

第44回 日本集中治療医学会 学術集会

教育セミナー 19 第9会場 (ホテルさっぽろ芸文館3F 黎明の間)

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

# 集中治療における急性腎障害バイオマーカー ～L-FABPの可能性～



座長：  
福岡大学医学部  
救命救急医学講座教授  
石倉 宏恭 氏

演者：  
札幌医科大学  
集中治療医学教授  
升田 好樹 氏

高齢化とともにICUに入室する患者像が変化し、多臓器不全、中でも腎不全を伴うことが極めて多くなっている。腎機能低下そのものに対しては腎代替療法という処置があるものの、腎代替療法を必要とするICU患者の生命予後が不良であることは否定できない。その原因として、従来の血清クレアチニンや尿量を指標とした治療では、その介入が後手後手に回らざるを得ないためではないかと考えられている。これに対し、腎機能の低下に先立って生じているであろう腎障害、より具体的には腎尿細管障害を把握可能な新規腎バイオマーカーが近年登場してきた。それらバイオマーカーを用いて的確な時期に治療介入することが予後改善につながると期待される。

そこで本セミナーでは、札幌医科大学集中治療医学教授の升田好樹氏に、ICUにおけるバイオマーカーの意義と使い方を講演いただいた。

**世界的にみて急性腎不全の院内死亡率は6割に及ぶ**

臓器不全に対する治療の歴史を俯瞰すると、かつては単一の原因・臓器障害が死に直結する時代だった。例えば失血や呼吸不全などはそれぞれが単独でも死因になり得た。ところが輸血や輸液、人工呼吸といった新たな医療技術が一つずつ問題を解決していき、単一の原因・臓器不全の場合、その多くを救命可能になった。現在はさまざまな臓器の機能低下が重複して最終的に死に至るといった病像が増えている。

腎不全に関してもそれ自体は比較的早い段階で透析技術の確立により解決されていたが、多臓器不全の進行とともに血液浄化が必要となつてからの治療はいまだ満足できるものではない。実際、世界各国のICUにおける急性腎不全の予後を見ると、日本では患者の重症度を示すSAPSIIスコアによる予測死亡率は41%のところ院内死亡率は64%に達している(表1)。他の国も似たような成績だ。これは10年以上前の報告だが恐らく今でもあまり変わっていないだろう。

**介入の遅れが治療成績に影響しているのではないかと?**

急性腎不全の予後が予想以上によくない理由の一つとして治療介入が遅すぎる可能性が考えられ、これまでも早期介入のための診断基準の作成や新規バイオマーカーの探索が続けられてきた。

例えば急性腎不全「ARF(Acute renal failure)」という言葉に代わり、より軽度な腎障害を含む「AKI(acute kidney injury)」という用語が定着してきているが、この端緒は腎不全に至る以前の的確な早期介入を可能とすることを目指して、国際的な重症度分類「RIFLE基準」が策定されたことにある。

RIFLE基準策定後、その重症度分類が死亡率とよく相関することが実臨床において確認され実用性が裏付けられたが、さらなる予測能の改善が試みられ、AKIN、KDIGOという新たな分類が登場した。ただ、それらはいずれもが血清クレアチニンと尿量を指標にしていることには変わりはなく、判定に48時間～7日を要する(表2)。

確かに血清クレアチニンは、院内死亡率との関連を示すデータが多くあり、前値から0.5mg/dL上昇した場合に死亡のオッズ比は6.5に跳ね上がるとの報告もみられ<sup>1)</sup>、予後への影響が極めて強い。しかし逆に血清クレアチニンの上昇を待つがために診断が遅れているのではないかと従来から指摘されている。

**AKIのバイオマーカーに求められるもの**

よく知られているように血清クレアチニンはGFRが50～60%まで低下してからようやく顕著に上昇してくる。つまり血清クレアチニンには「ブラインド領域」と呼ばれる時期が存在し、AKIの発症や進行を直ちに把握できない。腎障害、特に腎実質性障害の85%は尿管障害で占めることが知られている(図1)。このような背景から、腎尿管障害を血清クレアチニンの上昇を待たずに把握可能とするバイオマーカーの臨床応用が期待されてきた。

虚血や再灌流あるいは薬剤等の負荷によって尿管上皮細胞が障害される、

表1 ICU入院患者における急性腎不全・院内死亡頻度の国際比較

	施設数	患者数	期間有病率 (95%CI, %)	予測死亡率* (%)	院内死亡率 (95%CI, %)
Australia	6	293	6.3 (5.6-7.0)	47.0	54.3 (47.7-59.1)
Belgium	3	163	8.8 (7.5-10.1)	43.2	57.7 (50.1-65.3)
Brazil	4	153	4.8 (4.0-5.5)	43.6	76.8 (70.1-83.6)
Canada	2	93	4.6 (3.7-5.6)	56.8	59.8 (49.8-69.8)
China	2	77	8.8 (6.9-10.7)	48.5	61.0 (50.1-71.9)
Czech Republic	1	21	16.8 (10.2-23.4)	44.6	61.9 (41.1-82.7)
Germany	2	129	3.3 (2.7-3.8)	39.4	61.9 (53.4-70.4)
Greece	1	5	2.4 (0.3-4.5)	62.2	80.0 (44.9-100.0)
Indonesia	1	25	4.4 (2.7-6.1)	41.4	72.0 (54.4-89.6)
Israel	1	10	2.1 (0.8-3.4)	61.3	100.0
Italy	6	109	5.4 (4.4-6.4)	32.0	50.5 (41.1-59.8)
Japan	4	90	5.5 (4.4-6.6)	40.8	64.0 (54.1-74.0)
The Netherland	2	113	6.1 (5.0-7.2)	49.5	62.5 (53.5-71.5)
Norway	2	50	3.7 (2.7-4.7)	46.6	62.0 (48.5-75.5)
Portugal	2	36	22.1 (15.7-28.5)	53.7	63.9 (48.2-79.6)
Russia	1	14	2.6 (1.3-3.9)	82.6	61.5 (35.1-88.0)
Singapore	2	31	6.3 (4.2-8.4)	59.3	74.2 (58.8-89.6)
Spain	2	16	10.5 (5.6-15.3)	32.2	43.8 (19.4-68.1)
Sweden	1	9	4.7 (1.7-7.7)	25.7	22.2 (0-49.4)
Switzerland	1	26	3.2 (2.0-4.4)	44.3	65.4 (47.1-83.7)
United Kingdom	1	52	20.6 (15.6-25.5)	63.7	73.1 (61.0-85.1)
United States	6	194	8.0 (6.8-9.3)	44.2	52.1 (45.0-59.2)
Uruguay	1	29	12.9 (8.5-17.3)	35.6	65.5 (48.2-82.8)
Overall	54	1738	5.7 (5.5-6.0)	45.6	60.3 (58.0-62.6)

\*SAPS IIスコアによる予測死亡率

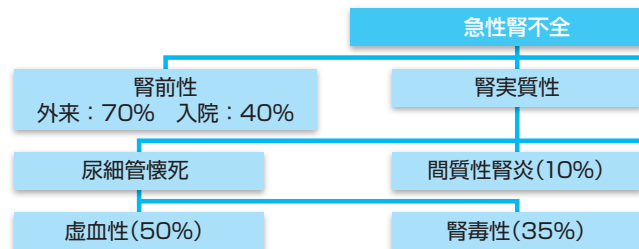


図1 急性腎不全の原因と頻度

表2 RIFLE、AKIN、KDIGO基準の比較

	RIFLE	AKIN
診断に用いる基準	血清Cr/GFR, 尿量	血清Cr, 尿量
病期重症度分類	Risk, Injury, Failure (7日以内)	ステージ1, 2, 3 (7日以内)
臨床帰結分類	Loss, ESKD	なし
腎代替療法の扱い	病期に関係しない	ステージ3とする
AKI定義 (血清Cr基準)	基礎Cr値から≥1.5倍増加	≥0.3mg/dLの増加 (48時間以内) or ≥1.5倍増加 (48時間以内)
基礎Cr値	MDRD式より推算	不要. 48時間で診断
除外項目	なし	腎前性. 腎後性の否定

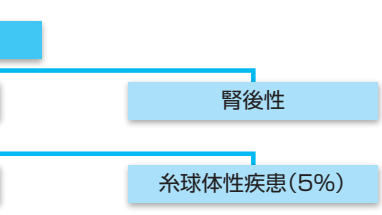
もしくはストレスを受けるとさまざまな物質、例えばL-FABPやNGALといったものが尿中に分泌されたり再吸収を受けずに排泄される。それらが腎バイオマーカーと称されるものだ。腎バイオマーカーが反応した後さらに上皮細胞障害が進行しGFRが低下すると、血清クレアチニン等が上昇してくる(図2)。

AKIのバイオマーカーには、①早期診断、②重症度判定や予後予測、③原因の鑑別、④血液浄化の必要性判定、⑤治療効果の評価——などが求められる。これらについて、L-FABPとNGALの二つを中心に検討してみたい。

①早期診断が可能か

図3は心臓バイパス手術後の経過を追ったもので、人工心肺接続というonsetがはっきりしており時間軸で比較しやすい。これをみるとL-FABPやNGALは極めて迅速なマーカーであることがわかる。これらが上昇していれば血清クレアチニンに変化がなくても腎障害イベントが発生した可能性が高いと判断できる。

L-FABPは遊離脂肪酸



(N Engl J Med 334 : 1448-1460, 1996)

	KDIGO
	血清Cr, 尿量
	ステージ1, 2, 3 (7日以内)
	なし
	ステージ3とする
	≥0.3mg/dLの増加 (48時間以内) or 基礎Cr値から≥1.5倍増加 (7日以内)
可能	MDRD式より推算 血清Cr値が速やかに低下した場合は、その値を基礎値とする
定	腎前性, 腎後性の否定

と活性酸素から生成された過酸化脂質を細胞外に排出するように働いている。この点、同じバイオマーカーであってもNAGやβ<sub>2</sub>MGなどが尿細管構造が破綻した結果として現れるのと異なり、さらに早く上昇するわけだ。

②重症度判定や予後予測が可能か

重症度判定については、東大の土井先生らがICU重症患者を対象とした前述のRIFLE分類と各種バイオマーカーの関連を報告されている<sup>2)</sup>。それによると、いずれのバイオマーカーも

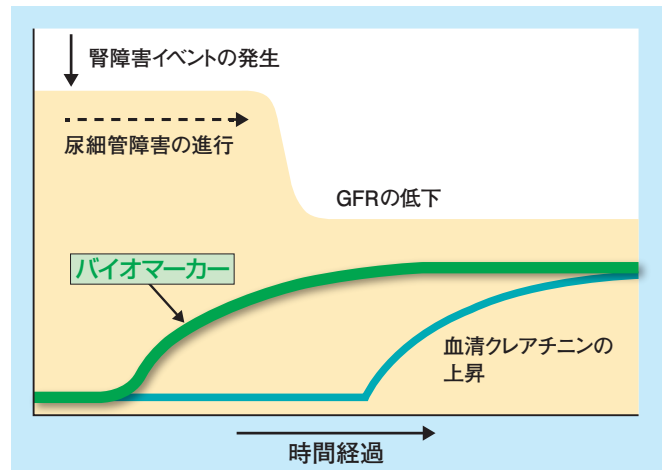


図2 重症患者AKI発症時のイメージとバイオマーカーへの期待

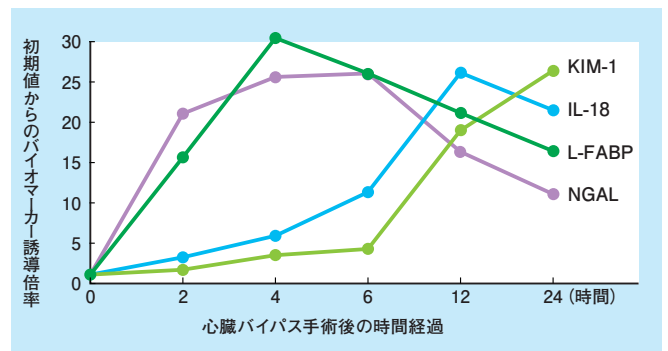


図3 心臓バイパス手術後の各種バイオマーカーの変化 [NephSAP 10 : 207-212, 2011]

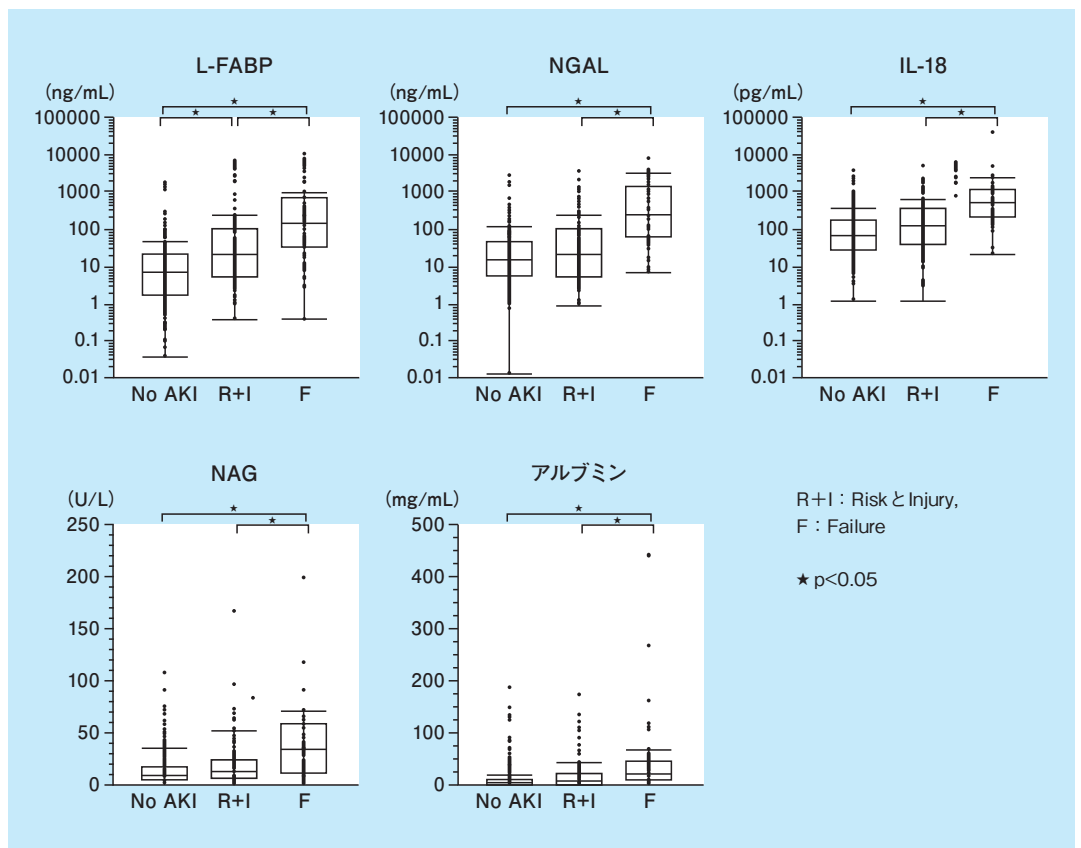


図4 AKIの重症度ごとの各種バイオマーカー測定値

ICU重症患者に対しRIFLE基準によりAKI重症度分類を判定し、その結果と各種バイオマーカーの関連を検討。

(Crit Care Med 39 : 2464-2469, 2011)

集中治療における急性腎障害バイオマーカー ～L-FABPの可能性～

重症度と相関するものの、正常とrisk/injuryとの判別が困難という結果だが、L-FABPのみはその差異をも鑑別できている(図4)。ROC解析でAKI診断能を求めると、L-FABPのAUCは0.748で、NGALの0.695、IL-18の0.686などに比べて最も高い。このほか、人工心肺を用いた心臓外科手術においてL-FABPは術後1～3時間に上昇し、かつAKI発症群は非発症群に比し術前の段階で既にL-FABPが有意に高値だったなどの報告がある<sup>3)</sup>。

生命予後に関しては、やはり土井先生らのデータからICU入室より14日後の死亡率との関連をみると、L-FABPのAUC

は0.896で、NGALの0.827やIL-18の0.826に比して最も高い<sup>2)</sup>。別の報告では、敗血症性ショックを起こしたAKI入院患者を死亡と生存で2群に分け、背景因子と各種マーカーを加えて重回帰分析すると、年齢、血圧以外はL-FABPのみが有意な予後予測因子として残った(表3)。

③原因を鑑別可能か

原因の鑑別については考察が複雑になるので、ここでは造影剤腎症を事前に見出せるか否かという点に絞って述べると、NGALやL-FABPは冠動脈造影後に有意に上昇するが、前者のみAKIの有無で有意な群間差が観察されたとの報告や<sup>4)</sup>、L-FABPについても造影剤腎

症発症群は非発症群より有意に高値を示したとの報告がある<sup>5)</sup>。

④血液浄化の必要性を判断できるか

この点については我々の施設データを紹介したい。ICU入院患者を、CRRT(持続的腎代替療法)を要した群と必要なかった群で二

分し、L-FABP、NGAL、NAGを比較検討した。同一患者で複数のバイオマーカーを測定する機会は少ないため症例数が19と少ないながら、L-FABPのみは両群に有意な群間差がみられ(p=0.034)、カットオフ値35.4ng/mLで、AUCは0.818だった。

⑤治療効果を評価できるか

いったん開始したCRRTをいつ終了すべきかは悩むところで、どの施設でも一時的に中断し血清クレアチニンが上がり始めたら再開、ということを繰り返しているのが実情だろう。我々はL-FABPのレスポンスの良さを生かしCRRT離脱時期の判断に利用し始めている。ただし、「L-FABPがいくつ以下になれば離脱可能」とのカットオフ値はまだなく、その確立が望まれる。

なお、L-FABPの簡易迅速診断キットが最近登場し、半定量ながらベッドサイドでの評価も可能になった。治療介入効果の確認のために繰り返し測定する場合など、結果判定のスピードが生きてくる場面も多く、今後が期待される。

クレアチニン・尿量とバイオマーカーを併用してAKIの病態を細分化する

まとめとして、従来の指標である血清クレアチニンや尿量と新規バイオマーカーの違いを考えると、前者が腎機能障害の有無や重症度を判定するものとするれば、後者は器質的な障害を判定するものと言える(図5)。両者を掛け合わせAKIを四象限に分類すると、病態の理解が深まるのではないだろうか。

文献

- 1) J Am Soc Nephrol 16 : 3365-3370, 2005
- 2) Crit Care Med 39 : 2464-2469, 2011
- 3) Crit Care J 76 : 213-220, 2012
- 4) Heart Vessels 30 : 703-711, 2015
- 5) Am J Kidney Dis 47 : 439-444, 2006

表3 敗血症性ショックによる死亡/生存と患者背景・各種指標の重回帰分析

検査指標 患者背景	回帰係数		
	β値	標準誤差	p値
L-FABP (μg/g・Cr)	2.766	0.785	0.044
エンドトキシン (pg/mL)	-0.060	0.081	0.464
CRP (mg/dL)	-0.236	0.141	0.094
白血球 (/1000μL)	-0.042	0.136	0.757
血清クレアチニン (mg/dL)	1.036	1.065	0.331
平均血圧 (mmHg)	-0.256	0.124	0.039
年齢 (歳)	0.227	0.100	0.024
性 (男性/女性)	-0.184	0.601	0.756

(Crit Care Med 38 : 2037-2042, 2010)

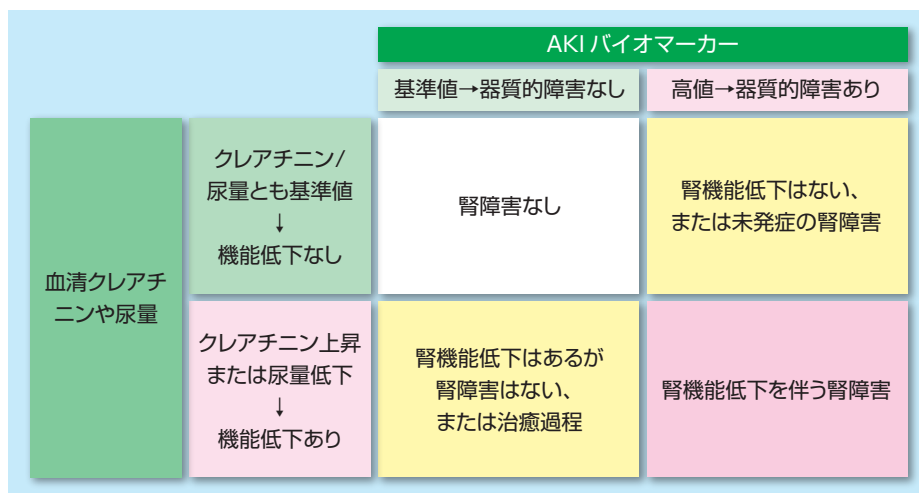


図5 バイオマーカーによるAKIの新しい病型分類

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:03-3830-5455  
URL:http://www.fabp.jp  
E-mail:l-fabp@cmic.co.jp

取扱店