CAPD 排液中 interleukin-6 (IL-6) の 経時的变化と腹膜機能との関連

吾妻 眞幸^{*1} 宮崎 哲夫^{*1} 依藤 正彦^{*2} 藤 森 明^{*2}

内藤 秀宗^{*2}

六甲アイランド病院^{*1} 甲南病院^{*2}

key words : CAPD, IL-6, 経年的変化, 腹膜機能

〈要旨〉

CAPD 排液中の IL-6 が, CAPD 歴に関係なく全例で検出できることから, 排液中 IL-6 濃度を経時的経年的に測定した. 当院に通院中の 5 症例 (CAPD 歴 26.1 ± 11.1 か月, 腹膜炎の既往なし) に, 2.5% PD 液 2 L を貯留後, 1 時間毎 8 時間まで排液中の IL-6 を測定した. その結果, 6 時間目に最大値になることが判明した. 次に CAPD 歴との関連性では, 同一症例 11 例においては CAPD 導入直後の排液中の IL-6 は高値を示すが, 次第に低下し, 6 か月目に安定し 60 か月目に有意な上昇を認めた ($p < 0.01$). 両施設の 73 例 (CAPD 歴: 4~112 か月) を対象とした検討では, CAPD 歴の長い症例において排液中の IL-6 が高値を示すことが判明した. 腹膜機能指標は, 12 か月毎の排液中の IL-6 と血中 (P) と排液中 (D) の Cr, UN, β_2 -MG, および浸透圧で除水量を除いた値 (PFI: peritoneal function index: 1 mOsm 当たりの除水量) を用いた. これらの腹膜機能指標は, 60 か月間の観察期間では有意な変化を認めず, IL-6 との関連性も認めなかった. 以上より, 排液中 IL-6 値の上昇は腹膜機能指標の変化に先行するものと考えられた.

Relationship between time-dependent change in effluent interleukin-6 (IL-6) and peritoneal function

Masayuki Azuma^{*1}, Tetuo Miyazaki^{*1}, Masahiko Yorifuji^{*2}, Akira Fujimori^{*2}, Hidemune Naito^{*2}
ROKKO Island Hospital^{*1}; Kounan Hospital^{*2}

Since IL-6 can be determined in CAPD effluent regardless of treatment duration, we investigated the clinical relevance of effluent IL-6.

First, IL-6 was measured hourly after 2 L PD2 with 2.5% glucose was infused for 8 hours in 5 patients without episodes of peritonitis (CAPD duration: 26.1 ± 11.1 months), to find the peak IL-6 concentration at 6 hours.

Secondly, longitudinal study to observe effluent IL-6 from the beginning of CAPD treatment was conducted in 11 patients. Effluent IL-6 was high just after initiation of CAPD, then decreased for 6 months and remained at a low level. Significant ($p < 0.01$) elevation of IL-6 was observed at 60 months. Cross-sectionally, IL-6, measured in 73 CAPD patients (duration of CAPD treatment: 4-112 months), positively correlated to CAPD duration. Time-dependent changes in effluent IL-6 were then compared with those of D/P Cr, D/P UN, D/P β_2 -MG, and peritoneal function index (PFI), which was the ratio of ultrafiltration volume (mL) to dialysate osmotic pressure (mOsm). D/P Cr, D/P UN, D/P β_2 -MG, or PFI did not show significant changes until 60 months.

Therefore, these parameters failed to correlate with effluent IL-6.

緒 言

サイトカインは免疫応答反応，炎症反応，造血反応などの生体機能の発現を制御している分子群の総称であり，これらの反応の長さや強さを調節することが判明している。

また，サイトカインのうち CAPD 排液中での測定報告は，IL-6，IL-8，TNF- α ，IL-1 β など¹⁻³⁾であるが，これらは腹膜炎時や一時期での検討であり，同一症例で排液中のサイトカインを経時的，経年的に追跡した報告ではない。われわれは，これらのサイトカインのうち IL-6 が，腹膜機能評価に役立つ可能性について報告してきたが⁴⁾，今回はさらに，CAPD 排液中の IL-6 の PD 液貯留後の経時的変化および経年的変化を観察し，経年的に測定した腹膜機能指標との関連性についても検討した。

I. 対象および方法

1. CAPD 排液中の IL-6 の経時的濃度変化を調べるため，腹膜機能低下および腹膜炎の既往がなく，安定した CAPD を行っている 5 症例（男：3 名，女：2 名，CAPD 歴：26.1 $\pm$ 11.1 か月，原疾患：全て慢性糸球体腎炎）を対象とし，2.5% PD 2 液 2 L を貯留し，1 時間毎に 8 時間まで排液中の IL-6 を測定した。

2. IL-6 と CAPD 歴の関連について検討するため，両施設の 73 名の CAPD 患者（CAPD 歴：4~112 か月）を対象とし，2.5% PD 2 液 2 L 貯留後，6 時間目の排液中の IL-6 を測定し，IL-6 と CAPD 歴の関係について検討した。

3. 同一症例での IL-6 の経年変化について検討するため，11 症例（男：6 名，女：5 名，原疾患：全て慢性糸球体腎炎）を対象として，1 年毎に排液中の IL-6 を測定した。また，このうち 4 症例については，CAPD 開始 2 か月目から 2 か月毎に 12 か月まで排液中の IL-6 を測定し，経年変化についても検討した。

4. これら 11 症例の IL-6 と腹膜機能指標との関連を検討した。

腹膜機能指標としては，2.5% PD 2 液 2 L 貯留後，6 時間目の血中および排液中の creatinine (Cr)，urea nitrogen (UN)， β_2 -microglobulin (β_2 -MG)，除水量の指標である浸透圧で除水量を除いた値 PFI (peritoneal function index：1 mOsm 当たりの除水量)，6 時間貯留後のグルコース (Glu) 濃度を 12 から 60 か月まで測定した。

図 1 2.5%PD 液 2 L 貯留後の排液中 IL-6 の経時的濃度変化。5 症例を対象とした。貯留開始 1 時間目は測定限界以下であったが，その後経時的に上昇し，6 時間目に最大濃度 (21.8 $\pm$ 3.7 pg/mL) を示した。

5. IL-6 の測定は，細胞成分の影響を取り除くため，採液後，ただちに 3000 回転 10 分間の遠心分離を行った後，凍結保存を行い，CLEIA 法 (chemiluminescent enzyme immunoassay：測定感度 4 pg/mL 以下) で測定した。

6. 統計学的有意差検定は，分散分析および Dunnett の多重比較を用い，危険率 5% 以下を有意差ありとした。

II. 結 果

1. IL-6 の PD 液貯留後の経時的変化では，貯留 1 時間目は測定感度以下であるが，その後 1 時間毎に上昇を始め，6 時間目 (21.8 $\pm$ 3.7 pg/mL) で最大濃度となり，その後低下した (図 1)。

2. 73 例の排液中の IL-6 は，CAPD 歴の延長にしたがって高値を示し (図 2)，とくに 48 か月を経過した 27 症例では，高値となり，経年的に直線的な上昇を示した (図 2)。

3. 同一症例 11 例のうち 4 症例の経月的変化では，CAPD 導入後 2 か月目の排液中の IL-6 値は，42.5 $\pm$ 4.9 pg/mL であり，図 2，図 3 の IL-6 の経年変化から推測すると，48 か月以降の値に相当する IL-6 値を示し，その後，徐々に低下し 6 か月目に 24.4 $\pm$ 2.7 pg/mL となった。

11 症例の 12 か月毎の変化では，12 から 48 か月までは有意変化を示さなかったが，それ以降は上昇を始め，12 か月目と比べ 60 か月目は有意な上昇を示した ($p < 0.01$ ，図 3)。

4. 同一症例 11 例の腹膜機能指標の経年的変化は，60 か月間の観察期間では統計学的有意変化を示さな

図 2 CAPD 歴と排液中 IL-6 濃度. 73 例 (CAPD 歴: 4~112 か月) に, 2.5% PD 液 2 L を貯留し, 6 時間後の排液中の IL-6 を測定した (左図). 73 例のうち 48 か月以上の 27 例においては直線的な上昇を示した (右図).

図 3 同一症例 11 例における CAPD 歴と排液中 IL-6 の濃度. 11 症例中 4 症例の 2 か月毎の変化では 6 か月目に IL-6 値は安定した (左図). 11 症例の経年変化では 60 か月目に IL-6 値の有意な上昇を認めた (右図).

かった (図 4, 5).

III. 考 察

CAPD 療法を長期継続する上で最も問題となることは, いかにして腹膜機能を維持させることにある. そのためには, 腹膜組織の変化を正確に評価しなければならない. しかし, 現在のところ, 一般的には物質輸送など, 透析膜としての腹膜機能を評価する方法が行われているにすぎない.

腹膜機能検査としては, Twardowski らの提唱した

PET (peritoneal equilibration test) が広く用いられている. しかし, これらの方法は腹膜組織自体の変化を的確に反映しているかどうかについては不明である.

また, 腹膜組織変化の指標として, Maria ら⁵⁾は排液中の CA125 が腹膜中皮細胞量に関連すると報告している. しかし中皮細胞障害のない CAPD 開始時からすでにパラツキが多く, 中皮細胞数を正確に反映しているとは考え難く, また, Okada ら⁶⁾はこの CA125 は腹膜機能評価としても不適當であると報告している.

このように, 現在のところ, CAPD 治療継続中の腹

図 4 同一症例 11 例における CAPD 歴と PFI および Glu 濃度の関係, PFI および Glu 濃度は 60 か月間では有意な変化は示さなかった.

図 5 同一症例 11 例における CAPD 歴と物質除去能の関係, D/P UN, Cr, β_2 -MG は 60 か月間では有意な変化は示さなかった.

膜中皮細胞の脱落や変性などの腹膜組織変化を的確にとらえる検査方法がないことも事実である.

そこで, われわれは, 排液中の IL-6 が腹膜組織変化を判断する有用なマーカーとなる可能性について, 今回の検討を行った.

CAPD 歴に関係なく, PD 排液中で IL-6 が測定可能であることが判明していたため, まず PD 液の刺激により析出してくる IL-6 の PD 液貯留後の経時的変化および CAPD 歴との関連について検討を行った. その結果, 6 時間目に最大濃度を示すことが判明し(図 1),

CAPD 歴の延長にしたがって、排液中の IL-6 が高値となることが判明した (図 2, 図 3)。さらに、IL-6 は同一症例でも経年的に上昇するののかについて検討した。その結果、同一症例 4 症例の CAPD 開始 2 か月目の排液中の IL-6 値は、CAPD 継続期間の 48 か月以降の値に相当する値となった (図 2, 図 3)。しかし、その後、低下し 6 か月以降 48 か月までは安定した値となった。これは、CAPD 開始時期は、手術手技や CAPD カテーテルなどの機械的刺激や CAPD 液の糖濃度、pH あるいは緩衝剤などの化学的刺激により IL-6 の分泌刺激が増加し、その後、慢性刺激状態となり分泌量が安定するものと考えられた。IL-6 は単純に CAPD 歴に相関して変化するものではなく、腹膜に対する刺激状態や腹膜組織変化により変動する可能性が考えられた。

近年、IL-6 はリンパ球のみならず腹膜中皮細胞やマクロファージ、線維芽細胞、グリア細胞、血管内皮細胞、腎メサングウム細胞などさまざまな細胞から分泌されることが知られている⁷⁻¹⁰⁾。

IL-6 が腹膜組織障害の指標となる可能性については Topley ら¹¹⁾が、腹膜組織障害とくに、中皮細胞障害の指標となり得ると報告している。われわれの検討では、CAPD 開始時期の IL-6 は高値を示しており、この時期は腹膜組織は変化が少ないと考えられるため、腹膜中皮細胞から放出されていることが推測される。その後、60 か月目に初期刺激状態以上に上昇を認めたが、これは腹膜の刺激となっている腹膜灌流液を一定にしているため、腹膜中皮細胞のみならず、IL-6 を放出する可能性のある新たな細胞からの分泌が加わったことが示唆される。すなわち、中皮細胞の変性あるいは脱落、あるいは中皮細胞下組織の直接刺激によるマクロファージ、形質細胞、線維芽細胞などさまざまな細胞や腹膜微血管壁からの分泌をきたすような組織変化をきたした可能性が考えられ、これらのことより、排液中 IL-6 濃度の安定している時期は、腹膜組織としての中皮細胞が保たれているのではないかと推測された。すなわち、排液中の IL-6 は腹膜組織変化を反映する可能性があると考えられた。

物質の腹膜透過性と IL-6 の関連性については、Zemel^{12,13)}、渡辺ら^{14,15)}が報告している。渡辺らは PET を使用し、4 時間貯留後の排液中の IL-6 との間に関連性を認め、同一症例の経時的変化の検討においても、観察期間が 18 か月で IL-6 との間に有意な相関を示したと報告している。今回、われわれは同一症例 11 例で 60 か月間の観察を行ったが、60 か月目に IL-6 の有意な上昇を認める結果となった。18 か月で排液中の

IL-6 が変化し腹膜機能検査と相関するとの結果はわれわれの結果とは異なるが、貯留時間の違いによるものかもしれない。

排液中の IL-6 を 6 時間値で経年的に観察すると、CAPD 開始初期には高値となり、その後低下し 60 か月目に有意な上昇を認めた (図 3)。60 か月以降にさらに IL-6 が上昇を始めるのかについては、観察期間が 60 か月であるため明言はできないが、図 2 の 73 例の CAPD 歴との関連性から推測すると上昇をきたす可能性が考えられる。

腹膜機能指標では、物質除去能である D/P Cr, UN, β_2 -MG, PFI とともに 60 か月間の観察期間では、統計学的有意変化を認めなかった。

一般的には、腹膜組織変化に伴い物質の透過性亢進、除水量の低下をきたすと考えられている。今回の 60 か月の観察期間ではこれら腹膜機能指標の変化は認められず、また IL-6 との関連性も認めなかった。

これらの結果より、IL-6 は腹膜機能指標ではとらえられない腹膜組織障害の軽微な時期から鋭敏に反応する可能性が示唆された。また、6 時間値の IL-6 は、通常の貯留時間に相当するため、外来通院時に持参することで、簡便かつ臨床的であると考えられた。

以上より、排液中 IL-6 測定は CAPD を長期継続時の腹膜組織変化の有意な検査方法となる可能性があると考えられたので報告した。

結 論

CAPD 排液中の IL-6 測定は 6 時間値が適当であり、IL-6 の変化は CAPD 歴に相関して上昇するものではなく、腹膜組織変化を反映している可能性が考えられた。

文献

- 1) Carozzi S, Nasini MG, Revera M, Sanna A, Tirodda A, Lamperi S: Peritoneal dialysis effluent cytokine levels and peritoneal mesothelial cell viability in CAPD: A positive relationship. *Advances in Peritoneal Dialysis* 13: 7-12, 1997
- 2) Goldman M, Vandenabeele P, Moulart J, Amraoui J, Abramowicz D, Nortier J: Intraperitoneal Secretion of Interleukin-6 during Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nephron* 56: 277-280, 1990
- 3) Nakanishi I, Moutabarrik A, Okada N, Kitamura E, Hayashi A, Syouji T, Namiki M, Ishibashi M, Zaid D, Tubakihara Y: Interleukin-8 in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephrol Dial Trans-*

- plant 9 : 1435-1442, 1994
- 4) Fujimori A, Naitou H, Miyazaki T, Azuma M, Hasimoto S, Horikawa S, Tokukoda Y : Elevation of interleukin-6 in the dialysate reflects peritoneal stimuli and deterioration of peritoneal function. *Nephron* 74 : 471-472, 1996
 - 5) Ho-Dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, Krediet RT : Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 51 : 888-893, 1997
 - 6) Okada T, Nakao T, Matsumoto H : Dialysate CA125 levels in stable PD patients. *Clin Nephrol* 51 : 65-66, 1999
 - 7) Brauner A, Hylander B, Wretling B : Interleukin-6 and Interleukin-8 in dialysate and serum from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* : 430-435, 1993
 - 8) 永井志保 : 培養腹膜中皮細胞・線維芽細胞の傷害性と機能に及ぼす腹膜透析排液および培養 Ca 濃度の影響. *透析会誌* 32 : 1011-1019, 1999
 - 9) Topley N, Jörres A, Luttman W, Petersen M, Lang M, Thierausch K, Müller C, Coles GA, Davies M, Williams JD : Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6 : induction by IL-1 beta and TNF alpha. *Kidney Int* 43 : 226-233, 1993
 - 10) 押味和夫 : サイトカインとは. *臨床医* 19 : 2-7, 1993
 - 11) Topley N, Kaur D, Petersen MM, Jörres A, Passlick-Deetjen J, Coles GA, Williams JD : Biocompatibility of bicarbonate buffered peritoneal dialysis fluids : influence on mesothelial cell and neutrophil function. *Kidney Int* 49 : 1447-1456, 1996
 - 12) Zemel D, Ten Berge RJM, Struijk DG, Bloemena E, Koomen GCM, Krediet RT : Interleukin-6 in CAPD patients without peritonitis : Relationship to the intrinsic permeability of the peritoneal membrane. *Clin Nephrol* 37 : 97-103, 1992
 - 13) Zemel D, Krediet T : Cytokine patterns in the effluent of continuous ambulatory peritoneal dialysis : Relationship to peritoneal permeability. *Blood Purif* 14 : 198-216, 1996
 - 14) 渡辺修一, 岩永伸也, 石井健夫, 佐藤順一, 木村靖夫, 小林正之, 川本進也, 川口良人, 細谷龍男 : 腹膜透析排液中の interleukin-6 (IL-6) と peritoneal equilibration test の諸因子に関する研究. *透析会誌* 32 : 267-270, 1999
 - 15) 渡辺修一, 岩永伸也, 石井健夫, 佐藤順一, 木村靖夫, 小林正之, 小倉 誠, 川口良人, 細谷龍男 : 腹膜透析排液中の interleukin-6, charge selectivity index および peritoneal equilibration test の諸因子の経時的変化に関する研究. *透析会誌* 33 : 43-48, 2000