

| | |
|----------|--|
| 氏名(生年月日) | 内藤 順代 |
| 本籍 | |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第2251号 |
| 学位授与の日付 | 平成16年1月23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者) |
| 学位論文題目 | Effects of angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitors on burst forming units-erythroid in chronic hemodialysis patients (透析患者における赤芽球系前駆細胞へのアンギオテンシン II 受容体拮抗薬およびアンギオテンシン変換酵素阻害薬の影響に関する研究) |
| 主論文公表誌 | American Journal of Nephrology 第23巻 第5号 287-293頁 2003年 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 二瓶 宏 (副査) 教授 溝口 秀昭, 丸 義朗 |

論文内容の要旨

〔目的〕

近年、透析患者においてアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が貧血の憎悪をおこすと報告されているが、機序は明確にされていない。そこで、透析患者および健常人から得られた単核球細胞に、ACE阻害薬およびアンギオテンシン II (AII) 受容体拮抗薬を添加しその影響を比較検討した。

〔対象および方法〕

7人の健常人および10人の安定した透析患者の末梢血から単核球細胞を採取し、メチルセルロース培地を用いて培養し、赤血球前駆細胞であるBFU-Eのコロニーアッセイを行った。1または 2×10^5 個の単核細胞に、エリスロポエチン(EPO)を含む種々のサイトカインと各種濃度のACE阻害薬およびAII受容体拮抗薬を培地に加え、5% CO₂, 37°Cの条件で14日間培養した。その後、倒立顕微鏡でBFU-Eコロニーを算定した。

〔結果〕

健常人と透析患者のBFU-E数は平均、それぞれ 435.6 ± 94.8 , $93.1 \pm 57.4/2 \times 10^5$ 個単核細胞で透析患者で有意に低値であった。両群にAIIを添加すると、共にBFU-Eは増加し、AII受容体拮抗薬の添加では濃度依存性で同程度にBFU-E成育の低下を認めた。また、2種のACE阻害薬ではBFU-E形成の低下はわずかであり両者に有意差はなかった。

〔考察〕

近年、AIIが直接造血を刺激する可能性が報告されている。今回の結果、AII受容体拮抗薬の添加によってACE阻害薬と比べ有意な造血抑制を認めた。したがって、EPO存在下によるAII造血刺激は、タイプ1受容体を介して働く可能性が高いと考えられた。ACE阻害薬の造血抑制効果は小さく、ACEによらないAII産生系の効果や、後期の赤血球成熟段階での障害が関与していることも考えられた。また、健常人と透析患者では、ほぼ同程度に薬剤による造血抑制を認め、その効果は透析患者だけに特異的でないと思われた。

〔結論〕

in vitroでAIIの造血刺激は、タイプ1受容体を介して働く可能性が高いと考える。透析患者においては、貧血の憎悪は重大な問題であり、これらの薬剤の投与に対しては十分な注意が必要と考えられた。

論文審査の要旨

透析患者においてアンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンギオテンシン II（AII）受容体拮抗薬が貧血の増悪を起こすとの報告があるが機序は明確にされていない。

健常人および透析患者の末梢血から単核細胞を採取し、メチルセルロース培地で培養し、赤血球前駆細胞である BFU-E をコロニーアッセイする方法を確立した。健常人と透析患者の BFU-E 数はそれぞれ平均 435.6, $93.1/2 \times 10^5$ 個単核細胞で後者で有意に低値であった。

AII を添加すると両群ともに BFU-E は増加し、AII 受容体拮抗薬の添加により濃度依存性に同程度に BFU-E 成育の低下を示した。2 種の ACE 阻害薬では BFU-E 形成の低下がわずかであり薬剤による差は認めなかった。AII 受容体拮抗薬は ACE 阻害薬に比し有意な造血抑制効果を示し、AII はタイプ 1 受容体を介して直接作用する可能性が高いと考えられた。

透析患者における貧血の機序の一部を明らかにし、治療する際の注意を促す、臨床的に価値ある論文である。