

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
高橋 朗	主査 教授 勝 岡 洋 治 主査 教授 窪 田 隆 裕 副査 教授 花 房 俊 昭 副査 教授 北 浦 泰 章 副査 教授 清 水 章
主論文題名 The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis (血液透析に起因する血糖低下の機序)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>血液透析中に血漿グルコース濃度((G)_p)が減少するのはよく知られているが、その機序は未だ十分に解明されていない。本研究では、透析患者と健常人から採取した血液 (<i>In vitro study</i>) で、ダイアライザー前後の血液と透析液の変化を測定することにより透析に起因する(G)_pの減少機序を検討した。</p> <p>《方 法》</p> <p>(1) 透析患者での測定 非糖尿病慢性腎不全の血液透析患者に高 CO₂/HCO₃⁻ 透析液を使用し、ダイアライザー前後で血液と透析液を採取し、グルコースオキシダーゼ (GO) 法とヘキソキナーゼ (HK) 法による血漿と透析液のグルコース濃度 ((G)_p と (G)_d)、電解質、pH、PCO₂、PO₂ を測定した。GO 法と HK 法による (G)_p と (G)_d 測定 には、有意な相関を認めたが、前者は O₂ 分圧に影響を受けるため、本研究では HK 法により (G)_p と (G)_d の測定を行った。</p> <p>(2) <i>In vitro study</i>. さらに、健常人から得た血液を用いて透析を行い、PCO₂ と acetazolamide (ACZ) の (G)_p に与える影響を測定した。</p> <p>《結 果》</p> <p>CRF 患者の透析では、(G)_p は 118.3 ± 18.0 から 98.6 ± 5.7 mg/dl まで (p < 0.05) 有意に減少し、後者の値はダイアライザー前の (G)_d (約 105 mg /dl) より低値を示した。<i>In vitro</i> の透析で、透析液の PCO₂ を上昇 (高 CO₂/HCO₃⁻ 透析液) または下降させる (低 CO₂/HCO₃⁻ 透析液) と、(G)_p は有意に減少した。それに比べて、ダイアライザーの膜を介する CO₂ 勾配をなくした時には、透析に起因する (G)_p の減少が見られなかった。血液へ 10⁻⁴M ACZ を添加すると、高または低 CO₂/HCO₃⁻ 透析液の還流により引き起こされる (G)_p の減少が完全に抑制された。</p> <p>《考察》</p> <p>本研究により、高 CO₂/HCO₃⁻ または低 CO₂/HCO₃⁻ 透析液によって生じる血液透析に起因する低血糖は、GO 法のみならず HK 法でも確認された。したがって、透析による (G)_p の低下は透析膜を介する拡散や透析膜への吸着だけでは説明できず、血液がダイアライザーを通過する間に、グルコース</p>	

が血漿から赤血球内に輸送されることに起因すると考えられた。

多量の炭酸脱水酵素、もしくは H^+ ポンプや Na^+/H^+ 交換体のような H^+ 排出機構を持つ細胞(例えば、近位尿細管細胞など)では、血液の PCO_2 を低下させても上昇させても、細胞内 pH は上昇すると報告されている。さらに、赤血球内の pH (pH_e) を上昇させると、赤血球の解糖系が亢進することはよく知られた事実である。赤血球では PCO_2 の上昇で産生された H^+ は赤血球内のヘモグロビンで緩衝されるか、 Na^+/H^+ 交換体または H^+ ポンプで細胞外に排出されるが、 HCO_3^- は Cl^-/HCO_3^- 交換体により排出されるだけである。

したがって、 PCO_2 変化により pH_e も上昇し、嫌氣的解糖系が促進されて、赤血球内のグルコース濃度が減少した結果、血漿から赤血球内にグルコースの取り込みが促進されたと考えた。事実、 CO_2 勾配の存在下で ACZ を添加して CO_2 と H^+ や HCO_3^- との平衡を遅らせた時、 $(G)_p$ の減少は有意に阻害された。これらの結果から、 PCO_2 変化による $(G)_p$ の減少は、赤血球内の pH 変化(アルカリ化)による解糖系の亢進のためと推察された。

《結 論》

CO_2/HCO_3^- 透析液を使用する血液透析中に生じる透析に起因する $(G)_p$ の減少は、赤血球内の pH が変化することによって嫌氣性解糖系が促進されてブドウ糖が消費され、ブドウ糖が赤血球内に取り込まれるために生じると考える。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	高 橋 朗
論文審査担当者		主 査 教授 勝 岡 洋 治 主 査 教授 窪 田 隆 裕 副 査 教授 花 房 俊 昭 副 査 教授 北 浦 泰 章 副 査 教授 清 水 章	
主論文題名 The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis (血液透析に起因する血糖低下の機序)			
論文審査結果の要旨			
<p>血液透析中の血糖低下の発症は、グルコースの透析膜への吸着や透析膜を介する拡散では説明がつかず、透析中に赤血球内にグルコースが取り込まれるためと考えられているが、その機序については未だ不明である。</p> <p>申請者は透析患者と、健常人より採取した血液で、ダイアライザー前後の血液および透析液のグルコースと電解質濃度、pH, PCO_2, PO_2 の変化を測定し、以下の結果を得ている。</p> <p>1) $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ 透析液を用いた透析患者では、ダイアライザー通過後に血漿グルコース濃度((G)_p)が透析液のグルコース濃度((G)_d)以下に低下した。</p> <p>2) 健常人より採取した血液で、透析液と血液の CO_2 勾配をなくするとダイアライザー通過後に(G)_pは(G)_dと同じになった。また、血液に 10^{-4}M acetazolamide を添加して炭酸脱水酵素を阻害すると、透析液と血液の CO_2 勾配が存在してもダイアライザー通過後の(G)_pは(G)_dと同じであった。</p> <p>赤血球内のアルカリ化が解糖系を促進することはよく知られた事実であり、以上の結果と合わせて、$\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ 透析液を用いた時に起こる(G)_pの低下は、透析膜を介する CO_2 勾配によって赤血球内がアルカリ化したためではないかと推論している。</p> <p>本研究は、高または低 $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ 透析液の使用が透析患者の(G)_p を低下させることを明らかにし、より生体の PCO_2 に近い透析液開発の必要性を指摘しており、透析治療に対する臨床的意義は高いと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Clinical Nephrology 62(5): 362-368, 2004</p>			