

論文ピックアップ



Critical Care Explorations 誌

尿中バイオマーカーを用いた 新型コロナウイルス感染患者の重症度評価

Daisuke Katagiri, et al. (National Center for Global Health and Medicine),
Critical Care Explorations, 2020

Keywords

新型コロナウイルス、COVID-19、重症化予測、非侵襲的検査、
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

新型コロナウイルス感染症(Coronavirus disease 2019: COVID-19)は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ウイルス性感染症である。その感染患者は無症候性から重篤な病態まで幅広い症状が認められている。しかしながら、たとえ当初は中等度程度の患者であっても発症から10日程度で急速に悪化し人工呼吸器と人工肺の両方が必要となる患者例も多数報告されている。高齢患者は急性呼吸不全症候群への病態進行などの重篤化リスク、また死亡率が高いことが知られているが、一方で基礎疾患を持たない比較的若い世代においても重篤化するケースが認められる。早期段階での新型コロナウイルス感染患者の重症化予測は、ただちに集中治療室(ICU)へ搬送し適切な治療を開始するなどの判断をするうえで非常に重要である。しかし現時点ではどの患者を注意深く経過を観察する必要があるのか判断することはできず、適切な治療介入を困難にしている。

これまでCOVID-19患者の重症化に関して、重要臓器の障害度を数値化した指標であるSOFAスコアや血栓形成傾向を認める疾患で上昇するとされるD-dimer値が高いことなどが死亡率に関係することが報告されている。しかしながらその臨床経過を予測する方法は限られている。COVID-19の病態におけるサイトカインの関与は大きな注目をあびているところではあるが、尿中バイオマーカーを用いたCOVID-19重症化予測に関する報告はない。本試験では、非侵襲的に採取可能な尿に含まれるバイオマーカーを用いたCOVID-19の重症化予測や臨床経過予測の有用性について検証した。

対象と方法

国立国際医療研究センターに来院し、リアルタイムRT-PCR法検査によりSARS-CoV-2感染が確認された20歳以上の入院患者58名を対象とした。入院時の患者背景は[表1]の通り。なお入院時に末期腎不全であった患者、また入院期間中に尿検体が得られなかった患者は試験対象から除外した。対象患者のうち人工呼吸器など集中治療室による処置が必要となった患者を重症群(n=12:20.7%)、酸素吸入が必要だが人工呼吸器などの処置を必要としない患者を中等度群(n=13:22%)、いずれの処置も必要としなかった患者を軽症群(n=33:56.9%)とした。採尿は入院から72時間以内に採取し、尿中のL型脂肪酸結合蛋白(尿中L-FABP)とβ2ミクログロブリンを測定した。またその後も入院期間中に継続して採尿し尿中バイオマーカーを評価した。

[表1]対象患者58名の入院時背景

年齢	51歳 (21-83歳)
性別	男性 47名 (81.0%) 女性 11名 (19.0%)
発症から入院までの日数	6日 (1-16日)
発熱	58名 (100%)
BMI (Body Mass Index)	25.6 (16.6-35.5)
喫煙	23名 (39.7%)
高血圧	13名 (22.4%)
糖尿病	11名 (19.0%)
急性腎障害	9名 (15.5%)
肺炎	38名 (65.5%)
酸素吸入	22名 (37.9%)
人工呼吸器	12名 (20.7%)
V-V ECMO	4名 (6.9%)
SOFAスコア	0 (0-10)

(文献内 Supplemental Table 1より一部改変)

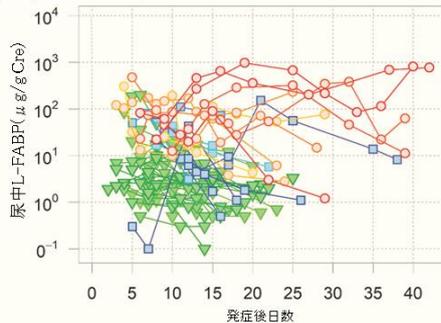
(編集 = シミックホールディングス株式会社)

L-FABPに関する詳細な収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>

結果

入院患者58名の臨床経過として、入院後の重症化(酸素吸入や人工呼吸器の導入といった処置が必要な状態への病態進行)は、全て入院から1週間以内の短期間に認められた。この58名のうち入院後に重篤な急性腎障害となり持続的腎代替療法が必要となった患者は1名のみでそれ以外の患者の血清クレアチニン値は入院期間を通して概ね1mg/dL以下を推移したが、尿中L-FABP値は特に重症患者において入院時から入院期間を通して継続して高値を維持する傾向が認められた[図1]。一方、β2ミクログロブリン値は入院時に重症であった患者において高値を示していたが、入院期間中の測定値にはばらつきがみられた。



[図1] 入院期間中の尿中L-FABPの推移

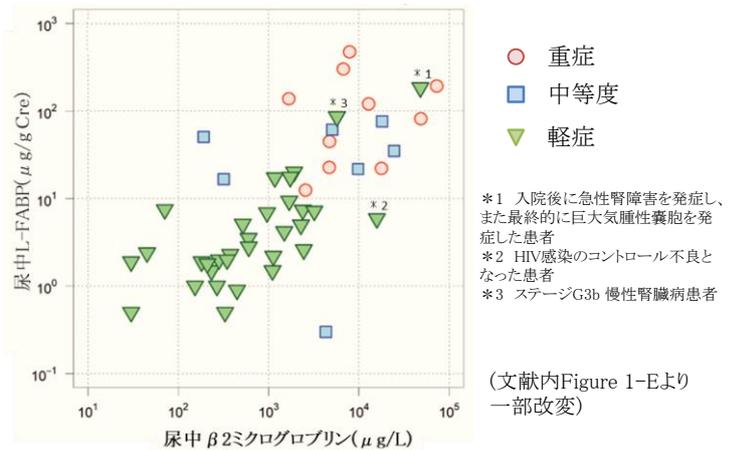
○ 重症 □ 中等度 ▼ 軽症

(文献内Supplemental Figure 1-dより一部改変)

続いて発症早期段階での尿中バイオマーカー測定値による重症化予測能を評価するため、発症から10日以内、かつ入院から72時間以内に採取した尿検体(n=49:84.5%)に限定し尿中L-FABPとβ2ミクログロブリンの測定値と入院から1週間後の重症度との関係性をみたところ、重症化患者ほど入院時のそれぞれの値が高値となる傾向が認められた。さらに尿中L-FABPとβ2ミクログロブリンの値をパネル化することにより、入院時の各バイオマーカーの値と重症化との関係がより明確に示された[図2]。なお比較対象として同時に測定した尿中NAGではそのような重症度に応じた測定値の差は認められなかった。さらに入院時の尿中L-FABPとβ2ミクログロブリン値による重症化予測能をROC解析により評価したところ、AUC値が0.844から0.918といずれも高値を示し、高い精度で重症化リスクを判別できることが明らかとなった[表2]。入院時の各測定値と入院から1週間後の重症化患者の推移を図示したところ、入院時にこれらのバイオマーカーがカットオフ値以上であった場合、重症化リスクが高いことが明確に示された[図3]。

結論

尿中L-FABPとβ2ミクログロブリンは、COVID-19罹患患者の比較的早期の測定値から重症化リスクを予測することのできる指標であることが示唆された。また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と考えられる。



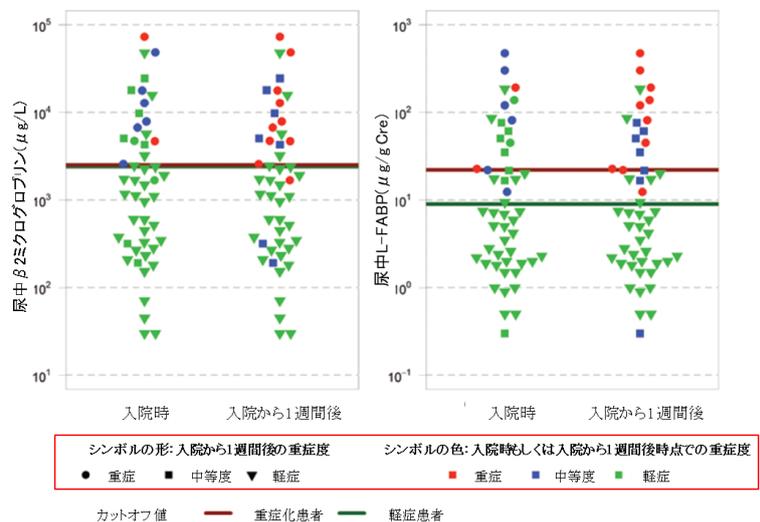
[図2] 入院時の各尿中バイオマーカー測定値と重症度の関係

[表2]入院時の各尿中バイオマーカーの病態悪化予測能(ROC解析)

軽症もしくは中等度→重症				
	特異度	感度	AUC	カットオフ値
尿中L-FABP	84.6%	90%	0.918	22 μg/g Cre
β2ミクログロブリン	76.9%	90%	0.859	2457 μg/L
軽症→中等度もしくは重症				
	特異度	感度	AUC	カットオフ値
尿中L-FABP	84.4%	94.1%	0.886	9 μg/g Cre
β2ミクログロブリン	87.5%	82.4%	0.844	2457 μg/L

(文献内Figure2 A-Dより一部改変)

[図3] 入院時の各尿中バイオマーカー測定値と入院1週間後の重症化



(文献内Figure2 E-Fより一部改変)

出典: Evaluation of Coronavirus Disease 2019 Severity Using Urine Biomarkers. *Critical Care Explorations*. 2020.
 D. Katagiri, M. Ishikane, Y. Asai, N. Kinoshita, M. Ota, Y. Moriyama, S. Ide, K. Nakamura, T. Nakamoto, H. Nomoto, Y. Akiyama, Y. Miyazato, T. Suzuki, A. Okuhama, K. Kanda, Y. Wakimoto, S. Morioka, S. Saito, K. Yamamoto, M. Ujiie, K. Hayakawa, S. Kustuna, Y. Yanagawa, J. Terada, J. Takasaki, S. Izumi, M. Hojo, F. Hinoshita, M. Sugiyama, E. Noiri, M. Mizokami, N. Ohmagari, H. Sugiyama.

(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