

# (木原敏晴) 論文内容の要旨

## 主 論 文

Predictive value of serum macrophage colony-stimulating factor for development of aortic calcification in haemodialysis patients

: a 6 year longitudinal study

血液透析患者における大動脈石灰化の予測因子としての  
血清マクロファージコロニー刺激因子値の意義についての検討  
: 6年間の縦断的研究

木原敏晴、宮田康好、古川正隆、野口 満、錦戸雅春、古賀成彦、金武 洋

Nephrology Dialysis Transplantation • 20 卷 8 号 1647-1652 2005 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
展開医療科学講座 腎泌尿器病態学  
(主任指導教員: 酒井 英樹 教授)

## 緒 言

透析患者において、急速に進行する動脈石灰化は大きな合併症の誘因として重要である。マクロファージコロニー刺激因子 (macrophage colony stimulating factor、以下 MCSF と略す) は単球とマクロファージの分化と活性化に重要な役割を果たすが、透析患者において動脈石灰化の成立や進行に重要な役割を担っているとの報告がある。しかし、血清 MCSF 値が血液透析患者における大動脈石灰化の進行を予測できるのか、について長期に観察した報告はない。そこで、今回、我々は末梢血管の石灰化を反映するとされる大動脈石灰化係数 (aortic calcification index、以下 ACI 略す) の変化を 6 年以上観察し、その変化と血清 MCSF 値の関連を縦断的に調査した。

## 対象と方法

1997-1998 年に、週 2-3 回で 1 回 4 時間の血液透析をおこなっている透析患者 63 例を対象に血清 MCSF を測定した。そのうち、炎症や癌を有する症例や転居などで検査ができなかった症例を除外し、最終的に 40 例を検討した (男性 21 例、女性 19 例、平均年齢 52.4 歳、平均透析期間 86.8 ヶ月)。原疾患は慢性糸球体腎炎 30 例、糖尿病性腎症 8 例、慢性腎盂腎炎 1 例、特発性 1 例であった。年齢の一致した 30 人の健康なボランティア (男性 16 人、女性 14 人) をコントロール群とした。

血清 MCSF 値は RIA で測定し、ACI は 1 年に 1 回定期的に行う腹部単純 CT 画像を用いて、大動脈の石灰化から算出した。血清 MCSF 値と ACI の関連はピアソンの相関係数を、予後予測因子の解析にはロジスティック回帰を用いた。

## 結 果

血清 MCSF 値を中央値より高値の群と低値の群に分類し、年齢、性別、透析期間、収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧の有無、血清 Ca、血清 P、Ca×P 積値、血清総コレステロール値、血清中性脂肪値、CRP、糖尿病の有無、リン吸着薬使用の有無、VitD 剤使用の有無で比較検討したが、両群間に有意な差はなかった。

一方、ACI は血清 MCSF 高値群では平均値 (SD) が 24.8% (4.1)、低値群では 12.8% (2.9) と有意に高値群で高かった ( $P < 0.01$ )。また、両変数間で有意な相関も認めた ( $r = 0.43$ ,  $P < 0.01$ )。ACI は、4 年目で観察開始時よりも有意に上昇がみられ、さらに 4 年目以降は有意差をもって、MCSF 高値群の方がより上昇していた。

血清 MCSF 値は、コントロール群が 1.5(0.3)ng/ml であり、透析患者群が 2.0(0.1)ng/ml と有意に透析患者群で高値であった ( $P < 0.01$ )。ACI に与える影響を解析すると、単変量解析では、Ca×P 積高値 ( $P = 0.03$ )、血清中性脂肪値高値 ( $P = 0.02$ )、CRP 高値 ( $P = 0.03$ )、MCSF 高値 ( $P = 0.01$ )、糖尿病 ( $P = 0.04$ ) が、ACI 上昇の有意な予測因子であった。さらに、これらの有意な変数を組み込んだモデルを用いて多変量解析を行うと、CRP 高値 ( $P = 0.03$ ) と MCSF 高値 ( $P = 0.02$ ) が独立した ACI 上昇の予測因子であった。

## 考 察

血液透析患者での血清 MCSF 値と ACI の間に正の相関を認めるという報告があり、我々の検討でも同様の結果であった。一方、我々の調べた限りでは、透析患者における血清 MCSF 値と ACI の上昇について縦断的に検討した報告はなく、今回の検討から血清 MCSF 値の上昇が大動脈の石灰化進行を予測しうる可能性が初めて示唆された。

MCSF は単球の活性化と増殖に関与する因子として同定された。一方、マクロファージの機能を制御して各種のサイトカインの産生や脂質代謝において重要な役割を果たすことが知られてきている。今回、血清 MCSF 値が ACI の進行と関連していた機序の 1 つとしては、このようなマクロファージを介するサイトカイン産生や脂質代謝の制御を介したものが推察された。ただし、動脈石灰化を含み動脈硬化が進行するプロセスは非常に複雑である。さらに血液透析患者においては、ある種のインターロイキンや腫瘍壊死因子など炎症性サイトカインの上昇や NO 産生の低下など、健常人に比しより動脈硬化を促進しやすい状況にあり、さらにその病態は複雑である。

今回の結果から、MCSF が動脈硬化の進行に重要な役割を果たす可能性が示唆されたが、その詳細な機序については今後の検討課題である。また、今回の検討ではその利便性や普及率を考慮して単純 CT 像から算出できる ACI を動脈硬化の指標としたが、近年、超音波検査を用いてより簡便かつ正確に動脈硬化を反映する非侵襲的検査が普及しており、それらの結果を用いた再検討も必要と思われた。さらに、透析患者の動脈硬化進行の予防を目的とした治療ターゲットとして MCSF が有用である可能性も考えられ、今後の検討が必要だと思われた。

(以上、1966 字)

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。