

好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL)

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

ど い けん と
土 井 研 人
Kent DOI

I. NGAL とは

好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(neutrophil gelatinase-associated lipocalin: NGAL)は、未分化腎臓の前駆細胞における分化誘導蛋白として同定された物質である。ヒト健常成人の腎生検所見では、遠位尿細管や集合管にわずかに陽性を示すのみであるが、急性腎障害(acute kidney injury; AKI)を発症した場合、近位尿細管を含む皮質の尿細管上皮細胞において発現が増加する。免疫組織化学染色のみならず、血中および尿中においてNGALの濃度上昇が確認されている¹⁾。

NGALの発現は、腎臓以外では好中球、肺、肝臓、脂肪組織といった臓器においても認められている。健常状態においては、腎臓以外の臓器由来のNGALが血液内に存在し、これらは腎臓において糸球体濾過後に近位尿細管で再吸収され、尿中ではほとんど認められない。しかし、AKI発症時には遠位尿細管上皮細胞や集合管細胞で発現し、血中および尿中の両方に放出される。さらには、循環血液中のNGAL

の近位尿細管における再吸収が低下することにより、尿中NAGL濃度が上昇する。すなわち、尿中にて測定されるNGALは、1)血液由来のものが近位尿細管で再吸収されなかった、2)遠位尿細管で発現が亢進した、という二つのメカニズムにより上昇しうる²⁾。腎臓以外のNGAL産生臓器としては、敗血症時には好中球が主体であると考えられている。尿路感染症においては、尿中NGALが著しい高値を示すが、腎臓に対する臓器障害が比較的軽度のことが多く注意が必要である³⁾。一方、IL-6ノックアウトマウスと肝臓特異的NGALノックアウトマウスを用いた基礎研究においては、少なくとも虚血性AKIにおけるNGAL産生は肝細胞が主体であり、IL-6に誘導されることが報告されている⁴⁾。

II. AKIにおけるNGALの変化

KDIGOガイドラインが提示した、国際的にコンセンサスの得られているAKI診断基準と重症度分類を表1に示す。血清クレアチニン濃度と尿量減少の二つの臨床指標によってAKIが診断され、そ

表1 AKI診断基準と重症度分類

定義	1. Δ sCre > 0.3 mg/dl (48h 以内)	
	2. sCreの基礎値から1.5倍上昇	
	3. 尿量 0.5 ml/kg/h 以下が6h以上持続	
	sCre	尿量
Stage1	Δ sCre > 0.3 mg/dl or sCre 1.5-1.9倍上昇	0.5 ml/kg/h 未満 6h以上
Stage2	sCre 2.0-2.9倍上昇	0.5 ml/kg/h 未満 12h以上
Stage3	sCre 3.0倍~上昇 or sCre > 4.0 mg/dl までの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 ml/kg/h 未満 24h以上 or 12h以上の無尿

定義1~3の一つを満たせばAKIと診断する。sCreと尿量による重症度分類では重症度の高いほうを採用する。

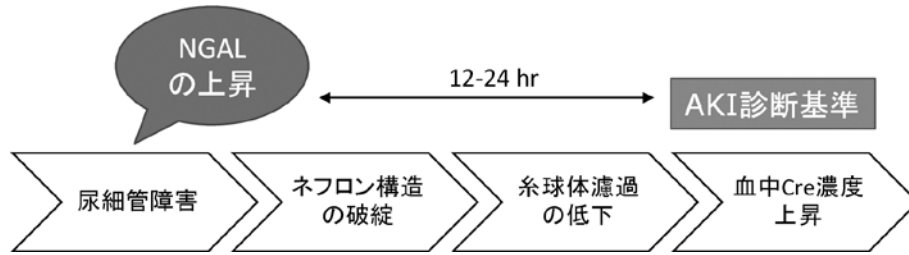


図1 AKI早期診断におけるNGAL

これらの程度により重症度が規定されている。血清クレアチニン濃度と尿量測定は臨床的に広く用いられているものの、以下の点においてAKIを高い感度と特異度で診断することに劣っていると考えられ、NGALなどの新たなバイオマーカーが開発された経緯がある。

1. AKI早期診断

血清クレアチニン濃度は、筋肉におけるクレアチンからクレアチニンへの非酵素的脱水と、腎臓における糸球体濾過から尿中への排泄によって規定される。このため、男性では女性と比較して血中濃度が高く、腎障害により糸球体濾過が減少すると血中濃度は上昇するが、筋肉からの産生と腎臓からの排泄のバランスがとれたところで、血中濃度は安定化する。AKIでは数時間から1日程度で腎障害が進行するが、老廃物であるクレアチニンの蓄積が血中濃度上昇として反映されるのに24-48時間を要することは古くから知られていた。血清クレアチニン濃度上昇よりも早期にAKIを診断するには、先行する腎組織の障害を検出できるマーカーが必要であり、その一つとしてNGALが同定された。特に集中治療室(intensive care unit; ICU)におけるAKIの主体は急性尿細管壊死(acute tubular necrosis; ATN)と呼ばれる尿細管上皮細胞障害であり、先に述べたようにNGALは尿細管障害により発現が亢進し、尿中排泄が増加する。この反応は血清クレアチニン濃度上昇よりも12-24時間先行することがいくつかの臨床研究によって確認されている⁵⁾(図1)。

AKIからの回復においても、NGALは血清クレアチニン濃度に先行して低下することも明らかとなった。心臓外科手術後の成人患者を対象とし、術後0、2、4、8、12、24、36、60時間後に血漿NGALと血清クレアチニンの測定を行い、軽症AKI(ステージ1)

について血漿NGALと血清クレアチニンのピークタイムを比較したところ、NGALがクレアチニンより早期にピークアウトする症例が有意に多かった(図2)⁶⁾。心臓外科手術後に、尿量はある程度あるものの血清クレアチニン濃度の上昇がありICUからの退室を迷う場合、血清クレアチニンより先行するNGAL値のピークアウトが回復の指標となる可能性がある。

2. 腎性AKIと腎前性AKIの鑑別

尿量減少はAKIにおいて高い頻度で観察される徴候であるが、補液や昇圧薬による血圧上昇にて速やかに尿量が回復し、血清クレアチニン濃度も翌日にはベースラインまで低下するAKI(腎前性AKI)と、補液に対する反応が乏しく、補液を持続した場合には肺水腫や浮腫の増悪を来すAKI(腎性AKI)が存在する。前者の腎前性AKIは脱水などに対する生体の代償反応であり、尿濃縮とNa再吸収の亢進が見られるが、速やかな回復が見られることから尿細管を含めた腎臓組織の構築は保たれていると考えられる。後者の腎性AKIは、血圧や脱水所見など

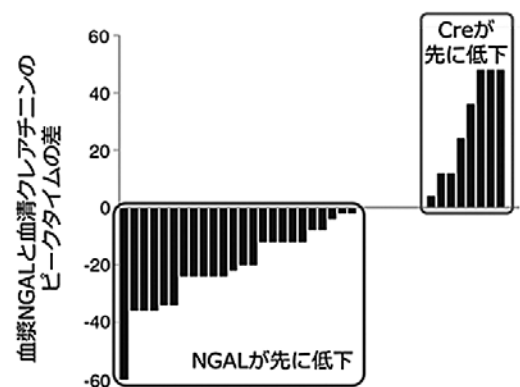


図2 心臓手術後AKIにおける血漿NGALと血清クレアチニンのピークタイミングの差
(文献6)より)

表2 腎前性AKIと腎性AKI

	腎前性	腎性
概念	腎灌流圧低下に対する生理的反応	尿細管上皮細胞の器質的障害
速やかな回復	あり	なし
尿細管におけるNa再吸収障害	なし	あり
尿浸透圧	> 500 mOsm/kg · H ₂ O	< 350 mOsm/kg · H ₂ O
尿中Na濃度	< 20 mEq/l	> 40 mEq/l
FENa	< 1%	> 1%
FEUN	< 35%	> 35%
尿沈渣	異常なし	円柱、白血球

の改善が得られても、尿量の回復や血清クレアチン濃度の低下がみられず、数日から数週間にわたり腎障害が遷延する。腎性AKIにおいては尿細管を中心として組織の障害が進展していると推測される。

さまざまな指標が腎前性と腎性の鑑別に用いられてきた(表2)。尿浸透圧や、尿中Na濃度、FENa(Na分画排泄率)、FEUN(尿素窒素分画排泄率)は、尿細管上皮細胞が正常な機能を有しているか否かを判断する指標であり、尿沈渣は組織学的な障害を示しうるものであり、腎性AKIのATNにおいては、muddy brown castと呼ばれる壊死・脱落して尿中に円柱を形成した尿細管上皮細胞が認められる。尿中NGALは尿沈渣とともに、腎臓組織のダメージを反映する。尿沈渣と比較すると濃度上昇といった客観的な測定が可能であること、自動化測定装置による測定が可能であることが利点である。米国コロンビア大学の救急外来に受診した成人男性635例を対象にした検討によると、輸液や治療に反応して血清クレアチニン値が速やかに低下した、腎前性AKI患者では尿中NGALは低値を示すのに対し、腎性AKI患者では有意に高値を示したことが報告されている⁷⁾。救急外来での初回の血清クレアチニン濃度測定では腎前性と腎性の区別がつかず、翌日まで補液をすることで反応を見ることが通常の診療であるが、尿NGALを測定することでこのような経過観察が不要となる可能性がある。

おわりに

尿中NGALが保険診療において測定可能となったが、いまだ広くルーチンで測定されているとはい

ない状況である。コストや検査機器の問題もあるが、腎性AKIと診断できた場合の治療薬、すなわち尿細管上皮細胞障害の進展予防、障害からの回復を促進するような薬剤が存在しないことも大きな理由である。一方、AKIに対する新規治療薬開発を目的とした臨床試験においては、尿中NGALのような尿細管障害を担保するような検査指標をエントリー基準に用いることで、輸液のみで回復が得られる腎前性AKI症例を除外することが出来よう。このように診断と治療が両輪となって発展することが、AKI診療の進歩につながると考える。

文 献

- 1) 尿中NGALの由来,有用性,生物学的作用
石井輝, 森慶太, 柳田素子, 森 潔
生体の科学 67巻5号. 404-405.
- 2) Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014; **37**(4): 304-310. doi:10.1159/000364937
- 3) Decavele AS, Dhondt L, De Buyzere ML, Delanghe JR. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in urinary tract infections and leukocyturia. *Clin Chem Lab Med.* 2011; **49**(6): 999-1003. doi:10.1515/CCLM.2011.156
- 4) Skrypnik NI, Gist KM, Okamura K, et al. IL-6-mediated hepatocyte production is the primary source of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin during acute kidney injury. *Kidney Int.* 2020; **97**(5): 966-979. doi:10.1016/j.kint.2019.11.013
- 5) Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med.* 2012; **50**(9): 1505-1517. Published 2012 Feb 15. doi:10.1515/cclm-2011-0814

- 6) Doi K, Urata M, Katagiri D, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury superimposed on chronic kidney disease after cardiac surgery: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013; **17**(6): R270. Published 2013 Nov 12. doi:10.1186/cc13104 (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>)
- 7) Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med*. 2008; **148**(11): 810-819. doi:10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00003