

集中治療領域における尿中L型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) の有効性について

国立国際医療研究センター病院 腎臓内科 血液浄化療法室統括医 **片桐大輔** 先生
 国立国際医療研究センター 中央バイオバンク上級研究員・事務局長 **野入英世** 先生

L-FABP の尿中排泄メカニズム

L-FABPはヒト腎臓の近位尿細管細胞の細胞質に局在する分子量14~15kDaの脂肪酸結合蛋白です。細胞質のL-FABPは遊離脂肪酸と結合し、ミトコンドリアやペルオキシソームへ輸送することによりβ酸化を促し、エネルギー産生・恒常性の維持に寄与しています。一方で、近位尿細管が虚血や酸化ストレスの負荷を受けるとL-FABPの発現が増強します。そしてそれらの負荷によって生じた活性酸素は遊離脂肪酸を細胞毒性の強い過酸化脂質に変換しますが、L-FABPはこの過酸化脂質と結合し細胞外へ排出することにより、腎保護的に働くと考えられています。このようなメカニズムから、尿中L-FABPは組織障害が進行する前の、「尿細管機能障害を伴う腎疾患」の早期段階での評価に有用とされています。

我々は尿中L-FABPの腎疾患マーカーとしての有用性について数多くの研究結果を報告しています。そのうちのひとつとして、例えば名古屋大学との共同研究において、ヒト生体腎移植時の虚血/再灌流直後の傍尿細管毛細血管血流を計測し各種尿中の腎疾患バイオマーカーとの関係性を評価しています。ここでは尿中L-FABPは再灌流後に尿細管腔内へ速やかに排出され、さらに既存の尿検査項目〔NAG、α1-ミクログロブリン、β2-ミクログロブリン〕とは異なり傍尿細管毛細血管血流と非常に強い

逆相関を示すことが明らかとなり、尿中L-FABPは腎内微小循環を反映する特徴的なバイオマーカーであることが裏付けられています¹。

ICU における L-FABP

集中治療領域においては、尿中L-FABPが敗血症患者の予後予測因子として有用な非侵襲的なバイオマーカーあることなどを報告しています²。ここではさらに、集中治療領域における尿中L-FABPの研究報告を二つご紹介いたします。

まず一つ目は、我々が実施しました敗血症を含む様々な背景を有する集中治療室(ICU)に入院された重症患者339例を対象とし、入院時の尿中L-FABPとその他の尿中測定項目の値を比較評価した結果です。ここではICU入室から1週間以内に131例(39%)がAKIと診断され、尿中L-FABPは他の尿中バイオマーカーよりも優れたAKIの早期診断性能を示しました(ROC-AUC; L-FABP 0.75、NGAL 0.70、IL-18 0.69、NAG 0.62、アルブミン 0.69)。さらに入室2週間以内の死亡率予測についても、尿中L-FABPはAUC値0.896という非常に高い精度を有し、NAGおよびアルブミンに比し有意に診断性能が優れていることが明らかとなっています【図1】³。

二つ目に紹介するのは、藤田医科大学にて実施されました内科系心臓集中治療室(CICU)入室患者1119名を対象とし、平均41ヵ月の追跡調査を実施した結果です。ここでは入室時の尿中L-FABP値9.0ng/mLが予後予測におけるカットオフ値とされ、多変量解析によって尿中L-FABP値が9.0ng/mL以上の場合、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ました。さらに興味深いことにカプランマイヤー法による患者予後解析の結果では、血清クレアチニンによる従来基準ではAKIと診断されず、一方で尿中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、従来基準でAKIと診断されず尿中L-FABPが低値であった患者よりも明らかに予後が悪いことが示されています。さらに従来基準でAKIと診断され尿中L-FABPも高値を示した患者では予後がさらに悪化することから、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層別化に有用であると考えられます【図2】。このようなSubclinical AKIの定義は、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から世界的に注目されています⁴。

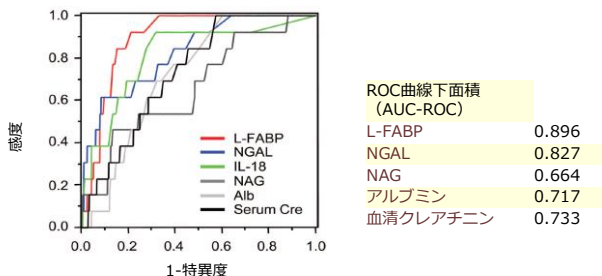


図1 ICU入室14日後の患者死亡率のROC解析 (文献3内 Figure3より一部改変)

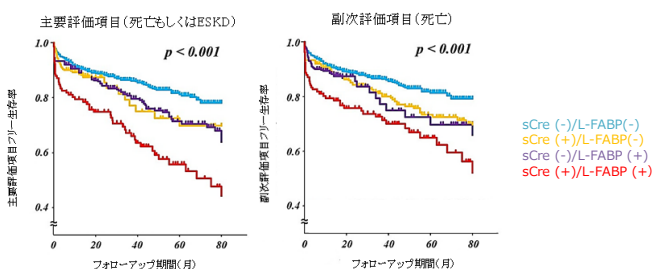


図2 尿中L-FABP9.0ng/mL以上をカットオフ値とした各評価項目に対する生存曲線 (文献4内Figure2より一部改変)

血液浄化療法とL-FABP

敗血症患者を対象としたポリミキシンB固定化カラムを用いた血液浄化療法(RRT)により、血液中のエンドトキシン値のみならず尿中L-FABP値が有意に低下することが報告されており、尿中L-FABPは治療効果の判定にも有用と考えられます⁵。さらに最近では、急性血液浄化療法の離脱の指標としての尿中L-FABPの有用性も報告されています。これは台湾で実施された、RRTを必要とする140名のAKI患者を対象とした多施設研究の結果です。ここではRRTからの離脱成功を生存者が90日以上透析不要であることと定義し、RRT終了時点の尿中L-FABPの他、NGAL、KIM-1、IL-18、HJV、CCL14を測定し比較評価しています。その結果、尿中L-FABP/クレアチニン補正值は160 μ g/g Crをカットオフ値として、SOFAスコアなどと組合わせた際の離脱成功の指標として最も優れていることが示され、さらに死亡率も高い精度で予測しうることが明らかとなりました【図3】。尿中L-FABPはRRTを必要とするAKI患者の層別化においても既存の判断基準の予測能を向上させる有用かつ新たな指標であると考えられます⁶。

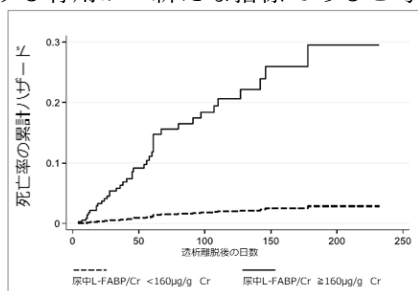


図3 透析離脱時の尿中L-FABP/クレアチニン補正值の、カットオフ値を基準とした90日間以内の死亡予測に対するCox比例ハザードプロット (文献6内Figure3より一部改変)

続いて山梨県立中央病院ならびに米国サイナイ病院との国際共同研究を実施しました。ここではまずCOVID-19罹患患者224名を対象とした試験を実施しました。その結果、COVID-19と診断されてから10日以内、かつ入室から48時間以内に採取した尿中L-FABP値により、入院から1週間後の重症度をやはり高い精度で予測できることが明らかとなりました【表1】。さらにL-FABP point of care (POC)キットを用いて入院時に軽症であった患者に限定し重症化予測能を評価したところ、AUC値0.889と高い値を示しました【表2】。これらの結果から尿中L-FABPはELISAキット、ノルディアL-FABP、POCキットのいずれにおいてもCOVID-19罹患患者の重症化予測において有用な指標であると考えられます。このことは尿中L-FABPが注意深く経過を観察する必要がある患者に気づき、早期のICU搬送や治療介入を開始するための指標となることを示しています⁸。

さらに、我々はCOVID-19罹患患者に対してポリミキシンB固定化カラムを施行し、多くの症例においてP/F比の改善を認めるとともに、尿中L-FABP値の低下を認めています⁹。

表1 ICU入室時の尿中L-FABPのELISAもしくはノルディアL-FABP測定値による重症化予測能 (文献8内Table3より一部抜粋、改変)

軽度もしくは中等度→重症			
特異度	感度	AUC	Cut-off値
78%	90%	0.843	24.1 μ g/g Cre
軽度→中等度もしくは重症			
特異度	感度	AUC	Cut-off値
70.3%	86.4%	0.854	6.1 μ g/g Cre

表2 ICU入室時の尿中L-FABPのPOCキット測定値による重症化予測能 (文献8内Table3より一部抜粋、改変)

軽度→重症			
特異度	感度	AUC	Cut-off値(テストライン輝度値)
87.7%	100%	0.889	9.67

COVID-19とL-FABP

2019年12月に報告されて以降、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型(SARS-CoV-2)によって引き起こされる新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は世界中に急速に広がり、2020年3月にはWHOによってパンデミック状態にあることが宣言されました。COVID-19の初期症状としては主に発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸困難が挙げられ、症状が進むにつれて酸素投与や、人工呼吸器および体外式膜型人工肺(ECMO)が必要となる場合があります。重篤例では急性呼吸窮迫症候群などの呼吸器感染症を呈します。COVID-19は肺以外にも、直接的な細胞障害やサイトカインストーム、血栓症などを介して、腎臓を含む多臓器に障害を引き起こすことが知られています。そこで我々は、潜在的な低酸素の進行を腎臓の微小循環障害マーカーである尿中L-FABPを測定することで、非侵襲的にCOVID-19罹患患者の重症化が予測可能であるかどうかを評価しました。まず国立国際医療研究センター病院に入院したCOVID-19罹患患者を対象とした試験を実施しました。その結果、入院から72時間以内に採取した尿中のL-FABP値により入院から1週間後の重症化リスクを高い精度で予測できることが世界で初めて示されました⁷。

まとめ

以上のように、尿中L-FABPは他の腎疾患バイオマーカーと比べて非常にユニークな機序を背景として尿中排泄されます。集中治療領域においてその有用性は確立しており、血液浄化療法の効果判定や離脱の指標といった報告も近年続いています。バイオマーカーの特性を念頭にいた治療法の開発や治療方法の選択など、さらに多くの場面で活用されることが期待されます。

参考文献

- 1) Yamamoto T et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(11):2894-902.
- 2) Doi K, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2010; 38(10): 2037-42.
- 3) Doi K et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med*. 2011; 39(11): 2464-9.
- 4) Naruse H et al. Urinary Liver-Type Fatty-Acid-Binding Protein Predicts Long-Term Adverse Outcomes in Medical Cardiac Intensive Care Units. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 482.
- 5) Nakamura T et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein in septic shock: effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion. *Shock*. 2009; 31(5): 454-9.
- 6) Pan HC et al. Urinary Biomarkers Can Predict Weaning From Acute Dialysis Therapy in Critically Ill Patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(11):1353-1363.
- 7) Katagiri D et al. Evaluation of Coronavirus Disease 2019 Severity Using Urine Biomarkers. *Crit Care Explor*. 2020; 2(8): e0170.
- 8) Katagiri D et al. Urinary L-Type Fatty Acid-Binding Protein Predicts Oxygen Demand of COVID-19 in Initially Mild Cases. *Crit Care Explor*. 2023;5(3):e0873.
- 9) Katagiri D et al. Direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized polystyrene column for COVID-19. *J Clin Apher*. 202; 36(3): 313-321.

【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

製品に関する詳細情報はコチラ

fabp.jp

<https://www.fabp.jp>



微小循環障害(虚血)との関係、敗血症、薬剤性腎症の評価試験結果など多数掲載中!