

氏名	塩 孜
学位の種類	医学博士
学位授与番号	乙 第1185号
学位授与の日付	昭和56年3月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者（学位規則第5条第2項該当）
学位論文題目	慢性関節リウマチにおける超酸化物イオン生成系， 超酸化物イオン分解酵素および過酸化脂質に関する研究 第1編：慢性関節リウマチにおける滑液中での超酸化物イオン生成系，超酸化物イオン分解酵素および過酸化脂質についての検討 第2編：慢性関節リウマチにおけるセファランチン（ビスコクラウリン型アルカロイド）関節腔内投与の試み—セファランチンによる滑液中過酸化脂質および超酸化物イオン分解酵素への影響を含めて—
論文審査委員	教授 田辺剛造 教授 水原舜爾 教授 長島秀夫

学位論文内容の要旨

活性酸素種の中に、酸素分子 (O_2) へ一電子付加して生理的条件下に形成される超酸化物イオン ($O_2^{\cdot -}$) がある。その $O_2^{\cdot -}$ を分解して radical scavenger として働いている超酸化物イオン分解酵素 (superoxide dismutase SOD) が好気細胞中に存在する。さらには、 $O_2^{\cdot -}$ 等の活性酸素種が多価不飽和脂肪酸と反応して過酸化脂質が形成される。近年、 $O_2^{\cdot -}$ SOD、過酸化脂質等が炎症の面でも注目されてきた。そこで、慢性関節リウマチ (RA) の主たる炎症部位である滑液中の SOD 活性、過酸化脂質を測定した。続いて、セファランチンの関節腔内投与を試み、滑液中の SOD 活性、過酸化脂質等への影響を合わせ検討した。

第1編：変形性膝関節症 (OA) を対照として、滑液中 SOD 活性、滑液白血球中 SOD 活性、滑液中過酸化脂質をそれぞれ測定し、他の炎症の指標である滑液の白血球数、粘稠度、ライソゾーム酵素活性、CRP 量との関係を調べた。その結果、滑液中 SOD 活性は、OA 群に比し RA 群に高い傾向があり、滑液白血球中 SOD 活性、過酸化脂質は OA 群に比し RA 群に有意な高値を示した。滑液中 SOD 活性、滑液白血球中 SOD 活性および過酸化脂質は、それぞれ上記炎症指標とほぼ相関を示した。また、SOD 活性と過酸化脂質

との間にも正の相関がみられた。結局、SOD活性は、炎症性関節疾患において高い傾向があり、もしくは有意に高値であり、さらには炎症の強さに相関していた。ライソゾーム膜等の生体膜不安定化作用をもち催炎症的に働くと思われる過酸化脂質がSOD活性と相関したことにより脂質の過酸化反応はSODにより抑制されていないように思われた。よって、 $O_2^{\cdot -}$ や過酸化脂質は炎症という点で催炎症因子とみなしてもよいと思われたが、SODを従来通りに全面的に抗炎症蛋白とみなすことに対して考慮の余地があるように思われた。

第2編：セファランチンの薬理作用の中で、抗滲出作用、ライソゾーム膜安定化作用、抗ヒアルロニダーゼ作用等に注目し、関節水腫が反復持続するRA患者への本剤注射液の関節腔内投与を試みた。対象を本剤のみを投与したGroup 1、本剤投与後約1週間後にステロイド剤を投与したGroup 2、本剤とステロイド剤とを同時連結投与したGroup 3の3 Groupに分けて、投与前後の関節症状、滑液量、過酸化脂質、滑液中および滑液白血球中SOD活性の変動を調べ、同時に治療効果を検討した。滑液量は、本剤投与後一時的に増加した例があるも、3 Groupともに徐々に減じる傾向があり、排液処理の減少がみられた。本剤の過酸化脂質、SOD活性に対する影響は一定の傾向を示さなかった。20mg以上の本剤を投与した症例すべてに一過性のpostinjection flare ups様現象がみられた。10mgの本剤を投与した例には、21.4%に上記現象が軽度に出現したが、Group 3の全例には上記現象はみられなかった。本剤にはRA関節水腫に対して抗滲出効果がみられ、ステロイド剤との巧みな併用にてwet typeのRAに対して試みる価値のある治療法と思われた。

論文審査の結果の要旨

本研究は慢性関節リウマチ(RA)の膝関節水腫より得られた滑液ならびに侵出白血球を材料としてSOD活性、過酸化脂質などを測定し、その結果よりRAの成因を推測した。さらに頑固に持続する膝関節水腫に対し、セファランチン関節腔内注入を試み、ステロイド剤との併用投与において、水腫を減少させる効果のあることを認め、RAの治療の一つの可能性を示唆した。

よって、本研究は医学博士の学位を得る資格があるものと認める。