

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09072

研究課題名(和文) KATPチャンネル・オープナーNicorandilによる新規心腎連関抑制療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of novel cardiorenal linkage suppressive therapy by KATP channel opener Nicorandil

研究代表者

西垣 和彦(Nishigaki, kazuhiko)

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：60198447

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：造影剤腎症は、腎機能低下症例に対する経皮的冠動脈インターベンションなどでのヨード造影剤使用で予後を悪化させる。しかし、これまでCINの発生機序は不明で予防方法も周術期の経静脈的な過剰輸液のみ、有効な薬剤は見出せていない。NOドナーとK-ATPチャンネル・オープナーであるニコランジルにCIN予防効果があるか、PCI施行患者でシスタチンCが高値の患者に、生理食塩水を投与した生食群とそれにニコランジルを配合したニコランジル群の2群で前向きは無作為比較試験を行った。その結果、ニコランジルを経静脈的に持続投与することにより腎機能低下症例に対するPCIで惹起されるCINは強く抑制することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We conducted a prospective randomized trial to assess the protective effect of continuous intravenous infusion of nicorandil against contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with poor renal function. We randomly assigned patients who would subsequently undergo elective percutaneous coronary intervention (PCI) and who had a high serum cystatin C level to a saline group or a nicorandil group. The average percent increases in serum creatinine and cystatin C following PCI were significantly smaller in the nicorandil group than the saline group, and the average percent decline in the estimated glomerular filtration rate was smaller in the nicorandil group. Correspondingly, the incidence of CIN was dramatically lower in the nicorandil group than the saline group. Univariate regression analysis revealed nicorandil treatment to be the only significant predictor of CIN development. Nicorandil strongly prevents CIN in patients with poor renal function undergoing PCI.

研究分野：循環器内科学

キーワード：造影剤腎症 ニコランジル シスタチンC 経皮的冠動脈インターベンション

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢社会の到来とともに、慢性腎臓病 (CKD) が問題となっている。これは、軽度の蛋白尿や中等度の糸球体濾過量の減少が心血管系疾患 (CVD) の危険因子となることが明らかになったためである。これまで、心血管系疾患対策としてメタボリック症候群対策の重要性が叫ばれてきたが、糖尿病や高血圧などと同等もしくはそれ以上の強い心血管系疾患の危険因子である CKD 対策をすすめ、年々増加している慢性人工透析移行率を減少させることは極めて重要である。

CKD は、末期腎不全となって腎臓死するよりも、心血管系疾患で死亡する確率が高い (図 1)。一方、CVD では、腎機能が低下していることが報告されている (Anavekar NS et al. N Engl J Med 2004)。この CKD-CVD (心腎連関) は、相互の危険因子が共通していることから密接な関係であることが分かる。

一方、未だ CKD に対する効果的な腎保護作用を示す薬剤は報告されていない。本研究は、心血管イベント抑制効果が大規模試験で既に証明され、さらに基礎実験で我々が心筋虚血耐性を生じることを既に証明し得た KATP チャンネル・オープナーである Nicorandil を用いて、この CKD-CVD の心腎連関を併せて抑制することで予後の改善を得る全く新しい治療法を確立するものである。

2. 研究の目的

心血管イベント抑制効果が大規模試験で既に証明され、さらに基礎実験で我々が心筋虚血耐性を生じることを既に証明し得た KATP チャンネル・オープナーである Nicorandil を用いて、心腎連関を併せて抑制することで近年著しく増加傾向にある、冠動脈硬化症を併せ持つ慢性腎臓病患者に対する新しい治療法を確立する。

研究の学術的背景

本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ

現在、抗狭心症薬として硝酸薬・KATP チャンネル・オープナーである Nicorandil (図 3) は広く使用されており、虚血心筋保護作用による予後の改善が証明されている (Iona Study, Lancet 2004)。

一方、腎保護効果に関しては、これまでに透析患者を対象とした後ろ向き試験で心血管イベントを抑制したとの報告はあるが、直接腎保護作用を証明したものは無い。

応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯

我々はこれまで、Nicorandil に関して以下

のことを明らかにし、報告してきた。

1) ウサギの冠動脈 30 分閉塞 (虚血) 48 時間再灌流モデルにおいて、梗塞サイズはコントロール群 41% に対し Nicorandil 前投与群で 25% に縮小する (Ohno Y, Int J Cardiol)。

2) 経皮的冠動脈形成術を受けた患者で 3 分のバルーン拡張を行った際、Nicorandil 前投与にて有意に心電図変化が抑制される (Matsubara T, J Am Coll Cardiol)。

以上より、虚血心筋耐性、心保護作用のある Nicorandil は、同じく血管系臓器である腎臓に対しても、腎虚血耐性・腎保護作用があるのではないかという着想に至り、Nicorandil 持続点滴前投与による臨床研究を行なった。

3) 腎機能低下のある待機的 PCI 患者に対して、生理食塩水単独群とニコランジル群との無作為比較試験を施行した。その結果、造影剤使用 2 日後および 1 ヶ月後の血漿クレアチニンの上昇率は、Nicorandil 群で有意に低く、造影剤腎症の発症率も有意に抑制された (Nawa T, Nishigaki K, et al. Circulation : Cardiovasc Int)。

この研究は、米国心臓学会 (AHA) 2011 で最優秀ポスター賞受賞の栄誉に輝いた。

4) 日本白色家兎を用い、造影剤の静脈投与による CKD-CVD ウサギモデルを開発した。

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

これまでの学術的背景と我々のこれまでの知見から、本研究では、Nicorandil による腎虚血耐性・腎保護作用を明らかにすることで、実臨床における治療法を確立する

[1] 我々が開発した造影剤投与による CKD-CVD ウサギモデルを用いて、Nicorandil 投与により造影剤による腎機能障害の変化を、内分泌学的、病理組織学的に比較する。

[2] 腎機能が低下した冠動脈疾患患者に対する経皮的冠動脈形成術 (PCI) 施行において、Nicorandil による虚血耐性・腎保護作用が臨床的に有用であるのか、3000 人規模を対象とした大規模無作為比較試験を施行して、その効果を明らかにする。

当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

* 学術的な特色 :

抗狭心症薬である Nicorandil に新たに腎虚血耐性・腎保護作用を明らかにする点。

* 独創的な点 :

CKD に対する虚血耐性・腎保護作用を、これまで明らかにしてきた Nicorandil の虚血心筋耐性・心保護作用を応用し、CKD-CVD 連関を治療することで総合的に改善させる点。

* 予想される結果と意義 :

Nicorandil は、心血管系に対する虚血心筋

耐性、心保護作用だけでなく、腎虚血耐性・腎保護作用があることが明らかになり、世界で初めてCKD治療に応用できる。

*社会に与えるインパクト・貢献が期待できる点：

わが国は高齢化社会に突入し、CKDとCVDとの合併患者が増加しており、慢性維持透析など医療費が高騰している。よって本治療法の開発は医療経済学的に有用である。

本研究では、心臓と同じく血管系臓器である腎臓に対しても Nicorandil には腎虚血耐性・腎保護作用があることを、造影剤CKD-CVDウサギを用いた Nicorandil の腎保護作用の解明と、腎機能が低下した冠動脈疾患患者に対する Nicorandil の腎保護作用の3000人規模の大規模無作為比較試験という基礎実験と臨床観察を組み合わせ研究によりCKD-CVDに対する Nicorandil の虚血耐性・腎保護作用の有用性を確立する。

3. 研究の方法

造影剤CKD-CVDウサギを用いた Nicorandil の腎保護作用の解明

[1] 開発した造影剤CKD-CVDウサギの内分分泌学的、病理組織学的検討

我々が既に開発した造影剤CKD-CVDウサギを用いて、造影剤CKD-CVDウサギの内分分泌学的・病理組織学的特徴を明らかにする。

1) 月齢3ヵ月の日本白色家兔に、造影剤(イオヘキソール水溶液 350) 38mL/Kg を3日間連続投与し、造影剤CKD-CVDウサギモデルを作成する(n=10、既に開発済)

2) 毎日体重の測定、生存率の記録を行い、CKD-CVDモデルとしての予後を確定する。さらに、内分分泌学的検索(血清Cr、尿Cr、シスタチンC、ANP、BNP、)を行う。

3) Sacrificeを行い、病理組織学的に光顕、電顕で、心臓、大血管、そして腎臓に関して検索し、造影剤投与による急性変化の要因がどこにあるのか検討する。

[2] 造影剤CKD-CVDウサギモデルによる、Nicorandil の虚血耐性・腎保護作用の解明

1) 造影剤CKD-CVDウサギを以下の2群に分ける。N群(n=10)は Nicorandil を0.3mg/Kgを皮下に埋め込んだ持続ポンプで静注した群であり、C群(n=10)は対照群として生食を同じく持続ポンプで静注した群である。

2) 両群とも、前項の2) 3)と同様な検索を行い比較検討して、CKD-CVDに対する Nicorandil の虚血耐性・腎保護作用の有用性を検討する。

<<問題点に対する配慮・対応策>>

*CKD-CVDウサギにおいて、Nicorandil 静注にて血圧が低下する場合には、Nicorandil 投与量を80%~50%にまで減量する。

4. 研究成果

造影剤腎症(CIN)は、腎機能低下症例に対する経皮的冠動脈インターベンション(PCI)のさらなるヨード造影剤使用で、院内死亡や予後を悪化させる原因として重要な問題となっている。しかし、これまでCINの正確な発生機序は不明であるばかりでなく、腎機能低下者におけるCINに対する予防方法も周術期の経静脈的な過剰輸液のみであり、有効な薬剤は見出せていない。一方、一酸化窒素(NO)ドナーとアデノシン3リン酸感受性カリウム(K-ATP)チャネル・オープナーとの混成化合物であるニコランジル(2-nicotinamidoethyl-nitrate ester)は、冠動脈、特に小冠動脈に対する血管拡張作用を有し、冠血流量を増加させることから、現在冠動脈疾患患者に日常的に頻用されている。さらにニコランジルは、微小血管の循環を改善し、虚血心筋耐性効果を持つことも知られている。そこで我々は、心臓と同様に腎臓も血管の豊富な臓器であることから、ヨード造影剤を使用する腎機能の低下した待機的PCI症例に対してニコランジルを持続点滴静注することで、心保護作用と同様な機序で腎保護作用を認めるとの仮説を立て、ニコランジルにCIN予防効果があるか、通常の生理食塩水を投与した生食群と生理食塩水にニコランジルを併せて投与したニコランジル群の2群で前向き無作為比較試験を行った。

【対象と方法】対象患者を前向きに登録する前に、研究内容、意義と危険性及び個人情報保護に十分配慮することなど十分にインフォームドコンセントを行い、文書で同意署名を得た。待機的PCIを施行する冠動脈疾患患者で、血清シスタチンCが基準値(男性0.95mg/dl、女性0.87mg/dl)以上である低腎機能患者を無作為に2群(ニコランジル群：生理食塩水+ニコランジル、生食群：生理食塩水群)に分けた。ニコランジル群には、待機的PCIの4時間前から生理食塩水(1ml/kg/h)に加えて0.096mg/kg/hのニコランジルを術後24時間まで経静脈的に投与した。生食群には生理食塩水(1.1ml/kg/h)のみをニコランジル群と同様の時間投与した(Figure 1)。

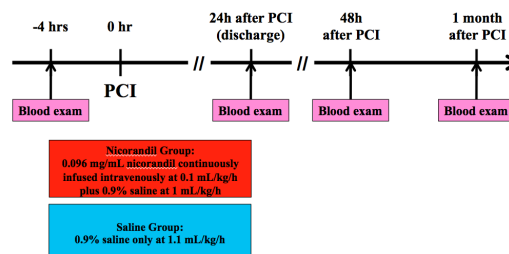
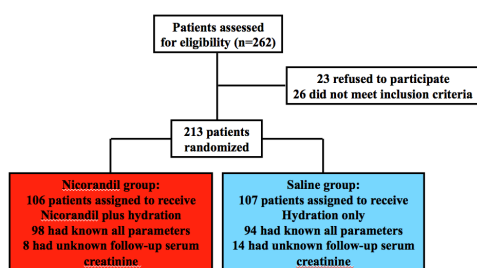


Figure 1

血清クレアチニン、推算糸球体濾過量 (eGFR) 及び血清シスタチン C を、PCI 術後 24 時間後、48 時間後、1 ヶ月後に測定し、その変化率を比較した。また、主要エンドポイントを造影剤腎症の発症率とし、副次的エンドポイントを血清クレアチニン、eGFR、血清シスタチン C の変化率とし、ニコランジルの有効性を評価した。統計解析は ITT 解析で行い、測定値は 2 要因反復測定分散分析を用いて経時変化を比較した。単変量回帰分析は、CIN 発症と相関する因子を決定するために行い、続いて多変量回帰分析で CIN の独立した予測因子を特定した。

【結果】262 例に対して検討し、除外項目に抵触しない同意の得られた 213 例をニコランジル群 (106 例) と生食群 (107 例) に無作為に割付けた (Figure 2)。



2 群間に年齢や基礎疾患、服薬内容、造影剤投与量、平均血清シスタチン C 値など背景因子に有意な差異を認めず同等であった。しかし血清クレアチニンと血清シスタチン C の上昇率は、生食群に比しニコランジル群で有意に小さく、eGFR の低下率も、生食群に比しニコランジル群で有意に小さい結果であった (Figure 3)。

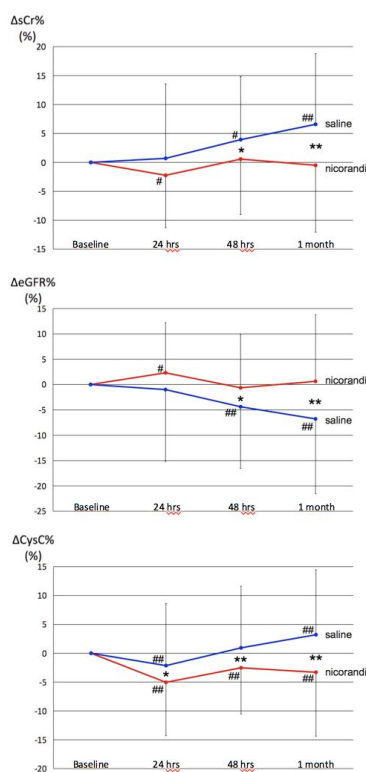


Figure 3

CIN を、血清クレアチニンの 25% 以上の増加、もしくは 0.5mg/dl 以上の増加と定義し検討したところ、CIN は生食群に比しニコランジル群で約 1/5 にまで CIN 発症率が劇的に抑制された (10.7% 対 2.0%, $p < 0.02$)。単変量回帰分析では、CIN 発症と相関する因子はニコランジルの経静脈的投与のみであり、多変量回帰分析により CIN 発症の唯一の独立した予測因子であった (オッズ比 0.173、95% 信頼区間 0.037-0.812, $p = 0.026$)。

【考察】造影剤腎症の発症機序は明確には解明されていないが、造影剤による直接的な腎尿細管傷害に加えて、造影剤が血管拡張と血管収縮物質の不均衡を誘発し急性腎虚血を引き起こすといった機序が考えられている。通常大部分の腎血流は腎皮質にあり、腎髄質には 10% に過ぎない。その結果、腎髄質の外線条深部は特に虚血により傷害されやすい。潜在的な不均衡の内因性要因は、緻密斑からのアデノシン放出、エンドセリンなどの血管収縮因子の増加と、局所性のプロスタグランジンや NO といった血管拡張物質の減少、腎尿細管の直接的な傷害や活性酸素により惹起される傷害であり、これらが数時間続くことによる (Figure 4)。

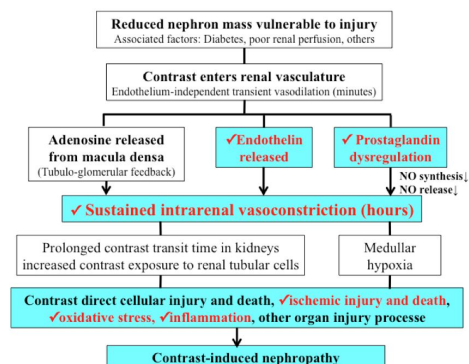


Figure 4

ニコランジルは NO ドナーと K-ATP チャネル・オープナー混成化合物で両者の作用を併せ持つ薬剤であり、冠動脈の末梢循環改善作用や心虚血に対するプレコンディショニング効果を持つことが報告されている。また、冠動脈疾患患者を対象とした IONA 研究において、ニコランジルの内服により主要心血管イベントが有意に抑制されたことが報告されている。我々は、ウサギの心筋梗塞モデルを用い、虚血心筋耐性による心保護はミトコンドリア K-ATP チャネルを介するものであり、ニコランジルは薬理的虚血心筋耐性効果を示すことを報告し、さらに臨床的にもその効果を証明している。腎臓も心臓と同様に血管が豊富な臓器であることから、同様な機序によりニコランジルに腎保護作用もあると考えられる。ニコランジルの単回投与では血中消失時間が短時間であることから、本研究ではニコランジルを待機的 PCI の 4 時間前から術後 24 時間まで経静脈的に持続投与した。このことは、造影剤が腎組織から完全に消失するにはより長時間を要するという報告があり、腎傷害を軽減するには 24 時間は必要であると考えられることから、CIN を予防するためにはニコランジルを経静脈的に持続投与することが重要である。

【結論】待機的 PCI の 4 時間前から術後 24 時間までのニコランジルの持続的経静脈内投与は、腎機能低下症例に対する PCI により惹起される造影剤腎症を強く抑制する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Takahide Nawa, Kazuhiko Nishigaki, Yujiro Kinomura, Toshiki Tanaka, Yoshihisa Yamada, Masanori Kawasaki, Shinya Minatoguchi: Continuous Intravenous Infusion of Nicorandil for 4

Hours Before and 24 Hours After Percutaneous Coronary Intervention Protects Against Contrast-induced Nephropathy in Patients with Poor Renal Function. International Journal of Cardiology (in press)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等 該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西垣 和彦 (NISHIGAKI Kazuhiko)
岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60198447

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()