

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 356 号	学位申請者	神田 大輔
審査委員	主査	井本 浩	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	中川 昌之	副査 西尾 善彦
	副査	井戸 章雄	副査 吉浦 敬

### Angiotensin-converting enzyme inhibitor prevents the worsening of renal function in the late phase after percutaneous coronary intervention

(ACE 阻害薬は経皮的冠動脈インターベンション後慢性期における腎機能悪化を予防する)

経皮的冠動脈インターベンション (以下 PCI) 後の急性腎機能障害は、腎毒性薬剤、造影剤使用量、アテローム塞栓といった危険因子の関与が知られているが、PCI 後慢性期における腎機能障害については十分な検討はなされていない。また、腎機能の評価に血清クレアチニンがよく用いられるが、年齢や性別、体重といった様々な因子に影響を受ける。血清シスタチン C はこれら細胞外の影響を受けにくく、血清クレアチニンよりも鋭敏に早期の腎機能障害を反映することが報告されている。そこで学位申請者らは、血清シスタチン C の測定を用いて、PCI 後慢性期における腎機能に影響を及ぼす因子について検討した。本研究では待機 PCI と 9 か月後の follow-up 冠動脈造影を施行された安定狭心症患者 143 例を対象として血清シスタチン C の変化率 (以下 %CysC) と患者背景や内服薬との関連を後ろ向きに検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 143 例中、86 例で腎機能悪化 (%CysC $\geq$ 20) を認め、ACE 阻害薬 (以下 ACEI) の使用と PCI 治療前の血清シスタチン C 値が腎機能悪化群 (%CysC  $\geq$ 20, 以下 WRF) と非悪化群 (%CysC <0, 以下 non-WRF) 間で有意差を認めた。
- 2) WRF 群とベースラインの患者背景との関係をロジスティック解析で検討したところ多変量解析では、ACEI の使用と PCI 治療前の血清シスタチン C 値が WRF と負の相関を認めた。
- 3) %CysC は、ACEI 使用群で、ACEI 非使用群よりも有意に低値であった。
- 4) ACEI 使用群の %CysC は、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (以下 ARB) 使用群、ACEI 及び ARB 非使用群と比較しても有意に低値であった。

慢性腎臓病に対する中心的治療薬であるレニン-アンギオテンシン系阻害薬の中で ACEI はアンギオテンシン II (以下 Ang II) の産生を抑制すると同時に、ブラジキニンの分解を抑制し、一酸化窒素 (以下 NO) の産生が促進、血管拡張作用や血管内皮の保護作用が増強されるが、ARB は同作用を持ちえない。ARB は Ang II が Ang II の 1 型受容体に結合するのを直接阻害する作用を持つが、結果的に Ang II が増加することで代謝産物であるアンギオテンシン IV (以下 Ang IV) の産生が増加し、Plasminogen activator inhibitor type I (以下 PAI-1) の増加につながり糸球体硬化が促進されると予想される。このように、NO と PAI-1 の関与が本研究における腎保護作用において、ACEI と ARB 間での差につながったものと考えられた。また、本研究における腎機能悪化に関して血清クレアチニンは有意な関連が認められず、PCI を行うような軽度から中等度の腎障害における腎機能評価として血清シスタチン C の測定は有用と考えられた。

本研究は、PCI 後の慢性期腎機能障害が血清シスタチン C を用いることで鋭敏に検出でき、ACEI が慢性期腎機能障害を予防する可能性を示したものであるが、PCI 後の腎機能障害は予後に強く関与するため、腎機能障害を鋭敏に評価、予防することの臨床的意義は高い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。