

氏名・(本籍)	山 本 学 (滋賀県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第75号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日	平成2年3月24日
学位論文題目	Correlation of fluoride concentrations in blood with renal function (腎機能と血中フッ素濃度の相関について)

審査委員	主査 教授	細 田 四 郎
	副査 教授	繁 田 幸 男
	副査 教授	安 藤 喬 志

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

生体内に微量存在するフッ素の役割は未解明な部分が多く、その毒性や必須性を探求するためにも、フッ素の代謝過程の解明は大きな課題である。フッ素の主要排泄経路が腎であることから、腎機能と血液中のフッ素濃度との相関について研究した。

〔方 法〕

研究者らは、まず有機フッ化物を無機フッ素イオンとするための灰化法(LOPA)と、微量フッ素イオンを定量するためのガスクロマトグラフィー法(GC)を確立し、これを用いて血清と全血液中の ionic F (灰化前のイオン性フッ素量)および total F (灰化後のイオン性フッ素量)を測定した。total F から ionic F を減じたものを nonionic F とし、全血液中のフッ素量から血清中のフッ素量を減じたものを血餅中のフッ素量とした。同時に腎機能の尺度として血清クレアチニン(Cr)値を測定した。対象は透析加療中患者(HD: Hemodialysis)40名、腎移植後経過観察中患者(KT: Kidney Transplantation)10名、透析治療には至っていない腎不全患者(RF: Renal Failure)40名、および対照としての健常人(HC: Healthy Control)11名の計101名である。また初回の透析導入患者3名について、透析前後のフッ素量の変化を尿素窒素(BUN)およびCr値と共に測定した。

〔結果〕

- 1) 全血液中の total F : 全血液 1 ml 中の total F (ng) は、HC : 77 ± 8 、KT : 115 ± 14 、HD : 144 ± 9 、RF (Cr < 3) : 131 ± 15 、RF ($3 \leq \text{Cr} \leq 7$) : 161 ± 16 、RF (Cr > 7) : 271 ± 26 となった。透析には至らない腎不全患者 (RF) の Cr 値と全血液中の total F には正の相関 ($r=0.70$) が認められたが、血清中の ionic F ($r=0.09$)、total F ($r=0.17$) および全血液中の ionic F ($r=0.03$) などとの相関は認められなかった。
- 2) 全血液 1 ml 中の total F (ng) の血清および血餅部分への分配 : 血清中の total F は HC (36)、KT (51) の順に増加するが、HD (92) および RF の 3 群 (82-89) において一定となる。これに対し、血餅中の total F は Cr 値の上昇にともない 41 から 184 へと一方的に増加する。
- 3) 全血液 1 ml 中の total F (ng) の ionic F と nonionic F への分布 : ionic F は HC (8)、KT (30) の順に増加するが、HD (47) および RF の 3 群 (36-51) において一定となる。これに対し、nonionic F は Cr 値の上昇にともない 69 から 221 へと一方的に増加する。
- 4) 初回の透析前後のフッ素量と Cr 値および BUN 値の比較 : 3 名の患者における初回の透析前後の比較では、Cr 値および BUN 値は著しく減少したのに対し、フッ素は ionic F のみが 7-8 ng 減少したのみであった。

〔考察〕

研究者は、新しく確立した LOPA-GC 法を用いることにより、血液中のフッ素分布を精密に測定することを可能とし、腎機能とフッ素量との相関について検討した。RF における全血液中の total F が Cr 値と正の相関を示した (結果 1) ことは、腎機能とフッ素代謝が深い関連を持つこと、および全血液中の total F 値が透析開始時期の決定や腎移植後の経過観察の一指標となり得ることを示唆する。

Cr 値の上昇にともない血餅中の nonionic F が増加するのに対し、他のフッ素量には飽和現象が認められた (結果 2、3)。このことは、Cr 値の上昇にともない血中に増加するフッ素はまず血清中にイオンとして増加するが、血清中からあふれた ionic F は血餅へ移動し nonionic F に変換されるものと考えられる。一方、1 回の透析前後では ionic F のみが増加せず減少し、nonionic F の変化には時差があるものと推定される (結果 4)。以上の結果は、血中フッ素が増加するときも減少するときも血清と血餅間でフッ素の移動があり、また ionic F と nonionic F の間でフッ素の変換が行われることを示している。

〔結論〕

腎機能とフッ素代謝とは密接に関連しており、とくに全血液中の total F に着目すべきことが示された。また血液の中では、血餅および nonionic F が血清中のフッ素量を一定レベル以下に制御するための緩衝帯の役割を担っていることが明らかとなった。

学位論文審査の結果の要旨

フッ素の生体内代謝あるいは血中動態についての研究の多くは、血清中の ionic F のみを追跡して行われてきた。これは、血液中のフッ素の存在量が ppb オーダーと非常に微量であることに加え、全血液に対応する分析法が確立されていなかったためである。

本研究は、著者らが確立した全血液に対応できるフッ素の微量分析法 (LOPA-GC 法) を用いて、腎不全患者と健常人の計 101 名の血中フッ素量を測定解析したものである。その結果、全血液中の総フッ素量は腎機能の低下にともなって増加傾向を示し、特に透析導入前の腎不全患者においては、全血液中の総フッ素量と血清クレアチニン値が正の相関を示すことを見いだした。また、腎機能の低下にともない血中に増加するフッ素は、主として血餅中の nonionic F であり、一方、透析操作により直接除去されるフッ素は ionic F であることを確認した。このことは、血中フッ素が増加する時にも減少する時にも、血清と血餅間でフッ素化合物の移動があり、また、ionic F と nonionic F の間でもフッ素化合物の変換があることを示唆するものである。この結果は、腎機能とフッ素代謝との密接な関連性を指摘するものであるとともに、血餅および nonionic F が、血清中のフッ素量を一定レベル以下に制御するための緩衝帯の役割を担っているという興味ある現象を、初めて明らかにしたものである。

本研究は、生体内微量元素の一つであるフッ素の測定が、微量であるが故に生体代謝動態の敏感な指標となること、また腎疾患などの疾病時や透析前後におけるその変化の割合が大きいことから、診断や代謝動態の研究に重要な意味を持つことを明確にしたものであって、医学博士の学位に十分相応しいものである。