

氏名（本籍）	松本 淳（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲第1070号
学位授与日付	平成30年3月25日
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Traditional thermal therapy with indirect moxibustion decreases renal arterial resistive index in patients with chronic kidney disease.
審査委員	（主査）教授 出口 隆 （副査）教授 飯田 宏樹 教授 森重健一郎

論文内容の要旨

慢性腎臓病（chronic kidney disease, CKD）は、尿異常やその他の画像、血液、病理所見で認められる異常かつ/または糸球体濾過量（GFR）が60mL/min/1.73m²未満で規定される腎障害が3か月以上持続する状態である。CKDが進行すると腎不全や重篤な心血管疾患の発症につながるため、CKDの進行の抑制あるいは予防が重要視されている。一方、鍼灸治療によりCKDモデルラットの腎障害の進行が抑制されることが報告されているが、CKDの腎内血行動態に対する鍼灸治療の効果を示した報告はない。申請者らは、先行研究として健常人を対象に腎兪穴の温灸刺激による腎内血行動態の変化を超音波カラードップラー法により観察し、腎区域動脈のresistive index（RI）が温灸刺激後に減少することを示した（Matsumoto-Miyazaki et al., J Alt Complement Med 2014; 20(9):693-7.）。RIは腎内血管抵抗の指標であり、腎障害の重症度が高い場合に上昇することやRIの高値はCKDの進行の予測因子であることが報告されている。本研究では、CKD患者の腎内血行動態に及ぼす温灸治療の効果を超音波ドップラー法により検討した。

【対象と方法】

研究デザインは評価者の一重盲検のクロスオーバーデザインを用い、温灸時と対照時の比較を行った。温灸時と対照時の間隔は1か月以上とし、温灸時と対照時の順番は無作為に決定した。

対象は岐阜大学病院腎臓内科通院中のCKD患者のうち研究参加の同意が得られた60名とした。

温灸刺激は、市販の台座灸（セネファ社製）を用いて腎兪穴に対して行った。腎兪穴の部位はWHOのガイドラインに従い、腰部の第2棘突起の下部の外方とした。温灸刺激は3回連続で行い、被験者が強い熱さを感じた場合には、火傷予防のため温灸を抜去して次の温灸施術を行った。対照時には、被験者に温灸による温熱刺激は加えなかったが、被験者の体のそばに置いた灰皿上の温灸に点火し、煙と香りによる評価者の盲検化を行った。

温灸刺激前の10分間安静後（baseline）、温灸刺激直後（post 1）と温灸刺激後10分後（post 2）に血圧、心拍数、体温の測定を行い、主要評価項目として超音波カラードップラー法による腎内血管抵抗指数（resistive index: RI）を測定した。腎臓超音波検査は、温灸刺激に対して盲検化された5年以上の超音波検査の臨床経験を有する腎臓内科医が行った。超音波カラードップラー法によるRIの測定は、伏臥位の患者に対して背部から片側腎内の上、中、下の3か所ずつ（両側合計6カ所）の腎区域動脈で行った。RIは、 $RI = (\text{peak systolic velocity} - \text{end-diastolic velocity}) / \text{peak systolic velocity}$ の式から計算し、6カ所の腎区域動脈のRIの平均値を算出した。1次解析として温灸刺激時と対照時の腎区域動脈のRIの変化の比較を行った。2次解析として、対象をCKDのstage1,2群と3,4群の2群に分け、stage別のRIの変化を検討した。次に、対象をレニンアンジオテンシン系阻害薬（RASi）の服用の有無により2群に分けてRIの変化を検討した。温灸終了後に被験者が感じた温灸の熱さを5段階のスコアを用いて聴取した。

【結果】

研究参加の同意の得られた CKD 患者 60 名のうち、安静が保てない、良好な超音波画像が得られないなどの症例を除きデータ収集終了に至った 43 例のデータを解析した。43 例中、クロスオーバーの順序に関して温灸先行群が 24 例、対照先行群が 19 例であった。

Baseline の RI には温灸時と対照時の間に有意な差はなかった。対照時の RI は baseline に比べ、post 1、post 2 ともに有意な変化はみられなかったが、温灸時の RI は baseline に比べ、post 1、post 2 に統計学的に有意な減少がみられた（それぞれ $p < 0.001$ ）。Baseline から post 2 までの RI の減少量は、対照時に比べ温灸時に大きい値を示した（ $p = 0.001$ ）。

生理学的なパラメーターである血圧と体温は、対照時、温灸時ともに baseline、post 1、post 2 の値に有意な差はなく、baseline から post 2 への変化量も両群間に有意差はなかった。心拍数は、両群内で baseline に比べ、post 1、post 2 において有意に減少したが、baseline から post 2 への変化量に関して両群間に有意差はみられなかった。

CKD の stage 別の温灸による RI の変化の比較では、stage 1, 2 群でも 3, 4 群でも baseline に比べて post 1、post 2 の RI が有意に減少したが、両群の変化量に有意差はなかった。RAS の服用の有無による温灸後の RI の変化の比較でも、post 1、post 2 ともに両群内で有意な減少がみられたが、baseline からの減少量について両群間の有意な差はなかった。被験者の感じた温灸の熱さと RI の変化量には負の相関が認められた。温灸による火傷等の有害事象はなかった。

【考察】

温灸による腎内血管抵抗の減少効果が観察された。RI は腎障害の重症度が高い場合に RI 値が上昇することや、RI の高値は CKD の進行を予測する因子であること、RI の減少時に蛋白尿あるいはアルブミン尿が減少することが報告されている。また、健常人の腎俞穴への鍼治療により血漿レニン活性が減少することが報告され、CKD モデルラットに対する鍼灸治療が腎交感神経の活動の減少や NO の増加を介して CKD の進行を抑制すること、糸球体腎炎モデルの兎の鍼治療により腎交感神経の興奮減少を介して糸球体腎炎の進行が抑制されることが報告されている。今回の RI の変化のもつ臨床的な有効性は今後の検討課題であるが、上述の基礎研究の結果を考慮すると、腎俞穴への温灸治療により腎内血管抵抗の減少を介して腎臓の保護効果につながる可能性が考えられる。RI の減少が、CKD stage の高い群も低い群にもみられたことや、RAS の服用の有無にかかわらずみられたことを考慮すると、既に通常治療を受けている CKD 患者の追加治療として温灸治療が有用となる可能性が考えられた。

温灸刺激による RI 減少の機序として上述の基礎研究の結果を考慮すると、腎交感神経の興奮性減少や NO の増加による血管拡張が関与した可能性が推察されるが、これらの機序を解明するためには更なる研究が必要である。今回の CKD 患者群は一次性糸球体疾患が主体であったため、CKD 患者の多くを占める糖尿病性腎症の患者に対する効果は今後の検討課題である。

【結論】

CKD 患者の腎内血行動態に対する温灸療法の効果を超音波ドップラー法により測定したところ、腎内血管抵抗が温灸治療後に減少することが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

申請者 松本 淳は、超音波カラードップラー法を用いて、温灸療法により慢性腎臓病患者の腎内血管抵抗が減少することを明らかにした。また、この反応は、慢性腎臓病の進行の程度やレニンアンジオテンシン系阻害薬の服用の有無に関わらず観察され、作用機序として腎交感神経の興奮性の減少や NO の増加による血管拡張の関与が推察された。本研究成果は、温灸治療が腎内血管抵抗の減少を介して腎臓の保護作用につながる可能性を示唆し、循環器病学および腎臓病学の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌] Jun Matsumoto-Miyazaki, Nagisa Miyazaki, Ichijiro Murata, Gakuro Yoshida, Hiroaki Ushikoshi, Shinji Ogura and Shinya Minatoguchi: Traditional thermal therapy with indirect moxibustion decreases renal arterial resistive index in patients with chronic kidney disease. *J Alt Complement Med* 22: 306-314, 2016.