

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

今井 直彦

専攻分野：内科学

コース：腎臓・高血圧内科

指導教授：柴垣 有吾

主論文の題目：

Distinct Roles of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Non-Diabetic Patients with Anemia

(非糖尿病患者の貧血における尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白の役割)

共著者：Takashi Yasuda, Atsuko Kamijo-Ikemori, Yugo Shibagaki, Kenjiro Kimura

### 緒言

肝臓型脂肪酸結合タンパク (Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein: L-FABP) は近位尿細管上皮細胞の細胞質に発現している14kDaの低分子蛋白である。L-FABPは遊離脂肪酸に結合し、これらをミトコンドリアやペルオキシソームなどに輸送する。蛋白尿、高血糖、高血圧、虚血、そして腎毒性物質など様々なストレスによる脂肪酸の負荷によりL-FABPの発現が増強し、それが尿中に排泄される。

貧血は腎臓において尿細管の虚血を惹起する。今までに、糖尿病患者において貧血と尿中L-FABPとに強い関連があることが報告されている。しかし、非糖尿病患者においても同様に貧血と尿中L-FABPとに関連

があるかは今までに明らかとされていない。

今回我々は非糖尿病患者における貧血と尿中L-FABPとの関連について検討した。

#### 方法・対象

対象は、当院の腎臓内科外来を受診した非糖尿病患者とし、肝疾患や悪性腫瘍、そして膠原病を有する患者、透析患者は除外した。患者の血圧、性別、肥満度、そして採取された検体から尿中 L-FABP、尿中アルブミン、血清クレアチニン、血清ヘモグロビン、血清 CRP などの評価を行った。

統計解析では、2 群間の比較にはパラメトリック検定では t 検定を、ノンパラメトリック検定ではマン・ホイットニー検定をそれぞれ用い、相関関係の検定にはスピアマンの順位相関係数を用いた。

なお、本研究は、聖マリアンナ医科大学病院生命倫理委員会（承認 1156 号）の承認を得たものである。

#### 結果

患者総数 156 名の平均年齢は  $62.2 \pm 14.8$  歳、女性は 67 名 (42.9%) であった。推算糸球体濾過量の平均値は  $56.6 \pm 25.0$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>、全患者の尿中 L-FABP の中央値は  $4.5 \mu\text{g/gCr}$  であった。

尿中 L-FABP は貧血を認める患者において、貧血を認めない患者と比較して有意に高値であった ( $5.6 \mu\text{g/gCr}$  vs.  $3.3 \mu\text{g/gCr}$ ,  $P = 0.002$ )。また、尿中 L-FABP は尿中アルブミンを認める患者において、尿中アルブミンを認めない患者と比較して有意に高値であった ( $7.9 \mu\text{g/gCr}$  vs.  $2.8 \mu\text{g/gCr}$ ,  $P < 0.001$ )。

また、尿中 L-FABP は尿中アルブミン ( $r = 0.410$ ,  $P < 0.001$ )、貧血の存在 ( $r = 0.250$ ,  $P = 0.002$ ) と正の相関を認め、血清ヘモグロビン ( $r = -0.293$ ,  $P < 0.001$ )、推算糸球体濾過量 ( $r = -0.364$ ,  $P < 0.001$ )、肥満度 ( $r = -0.277$ ,  $P = 0.001$ ) と負の相関を認めた。

そして、尿中 L-FABP に関連する因子について多変量解析にて検討を行ったところ、血清ヘモグロビン ( $\beta = -0.249$ ,  $P = 0.001$ ) と尿中アルブミン ( $\beta = 0.349$ ,  $P < 0.001$ ) のみが尿中 L-FABP と有意な関連を認めた。

## 考察

本研究では非糖尿病患者における貧血と尿中 L-FABP の関連について検討した。

尿中 L-FABP は貧血を認める患者において貧血を認めない患者の約 2 倍、また尿中アルブミンを認める患者において尿中アルブミンを認めない患者の約 3 倍であった。貧血による尿細管虚血およびアルブミン尿にともなうストレスにより L-FABP の発現が増強し、尿中への排泄が増加したものと考えられた。

糖尿病患者における貧血においては、血清ヘモグロビンと尿中アルブミンが尿中 L-FABP と有意な関連を認めたとの報告があるものの、非糖尿病患者における関連は明らかにされていなかった。本研究において初めて、非糖尿病患者における貧血においても同様に、血清ヘモグロビンと尿中アルブミンが尿中 L-FABP と有意な関連を認めることが確認された。なお、健常コントロールにおいても血清ヘモグロビンが尿中 L-FABP と強く関連しているとの報告もあり、貧血による尿細管虚血に対して尿中 L-FABP が鋭敏に反応することが示唆される。

尿中 L-FABP は、急性腎障害や慢性腎臓病における尿細管機能障害を反映する優れたバイオマーカーであり、腎生検組織において尿細管間質障害の程度と相関することが知られている。尿細管間質にともなうエリスロポエチンの産生低下は慢性腎臓病における貧血の原因となる。そしてエリスロポエチンの投与による貧血の改善は尿中 L-FABP を低下させることも知られている。本研究においてはエリスロポエチンの血中濃度を測定できておらず、慢性腎臓病における早期の尿細管間質障害に伴う貧血と尿中 L-FABP との関連についてさらなる研究が必要である。

また、尿中N-アセチルグルコサミニダーゼ、尿中 $\alpha 1$ -マイクログロブリン、尿中 $\beta 2$ -マイクログロブリンといった従来の尿細管機能障害のバイオマーカーのみならず、尿中好中球ゼラチナーゼ関連リポカリンや尿中腎障害分子などの新しいバイオマーカーと比較した貧血患者における尿中L-FABP測定のさまざまな意義に関してもさらなる研究が必要である。

## 結論

非糖尿病患者においても貧血と尿中 L-FABP には強い関連が認められた。