

【背景】

慢性腎臓病は心血管疾患のリスクとして注目されている。尿毒素の一つであるインドキシル硫酸は血管内皮障害を引き起こすとともに心血管イベントの予測因子として知られている。そのため慢性腎臓病を有する心血管疾患において、インドキシル硫酸の減少およびその酵素活性の低下が新しい治療に繋がる可能性が示唆されている。AST-120 はインドキシル硫酸などの尿毒素を吸着し、慢性腎臓病の進行を抑制して人工透析導入の時期を延長すると報告されている。

【目的】

本研究では AST-120 のインドキシル硫酸吸着効果に加えて酸化ストレスへの影響を検討した。

【対象と方法】

慢性腎臓病ステージ III かつ動脈硬化性疾患または糖尿病を有するハイリスク患者 80 例(72±9 歳、男性 74%)を AST-120 投与群(6 g/day) (n=40) とコントロール群 (n=40)に無作為に振り分け、AST-120 投与前および投与後 12 週で、血圧、脂質パラメーター、NT-proBNP、炎症マーカー、腎機能、インドキシル硫酸、および酸化ストレスマーカーとしての derivative reactive oxygen metabolites (dROMs)値を測定した。

【結果】

治療開始前の患者背景および各パラメーターは両群間で差を認めなかった。血圧、脂質パラメーター、高感度 CRP 値 (hsCRP)、推算糸球体濾過率 (eGFR)、尿タンパク、NT-proBNP は両群ともに有意な変化を認めなかった。一方、dROMs およびインドキシル硫酸は AST-120 投与群で有意に減少したが(322±51 to 309±47 U.CARR; $p<0.05$, 2.2±1.3 to 1.5±1.0 μ g/ml; $p<0.05$)、コントロール群では変化を認めなかった (301±62 to 309±68 U.CARR; n.s., 2.5±1.4 to 2.3±1.2 μ g/ml; n.s.)。

【考察】

本研究では、AST-120 投与群においてインドキシル硫酸と dROMs の有意な減少を認めしたが、脂質パラメーター、hsCRP、eGFR、尿タンパクおよび NT-proBNP は観察期間内において有意な変化を認めなかった。

AST-120 は消化管で、おもな尿毒素のひとつであるインドキシル硫酸の前駆物質インドールを吸着するため、毒素は体内へ吸収されることなく糞便中に排泄される。その結果、血中インドキシル硫酸濃度は減少し、腎への毒性を抑制する。

インドキシル硫酸は血管内皮障害を惹起し、血管平滑筋細胞増殖を促進することにより動脈硬化を進展させる。また、傷害血管を用いた基礎研究においても、インドキシル硫酸は酸化ストレスを亢進させ内皮細胞増殖を抑制し、その修復機転を障害することが示されている。さらに、インドキシル硫酸は心筋および腎組織の線維化をもたらす慢性腎不全と心不全を進行させる。インドキシル硫酸による心筋線維化や腎線維化のメカニズムは、reactive oxygen specimen(ROS)/nuclear factor(NF)- κ B/transforming growth factor(TGF)- β 1 axis の活性化によると考えられている。炎症と酸化ストレスは、腎臓と心臓の線維化に極めて重要な因子であると推測される。したがって、インドキシル硫酸の低減は心血管疾患進行の予防に重要であると思われる。実際、AST-120 投与が、酸化ストレスを減少させることにより、腎臓と心臓の線維化を改善させること、左室肥大を抑制することなどが報告されている。さらに、中等度慢性腎臓病合併の心不全患者では、心不全症状が AST-120 投与により改善し、心房性ナトリウム利尿ペプチドは AST-120 投与後 1 か月で減少したとの報告もある。

我々の結果では、NT-proBNP、hsCRP は AST-120 投与後に変化を認めなかった。その理由として、観察期間が短かったこと、症例数が少なかったこと、および重症心不全症例が含まれていなかったことなどが可能性として考えられた。AST-120 投与は白血球表面の接着分子 Mac-1(CD11b/CD18)を減少させ炎症を抑制するとの報告もあり、今後インドキシル硫酸低減に伴う抗酸化作用と抗炎症作用、およびその相互作用の機序の解明、さらには長期予後評価を含めた検討が必要と思われた。

【結 論】

AST-120 は慢性腎臓病早期のハイリスク症例において、インドキシル硫酸減少効果に加えて抗酸化作用も有することが示唆された。慢性腎臓病の早期における AST-120 投与は、心腎疾患の進展抑制のための治療法のひとつとなりうると思われる。