

氏名(本籍)	とみ だ ち え (静岡県) 富田知栄(静岡県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1631号		
学位授与年月日	平成12年5月31日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	Creatol, an oxidative product of creatinine in hemodialysis patients (クレアチニンの酸化産物であるクレアトールの血液透析患者における動態について)		
主査	筑波大学教授	理学博士	坂内四郎
副査	筑波大学教授	医学博士	赤座英之
副査	筑波大学教授	医学博士	草刈潤
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)

クレアトール (CTL) はクレアチニン (Cr) とヒドロキシラジカルの反応により産生されると考えられている。またメチルグアニジン (MG) の前駆体であり、MGと並び尿毒症起因物質として注目される。本論文は維持血液透析患者の血清中のCTLを測定し、透析におけるCTLの変動や、ラジカル産生に寄与していると考えられる因子が与える影響について検討し、血液透析患者におけるCTLの意義につき検証を行った。

(対象と方法)

66人の維持外来血液透析患者に対し、透析前後の採血を行い、血清中のCTLをCr、MG及び尿素窒素 (BUN) とともに測定した。また、別の4名の維持血液透析患者に対し、透析開始直前から透析中、また次回透析までの間に経時的に採血を行い、透析前後における血清中のCr、CTL、MGおよびBUNの動態を検討した。CrおよびBUNは酵素法により、CTLおよびMGはHPLC法により測定を行った。

(結果および考察)

透析開始時のCTLの値はCrの1.1%であり、またMGの約1.9倍であった。CTL、MGの値は各々Crの値と有意に正の相関関係を示したが、透析前いずれにおいてもMGの方がCTLより強い相関関係を示した。また、MG/Crモル比はCrと有意に相関したが、CTL/Crモル比とCrが相関関係を示さなかった。CTL/Crモル比とCrが相関関係を示さなかった事より、CTLはCrの量に依存しない独立した因子であり、CTL産生量はヒドロキシラジカルの産生に影響されることが推測された。透析あたりの減少率は、CTLが最も高く、CTLの透析での除去に加え、MGへの変換が考えられた。透析終了後の血清値のリバウンドも、CTLが最も高く、細胞内から細胞外への移行が速いことや、CTLが低濃度ではMGへの変換が緩やかであると考えられた。CTLやCTL/Crモル比は、ラジカル産生に寄与する因子と推定されるヘマトクリット、血清鉄、フェリチン、 β 2ミクログロブリン、副甲状腺ホルモンとの間に相関関係は認めなかった。CTLやCTL/Crモル比は透析歴3年以上の群でも有意な高値は認めず、長期的な蓄積は反映しないと考えられた。また糖尿病群と非糖尿病群とでは、CTL/Crモル比、MG/Crモル比のいずれも有意差を認めなかった。二次性副甲状腺機能亢進症の副甲状腺摘出術直後の患者では、他の患者に比べ有為にCTL

およびCTL/Crモル比が高く、ラジカル産生が高まっていることが示唆された。

以上の結果から、CTLは透析における除去率が高くまたMGへの変換のため、血液透析患者での長期的なラジカルマーカーとしての意義は制限されるが、MGに比べ高濃度に存在し、短時間内で増加することから、短時間内でのラジカル産生量を示すマーカーとしての有用性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

腎不全では生体は酸化状態に傾き、酸素ラジカルが関与すると考えられる種々の代謝物の産生が高まる。これらの代謝物はときに尿毒症類似症状を起こす作用があり、特に維持血液透析患者においてはその動態が重要な意味をもつ。クレアトールはそのような物質の一つであり、本論文は種々の原疾患をもつ維持血液透析者について血中クレアトールの動態をはじめて詳細に検討したものである。得られた結果は臨床的応用も期待され、また、腎不全状態における酸化的ストレスの内容を考える上で重要な知見を含んでいる。

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。