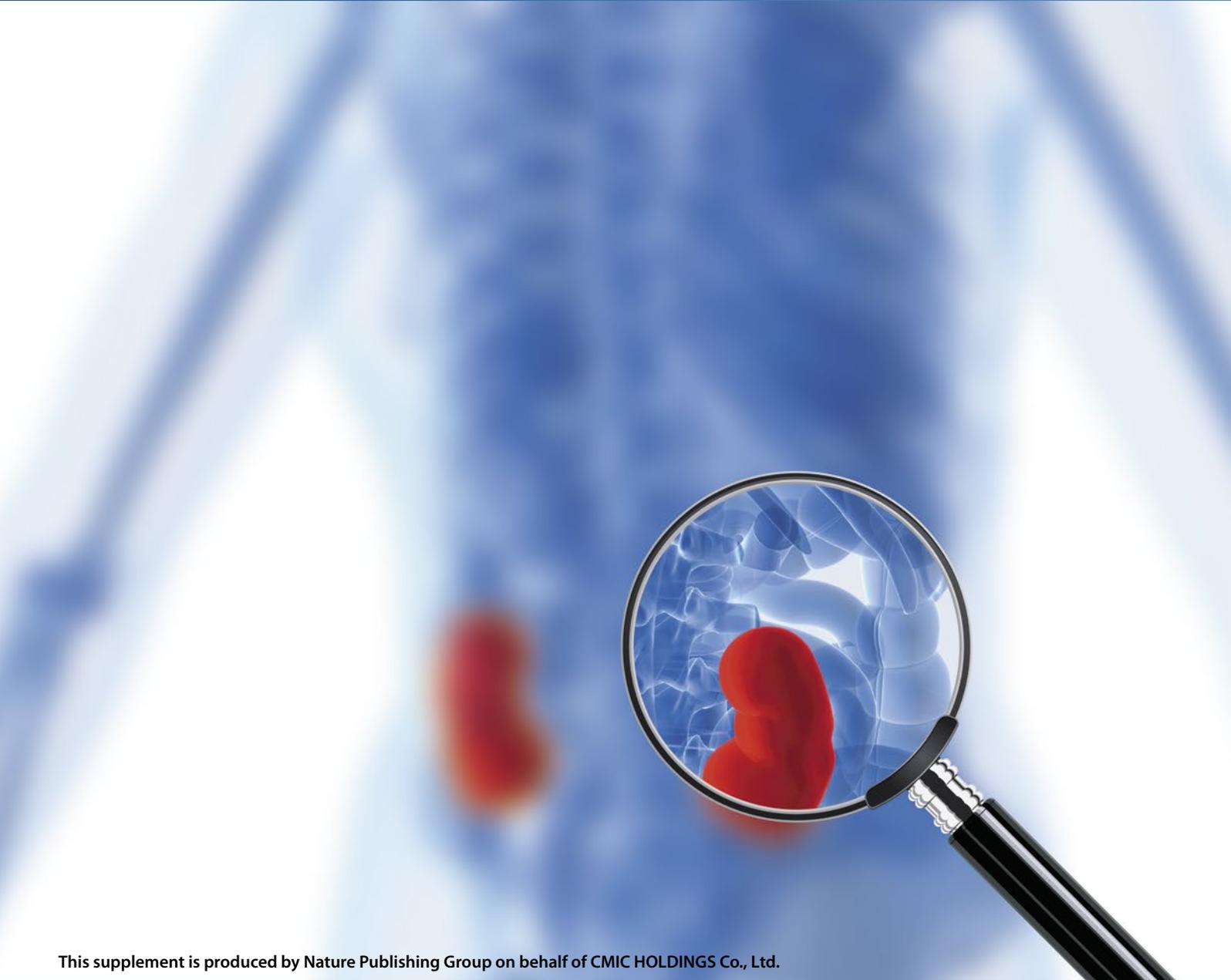


# 心腎連関疾患の背景をよむ

新しいバイオマーカー L-FABP の可能性



This supplement is produced by Nature Publishing Group on behalf of CMIC HOLDINGS Co., Ltd.

# 心腎連関疾患の背景をよむ

## 新しいバイオマーカー L-FABP の可能性

永井良三 自治医科大学 学長

木村健二郎 聖マリアンナ医科大学 教授



### リスクファクターとしての慢性腎臓病が認知されつつある

**永井:** 高齢社会となり、動脈硬化などの循環器疾患が増えています。その中に腎機能障害の方も多く含まれています。また、人工透析の患者さんは、動脈硬化や心不全が生命予後に影響を与えます。腎臓が悪いと心臓が悪くなるだけでなく、心臓が悪いと腎臓も悪くなる。心臓や腎臓の疾患は相互に合併症を起こすリスクファクターになっていますね。

**木村:** そうですね。昔から心腎連関はわかっていたのですが、それを少し広い概念でとらえようとしているのが慢性腎臓病 (CKD) の考え方です。CKD の診断基準は、①腎障害を示唆する所見 (検尿異常、画像異常、血液異常、病理所見など) の存在、②糸球体濾過量 (GFR) 60 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 未満が3カ月以上持続する、のどちらか、または両方が3カ月以上持続することです。CKD という一つの概念を手がかりに冠動脈疾患や脳卒中、末梢動脈疾患、腎不全などの高危険群をスクリーニングして対処しようというものです。

もう一つ、微量アルブミンや尿蛋白が陽性で、しかもそれが増えてくると、これらの疾患の危険性が高まります。このように心血管疾患のリスクファクターとして簡単に数値化でき、専門外の医師にも患者さんにもわかりやすい。現在、神奈川県内の開業医に1年以上通院している患者さん1万人の尿と血清クレアチニンを調べ、CKDの実態調査をしています。それによると、全国のCKDの頻度は13%程度とされていますが、その2~3倍の患者さんがいる。腎臓の病気で通院しているわけではない、高血圧や脂質異常症などの患者さんがやはり高危険群に入っています。

**永井:** CKD は、生活習慣病と関係があります。特に糖尿病と高血圧の管理不十分が関連します。ということは、ある程度はコントロールや予防ができるということですね。かつて多かった慢性糸球体腎炎はむしろ減っているのでしょうか？

**木村:** 減っていますね。糖尿病や高血圧を背景とした腎疾患が確実に増えています。

**永井:** これらの疾患は、医療費の増加につながります。人工透析は年間600万円を要しますが、さらに心臓病などの合併症を起こしやすい。生活習慣病予防にもっと力を入れる必要があります。すでにメタボリックシンドロームや糖尿病、高血圧の患者さんの重症化防止も大きなテーマとなっており、心臓と腎臓病の予防が鍵となっていますが、いかがでしょうか。

**木村:** CKD はまさに尿蛋白やGFRを目安に、早く介入すべき人たちを見つけることができる概念です。また、尿蛋白の減少やGFR低下の抑制は、心腎連関疾患の危険度が軽くなっていることを示す、測定可能な、わかりやすい指標です。



“L-FABP が、検査値では表されない医学のアートを補強する”  
とよいですね”

永井良三

**永井:** これまでも、腎機能低下した方の心臓には問題があると考えておくことは診療の基本でしたが、CKD の概念によって、もう少し前のGFRが低下しつつあるときから指導をしないといけないという認識が生まれてきましたね。

**木村:** そうですね。今までの感覚では、血清クレアチニンが1.6くらいであれば軽い腎障害として、それほど注目されていなかったのが、年齢と性別の要素を入れて計算するとGFRが、思った以上に悪いというのがわかるようになりました。

**永井:** ただ、CKD は集団で考えるときは重要なのですが、個々の患者さんについては、CKD だけでは説明は難しい。

**木村:** そうですね。CKD は集団のスクリーニングに使える広い概念で、患者さんには個別に対応していくべきですね。

**永井:** 女性は筋肉量が少ないですから血清クレアチニンが上がりにくいなど、検査値の読み方には注意です。とくに高齢者は気をつけたいといけません。GFR はイヌリンクリアランスが最も正確で、個々の患者さんでは血清クレアチニンが同じような数値でもイヌリンクリアランスが2倍くらいの幅になることがある。また、

患者さんの体調の悪いときや、夏に脱水気味のときには血清クレアチニンが上がる。そういうところにも配慮が必要だと思います。

**木村:** 2012年6月に出たCKDの診療ガイドでは血清クレアチニンに加えて、筋肉量に依存しないシスタチンCという指標を使った推算式も発表しています。筋肉量が標準から外れているような人はこちらを測定するよう薦めています。保険適用にもなっています。

**永井:** やはり色々な指標を組み合わせないといけないですね。そこに医者の経験や勤も加えて診察する必要があります。医学は進歩すると確率論になります。限られた要素で病気の原因や病態を全部説明できるわけではない。大事なのは、サブグループに分けて考えることです。そのための指標としてCKDのような概念を用いるのは大事で、複数の指標を組み合わせることにより個別医療に近づくと考えます。

### 腎疾患の進行と遊離脂肪酸の関係が明らかに

**永井:** 腎臓は外界と内界を分ける臓器であり、不要なものは尿として排出する。また、恒常性を維持するために、さまざまなストレスを感知して、ほかの臓器に指令を出す司令塔のような器官です。我々の研究でも心臓のストレスを腎臓が感知し、腎臓から心臓のストレスを抑えるような指令が送られることがわかってきました。腎臓が他の臓器の慢性炎症を制御しているようです。

**木村:** 非常に面白いですね。

**永井:** 腎臓の上皮細胞がストレスセンサーとして働き、KLF5 やその下流の生体物質が心臓を保護するようです。腎臓の機能が抑えられていると腎臓のもつ心臓保護作用もなくなって、炎症が強くなり、心不全になりやすい。まさに臓器連関ですね。

図1: 近位尿細管細胞質におけるL-FABPの尿中排泄メカニズム

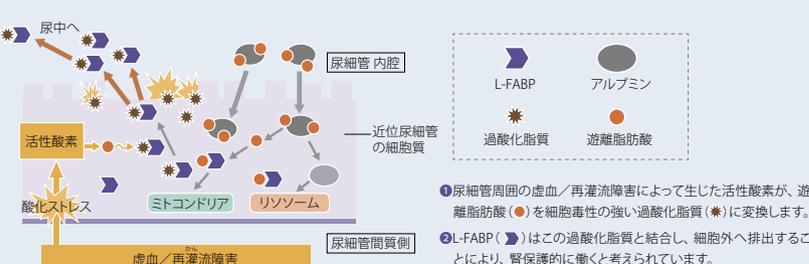
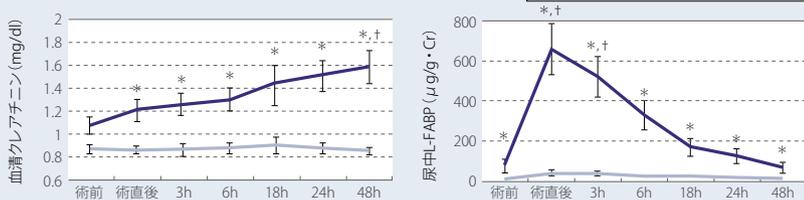


図2: 急性腎障害 (AKI) における尿中L-FABPの評価



(聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科 松井勝臣先生 提供データ)

文献: Matsui K et al. Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Circ J.* 76 213-220 (2012)

**木村:** 透析患者さんなどで腎機能が落ちると心不全になりやすいというのはそのような状態なのです。

**永井:** 動脈硬化が進行しやすいのは、恐らく腎臓が持っている抗炎症的な機能が落ちて、炎症を抑制しにくい状態になるのではないかと思います。ただ、炎症は常に機能障害をもたらすわけではないうです。負荷がかかったときに、臓器に軽い炎症が起こらないと生体のシステムが破綻しやすくなります。炎症を起こすことにより臓器としては適応します。ところがそれを繰り返しているうちに、構造が改変されるため、次第に機能低下となり、それがまたストレスのもとになります。

**木村:** やはり加齢や生活習慣の影響はあるでしょうね。

**永井:** 年齢とともに、負荷応答の様式は変化するのでしょう。腎機能も、血清クレアチニンの数値は次第に上がりますね。このような変化に遺伝素因と環境因子がどのように関わるか、分析が必要です。今後はゲノム解析により、稀であってもリスクの高い変異 (レアバリエント) が見つかってきます。そうすると、CKD から心臓疾患を起こすサブグループを同定できる可能性があります。しかし、これらのパラメータの意味は長期的な予後を見ている必要があります。

**木村:** 私は尿管とその周囲の間質に起こる炎症に注目しています。尿蛋白が多い人はなぜ腎障害が進行するかが問題でした。腎障害の結果として糸球体から蛋白が漏れてくると、近位尿管上皮細胞がエンドサイトーシスでその蛋白を取り込みます。そのことによって、何らかの機序により炎症惹起物質が尿管上皮細胞から間質に放出されて、尿管間質に炎症を惹起すると考えられていました。私たちは、その機序としてアルブミンに付いている遊離脂肪酸に注目しました。マウスの腹腔内にウシのアルブミンを注射すると腹膜を通して血液中に入り、尿蛋白が出て間質障害が起こります<sup>1</sup>。ところが遊離脂肪酸を人工的に脱脂したアルブミンを腹腔内に注射しても炎症はごく軽度にとどまります。それでアルブミンに結合している脂肪酸が尿蛋白による間質尿管障害の発症と進展に関与することがわかりました。

**永井:** 脂肪酸は Toll-like 受容体に結合して、自然免疫を活性化します。私たちも飽和脂肪酸のパルミチン酸を与えると、膵臓のランゲルハ

ス島が炎症を起こし、インスリンの分泌が低下して、2型糖尿病と関連する可能性を報告しました<sup>2</sup>。ほかの臓器についても、脂肪酸は自然免疫系を活性化するのだと思います。



“高危険群を層別化して、そこに集中的に治療をすることが出来ます”

木村 健二郎

**木村:** そうですね。脂肪酸が結合しているアルブミンの負荷により、尿管間質障害が惹起されます。糖尿病性腎症でも尿蛋白が多い人は尿中の脂肪酸が多い。そこで私たちは、今度はそれら脂肪酸を結合する蛋白質、近位尿管上皮細胞に豊富に発現している L 型の脂肪酸結合蛋白 (L-type Fatty Acid Binding Protein: L-FABP) に注目しました。L-FABP は脂肪酸代謝を促進し、近位尿管上皮細胞質内の脂肪酸の恒常性を維持する働きをしています (図 1)。尿蛋白が多いと近位尿管で L-FABP の発現が増強し尿中排泄も増加します。尿蛋白以外にも、近位尿管に脂肪酸が負荷されるような病態 (虚血や腎毒性物質など) では、近位尿管において L-FABP が誘導され尿中への排出が増加します<sup>3</sup>。また、心臓カテーテル前後の患者さんの尿を見ると、腎機能が低下する人は血清クレアチニンが上昇する前に L-FABP の排泄が増加します (図 2)。すなわち、尿中の L-FABP をモニターすることにより、CKD でも急性腎障害 (AKI) でもいち早くその悪化や発症を予測することができます。尿中 L-FABP に尿中アルブミンを組み合わせると、腎障害はかなりの確率で予測できます。先ほどから永井先生がおっしゃっている指標の組み合わせですね。

**永井:** 長期的な予後を調べる研究が重要です。特に心血管イベントとの関連が重要です。

**木村:** 糖尿病患者さんの尿中 L-FABP、アルブミン、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (NAG) を測り、五年間で腎機能が悪化する人とならない人を比較しました。その結果、L-FABP が CKD の進行リスクの早期マーカーになることがわかりました。また、デンマークの Steno 糖尿病センターからの報告では、1型糖尿病を 15 年間追跡した結果、試験開始時の尿中 L-FABP が尿中アルブミ

ンの出現と相関することが示されました<sup>4</sup>。聖マリアンナ医科大学の循環器内科との共同研究では冠動脈に三枝病変のある人は L-FABP が高く、アルブミンや NAG といった他の指標はほとんど差がありませんでした。

**永井:** 私たちの心カテの患者さんも、GFR の 1 年あたりの低下率の大きい人は、三枝病変、重症冠動脈病変が多くみられました。L-FABP は簡単に測れるのですか。

**木村:** L-FABP は CKD、AKI とともにデータが揃って保険適用になりました。

**永井:** 例えば、糖尿病で検査値は安定していても心筋梗塞の発作を起こします。循環器の専門医は、糖尿病の罹病期間が長い方は、いつ心臓発作を起こしてもおかしくないと考えています。そして、些細な心電図の変化や症状に注目します。これを習得するには経験が必要ですが、そういう世界に、新しいマーカーが導入されれば、非常に意味がありますね。

**木村:** 臨床医が危ないなという感覚を持ったときに、それを確認できるマーカーがあると臨床上有用です。それをモニタリングしながら治療を行うことが必要になってきます。高危険群を層別化して、そこに集中的に治療をすることが出来ます。

**永井:** L-FABP が、検査値では表されない医学のアートを補強するとよいですね。

#### Reference

- Kamijo A et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int.* 62 1628-1637 (2002)
- Eguchi K et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link beta cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab.* 15 518-533(2012)
- Yamamoto T et al. Renal L-Type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J AM Soc Nephrol.* 18 2894-2902 (2007)
- Nielsen SE et al. Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein Predicts Progression to Nephropathy in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 33 1320-1324 (2010).

#### 永井 良三

自治医科大学学長 / 東京大学名誉教授  
1949 年生まれ、東京大学医学部卒業後、同第三内科、米国バーモント大学留学、群馬大学医学部第二内科教授を経て、1999 年から 2012 年まで東京大学大学院医学系研究科内科学専攻循環器内科教授を務める。2012 年から現職。

#### 木村 健二郎

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科教授  
1949 年生まれ、東京大学医学部卒業後、同第二内科入局、デンマーク・コペンハーゲン大学医学部病理学研究所留學後、東京大学大学院医学系研究科・腎臓内科学講師などを経て、2001 年から現職。現在、聖マリアンナ医科大学病院副院長を兼任。



シミツクホールディングス株式会社

<http://www.cmic-holdings.co.jp/>

体外診断用医薬品  
承認番号 22200AMX00932000

心血管疾患リスクを高める腎疾患の早期診断に  
尿細管虚血ストレスマーカー

# レナプロ® L-FABPテスト

ヒトL型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)測定キット

》》 詳しくはコチラで検索 《《

fabp web

検索

<http://www.fabp.jp>

#### 保険収載情報

##### ■ 測定項目名

ヒトL型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)(尿)

##### ■ 実施料

D001 尿中特殊物質定性定量検査

13 L型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)(尿) 210点

##### ■ 判断料

D026 検体検査判断料

1 尿・糞便等検査判断料 34点

##### 【算定上の留意事項】

原則として3月に1回に限り算定する。ただし、医学的な必要からそれ以上算定する場合においては、その詳細な理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。



【製造販売元】

シミックホールディングス株式会社

L-FABP事業部： 〒141-0031 東京都品川区西五反田7-10-4 金剛ビル TEL：03-5843-4092 / FAX：03-3830-5455 / E-mail：l-fabp@cmic.co.jp