

# 論 文 要 旨

Urinary Biomarkers for Screening for Renal Scarring in Children with Febrile Urinary Tract Infection: Pilot Study

(小児の有熱性尿路感染症における腎癒痕のスクリーニングのための尿中バイオマーカーについてのパイロットスタディー)

関西医科大学小児科学講座  
(指導：金子一成教授)

北尾 哲也

## 【背景と目的】

乳幼児期における反復性の有熱性尿路感染症（fUTI）は腎癒痕をきたし、末期腎不全に至ることもある。腎癒痕の診断は一般的に<sup>99m</sup>Tc-DMSA 腎シンチグラフィ（DMSA 腎シンチ）で行われるが、DMSA 腎シンチは実施可能な施設が限られており、被曝を伴う検査であることから、一般感染症であるすべての fUTI の乳幼児に施行することは困難である。そのため、将来腎障害を引き起こす可能性のある腎癒痕を有する患者を同定するための非侵襲的なバイオマーカーの発見が望まれる。

近年、腎障害の鋭敏な尿中バイオマーカーとして好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（NGAL）、アンジオテンシノーゲン（AGT）、肝型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）などが報告されている。特に尿中 AGT は腎内組織レニン・アンジオテンシン系(RAS)の活性が様々な腎疾患の進行に関連しており、その活性を示す指標として注目されている。

そこで本研究では、腎癒痕の診断に有用な尿中バイオマーカーを同定することを目的として、DMSA 腎シンチを施行した fUTI の小児を対象として、腎癒痕と尿中バイオマーカーの関係性を検討した。

## 【対象】

2001 年から 2014 年の間にカテーテル尿で  $10^3$  cfu/ml 以上の菌を検出し、fUTI の診断を受けた 416 例のうち、腎癒痕のリスク因子である、①Ⅲ度以上の高度膀胱尿管逆流（VUR）、②2 日以上の有熱期間、③反復性 fUTI、のいずれかを認めた 129 例のうち、2012 年 1 月から 2014 年 12 月の間に腎癒痕の確認目的で DMSA 腎シンチを施行した 49 例を対象とした（年齢中央値 3.0 歳、男児 35 例）。なおこれらの対象において全例、fUTI から 4 か月以上を経過した慢性期に DMSA 腎シンチを施行した。

## 【方法】

上記の対象から DMSA 腎シンチ施行日に早朝尿と血液を採取した。採取した尿検体は遠心分離(1500回転/分、5分間)した後、上清を凍結保存(-80℃)した。血液は遠心分離(3000回転/分、5分間)後、血清を-80℃で凍結保存した。凍結保存した血清と尿検体は、検査当日に解凍し、血清 AGT、クレアチニンと尿中 NGAL、AGT、L-FABP、 $\beta$ -D-N アセチルグルコサミダーゼ、 $\beta_2$  マイクログロブリン、クレアチニン、尿蛋白を測定した。NGAL、L-FABP、AGT は、ELISA キットを用いて測定を行った。そしてそれらの値を DMSA シンチで腎癒痕を認めた 32 例（腎癒痕のある群）と腎癒痕を認めなかった 17 例（腎癒痕のない群）に分け、比較検討を行った。なお尿中バイオマーカーについては尿中クレアチニン濃度で補正した。

## 【結果】

腎癒痕のある群とない群の間で、年齢、性別、fUTI の反復回数、有熱期間、DMSA 腎シンチまでの期間、CRP 値に有意差はなく、VUR の有無にのみ有意差があった。一方、尿中バイオマーカーの中では AGT のみが腎癒痕のある群（中央値  $14.6 \mu\text{g/g Cr}$ ）において腎癒痕のない群（中央値  $3.6 \mu\text{g/g Cr}$ ）よりも有意に高値であった（ $P < 0.001$ ）。腎癒痕識別のための各尿中バイオマーカーについての ROC 曲線では、尿中 AGT の ROC 曲線下面積が最も高く（Area under the curve: 0.85）、尿中 AGT の腎癒痕形成のカットオフ値を  $7.3 \mu\text{g/g Cr}$  とした場合の感度は 81.3% で特異度は 76.5% であった。また尿中 AGT と血清 AGT の間で有意な相関を認めなかったが（ $P = 0.68$ ,  $r_s = 0.102$ ）、尿中 AGT と腎癒痕の重症度の間には有意な正の相関関係を認めた（ $P < 0.001$ ,  $r_s = 0.59$ ）。

## 【考察】

本研究の結果において尿中 AGT と血清 AGT の間に相関関係はなく、腎癒痕症例における尿中 AGT の増加は腎内組織 RAS の活性化を反映していると考えられた。実際、過去の検討でも腎癒痕形成症例の腎間質の線維化部位にレニン含有量が増加していたとの報告（Konda R, J Urol. 1996）や未熟児の腎障害発症に腎内組織 RAS の活性化が関与し、尿中 AGT が腎障害の早期評価に有用であるとの報告（Nishizaki N, Clin Exp Nephrol. 2014）がある。また尿中 AGT は腎癒痕の重症度と相関していることから、尿中 AGT の測定によって腎癒痕の重症度も予測できる可能性が示唆された。

## 【結論】

尿中 AGT は腎癒痕の存在診断および重症度評価に有用であると思われた。