

腎血流評価による心腎連関の機序解明-腎血流ドプラを用いた検討

大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
神出 計

背景と目的

心不全や動脈硬化などの心血管疾患の発症や進展に慢性腎臓病(CKD)が関連しているため、CKDの鋭敏で正確な評価の指標が望まれる。現在は推算糸球体濾過率(eGFR)を主に用いることが多いが、GFRが同程度でも、加齢等による腎機能低下と高血圧、糖尿病など血管障害による腎機能低下では病態が異なり、GFRのみではその評価は難しいと考えられる。一方、腎血流ドプラにおいて、腎区域動脈での(最高流速-拡張末期流速)/最高流速(resistive index: RI)は腎内血管抵抗の指標とされ、GFRのみでは評価の難しい動脈硬化や血管障害の程度を反映すると考えられる。これまでに我々は糖尿病性腎症の患者では他の原因によるCKD患者と比較して同じGFRでもRIが高く、腎血管の障害はGFRが低下するよりも早期から進行していることを反映している可能性を報告している(Nephrol Dial Transplant 2011)。さらには腎内RIの上昇に反映される腎血管の障害は、心臓拡張機能の低下と強く相関しており(Hypertens Res 2003)、RIの評価は同時に心拡張能の程度を知ることに繋がる。さらに報告者はCKDが新規心房細動発症の独立したリスク因子であることを前向き試験により報告した(J Hypertens 2010)。これらは心腎連関の機序の一端を担うものと考えられる。また我々はレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の投与によりRIの改善する症例では蛋白尿改善が期待できることを報告しており(Clinical Nephrol 2005)、腎内血管抵抗の改善はRAS阻害薬の腎保護効果を説明するひとつの要因として考えられる。RAS阻害薬は心不全や心房細動予防、改善効果も有することから、心腎連関の悪循環を断ち切れる薬剤の一つと考えられる。高血圧治療はCKDの進行抑制において最も重要な治療であるが、RI高値の高血圧患者では早朝高血圧が多いことを見出しており(Nephrol Dial Transplant 2011)、早朝高血圧の改善が腎内血管障害の抑制に繋がりCKDの進行を予防する、もしくはARBなどの投与によりRIが改善することが早朝高血圧を改善し、CKD進展予防に繋がるなど両方の観点から重要な研究成果と考えている。このように腎血流ドプラによって腎内RIを評価することはCKDの原因としての高血圧、糖尿病を管理していく上で大変有用な指標になり、心不全、心房細動さらには動脈硬化といった心血管疾患発症・進展の予測因子となり、治療の目安となることは間違いないと思われる。腎血流ドプラを施行することは多少煩雑で熟練を要するが、腎内RIだけを評価す

るためには特に絶食も不要で手技も容易であるため今後本指標の測定が普及していくことが望ましい。本研究では高血圧、糖尿病などの生活習慣病患者ならびにすでに心血管疾患を発症した既往のある患者、さらにはこれらの疾患を何も有さない他領域疾患の患者において腎血流ドプラによる RI 測定を行うことにより、生活習慣病の管理状態と RI の関係、ならびに新たな心血管疾患の発症などを前向きに追跡し、腎予後や心血管疾患発症への影響を予測しうる評価法さらには治療効果の鋭敏な指標となり得るかを検証する。本研究により腎ドプラの腎内 RI を評価することで心腎連関の機序の一部が解明されることと考える。

研究方法

①加齢による腎機能低下の評価における RI の有用性

対象は 194 名の大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科に入院した患者。空腹時に腎血流ドプラを施行し血清クレアチニン値から求めた eGFR と腎障害の評価法としての比較検討を行った。

②血圧変動性が腎臓に及ぼす影響を RI を用いて評価する

対象は 143 名の大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科の外来通院ならびに入院した患者。外来通院時の外来収縮期血圧(SBP)よりその標準偏差(SD)と標準偏差/血圧平均値(CV)を求め、血圧の変動性(SD, CV)と RI の関連を検討した。

研究結果

①年齢を 75 歳前後で分けた場合、75 歳以上の後期高齢者群で RI と eGFR の相関がより強かった。非糖尿病では両者の関係は年齢によらず有意な関連を示したが、糖尿病に限ると両者の有意な関係が認められなかった。加齢によって腎機能が悪化するが、RI と年齢の有意な正相関は 75 歳前後でともに認められたが、eGFR と年齢の有意な負の相関は 75 歳以上では消失した(図 1)。これより、加齢による腎障害の指標として eGFR よりも RI が優れていると考えられた。

②SBP の外来血圧変動性が増大することにより、蛋白尿を呈する患者の割合が上昇したことから外来血圧の変動性は腎障害の有意なリスクとなっている。SBP の変動性を SD, CV で 4 分位に分けた場合、変動性が大きいほど RI が上昇する、つまり腎障害が進行することが明らかとなった(図 2)。

D. 結論・考察

既報の成績と今回の結果を併せて考えると腎ドプラの RI は、動脈硬化の程度と相関することより、腎血管の血管硬化の程度を反映する指標であり、腎障害の程度も eGFR の低下に先行して鋭敏に反映していると考えられる。加齢や血圧変動性などによる腎障害においても eGFR より正確に障害の程度を表しており、今後、生活習慣病や循環器疾患、CKD の診療に広く応用できる可能性がある。本研究では RI が CKD や循環器疾患のイベント発生や予後への関与を示すところまでは発展させることができなかったため、今後さらなる検討を重ねていく予定である。

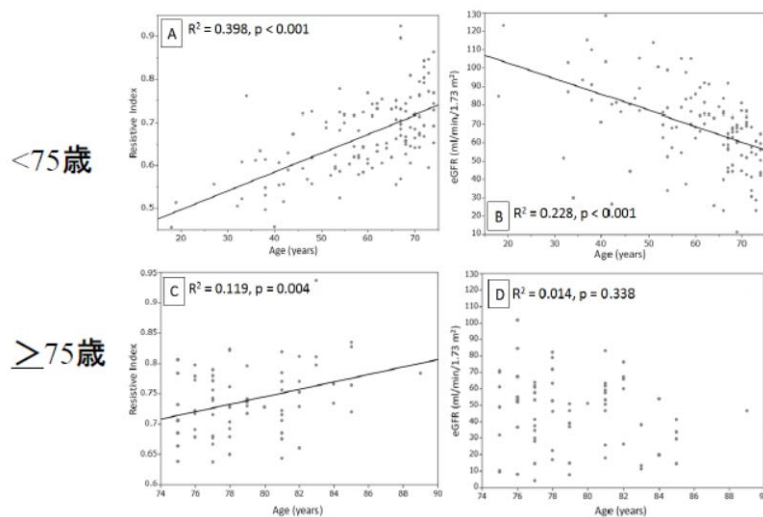


図1. 加齢とRI, eGFRの関連 (75歳未満ではRIとeGFRの両方ともに加齢とともに腎機能の悪化を示すが、75歳以上の後期高齢者では加齢とeGFRの有意な負の相関が消失し、RIのみ有意な正の相関を示した)

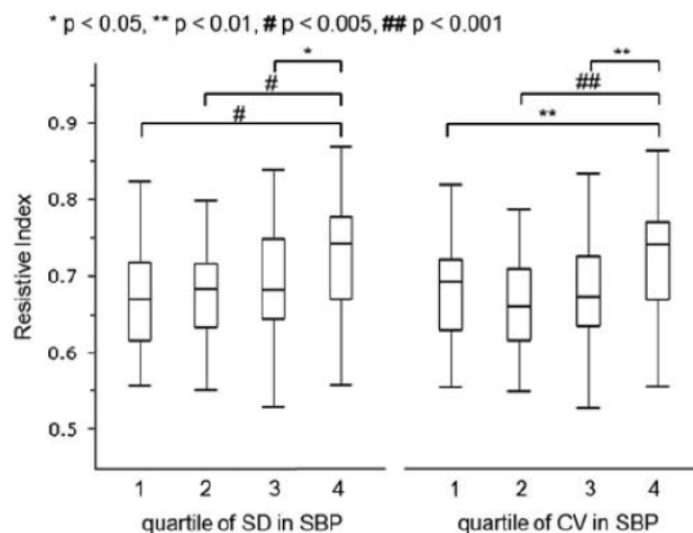


図2. 加齢とRI, eGFRの関連 (収縮期血圧の変動性をSD, CVで4分位に分けた場合、変動性が大きいほどRIが上昇する、つまり腎障害が進行することが明らかとなった)

本研究助成金による成果論文

1. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Onishi M, Takeya Y, Tataru Y, Oguro R, Yamamoto K, Sugimoto K, Rakugi H.

The impact of visit-to-visit variability in blood pressure on renal function.

Hypertens Res 35:239-243, 2012.

2. Kawai T, Kamide K, Onishi M, Hongyo K, Yamamoto-Hanasaki H, Oguro R, Maekawa Y, Yamamoto K, Takeya Y, Sugimoto K, Ohishi M, Rakugi H.

Relationship between renal hemodynamic status and aging in patients without diabetes evaluated by renal Doppler ultrasonography.

Clin Exp Nephrol 2012. (Epub ahead of print: DOI 10.1007/s10157-012-0627-1)

急性冠症候群(ACS)における HDL 機能を含めた脂質網羅的解析と新規 HDL 結合蛋白 Progranulin(PGRN)の ACS 発症・進展における役割の解明

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
大濱 透

急性冠症候群 (acute coronary syndrome, ACS) における動脈硬化性プラークの進展、破綻の過程において脂質代謝異常が密接に関連していることが知られているが、ACS の急性期におけるこれらの検討はほとんどなされていないのが現状である。また、ACS 発症時には、血中 HDL-C 濃度が低下していることが多いが、近年量的な多寡のみだけでなく、機能面からの評価も併せて考慮する必要があるとされる。我々は、最近、ヒト単球由来マクロファージ培養上清中からアポリタンパク AI と結合する蛋白として Progranulin(PGRN)を見出した。我々は、PGRN は大動脈のマクロファージに一致して主にシオルダー部分に存在していることを見出し、また、PGRN が matrix metalloproteinase の基質になりえることなどから ACS の culprit lesion でのプラーク破綻に何らかの役割を果たしている可能性があるものと考えた。そこで ACS 急性期/慢性期の血液を用いて網羅的な脂質解析や HDL の主要機能であるコレステロール引き抜き能を調べ、また、末梢血/血栓吸引した culprit lesion 近辺の血液を用いて PGRN 濃度測定を行い、ACS における PGRN の果たす役割の可能性について検討することとした。

大阪府済生会千里病院循環器内科に ACS で入院され、PCI を施行された連続 90 症例のうちドロップアウト 13 例を除く 77 症例で検討した。ACS 急性期、PCI 翌日、退院時の 3 点で脂質解析をしたところ、血中 LDL-C、apoB はスタチン投与により徐々に低下、血中 TG は絶食の影響もあり、翌日低下も退院時には来院時のレベルに戻っていた。血中 HDL-C は翌日に来院時や退院時に比べ有意に apoA1, apoA2 と共に低下していた。また近年、動脈硬化との関連が注目されているレムナントの指標である RemL-C と apoB-48 を測定したところ、RemL-C は有意な変動を示さなかったが、apoB-48 濃度は来院時健常人より高値と考えられる 8 μ g/ml 程度の平均であったが、翌日絶食の影響もあり低下も、退院時には来院時と同様のレベルまで上昇しており、残余リスクになりうる可能性が示唆された。

次に来院時と約 1 か月後の外来受診時における HDL のコレステロール引き抜き能について検討したところ、血中 HDL-C 濃度とコレステロール引き抜き率は必ずしも相関せず、これまで検

討したところでは、外来受診時の HDL の方が引き抜き率は高い傾向にあったが、有意差は認めなかった。ACS においても HDL 濃度が正常域に入ったとしても機能面からみるとリスクとして残る可能性が示唆された。

血中 PGRN 濃度は ACS 発症後 12 時間までは低値傾向を示すが、24 時間後から上昇傾向を示し、48 時間をピークに低下して、外来受診時には ACS 急性期の低値と 48 時間後の高値の中間値を呈した。また急性期の末梢血での PGRN 濃度と比較して血栓吸引で採取した血液の PGRN 濃度は有意に低値であったことから、PGRN が急性期の特に局所で各種プロテアーゼに分解されて減少しているものと考えられ、今後プラークの（不）安定性の指標になりうるか様々な観点から検討していきたい。

心臓サルコイドーシスの病因・病態およびバイオマーカーに関する研究

大阪医科大学 循環器内科
寺崎 文生、石坂 信和

【研究目的】

サルコイドーシスは非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする原因不明の全身性多臓器疾患である。重症心不全や致死的不整脈など、心臓に表現型をもつサルコイドーシス、いわゆる心サ症は、欧米よりも本邦において頻度が高いことが知られている。一方、心サ症の診断については、血清 ACE および血清リゾチームの上昇が参考となるものの、その感度は必ずしも高くない。サルコイドーシスの原因については、いくつかの可能性が提唱されているが、病態形成プロセスを含めて不明な部分があることが、確定診断を困難にしている一因でもある。

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は近年明らかにされた、多臓器に炎症・線維化を惹起する病態を呈する疾患である。細胞性免疫が関与する点で、サルコイドーシスとの類似点も有しており、画像上も類似する所見を示す場合があることが報告されている。IgG4-RD とサルコイドーシスは別の疾患グループに属する、と考えられているが、IgG4 関連の (自己) 免疫学的な機序が心サ症において認められるかどうかについての詳細な検討は現在までなかった。

今回、心サ症を合併したサルコイドーシス症例、および、心サ症を合併していないサルコイドーシス症例の血液サンプルにおける IgG4 値を測定し、サルコイドーシス症例において血清 IgG4 値が上昇しているか否か、心サ症の有無でその値に差を認めるかどうかについて検討した。また、心筋、リンパ節など組織サンプルがある症例については、IgG4 の免疫染色を行い、組織中の IgG4 陽性リンパ球の細胞浸潤の有無について検討した。

【研究方法】**対象：**

2002 年から 2010 年に、大阪医科大学附属病院または葉山ハートセンターを受診、または同施設に入院したサルコイドーシス患者 65 例を血清レベルの測定の対象とした。65 例中 12 例が心サ症であった。

血清レベルの測定：

上記 65 例において IgG4、可溶性インターロイキン-2 受容体 (sIL-2R)、アンギオテンシン変換酵素 (ACE)、C-反応性蛋白 (CRP) などの血液指標について、その血清中濃度を測定した。

また、各患者において、合併症の有無、服薬状況など患者背景の詳細な検討を行った。

免疫組織学的検索：

上記血中濃度の測定を行った心サ症患者 12 例中 5 例、および他の心サ症患者 7 例、合計 12 例を対象とした。内訳は左室形成術時切除心筋 7 例、僧帽弁形成術時生検心筋 2 例、剖検心筋 1 例、外科的に摘出したリンパ節 2 例である。

各試料のホルマリン固定標本から連続切片を作成。HE 染色および、IgG4、CD68 (マクロファージ)、CD45 (T リンパ球)、CD38 (B リンパ球) の免疫染色を行い、サルコイド肉芽腫における浸潤細胞の定性的、半定量的評価を行った。

【研究結果】

患者背景：

心サ症群 (12 例) では非心サ症群 (53 例) に比較して、心不全、完全房室ブロック、心室頻拍の合併が有意に高頻度であった。また、 β 遮断薬、利尿薬、ジギタリス、スピロノラクトン、アミオダロンの服用率が有意に高かった。

また、心サ症群では非心サ症群に比較して、CRP、脳性利尿ペプチド、尿素窒素、クレアチニン、アスパラギン酸アミノ基転移酵素が有意に高値であった。

血清レベルの測定：

IgG4、sIL-2R、および ACE の 3 項目の血中濃度は、心サ症群で各々、 53.5 ± 48.5 mg/dL、 910 ± 683 U/mL、 19.1 ± 10.8 U/L、非心サ症群で各々、 57.5 ± 42.1 mg/dL、 689 ± 399 U/mL、 19.4 ± 7.5 U/L であり、3 項目全てにおいて両群間に有意差を認めなかった。IgG4、sIL-2R、および ACE について、正常値を超えていた症例は、心サ症群で各々、2 例 (17%)、9 例 (75%)、3 例 (25%) であった。また、非心サ症群で正常値を超えていたのは各々、7 例 (13%)、32 例 (60%)、22 例 (42%) であった。

サルコイドーシス患者 65 例において、IgG4 と sIL-2R の間に相関はみられなかった。

免疫組織学的検索：

12 例全ての試料において、高度のサルコイド肉芽腫が認められ、CD68 陽性のマクロファージ、および CD45 陽性の T リンパ球の浸潤が多数認められた。一方、12 例全ての試料において、CD38 陽性の B 細胞の浸潤は少数であった。さらに、IgG4 陽性細胞の浸潤はほとんど見られず、12 例中 4 例の組織にわずかに散見された。

【考察】

血清レベルの測定では、サルコイドーシス患者 65 例全体の IgG4 値は 56.8 ± 43.0 mg/dL で、正常値を超えていたのは 9 例 (14%) であった。また、心サ症群と非心サ症群の間に差を認めなかった。一方で、サルコイドーシスの活動性を表すと考えられる sIL-2R については、65 例中 41 例 (63%) で高値を認めた。また、サルコイドーシス患者 65 例において、心サ症の有無に係わらず IgG4 と sIL-2R の間に相関はみられなかった。さらに、免疫組織学的検索において、サルコイド肉芽腫における IgG4 陽性細胞の浸潤はわずかに認められるのみであった。

以上の事実から、サルコイドーシスにおいては、心サ症の有無に係わらず、その病態における IgG4 関連の免疫・炎症の関与は低いと考えられた。現時点では、サルコイドーシスと IgG4 関連疾患は、オーバーラップしない異なる疾患群であることが支持される。

【結論】

サルコイドーシス患者において、心サ症の有無にかかわらず、IgG4 値高値の患者の割合は低く、免疫組織学的検索においても心筋組織、リンパ節ともにサルコイド肉芽腫における IgG4 陽性細胞の浸潤は存在しないか、あってもごく僅かであった。今回の検討では、心サ症を含めたサルコイドーシスが IgG4-RD と関連している可能性は低いと考えられる。

【謝辞】

本研究の一部は第 25 回 (社) 大阪ハートクラブ医学研究助成金により行われました。厚く御礼申し上げます。

【発表論文】

Terasaki F, Tsuji M, Kizawa S, Fujita S, Kanzaki Y, Kitaura Y, Ishizaka N. Sarcoidosis does not belong to or overlap with immunoglobulin G4-related diseases based on an assessment of serum immunoglobulin G4 levels in cardiac and noncardiac sarcoidosis. *Human Pathology* 2012; 43: 818-825.