

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20403

研究課題名(和文) SCUにおける脳梗塞早期再灌流療法後の急性腎障害発症とバイオマーカーに関する検討

研究課題名(英文) Relationship between urinary biomarker and the incidence of acute kidney injury after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients at the stroke care unit.

研究代表者

下山 隆 (Shimoyama, Takashi)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：00509325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：2017年1月から2018年12月までに527症例を登録した。脳梗塞発症後7日以内の急性腎障害発症頻度は5.1%(27例)であった。尿中L-FABP値は急性腎障害(53.8  $\mu\text{g/g Cr}$  vs. 3.9  $\mu\text{g/g Cr}$ ,  $P<0.001$ )、および3ヶ月後死亡(15.5  $\mu\text{g/g Cr}$  vs. 4.0  $\mu\text{g/g Cr}$ ,  $P<0.001$ )と有意に関連があった。以上より尿中L-FABP値上昇は急性期脳梗塞患者の急性腎障害発症および3ヶ月後死亡を予測する重要な因子となり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究により急性期脳梗塞後に急性腎障害を発症する頻度は5.1%という事実が判明した。前向きに脳梗塞患者の急性腎障害の頻度を検討した報告はなく貴重な所見と考える。また急性腎障害のバイオマーカーである尿中L-FABP値の上昇は脳梗塞後の急性腎障害発症だけでなく3ヶ月後死亡にも関連があることを示せた。これまでに尿中バイオマーカーと急性期脳梗塞患者の転帰について検討した報告はなく非常に重要な研究成果と考える。

研究成果の概要(英文)：In total, 527 acute ischemic stroke patients (342 males; median age 74 years) were enrolled to the study. Twenty-seven patients (5.1%) occurred AKI within 7 days after admission. In the univariate analysis, high urinary L-FABP level had positive associations with AKI (53.8  $\mu\text{g/g Cr}$  vs. 3.9  $\mu\text{g/g Cr}$ ,  $P<0.001$ ) and 90-day mortality (15.5  $\mu\text{g/g Cr}$  vs. 4.0  $\mu\text{g/g Cr}$ ,  $P<0.001$ ). In the multivariate analysis, elevated urinary L-FABP level (per 10  $\mu\text{g/g Cr}$  increase) was independently associated with AKI (Odds ratio [OR] 1.225; 95% confidence interval (CI), 1.083-1.454,  $P=0.003$ ) and 90-day mortality (Hazard ratio [HR] 1.091; 95% CI, 1.045-1.138,  $P<0.001$ ). Urinary biomarker of kidney tubule injury is independently associated with the development of AKI and 90-day mortality in acute ischemic stroke patients treated at the SCU.

研究分野：脳神経内科 救急医学

キーワード：急性期脳梗塞 急性腎障害 尿中バイオマーカー Stroke Care Unit

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) は入院患者の 4-5%<sup>1)</sup> に発症する。本邦の報告では、集中治療室 (Intensive Care Unit : ICU)<sup>2)</sup> の 39%、心血管手術後<sup>3)</sup> の 56% と高頻度で AKI を認めており、AKI 発症は死亡率と強い関連性を有している<sup>1,2)</sup>。一方で、脳梗塞患者における AKI 発症頻度は 2-14%<sup>4-6)</sup> と報告されているが、いずれもレジストリーデータからの後ろ向き研究であり前向き研究による報告はない。

2012 年に Kidney Disease : Improving Global Outcome (KDIGO)<sup>7)</sup> が AKI ガイドラインを作成し、AKI の定義を「48 時間以内に血清クレアチニン値が 0.3 mg/dl 以上の上昇、7 日以内の血清クレアチニン値の 1.5 倍以上の上昇、もしくは尿量が 6 時間以上にわたって 0.5 ml/Kg/時以下に低下」と定めた。しかし、血清クレアチニンや尿量による評価では AKI 早期診断や治療介入の遅れを招くことが懸念され、より早期に診断可能なバイオマーカーの確率が必須であった。

AKI 早期診断に関して様々なバイオマーカーが検討され、尿中 liver-type fatty acid binding protein (L-FABP)<sup>2,3)</sup> や尿中 neutrophil gelatinase associated protein (NGAL)<sup>2)</sup> が早期診断に有用と考えられている。なかでも尿中 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<sup>2,3)</sup>。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 の低分子量蛋白である。マウスを用いた基礎的研究では、近位尿細管が虚血や酸化ストレスの負荷を受けると L-FABP の発現が増強し尿中への排出が増加することから、組織障害が進行する前のストレスの程度を反映すると考えられている<sup>8)</sup>。ICU 患者 339 例を対象とした前向き観察研究では尿中 L-FABP が AKI の診断および発症 14 日以内の死亡を予測するのに最もすぐれたマーカーであることを示した<sup>2)</sup>。また心血管手術後 85 例を対象とした研究では、術後 48 時間以内に AKI を発症した群で尿中 L-FABP は術直後から有意に増加していた<sup>3)</sup>。これらの臨床研究により尿中 L-FABP は 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。

今回、我々は Stroke Care Unit (SCU) で急性期再灌流療法を始めとした治療を受けた急性期脳卒中患者を対象に、入院後の AKI 発症頻度を前向きに調査し、AKI のバイオマーカーである尿中 L-FABP を経時的に測定しその有用性を検討する研究を立案した。

## 2. 研究の目的

AKI と急性期脳梗塞の関連について検討した前向き研究はなく、急性期脳梗塞と AKI バイオマーカーに関する臨床データは皆無である

本研究の目的は早期再灌流療法を含めた急性期脳梗塞患者の入院 7 日以内の AKI 発症の頻度を明らかにする。さらに尿中 L-FABP の経時的变化を追い AKI との関連や急性期神経症状、画像所見、合併症、転帰 (院内死亡、3 ヶ月後の modified Rankin scale [mRS]、長期予後) に及ぼす影響を評価する。

## 3. 研究の方法

### 研究の種類・デザイン

研究デザイン：前向き観察コホート研究 (侵襲なし)。

### 研究の方法

研究場所：日本医科大学附属病院

対象：当院にて入院した発症 24 時間以内の急性期脳卒中患者。以下の患者は除外する 1) 同意が得られない症例、2) 未成年、3) 透析導入中、4) 全身状態不良で医師が不適切と判断

した症例。

**具体的方法：**全症例は入院時に以下の項目を評価する。1) 性別, 2) 年齢, 3) バイタルサイン, 4) 危険因子( 高血圧・糖尿病・脂質異常症・心房細動・脳卒中・心疾患・嗜好品等), 5) 抗血栓薬の有無, 6) 来院時National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) score, 7) 来院時血液検査( 血算・BUN・Cr・eGFR・血糖・HbA1c・CRP・BNP等), 8) 入院時頭部MRI およびMRA所見( ペースメーカー挿入例は頭部CT), 9) 治療, 10) 脳卒中病型分類, 11) 発症前mRS。

治療7日以内にKDAIGOの診断基準<sup>7)</sup>[ 1) 48 時間以内に血清クレアチニン値が0.3 mg/dl 以上の上昇, 2) 7 日以内の血清クレアチニン値の1.5 倍以上の上昇, 3) 尿量が6 時間以上にわたって0.5 ml/Kg/時以下]のいずれかを認めた症例をAKIと診断した。血清クレアチニンは入院時, 入院48時間後, 入院5-7日に測定する。また病態に応じて血液検査を追加評価することは可能である。SCU入室中は尿量測定を6時間おきに行う。

尿検体採取量は2mlで検体採取後に当院臨床検査部に検体を提出する。尿検体は臨床検査部で-80℃で凍結保存し株式会社ビー・エム・エルで測定を行う。測定後の尿検体は株式会社ビー・エム・エルで適切に処理・廃棄する。尿中L-FABPは入院後24時間以内に測定する。

最終評価項目は急性期神経症状, 画像所見, 急性期合併症, 患者転帰とした。急性期神経症状は治療後 7 日以内の神経症状増悪( NIHSS score 4 点以上の増悪)・神経症状劇的改善( NIHSS score 10 点以上の改善もしくは NIHSS score 0・1 点) について評価する。画像は閉塞血管の再開通現象, 出血性梗塞, 梗塞体積の変化について評価する。急性期合併症は脳梗塞再発, 出血( 頭蓋内・頭蓋外・消化管), 感染, 心不全, 心血管イベントについて評価する。患者転帰は院内死亡, 3 ヶ月後 mRS を主要評価項目とするが, 当院では5 年間にわたる脳梗塞患者の追跡調査を行っており長期予後についても検討を予定している。

一次エンドポイントは急性期脳卒中患者のAKI 発症頻度と尿中L-FABP 値との関連とした。二次エンドポイントはAKI および尿中 L-FABP 値が院内死亡および3 ヶ月後 mRS に及ぼす影響について検討する。副次項目として急性期神経症状, 画像所見, 急性期合併症, 長期予後についても評価を行う。

#### 4. 研究成果

##### 主要所見

- 1) 2017 年 1 月から 2018 年 12 月までに 527 症例( 男性: 327 例, 年齢中央値: 74 歳) を登録した。脳梗塞発症後 7 日以内の AKI 発症頻度は 5.1% ( 27 例) であった。
- 2) 単変量解析では尿中 L-FABP 値は AKI ( 53.8  $\mu\text{g/g Cr}$  vs. 3.9  $\mu\text{g/g Cr}$ ,  $P<0.001$ ), および 3 ヶ月後死亡 ( 15.5  $\mu\text{g/g Cr}$  vs. 4.0  $\mu\text{g/g Cr}$ ,  $P<0.001$ ) と有意に関連があった。
- 3) 多変量解析では尿中 L-FABP 値上昇は ( per 10  $\mu\text{g/g Cr}$ ) は AKI ( Odds ratio [OR] 1.225; 95% confidence interval (CI), 1.083-1.454,  $P=0.003$ ) および 3 ヶ月後死亡 ( Hazard ratio [HR] 1.091; 95% CI, 1.045-1.138,  $P<0.001$ ) の独立因子であった。
- 4) 脳梗塞後の AKI も 3 ヶ月死亡に関する独立因子であった ( HR 5.451, 95% CI, 1.105-26.894,  $P=0.037$ ) 。

##### 国際学会

1) Takashi Shimoyama, Takahiro Sato, Yuki Sakamoto, Koichiro Nagai, Satoshi Suda, Yasuhiro Nishiyama, Kazumi Kimura. Urinary biomarker of kidney tubular function, risk of acute kidney injury, and mortality in acute stroke patients. International Stroke Conference 2020.

## 国内学会

1) 下山 隆, 佐藤貴洋, 坂本悠記, 須田 智, 西山 康裕, 木村 和美.

尿中L-FABPは急性期脳梗塞患者の急性腎障害発症を予測するバイオマーカーである .第60回日本神経学会学術総会

\* 現在原著論文を European Journal of Neurology 誌 ( IF 4.387 ) に revise 原稿を投稿し、採択結果を待っている状況である .

## (参考文献)

- 1) Himmelfarb J, et al. Kidney Int. 2007;71:971-6.
- 2) Doi K, et al. Crit Care Med. 2011; 39:2464-9.
- 3) Matsui K, et al. Circ J. 2012; 76: 213-20.
- 4) Saeed F, et al. Stroke. 2014;45:1478-1480.
- 5) Khatri M, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23:25-30.
- 6) Kamouchi M, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22:e470-476.
- 7) The Kidney Disease:Improving Global Outcome:Clinical practice guideline on acute kidney injury 2012. Kidney Int. 2012;Supple 2:1-138.
- 8) Negishi K, et al. Am J Pathol. 2009;174:1154-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 下山 隆, 佐藤貴洋, 坂本悠記, 須田 智, 西山 康裕, 木村 和美.
2. 発表標題 尿中L-FABPIは急性期脳梗塞患者の急性腎障害発症を予測するバイオマーカーである.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Shimoyama, Takahiro Sato, Yuki Sakamoto, Koichiro Nagai, Satoshi Suda, Yasuhiro Nishiyama, Kazumi Kimura.
2. 発表標題 Urinary biomarker of kidney tubular function, risk of acute kidney injury, and mortality in acute stroke patients.
3. 学会等名 International Stroke Conference 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

*現在原著論文をEuropean Journal of Neurology誌 (IF 4.387) にrevise原稿を投稿し、採択結果を待っている状況である.
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----