

血液透析患者のH-FABP の臨床的意義

渡辺内科クリニック

前橋広瀬川クリニック

赤城クリニック

関越中央病院

群馬大学大学院 生体統御内科学

渡辺幸康

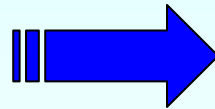
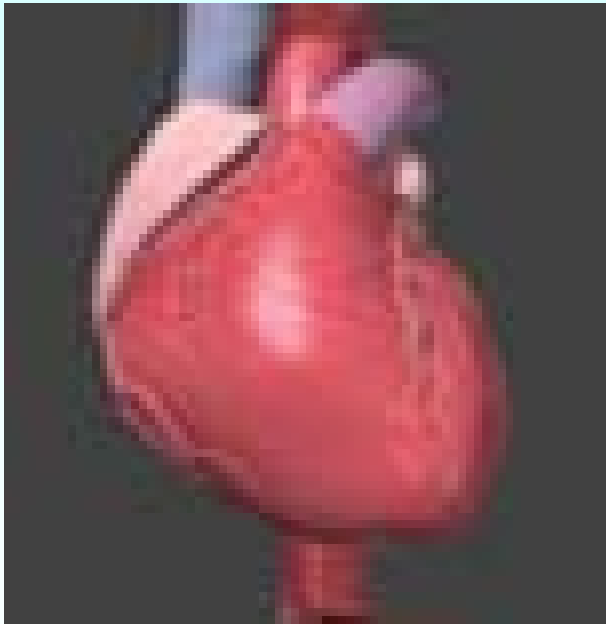
矢野新太郎

清水幸博

小野久米夫

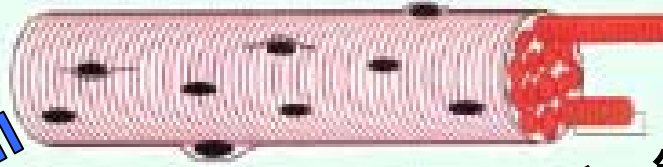
野島美久

心筋から逸脱する種々の物質



	kDa
• LDH	140
• CK(CK-MB)	80
• ALB	69
• cTnT	37
• cMLC1	27
• cTn I	22.5
• Mb	17.8
• H-FABP	15
• BNP	12
• HANP	3

心筋細胞

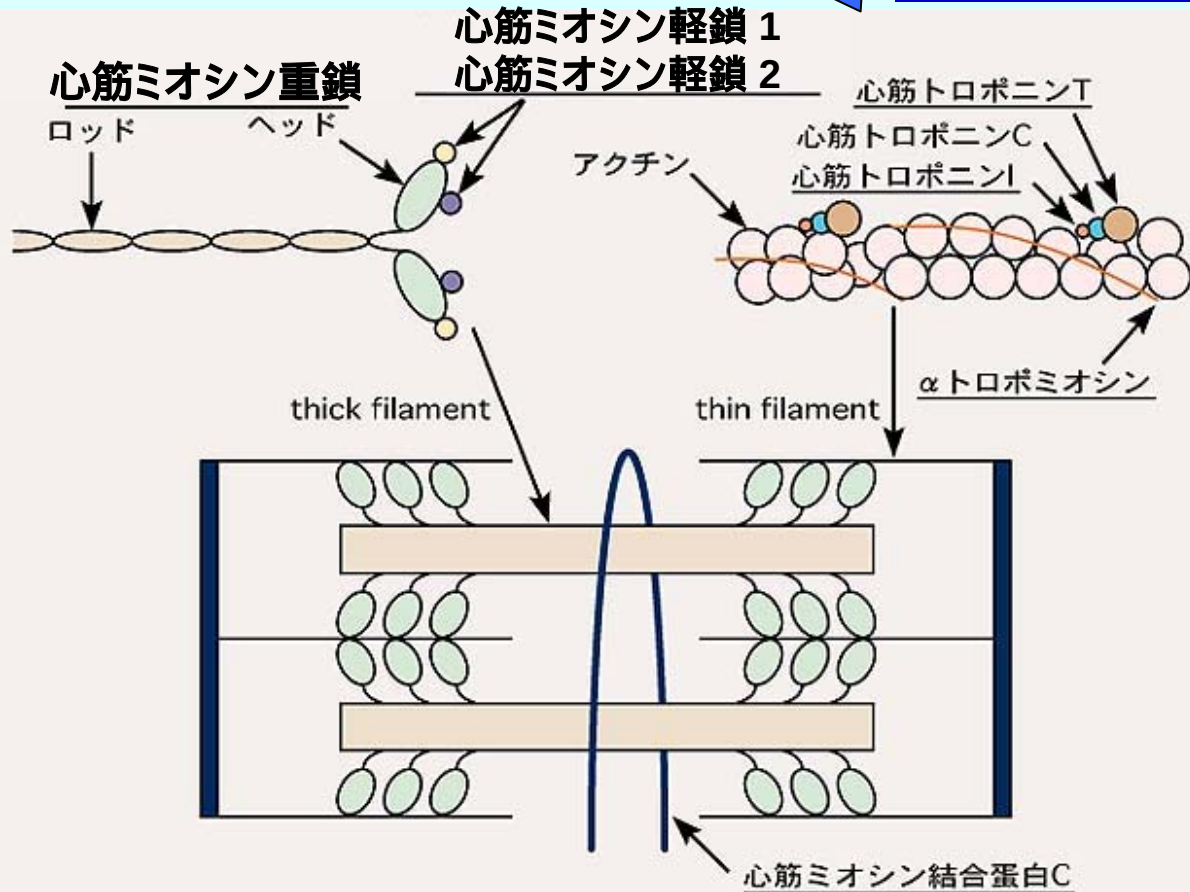


細胞質蛋白

LDH
CK(CK-MB)
cTnT(6%が遊離型として細胞質に存在する構造蛋白)
Mb
H-FABP
BNP
HANP

筋原繊維

構造蛋白



心筋逸脱物質の血中変動パターン

	出現(時間)	最高値到達(時間)	高値持続(日)
H-FABP	1 ~ 1.5	1 ~ 3	1
Mb	1 ~ 3	7 ~ 10	1 ~ 3
CK	3 ~ 4	12 ~ 24	3 ~ 4
CK-MB	3 ~ 4	12 ~ 24	3 ~ 4
cTnT	3 ~ 4	12 ~ 24	7 ~ 15
cTnI	4 ~ 8	12 ~ 16	5 ~ 9
cMLC1	3 ~ 6	48 ~ 144	7 ~ 18
LDH	6 ~ 9	30 ~ 60	4 ~ 10

心筋逸脱物質の臨床的特徴

H-FABP

心筋特異性が高く、心筋障害の超急性期診断に有用。

Mb

心筋特異性は高くないが、早期に上昇する。

CK

梗塞サイズの評価に適する。再梗塞や冠血管の再疎通のときに上昇する。

CK-MB

心筋特異性に優れている。

cTnT

心筋特異性に最も優れている。LDHより長く高値を持続する。

cTnI

骨格筋との交叉反応性はほとんどないため、透析患者や筋疾患の心筋障害の診断にはcTnTよりも優れている。

cMLC1

高感度のため、小さな心筋障害も検出可能。特異性も比較的高い。

LDHより長く高値を持続する。梗塞サイズの評価に適する。

LDH

特異性は低いが、長期にわたり高値を持続する。

【はじめに】

H-FABP(heart fatty acid-binding protein ; ヒト心臓脂肪酸結合蛋白)は心筋細胞の細胞質中に多量に存在し、心筋虚血時に心筋細胞が傷害されると速やか(60分以内)に血中に放出される分子量14 ~ 15 kDの低分子細胞質可溶性蛋白である。心筋障害後、血中濃度のピーク到達時間が短いため、近年、心筋梗塞における超急性期診断に有用であるといわれている。しかし、腎不全においては腎障害に伴うクリアランスの低下に応じて、その血中濃度の上昇が認められるため、その臨床的意義は未だ不明な点が多い。今回、われわれは血液透析患者において、H-FABPの血中濃度を測定し、その臨床的意義を検討したので報告する。

方法(1)

- 左室心筋重量係数および左室相対的壁肥厚度の測定: 年齢・性別・糖尿病・虚血性心疾患・脳血管障害の有無・ba PWVをマッチさせた血液透析患者(HD群)47例, 非血液透析患者(non HD群)55例において, 心エコーを行い, 各種心計測およびDevereuxらの式から左室心筋重量(LVM)を求め, これを体表面積(BSA)で除して, 左室心筋重量係数LVMI(LVM/BSA)とした。また, Ganauらの方法から, 左心室の相対的壁肥厚度(RWT)を $(IVST+PWT)/LVDd$ により計算した。
- 左室肥大の分類: LVMI (男性:130, 女性:120) とRWT (0.45) の値により, Normal LV, Concentric remodeling, Eccentric hypertrophy, Concentric hypertrophy と左室肥大を4分類した。LVHの有無に関しては男性ではLVMI 130, 女性ではLVMI 120をLVH(+)と定義した。
- 左室機能の評価: 左室収縮機能障害(LV systolic dysfunction)の有無に関しては $EF < 50\%$ でLV systolic dysfunction (+)と判断した。
- 血中H-FABP濃度: マーキットM H-FABP測定キットを用いて, サンドイッチELISA法で透析前に測定した。また, H-FABP高値を示す13例についてはクレアチニンとともに透析前後で測定した。
- 血中心筋トロポニンT濃度: 電気化学発光免疫測定法によって透析前に測定した。

方法(2)

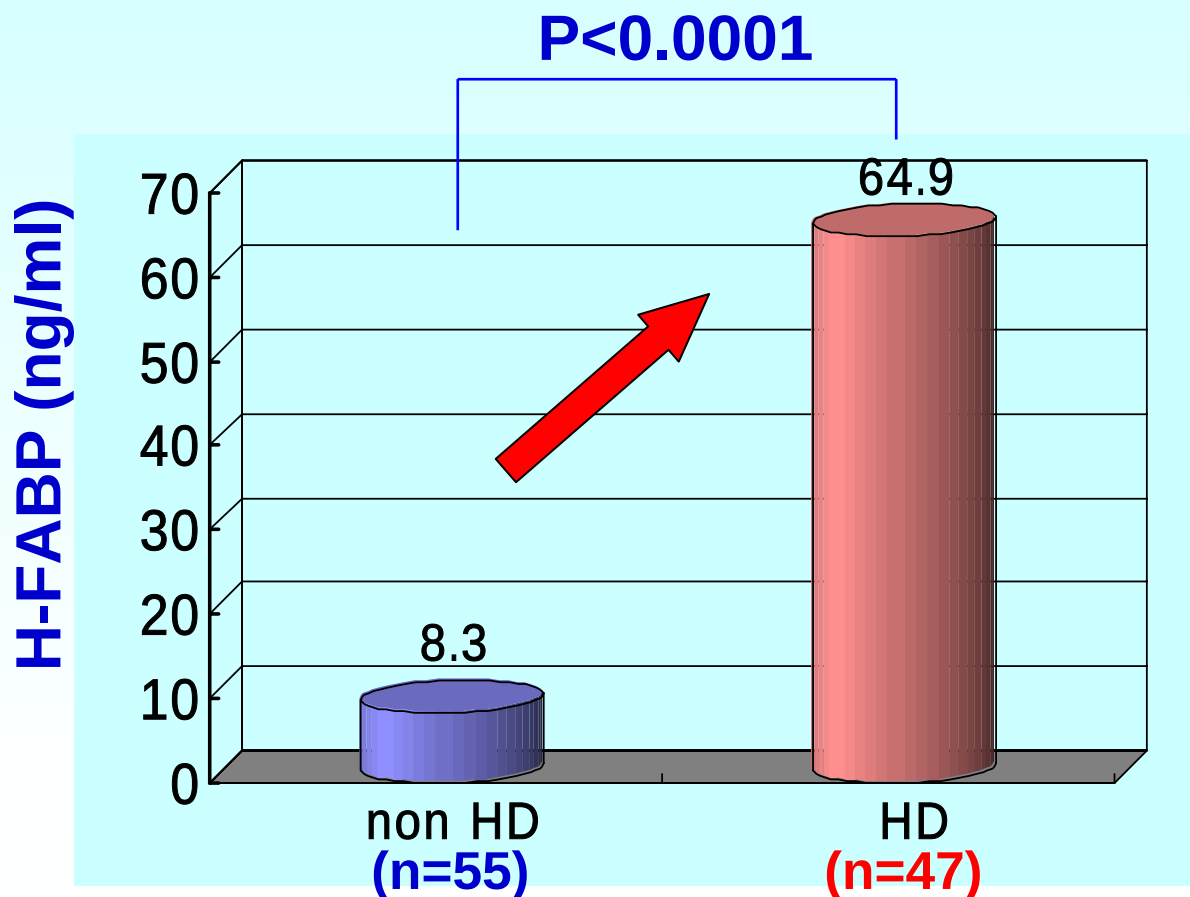
- 上腕・足首脈波伝播速度(ba PWV)および上下肢血圧比(ABI)の測定:
日本コーリング社製フォルムPWV/ABIを用いて測定した。
- 胸部レントゲン・心電図・理学所見: 胸部レントゲンから心胸郭比(CTR),心電図からST・Tの変化,異常Q波の有無の検索およびABIフォルム測定時に収縮期血圧(SBP),拡張期血圧(DBP),心拍数(HR)を測定した。
- 動脈硬化に起因する合併症の検索: 虚血性心疾患(IHD)の判断は植竹らの方法を参考にして, CAG施行例は主要冠動脈に有意狭窄が確認されている症例, CAG未施行例は狭心痛の既往があり,心電図上ST・Tの変化が陽性かあるいは異常Q波に相当する部位に心エコーから左心室壁運動低下が認められる症例としたが, 検査施行前に少なくとも半年以上,急性冠症候群を認めない症例とした。脳血管障害(CVD)の判断は頭部CTあるいは頭部MRIの所見および臨床的に麻痺の有無から判断した。
- 統計解析: コンピューター統計ソフトウェア“Stat View” version 5.0を用いて, 2指標間の相関はピアソンの相関係数を用いて検討し,各群間の有意差検定は2群間ではカイ2乗検定およびt検定を行った。また, ROC解析にはDr.SPSS および Med Calc software version 7を用いた。各指標は平均(mean) ± 標準偏差(SD)で示した。いずれの検定においても $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

表 1 . Clinical characteristics of the study subjects

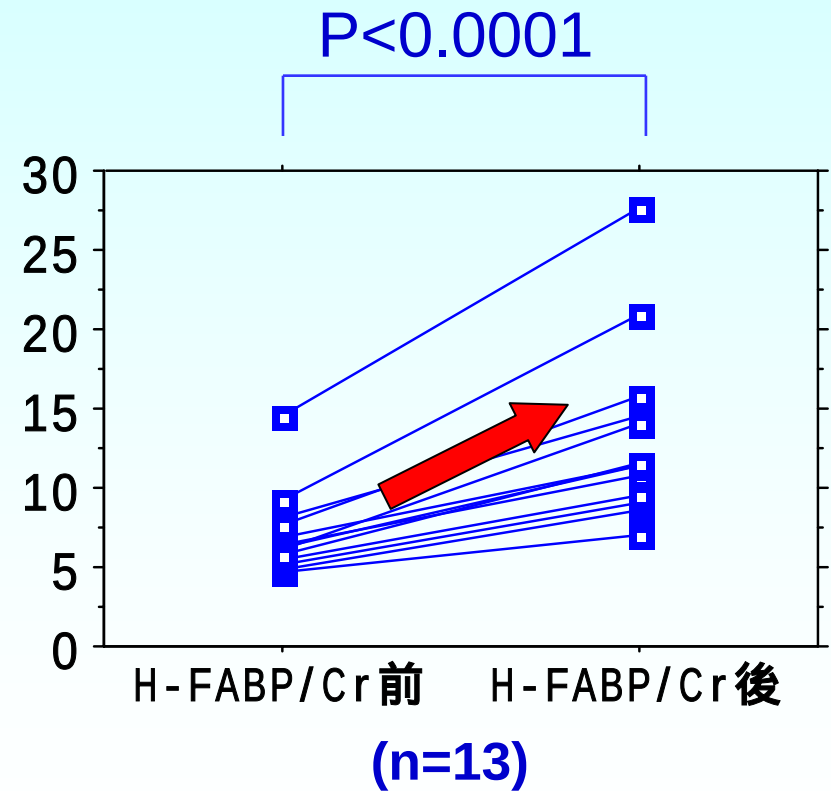
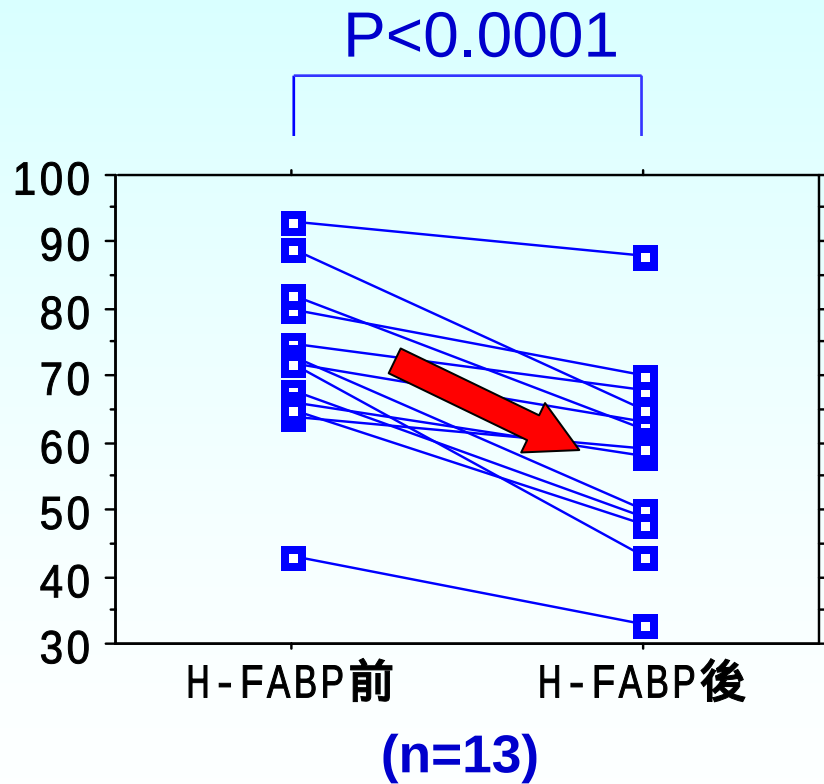
	HD (n=47)	non HD (n=55)	P value
Age (years)	64.0 ± 12.5	65.2 ± 15.8	0.7
Sex (Male/Female)	31/16	29/26	0.2
BMI (kg/m ²)	21.3 ± 2.9	24.0 ± 3.8 ↑	0.0001
IHD/non IHD	26/21	21/34	0.1
DM/non DM	25/22	23/32	0.3
HT/non HT	44/3 ↑	39/16	< 0.005
CVD/non CVD	10/37	9/46	0.5
SBP (mmHg)	150.5 ± 26.7 ↑	137.8 ± 23.2	< 0.05
DBP (mmHg)	82.8 ± 12.6	81.1 ± 12.0	0.5
HR (beat/min)	69.7 ± 12.3	68.3 ± 13.6	0.6
CTR (%)	49.6 ± 6.1	50.7 ± 6.9	0.4
LVMI (g/m ²)	169.1 ± 64.4 ↑	111.9 ± 40.9	< 0.0001
RWT	0.460 ± 0.16	0.446 ± 0.14	0.6
LVH(+)/LVH(-)	34/13 ↑	15/40	< 0.0001
LV geometry			0.0001
normal LV	11	28	
concentric remodeling	2	12	
eccentric hypertrophy	17 ↑	6	
concentric hypertrophy	17	9	
IVST (mm)	11.4 ± 3.2	9.6 ± 1.9	< 0.001
PWT (mm)	11.1 ± 2.7	10.1 ± 2.1	< 0.05
LVDd (mm)	50.5 ± 7.5	45.9 ± 6.7	< 0.005
LVEDV (ml)	124.9 ± 43.3 ↑	99.3 ± 31.6	< 0.0001
EF (%)	64.0 ± 14.2	66.4 ± 12.0	0.4
FS (%)	37.2 ± 12.3	37.7 ± 9.7	0.8
LV dysfunction(+)/LV dysfunction(-)	7/40	4/51	0.2
ba PWV (high) (cm/s)	2063.7 ± 572.9	1900.0 ± 549.8	0.1
ABI	1.08 ± 0.17	1.08 ± 0.14	0.9
IMT (mm)	0.64 ± 0.20	0.67 ± 0.17	0.5
H-FABP (ng/ml)	64.9 ± 43.9 ↑	8.3 ± 12.9	< 0.0001
Cr (mg/dl)	8.7 ± 3.0 ↑	1.2 ± 1.7	< 0.0001
cTnT (ng/ml)	0.18 ± 0.74	0.007 ± 0.037	0.08

mean ± SD

透析・非透析群別 H-FABP の値

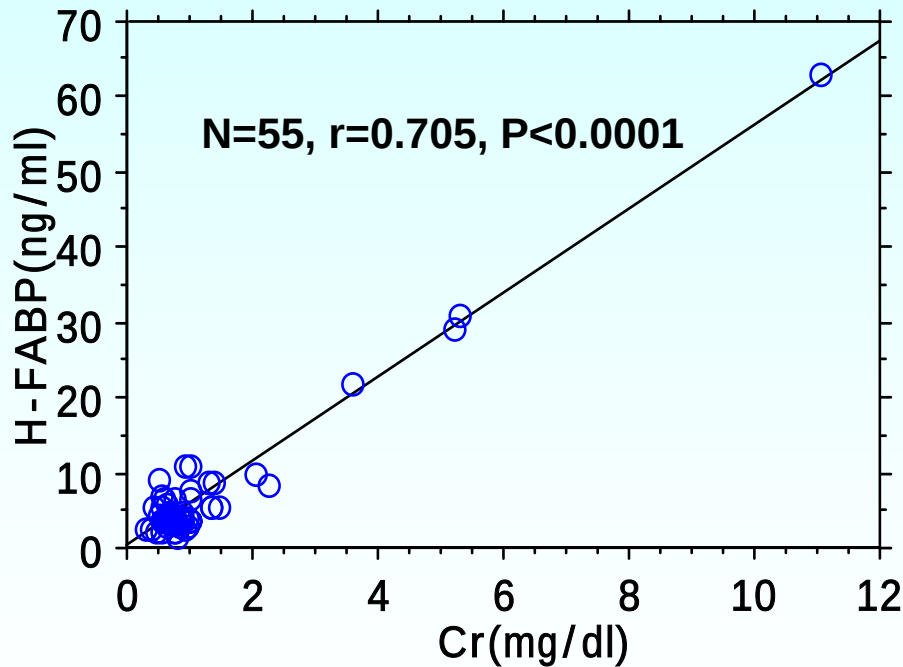


透析前後の変動

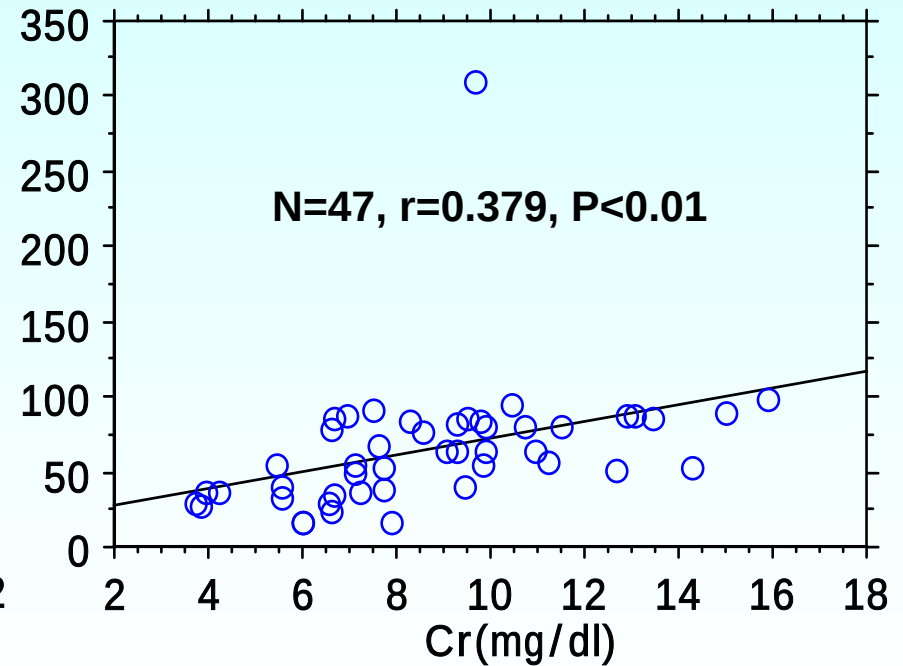


H-FABPと血清クレアチニンとの相関

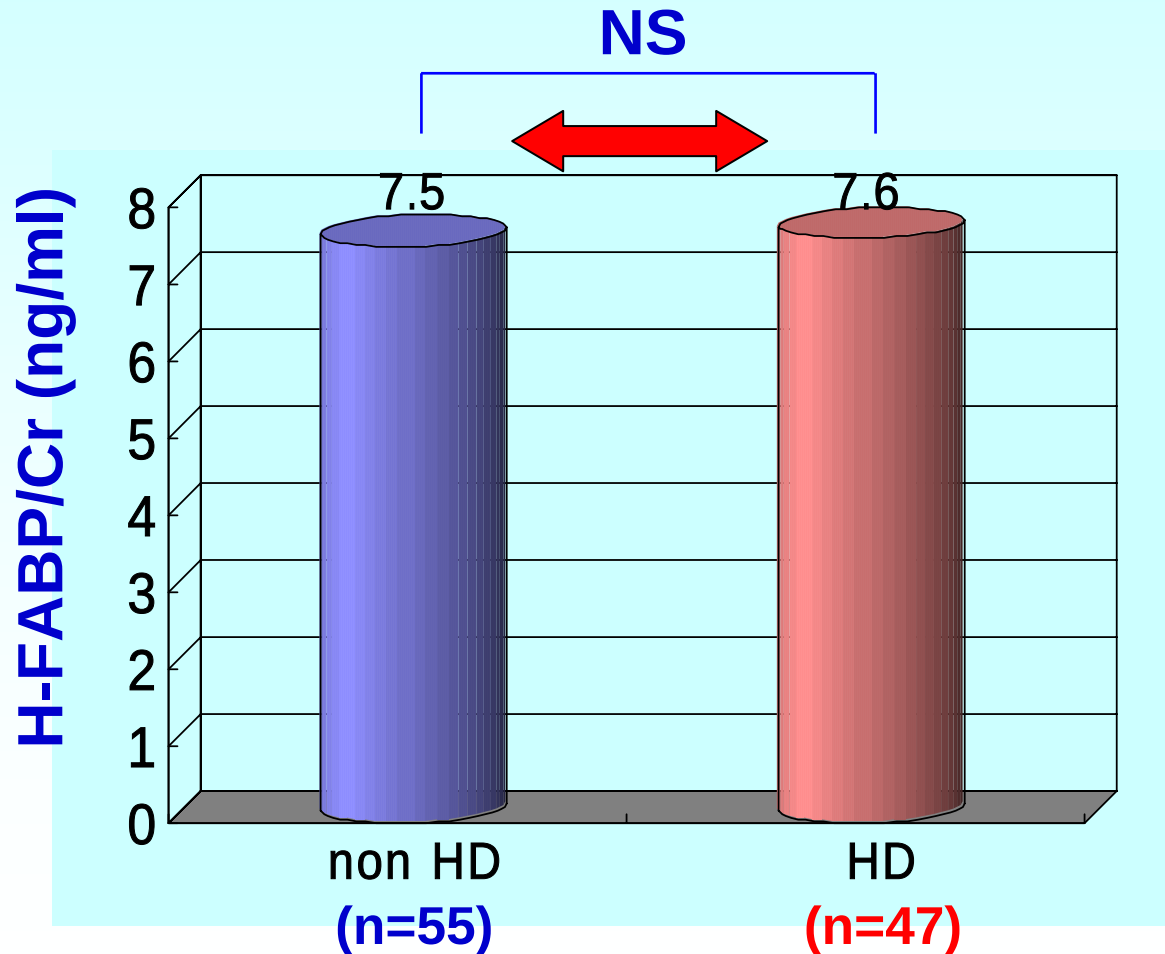
non HD



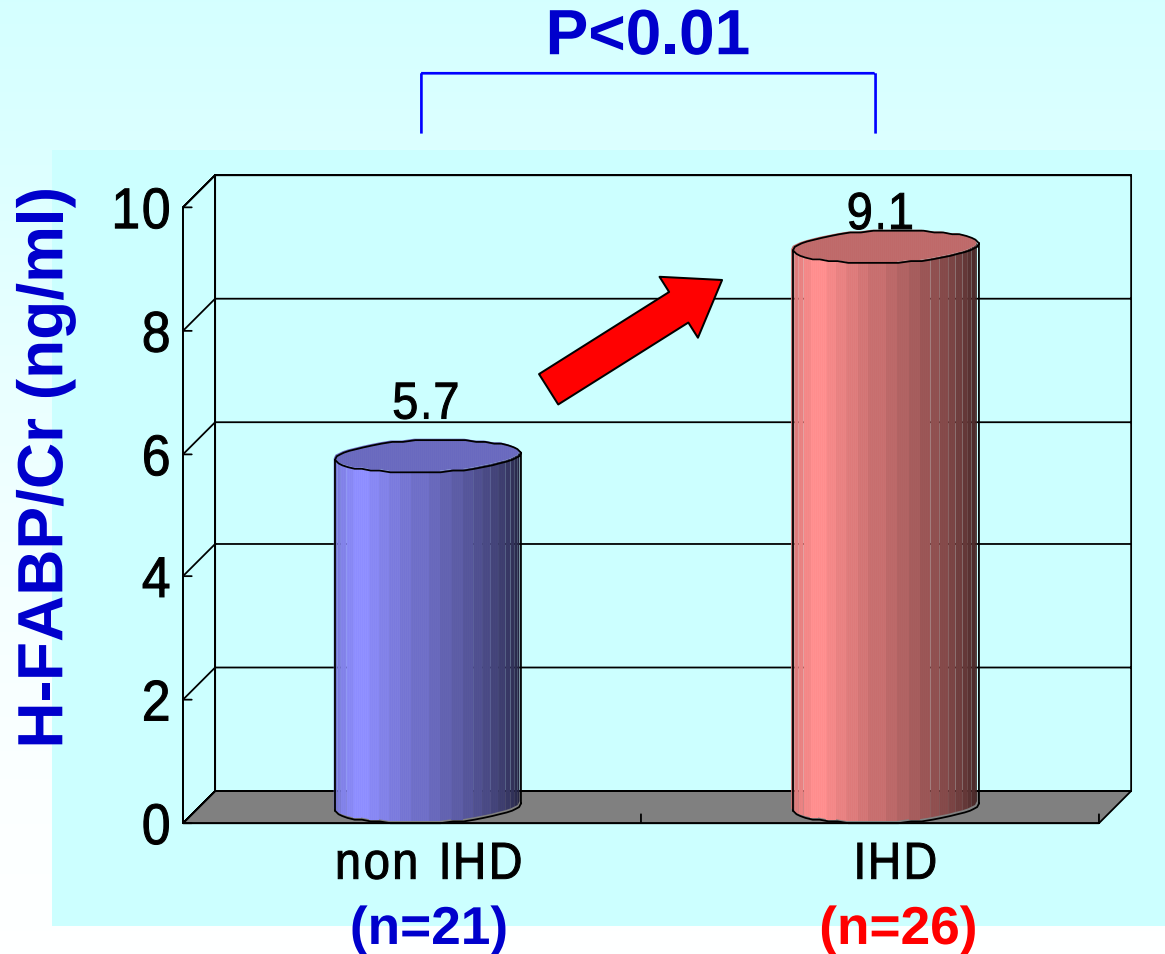
HD



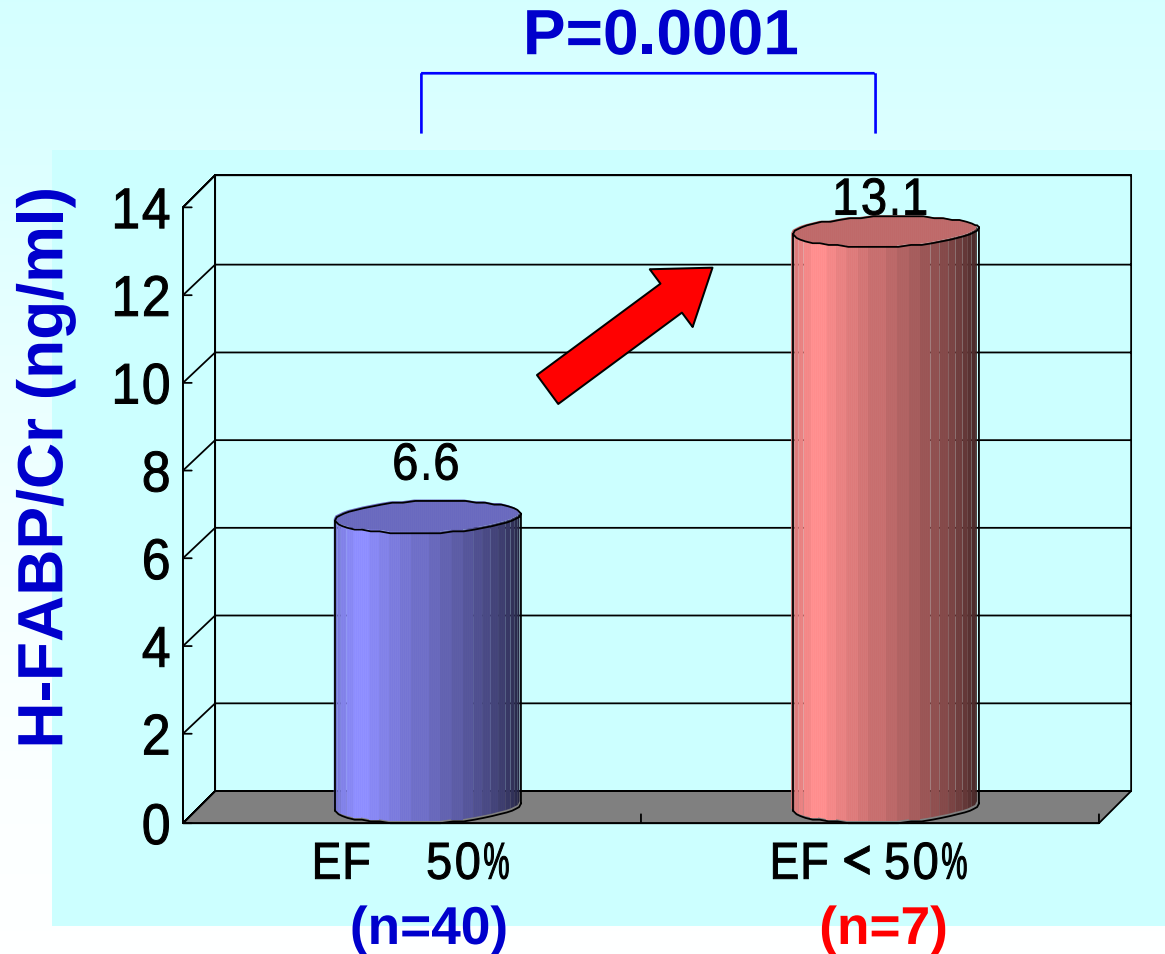
透析・非透析群別 H-FABP/Cr の値



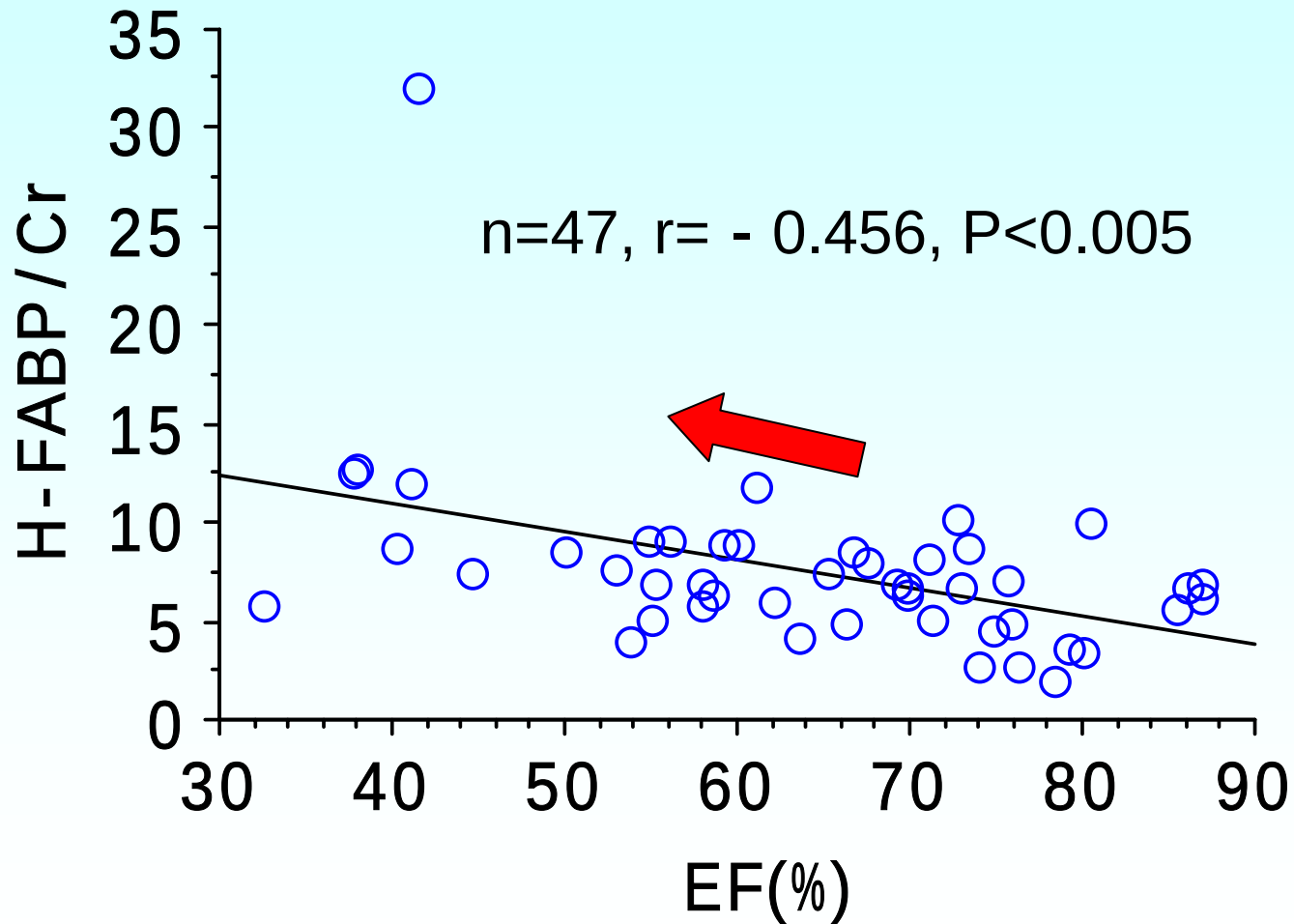
透析患者のみにおける虚血性心疾患群別 H-FABP/Crの値



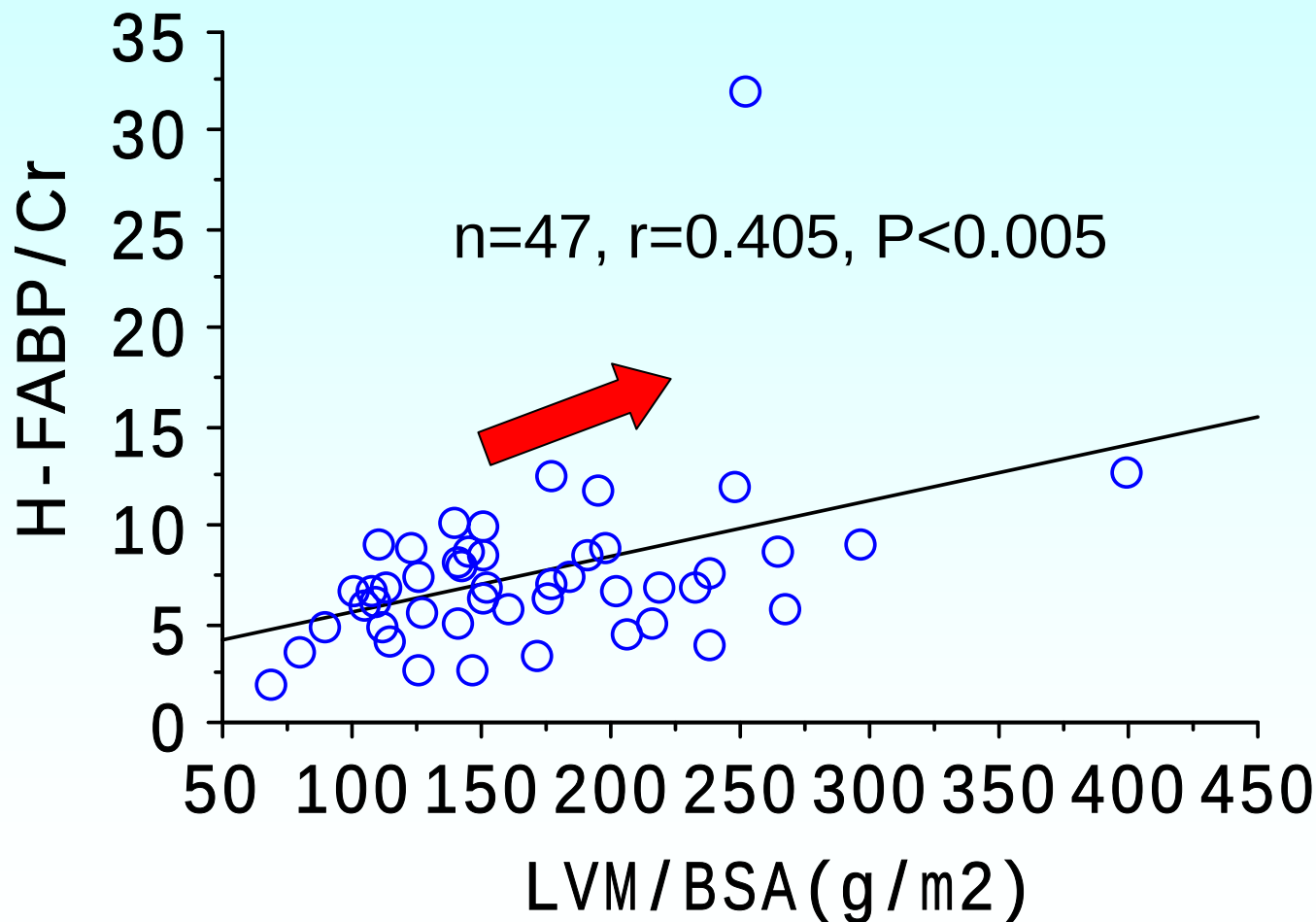
透析患者のみにおける心機能群別 H-FABP/Crの値



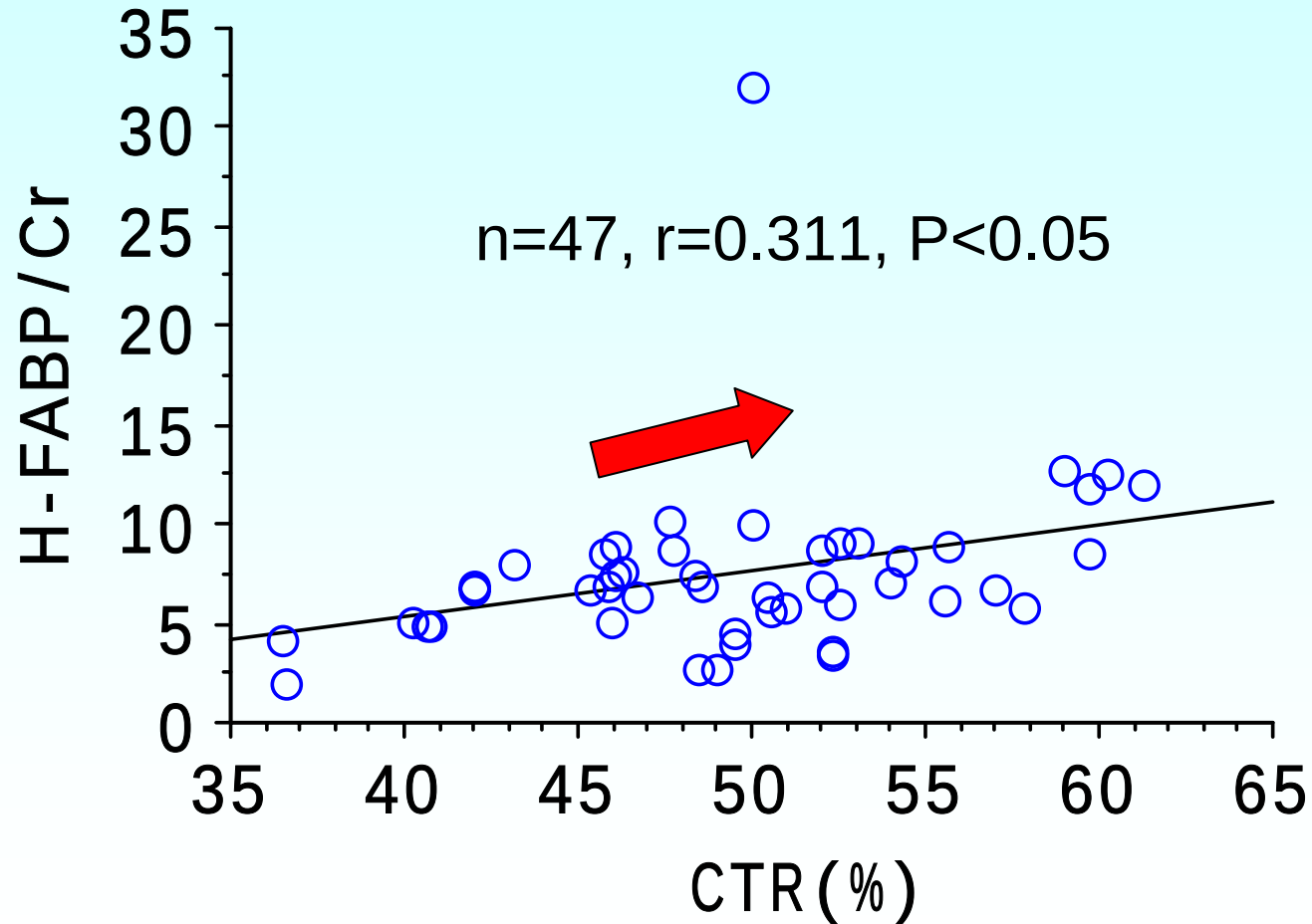
透析患者の心機能とH-FABP/Crとの相関



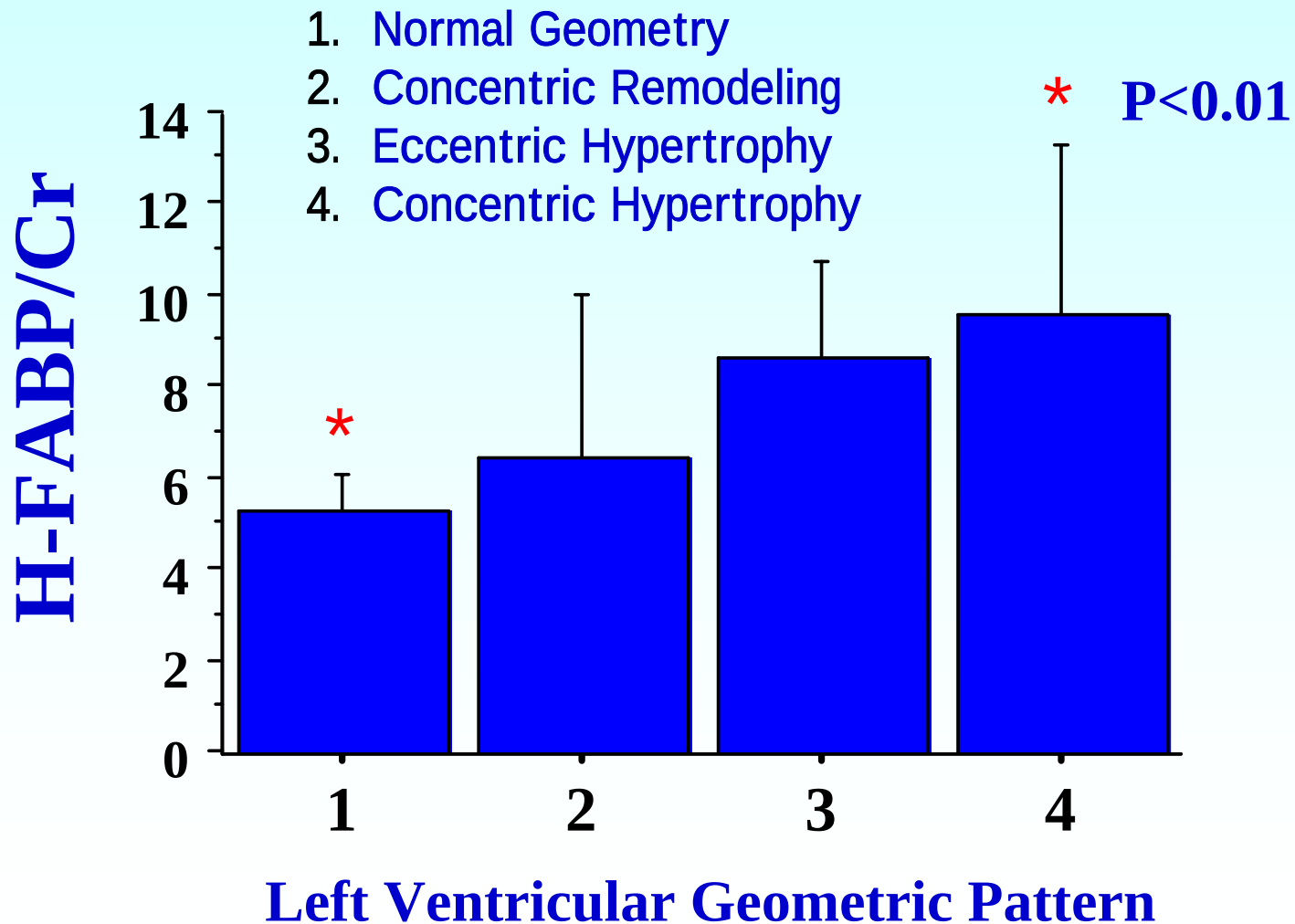
透析患者の心重量係数とH-FABP/Crとの相関



透析患者の心胸郭比とH-FABP/Crとの相関



LV geometry と H-FABP/Cr

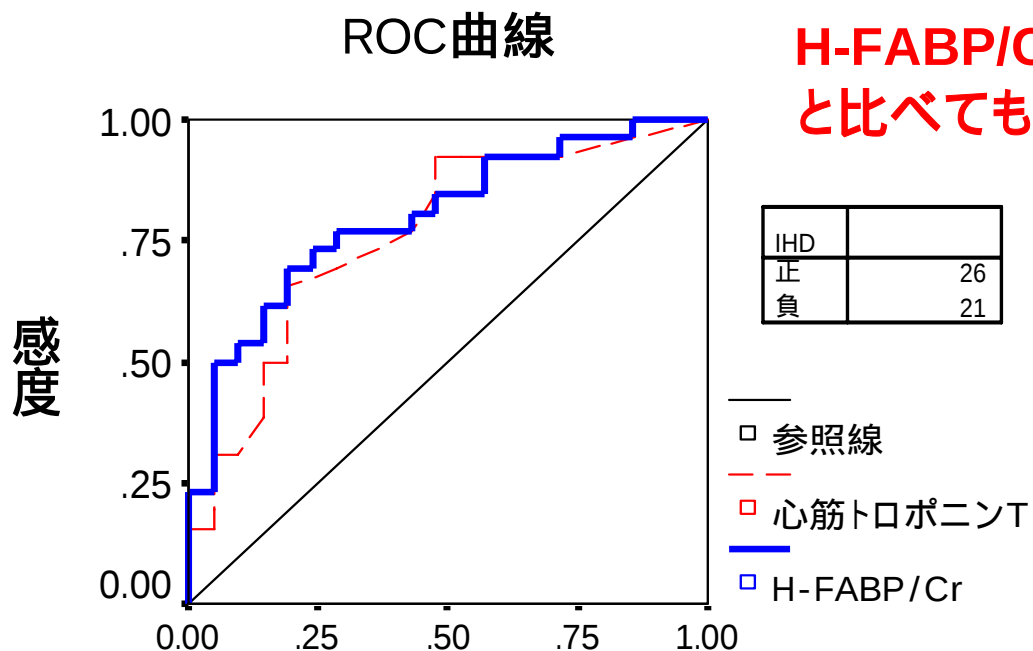


H-FABP/Crとの相関関係

	<i>r</i>	
	HD (n=47)	non HD (n=55)
Age (years)	0.095	0.137
duration of HD	0.104	-
BMI (kg/m ²)	0.104	-0.237
SBP (mmHg)	0.115	-0.120
DBP (mmHg)	0.171	-0.192
HR (beat/min)	0.381 **	0.180
CTR (%)	0.311 *	0.120
LVMI (g/m ²)	0.405 **	0.229
RWT	0.098	-0.042
IVST (mm)	0.195	0.129
PWT (mm)	0.311 *	- 0.068
LVDd (mm)	0.234	0.156
LVEDV (ml)	0.253	0.195
EF (%)	- 0.456 **	- 0.162
FS (%)	- 0.342 *	- 0.148
ba PWV (high) (cm/s)	0.342 *	0.002
ABI	- 0.007	-0.146
IMT (mm)	0.028	0.180
Cr (mg/dl)	- 0.081	- 0.058
cTnT (ng/ml)	0.844 ***	- 0.015

r : 標準回帰係数, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$

虚血性心疾患を検出する上での有用性



H-FABP/Crは心筋トロポニンT
と比べても遜色がない

Cut off point
0.06
6.7

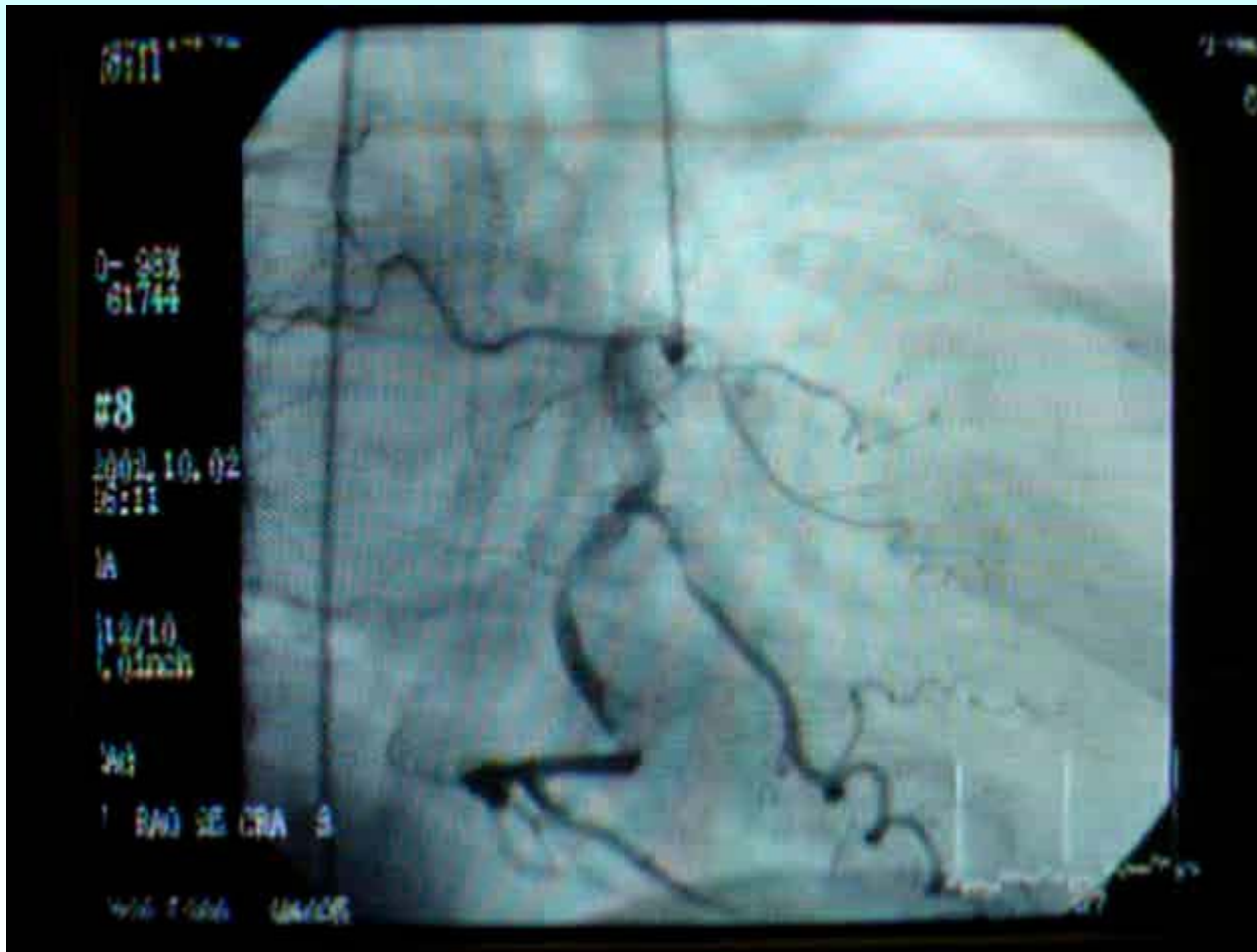
曲線の下面積

検定結果変数	面積	標準誤差 ^a	漸近有意確率 ^b	漸近 95% 信頼区間	
				下限	上限
H-FABP/Cr	.799	.064	.000	.672	.925
心筋トロポニンT(ng/ml)	.764	.071	.002	.625	.903

a. パラメトリックの仮定のもとで

b. 帰無仮説: 真の面積 = 0.5

H-FABP/Cr高値を示す症例



60歳男性
透析歴8.5年
2型DM

BP 151/98

ba PWV 2691(cm/s) ↑

LVMI 263.4(g/m²) ↑

RWT 0.32

Eccentric

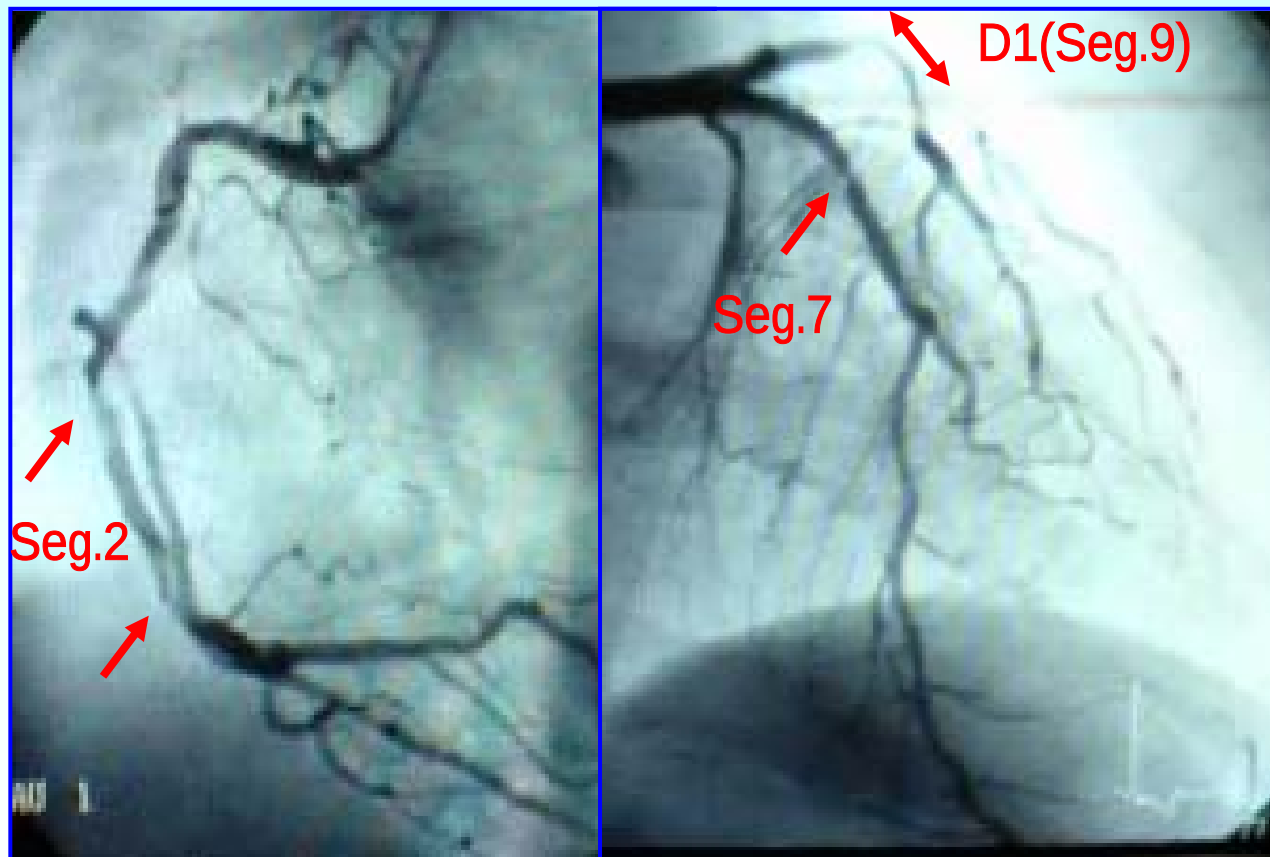
EF 40.2% ↓

BNP 2000(pg/ml) ↑

cTnT 0.39(ng/ml) ↑

H-FABP/Cr 32.1 ↑
(> 6.7)

H-FABP/Cr高値を示す症例



60歳男性
透析歴8.5年
2型DM

BP 151/98

ba PWV 2691(cm/s) ↑

LVMI 263.4(g/m²) ↑

RWT 0.32

Eccentric

EF 40.2% ↓

BNP 2000(pg/ml) ↑

cTnT 0.39(ng/ml) ↑

H-FABP/Cr 32.1 ↑
(> 6.7)

結論

今回,われわれの検討から,血液透析患者ではH-FABPはクレアチニンと正の相関を示し,腎機能障害の程度に影響を受けるため,今回われわれが開発した新たな指標“H-FABP/Cr”比をマーカーとして用いることによって,心筋虚血・心筋障害,心肥大,心機能障害を腎機能の影響なしに評価しうる可能性があることが示唆された。H-FABP/Cr比は虚血性心疾患合併例で高く,心重量係数・心胸郭比とは正の相関を示し,心機能EFとは負の相関が示された。また,ROC解析の結果,虚血性心疾患を検出する上で, H-FABP/Cr比は心筋トロポニンTと比べても有用であることが判明した。したがって, H-FABP/Cr比は血液透析患者を積極的に冠動脈造影・インターベンションにもっていく適応を決める上で有用な1つの指標になりうると思われた。