

氏名(本籍)	竹村 克己 (茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第698号
学位授与年月日	平成3年5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	活性酸素発生の指標と考えられるmethylguanidineの生体内動態について ——高圧酸素療法下における検討—— (Dissertation形式)
主査	筑波大学教授 医学博士 杉田 良樹
副査	筑波大学教授 医学博士 阿部 帥
副査	筑波大学教授 医学博士 大菅 俊明
副査	筑波大学教授 医学博士 小形 岳三郎
副査	筑波大学教授 医学博士 内藤 裕史

論 文 の 要 旨

<目 的>

尿毒症毒素の一つであるメチルグアニジン (MG) の産生機構について、その前駆体がクレアチニン (Cre) であること、またMG産生に活性酸素が関与することが、invitroの系で明らかにされてきた。一方、生体は、高圧酸素環境により活性酸素の発生が増加する事が知られており、現在臨床治療に应用されている高圧酸素療法 (Hyperbaricoxygen therapy) も、その適応疾患に対する有用性をもつ反面、高圧酸素療法による高圧酸素環境により活性酸素の発生が増加し、生体に好まざる影響をもたらすことが危惧されている。そこで活性酸素が生体でもMGの産生に関与しているかどうかを臨床条件下で検討するために、高圧酸素療法で治療されている患者を対象に、MGの動態を検討した。

<方 法>

対象：脳梗塞、イレウスなど高圧酸素療法による治療を必要とする18例の患者について検討した。

測定条件：一定時刻に、通常の高圧酸素治療時と同一条件 (100%酸素, 2気圧, 60分間) の高圧酸素療法を施行し、No18の1症例については、3気圧, 1時間の条件で施行した。また食餌の影響を最小限に抑えるため、低Cre・低MG食 (Cre: 7.2mg, MG: 90nmol/食) を一定時刻に摂取させ、食止め患者はそのままとした。高圧酸素療法施行直前2時間尿と前採血、及び高圧酸素療法直後尿 (1.5時間尿) と後採血を行い、血清、尿中のCre, MGを測定した。2気圧下で施行した症例を腎機能別に、I群 (クレアチニンクリアランス (Ccr) <10), II群 (10 ≤ Ccr <50), III群 (Ccr ≥ 50) に分け、3気圧下で施行した症例 (Ccr ≥ 50) をIV群とした。

<結 果>

高圧酸素療法施行前後の血清Cre, MGには変動がなく, 特にⅢ群, Ⅳ群での血清MGは測定感度以下であった。

尿中単位CreあたりのMG排泄率(U-MG/U-Cre)は, 何れの群においても高圧酸素療法後有意に増加した。又その増加量はⅠ～Ⅲ群間で比較すると腎機能低下群程, 高圧酸素療法前値が高く, かつ高圧酸素療法後の増加量も著明に大きくなることが明らかとなった。この高圧酸素療法後の尿中単位CreあたりのMG排泄量の増加は, 食餌や尿中Creの影響は認められず, また腎機能の変化によるものでもないと考えられた。従って, このMG排泄量の増加は生体内のCreより産生され, すみやかに尿中へ排泄されたものであることが考えられた。MGの産生は産生細胞内のCre濃度の影響を受けることから, 高圧酸素療法前後での, 血清単位CreあたりのMG排泄量(U-MG/U-Cre/S-Cre比)を求め, 活性酸素発生量の指標として, 高圧酸素療法後の増加量(Δ U-MG/U-Cre/S-Cre)を各群で検討した。その結果, Ⅰ～Ⅲ群に有意差はなく, すなわち腎機能による違いはなく, 3気圧下で高圧酸素療法を施行したⅣ群で著明に増加していた。また, 腎不全患者でなくとも, 高圧酸素療法における高濃度酸素環境下で尿中MG排泄率が増加することが明らかになった。

<結 論>

高圧酸素療法下では, MGは腎不全患者以外でも尿中への排泄が増加することが明らかとなった。尿中MG排泄率の増加は体内での産生亢進によるものであり, 高濃度酸素環境下では活性酸素種の生成が増加することから, ヒトでのMG産生にも活性酸素が関与することが示唆された。

生体内での活性酸素の発生量を反映するよい指標は見あたらないが, Creが容易に細胞内に入りやすいこと, MGが容易に尿中へ排泄されやすい性質を利用し, U-MG/U-Cre/S-Cre比は, 生体内の活性酸素の発生量を反映する指標として有用であると考えられた。

審 査 の 要 旨

活性酸素は, がんや老化あるいは心筋梗塞など多くの疾患との関連において最近注目され研究も急速に発展しているが, *in vivo*における活性酸素種の種類および, その量については未だ測定法がなく, 代謝の動態については殆んど不明である。一方で尿毒症毒素の一つであるメチルグアニジンは活性酸素の作用によりクレアチニンより生成するという著者の属するグループの*in vitro*の研究結果がある。本研究では活性酸素増加が認められている高圧酸素療法下のヒトにおいて尿中メチルグアニジン増加を証明し, 活性酸素によるメチルグアニジン生成を*in vivo*で明らかにした。また尿中メチルグアニジン排泄量を腎機能, 血清クレアチニン濃度補正により, 生体内活性酸素発生量の指標として用いる可能性を示した。以上の研究は尿毒症毒素の代謝および活性酸素の生体内動態研究に有用であり高く評価できる。今後の研究によりさらに明確な結果が得られることが期待され, 医学博士論文として十分評価し得るものとする。

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。