

氏名	川西邦夫
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第549号
学位授与の日付	平成25年2月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	<b>Neutral solution low in glucose degradation products is associated with less peritoneal fibrosis and vascular sclerosis in patients receiving peritoneal dialysis</b> (低GDP含有の中性腹膜透析液は腹膜透析患者の腹膜線維化と血管硬化の進行を緩徐にする)
主論文公表誌	Peritoneal Dialysis International doi:10.3747/pdi.2011.00270 2012年
論文審査委員	(主査) 教授 新田 孝作 (副査) 教授 田邊 一成, 柴田 亮行

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

腹膜透析液は低pH, 高濃度ブドウ糖, ブドウ糖分解産物 (glucose degradation products, GDP) をはじめとした, 種々の非生理的な要素を含むため, 腹膜組織に傷害を与え, 腹膜透過性亢進や除水不全の原因となる。近年, 低GDP含有の中性透析液が開発され臨床利用されるようになったが, 腹膜組織や腹膜機能に与える影響は不明であり, これらを明らかにすることが本研究の目的である。

#### 〔対象および方法〕

東京女子医科大学腎センターにおいて, 1980年から2010年に腹膜透析を施行した379名のうち, 腹膜生検を施行した205名(導入時29名, 離脱時176名)から中性透析液のみを使用した12名と, 年齢, 透析期間をマッチさせた従来透析液使用者12名(全体43名から抽出)について, 腹膜組織, 腹膜透析開始後半年から1年以内の腹膜平衡試験(peritoneal equilibration test: PET), 残腎機能(尿量)を比較した。腹膜組織の中皮下間質(submesothelial compact zone: SMC)の厚みとpost-capillary venuleの内径/外径比(L/V ratio)を測定した。また, 糖化最終産物(advanced glycation end-products: AGE)に対する抗体, 抗CD31抗体, 抗podoplanin抗体による免疫染色を行い, AGE沈着のgrade分類, CD31またはpodoplanin陽性血管(リンパ管)の単位面積当たりの個数の算出を行った。統計学的解析はANOVAで行った。

#### 〔結果〕(以下, 数値は従来透析液群, 中性液群(単位)で記載)

年齢は $46.1 \pm 5.3$ ,  $43.0 \pm 5.3$  (歳), 腹膜透析期間は $57.0 \pm 5.97$ ,  $51.9 \pm 5.9$  (月)で, 両群間に有意差を認めなかった。腹膜機能(PET)に関しては, 開始後半年から1年では, 両群の腹膜透過カテゴリー分布に有意差はなかったが, 離脱前半年から1年では, 従来群で腹膜透過性亢進を示すHighカテゴリーへの移行が有意であった。残腎機能に関しては開始前が $512.5 \pm 95.2$ ,  $580 \pm 95.1$  (mL/日)で有意差なく, 離脱前が $52.5 \pm 42.7$ ,  $214.1 \pm 42.7$  (mL/日) ( $p < 0.05$ )と中性液群で有意に保持されていた。病理組織ではSMC,  $482.5 \pm 24.3$ ,  $281.4 \pm 34.4$  ( $\mu\text{m}$ ); L/V ratio,  $0.50 \pm 0.03$ ,  $0.86 \pm 0.02$  (ともに $p < 0.05$ )で, 従来群に比較し, 中性液群では, 腹膜線維化, 血管硬化が有意に抑制されていた。AGE gradeは従来群で有意に高かった。CD31陽性血管数は $30.6 \pm 3.5$ ,  $90.4 \pm 3.3$  (/mm<sup>2</sup>),  $p < 0.005$ と中性液群で有意に多かった。podoplanin陽性血管数は $12.3 \pm 0.9$ ,  $11.1 \pm 1.1$  (/mm<sup>2</sup>)で有意差はなかった。腹膜機能別にみると, HighカテゴリーでAGE gradeが有意に高かった。CD31陽性血管数には有意差を認めなかった。

#### 〔考察〕

中性液群で線維化抑制とAGE沈着の軽減を認めたことは既報と合致する。一方, 中性液群で血管数が増加している機序については不明であり今後の検討が必要である。腹膜透過性と関連するのは血管数ではなく, AGE沈

着であったことから、腹膜透析液中の GDP が腹膜透過性の亢進に關与する可能性が示唆された。

〔結論〕

中性腹膜透析液は従来透析液と比較して残腎機能を保持し、腹膜線維化や腹膜血管硬化の進行を緩徐にする。

### 論文審査の要旨

本研究の目的は、中性透析液の腹膜組織や腹膜機能に与える影響を検討することである。

対象は、腹膜透析患者で、中性透析液のみを使用した12例と、年齢と透析期間をマッチさせた従来透析液使用者12例である。腹膜組織、腹膜透析開始後半年から1年以内の腹膜平衡試験（PET）および残腎機能（尿量）を比較した。

透析離脱前の残腎機能は、中性液群で有意に保持されていた。病理組織では、中性液群では腹膜線維化と血管硬化が有意に抑制されていた。糖化最終産物（AGE）の沈着は従来群で有意に高かった。CD31陽性血管数は中性液群で有意に多かった。

本研究では、中性液群で線維化抑制とAGE沈着の軽減を認めた。腹膜透過性と関連するのは血管数ではなく、AGE沈着であったことから、腹膜透析液中のブドウ糖分解産物が腹膜透過性の亢進に關与する可能性が示唆された。

中性腹膜透析液は、従来透析液と比較して残腎機能を保持し、腹膜線維化や腹膜血管硬化の進行を緩徐にする。

—45—

氏名	コウヘイ ジュンコ 公 平 順 子
学位の種類	博士（医学）
学位授与の番号	甲第550号
学位授与の日付	平成25年2月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（医学研究科専攻，博士課程修了者）
学位論文題目	<b>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a sensitive biomarker for the early diagnosis of acute rejection after living-donor kidney transplantation</b> (好中球ゼラチナーゼ関連リポカリンは生体腎移植後の拒絶の早期検知に感度が高いバイオマーカーである)
主論文公表誌	International Urology and Nephrology doi:10.1007/s11255-012-0321-y 2012年
論文審査委員	(主査) 教授 新田 孝作 (副査) 教授 小田 秀明, 尾崎 眞

### 論文内容の要旨

〔目的〕

生体腎移植早期のグラフト機能不全の早期診断は腎機能の長期予後を左右する。特に移植後早期の拒絶反応は発生頻度も高く、グラフト機能不全の大きな原因となっているが、性別や年齢、体格などに大きく影響を受けやすい血清クレアチニン値を用いての評価が一般的であり、早期診断は困難である。そこで我々は好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、インターロイキン 18 interleukin 18 (IL-18)、L型脂肪酸結合蛋白 livertypefatty acid-binding protein (L-FABP) という3種類のバイオマーカーが腎移植術後早期の拒絶反応の検知に有効かどうかを調査した。

〔対象および方法〕

前向き研究として当院泌尿器科で生体腎移植術を受ける成人レシピエントを対象とし移植術後6時間、24時間、48時間、72時間における血清と尿を採取し、血清中、尿中のNGAL、尿中のIL-18、尿中のL-FABPのそれ