

論文内容の要旨

A newly developed kit for the measurement of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a biomarker for acute kidney injury in patients with critical care
(集中治療領域患者における急性腎障害のマーカーである尿中 L-FABP の新規測定キットの検討)

(佐藤諒, 鈴木泰, 高橋学, 小鹿雅博, 井上義博, 遠藤重厚)

(Journal of Infection and Chemotherapy 21 巻, 3 号, 165-169 頁 平成 27 年 2 月掲載)

I. 研究目的

脂肪酸結合タンパクは心臓, 脳, 小腸, 肝型などのいくつかの異なるアイソフォームから成り立っている. Liver 型脂肪酸結合タンパク (Liver type fatty acid binding protein; L-FABP) は約 14kD で, 人体では近位尿細管上皮から発現している. 虚血状態では, 過酸化脂質は近位尿細管に蓄積され組織を傷害するが, L-FABP はこれら有害な過酸化脂質と結合し, 尿中に排出させる能力があるとされる. 近年, 尿中 L-FABP 値が, 急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) の診断や AKI を合併した敗血症症例に対して有用なバイオマーカーになると報告されている. しかし, 現時点での尿中 L-FABP 値の測定は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で測定しているため, 測定結果が得られるまでに数日要することもある.

今回我々は新規に尿中 L-FABP を測定する簡易キット (Dip-test) を開発した. 本法を用いることにより迅速に尿中 L-FABP 定性値を測定し, ELISA による尿中 L-FABP 定量値と比較し Dip-test の有用性を検討した.

II. 研究対象ならび方法

本研究は前向き観察研究であり, 2013 年 4 月から 2013 年 12 月までに岩手県高度救命救急センターに搬送, 入院となった 20 症例 (男性 12 症例, 女性 8 症例. 平均年齢 64.1 ± 20.4 歳) を対象とした. 搬送, 入院日を 1 日目とし, 1, 2, 3, 5 日目に尿検体を採取した. 尿検体は前処理液の入ったマイクロチューブに検体 100 μL を注入し, 十分転倒混和させ, 付属のスポイトの赤ラインまで検体を吸い上げ, Dip-test のキットに 3 滴滴下し, 15 分後に尿中 L-FABP 値を目視で測定した. 尿中 L-FABP 定量値は ELISA (CMIC Co Ltd, Tokyo, Japan) にて測定した. 得られた結果は平均 ± 標準偏差 (standard deviation; SD) で表した. 正規性の評価を Shapiro-Wilk 検定を用いて行った. 群間で比較する際, ノンパラメトリックのデータに Mann-Whitney U-test を使用した. 多群間での比較の際は, Mann-Whitney U-test with Bonferroni correction, Steel-Dwass test を用いて評価した.

III. 研究結果

20 症例において、80 ポイントで Dip-test を測定した（非感染性疾患 22 ポイント、SIRS13 ポイント、感染性疾患（敗血症除く）20 ポイント、敗血症（重症敗血症、敗血症性ショック含む）25 ポイント）。Dip-test の結果ごとの ELISA による尿中 L-FABP 値は、一群では 10.10 ± 12.85 ng/ml、±群で 41.93 ± 50.51 ng/ml、+群で 70.36 ± 73.70 ng/ml、2+群で 1048.96 ± 2117.68 ng/ml、3+群で 23571.55 ± 21737.45 ng/ml であった。尿中 L-FABP 値は測定値を対数変換し、Dip-test の-から 3+までの結果との関係をそれぞれの平均値と SD で示した。各 Dip-test の結果の±SD にやや重なりを認めるも、陽性反応が強いほど尿中 L-FABP 値が高値になる傾向があった。さらに多群間での比較において、Dip-test の一群とそれ以外の群での比較は全て有意差を認めた。Dip-test の-から 3+までの結果と血清クレアチニン値の関係をそれぞれの平均値と SD で示した。多群間での比較において、血清クレアチニン値は Dip-test の一群と 2+群での比較で有意差を認めたが、それ以外の群間では認めなかった。Dip-test の陽性反応の強さと血清クレアチニン値の間に正の相関の傾向が示された。

IV. 結 語

本研究において、Dip-test は尿中 L-FABP 値を検出するために非常に有用であった。

結論として、ベッドサイドで簡易にかつ、約 15 分の短時間で尿中 L-FABP 値を予測でき、迅速な結果が得られることで、救急領域患者において尿中 L-FABP 値を評価に用いることができると考えられる。今後救急・集中治療領域において、迅速性に優れた Dip-test 検査は臨床の現場で、非常に有用な検査として応用できると考えられる。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 中村 元行 (内科学講座：心血管・腎・内分泌内科分野)
副査 教授 井上 義博 (救急医学講座)
副査 講師 中舘 俊英 (救急医学講座)

尿中 Liver 型脂肪酸結合タンパク (Liver type fatty acid binding protein; L-FABP) は近年、急性腎障害の診断や治療において有用なバイオマーカーであると報告されている。しかし、現時点での尿中 L-FABP 値は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で測定しているため、測定結果が得られるまでに数日要することもある。本研究では、新規に開発された尿中 L-FABP 測定用の簡易キット (Dip-test) を用いて迅速に尿中 L-FABP 定性値を測定し、ELISA による尿中 L-FABP 定量値と比較し、Dip-test の有用性を検討した。各 Dip-test の定性値の結果の標準偏差に重なりを認めたが、陽性反応が強いほど尿中 L-FABP 値が高値になる傾向があり正の相関関係を認めた。また、Dip-test の陽性反応の強さと血清クレアチニン値の間にも正相関関係の傾向が示された。本迅速 Dip-test は尿中 L-FABP 値をベッドサイドで簡易に約 15 分で計測できることを明らかにした。臨床的に価値ある研究であり学位に値する。

試験・試問の結果の要旨

敗血症など救急医療における領域での腎機能障害、特に急性腎障害の診断や治療のための尿中 L-FABP 値の測定意義、その応用法などに関して試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

参考論文

- 1) PMX-DHP 施行時に HMGB1 値を継続して検討した敗血症性 DIC の 1 例
(佐藤諒, 他 19 名と共著)
エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 16 巻, 1 号 (2012) : p140-146.
- 2) PMX-DHP 施行時に type II phospholipaseA₂ と肺酸素化能を継続して検討した 1 症例
(佐藤諒, 他 15 名と共著)
エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 18 巻, 1 号 (2014) : p127-132.