

論 文 内 容 要 旨

題目 Impact of Indoxyl Sulfate, a Uremic Toxin, on Non-Culprit Coronary Plaque Composition Assessed on Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound

(後方散乱波解析血管内超音波法を用いて評価した非責任冠動脈プラーク組織性状への尿毒素であるインドキシル硫酸の影響)

著者 Hiromu Yamazaki, Koji Yamaguchi, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, Toshiyuki Niki, Yoshio Taketani, Atsunori Kitaoka, Kenya Kusunose, Takayuki Ise, Takeshi Tobiume, Shusuke Yagi, Takashi Iwase, Hirotsugu Yamada, Masataka Sata  
平成 27 年 08 月発行 Circulation Journal 第 79 号  
1773 ページから 1779 ページに発表済

内容要旨

【背景】尿毒症毒素は冠血管危険因子の重要な因子であることが報告されている。今回の研究の目的は静脈血清中の尿毒症毒素濃度と後方散乱波解析による血管内超音波法 (IB-IVUS) を用いて解析した冠動脈プラーク組織性状との関連性を評価することである。

【方法】研究対象はスタチンを少なくとも 6 カ月以上内服しており、安定狭心症に対して経皮的冠動脈形成術を施行する予定となった患者とし、経皮的冠動脈形成術直後に IB-IVUS を施行した。これまでに経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術を施行した患者や透析患者は除外した。

今回の研究では中等度狭窄を有する非責任病変を解析対象とし、インターベンションを施行した部位より 5mm 以上離れた部位を選択した。90 度以上の表在石灰化を有する症例や病変内に対象病変に側枝を有する症例は解析対象から除外した。0.5 mm 間隔で計 10 スライスを解析し (解析病変長: 5 mm) 積分することにより冠動脈プラークの体積の評価を行った。その後、プラーク体積や全体に対する脂質成分比率、線維成分比率等を解析した。

また尿毒症毒素としてはインドキシル硫酸、非対称性ジメチルアルギニン、パラクレゾールの血清濃度を測定したが、血液検体は経皮的冠動脈形成術時、ヘパリンや造影剤を投与する前に採取した。

【結果】102 症例が登録されたが、うち 37 症例が除外され、65 例で血管内超音波画像による解析を行った。解析の結果、解析不適であった 18 症例を除外し、

## 様式 (8)

最終的に 47 症例に関して検討した。

推定糸球体濾過率は血清インドキシル硫酸濃度と相関した ( $p=0.04$ ) が、非対称性ジメチルアルギニン、パラクレゾールとは相関しなかった。脂質成分比率は血清インドキシル硫酸濃度と正の相関を示した ( $p=0.04$ ) が、非対称性ジメチルアルギニン、パラクレゾールとは示さなかった。また線維成分比率も血清インドキシル硫酸濃度と負の相関を示した ( $p=0.03$ ) が、非対称性ジメチルアルギニン、パラクレゾールとは示さなかった。多変量解析では、各尿毒症毒素のうちインドキシル硫酸のみが他の冠動脈危険因子と独立して脂質成分比率 ( $p=0.04$ )、線維性成分比率 ( $p=0.04$ ) の予測因子になりうることが示された。

【結論】尿毒症毒素の中で血清インドキシル硫酸は IB-IVUS 解析での脂質成分に富む冠動脈プラークの同定、観察に有用なバイオマーカーとなる可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1267</b> 号	氏名	山崎 宙
審査委員	主査：北川哲也 副査：玉置俊晃 副査：赤池雅史		

題目 Impact of Indoxyl Sulfate, a Uremic Toxin, on Non-Culprit Coronary Plaque Composition Assessed on Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound

(後方散乱波解析血管内超音波法を用いて評価した非責任冠動脈プラーク組織性状への尿毒素であるインドキシル硫酸の影響)

著者 Hiromu Yamazaki, Koji Yamaguchi, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, Toshiyuki Niki, Yoshio Taketani, Atsunori Kitaoka, Kenya Kusunose, Takayuki Ise, Takeshi Tobiume, Shusuke Yagi, Takashi Iwase, Hirotsugu Yamada, Masataka Sata

平成27年8月発行 Circulation Journal 第79号 1773 ページから 1779 ページに掲載

(主任教授 佐田政隆)

要旨 慢性腎臓病は心血管疾患の危険因子であることが知られている。しかし、なぜ慢性腎臓病によって動脈硬化性疾患が増加するのか、その詳細な機序は明らかにされていない。

申請者らは、慢性腎臓病患者で血清濃度が上昇することが知られている尿毒素に注目して、冠動脈プラークの組織性状との関係を検討した。安定狭心症に対して経皮的冠動脈形成術を施行する患者を対象として、後方散乱波解析血管内超音波法 (integrated backscatter intravascular ultrasound, IB-IVUS) を用いて冠動脈プラークの組織性状を評価した。形成術施行部位より 5mm 以上離れており、中等度狭窄を有する非責任病変を解析対象とした。IB法を用いた血管内超音波画像を3次元再構成した後、冠動脈プ

ラーク全体に対する脂質成分、線維成分の割合を解析した。尿毒素としてはインドキシル硫酸、非対称性ジメチルアルギニン、パラクレゾールの血清濃度を測定した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) 推定糸球体濾過率は血清インドキシル硫酸濃度と相関したが、非対称性ジメチルアルギニン、パラクレゾールとは相関しなかった。
- 2) 脂質成分比率は血清インドキシル硫酸濃度と正の相関を示したが、非対称性ジメチルアルギニン、パラクレゾールとは有意な相関を示さなかった。また、線維成分比率は血清インドキシル硫酸濃度と負の相関を示したが、非対称性ジメチルアルギニン、パラクレゾールとは有意な相関は示さなかった。
- 3) 多変量解析では、尿毒素のうちインドキシル硫酸のみが他の冠動脈危険因子と独立して、脂質成分比率ならびに線維成分比率の予測因子になりうることが示された。

以上より、インドキシル硫酸は、脂質に富む不安定な冠動脈プラークの検出に有用なバイオマーカーとなる可能性が示された。本研究は、インドキシル硫酸が冠動脈プラークの不安定化に関与し、慢性腎臓病患者の心血管イベントを防ぐうえで有効な治療標的となる可能性を示唆しており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。