



Excessive nitric oxide production and cardiac dysfunction in patients with chronic renal failure

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 楊, 軍 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1218

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 365号	学位授与年月日	平成14年 3月26日
氏名	楊 軍		
論文題目	Excessive nitric oxide production and cardiac dysfunction in patients with chronic renal failure (慢性腎不全患者における一酸化窒素動態と心機能障害の検討)		

博士(医学) 楊 軍

論文題目

Excessive nitric oxide production and cardiac dysfunction in patients with chronic renal failure

(慢性腎不全患者における一酸化窒素動態と心機能障害の検討)

論文の内容の要旨

[はじめに]

慢性腎不全患者にはしばしば心機能障害が合併しているが、その機序はまだ完全に明らかにされていない。最近、心不全患者には内因性一酸化窒素(NO)の産生が亢進していると報告された。慢性腎不全患者においても内因性NO産生が亢進することが示されている。NOは生理状態での場合は血管拡張作用や抗血小板凝集作用もある。一方、病理状態では陰性変力作用があり、心機能に対して有害作用を与える。サイトカインは慢性腎不全および心不全患者には増えているので、患者でのNO産生亢進はそれに誘導されたNO合成酵素、つまり誘導性NO合成酵素によるものと考えている。過剰に産生されたNOは慢性腎不全患者での心機能障害の病因に関わっているかもしれない。血中脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は主に心室から分泌され、心機能の指標としてよく使われている。左室駆出率(LVEF)も臨床で認められている心機能指標の一つである。そこで、私たちは慢性腎不全患者における血液透析前後の血中NO代謝物(NO_x)と呼気中NO、および心機能の指標としての血中BNPとLVEFを測定して、NOと心機能の関係について検討した。

[患者ならびに方法]

大学倫理委員会の承認をうけてから、健康正常者7名と血液透析を受けている44名の慢性腎不全患者を対象として実験を始めた。慢性腎不全患者では血液透析前後、健常者ではそれに一致する時間帯前と後の血中NO_xおよび呼気中NO濃度を測定した。血中NO_xはNO_x分析装置(ENO-20)でHPLC-Griess法、呼気中NOは呼気ガス分析装置(Sievers NO analyzer)で化学発光法を用い検討しました。また、心機能の指標として、心エコー法によるLVEFと放射免疫測定法(RIA法)により血中BNPの濃度を測定した。なお、すべてのデータは平均±標準偏差で示されている。統計解析は2群間の比較にはt検定を用いた。相関分析は直線回帰分析法を用いた。それぞれの検討においては $p < 0.05$ で有意差ありとした。

[結果]

健常者では呼気中NO濃度は前 19.7 ± 3.6 ppb、4時間後 18.0 ± 2.0 ppbへと有意な変動はみとめなかった。一方、慢性腎不全患者では4時間の血液透析前 34.1 ± 17.1 ppb、後 32.2 ± 18.4 ppbと高値のままであった。血中では、健常者のNO_xは前 30.1 ± 9.6 μmol/L、後 30.6 ± 13.0 μmol/Lと有意な変動は認めなかった。慢性腎不全患者のは透析前 104.0 ± 57.2 μmol/Lから後 30.0 ± 11.3 μmol/Lへと有意に低下した($p < 0.01$)。血液透析開始時の回路前後のNO_x濃度が 110 ± 46 μmol/Lから 30 ± 15 μmol/Lへと低下したこと($p < 0.01$)から、主に透析による除去作用の影響が大きいと考えられた。慢性腎不全患者では血中BNP濃度は 466 ± 375 pg/ml(vs.健常者 < 40 pg/ml, $p < 0.01$)と有意に高値であり、LVEFと負の相関($r = -0.522$, $p < 0.01$)を認めた。ほかの研究者も同じな結果を報告したので、本研究において、これを確認した。また慢性腎不全患者の

血液透析前血中 NOx 濃度は血中 BNP と正の ($r=0.604, p<0.01$)、EF と負の相関 ($r=-0.548, p<0.01$) を認めた。

[考察]

- (1) 慢性腎不全患者では、呼気中 NO は血液透析前後とともに健常者のより高いので、NO 産生が亢進していることが示唆された。
- (2) 血中 NOx 濃度は、慢性腎不全患者の血液透析前には有意に高値であったが、血液透析後には健常者と同レベルに低下した。慢性腎不全患者において腎排泄能力低下は NOx が血中高いレベルを保つ一因になると示している。
- (3) 慢性腎不全患者において、血中 NOx 値は心機能指標としての血中 BNP と正の相関、左室駆出率と負の相関が認められ、心機能に大きく関わっていることが示唆された。

[結論]

慢性腎不全患者では NO 産生亢進ならびに腎排泄低下により血中 NOx 濃度が高値を示して、それは心機能指標の一つになるかもしれない。

論文審査の結果の要旨

慢性腎不全患者には、しばしば心機能障害を合併するが、そこには恐らく種々な因子が関与しているものと思われる、本申請者は、慢性腎不全患者では NO が増加している点に注目して研究を行った。

研究は健常者 7 名と安定期の維持血液透析中の慢性腎不全患者 44 名を対象として行われた、慢性腎不全患者では血液透析前後、健常者ではそれに一致する時間帯に血中 NOx および呼気中 NO 濃度を測定した、血中 NOx は HPLC-Griess 法を用い測定し、呼気中 NO は呼気ガス分析装置 (Sievers NO analyzer) を用いた化学発光法により検討した。なおこの研究は当大学倫理委員会の承認を得ている。

[結果]

1. 本申請者は、慢性腎不全患者において NO 産生が増加していることを示した。

つまり、健常者では呼気中 NO 濃度は 19.7 ± 3.6 ppb、 18.0 ± 2.0 ppb であったが、慢性腎不全では透析開始前 34.1 ± 17.3 ppb、終了時 32.2 ± 18.4 ppb と、その値はいずれも 2 倍近く、有意に増加していた。健常者も透析患者も安静 (透析患者では仰臥位で血液透析施行) 後の呼気中 NO 量は減少傾向にあることから、血圧の安定した血液透析においては、透析員荷によって NO 産生が増加することはないと思われたので、この結果から、慢性腎不全患者においては健常者と比較して NO 産生が増加していると考えられた。

2. また、本申請者は NOx が透析されることを示した。

それを証明した第一の方法は、血液透析器に流入する血液中と、透析器から流出する血液中の NOx 濃度を測定、比較することであり、流入血液中の NOx 濃度は $110.1 \pm 45.0 \mu\text{mol/L}$ なのに対し透析器から流出する血液中の NOx 濃度が $29.8 \pm 15.0 \mu\text{mol/L}$ と有意 ($p<0.01$) に低下、正常値 ($<40 \text{pg/ml}$) になっていた。

第二の方法は、慢性透析患者の透析開始前と終了時の血中 NOx 値の比較であり、血液透析前は 104.1

±57.2 μ mol/Lであったのが、血液透析後の血中 NOx は30.0±11.3 μ mol/L ($p < 0.01$)へと有意に低下、正常化していた。

透析によって除去されるということは正常人では腎から排泄されていることを示唆しており、慢性腎不全患者の血中 NO 濃度の増加の原因は産生の増加とともに、腎からの排泄の低下も関与しているものと考えられた。

3. 次に、本申請者は、NO の増加が実際に心機能障害と関連をもっているかどうか、心エコー法により左室駆出率(LVEF)を測定し、さらに免疫測定法により血中脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)濃度を測定し、これらに間に相関関係があるかどうか検討したり慢性腎不全患者において、血中 NOx 値は心機能の指標である LVEF と負の相関、心機能低下の指標とされる血中 BNP とは正の相関を認め、NO の増加が心機能低下に密接に関連することが示唆された。

以上から本申請者は、慢性腎不全患者には呼気中に NO 排泄の増加がみられ、また腎からの排出の低下があるために血中 NOx の増加が生じており、この NO の増加が心機能障害をもたらしていることを証明した。

本論文内容の説明に引き続き以下のような、論文内容と関連した質問がなされた。

- 1) 時間を9時から13時と一定にしたのは、NO 産生の日内変動を考慮したのか
- 2) 対照群の健常者はその間は仰臥安静状態だったのか
- 3) baseline としての血圧はどうだったのか
- 4) 結果に影響を与えるような薬としては具体的にどんな薬を考慮したのか
- 5) 透析中、患者の血圧は安定していたか
- 6) NO₂⁻/NO₃⁻は測定しなかったのか
- 7) 呼気中に増加した NO の産生部位はどこか
- 8) なぜ慢性腎不全患者の NO 産生が増加するのか
- 9) 血中 NOx の増加は呼気中 NO の増加に影響を与えていないのか
- 10) NO 産生の増加が心不全の原因になっているのか
- 11) 呼気中の NO と BNP の値に相関がなかったのはなぜか
- 12) LVEF は%LVEF か、透析終了時には測定しなかったのか、測定したらどう変化していたか
- 13) 慢性腎不全患者の心機能低下は NO によるといってよいのか
- 14) 今回の結果は透析歴(期間)とは関係なかったか

これらの質問に対する申請者の解答は適切であり、本論文に関連した問題点も十分理解しており、博士課程修了に伴う博士(医学)の学位授与にふさわしいと、審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 藤田 公生
副査 佐藤 重仁 副査 山本 清二