横紋筋融解症における尿中L型脂肪酸結合蛋白の動態

笠岡 俊志 山本 隆裕 大塚 洋平 金田浩太郎
河村 宜克 小田 泰崇 鶴田 良介

山口大学医学部附属病院先進救急医療センター (〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1)

Key words: ①rhabdomyolysis, ②liver-type fatty acid binding protein, ③acute renal failure

はじめに

横紋筋融解症は様々な重症救急患者に合併する病態で、急性腎不全の原因として重要である¹⁾。

我々は以前、血中ミオグロビン値が横紋筋融解症による急性腎不全の発症予測に有用であることを報告した²⁾。また、急性腎傷害の早期診断において尿中L型脂肪酸結合蛋白 (liver-type fatty acid binding protein, L-FABP) の有用性が報告されている³⁾。

今回我々は、横紋筋融解症を発症した重症救急患者において、尿中L-FABPの経時的測定を行い、急性腎不全合併との関連を検討したので報告する。

方 法

本研究は、山口大学医学部附属病院医薬品等治験・臨床研究等審査委員会にて審査を受け、承認された。

対象患者は2006年9月から2009年8月までに山口大学病院高度救命救急センターに緊急入院し横紋筋融解症と診断された患者のうち、本人または家族の同意が得られ、検体採取が可能であった患者である。横紋筋融解症の診断は、原因 (外傷, 圧迫, 虚血, 感染, 代謝障害など) の存在, CK値の上昇 (1,000 IU/l以上) および血中ミオグロビン値の上昇 (1,000 ng/ml以上) で行った。入院時 (day 0), 1日後 (day 1), 3日後 (day 3), 7日後 (day 7) の随時尿を採取し、尿中L-FABPをenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測

定した。血中ミオグロビン値はCardiac Reader System (ロシュ・ダイアグノスティックス) を用いて測定した。一般的な腎機能検査に加え、ICU在室日数や血液浄化療法の導入の有無について調べた。急性腎不全の診断は、①血清クレアチニン (creatinine, Cr) 値 ≥ 2.0 mg/dl, ②血清Crの増加率 ≥ 0.5 mg/dl/day, または③乏尿 (≤ 400 ml/day) のいずれかを満たす場合とした。

結 果

対象は7例 (男性4例, 女性3例, 平均年齢 57 ± 22 歳) で、臨床診断は熱中症2例, 熱傷1例, 交通外傷1例, マムシ咬傷1例, 悪性症候群1例, 薬物中毒1例であった。入院後、全症例に対して適切な輸液療法を実施するとともに、ナトリウム利尿ペプチドのカルペリチドの持続静注 (投与開始量 $0.03 \pm 0.01 \mu\text{g/kg/min}$) を行った。入院時血液検査所見をTable 1に示す。血中CK値およびミオグロビン値の上昇を認めたが、腎機能は正常範囲内であった。また、尿中L-FABPは著明に上昇していた。さらに各症例の尿中L-FABPの経時的推移をFig. 1に示す。急性腎不全の合併は1例のみ (case 1) で、来院時の尿中L-FABPは13,800 ng/mlと最高値を呈していた。本症例では入院時の血清Cr値が3.07 mg/dlと上昇し、急性腎不全の診断基準を満たしていた。一方、case 2はday 1で尿中L-FABPの著明な上昇を認めたが、急性腎不全を合併しなかった。

Urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with rhabdomyolysis

Shunji Kasaoka, Takahiro Yamamoto, Yohei Otsuka, Kotaro Kaneda, Yoshikatsu Kawamura, Yasutaka Oda, Ryosuke Tsuruta

Advanced Medical Emergency and Critical Care Center, Yamaguchi University Hospital (1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2012;19:265～266.

Table 1 Laboratory data on admission to ICU

CK (IU/l)	3,695 (610~15,155)
Myoglobin (ng/ml)	2,060 (1,370~12,200)
BUN (mg/dl)	19 (17~33)
Creatinine (mg/dl)	0.98 (0.57~1.31)
Urinary L-FABP (ng/ml)	276 (80~4,223)

Values are presented as median (interquartile range).

BUN, blood urea nitrogen; L-FABP, liver-type fatty acid binding protein.

その他の症例でも急性腎不全の合併を認めなかった。またICU在室日数は9日(中央値)で、血液浄化療法を必要とした症例はなかった。

考 察

本研究で測定したL-FABPは、肝臓、小腸、腎臓などに発現する分子量14 kDaの脂肪酸結合蛋白で、腎傷害時には近位尿細管での遺伝子発現が亢進し、尿中排泄が増加する。また抗酸化作用を持ち、腎臓に保護的に働く可能性も指摘されている⁴⁾。そのため、急性腎傷害の早期診断バイオマーカーとして注目されている³⁾。

本研究では、入院時の尿中L-FABPが最高値を呈した症例(case 1)は腎不全を合併したが、入院時既に腎不全の診断基準を満たしており、尿中L-FABPが早期予測に有用か否か定かではない。その他の症例も異常高値が持続したが、腎不全の合併は免れた。横紋筋融解症では尿細管障害によりL-FABPの尿中排泄が増加するが、尿中L-FABPの上昇の有無で腎不全の発症予測を行うことは困難と考えられた。

Nakamuraらは、造影剤腎症の発症予測に尿中L-FABPが有用であることを報告している⁵⁾。また、Portillaらは、心臓術後に合併する急性腎傷害の早期診断に尿中L-FABPが有用であり、そのカットオフ値は486 ng/mgであったと報告している⁶⁾。このカットオフ値は、自験例ではcase 1およびcase 2に相当するレベルであった。今後、症例数を増やして、横紋筋融解症による急性腎不全発症の早期予測に対する尿中

Fig. 1 Changes in urinary L-FABP concentrations of individual cases
L-FABP, liver-type fatty acid binding protein.

L-FABPのカットオフ値について検討する必要があると考えられる。

結 語

横紋筋融解症では、腎傷害の指標とされる尿中L-FABPの上昇を高頻度に認めることが明らかとなったが、急性腎不全の早期予測に対する有用性についてはさらなる検討が必要である。

なお、本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Bagaley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. Intern Emerg Med 2007;2:210-8.
- 2) Kasaoka S, Todani M, Kaneko T, et al. Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. J Crit Care 2010;25:601-4.
- 3) McMahon BA, Murray PT. Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury. Kidney Int 2010;77:657-9.
- 4) 松井勝臣, 池森敦子, 木村健二郎. 新規バイオマーカーの有効性と妥当性. Intensivist 2009;1:501-8.
- 5) Nakamura T, Sugaya T, Node K, et al. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. Am J Kidney Dis 2006;47: 439-44.
- 6) Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney Int 2008;73:465-72.

受付日2011年3月2日
採択日2011年10月7日