

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14946

研究課題名（和文）腎障害マーカーL-FABPを用いた抗菌薬の新規投与設計法に関する研究

研究課題名（英文）Investigation of novel dose adjusting method for antibacterial drug using L-FABP

研究代表者

鈴木 貴明（Suzuki, Takaaki）

千葉大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30396676

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：クレアチニンやシスタチンCに代わる薬物療法上有用な腎機能指標の候補として尿中L-FABP値の臨床応用の可能性について検討した。

本研究から、薬物投与前のL-FABPが高値の症例においてVCMによる腎障害を引き起こしやすく、一方L-FABPが高値でもTEICによる腎障害は引き起こしにくい可能性が示唆された。VCM投与例において血清クレアチニンの変動無くC/Dが上昇した例があり、投与前のL-FABP値は血清クレアチニン値の変動では検出できない腎障害を予測できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

L-FABPは「尿細管機能障害を伴う腎疾患診断の補助」的な観点からの保険適応しかなく、バンコマイシンなどの腎排泄型薬物や腎障害を副作用に持つ薬物の副作用モニタリングおよび投与設計への尿中L-FABPの応用に関する検討は現在までなされていない。本研究により従来の腎機能指標であるクレアチニン値やシスタチンC値よりも早期に腎障害を予測できる可能性を見いだせた点で今後は薬物療法の安全性向上に応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the possibility of clinical application of urinary L-FABP level as a candidate for renal function marker useful for drug therapy as an alternative to creatinine and cystatin C. This study suggests that vancomycin-induced nephropathy is likely to occur in patients with high L-FABP before drug administration, while teicoplanin-induced nephropathy may be less likely to occur even with high L-FABP. In some cases of vancomycin administration, C/D increased without fluctuation of serum creatinine, suggesting that the L-FABP level before administration may predict renal damage that cannot be detected by fluctuation of serum creatinine level.

研究分野：医療薬学

キーワード：L-FABP 腎障害 バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

临床上、薬剤性腎障害を含めた **AKI** の頻度は高く、また予後に与える影響も大きい。腎障害については現在においてもその指標として血清クレアチニン (**Cre**) 値がゴールドスタンダードとなっているが、上記のように **Cre** の値は腎機能のリアルタイム指標ではないため、この値を用いた薬物投与設計が常に正確なものとならざる限りは限らない。**Cre** 以外の急性腎障害のバイオマーカーについては **NGAL** (**neutrophil gelatinase-associated lipocalin**)、**KIM-1** (**kidney injury molecule 1**)、**IL-18** (**interleukin 18**)、シスタチン **C**、**NAG**(**N-acetyl-β-D-glucosaminidase**)、**L-FABP** (**liver-type fatty acid binding protein**) などいくつかの候補が目玉され始めており、本研究ではこのうち尿中 **L-FABP** に着目した。

**L-FABP** は、ヒト腎臓近位尿細管細胞の細胞質に局在する分子量 **14kDa** の脂肪酸結合タンパク質であり、尿細管周囲の虚血や再灌流障害により生じた細胞毒性の強い過酸化脂質と結合し細胞外へ排出することにより腎保護的に働くと考えられている。また、尿中 **L-FABP** は従来のマーカー尿蛋白に比べ高い感度で、腎疾患の進行する患者を判別できることがわかっている。**Doi**らは薬剤性腎障害、敗血症、多臓器不全などによる **ICU** (集中治療室) 入院重症成人患者において、尿中 **L-FABP** は治療転帰を含めた重症化リスクを高精度に判別できると報告していることから、これらの患者に対し、血液浄化療法などの適応判断に利用できると考えられている。

### 1,2)

一方、現状では **L-FABP** は「尿細管機能障害を伴う腎疾患診断の補助」的な観点からの保険適応が少なく、バンコマイシン (**VCM**) などの腎排泄型薬物の副作用モニタリングおよび投与設計への尿中 **L-FABP** の応用に関する検討は現在までなされていない。**Cre** では腎機能の変化からタイムラグをもって変動がみられることや、患者の状態や病態により **Cre** 産生量の低下が懸念されることは臨床では頻繁に見受けられ、そのような場合には **Cre** による急性腎障害の診断は過小評価になりやすい。シスタチン **C** についても同様に併用薬剤によってはその値が大きく変化するため、薬物療法管理の観点からは腎機能指標となり得ない状況が存在する。尿中 **L-FABP** は **Cre** をはじめとする腎機能指標が変動しない初期段階の変化も反映できる鋭敏なマーカー蛋白であり、尿細管障害による腎毒性を副作用として持つ腎排泄型薬物の **VCM**、**TEIC** などの抗菌薬のモニタリングには最も理にかなったマーカー蛋白と考えられる。したがって、尿中 **L-FABP** を活用した腎排泄型抗菌薬の投与設計への有効的な活用が見込まれると考えた。

## 2. 研究の目的

現在まで腎機能の指標として中心的に使用されている **Cre** 値に代わり、**Cre** の変動前から早期に腎障害予測が可能な **L-FABP** を **VCM** やテイコプラニン (**TEIC**) といった临床上重要な薬物治療に応用することで、それらの薬物を的確な治療濃度域内に保ち、有効性・安全性の向上につなげられると期待できる。したがって、本研究では治療濃度域の狭い **TDM** 対象薬である **VCM**、**TEIC** を使用した患者を対象として個別化投与設計精度向上に向けた **L-FABP** の有用性を見出すことを目的とする。なお、上記に挙げた新規腎障害マーカーのうち **L-FABP** を取り上げたのは

- (1) 正常状態と病的状態の区別が容易 (ストレスがかかっていなければ上昇しない)
  - (2) 早期に上昇する
  - (3) 障害の程度を反映し、そのレンジも広い (と考えられている)
  - (4) 非侵襲的である
- といった、バイオマーカーに求められる条件を有していることが理由となる。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象患者

入院にて **VCM** または **TEIC** を使用し、血中濃度測定を 2 度以上実施する患者

### (2) 測定項目と測定方法

- ・ **L-FABP**、血清クレアチニン、尿中クレアチニン、血清シスタチン **C** : ラテックス免疫比濁法
- ・ 薬物血中濃度
- VCM** : 化学発光免疫測定法 (使用機器 : ARCHITECT®アナライザー **i1000SR**)
- TEIC** : ラテックス免疫比濁法 (使用機器 : **Cobas**)

### (3) 測定ポイントと用いる検体

- ・ 各薬物投与前、血中濃度採血日、投与終了後に随時尿 (**L-FABP** と尿中 **CRE** を測定) と血清 (**CRE** と **Cys-C** を測定) を採取する。なお、本研究は通常診療で用いた血液検体の残液および尿を使用するため試験実施にあたり患者への侵襲は発生していない。

採尿後の検体はは-80 凍結保管した。

各々の検体は室温で融解後、**L-FABP** とクレアチンを測定した。

**L-FABP** は一般に尿中クレアチニン量で補正して尿中クレアチニン **1g** 当たりの **L-FABP** 量 ( $\mu\text{g/gCr}$ ) として計算されるため、以下の式を用いて算出した。

$$\text{L-FABP } (\mu\text{g/gCr}) = \text{L-FABP } (\text{ng/mL}) \div \text{Cr } (\text{mg/dL}) \times 100$$

薬剤投与前後の **L-FABP** 値により腎機能の悪化を早期に予測できるかを検証した。

#### 4 . 研究成果

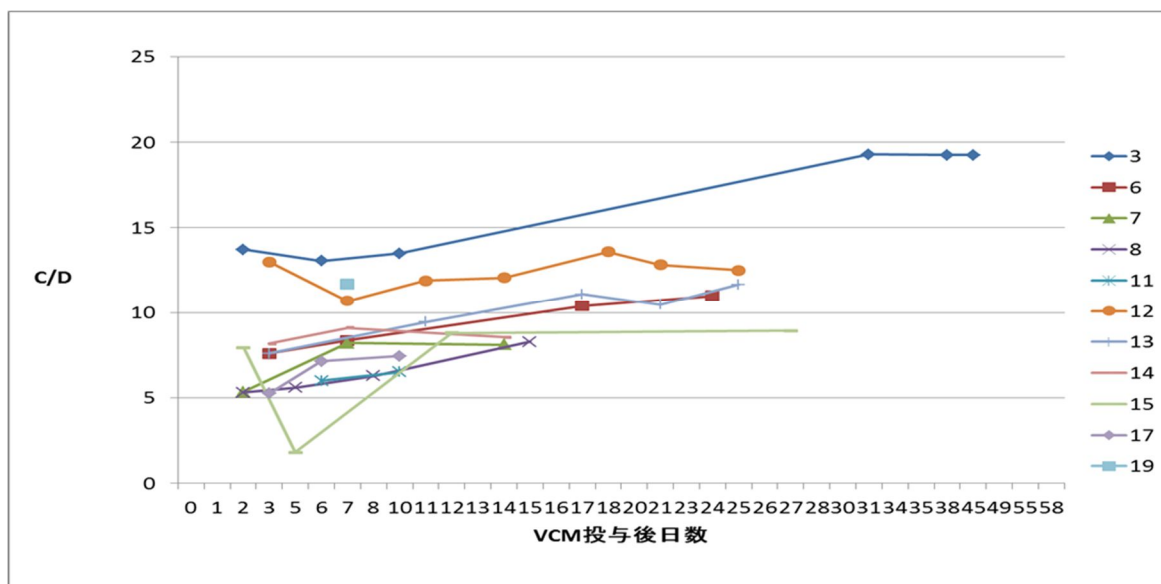
**21** 例の患者から研究参加の同意が得られ、そのうち **TDM** を行った **19** 例を対象に解析を行った。

< **L-FABP** と血清クレアチニン推移の比較 >

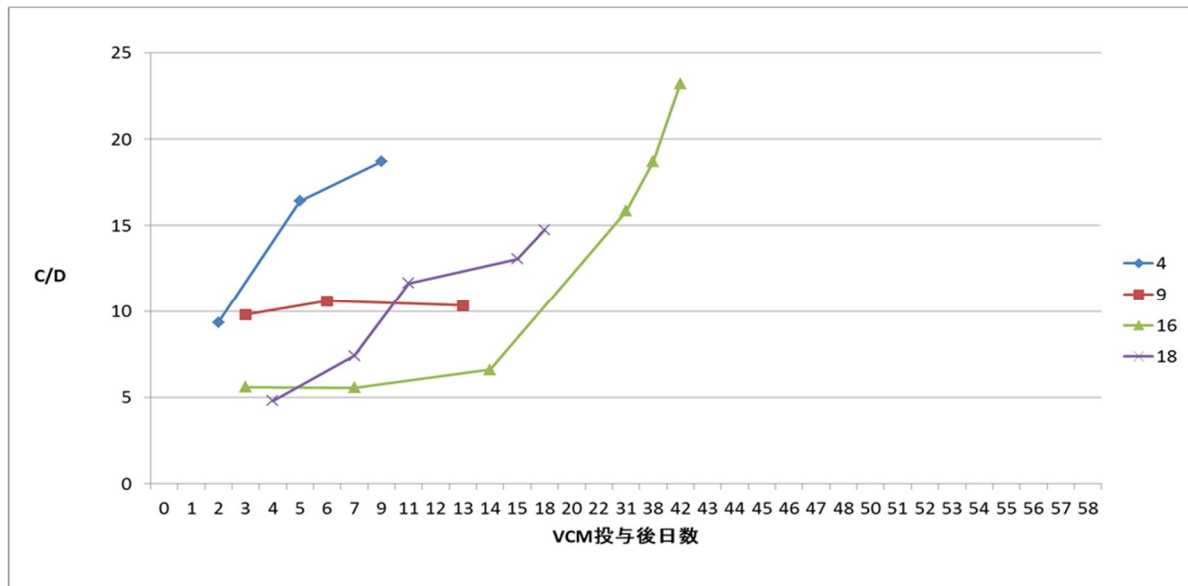
**L-FABP** と血清クレアチニンが同時に上昇する例はあったが、**L-FABP** 上昇後に血清クレアチニンが上昇する例は見られなかった。

< 薬物投与前の **L-FABP** 値と薬物投与後の腎障害のリスクの関係 >

**VCM** 投与患者において **L-FABP** 値が  $20\mu\text{g/gCr}$  以上の症例(**4** 例)において、**3** 例で **C/D** の上昇を認めた(**Fig2.**)。 **TEIC** においては投与前 **L-FABP** 値が **100** 以上の症例が **1** 例あったが血清クレアチニンや **C/D** の上昇はみられなかった。



**Fig1.VCM** 投与前 **L-FABP** 値が **20** 未満の症例の **C/D** 推移



**Fig2.VCM 投与前 L-FABP 値が 20 以上の症例の C/D 推移**

今回の検討から薬物投与前の **L-FABP** が高値の症例において **VCM** による腎障害を引き起こしやすく、一方 **L-FABP** が高値でも **TEIC** による腎障害は引き起こしにくい可能性が示唆された。**VCM** 投与例において血清クレアチンの変動無く **C/D** が上昇した症例がみられ、薬物投与前の **L-FABP** 値は血清クレアチンの推移では検出できない腎障害を予測できる可能性が示唆された。

本研究結果より、**L-FABP** は従来の腎機能指標であるクレアチン値やシスタチン **C** 値よりも早期に腎障害を予測できる可能性を見出した点で今後は薬物療法の安全性向上に応用が期待できる。

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 0件）

1. 著者名 Suzuki Tatsuya, Suzuki Takaaki, Takatsuka Hirokazu, Yamazaki Shingo, Ishii Itsuko	4. 巻 44
2. 論文標題 Successful treatment of seizure disorder by evaluating phenobarbital clearance in a paediatric patient undergoing continuous haemodiafiltration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 479 ~ 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.12815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Shingo, Tatebe Mizuki, Fujiyoshi Masachika, Hattori Noriyuki, Suzuki Tatsuya, Takatsuka Hirokazu, Uchida Masashi, Suzuki Takaaki, Ishii Itsuko	4. 巻 42
2. 論文標題 Population Pharmacokinetics of Vancomycin Under Continuous Renal Replacement Therapy Using a Polymethylmethacrylate Hemofilter	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 452 ~ 459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000721	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Niibe Yoko, Suzuki Tatsuya, Yamazaki Shingo, Suzuki Takaaki, Takahashi Nozomi, Hattori Noriyuki, Nakada Taka-aki, Oda Shigeto, Ishii Itsuko	4. 巻 42
2. 論文標題 Population Pharmacokinetic Analysis of Meropenem in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury Treated With Continuous Hemodiafiltration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 588 ~ 594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000741	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------