

# 岩永喜久子論文内容の要旨

## 主論文

Plasma concentrations of adrenomedullin and ghrelin  
in hemodialysis patients with sustained and episodic hypotension

透析患者における持続性および一過性低血圧と  
アドレノメデュリンとグレリンとの関連

岩永喜久子、高村昇、安部恵代、叶兆嘉、新里健、細田洋司、  
寒川賢治、大津留晶、河野茂、山下俊一、青柳潔

Endocrine J ( in press )

長崎大学大学院医学研究科社会医学系専攻  
( 指導教授：青柳 潔教授 )

### 【はじめに】

低血圧は血液透析（HD）を受けている腎不全患者にとって重大な合併症である。透析中の低血圧には持続性低血圧（SH）と一過性低血圧（EH）があり、EHは透析患者の約30-40%に、SHは約5-10%の患者にみられる。低血圧発症原因は、自律神経機能障害や心機能障害の関与等が想定されているが、その詳細なメカニズムについてはいまだ明らかにされていない。

アドレノメデュリン（ADM）は強力な降圧ペプチドであり、肺、腎臓、心房などの組織に発現して強力で長期的に持続する低血圧を引き起こす。Casesらは、透析患者においてADMがSH群で上昇していたことを示し、SH発症への関与を示唆した。その他ADMとSHの関連についての調査がいくつか報告されているが、ADMとEH間との関連を調査したものはない。

グレリンはGH分泌促進ペプチドとして胃から分離され、心機能改善、食事摂取量増加などの多彩な作用に加え、ADMと同様の血管拡張作用が確認されているが、グレリンとSHおよびEH間の関連を明らかにした研究はない。

今回我々は、透析患者のSHおよびEHの病態におけるADMとグレリンの関与を明らかにするための調査を行った。

### 【対象と方法】

対象は透析患者76名（SH23名、EH30名、正常血圧（NH）23名）である。低血圧の定義は透析前の収縮期血圧（SBP）100mmHg以下が少なくとも透析前

3ヶ月間測定されていること(SH)、透析中の収縮期血圧が25mmHg以上低下するか、もしくは透析中に低血圧の薬物治療を受けたこと(EH)、とした。インフォームドコンセントを得た後に、患者の血液サンプルを透析直前に採取した。

サンプル採取後直ちに4℃で保管後、遠心分離機で血漿を分離し、ADM及びグレリンをRIA法で測定した。「血圧低下率」は、 $[(\text{透析前収縮期血圧}) - (\text{透析中の最小収縮期血圧}) / \text{透析前収縮期血圧}] \times 100 (\%)$ と定義し、ADM、グレリンとの相関を調査した。

### 【結果】

透析患者3群間の収縮期血圧と拡張期血圧の平均血圧は、SHとNH群間に、またEHとNH群間に有意差があったが( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ )SHとEH群間では有意差がみられなかった。透析期間はSH群が有意に長かった( $p < 0.001$ )。

透析患者のADM濃度は、SH群( $34.3 \pm 8.3$  fmol/ml)がNH群( $27.6 \pm 5.2$  fmol/ml)より高かったが( $p < 0.01$ )、EH群( $30.8 \pm 6.1$  fmol/ml)とは差がなかった。グレリン濃度は、NH群( $400.0 \pm 219.7$  fmol/ml)と比較してSH群( $548.1 \pm 426.5$  fmol/ml)、EH群( $544.6 \pm 174.3$  fmol/ml)共に高い傾向が見られたが、有意差はなかった。一方、EH群の血圧低下率はADM濃度( $r = 0.77$ ,  $p < 0.01$ )とグレリン濃度と有意に相関していた( $r = 0.44$ ,  $p < 0.05$ )。

### 【考察】

本研究で我々は、SH患者でADM濃度が有意に上昇すること、EH患者でADM濃度及びグレリン濃度が血圧低下率と有意に相関することを示した。ADMによる低血圧出現のメカニズムはまだ詳細になっていないが、尿毒症によって引き起こされる炎症状態がサイトカインの上昇を引き起こし、窒素化合物やADMといった血管拡張性ペプチドの上昇をきたすのではないかと推測されている。また近年吉本らは腎不全患者において、腎臓でのクリアランス上昇によりグレリンが増加していることを示しており、類似した変化が透析患者でも起きていることが推測される。本研究の結果は、ADMとグレリンが血管拡張作用によりEHに関与している可能性を示唆するものであるが、一方ではSHにおけるグレリンの関与については、さらに検討する必要があると考えられる。

今後、透析低血圧患者におけるADM、グレリンの経時的モニタリング、さらに心房性ナトリウムペプチドやアデノシンといった他の血管拡張ホルモンの測定等によって、透析低血圧の発症メカニズムの解明につながることを期待される。

### 【結論】

ADMとグレリンが血管拡張作用によりEHに関与している可能性を示唆するものである