



Effects of AST-120 on Left Ventricular Mass in Predialysis Patients

中井, 健太郎

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2013-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5893

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005893>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Effects of AST-120 on Left Ventricular Mass in Predialysis Patients

保存期慢性腎臓病症例における AST-120 の心肥大抑制効果の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

腎臓内科学

(指導教員：西 慎一 特命教授)

中井 健太郎

背景

心血管疾患は、慢性腎臓病において予後を規定する重要な因子である。腎機能の低下に伴い心肥大の頻度が増加し進展することが知られているが、心肥大は慢性腎臓病の生命予後に関連する危険因子の一つでもある。慢性腎臓病と心血管疾患には、貧血、高血圧、糖尿病、喫煙、脂質代謝異常といった共通の増悪因子が存在するが、腎機能低下に伴って蓄積する尿毒症物質も心血管疾患と関連している。インドキシル硫酸は、尿毒症物質の一つであり、腎機能低下の進展のみならず動脈硬化や血管石灰化、心血管死と関連することが報告されている。

AST-120 は、尿毒症症状を改善し、慢性腎臓病の進展を抑制することを目的に用いられている経口吸着炭であり、インドキシル硫酸を含む尿毒症物質の血中濃度を低下させるが、最近の研究では、酸化ストレスを抑制し、脂質代謝異常を改善、糖化最終産物を減少させることも示されている。

我々はこれまでに、腎不全モデルラットにおいて、AST-120 が酸化ストレスを抑制し、心肥大および心筋線維化を抑制することを報告しているが、臨床研究において AST-120 が心疾患の発症進展に及ぼす影響を報告したものはない。そこで我々は、保存期慢性腎臓病症例における AST-120 の心肥大抑制効果について検討を行った。

方法

対象

当科に 2008 年から 2009 年に入院した症例のうち、慢性腎臓病ステージ 4 および 5 の非透析症例を対象とした。検査データが不十分な症例、心筋症や心不全を指摘されているものは除外した。基準を満たした 107 例を対象とし、AST-120 を 6 か月以上内服していた AST-120 群 (43 例) と、AST-120 を内服していなかった対照群 (64 例) を比較検討した。なお、本研究は当院の倫理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に従って実施した。

データ収集

カルテに記載された記録から、性、年齢、身長、体重、血圧、合併症 (糖尿病、冠動脈疾患)、喫煙について調査し、薬物治療は 6 か月以上継続していたものを記録した。血液および尿検査については、血清クレアチニン、尿素窒素、ヘモグロビン、アルブミン、カルシウム、リン、副甲状腺ホルモン (PTH)、脳性ナトリウム利尿ポリペプチド (BNP)、C 反応性蛋白、尿

蛋白・クレアチニン比を収集した。

心臓超音波検査

左室後壁厚(posterior wall thickness: PWT)、心室中隔壁厚(interventricular septum thickness: IVST)、左室拡張期末期径(left ventricular end-diastolic dimension: LVDd)、左室収縮期末期径(left ventricular end-systolic dimension: LVDs)の測定値から、左室心筋重量(Left ventricular mass: LVM)および体表面積で補正した左室心筋重量係数(LVM index: LVMI)を算出した。男性は $LVMI > 134 \text{g/m}^2$ 、女性は $LVMI > 110 \text{g/m}^2$ を、それぞれ左室肥大と定義した。相対的左室肥厚(Relative wall thickness: RWT)は、 $2 \times (PWT/LVDd)$ から算出し、 $RWT > 0.45$ を求心性変化と定義した。

解析方法

連続変数は、平均±標準偏差で示し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。左室肥大および求心性変化に寄与する因子について、多変量解析を行った。すべての解析には、JMP version 8.0 (SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA)を用いた。

結果

患者背景

対象症例は、男性 67 例、女性 40 例で、平均年齢は 65 ± 14 歳であった。AST-120 群と対照群で、性、年齢、Body mass index、収縮期血圧、脈圧、冠動脈疾患の既往、喫煙に有意な差を認めなかった。糖尿病は対照群で有意に多いという結果であったが、推算糸球体濾過量は有意でないものの AST-120 群で低い傾向にあった(9.2 ± 5.7 vs $11.5 \pm 7.8 \text{ml/min/1.73m}^2$)。尿蛋白・クレアチニン比は AST-120 群で有意に低値であった。

LVMI の値から 79 例(74%)が左室肥大の基準を満たし、RWT の値から 79 例(74%)が求心性変化の基準を満たした。両者を満たす求心性肥大は 64 例(60%)で、いずれも正常であったのは 13 例(12%)であった。

AST-120 群と対照群の比較において、左室肥大に有意な差はなく(AST-120 群 72%, 対照群 79%)、LVM と LVMI についても同様であった。一方、PWT および RWT は AST-120 群で有意に低値であり、求心性変化は、AST-120 群で有意に少なかった(AST-120 群 62%, 対照群 81%)。

左室の形態学的変化とその他の臨床的な変数との関連

左室肥大は、単回帰の解析において、推算糸球体濾過量、補正カルシウム値と有意な負の相関を認めた。一方、求心性変化は、男性で有意に多く、収縮期血圧、脈圧と有意な正の相関を認め、AST-120 投与で有意に少なく、補正カルシウム値と有意な負の相関を認めた。

単変量の解析において求心性変化と有意な相関を示す因子に加え、一般的に心肥大に関連することが知られている年齢、糖尿病、尿蛋白・クレアチニン比を含めて多変量解析を行ったが、AST-120 投与は求心性変化を低下させる有意な因子であった。

考察

本研究において、慢性腎臓病症例における AST-120 投与は、RWT 低値と有意な相関を認め、AST-120 投与例で左室の求心性変化が有意に少ないという結果を得た。求心性変化には、性、収縮期血圧、脈圧、補正カルシウム値が有意な相関を認めたが、これらの因子で補正しても、AST-120 投与は有意な相関因子であった。

左室の形態学的変化は、慢性腎臓病症例において高頻度にみられ、本研究においては LVMI、RWT ともに高値を示す求心性肥大は 60%に認め、両者が正常であったのは 12%に過ぎなかった。LVMI の増加をきたす遠心性変化は主に前負荷の増大が関与し、RWT の増加をきたす求心性変化は主に後負荷の増大が関与していると考えられるが、慢性腎臓病においては、高血圧を多く合併し、貧血や腎臓からの塩分排泄低下に伴って体液量が過剰となり結果として前負荷が増大するとともに、血管石灰化や動脈硬化、血管抵抗の増大によって後負荷も増大する。本研究においても、LVMI は収縮期血圧や BNP と有意な相関を認め、求心性変化は脈圧と有意な相関を認めた。AST-120 投与は、多変量解析においても求心性変化の有意な相関因子であったが、遠心性変化には相関を認めなかった。遠心性変化には、高血圧や体液過剰といった因子の存在が強く影響していることが推測される。

慢性腎臓病症例に合併する心疾患には、尿毒症性心筋症と呼ばれるように、インドキシル硫酸を含む尿毒症物質の関与が示唆されている。我々は、腎不全ラットにおいて、AST-120 投与がインドキシル硫酸を低下させ、酸化ストレスを抑制することで、心筋線維化や心肥大を抑制することを報告している。今回の研究では、インドキシル硫酸や酸化ストレスの評価ができていないが、AST-120 投与によってインドキシル硫酸および酸化ストレスを軽減し、求心性変化を抑制することにつながったと推測される。

糖尿病は、LVMI や RWT 高値と関連することが報告されている。本研究において、AST-120 群は対照群と比較して糖尿病症例が少なかったが、糖尿病を含む多変量の解析においても AST-120 投与は RWT 低値と有意な相関であり、また、非糖尿病症例のみの検討においても AST-120 投与は RWT 低値と強い相関を認めた。

我々は、副甲状腺機能亢進症が、透析症例において LVMI の増大と関連することを報告しているが、今回の研究でも PTH は LVMI と有意な正の相関を認めた。一方で、補正カルシウム濃度は、左室肥大や求心性変化と負の相関を認めた。これまでに、ビタミン D 欠乏がレニン・アンギオテンシン系を亢進させ、左室肥大や心筋線維化と関連することが報告されており、PTH 高値や補正カルシウム低値と心肥大との関連は、ビタミン D 欠乏を反映していることが推測される。

尿蛋白は一般に心肥大の危険因子とされるが、本研究においては有意な相関を認めなかった。既知の危険因子として、尿蛋白・クレアチニン比を多変量解析に組み入れたが、AST-120 投与は尿蛋白に独立して、求心性変化を有意に抑制することが示唆された。

本研究は、横断研究であり左室の形態学的変化を経時的に評価していないため、因果関係を示すことができない点に限界がある。また、その機序についても十分に示すことができていないが、これまで、慢性腎臓病症例において AST-120 投与が心肥大に及ぼす影響について検討を行った臨床研究は存在しない。さらに、慢性腎臓病症例において、心肥大のような心疾患の合併は生命予後に関連する重要な因子であり、本研究は慢性腎臓病における心血管疾患の診療に関して有用な結果を示すことができたと考えている。

結論

我々は、AST-120 投与が、保存期慢性腎臓病症例における左室の求心性変化を抑制する可能性を示した。今後、前向き介入試験において、AST-120 が慢性腎臓病における心血管疾患を減らすことができるのかさらなる検討が必要である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2340 号	氏 名	中井 健太郎
論文題目 Title of Dissertation	Effects of AST-120 on Left Ventricular Mass in Predialysis Patients 保存期慢性腎臓病症例における AST-120 の心肥大抑制効果の検討		
審査委員 Examiner	主 査 平田 健一 Chief Examiner 副 査 飯島 一誠 Vice-examiner 副 査 中井みどり Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

心血管疾患は、慢性腎臓病において予後を規定する重要な因子である。腎機能の低下に伴い心肥大の頻度が増加し進展することが知られているが、心肥大は慢性腎臓病の生命予後に関連する危険因子の一つでもある。腎機能低下に伴って蓄積する尿毒症物質の一つであるインドキシル硫酸は、腎機能低下の進展のみならず動脈硬化や血管石灰化、心血管死と関連することが報告されている。AST-120 は、尿毒症症状を改善し、慢性腎臓病の進展を抑制することを目的に用いられている経口吸着炭であり、インドキシル硫酸を含む尿毒症物質の血中濃度を低下させるが、最近の研究では、酸化ストレスを抑制し、脂質代謝異常を改善、糖化最終産物を減少させることも示されている。申請者らは、保存期慢性腎臓病症例における AST-120 の心肥大抑制効果について検討を行った。

方法

当科に 2008 年から 2009 年に入院した症例のうち、慢性腎臓病ステージ 4 および 5 の非透析症例を対象とした。検査データが不十分な症例、心筋症や心不全を指摘されているものは除外した。基準を満たした 107 例を対象とし、AST-120 を 6 か月以上内服していた AST-120 群 (43 例) と、AST-120 を内服していなかった対照群 (64 例) を比較検討した。心エコー図検査による、左室後壁厚 (posterior wall thickness: PWT)、心室中隔壁厚 (interventricular septum thickness: IVST)、左室拡張期末期径 (left ventricular end-diastolic dimension: LVDd)、左室収縮期末期径 (left ventricular end-systolic dimension: LVDs) の測定値から、左室心筋重量 (Left ventricular mass: LVM) および体表面積で補正した左室心筋重量係数 (LVM index: LVMI) を算出した。男性は $LVMI > 134 \text{ g/m}^2$ 、女性は $LVMI > 110 \text{ g/m}^2$ を、それぞれ左室肥大と定義した。相対的左室肥厚 (Relative wall thickness: RWT) は、 $2 \times (PWT/LVDd)$ から算出し、 $RWT > 0.45$ を求心性変化と定義した。

結果

対象症例は、男性 67 例、女性 40 例で、平均年齢は 65 ± 14 歳であった。AST-120 群と対照群で、推算糸球体濾過量は有意でないものの AST-120 群で低い傾向にあった。尿蛋白・クレアチニン比は AST-120 群で有意に低値であった。LVMI の値から 79 例 (74%) が左室肥大の基準を満たし、RWT の値から 79 例 (74%) が求心性変化の基準を満たした。両者を満たす求心性肥大は 64 例 (60%) で、いずれも正常であったのは 13 例 (12%) であった。AST-120 群と対照群の比較において、左室肥大に有意な差はなく (AST-120 群 72%, 対照群 79%), LVM と LVMI についても同様であった。一方、PWT および RWT は AST-120 群で有意に低値であり、求心性変化は、AST-120 群で有意に少なかった (AST-120 群 62%, 対照群 81%)。左室肥大は、単回帰の解析において、推算糸球体濾過量、補正カルシウム値と有意な負の相関を認めた。一方、求心性変化は、男性で有意に多く、収縮期血圧、脈圧と有意な正の相関を認め、AST-120 投与で有意に少なく、補正カルシウム値と有意な負の相関を認めた。

単変量の解析において求心性変化と有意な相関を示す因子に加え、一般的に心肥大に関連することが知られている年齢、糖尿病、尿蛋白・クレアチニン比を含めて多変量解析を行ったが、AST-120 投与は求心性変化を低下させる有意な因子であった。

考察

慢性腎臓病症例に合併する心疾患には、尿毒症性心筋症と呼ばれるように、インドキシル硫酸を含む尿毒症物質の関与が示唆されている。我々は、腎不全ラットにおいて、AST-120 投与がインドキシル硫酸を低下させ、酸化ストレスを抑制することで、心筋線維化や心肥大を抑制することを報告している。今回の研究では、AST-120 投与によってインドキシル硫酸および酸化ストレスを軽減し、求心性変化を抑制することにつながったと推測される。尿蛋白は一般に心肥大の危険因子とされるが、本研究においては有意な相関を認めなかった。既知の危険因子として、尿蛋白・クレアチニン比を多変量解析に組み入れたが、AST-120 投与は尿蛋白に独立して、求心性変化を有意に抑制することが示唆された。

本研究は AST-120 投与が、保存期慢性腎臓病症例における左室の求心性変化を抑制する可能性を示したものであり、慢性腎臓病における心血管疾患の診療に関して重要な知見を得たものとして価値ある研究であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。