

別紙 1 - 1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 島津修三

論 文 題 目

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)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査委員

松尾清一



名古屋大学教授

委員

神谷香一郎



名古屋大学教授

委員

碓氷章彦



名古屋大学教授

指導教授

室原豊明



## 論文審査の結果の要旨

インドキシル硫酸(IS)は、慢性腎臓病(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。

今回、安定した拡張型心筋症心不全患者において、ISの血中濃度と心機能と生命予後の関係を検討した。結果、IS血中濃度は、心不全入院に対する独立した予後予測因子であった。また、IS血中濃度の上昇に、拡張能であるE/e'や心電図のQRS幅が関与していた。特にE/e'は、多変量解析で他因子を調整しても有意であった。これらの結果から、ISの血中濃度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。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 過去の報告では、IS濃度3~200 $\mu\text{mol/l}$ において、心筋線維芽細胞のコラーゲン産生の増加を示している(EHJ 2010;31:1771)。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。これらのことから、本研究でのIS血中濃度でも生体への影響がある可能性が示唆される。
- ISは、過去の報告では心筋細胞の肥大、心臓線維芽細胞のコラーゲン産生などにより心臓毒性を示すと報告されている(EHJ 2010;31:1771)。このことから、ISの影響で心筋細胞の肥大や心筋の線維化を引き起こし、拡張能の悪化につながった可能性が考えられる。今後、更なる検討が望まれる。
- 本研究での多変量解析では推定糸球体濾過量も含めて調節後も、ISは独立した予後規定因子であったことから、腎機能以外にもIS血中濃度の上昇の関与が考えられる。また最近の研究においても透析患者間でもISの血中濃度が高い場合、心不全入院が多いという報告があり(CJASN 2014 Oct 20:Epub)、この考えを、支持する結果である。

本研究は、ISが心機能と生命予後に対する影響を示す重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	島津修三
試験担当者	主査	松尾清一 指導教授	神谷香一郎 室原豊明	石塙永章考 印

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 低濃度のインドキシリ硫酸(IS)での生体への関与について。
2. ISと拡張能の関連について
3. 予後への影響は腎機能低下ではなく、IS濃度の上昇によるか？

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。