

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08995

研究課題名(和文)冠疾患集中治療室入室患者における急性腎障の病態解析と発症予測パネルの構築

研究課題名(英文)Multimarker approach to risk stratification for acute kidney injury and cardiorenal events in patients admitted to medical cardiac intensive care units

研究代表者

石井 潤一 (Ishii, Junichi)

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：70222940

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：内科系心臓集中治療室における尿細管障害マーカー“尿中L型脂肪酸結合蛋白”の測定意義に関しては十分に検討されていない。内科系心臓集中治療室入室患者1400例を登録し、入室時に尿中L型脂肪酸結合蛋白や血漿N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチドなどの尿中・血中バイオマーカーを測定し、複数のバイオマーカーを組み合わせるマルチマーカーアプローチの有用性を検討した。測定したバイオマーカーのうち、L型脂肪酸結合蛋白とN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチドはともに急性腎障害と心腎イベント発症の有意な独立した予測因子であった。さらに、両者の組み合わせは急性腎障害と心腎イベント発症リスクの層別化の精度を改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿中L型脂肪酸結合蛋白と血漿N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチドは一般的な検査室においても簡便・迅速に測定できる。したがって、これらを組み合わせたマルチマーカーアプローチの内科系心臓集中治療室への導入は、急性腎障害および心腎イベントの発症リスクを入室後早期に、しかも高い精度で層別できると考えられる。そのため、内科系心臓集中治療室入室患者に対してリスクに基づく適時・適切な治療介入を可能とし、予後の改善に繋がると予想される。さらに、医療経済への貢献も期待できる。

研究成果の概要(英文)：The relevance of renal tubular injury marker "urinary L-type fatty-acid binding protein" in medical cardiac intensive care units is not clear. To prospectively investigate the utility of multimarker approach combining use of different biomarkers, we measured biomarkers including urinary L-type fatty-acid binding protein and plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in 1400 patients admitted to medical cardiac intensive care units. Of these, both L-type fatty acid-binding protein and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide on admission were significant independent predictors of acute kidney injury and cardiorenal events, and when used in combination, improved the early prediction of acute kidney injury and cardiorenal events.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：急性腎障害 予後 L型脂肪酸結合蛋白 N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド 内科系心臓集中治療室 長期

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 外科系集中治療室では急性腎障害は高率(30%)に発症し、その死亡率は著しく高い。一方、重症な内科系循環器疾患を治療する内科系心臓集中治療室における急性腎障害に関してはほとんど検討されていない。本邦では疾患別ではなく、(外科系もしくは内科系)集中治療室入室患者を対象とした急性腎障害に関する前向き観察研究は行われていない。我々は、急性冠症候群患者における急性腎障害の発症率が約15%であり、入室時の血糖値が急性腎障害発症の重要な規定因子であることを報告した。

(2) 患者の予後に大きく影響する急性腎障害の早期予測は、適時・適切な治療介入を可能とし、予後の改善に繋がると予想される。急性腎障害の診断は血清クレアチニン濃度上昇および尿量減少に基づくものが一般的であるが、一方、血清クレアチニンは筋肉量の影響を受けることや、急性腎障害初期の上昇がみられないケースなど感度や特異度に関する問題が指摘されている。そのため、急性腎障害をより鋭敏に診断できる“尿中L型脂肪酸結合蛋白”や“尿中・血中好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン”などの尿細管障害マーカーの臨床への導入が望まれている。我々は糖尿病患者において、尿中L型脂肪酸結合蛋白と糸球体障害マーカー“尿中微量アルブミン”の組み合わせが心血管イベント発症の予測に有用であることを報告した。さらに、慢性腎臓病患者において、尿中および血漿好中球ゼラチナーゼ関連リポカリンの測定は心血管イベント発症の予測に有用であることを報告した。

(3) 急性腎障害は多彩な病態からなる疾患概念であるため、単一のバイオマーカーによる病態把握には限界がある。したがって、異なる病態を評価するバイオマーカーの組み合わせは急性腎障害の病態をより正確に評価できると予測される。我々は心不全患者における入院時と退院時の予後予測に、心筋ストレスマーカー“B型ナトリウム利尿ペプチド”、“N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド”と心筋傷害マーカー“心筋トロポニンT”の組み合わせが有用であることを報告した。さらに、慢性透析患者の心血管リスクの層別化に心筋トロポニンT、B型ナトリウム利尿ペプチドと炎症マーカー“C反応性蛋白”の組み合わせが有用であることを報告した。これらの知見は、複数の尿中・血中バイオマーカーを組み合わせるマルチマーカーアプローチ(multimarker approach)の導入により、急性腎障害の病態をより正確に評価できることを示唆している。

### 2. 研究の目的

(1) 内科系心臓集中治療室入室患者における急性腎障害の発症頻度と予後を明らかにする。

(2) 内科系心臓集中治療室入室患者を対象に、急性腎障害の発症予測における尿中L型脂肪酸結合蛋白の有用性について検討する。また、心筋ストレスマーカー、心筋傷害マーカー、炎症マーカーなどのバイオマーカーを同時に測定し、急性腎障害の発症予測における有用性についても明らかにする。さらに、複数のバイオマーカーを組み合わせるマルチマーカーアプローチの臨床的意義について検討する。

(3) 内科系心臓集中治療室入室患者を対象に、予後予測における尿中L型脂肪酸結合蛋白、心筋ストレスマーカー、心筋傷害マーカー、炎症マーカーなどのバイオマーカーの有用性を明らかにする。さらに、複数のバイオマーカーを組み合わせるマルチマーカーアプローチの臨床的意義について検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 18歳以上の内科系心臓集中治療室入室患者1400例を登録する。なお、末期腎不全(推定糸球体濾過値 < 15mL/分/1.73m<sup>2</sup>)は解析から除外した。

(2)登録時に測定用採尿・採血を行った。同時に、臨床背景、重症度、心血管疾患の治療歴、心エコー検査所見などの臨床パラメータをデータベースに入力した。

(3)尿中L型脂肪酸結合蛋白、B型ナトリウム利尿ペプチド、N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド、心筋トロポニンT、凝固・線溶マーカーであるDダイマー、動脈硬化マーカーである小型高密度 (small dense) LDLコレステロールなどを測定した。

(4)登録患者は2012年にKidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) から公表された急性腎障害診療ガイドラインに基づいて、血清クレアチン濃度の推移から急性腎障害発症の有無を診断した。一般的な治療を継続しながら、心腎イベントの有無を観察した。心腎イベントは死亡と維持透析の導入と定義した。

(5)多重ロジスティック回帰分析により、急性腎障害の発症予測に統計学的に有意であった尿中・血中バイオマーカーを探索し、急性腎障害の発症を早期に高い精度で予測できる尿中・血中バイオマーカーの組み合わせを検討した。

(6)多変量 Cox 比例ハザード解析により、心腎イベント予測に統計学的に有意であった尿中・血中バイオマーカーを探索し、高い精度で予後の予測が可能な尿中・血中バイオマーカーの組み合わせを検討した。

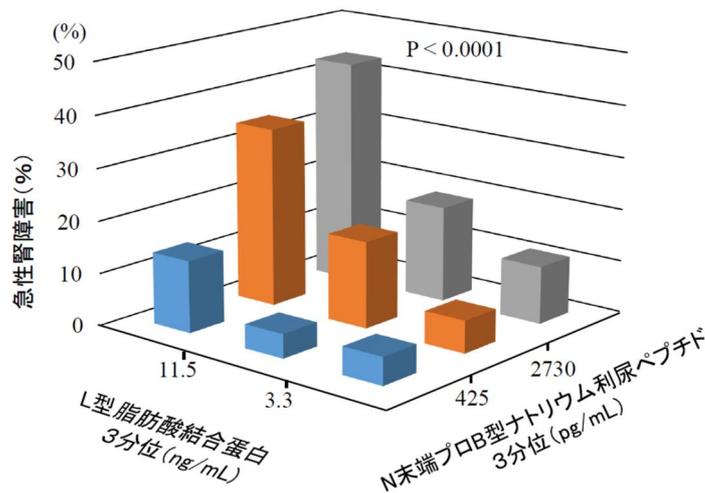
#### 4 . 研究成果

(1)登録症例(1400例)の平均年齢は68歳[23-83歳]、男性は910例、女性は490例であった。入院時診断名の内訳を表に示す。対象患者のうち224名(16%)が血清クレアチニン値に基づくKDIGO診断基準により急性腎障害と診断された。6ヶ月以内の全死亡は102例(7%)であった。急性腎障害発症例は非発症例に比べて6ヶ月以内の全死亡の危険度が有意に(P=0.0003)高かった。これらの結果から、内科系心臓集中治療室入室患者の約15%に急性腎障害が発症し、急性腎障害発症例における短期死亡のリスクは高いと考えられた。

表 入院時診断名の内訳	患者数(%)
急性冠症候群	681(49)
ST上昇型心筋梗塞	278
非ST上昇型心筋梗塞	331
不安定狭心症	72
急性非代償性心不全	504(36)
左室駆出率<40%	268
40%≤左室駆出率<50%)	84
左室駆出率≥50%	152
不整脈	78(6)
上室性頻拍症	12
心室性頻拍	22
洞不全症候群	18
第2度もしくは第3度房室ブロック	26
原発性肺高血圧症	34(2)
急性大動脈症候群	30(2)
感染性心内膜炎	15(1)
たこつぼ心筋症	12(1)
その他	46(3)

(2)臨床背景、入院診断名、冠危険因子などの患者背景、臨床検査パラメータ、尿中・血中バイオマーカーを含めた多重ロジスティック解析では、尿中L型脂肪酸結合蛋白( $P<0.0001$ )と血漿N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド濃度( $P=0.003$ )は急性腎障害発症の有意な独立した規定因子であった。尿中L型脂肪酸結合蛋白と血漿N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド濃度の3分位と急性腎障害発症率との関係を図に示す。これらの結果から、尿中L型脂肪酸結合蛋白と血漿N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド濃度の組み合わせは急性腎障害発症リスクの層別化に役立つと考えられた。

図 L型脂肪酸結合蛋白とN末端B型ナトリウム利尿ペプチドの組み合わせ



(3)平均22ヶ月の観察期間中に心腎イベントは164例(12%)で発生した。臨床背景、診断名、冠危険因子などの患者背景、臨床検査パラメータや尿中・血中バイオマーカーを含めた多変量Cox比例ハザード解析では、尿中L型脂肪酸結合蛋白( $P = 0.003$ )と血漿N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド濃度( $P=0.001$ )は有意な予後の独立した規定因子であった。尿中L型脂肪酸結合蛋白と血漿N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド濃度の中央値により4群に分類すると、両者がともに中央値より大の4群の心腎イベントリスクは最も高く、ともに中央値以下である1群の心腎イベントリスクは最も低く、一方のみが中央値より大である2群と3群の心腎イベントリスクは中間であった( $P<0.0001$ )。これらの結果から、尿中L型脂肪酸結合蛋白と血漿N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド濃度の組み合わせは心腎イベント発症リスクの層別化に役立つと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Naruse H, Ishii J, Takahashi H, et al.	4. 巻 9(2)
2. 論文標題 Urinary Liver-Type Fatty-Acid-Binding Protein Predicts Long-Term Adverse Outcomes in Medical Cardiac Intensive Care Units	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 482
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9020482.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Naruse H, Ishii J, Takahashi H, et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 Predicting acute kidney injury using urinary liver-type fatty-acid binding protein and serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients treated at medical cardiac intensive care units.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13054-018-2120-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Naruse H, Ishii J, Takahashi H	4. 巻 23
2. 論文標題 Authors' response to letter "Prediction of acute kidney injury in intensive care unit patients"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13054-019-2340-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Nishimura T, Ishii J, Kawai H, et al.
2. 発表標題 Urinary Liver-Type Fatty-Acid Binding Protein Relative to Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Predicting Acute Kidney Injury in Patients Treated at Medical Cardiac Intensive Care Units
3. 学会等名 Scientific Sessions 2019 American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Naruse H, Ishii J, Nishimura T, et al .
2 . 発表標題 Combined Assessment of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein and Plasma B-Type Natriuretic Peptide Improves Prediction of Long-Term Outcomes in Patients Treated at Medical Cardiac Intensive Care Units
3 . 学会等名 Scientific Sessions 2019 American Heart Association ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Naruse H, Ishii J, Nishimura T, et al .
2 . 発表標題 Combined Assessment of Urinary Liver-Type Fatty-Acid Binding Protein and Serum N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels on Admission Improves Prediction of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome
3 . 学会等名 Scientific Sessions 2018 American Heart Association ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Naruse H, Ishii J, Nishimura T, et al .
2 . 発表標題 Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predict Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome
3 . 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Naruse H, Ishii J, Nishimura T, et al .
2 . 発表標題 Combined Assessment of Urinary Liver-Type Fatty-Acid Binding Protein and Serum N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels Improves Prediction of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized to Coronary Care Units
3 . 学会等名 Scientific Sessions 2017 American Heart Association ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Naruse H, Ishii J, Okuyama R, et al.
2. 発表標題 Urinary Liver-Type Fatty-Acid Binding Protein and Serum N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predict Acute Kidney Injury in Patients
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	成瀬 寛之 (Naruse Hiroyuki) (50319266)	藤田保健衛生大学・医学部・准教授  (33916)	
研究分担者	松井 茂 (Matsui Shigeru) (20308901)	藤田保健衛生大学・保健学研究科・准教授  (33916)	