

| | |
|----------|--------------------------------|
| 氏名 | のぐち けいたろう 野口 圭太郎 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 甲第498号 |
| 学位授与年月日 | 平成17年 3月11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 | 腹膜透析患者における透析液中結合織代謝マーカーの臨床的意義 |
| 学位論文審査委員 | (主査) 佐藤 慶祐 (副査) 村脇 義和 宮川 征男 |

学位論文の内容の要旨

腹膜透析患者では、透析による腹膜の線維化、硬化が問題となり、特に被嚢性腹膜硬化症は致死率が高くその予防、診断、治療は腹膜透析における大きな課題となっている。そこで腹膜硬化の評価を簡便に行うことのできる指標として、結合織代謝マーカー特に細胞外マトリックス分解系酵素およびその特異的阻害因子を中心にその有用性を検討した。

方法

腹膜透析を施行している腎不全患者 56 名に対して平成 12 年 2 月から平成 15 年 4 月の間に腹膜平行試験(PET)を実施し、73 の排液検体を採取した。PET の結果から腹膜機能を 4 段階に分類した。これらの検体について IV 型コラーゲン、MMP-1、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 をそれぞれ EIA 法にて測定し、得られた排液中濃度を PET の結果と比較した。また腹膜透析期間、腹膜炎の既往の有無、腎不全の原因となった疾患などについて結合織代謝マーカー濃度に差が見られないか検討した。さらに 87 ヶ月の腹膜透析歴を持つ患者の壁側腹膜組織に対して、MMP-1、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 のモノクローナル抗体を用いて免疫組織化学染色を施行した。

結果

排液中の IV 型コラーゲン、MMP-2、TIMP-1 の各濃度はいずれも PET カテゴリーと密接に関連して増加し、dialysate/plasma creatinine ratio(D/P Cr)との間に有意な相関関係が認められた。特に排液中 TIMP-1 濃度は D/P Cr との間に強い相関を認めた。MMP-1、MMP-9、TIMP-2 は多数例で測定感度以下を示し、このような関連は認められなかった。

IV型コラーゲン、MMP-2、TIMP-1の各濃度と腹膜透析期間、腹膜炎の既往の有無、原疾患としての糖尿病の有無などの因子との間に関連がみられるか検討したが、いずれも関連は認められなかった。

HE染色にて中等度腹膜線維症と診断された腹膜透析施行中の患者の腹膜組織に対して、免疫組織化学染色を施行したところ、MMP-2は線維芽細胞、毛細血管壁が染色された他、周囲のコラーゲンでも陽性であった。TIMP-1は線維芽細胞、毛細血管壁に存在が確認された。またMMP-1、MMP-9、TIMP-2も腹膜組織中の線維芽細胞、毛細血管壁などに存在していた。

考 察

今回検討したIV型コラーゲン、MMP-2、TIMP-1はいずれもPETカテゴリーの進行とともに上昇し、D/P Cr値と有意に相関していたが、なかでもTIMP-1で強い相関関係が認められた。

IV型コラーゲンは腹膜結合織の主要な構成要素であり、腹膜透析の継続により徐々に増加してくとされている。過去にも排液中IV型コラーゲン濃度はD/P Cr値に相関するとの報告があり、今回の我々の結果もこれを支持するものであった。一方MMP-2はIV型コラーゲンの分解に重要な働きをしているが、ラットの腹膜硬化症モデルで腹膜透析液中MMP-2濃度が上昇することなどが知られている。今回我々の検討でも、腹膜機能の低下とともに上昇することが確認された。またMMP-2の上昇は腹膜細胞からの分泌によることも免疫染色で確認された。

TIMP-1は各種の活性型MMPと結合し、その活性を特異的に阻害する。通常TIMPとMMPは同じ細胞で産生されることより、TIMPはMMPの活性調節で重要な働きをしている。腹膜透析排液中でのTIMPの変動に関してはこれまで検討されておらず、今回の我々の報告が初めてである。TIMP-1は今回測定したマーカーの中でD/P Cr及びPETカテゴリーと最も密接に関連しており、腹膜線維化の鋭敏な指標となる可能性が示唆された。また実際免疫染色ではTIMP-1は線維芽細胞内に多く認められ、排液中のTIMP-1の上昇は線維化進行に伴って線維芽細胞からの分泌亢進によるものと考えられた。

結 論

排液中結合織代謝マーカーのうち、特にTIMP-1が腹膜組織の変化を鋭敏に反映して排液中濃度が上昇してくることが示され、TIMP-1が臨床的に腹膜組織の線維化、硬化の評価に有用であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

被嚢性腹膜硬化症は腹膜透析における最も重篤な合併症であるが、その発症を早期に予知することは困難である。本研究では線維化マーカーであるIV型コラーゲン、MMP-2、TIMP-1などの

腹膜透析排液中濃度を測定し、腹膜機能の指標である腹膜平衡試験の結果と比較検討した。その結果排液中線維化マーカー、特に TIMP-1 は腹膜平衡試験の結果と強く相関を示し、免疫染色の結果と合わせて腹膜組織の評価への有用性が示唆された。

本研究は新知見に富むものであり、その結果は腹膜透析患者の管理の面で有用であり、学術の水準を明らかに高めたものと認める。