-FABP最高値、直前eGFR)

症例	移植直前eGFR	L-FABP中央値	移植前最高値	L-FABP最高値
1	12.2(PEKT)	312	3カ月前	510.3
2	10.5(PEKT)	105	3カ月前	172.1
3	17.6(PEKT)	199	1年前	554.3
4	6.6(PD)	711	3カ月前	1683

表8 移植後の腎機能安定期

症例数	CKDs	eGFR	L-FABP中央値
7	2	76.3	0
10	3	46.5	3.3

CKDs2: 年齢の中央値12歳、移植後の期間の中央値4年3か月、L-FABP分散(0から7.2)

CKDs3: 年齢の中央値13歳8か月、移植後の期間の中央値5年3か月、L-FABP分散(0から45.6)

【製造販売元】

シミツ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 浜松町ビルディング

TEL:03-6779-8017 / FAX:03-6893-1578

URL:http://www.fabp.jp

E-mail:l-fabp@cmic.co.jp