

## 生体マーカーを用いた重症インフルエンザの病態解析と治療開発 - 尿中バイオマーカーの迅速検査についての検討 -

研究分担者 塚原宏一

研究協力者: 山田睦子, 藤井洋輔, 八代将登, 野坂直之, 森島恒雄  
(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学)

### 研究要旨

L 型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)は腎臓特異的ストレスマーカーである。今回、インフルエンザ脳症の小児患者を対象にして新規開発された尿中 L-FABP 迅速キットの有用性を検討した。2 例のインフルエンザ脳症患者(2 歳女性、1 歳男性)を対象に、入院当日の L-FABP(迅速)および L-FABP(ELISA)とその後の血清 Cr 変化との関連を検討した。この 2 例では入院時 L-FABP(迅速)は(-)、L-FABP(ELISA)は<3.0 ng/mL であったが、その後は初期予測どおりに急性腎障害を呈さないことが示された。今後は、急性脳症にこだわらず多くの最重症例(その後に急性腎障害を呈するような症例)での検討が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

生体マーカー計測の長所は非～低侵襲、生体応答的な病態解析、患者容態の継続評価、動物実験との双方向性、迅速診断による緊急対応などである。

L 型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)は 2011 年に保険収載された腎臓特異的ストレスマーカーである。今回、インフルエンザ脳症の小児患者を対象にして新規開発された尿中 L-FABP 迅速キットの有用性を検討した。

### B. 研究方法

尿中 L-FABP の迅速キットは 50  $\mu$ L を 15 分で解析できる小型スライドである(シミック社、東京)。陽性所見の程度を目視により 1+ ~ 3+ で表した(標準ラインと比べて薄ければ 1+、同程度であれば 2+、濃ければ 3+)。尿中 L-FABP は ELISA(シミック社)でも計測した。

酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG の迅速検査(ICR-001、テクノメデイカ社、横浜)、尿中 NAG、血清 Cr も計測した。尿中 L-FABP、8-OHdG、NAG、血清 Cr の基準値がそれぞれ(-)、<10 ng/mL(<10 ng/mg Cr)、<30 ng/mg Cr、<10 U/L、<1.2 mg/dL であることが今までの研究結果より示されている。

また、Matsui ら(Circ J 2012)によれば、L-FABP が 100 ng/mg Cr 以上ならばその後の

急性腎障害(AKI)発症のハイリスク群となる。この値は L-FABP(迅速)の(1+)以上に相当する。今回、Matsui らの結果を AKI 発症の予測基準として採用した。

### (倫理面への配慮)

検体はすべて暗号で表示しなおしてから検査を開始した。データ保存についても個人が特定されないように十分に配慮した。

### C. 研究結果

2 例のインフルエンザ脳症患者を対象に、入院当日の L-FABP(迅速)および L-FABP(ELISA)とその後の血清 Cr 変化との関連を検討した。

1 例目は 2 歳の女性である。インフルエンザ A の患者で、発熱、意識障害、不随運動を呈した。オセルタミビル、マンニトール、メチルプレドニゾロン、グロブリン、エダラボンなどの薬物療法が施行された。

患者の入院当日の L-FABP(迅速)は(-)、L-FABP(ELISA)は<3.0 ng/mL であった。尿 Cr は 25.5 mg/dL、NAG 1.2 U/L、B2M 112  $\mu$ g/L であった。患者の血清 Cr は入院当日が 0.23 mg/dL、翌日が 0.22 mg/dL、その後も Cr は上昇せず、初期予測どおり AKI を発症しなかった。

2例目は1歳の男性である。インフルエンザAの患者で、発熱、痙攣重積、呼吸不全を呈した。ペラミビル、マンニトール、メチルプレドニゾロン、グロブリンエダラボンなどの薬物療法が施行された。

患者の入院当日のL-FABP(迅速)は(-)、L-FABP(ELISA)は<3.0 ng/mLであった。また、尿NAG 3.1 U/L、B2M 934 µg/L、8-OHdG 72.3 ng/mg Cr(高値)であった。患者の血清Crは入院当日が0.24 mg/dL、翌日が0.15 mg/dL、その後もCrは上昇せず、初期予測どおりAKIを発症しなかった。

#### D. 考察

今までの研究結果により以下のことが明らかにされている。(1)L-FABP(迅速計測)は20 ng/mL(または100 ng/mg Cr)前後で陽性を呈する(この値は急性腎障害発症予測のカットオフ値である)。(2)L-FABP(迅速計測)の半定量値とELISA値は有意に正相関する。(3)容態の安定した慢性腎疾患の児において、L-FABP(ELISA)は20 ng/mLを超えない。

今回の研究では、インフルエンザ脳症を呈した2例(2歳女性、1歳男性)では入院時L-FABP(迅速)は(-)、L-FABP(ELISA)は<3.0 ng/mLであったが、その後は初期予測どおり急性腎障害を呈さないことが示された。

#### E. 結論

急性脳症を呈した患者で入院時にL-FABP(迅速計測)が陰性の症例は、当初の予測どおり急性腎障害を呈さなかった。今回は2例のみの検討であり、今後は、急性脳症にこだわらず多くの最重症例(その後に急性腎障害を呈するような症例)での検討が必要であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### <論文発表>

(1) **Tsukahara H.** Oxidative stress biomarkers: Current status and future perspective(分担).

In “Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders”, ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 87-113.

(2) **Yashiro M, Tsukahara H, Morishima T.** Thioredoxin therapy: Challenges in translational research(分担).

In “Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders”, ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 233-252.

(3) **Tsukahara H, Yashiro M, Nagaoka Y, Morishima T.**

Infectious and inflammatory disorders(分担).

In “Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders”, ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 371-386.

(4) **Nagasaka H, Tsukahara H, Miida T.** Oxidative stress in inherited metabolic diseases(分担).

In “Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders”, ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 387-404.

##### <学会発表>

(1) **塚原宏一.**

一酸化窒素(NO)と腎疾患(教育講演).

第49回日本小児腎臓病学会学術集会(秋田). 2014年, 6月.

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし