

氏名(生年月日) **よし だ たく や** 吉 田 拓 弥 (1986年12月25日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 博 第167号

学位授与の日付 2017年9月29日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 末期腎不全患者における血液透析導入時の血清中インドキシル硫酸濃度変動に影響する因子の探索

論文審査委員 (主査) 教授 西 口 工 司

(副査) 教授 栄 田 敏 之

(副査) 教授 中 田 徹 男

## 論文内容の要旨

### 序章

慢性腎臓病 (CKD) 患者の体内には、腎機能障害の進行に伴い種々の尿毒症物質が蓄積することが知られている。尿毒症物質は、主に小分子、中分子、およびタンパク結合性分子の三つに大別される。特に、タンパク結合性が高い尿毒症物質は、アルブミンのような血中に存在するタンパク質への親和性が非常に高いため、近年普及しているハイフラックス型の透析膜を用いた血液透析でも効果的に除去することが困難とされている。

血液透析患者は心血管障害のリスクが非常に高く、2015年末までの過去30年間にわたり、心不全がその死亡原因の第1位である。近年、代表的なタンパク結合性が高い尿毒症物質の一つであるインドキシル硫酸 (IS) が、CKDの進行に寄与していること、および血液透析患者の心不全や微小血管障害、グラフト血栓症などの心血管疾患の予後に大きな悪影響を及ぼすことが明らかにされた。さらに、ISなどのタンパク結合性が高い尿毒症物質の蓄積が、薬物の腎外クリアランスの変動要因になっている可能性も報告されている。このように、ISの除去がCKD患者に有益であると考えられ、また、腎機能が廃絶した透析患者を含む末期腎不全患者 (ESKD) においては、心血管疾患の予後を改善すること、並びに医薬品適正使用の観点から、ISの蓄積を軽減することは重要であると考えられる。

そこで本研究では、ESKD患者におけるIS蓄積の軽減を目的とし、血液透析導入時の血清中IS濃度に着目し、その変動に影響する要因について調査した。

### 第1章 血液透析導入時の血清中インドキシル硫酸濃度に影響する因子の抽出

仁真会白鷺病院において、血液透析導入を目的に入院したESKD患者のうち、事前に本研究に関する説明を行い、文書により同意が得られた37例を対象患者とした。採血は、患者の初回血液透析実施日および導入1週間後の血液透析開始直前に、それぞれ透析回路の脱血側より行った。血清中IS濃度は、HPLC-蛍光光度法を用いて測定した。

血清中総IS濃度は、血液透析導入の前後いずれも10倍以上の大きな個人差を認め、血液透析導入後でも有意に低下せず、その個人差も解消しなかった。また、血液透析導入前後で、血清中総IS濃度が顕著に上昇した患者、低下した患者が混在していた。血液透析導入前後の血清中総IS濃度の変動率 (IS変動率) に基づき37例を三群化して患者背景因子を比較した結果、年齢、透析導入直前までの

AST-120(クレメジン<sup>®</sup>) 服用患者の割合、血清中アルブミン濃度、並びに総濃度および遊離型濃度より算出した IS の血清中タンパク結合率が、それぞれ IS 変動率と正の相関関係を示すことが明らかとなった。

## 第2章 血液透析導入時の血清中インドキシル硫酸濃度の変動に及ぼすクレメジン<sup>®</sup>服用中止の影響

クレメジン<sup>®</sup>は、IS の前駆物質であるインドールを消化管内で吸着し便排泄を促す球形吸着炭製剤である。クレメジン<sup>®</sup>は、透析未導入の CKD 患者に対して腎機能障害進行抑制および尿毒症症状の改善を目的に投与されており、透析導入時に保険適応外となるため、服用中止となる。そこで、血液透析導入時のクレメジン<sup>®</sup>の服用中止が血清中総 IS 濃度の変動に影響している可能性が考えられるため、第1章において認められた血液透析導入前後の IS 変動率の個人差に与えるクレメジン<sup>®</sup>服用履歴の影響について、詳細なグループ解析を行った。

対象患者 37 例のうち、血液透析導入日までにクレメジン<sup>®</sup>を服用していた患者は 22 例 (60%) であった。クレメジン<sup>®</sup>非服用患者では、血液透析導入前後の血清中総 IS 濃度に有意差は認められなかったが、クレメジン<sup>®</sup>服用患者では、クレメジン<sup>®</sup>の服用を中止した血液透析導入後に血清中総 IS 濃度が有意に上昇した。また、クレメジン<sup>®</sup>服用患者における IS 変動率は、クレメジン<sup>®</sup>非服用患者と比べて、有意に大きかった。なお、クレメジン<sup>®</sup>非服用患者群と服用患者群の間に、患者背景の差異はなかった。したがって、クレメジン<sup>®</sup>を服用している ESKD 患者において、血液透析導入に伴うクレメジン<sup>®</sup>の服用中止が、血清中 IS 濃度を上昇させる一因である可能性が示された。

## 第3章 血液透析導入による血清中インドキシル硫酸濃度の変動と血清中アルブミン濃度との関係

IS は、一般的に血清中タンパク結合率が 90%を超えるため、血液透析による除去が難しいとされている。しかしながら、ESKD 患者は、食事摂取不良や慢性炎症などの影響により低アルブミン血症を呈している場合が多い。そのため、血液透析導入時の血清中総 IS 濃度の変動は、血清中アルブミン濃度の影響を受けている可能性が考えられる。そこで、第1章において認められた IS 変動率の個人差に対する血清中アルブミン濃度、並びに IS 血清中タンパク結合率との関係性について、詳細なグループ解析を行った。

対象患者 37 例の血清中アルブミン濃度の平均値は、2.9 g/dL (範囲 : 1.6-3.7 g/dL) であり、全症例で低アルブミン血症であった。また、全 37 例における血清中アルブミン濃度と IS 血清中タンパク結合率との間に有意な正の相関関係が認められた。さらに、クレメジン<sup>®</sup>服用の影響を除く目的でクレメジン<sup>®</sup>非服用患者 (15 例) に限定したところ、血清中アルブミン濃度及び IS 血清中タンパク結合率と IS 変動率との間に、それぞれ正の相関関係を示す傾向が認められた。特に、血清中アルブミン濃度が 2.9 g/dL 未満の患者 (7 例) では、血液透析導入後に血清中総 IS 濃度が低下した。したがって、血液透析導入時の血清中 IS 濃度の変動を血清中アルブミン濃度により推測することができ、特に血清中アルブミン濃度が 3.0 g/dL を上回る患者においては、血液透析導入後に血清中 IS 濃度が上昇する可能性が高いことが示された。

## 総括

本研究では、ESKD 患者における IS 蓄積の軽減を目的とし、血液透析導入時の血清中 IS 濃度変動に着目した臨床研究を実施した。本研究結果から、血液透析導入後も IS の蓄積を軽減する目的でクレメジン<sup>®</sup>の服用を継続するなどの新たな治療戦略の必要性が示唆され、特に血清中アルブミン濃度が比較的高い患者において、その必要性がより一層高まる可能性が示された。本研究結果は、血液透析患者の IS 蓄積を軽減する新たな治療戦略を考案する上で有益な知見になるものと考えられる。

## 審査の結果の要旨

慢性腎臓病患者の体内には、腎機能障害の進行に伴い種々の尿毒症物質が蓄積することが知られている。近年、代表的なタンパク結合性尿毒症物質の一つであるインドキシル硫酸の蓄積が、慢性腎臓病の進行に寄与していること、および心血管疾患の予後に大きな悪影響を及ぼすこと、またインドキシル硫酸などのタンパク結合性尿毒症物質の蓄積が、薬物の腎外クリアランスの変動要因になっている可能性も報告されている。このように、インドキシル硫酸の除去が慢性腎臓病患者に有益であると考えられ、また、腎機能が廃絶した透析患者を含む末期腎臓病患者においては、心血管疾患の予後を改善すること、並びに医薬品適正使用の観点から、インドキシル硫酸の蓄積を軽減することは重要であると考えられる。そこで申請者は、末期腎臓病患者におけるインドキシル硫酸蓄積の軽減を目的とし、血液透析導入時の血清中インドキシル硫酸濃度に着目し、その変動に影響する要因について検討した。

第1章では、血液透析導入時の血清中インドキシル硫酸濃度に影響する因子について検討された。その結果、血清中総インドキシル硫酸濃度は、血液透析導入後も有意に低下せず、また血液透析導入前後で、血清中総インドキシル硫酸濃度が顕著に上昇した患者および低下した患者が混在することを示した。また、患者背景因子を比較した結果、年齢、透析導入直前までのAST-120（クレメジン<sup>®</sup>）服用患者の割合、血清中アルブミン濃度、およびインドキシル硫酸のタンパク結合率とインドキシル硫酸濃度の変動率とが、それぞれ正の相関関係となることを見出した。第2章では、血液透析導入時の血清中インドキシル硫酸濃度の変動に及ぼすクレメジン<sup>®</sup>服用中止の影響について詳細なグループ解析を行った。その結果、血液透析導入に伴うクレメジン<sup>®</sup>の服用中止が、末期腎臓病患者において血清中インドキシル硫酸濃度を上昇させる一因となる可能性を明らかにした。第3章では、血液透析導入による血清中インドキシル硫酸濃度の変動と血清中アルブミン濃度との関係について詳細なグループ解析が行われた。その結果、血液透析導入時の血清中インドキシル硫酸濃度の変動を血清中アルブミン濃度により推測することができ、特に血清中アルブミン濃度が3.0 g/dLを上回る患者においては、血液透析導入後に血清中インドキシル硫酸濃度が上昇する可能性を見出した。本研究では、末期腎臓病患者において血液透析導入後もインドキシル硫酸の蓄積を軽減する目的でクレメジン<sup>®</sup>の服用を継続するなどの新たな治療戦略の必要性を示唆し、特に血清中アルブミン濃度が比較的高い患者において、その必要性がより一層高まる可能性を明らかにした。

本研究成果は、末期腎臓病患者におけるインドキシル硫酸蓄積を軽減する新たな治療戦略を考案する上で有益な知見になるものと考えられる。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。