

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 16 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591044

研究課題名(和文)ニコランジルを用いた慢性腎臓病合併冠動脈疾患患者に対する総合的治療法の開発

研究課題名(英文)Development of the comprehensive strategy with using

研究代表者

西垣 和彦(Nishigaki, Kazuhiko)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60198447

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：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)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で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、腎機能低下症例を対象に、生理食塩水を投与した生食群とそれにニコランジルを加え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。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は強く抑制すると明らかになった。

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

キーワード：nicorandil coronary artery disease randomized trial cystatin C contrast ischemic preconditioning nephropathy coronary intervention

1. 研究開始当初の背景

K_{ATP} チャンネル・オープナーである *Nicorandil* による腎保護作用の機序を解明し、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。

近年、慢性腎臓病 (CKD) に対する対策が全世界的に進んでいる。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てきたからである。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慢性腎臓病対策をすすめることは、極めて重要な位置を占めている。

慢性腎臓病患者は、末期腎不全となって腎死するよりも、心血管系疾患で死亡する確率が高い (図 1)。一方、心血管疾患患者では、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)。この慢性腎臓病-心血管疾患 (心腎連関) は、相互の危険因子が共通していることからも密接な

関係であることが分かる。

一方、未だ慢性腎臓病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、我々が心筋虚血耐性を生じることを既に証明し得た K_{ATP} チャンネル・オープナーである *Nicorandil* を用いて、この慢性腎臓病-心血管疾患の心腎連関を総合的に断ち切る新しい治療法を確立するものである。

2. 研究の目的

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・ K_{ATP} チャンネル・オープナーである *Nicorandil* (図 3) は広く使用されている。この *Nicorandil* は、虚血心筋保護作用による予後の改善が欧米の大規模試験で証明されている (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 (*Clin Therapeutics* 2007)、直接腎保護作用を臨床で証明したものはなく、その効果は未だ不明である。

さらに我々はこれまで、*Nicorandil* に関して以下のことを明らかにしてきた。

1) 日本白色家兔の冠動脈の 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* 1997)。

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* 2000)。

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、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った。

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、

Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) ウサギを用い、造影剤投与による慢性腎臓病-心血管疾患 (心腎連関、CKD-CVD) ウサギ新モデルを開発する。

新たな WHHL CKD-CVD ウサギモデルを用いて、*Nicorandil* 投与群と非投与である対照群を病理学的、内分泌学的な見地から比較することで、*Nicorandil* の虚血耐性・腎保護作用を明らかにする。

経皮的冠動脈形成術 (PCI) に対する *Nicorandil* による虚血耐性・腎保護作用を明らかにすることで、実際の臨床における治療法を確立する。

K_{ATP} チャンネル・オープナーである *Nicorandil* には、心血管系に対する虚血心筋耐性、心保護作用だけでなく、腎臓に対しても虚血耐性・腎保護作用があることが明らかになり、世界で初めて虚血耐性・腎保護作用のある薬剤を慢性腎臓病治療に応用できる。

わが国は高齢化社会に突入し、心血管疾患と慢性腎疾患の合併患者が増加しており、医療費が高騰している。よってこの治療法の開発は医療経済学的に有用である。

3. 研究の方法

冠動脈形成術 (PCI) に対する *Nicorandil* の腎保護作用の解明

PCI に対する *Nicorandil* の虚血耐性・腎保護作用の解明と治療法の確立

本研究は、PCI を受ける患者に対する無作為比較試験であり、登録、及び観察期間が必要であるため、登録ならびに無作為割付けを平成 22 年度で行い、平成 22 年度以降に *Nicorandil* の作用に対する影響を比較検討することとする。

- 1) PCIを受ける患者に対して、文章でインフォームド・コンセントを取得した後、無作為に2群に分ける。N群(n=50)は術前より *Nicorandil* 15mg/dayの内服を行う群であり、C群(n=50)は対照群として *Nicorandil* を投与しない群とする。
- 2) 両群において、一次評価項目として血清Cr 推定GFRをPCI前後、3～5日後(ピーク)、1ヵ月後に測定し、その変化量を比較する。さらに、同時点におけるシスタチンC、酸化ストレスマーカーの8-OHdG、血清イソプラスタンを測定する。
- 3) 両群を比較し、*Nicorandil* の虚血耐性・腎保護作用の有用性を検討し、今後の治療法を開発する。

<<問題点に対する配慮・対応策>>

*年齢>80歳、血清Cr>2.5あるいは膠病合併症例、悪性腫瘍合併症例、高度肝機能症例、未承諾症例は除外することとする。

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群で前向きは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の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)。

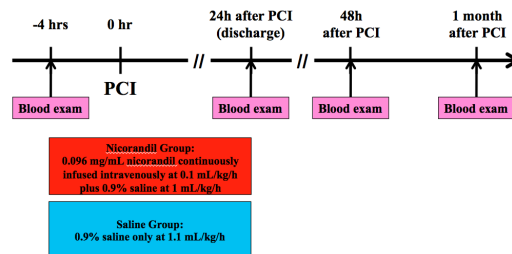
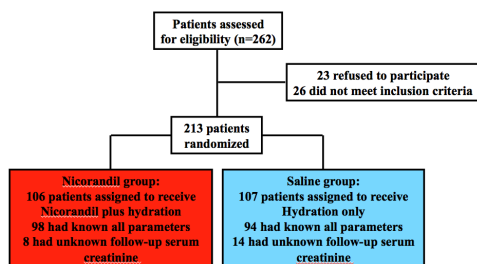


Figure 1

血清クレアチニン、推算糸球体濾過量(eGFR)、そして血清シスタチンCを、PCI術後24時間後、48時間後、1ヵ月後に測定し、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)。

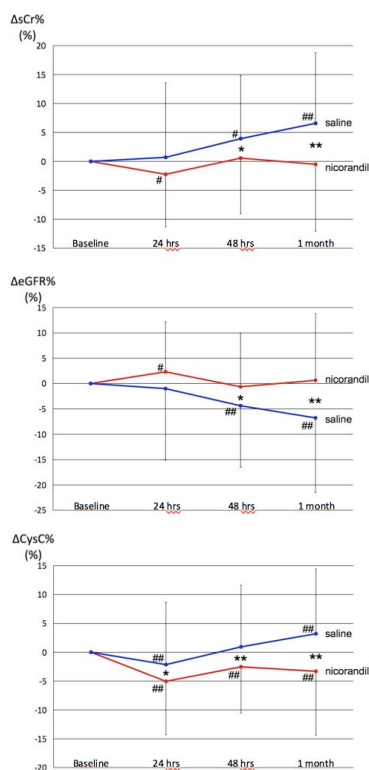


Figure 3

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)。

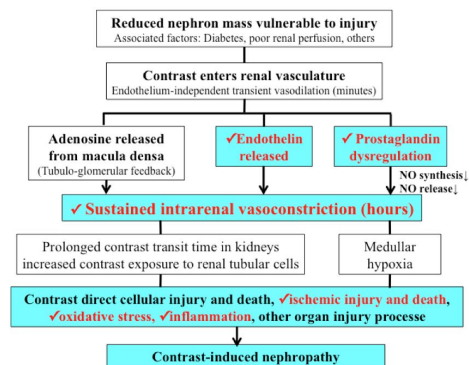


Figure 4

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) (査読有)

〔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：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

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： 6 0 1 9 8 4 4 7

(2)研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3)連携研究者

（ ）

研究者番号：