



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	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(要約版(Digest))
Author(s)	名和, 隆英
Report No.(Doctoral Degree)	博士(医学) 甲第994号
Issue Date	2015-07-15
Type	博士論文
Version	none
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/52137

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

学位論文要約
Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

甲第 994 号

氏名： 名 和 隆 英
Full Name Takahide Nawa

学位論文題目： ニコランジルによる造影剤腎症予防効果
Thesis Title 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

学位論文要約：
Summary of Thesis

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）施行時のヨード造影剤使用で発症し、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生食輸液のみであり、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三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。ニコランジルの冠動脈疾患患者における臨床的な有用性に関しては、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。さらに、ニコランジルには、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保護に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0.95 mg/dl、女性0.87 mg/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0.096 mg/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（1.1 ml/kg/h）のみをニコランジル群と同様の時間投与した。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。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なかった。PCI後の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。CINを、血清クレアチニンの25%以上の増加、もしくは0.5 mg/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発症率が有意に抑制された(10.7%対2.0%, $p < 0.02$)。単変量回帰分析では、CIN発症と関連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として、造影剤による直接的な腎尿細管傷害や活性酸素により惹起される傷害に加えて、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などの血管拡張物質の減少などの造影剤による血管収縮と血管拡張物質の不均衡な誘発による急性腎虚血によるものと考えられている。腎の血流の大部分は腎皮質にあり、腎髄質は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。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ことを証明している。本研究の結果より腎臓においてもニコランジルの同様の機序による腎保護作用が推測される。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。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ことから、CINを予防するためにはニコランジルの経静脈的持続投与が重要と考えられる。

【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。

International Journal of Cardiology (in press)