

氏 名（本籍）	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <span>おお</span><span>さか</span><span>もと</span><span>お</span> </div> <b>大 坂 基 男</b> （岩 手 県）			
学 位 の 種 類	博 士（医 学）			
学 位 記 番 号	博 甲 第 4094 号			
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科			
学 位 論 文 題 目	冠動脈バイパス術患者におけるハイドロキシルラジカルの産生			
主 査	筑波大学教授	医学博士	宮 内 卓	
副 査	筑波大学教授	医学博士	今 川 重 彦	
副 査	筑波大学助教授	博士（医学）	堀 哲 夫	
副 査	筑波大学講師	博士（医学）	松 下 昌之助	

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### （目的）

人工心肺を使用した心臓手術では、全身性炎症反応と酸化ストレスが惹起される。この心臓手術における酸化ストレスの全身的規模での強さや経時的変動に関してはいまだ明らかではない。これは生体内におけるラジカル種の直接的な計測が難しいことに起因している。このため今回我々は人工心肺を使用した心臓手術患者の酸化ストレスとその変動を、生体内に広く均等に分布する内因性クレアチニンのハイドロキシルラジカル酸化代謝物である尿中クレアトール（5-hydroxycratinine）とメチルグアニジンとを測定することにより、主にハイドロキシルラジカル産生の観点から評価した。

### （対象と方法）

待機的初回冠動脈バイパス術 14 例を対象にした。7 例で人工心肺使用冠動脈バイパス術（On-pump CABG）を施行し、7 例で人工心肺非使用心拍動下冠動脈バイパス術（Off-pump CABG）を施行した。これらの患者で随時尿麻酔導入後から術後 24 時間にかけて 7 ポイントで採取し、蓄尿を連続 7 区間で施行した。クレアチニンは酵素法で、クレアトールおよびメチルグアニジンの測定は HPLC を用いて行った。8-ハイドロキシデオキシグアニシンは ELISA 法で測定した。測定データから以下の検討をおこなった。

- 1) クレアトールの尿中排泄量と随時尿におけるクレアトール / クレアチニン比の経時的変動を検討した。またメチルグアニジンの随時尿におけるメチルグアニジン / クレアチニン比の経時的変動を検討した。これにより周術期のハイドロキシルラジカルの産生を経時的に観察した。
- 2) クレアチニンクリアランスの経時的変動とクレアトール、クレアチニン、メチルグアニジンの変動の関係を検討した。
- 3) 酸化ストレス亢進時のクレアトールから、メチルグアニジンへの中間体であるクレアトンへの移行の可能性を評価するために、クレアトールの HPLC クロマトグラムにおける、クレアトンと想定される second peak の変動を解析した。
- 4) 細胞内におけるハイドロキシルラジカル産生を評価する目的で 8-ハイドロキシデオキシグアニシンの

尿中排泄量の経時的変動を検討した。

(結果)

- 1) 尿中クレアトール排泄量、尿中クレアトール / クレアチニン値は、On-pump CABG を施行した患者で Off-pump CABG を施行した患者と比較して、人工心肺開始から術後 4 時間まで統計学的に有意に増加した。尿中メチルグアニジン / クレアチニン値は On-pump CABG, Off-pump CABG いずれを施行した患者でも、On-pump CABG を施行した一人を除き有意な上昇はなかった。
- 2) クレアチニンクリアランスの低下した患者で、クレアトールの産生が亢進した場合、メチルグアニジンの産生が増加していた。
- 3) On-pump CABG, Off-pump CABG いずれの患者においても、クレアトールと Second peak (クレアトロンと想定) の総量が上昇しても Second peak の占める割合が増加することはなかった。
- 4) On-pump CABG 患者で尿中 8-ハイドロキシデオキシグアニノシンの排泄量が、人工心肺中から術後 4 時間まで増加した。

(考察)

人工心肺使用によりハイドロキシルラジカル産生が惹起された。これは人工心肺開始後から術後 4 時間まで持続した。これは細胞内外で起こっていると考えられた。このような系では、クレアチニン酸化代謝経路の初段階であるクレアトールの形で排泄され、メチルグアニジンまで変換されない可能性があることが示唆された。尿中クレアトールはハイドロキシルラジカル産生を即時に反映する優れたラジカルマーカーである。但し、腎機能障害を有する患者では、クレアトール同様にメチルグアニジンも含めて評価する必要があると考えられた。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

人工心肺下冠動脈バイパス術では人工心肺開始後から帰室 4 時間後にかけてハイドロキシルラジカルの産生が増加した。炎症細胞による活性酸素の産生と溶血の関与が示唆された。一方メチルグアニジンの有意な産生亢進は認められなかった。このような系では、クレアチニン酸化代謝経路の初段階であるクレアトールの形で排泄され、メチルグアニジンまで変換されない可能性があることが示唆された。この系において、尿中クレアトールはハイドロキシルラジカル産生を即時に反映する優れたラジカルマーカーである。但し、腎機能障害を有する患者では、クレアトール同様にメチルグアニジンも含めて評価する必要があると考えられた。人工心肺により利尿が亢進している状況下では、増加したクレアトールは速やかに排泄されると考えられ、メチルグアニジンへの中間体への移行の可能性は低く、したがって MG の産生が低いと考えられた。8-ハイドロキシデオキシグアニノシンの尿中排泄量の結果から、人工心肺使用冠動脈バイパス術では人工心肺中から術後 4 時間にかけて、細胞内でもハイドロキシルラジカル産生が起こっている可能性が示唆された。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。