

論 文 内 容 の 要 旨

Association of Adipocytokines with Peritoneal Function

アディポサイトカインは腹膜機能と関連する

日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学分野

大学院生 住 祐一郎

Peritoneal Dialysis International 掲載予定

【Introduction】

我々は先の研究で、腹膜透析(PD)の継続期間に影響を与える因子として腹膜炎の有無と血清 LDL-Cho 値を同定し、また PD の離脱に対する独立した危険因子として年齢と T-Cho 値が同定された事を報告した。血中コレステロール値が内臓脂肪量と正の相関があることを考えて、脂質と PD に観察された関連性をもとにして腹膜における脂肪細胞の潜在的な役割を調べた。腹膜の脂肪組織を直接検査することは困難であるため、我々は脂肪細胞の働きとしてアディポサイトカインに着目し、本研究を着想した。アディポサイトカインの多くは、催炎症作用、酸化ストレス亢進、血圧調整、毛細血管内皮傷害など、様々な作用に関与している。その中でアディポサイトカインのひとつであるレプチンは末梢組織に対して直接作用し、血管新生促進作用や血小板凝集促進作用を有する事が分かっている。また、アペリンは血管内皮細胞に作用し、NO 産生を亢進させ、血管拡張作用を有している。それに加え、血管内皮細胞に対して増殖作用、遊走作用、管腔形成作用を持ち、血管新生因子としての役割も報告されている。我々はアディポサイトカインが腹膜機能に影響すると仮説を立て、本研究で PD 患者の血清中アディポサイトカインを測定し、血清 LDL 値を始めとした今回の研究導入時の各種パラメーターとの関連性、および腹膜平衡機能検査(PET)による腹膜機能とその変化との関連性の解析を行った。また、これらのアディポサイトカインが腹膜機能維持については PD 継続期間の予測因子となるかを検討した。

【Methods】

腹膜透析患者 80 名を対象に前向き観察研究を行った。血清中のアディポネクチン、レプチン、アペリンおよび各種血液生化学的検査を測定した。また、PD 継続期間、腹膜炎、糖尿病の有無、BMI、尿量、腹膜 Kt/V、腎臓 Kt/V、Weekly Kt/V、腹膜 Ccr、腎臓 Ccr、Weekly Ccr、statin 製剤の有無、透析液量、グルコース暴露量、イコデキストリン透析液の使用の有無を評価した。半年の間隔で PET 検査を行い、腹膜クレアチニン透過率(D/P 比)、ブドウ糖吸収率(D/D0 比)を測

定した。それらの値および変化率と各種アディポサイトカインとの関連性、各種検査との関係性を調べた。

【Results】

血清中のアディポネクチン、レプチン、アペリンと各種脂質、BMI およびグルコース暴露量との関係性の検討において、アディポネクチンと HDL-C および TG は有意に相関関係を認めた

($r=0.4656$, $p=0.0001$)、($r=-0.3565$, $p=0.0015$)。レプチンは BMI と有意な相関を認めた ($r=$, $p=0.0086$)。アペリンは LDL と有意に相関関係を認めた ($r=0.4656$, $p=0.0001$)。PET 検査値に影響を与える因子の検討において、多重回帰分析の結果、D/P 比および D/D0 比の有意な予知因子としてアディポネクチン値 ($P=0.0392$, $P=0.0348$) が同定された。D/P 比の変化率への予知因子として、eGFR 値が有意に認められた ($P=0.015$)。また、アペリン値 ($P=0.0484$)、HDL-C 値 ($P=0.0066$)、透析液量 ($P=0.0223$) と尿量 ($P=0.0020$) が PD 継続期間に影響を与える因子として同定された。

【Discussion】

長期間の腹膜透析により、溶質輸送能亢進・限外ろ過不全といった腹膜機能低下が進行する。その原因として、高濃度のグルコース液である透析液の持続的な曝露や腹膜炎による腹膜の炎症による腹膜中皮細胞の変性や脱落、腹膜の肥厚および線維化、および腹膜血管新生などの形態学的変化などが考えられている。アディポネクチンは AMP-activated protein kinase を介して内皮型 NO 合成酵素を活性化し、NO 産生を増加させる事により血管新生を促進することが知られており、今回の結果からアディポネクチンが腹膜新生血管形成および血管新生に役割を果たす可能性が考えられた。D/P 比および D/D 比の予知因子として、アディポネクチンが有意に認められた一方で、アディポネクチンと BMI に相関は見られなかった。この事からも、内臓脂肪の中でも腹膜の脂肪細胞が腹膜機能に影響を強く及ぼした可能性が示唆された。今後は、実際に腹膜における脂

肪細胞の変化およびメカニズムを解明すると共に、それに伴う血清中のアディポサイトカインが腹膜機能の評価としてのマーカーの一端を担えるよう、引き続き検討を行う予定である。