

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06662

研究課題名（和文）プラチナ系抗がん薬による腎障害回避を目的とした新規尿中バイオマーカーの臨床応用

研究課題名（英文）Clinical application of novel urinary biomarkers for avoiding acute renal injury by platinum anti-cancer drugs

研究代表者

鈴木 貴明（Suzuki, Takaaki）

山梨大学・大学院総合研究部・特任教授

研究者番号：30396676

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：尿中のL-FABP（Liver type fatty acid binding protein）値は近位尿細管の酸化ストレスを反映する指標となると考えられ、腎機能の変動を早期から反映する指標の候補として今回我々はL-FABPに着目した。患者14人から17回分の化学療法時において尿検体を採取し、L-FABP値を測定した。患者によるばらつきが大きいものの、化学療法開始時のL-FABP値が高いほどその後の上昇割合が大きいことがわかり、臨床応用のヒントが得られた。今後はさらに検体数を増やして検討する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により尿中L-FABP値はプラチナ系抗がん剤による腎障害の予測に有用なバイオマーカーか検証することができ、有用な場合はプラチナ系抗がん剤の治療継続と安全性向上に寄与できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Urinary L-FABP (Liver type fatty acid binding protein) is considered an indicator reflecting oxidative stress in the proximal tubules and a candidate marker for early detection of renal function changes. In this study, we focused on L-FABP. Urine samples were collected from 14 patients during 17 sessions of chemotherapy, and L-FABP levels were measured. Although there was significant variability among patients, it was found that the higher the L-FABP levels at the start of chemotherapy, the greater the subsequent increase in L-FABP levels, providing a clinical application insight. It is necessary to increase the number of samples for further investigation.

研究分野：医療薬学

キーワード：L-FABP 腎障害 プラチナ系抗がん薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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るとは限らない。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注目され始めており、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。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しかなく、バンコマイシン (VCM) 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等への尿中 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 を活用した臨床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 をプラチナ系抗がん薬の副作用モニタリングといった臨床応用することで、それらの薬物を有効かつ安全に使用できるようになると期待できる。したがって、本研究ではプラチナ系抗がん薬を使用した患者を対象として L-FABP の臨床的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

入院にてシスプラチンを含むレジメンとして FP 療法による化学療法を施行された患者

(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

(3) 測定ポイントと用いる検体

・薬物投与前、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 -80℃ 凍結保管した。

各々の検体は室温で融解後、L-FABP とクレアチニンを測定した。

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。

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

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

14 例の患者から研究参加の同意が得られ、計 17 回分の化学療法施行時のデータについて解析を行った。

<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。

<血清クレアチニン値のベースからの変化比>

血清クレアチニン値の変化についてはプラチナ系抗がん薬投与後すぐに上昇する症例はなく、ベースラインとの比が上昇するには 3~7 日程度を要していたため、早期腎障害を発見するための指標にはなり難いと考えられた (図 1)。

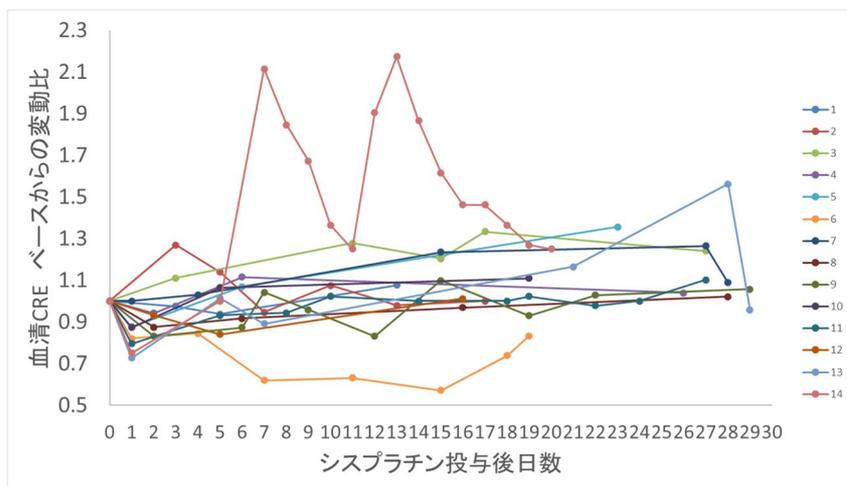


図 1. 血清クレアチニン値のベースからの変化比

<プラチナ系抗がん薬投与後の L-FABP 値変化>

プラチナ系抗がん薬投与後の L-FABP 値は治療前のベースライン値が大きいほど早期に上昇しやすく、また元のベースライン値に戻りにくいことが示唆された (図 2)。しかしながら今回はデータを取得できた症例数が少なく、明確な指標として判断するのが困難である。

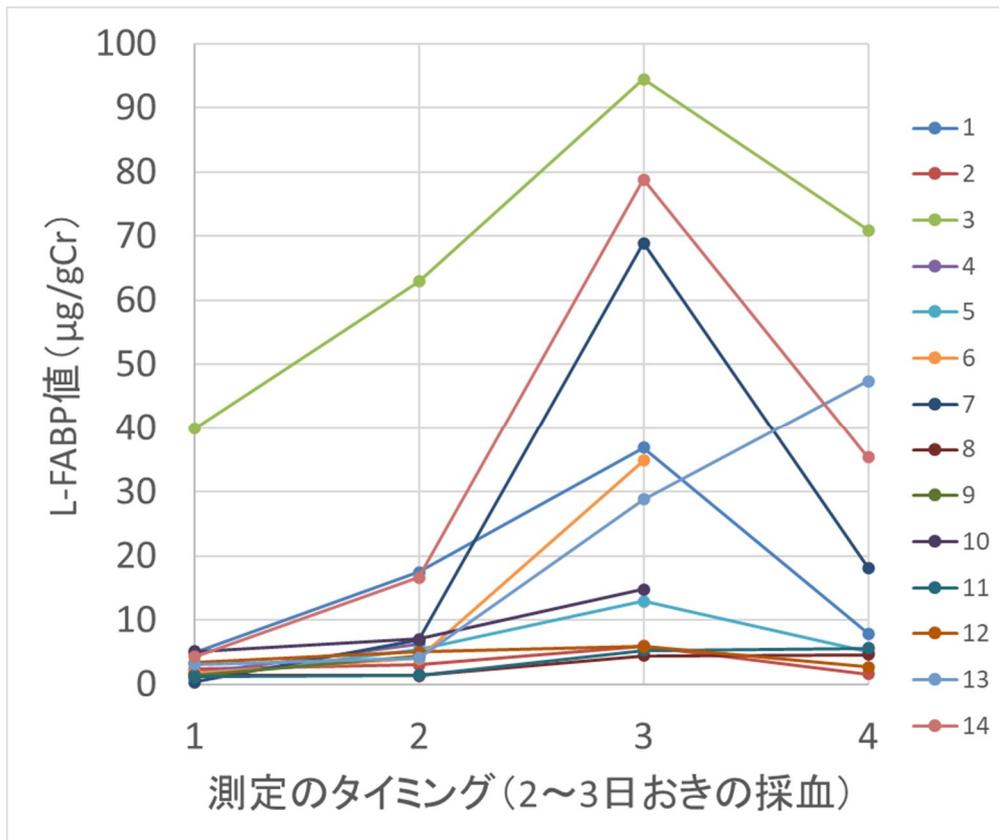


図2. プラチナ系抗がん薬投与後の L-FABP 値変化

今回の検討から薬物投与前の L-FABP 値が高値の症例では腎機能障害となりやすい可能性が示唆された。

しかしながら、研究実施期間が新型コロナウイルス感染の発生時期と重なり患者への関わりや検体採取上にも制約があったこと、患者自身の研究参加意向も確認しにくい状況であったため、症例数が伸び悩んだことが研究の律速となり、当初想定した解析には至らなかった。今後の症例数の蓄積により L-FABP が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出すことができれば、プラチナ系抗がん薬を用いた化学療法により安全な実施のための判断指標を得ることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Imai C, Saeki H, Yamamoto K, Ichikawa A, Arai M, Tawada A, Suzuki T, Takiguchi Y, Hanazawa T, Ishii I.	4. 巻 23
2. 論文標題 Radiotherapy plus cetuximab for locally advanced squamous cell head and neck cancer in patients with cisplatin-ineligible renal dysfunction: A retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2022.13271	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 Uchida Masashi, Sawada Mifuyu, Yamazaki Shingo, Suzuki Tatsuya, Suzuki Takaaki, Ishii Itsuko	4. 巻 46
2. 論文標題 Contribution of diafiltration and adsorption to vancomycin clearance in a continuous hemodiafiltration circuit model in vitro	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 1086 ~ 1096
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aor.14178	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 Uchida Masashi, Hanada Natsumi, Yamazaki Shingo, Takatsuka Hirokazu, Imai Chiaki, Utsumi Akari, Shiko Yuki, Kawasaki Yohei, Suzuki Takaaki, Ishii Itsuko	4. 巻 8
2. 論文標題 Analysis of the variable factors affecting changes in the blood concentration of cyclosporine before and after transfusion of red blood cell concentrate	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-021-00235-6	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 Nakazawa Takafumi, Uchida Masashi, Suzuki Takaaki, Yamamoto Kohei, Yamazaki Kaori, Maruyama Tetsuro, Miyauchi Hideaki, Tsuruoka Yuta, Nakamura Takako, Shiko Yuki, Kawasaki Yohei, Matsubara Hisahiro, Ishii Itsuko	4. 巻 407
2. 論文標題 Oral antibiotics and a low-residue diet reduce the incidence of anastomotic leakage after left-sided colorectal surgery: a retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 2471 ~ 2480
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00423-022-02574-w	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 Sawada Mifuyu, Uchida Masashi, Yamazaki Shingo, Suzuki Tatsuya, Suzuki Takaaki, Ishii Itsuko	4. 巻 47
2. 論文標題 In vitro analysis of factors affecting the continuous hemodiafiltration clearance of teicoplanin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 667 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.14447	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
---------	---------