

# 【11】

氏 名	小 泉 諭 <small>こ いずみ さとし</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第628号
学位授与の日付	平成26年3月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管）)
学位論文題目	<b>Effects of the oral adsorbent AST-120, on oxidative stress and uremic toxins in high risk chronic kidney disease patients</b> <b>(ハイリスク慢性腎臓病患者における経口吸着剤 AST-120のインドキシル硫酸吸着効果および酸化ストレスへの影響)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 石 光 俊 彦 (副査) 教授 正 和 信 英 教授 高 柳 寛

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【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（6g/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diacron 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)、推算糸球体濾過量 (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 ( $322 \pm 51$  to  $309 \pm 47$  U.CARR ;  $p < 0.05$ ,  $2.2 \pm 1.3$  to  $1.5 \pm 1.0$   $\mu\text{g/ml}$  ;  $p < 0.05$ )、コントロール群では変化を認めなかった ( $301 \pm 62$  to  $309 \pm 68$  U.CARR ; n.s.,  $2.5 \pm 1.4$  to  $2.3 \pm 1.2$   $\mu\text{g/ml}$  ; 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し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 species (ROS) /nuclear factor (NF) - $\kappa$ B/transforming growth factor (TGF) - $\beta$ 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る。

#### 【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。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

尿毒素の一つであるインドキシル硫酸はNADPHオキシダーゼの活性化を介して酸化ストレスを増

大させる。その結果、動脈硬化促進、心不全増悪および腎臓病の進行促進をもたらすことが報告されている。申請論文では、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。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例をAST-120投与群（6g/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・炎症・酸化ストレスマーカー、腎機能、インドキシル硫酸およびNT-proBNPを測定し検討した。血圧、脂質パラメータ、高感度CRP、推算糸球体濾過量、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、酸化ストレスマーカーとしての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コントロール群では変化を認めなかった。以上の結果より、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し、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一つとなりうると結論づけている。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では、当施設での症例を用いて、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。酸化ストレスマーカーとしてdROMsを測定したが、dROMsの有用性に関しては多くの論文で報告されている。適切な統計解析も行っており、本研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

AST-120によるインドキシル硫酸の減少効果と酸化ストレスマーカーとしてのdROMsの減少効果との関連を示した点、および慢性腎臓病早期であるステージIIIaを多く含む対象において、AST-120の心血管疾患および腎臓病進展抑制の可能性を示した。よって本研究は新奇性を有し、独創的研究であると評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、多数の症例を適切な対象群の設定の下、的確な臨床的評価法と統計解析を用いAST-120によるインドキシル硫酸の減少効果と酸化ストレスマーカーとしてのdROMsの減少効果との関連を示した。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものでなく、また生化学、生理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、AST-120によるインドキシル硫酸の減少効果と酸化ストレスマーカーとしてのdROMsの減少との関連を明らかにしようと試み、その結果AST-120投与によりインドキシル硫酸およびdROMsの減少を認めた。これは、慢性腎臓病における心腎疾患の進展抑制に寄与する可能性があり、慢性腎臓病および心血管疾患への新たな治療の可能性も見出した大変意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、病態生理などの理論を学び実践したうえで作業仮説を立て実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し貴重な知見を得ている。その研究成果は日本臨床生理学会雑誌への掲載が承認され

ており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

**【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度は高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

日本臨床生理学会雑誌

43 : 159-166, 2013