

論文ピックアップ



Clinical and Experimental Nephrology誌

新型コロナウイルス感染症における 急性腎障害マーカーと炎症性サイトカインの関係

Yusuke Fukao, et al., *Clin Exp Nephrol.* 2021



Keywords

新型コロナウイルス、COVID-19、急性腎障害、血清中IL-6、サイトカインストーム、尿中バイオマーカー、尿中L-FABP（L型脂肪酸結合蛋白）、尿中β2-ミクログロブリン

背景・目的

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(Coronavirus disease 2019: COVID-19)が、2019年に中国武漢市で発見された後、世界中に急速に広がっている。

COVID-19による合併症の一つとして急性腎障害(AKI)が知られており、これはCOVID-19罹患患者の重症度や生存率と密接に関わる重要なリスク因子である。SARS-CoV-2はアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)を介して細胞内に侵入するが、このACE2は腎臓においては糸球体内皮細胞やポドサイト、そして尿細管上皮細胞に発現している。COVID-19罹患患者では特に刷子縁の消失や急性尿細管壊死を伴う近位尿細管の急性障害が顕著に認められており、腎臓の近位尿細管はSARS-CoV-2の主要ターゲットであると推測される。

一方、IL-6はサイトカインストームを引き起こす炎症性サイトカインの一つであり、重症化したCOVID-19罹患患者において高値となることが知られている。過去の報告では急性腎障害はSARS-CoV-2の腎臓細胞への直接的な感染の影響よりもサイトカインストームによる血行動態的な変化によって引き起こされるともされており、近位尿細管障害を中心としたCOVID-19罹患患者の腎障害進展のメカニズムの解明が望まれている。そこで本試験では、COVID-19罹患患者の炎症性サイトカイン誘導性AKIのメカニズムを明らかにする目的で、その重症度と尿細管障害ならびに炎症性サイトカインであるIL-6との関係性を検証した。

対象と方法

2020年4月から5月に順天堂大学医学部附属病院に入院し、RT-PCR法検査によりSARS-CoV-2感染が確認された18歳以上の入院患者18名を対象とした。入院時および入院から7日後に血液と尿を採取し、通常実施される臨床検査項目に加え、血清中IL-6と尿細管障害マーカーとして尿中のL型脂肪酸結合蛋白(尿中L-FABP)とN-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG)、α1ミクログロブリン(α1MG)、β2ミクログロブリン(β2MG)を測定した。初めに、アメリカ国立衛生研究所ならびに日本国内のガイドラインに従い酸素要求量をもとに重症患者と非重症患者に分類し、各測定値を比較した。続いて、入院時の血清中IL-6値および入院から7日後までの血清中IL-6変化量と、尿細管障害マーカーなどとの関係性を評価した。

AKIの定義は、血清クレアチニンの48時間以内の0.3mg/dl以上の上昇もしくはベースラインから1.5倍以上の上昇、または6時間にわたって尿量が0.5mL/kg/時間未満となった場合とした。

結果

対象患者18名のうち、7名が重症、11名が非重症患者であった。重症患者の年齢は非重症患者よりも有意に高く、糖尿病患者が多い傾向を示した。また血清アルブミンが重症患者において有意に低く、血清中フェリチン、D-ダイマー、プロカルシトニン、IL-6、CRPが有意に高い値を示した。尿検査においては、全体の78%にあたる14名が異常値を示し、L-FABP、NAG、α1MG、β2MG、また尿蛋白と尿円柱が重症患者において有意に高い値を示した。一方でAKIと診断された患者は18名中2名(11%)のみで、いずれも重症患者であった。

L-FABPに関する詳細な掲載内容につきましては、ご利用の販売代理店もしくは弊社へご連絡ください。

シミックホールディングス株式会社 L-FABP事業部

TEL: 03-6779-8017 HP : <https://www.fabp.jp>

(編集 = シミックホールディングス株式会社)

結果の続き

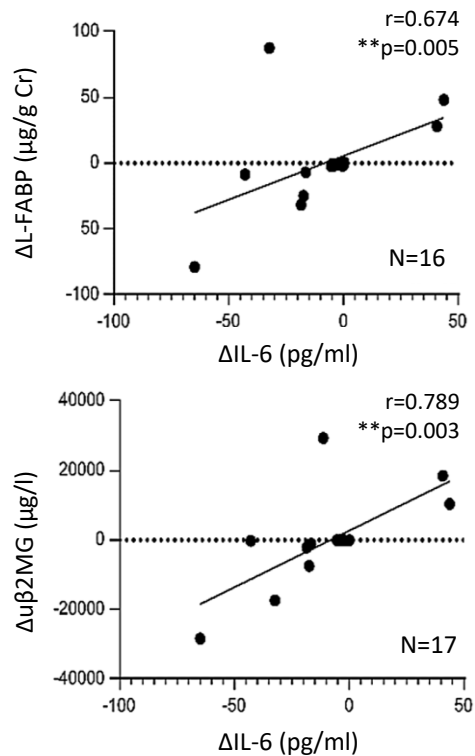
入院時の血清中IL-6はCRP、好中球/リンパ球比率、フェリチン、LDH、D-ダイマー、リンパ球数と有意な相関関係を示し、さらに尿中のL-FABP、NAG、 α 1MG、 β 2MG、尿蛋白とも有意な相関関係を示した。

さらに入院時から7日後までの血清中IL-6変化量と尿細管障害マーカー変化量との相関をみたところ、尿中L-FABP、NAG、 α 1MG、 β 2MG、尿蛋白のうち、尿中L-FABP($r=0.674$, $p=0.005$)と β 2MG($r=0.789$, $p=0.003$)との間のみ有意な相関関係が認められた(図1)。

また、尿円柱がみられた患者において入院時の血清中IL-6と入院から7日後までのIL-6変化量とともに、有意に高い値を示した。

結論

血清中IL-6と尿細管障害マーカーとの有意な相関関係から、COVID-19罹患患者におけるサイトカインストームはその腎障害の背景メカニズムの一つと考えられた。また尿細管障害マーカーはCOVID-19罹患患者のAKIと診断される前からの腎障害を鋭敏に捉えている可能性があり、特に尿中L-FABPと β 2MGはCOVID-19によるサイトカインストームを背景とした腎障害を早期に評価することができるバイオマーカーとして有用と考えられる。



[図1] 入院時から7日後の血清中IL-6変化量と、尿中L-FABPならびに β 2MG変化量との相関

(文献内Figure4 a-bより一部改変)

出典: COVID-19-induced acute renal tubular injury associated with elevation of serum inflammatory cytokine. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2021. Yusuke Fukao, Hajime Nagasawa, Yoshihito Nihei, Makoto Hiki, Toshio Naito, Masao Kihara, Tomohito Gohda, Seiji Ueda, Yusuke Suzuki,

Point-of-careキットを用いた文献報告



Open Forum Infectious Diseases 誌

COVID-19患者の予後予測における新規尿中バイオマーカーの有用性評価

Udaya S. Tantry, et al., *Open Forum Infect Dis*. 2021



アメリカSinai病院に来院し、RT-PCR法検査によりSARS-CoV-2感染が確認された123名を対象とし、入院から48時間以内に尿と血液を採取して複数のバイオマーカーを測定した。そのうち尿中L-FABPの評価にはPOCキットを用い、テストリーダーを用いて数値化した。対象患者のうち38名にクリニカルイベントが発生した(死亡:21名、肺塞栓症:6名、脳卒中:3名、心筋梗塞:8名)。入院時の尿中L-FABPはクリニカルイベント発生患者において有意に高い値を示し、10日以上以上の入院を要した患者、死亡した患者、人工呼吸器を要した患者においてもそれぞれ有意に高値を示した(表1)。これらの結果から尿中L-FABPは、COVID-19罹患患者の早期段階からの予後予測マーカーとして有用と考えられた。

[表1] COVID-19罹患患者における予後と尿中L-FABP値の関係

症例数	中央値(95% CI)	症例数	中央値(95% CI)	p値
クリニカルイベントなし		クリニカルイベントあり		
67	3.9 (3.4-8.6)	24	9.9 (9.7-32.2)	<0.001
10日未満の入院		10日以上入院		
57	4.4 (3.8-10.4)	34	6.2 (3.9-14.1)	0.05
生存		死亡		
80	4.7 (3.7-5.3)	11	10.6 (4.1-32.6)	0.03
人工呼吸器なし		人工呼吸器あり		
82	4.6 (3.6-5.2)	9	5.4 (5.2-43.4)	0.01

(文献内Table1 より一部抜粋)

出典: First Experience Addressing the Prognostic Utility of Novel Urinary Biomarkers in Patients With COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2021. Udaya S Tantry, Kevin P Bliden, Alastair Cho, Naval Walia, Jeffrey R Dahlen, Gordon Ens, Malina Traianova, Christophe Jerjian, Abira Usman, Paul A Gurbel.

(編集=シミックホールディングス株式会社)

発行元

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 浜松町ビルディング21階

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

URL : <http://www.fabp.jp> E-mail : l-fabp@cmic.co.jp

取扱店