

氏名(本籍)	後藤達宏(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1,521号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位論文題目	Thiobarbituric acid reactive substances are increased in the subcutaneous fat tissue of patients with end stage renal disease (チオバルビツール酸反応物質は終末期腎不全患者の皮下脂肪組織中に増加している)		
主査	筑波大学教授	医学博士	赤座英之
副査	筑波大学教授	理学博士	坂内四郎
副査	筑波大学助教授	医学博士	戸村成男
副査	筑波大学助教授	医学博士	長田道夫

論文の内容の要旨

(目的)

終末期腎不全患者における過酸化傾向の増大を皮下脂肪組織中の過酸化脂質含量の観点からとらえようと試みた。

(対象と方法)

終末期腎不全患者(n=27)の皮下脂肪を内シャント作成術(n=21)とCAPDカテーテル留置術(n=6)の際に採取した。慢性腎不全の原因疾患は、糖尿病8例、糸球体腎炎11例、腎硬化症2例、痛風腎1例、多発性嚢胞腎1例、不明4名であった。対照群として腎機能が正常な手術患者11例の皮下脂肪を採取した。手術に至った原因疾患は胸部外科疾患7例、整形外科疾患4例であった。皮下脂肪組織中の過酸化脂質はチオバルビツール酸法のOhkawaらの方法を用いた。測定結果はチオバルビツール酸反応物質(TBARS)としてマロンジアルデヒド(MDA)に換算しnmol MDA/mg fat tissue, mean±S.Dで表示した。

(結果)

腎不全群(n=27)と対照群(n=11)との比較では、対照群 0.097 ± 0.054 に対して腎不全群では 1.223 ± 0.636 と統計学的有意差(t検定 $P < 0.001$)をもって高値を示した。腎不全群を原因疾患により糖尿病群(n=8)と非糖尿病群(n=19)にわけ検討した。糖尿病群 1.006 ± 0.408 、非糖尿病群 1.315 ± 0.681 で統計学的有意差はなかった。腎不全群を透析導入前(n=13)、透析歴1カ月未満の透析導入期(n=7)、維持透析期(n=7)にわけ検討した。透析導入前 1.163 ± 0.485 、透析導入期 1.631 ± 0.798 、維持透析期 0.928 ± 0.583 で各群間に統計学的有意差はなかった。この結果、終末期腎不全患者が強い過酸化傾向におかれていることが、皮下脂肪組織中の過酸化脂質含量の観点からも明らかとなった。しかし過酸化脂質含量と透析歴、慢性腎不全の原疾患との相関関係は認められなかった。

(考察)

終末期腎不全患者において年齢・血清尿素窒素・血清クレアチニン・中性脂肪・総コレステロール・血清鉄・フェリチンなどとの相関を調べたが、いずれも有意な相関は得られなかった。透析歴別の検討では、有意差は得られなかったものの、維持透析期患者が最も低値を示したことは、血液透析が血清抗酸化能を改善するという我々の主張の正しさを示唆する可能性があるという点で興味深いと考えられた。さらに、尿毒症や心不全をおこし

全身状態が不良であった透析導入期患者が最も高値を示したことは、腎不全の病態と過酸化傾向との関連を考える上で示唆に富むものと考えられた。

審査の結果の要旨

皮下脂肪中のTBARSが増加する機序について

過酸化脂質の一次産物である脂質ヒドロペルオキシドが血液により、他の部位から皮下脂肪組織に運ばれ、続発性障害を引き起こした可能性や、血液中の過酸化脂質が脂肪組織に蓄積された可能性が考えられる。

慢性腎不全の酸化ストレスの本態について

アシドーシス、抗酸化酵素の活性の低下やビタミンEの相対的な不足などの要因が考えられている。

抗酸化物質である尿酸は血液透析によって減少するのに、血液透析により血清抗酸化能は改善するのはなぜか1985年の黒田らの報告や1997年の我々の報告など、血液透析により血清抗酸化能は改善するというデータは多い。尿酸は抗酸化能を有していることは知られており、その尿酸は血液透析により除去され、その分の抗酸化能は低下すると考えられる。しかし、血液透析患者の血清抗酸化能における尿酸の果たす役割やその重要性はまだ不明な点が多く、議論されているところである。我々はアシドーシスの改善による抗酸化酵素の機能の回復などの要素が大きいと考えている。

TBARSと血清クレアチニンとの関係について

皮下脂肪中のTBARSと血清クレアチニンについては、今回の症例では相関がなかった。血清中TBARSでは、保存期腎不全患者を対象としたFillitの報告では、正の相関が認められており、血清クレアチニン5.0mg/dl以上で正常より明らかに高値を示している。

糖尿病とTBARSについて

透析導入前の患者を対象とした血清TBARSの報告は多い。一般的には、血糖管理不良例や血管病変合併例で血清TBARSが高値を示す。しかし、透析患者で糖尿病と非糖尿病で比較した報告はなかった。今回の症例では、糖尿病症例が血糖管理が良好であったことや透析導入期の症例が一例しか含まれていなかったことが、影響している可能性がある。

皮下脂肪中のTBARSの増加の臨床的意義について

維持透析患者が多数含まれていれば、皮膚掻痒感、透析効率や透析膜の種類などの比較検討ができたと考ええるが、今回はできなかった。皮膚科領域の研究では、アトピー性皮膚炎での皮膚のTBARSを測定した報告があり、それによると正常0.3に対して1.13nmol MDA/mg proteinであった。今回の我々の結果1.223nmol MDA/mg fattissueと比較すると、慢性腎不全患者は同等かそれ以上の過酸化脂質を含有しており、その酸化ストレスを皮下脂肪から持続的に受けていることになる。

検体の保存による影響について

ラットによる予備実験で確認した。

低栄養状態との関連について

body mass indexや血清アルブミンなどは差がなかった。

透析前患者より透析導入期患者の方が皮下脂肪中TBARSが高いのはなぜか

透析前患者は、計画的に血液透析やCAPDに導入された患者であったのに対して、透析導入期患者は、緊急血液透析が必要だった患者であり、全身状態が不良であった。この全身状態の違いが反映されていると考えられている。

全体の脂肪量との関係について

body mass indexと皮下脂肪中TBARSに相関関係はなかった。また各群別のbody mass indexの値に有意差

はなかった。

血液透析による血清抗酸化能の改善については有意差がないので、結論の導き方を、もう少し慎重にすること。

以上のような質疑応答の結果、血液透析による血液抗酸化能の改善については、その可能性を示唆するという表現にとどめることに修正された。

本論文は、慢性腎不全患者の酸化ストレスを皮下脂肪組織という新しい観点から証明した貴重な臨床研究である。また、すでにヨーロッパ透析移植学会誌にも掲載され、国際的な評価も受けている。

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。