

腎疾患における尿中L-FABPの臨床的意義

聖マリアンナ医科大学解剖学機能組織、腎臓高血圧内科

池 森 敦 子

慢性腎疾患（CKD）は、進行すると末期腎不全に到り、透析療法が必要となる。現在、透析患者は、約30万人となり、今後も増え続けていく事が予想される。医療費は、年間1兆円を超えており、透析療法は、患者個人の肉体的・精神的負担のみならず医療支出の増大等、社会的・経済的負担増加の一因ともなっている。さらに、CKDは心血管系イベントや死亡の独立した危険因子でもあり、心血管疾患の発症を予防するためにもCKDの寛解・根治を目指した治療法開発が喫緊の課題となっている。しかし、CKDは、進行が緩慢で、長期間にわたることから、臨床治験の実施が困難であり、新薬開発が極めて難しい分野である。そのため、末期腎不全患者を減少させるためには、有能なバイオマーカーを確立し、CKDが進行する危険の高い患者を早期に見つけ、迅速に生活指導、栄養指導、薬物療法といった多方面からの治療を集学的に行う事（集学的治療）が重要である。

古典的な腎臓病マーカーとして、糸球体の濾過機能が破綻した結果として血液中から漏出する尿蛋白（尿アルブミン）、尿細管再吸収機能が低下した結果として尿中排泄が増加する低分子蛋白 β 2-microglobulin（ β 2MG）、 α 1MG、近位尿細管の刷子縁に局在する酵素N-acetyl- β -D-glucosaminidase（NAG）、血液中のクレアチンクリアランス障害で増加する血清creatinine（sCr）が知られている。しかし、これらのマーカーだけでは、腎臓病の早期診断・早期治療、腎臓病のモニタリング、腎臓病の進行高危険群の絞り込みが、十分に行えないのが現状である。

尿中L型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）は、慢性腎臓病（CKD）の進展予測や治療応答性、急性腎障害（AKI）の早期診断に対して、高い診断精度を有する

日本発のバイオマーカーである。2010年9月に「尿細管機能障害を伴う腎疾患の診断」を使用目的として体外診断用医薬品の承認を取得し、2011年8月からCKD、AKIを対象として保険収載された。ここでは、腎疾患におけるL-FABPの動態、尿中L-FABP測定法、いままでに報告されている尿中L-FABPの臨床的意義について述べる。

1. 体外診断薬として承認され保険収載された尿L-FABP

1) L-FABPとは

L-FABPは、分子量14-15kDaの細胞質内の蛋白で127アミノ酸よりなる。飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、エイコサノイドなどの疎水性のリガンドと可逆的に結合する。1972年に初めて発見されて以来、現在は、9つのアイソタイプが知られている。肝臓型（Liver-L）、腸型（Intestinal-I）、心臓型（Heart-H）などを付け、L-FABP、I-FABPなどと分類されているが、これは初めてそのアイソタイプが発見された臓器にちなんでつけられている。FABPの機能は、結合した脂質をミトコンドリアやペルオキシソームといった脂肪酸の β 酸化が行われる細胞内小器官に輸送したり、脂肪酸をリガンドとする転写因子（peroxisome proliferator-activated receptor：PPAR）に輸送することにより、細胞内の脂肪酸レベルの恒常性に関与していると考えられている。また、過酸化脂質と結合する、または活性酸素を消去することで、抗酸化作用を有することも報告されている。

腎臓には、近位尿細管の上皮細胞にL-FABPが、遠位尿細管にH-FABPが発現している。腎臓におけ

るH-FABPの意義は不明であるが、L-FABPの生理作用は、肝臓において広く研究されており、腎臓においても同様な機能が推測される。L-FABPの腎疾患における役割および動態は、マウスを使用した動物実験で明らかにしてきた。腎疾患を進行させる様々な因子により、尿細管におけるL-FABPの発現は亢進し、尿中へのL-FABPの排泄が増加する事を見出した¹。

2) 測定法

尿中L-FABPは、ヒトL-FABPに対する特異的なモノクローナル抗体を用いたサンドイッチELISA法で測定される。正常上限値は、8.4mg/g.creatinineと考えている²。この測定系は、保存安定性試験、希釈直線性試験、添加回収試験、凍結融解試験、日内・日差変動試験、測定再現性試験をクリアしており、体外診断薬として承認されている。さらに、私たちは、積水メディカル(株)と共同で、汎用自動分析装置に適用可能なラテックス免疫比濁法(LTIA)による尿中L-FABPの測定法を開発し、本試薬は、薬事承認されている。本法により、30分以

内での尿中L-FABP測定が可能となり、迅速に病態の把握が必要な場面でも対応できるようになった。

2. 尿中L-FABP 測定の臨床的意義

尿中L-FABPは、ヒト腎生検組織の間質尿細管障害の程度と相関し、尿細管障害を反映するマーカーである¹(図1)。腎疾患の進行および予後は、糸球体病変の程度より間質尿細管障害の程度と相関することが、古くから知られているため、尿細管障害のマーカーである尿中L-FABPは、腎疾患の予後を推測するのに有用である可能性がある。

1) 非糖尿病性CKD

非糖尿病性慢性腎疾患患者を対象にした臨床研究では、観察開始時の尿中L-FABPは、その後の腎疾患進行度(血清クレアチニンの逆数の時間経過における傾きと定義)と強く相関した²。また、中等度の腎機能障害を認めるCKD患者(平均Ccr 45ml/min)を対象とした多施設共同研究では、腎疾患の進行した患者(n=32)では、進行していない患者(n=16)に比べ、観察開始時の血清クレアチニンとCcrの程度は同程度であったが、尿中L-FABPは有意に高値であり、両群を判別するカットオフ値は、17.4mg/g.crで、この時の感度93.8、特異度62.5であった³。従来の糸球体障害マーカーである尿蛋白は、カットオフ値1.0g/g.crで、感度68.8、特異度93.8であったことから、尿中L-FABPは、尿蛋白より高い感度で、腎疾患の進行する患者を判別するのに有用であることが見出された(表1)。また、尿中L-FABPおよび尿蛋白を組み合わせることで、患者の病態を詳細に把握できる可能性がある。腎疾患の経過と尿中L-FABPの変化については、CKDの進行とともに尿中L-FABPは増加し、軽快とともに減少したことから、CKDのモニタリングマーカーにもなりうる。

図1. 間質尿細管障害と尿中L-FABPの比較 文献1から

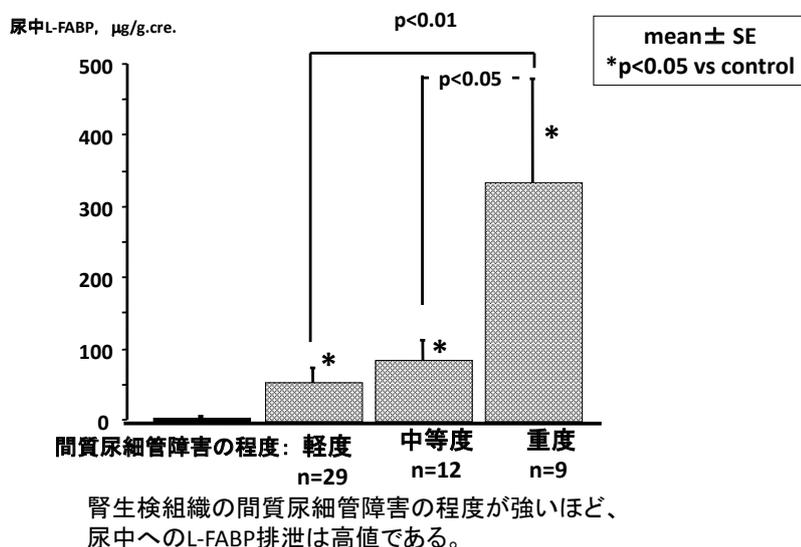


表1. 慢性腎疾患の進行予測に対する感度・特異度 文献3から

	感度	特異度
尿中 L-FABP	93.8%	62.5%
尿蛋白	68.8%	93.8%
尿 a1-マイクログロブリン	84.4%	68.8%

2) 糖尿病性腎症における臨床的意義

間質尿細管障害と尿中L-FABPの関係を明らかにするため、尿蛋白レベルが同程度のネフローゼ症候群を呈する糖尿病性腎症と微小変化型ネフローゼ症候群の尿中L-FABPを比較した⁴。その結果、腎生検にて高度の間質尿細管障害を認める糖尿病性腎症で有意に尿中L-FABPが高値であった。糖尿病性腎症においても、尿中L-FABPは、間質尿細管障害の程度を反映する指標であることが示された。

糖尿病性腎症は、尿中微量アルブミン、尿蛋白、Ccrの程度により5期の病期（腎症前期、早期腎症、顕性腎症、腎不全、透析）に分類される。外来通院中の2型糖尿病患者147人を対象に、尿中L-FABP値と病期との関係を検討した⁵。その結果、病期の進行とともに尿中L-FABP値は増加し、さらに尿中微量アルブミンが出ていない腎症前期において、尿中L-FABPは健常コントロールに比べ有意に高値であった（図2）。1型糖尿病患者でも同様の結果が報告されている。これらの結果から、尿中L-FABPは、糖尿病性腎症の早期診断に有用である可能性がある。今後、微量アルブミンの出ていない糖尿病患者の腎生検所見を検討していきたい。

さらに、聖マリアンナ医科大学病院で行った2型糖尿病の腎症患者（n=104）を対象にした4年間の縦断的研究では、腎症進行の患者では、観察開始時の尿中L-FABPが、進行しなかった患者より有意に高値であった（77.9mg/g.cr vs 6.0mg/g.cr）。また尿中L-FABPが基準値（8.4mg/g.cr）以上の高値であ

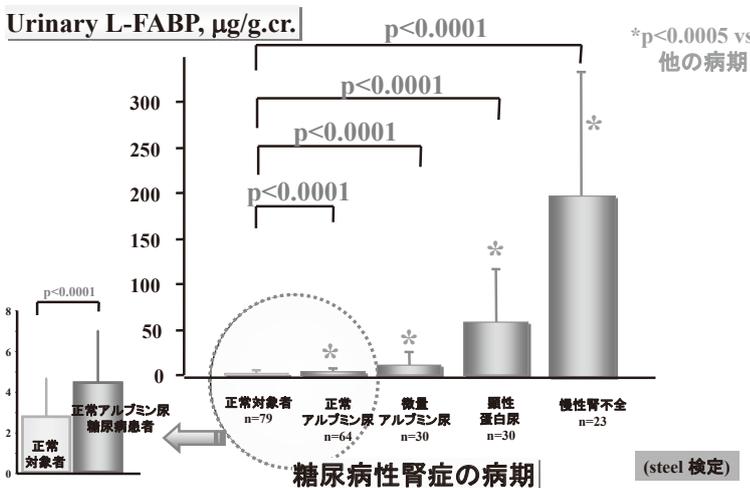
る事は、腎症進行の有意な危険因子であった（Cox regression analysisのオッズ比 8.3）⁵。12年という長期間の縦断研究では、腎症前期または早期腎症の患者を対象に、観察開始時の尿中L-FABPと透析導入率または心血管イベント発症の関係を検討している⁶。尿中L-FABPの上昇に伴い、透析導入率または心血管イベント発症率の増加が認められた。1型糖尿病においても、同様に尿中L-FABPが高値である患者は、有意に腎症の進行が認められている。これらの結果から、尿中L-FABPは糖尿病性腎症の早期診断ならびに腎症進行高危険群の判別に有用であると考えられる。今後は、尿中L-FABP値を基準値以下に下げる事を目標に治療していく必要がある。

3) 急性腎障害における臨床的意義

2008年、Portillaらは、心臓手術を受けた40人の小児のうち、3日以内にAKIになった患者21人（52%）では、血清クレアチニンが術後48-72時間で有意に上昇したが、尿中L-FABPは、術後4時間で著明に上昇し、AKIを認めなかった患者に比べ有意に高値であった（1885ng/mg.cr vs 360ng/mg.cr）⁷。術後4時間の尿中L-FABPでAKI発症を予測する場合、感度特異度曲線（ROC）では、曲線下面積（AUC）0.81と高値を示し、カットオフ値を211 ng/mg.crとすると、感度0.952、特異度0.632であった。

聖マリアンナ医大 松井医師を中心に行った臨床試験では、心臓手術を受けた成人85人を対象とした⁸。その結果、AKIN分類でAKIと診断された患者48人（56%）では、術前に比べ、術直後および術後3時間で、有意に尿中L-FABPの上昇が認められた（尿中L-FABP値、術前 11.2mg/g.cre、術後 244.0mg/g.cre、術後 3時間 182.5mg/g.cre）。また、術前、術直後、術後3時間、6時間の尿中L-FABPが高値であることは、AKI発症の危険因子であり、AKI発症予測に対する感度特異度曲線（ROC）下面積は、0.8以上と高値であった。また、Crは、術後48時間に始めて有意に上昇しており、Cr上昇よりも早期にAKIの診断ができる事が示された。

図2. 2型糖尿病性腎症の進行と尿中L-FABPの関係



糖尿病性腎症の病期進行と共に尿中L-FABPは、上昇する文献⁵より引用。

おわりに

尿中L-FABPは、様々な腎疾患において、早期診断、進行予測、心血管疾患発症予測に有用である事が示されている。新たな測定系の開発により、30分以内での測定が可能であり、より一層実地診療で有用なマーカーになると考えられる。

〔参考文献〕

1. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Okada M, Okumura F, Yamanouchi M, Honda A, Okabe M, Fujino T, Hirata Y, Omata M, Kaneko R, Fujii H, Fukamizu A, Kimura K: Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules, *Am J Pathol* 2004, 165:1243-1255
2. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirano N, Hirata Y, Goto A, Omata M: Urinary fatty acid binding protein as a new clinical marker for the progression of chronic renal disease, *J Lab Clin Med* 2004, 143:23-30
3. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Kimura K: Clinical Evaluation of Urinary Excretion of Liver-type Fatty Acid Binding Protein as a Marker for Monitoring Chronic Kidney Disease: A Multi-Center Trial, *J Lab Clin Med* 2005, 145:125-133
4. Sasaki H, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yamashita K, Yokoyama T, Koike J, Sato T, Yasuda T, Kimura K: Urinary fatty acids and liver-type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy, *Nephron Clin Pract* 2009, 112:c148-156
5. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kawata T, Ota A, Tatsunami S, Kaise R, Ishimitsu T, Tanaka Y, Kimura K: Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients, *Diabetes Care* 2011, 34:691-696
6. Araki S, Haneda M, Koya D, Sugaya T, Iicchiki K, Kume S, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H: Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy., *Diabetes Care* 2013, 36:1248-1253
7. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, Noiri E, Devarajan P: Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery, *Kidney Int* 2008, 73:465-472
8. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kimura K: Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults, *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2012, 76:213-220