

臨床と検査

—病態へのアプローチ— (VOL.66)

腎臓病検査の新たな兆し!! 新規『尿中バイオマーカー』 New urinary biomarker of kidney injury

はじめに

今や国民病である慢性腎臓病(CKD)は、進行すると末期腎不全に至り、莫大な医療費を要する透析療法が必要となる。現在、腎機能は主に血清クレアチニン、BUN、eGFRによって評価されているが、これらのマーカーは腎障害を早期に検出する上で感度と特異性があまり高くなく、CKDを始めとする腎臓病、特にAKI(急性腎障害)において診断や治療の遅れを招いている。本稿では、数々の臨床研究が行われ、CKD・AKIにおける『尿細管機能障害』を反映するマーカーとして、2011年8月に保険収載された尿中L型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)を中心に、腎疾患におけるその動態や役割、尿中L-FABPの臨床的意義について述べる。

古典的な尿中バイオマーカー

〔尿中 β 2ミクログロブリン〕

尿中 β 2ミクログロブリンは、尿細管障害の鋭敏なマーカーであるが、酸性尿中では特に不安定なので臨床現場では随時尿を複数回評価して、最も高い値を採用するなどの工夫が必要となる。また、悪性腫瘍などによる β 2ミクログロブリンの産生でも尿中濃度が増加する。

〔尿中 α 1ミクログロブリン〕

尿中 α 1ミクログロブリンは、濃度の変動幅が小さい点がバイオマーカーとして使いにくいのが欠点。

〔尿中NAG〕

尿中NAGは、尿細管障害により高値を示すが、注意点として尿細管障害が進行するとむしろ尿中濃度が低下することや、前立腺液や精液の混入により高値を示す。また、尿中アルブミンなどと同様に濃度はクレアチニン補正で評価する必要があることなどがあげられる。

尿中L型脂肪酸結合蛋白:Liver-type fatty acid binding protein(L-FABP)とは

L-FABPは、ヒトの近位尿細管上皮細胞の細胞質に発現している分子量14kDaの低分子量蛋白で、結合した脂質を脂肪酸の β 酸化が行われる細胞内小器官に転送したり、脂質をリガンドする転写因子を活性化することにより、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、過酸化脂質と結合し、抗酸化作用を有することも報告されている。マウスを用いた基礎的研究によると、尿細管間質障害を惹起・進行させる『高血糖・蛋白尿・虚血』などが生じると、尿細管におけるL-FABPの発現が亢進し、尿中へのL-FABPの排泄が増加する事が確認されている。同様に、ヒトの腎疾患、中でも腎疾患が進行している患者または腎疾患の進行する恐れのある患者では、腎臓におけるL-FABPの発現が増加し、尿中L-FABPが高値を示すと考えられる。

尿中L-FABP測定の臨床的意義

①間質尿細管障害のマーカー

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。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。

②非糖尿病性CKDのモニタリングに有用

非糖尿病性慢性腎臓病(CKD)患者を対象にした多施設臨床研究では、腎予後を予測する際に有用であることが報告された。尿中L-FABPは、従来の糸球体障害マーカーである尿蛋白に比べ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ている。また、CKDの進行とともに増加し、軽快とともに減少することからCKDのモニタリングマーカーとして日常診療で使用可能と考えられる。

③糖尿病性腎症の早期診断に有用

糖尿病性腎症は、透析導入原因疾患の第1位であり、その早期診断は、腎症の進行抑制に重要である。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)に分類されているが、その病期と尿中L-FABP値との関係を検討した報告がある。それには病期の進行

とともに尿中L-FABP値は増加し、さらに尿中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という。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と言われている。さらに、2型糖尿病の腎症患者(n=104)を対象にした4年間の継続的研究によると、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こと、また尿中L-FABPが基準値以上の高値である場合、腎症進行の有意な危険因子であったことが報告されている。同様に、1型糖尿病においても尿中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とから、尿中L-FABPは糖尿病性腎症の早期診断ならびに腎症進行の高危険群の判別に有用であることが考えられる。



図1 Doctors Blog β (CKD合併高血圧患者とL-FABP)より引用改変

治療介入による尿中L-FABPへの影響

現在、さまざまな腎疾患治療による尿中L-FABPへの影響が報告されている。難治性の巣状糸球体硬化症におけるLDLアフェレーシス、多発性嚢胞腎におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬、糖尿病性腎症におけるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体gamma agoistやスタチンによって、腎疾患の進行が抑制されると、尿中L-FABP値は低下した報告がある。したがって、尿中L-FABPは、腎疾患のモニタリングマーカーになることが示唆されている。また、聖マリアンナ医大の松井勝臣医師は、心血管手術を受けた患者を対象に尿中L-FABPを測定したところ、術後48時間以内にAKIを発症した患者(n=48)では、尿中L-FABPが術直後では増加を認めなかった事を報告している。尿中L-FABPは、他のマーカーに比べて、AKIの早期診断に優れていると考えられている。

その他新規バイオマーカー

〔Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NgalまたはLCN2)〕

Ngalはヒト好中球分泌顆粒から分泌された25kDaの蛋白で、AKIでは、血清クレアチニン濃度の上昇に伴って血中・尿中Ngal濃度が上昇する。開心術後の小児や大人でAKIが起こる場合、術後2～4時間後に尿中Ngal濃度の一過性上昇を認め、1～3日後に血清クレアチニンが術前の1.5倍以上増加することから、腎障害を早期の段階かつ高い確率で予測できる優れたマーカーである。また、血中・尿中Ngalの増加は、腎移植後のdelayed graft function、造影剤腎症、救急外来やICUでの各種AKIなどの早期診断にも有用である。血中・尿中Ngalが増加する病態はAKIに限られないが、AKIにおいて超早期に大きく濃度が増加することが特徴で、新規バイオマーカーのなかでも特に世界的に研究が進んでいる。

〔Kidney injury molecule-1 (KIM-1、別名TIM-1あるいはHAVCR1)〕

KIM-1は障害を受けて修復再生中の近位尿細管上皮細胞において発現誘導される。全長104kDaの1回膜貫通型蛋白である。腎障害時には細胞表面での膜内切断により、90kDa細胞外ドメインの尿細管内腔への脱落も起こる。ヒト尿中KIM-1の増加は、腎疾患以外ではまずみられないと考えられている。KIM-1はアポトーシスを起こした細胞の表面に表出されるeat-meシグナルに対する受容体として作用し、近位尿細管上皮細胞が内腔のアポトーシス細胞を除去することに役立つと考えられている。

おわりに

臨床の現場では、CKDでもAKIでも早期に腎疾患の進行する患者を選別し、早期に、または集学的に治療を導入することが求められている。従来使用しているバイオマーカーは、腎組織に構造上の障害が生じた結果、尿中への排泄が増加する。たとえば、尿蛋白は糸球体障害により、尿中NAGや尿中α1-Mは尿細管障害により尿中への排泄が増加する。そのため、腎疾患の進行する患者を早期に判別することは困難であった。しかし、L-FABPは、腎臓を障害する因子が腎臓(近位尿細管)に負荷されることで発現が増加し、何らかの機序で尿中への排泄が増加する。したがって、尿中L-FABPは、従来のマーカーではとらえることができない病態を明らかにできる優れた臨床マーカーであると考えられる。このような新規バイオマーカーの登場により、今後の腎疾患治療及び治療薬の開発が促進される事が期待されている。