

氏名(本籍) <sup>みや</sup>宮 <sup>ぎき</sup>崎 <sup>みつ</sup>三 <sup>ひろ</sup>弘 (茨城県)

学位の種類 医学博士

学位記番号 博乙第267号

学位授与年月日 昭和60年7月31日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

審査研究科 医学研究科

学位論文題目 Lactuloseによる慢性腎不全の保存的療法

主査 筑波大学教授 医学博士 滝田 齊

副査 筑波大学教授 医学博士 柏木 平八郎

副査 筑波大学教授 医学博士 小磯 謙吉

副査 筑波大学教授 医学博士 東 恵彦

副査 筑波大学教授 医学博士 眞崎 知生

## 論文の要旨

### (1) 目的

腎不全では、窒素化合物の排泄低下に伴い尿素, creatinine (CRN), guanidinosuccinic acid (GSA)などのuremic toxin (尿毒症惹起物質)が血中に増加する。一方、尿素とCRNは腸肝循環をすること、および尿素はGSAその他のuremic toxinの産生に関与していることが知られている。

そこで著者は、尿素やCRNの腸肝循環を阻害するlactuloseを用い、これらの物質の腸管への排泄を促し、その血中濃度ひいてはGSAその他のuremic toxinの血中濃度を低下させ、病態の改善をはかることを目的として研究を実施した。

### (2) 研究方法

慢性腎不全患者15例を対象とした。入院後、たんぱく50g、食塩10gの食事療法を行い、2週間以上の観察期をおいてから65%lactuloseの経口投与を開始した。lactuloseは初め30mlを毎食後の3回に分けて投与し、その後軟便になるよう1日60mlまで適宜増量した。lactulose投与前と投与開始後の時点で各種臨床検査および血中guanidine化合物の測定を行った。guanidine化合物は東館らの方法に準じ、高速液体クロマトグラフィーで測定した。

### (3) 研究成績

- i) 臨床経過：観察期の血清creatinine (S-CRN)が7.0 mg/dl未満の10例では臨床経過は安定していた。観察期のS-CRNが7.0 mg/dl以上の5例では臨床症状は進行し、血液透析療法に移行した。そこで、15例全例の統計的解析に加え、臨床経過の安定していた群(第I群)と進行した群(第II群)についても個別に解析を行った。
  - ii) 一般的臨床検査：第I群ではHb, Ht, Ca, Pの有意な低下とRBCの低下傾向が認められ、第II群ではRBC, Hb, Htの有意な低下とPの上昇傾向がみられた。
  - iii) BUN, S-CRN, BUN/S-CRN：第I群ではBUNは67.9 mg/dlから56.9 mg/dlと有意に低下し、S-CRNは4.6 mg/dlから4.3 mg/dlと低下傾向を示し、BUN/S-CRNは15.8から13.7と有意に低下した。第II群ではBUNは105.4 mg/dlから107.0 mg/dlへ、S-CRNは10.4 mg/dlから11.4 mg/dlへ、BUN/S-CRNは10.5から9.8へと変化したが、有意差は認められなかった。
  - iv) guanidine化合物：第I群ではGSAは850nmol/dlから690nmol/dlと、methylguanidine (MG)は52nmol/dlから41nmol/dlと有意に低下した。第II群ではGSAは2,300nmol/dlから3,940nmol/dlと有意に上昇し、MGは212nmol/dlから264nmol/dlと上昇傾向を示した。その他のguanidine化合物については一定の傾向は認められなかった。15例全例ではGSA, MGは分散が大きく、有意差は得られなかった。
- (4) 考 案

尿素は肝で合成され、その一部は腸に排泄され、さらに腸内細菌によりアンモニアに分解され、再び肝で尿素となる腸肝循環を示す。この腸肝循環は1日の尿素生成量の約30%にものぼる。CRNも腎不全時には腸肝循環が認められており、16~66%が腸管より排泄される。したがって、腎不全患者にlactuloseを投与すると、その浸透圧性緩下作用、アンモニア産生菌抑制作用およびアンモニア吸収阻害作用により、尿素、CRNの腸管排泄を促進し、血中のuremic toxinを低下させることが期待される。本研究ではこの期待どおり、第I群で、lactulose投与により、BUN, S-CRN, BUN/S-CRN, GSA, MGの有意の低下もしくは低下傾向が認められた。このことは、lactuloseによって腎不全の病態が改善される可能性のあることを示唆するものであった。第II群では、BUN, S-CRN, BUN/S-CRNはほとんど不変で、GSA, MGは有意の上昇を示したが、これは病態の進行を反映しているものと思われた。

(5) 結 語

慢性腎不全患者にlactuloseを経口的に投与し、その窒素化合物の腸管排泄効果を検討した。安定期の腎不全患者ではBUN, S-CRN, BUN/S-CRN, GSA, MGの低下が認められ、病態の改善が期待できた。この結果、慢性腎不全の保存的療法としてlactuloseの有用性が示唆された。

## 審 査 の 要 旨

慢性腎不全では、尿素、CRN、GSA、MGなどのuremic toxinが血中に増加するが、これらを低下させる有効な保存的療法はまだ見出されていない。著者は尿素、CRNが腸肝循環をすること、高アンモニア血症の治療に腸肝循環阻害作用のあるlactuloseが用いられていること、および尿素、CRNがそれぞれGSA、MGの産生に関与していることに着目して本研究を行い、S-CRNが7.0 mg/dl以下の安定期の腎不全患者では、lactulose経口投与により、BUN、S-CRN、BUN/S-CRN、GSA、MGが有意の低下もしくは低下傾向を示すことを明らかにした。

以上のように、本研究は着眼点が勝れていること、lactuloseのuremic toxin低下作用を明らかにしたこと、および腎不全の保存的療法に新しい指針を与えたこと、の3点で高く評価される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。