

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 8 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21590915

研究課題名（和文） 圧・血流速度および一酸化窒素計測カテーテルによる腎微小循環障害評価法の確立

研究課題名（英文） Evaluation of assessment method of renal microcirculation dysfunction using pressure wire, Doppler guide wire and NO catheter.

研究代表者

根石 陽二 (NEISHI YOJI)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：80319946

研究成果の概要（和文）：

腎動脈狭窄症は、コントロール困難な高血圧や腎不全を招く疾患であり、その治療法として経皮的腎動脈形成術が施行されているが、高血圧や腎機能回復の予測は困難である。現在、治療前に経皮的腎動脈形成術の治療効果を予測する指標がないためその指標を確立するため、腎動脈狭窄症に対する経皮的腎動脈形成術後の renal flow reserve および renal resistance index と慢性期の腎機能との関連を検討した。

経皮的腎動脈形成術後の renal flow reserve を中央値(1.9)で2群(low RFR 群:1.9未満・high RFR 群:1.9以上)にわけ、また経皮的腎動脈形成術後の renal resistance index を中央値(2.8)で2群(low RI 群:2.7未満・high RI 群:2.7以上)にわけてそれぞれ慢性期の Ccr との関連性を検討した。その結果、慢性期の Ccr は high RFR 群で low RFR 群に比し有意に高かった。(41.2±15.3 vs. 49.6±12.9, p=0.045) また、慢性期の Ccr は low RI 群で high RI 群に比し有意に高かった。(51.2±8.8 vs. 30.0±11.2, p=0.012)。

経皮的腎動脈形成術後の renal flow reserve および renal resistance index は、慢性期の腎機能を予測しうる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to investigate whether renal flow reserve (RFR) and renal resistance index (RI) after percutaneous renal angioplasty (PTRA) correlate with renal function late after PTRA.

RFR was defined as renal artery averaged peak velocity (APV) using a Doppler guide wire (FlowWire, Volcano therapeutics, USA) during hyperemia divided by that at baseline. RI was calculated as the ratio of mean blood pressure to APV at hyperemia. The relationship between RFR and creatinine clearance (CCr), blood pressure, the number of anti-hypertensive drugs at follow-up was investigated.

During follow-up, CCr, blood pressure, and the number of anti-hypertensive drugs did not change significantly. Ccr at follow-up was significantly higher in patients with high (≥ 1.9) RFR than low (< 1.9) RFR. (41.2±15.3 vs. 49.6±12.9, p=0.045) Ccr at follow-up was higher in patients with low (≤ 2.7) RI than high (> 2.7) RI. (51.2±8.8 vs. 30.0±11.2, p=0.012)

Renal flow reserve and renal resistance index immediately after PTRA may predict renal functional late after PTRA.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：腎動脈狭窄症、腎動脈インターベンション、高血圧、腎機能障害

1. 研究開始当初の背景

腎動脈狭窄は、腎不全を惹起すると同時にコントロール不良の高血圧を招く病気であり様々な心血管イベントへとつながる。現在、腎動脈狭窄に対する治療として経皮的腎動脈形成術が増加してきており、経皮的腎動脈形成術後に腎機能障害が回復し 30~40%の患者に有益であることが言われている。経皮的腎動脈形成術後の腎機能障害の回復反応は様々であり、現段階ではその予後（経皮的腎動脈形成術により腎機能障害が回復するか否か）を推測できる指標はない。以前から、循環器領域においてドブラフローワイヤーやプレッシャーワイヤーを用いて冠動脈狭窄の生理的指標あるいは冠微小循環障害の指標として広く用いられている。近年、ドブラフローワイヤーを用いて生理的な腎動脈狭窄および腎微小循環の評価法を報告した論文が発表された(Manoharan G et al. J Am Coll Cardiol 2006; 47:620-5)。ドブラフローワイヤーで安静時およびドパミン 50 μg/kg を腎動脈内投与した後の腎動脈血流速度波形から average peak velocity を計測し、その増加率を renal flow reserve として腎血流予備能（腎微小循環）を評価できると報告された。また、同時に病変遠位の平均腎動脈圧を測定しそれを腎動脈血流速度の average peak velocity で除することで renal resistance index (RI)が算出され腎動脈微小血管抵抗が評価できると報告された。また、生体内でリアルタイムに NO 動態計測が確立されたカテーテル型 NO センサー(Neishi Y. et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Aug 9;102(32):11456-61.)を用いて、腎循環における NO 動態を計測できる可能性を考えた。

これらの指標が、腎動脈狭窄症に対する経皮的腎動脈形成術後の腎機能障害の回復反応や予後を推測できれば、腎動脈狭窄症に対する治療選択に有用な指標となりえることが期待された。

2. 研究の目的

腎動脈狭窄症に対する経皮的腎動脈形成術前後での renal flow reserve および renal resistance index の計測を行い、経皮的腎動脈形成術前後での腎機能や血圧・降圧剤の量などを比較し経皮的腎動脈形成術の効果と renal flow reserve および renal resistance index の関連性を評価し、renal flow reserve および renal resistance index が経皮的腎動脈形成術施行後の予後評価の指標と成りえるかを検討すること。腎循環における NO 動態を計測しこれが renal flow reserve および renal resistance index の指標と相関があるかを検討すること。

3. 研究の方法

年齢(0-4点)・女性(2点)・クレアチニン値(0-12点)・末梢血管疾患の有無(4点)・高血圧(2点)・降圧剤の数量(0-4点)・冠動脈三枝病変もしくはバイパス術既往の有無(2点)により算出されるスコア：腎動脈狭窄予測スコア(合計0-30点)(Gohen MG et al. Am Heart J 2005;150:1204-11)から腎動脈狭窄の有無を予測可能であり、狭心症などの心臓カテーテル施行患者において、高いスコアの腎動脈狭窄を疑う症例において心臓カテーテル時に腹部大動脈造影を同時に施行し腎動脈狭窄の有無を確認した。

腎動脈狭窄症に対し経皮的腎動脈形成術を施行前および施行後に、ドブラフローワイヤーを用いて安静時およびドパミン 50 μg/kg を腎動脈内投与時の腎血流速度波形を観察し、その腎血流速度波形から renal flow reserve および renal resistance index を算出した。(Gohen MG et al. Am Heart J 2005;150:1204-11)

renal flow reserve はドパミン 50 μg/kg 腎動脈内投与時の腎血流速度(APV)を安静時の腎血流速度(APV)で除することで算出し、renal

resistance index はドパミン 50 μ g/kg 腎動脈内投与時の平均腎動脈圧を腎血流速 (APV) で除することで算出した。

この経皮的腎動脈形成術前後の renal flow reserve および renal resistance index が、腎動脈狭窄症に対する経皮的腎動脈形成術の治療効果 (高血圧や腎機能改善) などの予後予測因子となりえるかを検討した。

4. 研究成果

当施設での心臓カテーテル検査を施行した非透析症例、連続 1,950 例を対象に心臓カテーテル検査施行前に腎動脈狭窄予測スコアを算出した。腎動脈狭窄予測スコアが 12 点以上の 337 例中で過去に大動脈造影を施行済みの例、他の検査で腎動脈狭窄が否定されている例、腎機能障害のため造影が不相当と考えられた例は除外した 78 例に対して大動脈造影を施行し腎動脈狭窄の有無を確認した。その結果、狭窄率 50%以上の腎動脈狭窄は 30 例 (38.5%、片側 23 例、両側 7 例)に、75%以上の腎動脈狭窄は 14 例 (17.9%、片側 12 例、両側 2 例)に認め、腎動脈狭窄予測スコアが腎動脈狭窄のスクリーニング法として臨床に用い得る簡便な指標であることが示唆された。

また、腎動脈狭窄症に対する経皮的腎動脈形成術後の renal flow reserve および renal resistance index と慢性期の腎機能との関連を検討した。

腎動脈狭窄症に対し経皮的腎動脈形成術を施行した連続 13 例を対象とし、経皮的腎動脈形成術後にドブラガイドワイヤーを用いて renal flow reserve および renal resistance index を算出した。経皮的腎動脈形成術後の renal flow reserve および renal resistance index と慢性期の腎機能 (クレアチニンクリアランス : Ccr) との関連性について検討した。

経皮的腎動脈形成術後の renal flow reserve を中央値 (1.9) で 2 群 (low RFR 群: 1.9 未満・high RFR 群: 1.9 以上) にわけ、また経皮的腎動脈形成術後の renal resistance index を中央値 (2.8) で 2 群 (low RI 群: 2.7 未満・high RI 群: 2.7 以上) にわけてそれぞれ慢性期の Ccr との関連性を検討した。その結果、慢性期の Ccr は high RFR 群で low RFR 群に比し有意に高かった。 (41.2 ± 15.3 vs. 49.6 ± 12.9 , $p=0.045$) また、慢性期の Ccr は low RI 群で high RI 群に比し有意に高かった。 (51.2 ± 8.8 vs. 30.0 ± 11.2 , $p=0.012$)。

経皮的腎動脈形成術後の renal flow reserve および renal resistance index は、慢性期の腎機能を予測しうる可能性が示唆された。

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 6 件)

- 1) Kume T, Okura H, Neishi Y, Kawamoto T, Yoshida K, et al. Natural history of stent edge dissection, tissue protrusion and incomplete stent apposition detectable only on optical coherence tomography after stent implantation - preliminary observation - . Circ J. 2012;76(3):698-703.
- 2) Miyamoto Y, Okura H, Kawamoto T, Neishi Y, Yoshida K, et al. Plaque characteristics of thin-cap fibroatheroma evaluated by OCT and IVUS. JACC Cardiovasc Imaging. 2011 Jun;4(6):638-46.
- 3) Kume T, Okura H, Kawamoto T, Neishi Y, Yoshida K, et al. Assessment of the coronary calcification by optical coherence tomography. EuroIntervention. 2011 Jan;6(6):768-72.
- 4) Yamada R, Okura H, Neishi Y, Kawamoto T, Yoshida K, et al. Relationship between arterial and fibrous cap remodeling: a serial three-vessel intravascular ultrasound and optical coherence tomography study. Circ Cardiovasc Interv. 2010 Oct;3(5):484-90.
- 5) Miyamoto Y, Okura H, Kawamoto T, Neishi Y, Yoshida K, et al. Coronary microvascular endothelial function deteriorates late (12 months) after sirolimus-eluting stent implantation. J Cardiol. 2010 Sep;56(2):229-35.
- 6) Yamada R, Okura H, Neishi Y, Kawamoto T, Yoshida K, et al. Target lesion thin-cap fibroatheroma defined by virtual histology intravascular ultrasound affects microvascular injury during percutaneous coronary intervention in patients with angina pectoris. Circ J. 2010 Aug;74(8):1658-62.

[学会発表] (計 4 件)

- 1) 根石陽二
演題名: 腎動脈狭窄症に対する経皮的腎動脈形成術後の Renal Flow Reserve および Renal Resistance Index と慢性期腎機能 第 5 回 Japan Peripheral Revascularization 研究会 2011 年 10 月

- 8日 東京
- 2) 根石陽二
演題名：腎動脈インターベンションの腎機能に及ぼす短期及び長期効果 日本心臓病学会 2011年9月25日 兵庫
 - 3) 根石陽二
演題名：臨床スコアを用いた心臓カテテル検査時の腎動脈狭窄スクリーニング法 日本心臓病学会 2011年9月23日 兵庫
 - 4) 根石陽二
演題名：Renal Flow Reserve and Renal Resistance Index after Percutaneous Renal Angioplasty Predict Renal Function late (12 months) after PTR American College of Cardiology 60th 2011年4月3日 New Orleans

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根石 陽二 (NEISHI YOJI)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号:80319946

(2) 研究分担者

大倉 宏之 (OKURA HIROYUKI)
川崎医科大学・医学部・准教授
研究者番号:30425136

川元 隆弘 (KAWAMOTO TAKAHIRO)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号:30368667

吉田 清 (YOSHIDA KIYOSHI)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号:60322583

(3) 連携研究者

なし