

主論文の要旨

# **Association Between Indoxyl Sulfate and Cardiac Dysfunction and Prognosis in Patients With Dilated Cardiomyopathy**

〔 拡張型心筋症患者におけるインドキシル硫酸と  
心機能及び予後との関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻  
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

島津 修三

## 【緒言】

慢性心不全患者における腎機能が低下しているものは、約 25%である。慢性腎臓病 (CKD)は心機能低下や心肥大、心イベントの増加に関与していると報告されている。

インドキシル硫酸(IS)は、CKD の進行を助長する尿毒症物質である。IS は食事由来のトリプトファンが大腸菌のような腸内細菌によりインドールに代謝される。そして腸から吸収され肝臓にて IS に代謝される。通常、IS は尿中に排泄されるが CKD 患者では、IS の排泄が低下し、血中濃度が上昇する。近年、IS は CKD 患者の血管疾患との関連と高い死亡率との関与が報告されている。しかし、IS と心機能の関連や心不全患者での予後に関しては報告されていない。本研究は、IS と心機能および心不全患者の予後を検討した。

## 【対象および方法】

76 名の安定した状態の拡張型心筋症患者 (男性 54 名、女性 22 名) を研究対象とした。全ての患者にインドキシル硫酸を含む血液検査と心エコー検査を行った。心イベントは、心臓死と心不全の悪化による入院とした。

対象を IS の中央値  $0.9 \mu\text{g/ml}$  で low IS 群 ( $<0.9 \mu\text{g/ml}$ ) と high IS 群 ( $\geq 0.9 \mu\text{g/ml}$ ) の 2 群に分けた。連続変数の 2 群間比較を Student-t 検定にて行った。名義変数の 2 群間比較は chi-square 検定を行った。また IS に対する各種変数の線形回帰分析を単変量、及び多変量にて行った。多変量は、単変量で有意な変数を使用した。また、心イベントに対する、カプランマイヤー法及び、Cox 比例ハザード回帰分析を行った。多変量の Cox 分析については、予後に関与すると思われる、年齢、性、推定糸球体濾過量(eGFR)、ヘモグロビン、BNP、QRS 幅、E/e'を使用した。全ての解析で両側検定、有意水準 5%で判定した。

## 【結果】

Table 1 に、二群に分けた患者背景を示す。BNP 値やエコーでの収縮能には差は認めなかった。腎機能は high IS 群で有意に悪く (eGFR : low IS 群 ;  $79.3 \pm 24.6 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , High IS 群 ;  $63.4 \pm 21.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ,  $p=0.004$ )、また QRS 幅の延長 (low IS 群 ;  $107.5 \pm 15.2 \text{ msec}$ , High IS 群 ;  $118.5 \pm 27.4 \text{ msec}$ ,  $p=0.039$ ) や E/e' での拡張能の悪化 (low IS 群 ;  $12.3 \pm 4.7$ , High IS 群 ;  $16.4 \pm 7.3$ ,  $p=0.008$ ) を認めた。Figure 1 に、eGFR を CKD stage 別に分けた時の IS 濃度の分布を示す。本研究には stage 4 及び 5 の患者は、いなかった。血中 IS 濃度の平均値が、stage が上がる毎に上昇していた。stage3 は、stage1 や stage2 に対して各々有意に IS 濃度が高かった (stage 1 vs stage 3  $p=0.001$ , stage 2 vs stage 3  $p=0.008$ )。

Table 2 に IS を規定する因子を調べた、線形回帰分析の単変量と多変量の結果を示す。単変量にて、有意であったものは、年齢( $r=0.315$ ,  $p=0.006$ )、腎機能[クレアチニン値( $r=0.298$ ,  $p=0.009$ )、eGFR( $r=-0.382$ ,  $p=0.001$ )]、QRS 幅( $r=0.317$ ,  $p=0.005$ )、E/e' ( $r=0.423$ ,  $p<0.001$ )であった。多変量で有意となったものは、腎機能(eGFR) ( $\beta=$

-0.007、 $p=0.013$ )と  $E/e'$  ( $\beta=0.260$ 、 $p=0.027$ )であった。

Figure 2 に IS の 2 群による、心イベントのカプランマイヤー法を示す。心臓死では有意な差を示さなかったが( $p=0.541$ )、心不全入院( $p=0.007$ )と、心臓死および心不全入院の複合イベント( $p=0.014$ )では High IS 群で有意にイベントが多かった。

Table 3 に BNP で調節した時に他の因子が、心不全入院と心臓死の複合イベントにおける予後に関係するかを調べたものを示す。BNP で調節後も有意であった因子は IS (連続変数) (ハザード比 1.746、 $p=0.043$ )、と QRS 幅(ハザード比 1.020、 $p=0.023$ )のみであった。

Table 4 に IS (二群での比較) を他の予後因子で調節した場合における、心不全入院と、心臓死の複合イベントをみた結果を示す。年齢や性別、ヘモグロビン値、eGFR、BNP 値、QRS 幅、 $E/e'$ で調節した後でも、有意な予後予測因子であった(モデル 3 でのハザード比 17.74、 $p=0.008$ )。

### 【考察】

本研究では、正常腎機能及び軽度から中等度の慢性腎臓病の拡張型心筋症患者において、IS の血中濃度が、心臓の拡張能と心不全入院に関連していたことが分かった。

過去の報告で、IS は血管平滑筋細胞における NADPH オキシダーゼを活性化して活性酸素種(ROS)を増加させ、骨芽細胞への分化、および増殖を促進させたり、NO 生成を減少させたりすることが報告されている。さらに IS は血管内皮細胞における ROS 産生と  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  の活性化を介して、MCP-1、細胞接着因子の産生を増加させる。また IS は心筋細胞の肥大、心筋線維芽細胞のコラーゲン産生、および単核球による  $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  の産生増加により心毒性を示す可能性が報告されている。

IS については、過去の報告では、CKD 患者における、血管病変や生命予後に関連しているとされている。本研究でも、IS が予後に関しては同様の結果が得られた。しかし過去の報告( $8.8 \mu\text{g/ml}$ )より、IS の平均濃度は低かった( $1.04 \mu\text{g/ml}$ )。最近の報告では IS 濃度が  $3\sim 200 \mu\text{mol/l}$  で、心筋線維芽細胞のコラーゲン産生の増加を示している。本研究での平均 IS 濃度  $1.04 \mu\text{g/ml}$  は  $4.88 \mu\text{mol/l}$  であった。

心機能のパラメータとして  $E/e'$ は、非侵襲的な心臓拡張能の指標として現在、広く使われており、High IS 群で有意に高かった。また多変量では有意でなかったが、単変量では QRS 幅も High IS 群で有意に延長していた。QRS 幅は CRT の適応基準の一つとなっており、本研究でも有意差は無いが、High IS 群のみでフォロー後に CRT 植え込みのイベントを認めた。

これらのことから、今回の拡張能低下や QRS 幅の延長から推測される伝導能低下、心イベントの増加に関して、IS の血中濃度の上昇が心筋細胞に有害作用を及ぼしている可能性が示唆された。現在、IS の血中濃度を低下させる経口吸着薬(AST120)が臨床使用可能である。経口吸着薬(AST120)は、CKD の進行を抑制するのみならず、最近の報告では、CKD 患者に対し、半年以上の経口吸着薬投与群において非投与群に対して左室中心性肥厚を軽減する可能性が報告されている。このように、IS の血中濃度

を低下させることにより、心機能の低下を予防できる可能性があると考えられる。

**【結論】**

今回の結果から IS は、拡張型心筋症の慢性心不全患者の心臓の拡張能に関連し、また生命予後にまで関連する可能性が示唆された。

（本文及び table、figure は Circulation Journal 77 巻 2 号 Association Between Indoxyl Sulfate and Cardiac Dysfunction and Prognosis in Patients With Dilated Cardiomyopathy より改変引用した。）