

尿中 L-FABP の慢性腎臓病進行予測における臨床的意義の検討

岡 英明* 平島佑太郎 宿理 朋哉
相原 成志 神岡 良助** 二宮 早苗
高橋 志津 西山 政孝 上村 太郎*
原田 篤実

要 旨

尿中 L 型脂肪酸結合蛋白 (尿 L-FABP) は急性腎障害においてその臨床的有用性がしばしば報告されている。一方、慢性腎臓病 (CKD) の進行予測に関する報告は糖尿病に限られたものが多い。今回、様々な原疾患を含む経過の安定した CKD 患者、連続 100 症例を対象に尿 L-FABP と腎機能低下速度との関連を検討した。尿 L-FABP (ノルディア®L-FABP) を単回測定し、過去 1 年間の CKD 進行速度 (推算糸球体濾過量 [eGFR] の年間低下率の絶対値 [$|\Delta eGFR|$]) との関連を検討したところ有意な相関を認めなかった ($r=0.20$)。ROC 解析では尿 L-FABP の $|\Delta eGFR| \geq 2 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{年}$ に対する予測能は尿蛋白量よりも低く (AUC 0.844 [尿蛋白量] vs 0.697 [L-FABP], $p < 0.001$)、 $|\Delta eGFR| \geq 5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{年}$ の予測能に関しても同様に低かった (AUC 0.746 [尿蛋白量] vs 0.624 [L-FABP], $p < 0.01$)。糖尿病症例に限ると予測能の若干の改善が見られたが、尿蛋白量を上回ることは無かった。

本結果より、CKD 進行予測において尿蛋白量を上回る尿 L-FABP の臨床的有用性は示されなかった。

背 景

L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) は日本で開発された腎疾患のバイオマーカーで 2011 年 8 月に保険適応となった。尿 L-FABP は尿細管機能障害の程度を反映するため急性腎障害 (AKI)¹⁾、特に造影剤腎症^{2),3)}の発症予測や心血管イベント⁴⁾の発生、AKI 発症後の死亡率予測⁵⁾等との関連性が報告されている。一方、慢性腎臓病 (CKD) の進行予測に関する報告は糖尿病^{6),7)}に限られたものが多く、その他の原疾患においては明らかではない。

今回、様々な原疾患を含む CKD 患者において尿 L-FABP による CKD 進行予測が可能かどうかを検討した。

対象と方法

2015 年 8 月から 10 月の間に当科外来を受診した CKD 患者の内、過去 1 年間で 4 回以上血清 Cr 値を測定され、明らかな急性増悪例を除外した連続 100 症例を対象とした。上記期間内に尿 L-FABP (ノルディア®L-FABP) を単回測定し、過去 1 年間の CKD 進行速度との関連を検討した。CKD 進行速度は推算糸球体濾過量 (eGFR) の年間低下率 ($\Delta eGFR$) と定義した。 $\Delta eGFR$ は Excel を用いて近

*松山赤十字病院 腎センター

**松山赤十字病院 検査部

似曲線の傾きから算出した。連続変数の相関関係の検定は Pearson の相関係数を用いた。また CKD 進行のエンドポイントとして Δ eGFR の絶対値 ($|\Delta$ eGFR|) を用い、 $2 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{年}$ 以上 ($|\Delta$ eGFR ≥ 2) と $5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{年}$ 以上 ($|\Delta$ eGFR ≥ 5) の 2 つを設定した。エンドポイントに対する予測能を ROC 解析の AUC を比較することで検討した。統計解析には EZR を使用した。

本試験は当院倫理委員会の承認を受け (受付番号 499), 臨床試験登録システムにも登録を行って施行した (UMIN000019203)。また全症例より書面による同意を取得した。

結 果

対象の 100 症例の患者背景を **Table 1** に示す。平均年齢は 65 歳, 平均体格指数 (BMI) は 24 kg/m^2 で, 高血圧は 9 割, 糖尿病は 4 割の患者に認められた。平均血圧は $135/78 \text{ mmHg}$ で, 平均尿蛋白量は 0.99 g/gCr , 平均 Cr 1.9 mg/dL , 平均 eGFR $24 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった。CKD の原疾患は慢性糸球体腎炎 (CGN) が最も多く 45 例, 糖尿病性腎症が 27 例, 腎硬化症が 22 例であった。尚, 慢性糸球体腎炎の殆どが腎生検で確定診断され, 既に免疫抑制療法等で活動性が安定した症例である。糖尿病性腎症と腎硬化症に関しては臨床的に診断した症例が殆

Table 1 Characteristics of study patients

N=100		N=100	
Sex, male	61	Primary kidney disease	
Age, year	65±15	Glomerulonephritis	45
Height, cm	161±10	Diabetic nephropathy	27
Body weight, kg	63±14	Hypertensive nephrosclerosis	22
Body mass index, kg/m ²	24±4	Polycystic kidney disease	3
Comorbidity		Other causes	3
Hypertension	89	Serum Cr, mg/dL	1.9±2.3
Diabetes mellitus	41	eGFR, ml/min/1.73m ²	24±25
Blood pressure		CKD stage	
systolic, mmHg	135±15	G1	4
diastolic, mmHg	78±12	G2	11
Use of renin-angiotensin system inhibitors	68	G3	22
Urinary protein excretion, g/gCr	0.99±2.6	G4	36
		G5	26
		mean±SD	

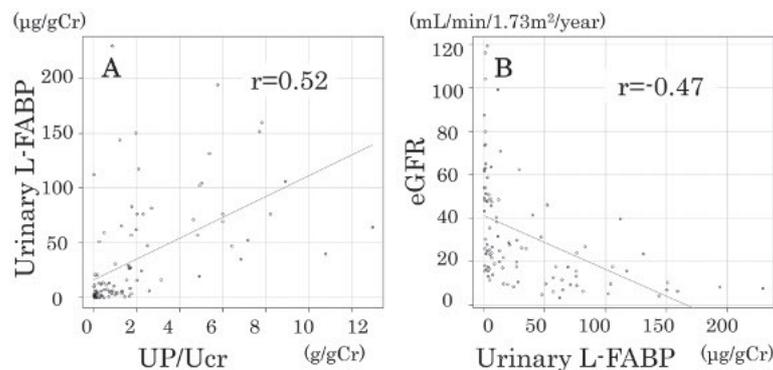


Fig. 1 Positive correlation between urinary L-FABP and urinary protein excretion (A), and negative correlation between estimated GFR and urinary L-FABP (B)

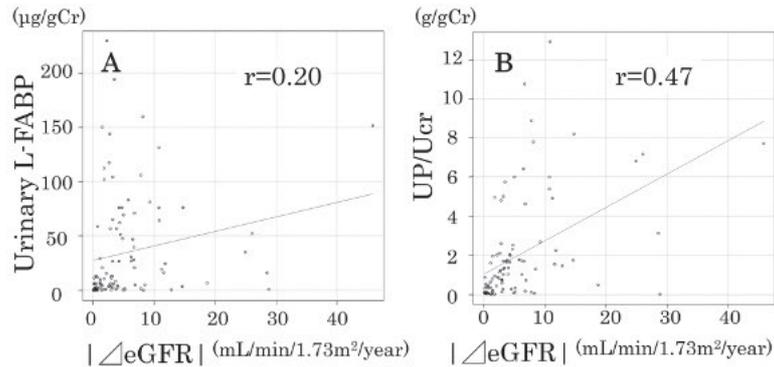


Fig. 2 No correlation between urinary L-FABP and absolute delta estimated GFR (A), and positive correlation between urinary protein excretion and absolute delta estimated GFR (B)

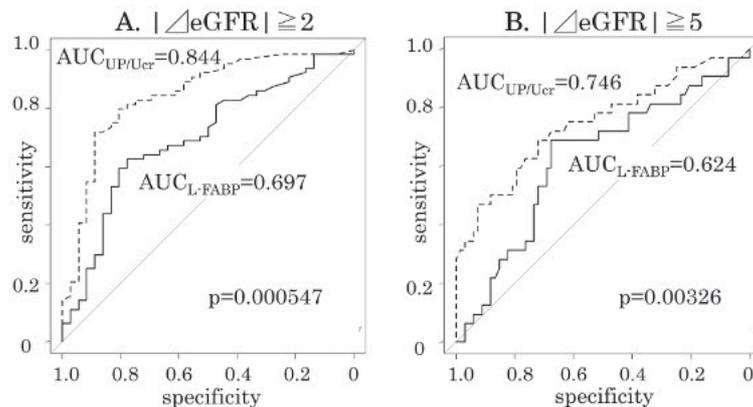


Fig. 3 ROC curve analysis for urinary L-FABP and urinary protein excretion as a predictor of CKD progression evaluated with absolute delta estimated GFR. (A) shows absolute delta estimated GFR is more than 2 mL/min/1.73 m²/year and (B) shows more than 5 mL/min/1.73 m²/year.

どである。

尿 L-FABP と各種臨床データとの相関を検討したところ、尿蛋白量 (UP/Ucr) とは正の相関 (相関係数 $[r]=0.52$) を認め、eGFR とは負の相関 ($r=-0.47$) を認めた (**Fig. 1**)。しかしながら尿 L-FABP と $|\Delta eGFR|$ とは相関を認めなかった ($r=0.20$) (**Fig. 2 A**)。一方、尿蛋白量は $|\Delta eGFR|$ と正の相関を認めた ($r=0.47$) (**Fig. 2 B**)。

ROC 解析で尿 L-FABP と尿蛋白量とのエンドポイントに対する予測能を比較したところ、 $|\Delta eGFR| \geq 2$ に対しては尿 L-FABP は尿蛋白量よりも予測能が低く (AUC 0.844 [尿蛋白量] vs 0.697 [L-FABP], $p < 0.001$)、 $|\Delta eGFR| \geq 5$ に

対しても同様の結果であった (AUC 0.746 [尿蛋白量] vs 0.624 [L-FABP], $p < 0.01$) (**Fig. 3**)。糖尿病を有する CKD に限って同様に ROC 解析を施行したところ、 $|\Delta eGFR| \geq 2$ に対しては尿 L-FABP の予測能は改善し尿蛋白量との有意差は消失したが (AUC 0.850 [尿蛋白量] vs 0.798 [L-FABP], $p = 0.323$)、 $|\Delta eGFR| \geq 5$ に対してはやはり尿蛋白量の方が予測能が高かった (AUC 0.800 [尿蛋白量] vs 0.626 [L-FABP], $p < 0.01$)。

考 察

尿 L-FABP は AKI の発症予測¹⁾や、AKI 発症後の予後予測⁵⁾が可能と報告されている。更に、糖尿

病症例に関してはCKDの進行予測^{6),7)}が可能と報告されているが、今回様々な原疾患を含むCKD患者において尿L-FABPのCKD進行予測能を検討したところ、CKD進行速度との有意な相関は示されず、進行予測能も尿蛋白量に有意に劣るとの結果であった。そして糖尿病症例に限るとCKD進行予測能は若干改善が見られたものの、尿蛋白量を上回ることは無かった。

尿L-FABPは近位尿細管の虚血・酸化ストレスによる障害を反映すると考えられているが、AKIでの増加は主に急性虚血が、CKDでの増加は尿中アルブミンに結合した脂肪酸の過剰負荷が原因と推測されている⁸⁾。今回対象とした症例は過去1年間に急性増悪を呈していない安定した経過のCKD患者であったことから、尿細管虚血による尿L-FABPの増加は期待できず、尿中アルブミンに結合した脂肪酸の過剰負荷による尿L-FABPの増加が主な機序と考えられた。このことは尿L-FABPが尿蛋白(主にアルブミン)量との有意な正の相関を示した反面、急性増悪を呈さないCKDの進行予測能において尿蛋白量を上回ることが出来なかった結果を支持するものである。今回対象としたCKD患者の原疾患は慢性糸球体腎炎が最多で、次いで糖尿病性腎症であり、両者を合わせると7割以上を占める。尿細管よりも糸球体を病変の首座とする疾患が大部分を占めたことも尿L-FABPに不利に働いた可能性が考えられる。

本研究はいくつかの限界を有する。第一に症例数が100例と小規模であることが挙げられる。第二に真のCKD進行の予測能を確認する為には縦断研究が必要である。しかしながら最近、末期腎不全の代替エンドポイントとしてのeGFRの変化率が有用であるとの報告⁹⁾があり、追跡期間が短くCKDステージが早期の集団では特に有用であると考えられる。第三に実臨床ではCKD進行においては急性増悪、すなわちAKIの発症が関与することが多く、AKIの発症予測因子として確立された尿L-FABP

は、本結果以上にCKD進行予測因子として有用な可能性は残ると考えられる。

結 語

糖尿病の有無によらず、CKD進行の予測において尿中L-FABPは尿蛋白量を上回る臨床的意義は示されなかった。

利益相反：積水メディカル株式会社より検査試薬ノルディア®L-FABPの提供を受けた。

文 献

- 1) 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.
- 2) Nakamura T. *et al.*: Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* **47**: 439-444, 2006.
- 3) Manabe K. *et al.*: Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury. *Eur J Clin Invest* **42**: 557-563, 2012.
- 4) Araki S. *et al.*: 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* **36**: 1248-1253, 2013.
- 5) Doi K. *et al.*: Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* **39**: 2464-2469, 2011.
- 6) Kamijo-Ikemori A. *et al.*: Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **34**: 691-696, 2011.
- 7) 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.
- 8) Yamamoto T. *et al.*: Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* **18**: 2894-2902, 2007.
- 9) Coresh J. *et al.*: Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* **311**: 2518-2531, 2014.

Can urinary L-FABP predict the progression of chronic kidney disease ?

Hideaki OKA*, Yutaro HIRASHIMA, Tomoya SHUKURI, Seishi AIHARA,
Ryosuke JINOKA**, Sanae NINOMIYA, Shizu TAKAHASHI, Masataka NISHIYAMA,
Taro KAMIMURA* and Atsumi HARADA

*Division of Kidney Center, Matsuyama Red Cross Hospital

**Clinical laboratory department, Matsuyama Red Cross Hospital

Urinary liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) is an established biomarker of acute kidney injury. That urinary L-FABP can predict the progression of chronic kidney disease (CKD) is limited to diabetic patients. We performed a cross-sectional study to explore the correlation between urinary L-FABP and CKD progression rate among 100 consecutive patients with CKD of various causes. No significant correlation was found between urinary L-FABP and absolute delta estimated glomerular filtration rate ($|\Delta \text{eGFR}|$) ($r=0.20$). ROC analysis revealed that urine L-FABP has significantly lower predictive ability for $|\Delta \text{eGFR}|$ which is more than $2 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ than the urinary protein excretion (AUC 0.844 [urinary protein excretion] vs 0.697 [urinary L-FABP], $p<0.001$). The predictive ability for $|\Delta \text{eGFR}|$ which is more than $5 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ was also significantly lower (AUC 0.746 [urinary protein excretion] vs 0.624 [urinary L-FABP], $p<0.01$). The predictive ability of urinary L-FABP improved slightly only among diabetic CKD patients, but did not exceed that of the urinary protein excretion.

In conclusion, urinary L-FABP did not exceed the urinary protein excretion in prediction for CKD progression.