

論文審査の要旨

チアノーゼ性先天性心疾患 (CCHD) 患者に血栓塞栓症が発生する。本研究では、CCHD 患者における血小板活性化状態と血管内皮機能の指標について検討した。対象は CCHD 患者 35 人 (CCHD 群)、健常者 12 人 (C 群) で、血小板活性化の指標として血小板表面の P-selectin 発現量、また血管内皮機能の指標として血漿 thrombomodulin (TM) 濃度と protein C (PC) 活性値、thrombin 産生の指標として thrombin-antithrombin complex III (TAT) を測定した。血小板 P-selectin は C 群に比し、CCHD 群で有意に高値であった。血漿 TM は C 群に比べ低く、PC 活性も CCHD 群で低値だった。TAT は C 群に比べ CCHD 群で有意に増加していた。血栓合併群では P-selectin や TAT は、非合併群に比べ有意に高値だった。CCHD 群において血小板 P-selectin 発現量が有意に増加したことは、血小板が活性化されて血栓合併のリスクが存在することを示唆する。特に血栓合併群において P-selectin と TAT 値が高かったことは、血栓塞栓症のリスクの指標となる可能性を示唆する。また、CCHD 群において血漿 TM と PC 活性が低下していたことは、慢性の血管内皮障害の存在を示唆する。従って CCHD 患者では、血小板の活性化がみられ、血栓塞栓の発生に関与していると考えられる。

34

氏名 (生年月日)	タカ 高	ハン 橋	マサ 正	キ 毅
本 籍				
学位の種類	博士 (医学)			
学位授与の番号	乙第 2458 号			
学位授与の日付	平成 19 年 11 月 16 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Association between serum adiponectin levels and arteriolosclerosis in IgA nephropathy patients (IgA 腎症における血清アディポネクチン濃度と細動脈硬化の関連)			
主論文公表誌	Internal Medicine 第 74 巻 第 5 号 256-263 頁 2007 年			
論文審査委員	(主査) 教授 新田 孝作 (副査) 教授 小田 秀明, 丸 義朗			

論文内容の要旨

〔目的〕

アディポネクチンは、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの一種で抗動脈硬化作用を有する。しかし、血清アディポネクチン濃度と腎細動脈硬化との関連についての報告はない。われわれは、血清アディポネクチン濃度と IgA 腎症における腎細動脈硬化との関連性を検討した。

〔対象および方法〕

対象は、2004 年 8 月から 2006 年 2 月までの期間において、当科で腎生検を施行し、IgA 腎症と診断された 35 症例である。年齢は平均 35.0±14.6 歳である。血清アディポネクチン、高感度 CRP (C-CRP)、総コレステロール (T-C)、中性脂肪 (TG)、尿蛋白量 (U-Pro)、body mass index (BMI) および病理組織での細動脈硬化の程度を測定した。血清アディポネクチン濃度は、腎機能に影響されるため、対象をクレアチニンクリアランス (Ccr) によって分類した。

〔結果〕

重回帰解析によると、血清アディポネクチン濃度と Ccr ($p < 0.001$)、BMI ($p < 0.001$)、TG ($p = 0.001$)、U-Pro ($p = 0.001$) とそれぞれ有意差をもって関連を認めた。血清アディポネクチンと U-Pro は正の相関を示し、Ccr、

BMI, TG それぞれとは負の相関を示した。すべての対象症例では、血清アディポネクチン濃度と腎細動脈硬化とに関連性は見出せなかった。しかし、腎機能が Ccr 90~120ml/min/1.73m² の群では、細動脈硬化のない症例と比較し有する症例で、血清アディポネクチン濃度は低値であった (p=0.0025)。

〔考察〕

細動脈硬化の病因は明確ではないが、高血圧、高血糖および高脂血症で血管内皮が障害を受け、血漿蛋白の浸透性が増加し、ヒアリン構造の沈着が起これると考えられている。すべての対象症例の場合、細動脈硬化のない群に比し、硬化のある群で、年齢、T-C および TG が高値であったことから、加齢と高脂血症が IgA 腎症における細動脈硬化に関与していると考えられた。アディポネクチンは直接血管壁に作用し、単球の血管内皮への接着、平滑筋増殖、そしてマクロファージの泡沫化といった動脈硬化進展過程にみられる一連の分子機構を抑制する蛋白である。正常腎機能の患者でアディポネクチン濃度は、細動脈硬化のある群で、ない群と比較し有意に低値であった。細動脈硬化のある群で低アディポネクチン血症を認めたことから、高アディポネクチン血症が細動脈硬化を抑制した可能性がある。細動脈硬化の程度は、IgA 腎症の予後と関連するので、細動脈硬化を阻止することは、IgA 腎症の進展予防につながる。アディポネクチンは、抗細動脈硬化の点から腎機能保護に働く可能性がある。

〔結論〕

血清アディポネクチン濃度は、Ccr, BMI, TG と負の相関を示し、尿蛋白量は正の相関を示した。腎機能が正常の IgA 腎症患者で、細動脈硬化のある群は、ない群に比し血清アディポネクチン濃度は低値であった。アディポネクチンは、高脂血症と相反する作用により、腎細動脈硬化を抑制する可能性がある。

論文審査の要旨

IgA 腎症は、免疫学的メカニズムによって発症すると考えられている。しかし、長期予後解析の結果から、細動脈硬化病変が予後に関与していることが明らかになってきた。

アディポネクチンは、抗動脈硬化作用を有するアディポサイトカインである。血中アディポネクチンの低下と冠動脈疾患のイベント発症率上昇との間には有意な関連性が認められている。

本研究は、IgA 腎症において、血清アディポネクチン濃度と細動脈硬化の関連性について検討したものである。その結果、血清アディポネクチン濃度は、糸球体濾過値 (GFR) 依存性であることが判明した。また、GFR が正常域にある群では、血清アディポネクチンが低値である程、細動脈硬化が強い傾向を示した。

メタボリック症候群を合併した IgA 腎症の治療にあたっては、血清アディポネクチン濃度と細動脈硬化に留意する必要があると考えられた。