

(53)

氏名(生年月日)	ハルキ ユウコ 春 木 宥 子
本 籍	
学 位 の 種 類	医学博士
学位授与の番号	乙第805号
学位授与の日付	昭和61年 1 月23日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	ヘパリンの鶏胚大腿骨の骨代謝に対する影響
論文審査委員	(主査) 教授 太田 和夫 (副査) 教授 杉野 信博, 教授 降矢 熒

論 文 内 容 の 要 旨

目的

血液透析の抗凝固剤として、現在 heparin が一般的に使用されている。しかし本剤には、抗凝固作用以外に骨に対する影響があるとされており、これが透析患者にみられる骨障害 (dialytic bone disease) の発症に関与している可能性がある。

一方、市販の heparin には、Ca 塩 (hep-Ca) と Na 塩 (hep-Na) があり、その優劣についてはいろいろ報告がなされているが、なお結論がえられていない。

そこで著者は、これら 2 種類の heparin について、孵卵 9 日目の鶏胚大腿骨を用い、骨形成作用に対する影響を比較検討した。

方法

孵卵 9 日目の鶏胚大腿骨一對のうち、一側を実験群、他側を対照群とした。培養液は、48時間で更新し、鶏胚大腿骨を試験管内で 4 日間、回転培養を行なった後、大腿骨の沈着 Ca 量を測定した。培養液は、完全合成培養液 BGJb-HW2を基本とし、これに 1) hep-Ca, 2) hep-Na, 3) 塩化 Ca, 4) 酢酸 Ca, 5) hep-Na および塩化 Ca, のいずれかを添加したものをを用いた。hep-Ca および hep-Na は、heparin としての力価を対応させ、各種 Ca 製剤は、Ca 濃度を hep-Ca のそれと対応させた。実験群は、それぞれ n=7から成り、3群に大別した。I群の1)~5)についてはBGJb-HW2をcontrolとし、heparinとして50, 100, 200u/ml, Caとして29.4, 58.8, 117.6 μ g/mlの添加濃度とした。II群は同様の添加濃度で2)~5)についてhep-Caと対比させた。III群は、添加 hap-Ca 濃度と大腿骨沈着 Ca との関係のみ

た。結果については、対応のある t 検定を用いて、有意差検定を行なった。

成績

1. Hep-Ca 添加培養大腿骨の沈着 Ca 量は、control に比して著明に増加しており、濃度依存性に有意に上昇し、200u/ml 添加では6.7倍であった。組織学的にも Ca の沈着領域の増加が認められた。これに反して、hep-Na 添加培養大腿骨の沈着 Ca 量は、control より少なくまた濃度依存性に減少し、200u/ml 添加では0.7倍であり有意の低下を示した。骨 Ca 量の hep-Ca/hep-Na 比は、200u/ml 添加で10倍であった ($p < 0.001$)。

2. 塩化 Ca あるいは酢酸 Ca 添加では、いずれも control に比して有意に増加していたが、塩化 Ca 添加では濃度依存性に増加し、酢酸 Ca 添加では逆に減少した。骨 Ca 量の hep-Ca/塩化 Ca 比、hep-Ca/酢酸 Ca 比は、添加濃度依存性に上昇した ($p < 0.001$)。

3. Hep-Na および塩化 Ca 添加培養大腿骨沈着 Ca 量は、hep-Na 単独の場合とは逆に、濃度依存性に有意に増加した。また hep-Ca 単独添加と比較して、ほぼ同程度の Ca 沈着が認められた ($p < 0.001$)。

4. 添加 hep-Ca 濃度と沈着 Ca 量の関係は、200u/ml 添加で hep-Ca/control 比が3.7倍のピークを有する折れ線グラフの関係を示した ($p < 0.001$)。

結論

以上の結果より、heparin は、Ca の存在下において、骨形成作用を有すると結論した。

論文審査の要旨

本論文は鶏胚大腿骨を用い、ヘパリンがカルシウム存在下において骨形成能を有することを証明したもので学術上価値あるものと認める。

主論文公表誌

ヘパリンの鶏胚大腿骨の骨代謝に対する影響
東京女子医科大学雑誌 第56巻 第10・11号
961～968頁（昭和61年11月25日発行）

副論文公表誌

- 1) 血液透析用ヘパリンとしてのカプロシン®注の臨床評価。—ヘパリン Na との比較を中心として—
薬理と治療 5 (4) 1035～1045 (1977)
- 2) Heparin-Ca と Heparin-Na の長期透析患者のカルシウムバランスに及ぼす影響
腎と透析 5 (4) 411～417 (1978)
- 3) 血液透析患者に対する 1α -OH-D₃の使用経験
診療と新薬 15 (6) (臨時増刊) 1409～1413 (1978)