慢性腎不全患者における guanidine 誘導体および urea cycle についての研究

小早川 等

大阪市立大学泌尿器科

(昭和 59 年 1 月 23 日受付)

key words : 慢性腎不全, hemofiltration, guanidine 誘導体, urea cycle

〈要旨〉

末期腎不全で hemodialysis (HD) 治療を受けている患者 13 例, hemofiltration (HF) 治療を受けている患者 11 例, そして健康者 8 例の血漿, 濾液および透析液中に含まれる urea-N, creatinine (Cr), guanidinosuccinic acid (GSA), methylguanidine (MG), guanidinoacetic acid (GAA), arginine, citrulline, ornithine を測定し, 2 つの異なった血液浄化法が urea cycle に及ぼす影響について検討を加えた。さらに HD 治療中の患者 3 例を HF 治療に転換し, 各期間中の血漿濃度を比較検討した。その結果, HF 群では HD 群に比して uremic toxin である GSA, MG が有意に低下しているとともに腎不全では上昇している citrulline が有意に低下していた。このことは HF 治療では窒素の再利用の増加や中分子量領域を含めた uremic toxin の除去により, urea cycle を中心とした代謝系に HD 治療よりも改善がもたらされていることを示すものであり, HF 治療の有要性を示すものであった。

Studies on guanidino compounds and urea cycle in chronic renal failure

Hitoshi Kobayakawa, M. D.

Department of Urology, Osaka City University Medical School

13 terminal stage renal failure patients on hemodialysis (HD) and 11 on hemofiltration (HF) were selected for this study along with 8 healthy controls. Plasma, filtrate and dialysate concentrations of urea-N, creatinine (Cr), guanidinosuccinic acid (GSA), methylguanidine (MG), guanidinoacetic acid (GAA), arginine, citrulline and ornithine were determined and the influence of those two different blood purification treatments on the amino acids of urea cycle were examined.

The results are as follows :

- (1) Both HD and HF groups had significantly higher plasma concentrations of GSA, MG and citrulline than the healthy group.
- (2) Although there was no significant difference in the plasma concentrations of urea-N, Cr, GAA, arginine and ornithine between the HD and HF groups, the plasma concentrations of GSA, MG and citrulline were significantly lower in the HF group than in the HD group.
- (3) Despite the significantly lower plasma GSA, MG and citrulline concentration of the HF group, the total amount of substances removed per treatment did not differ significantly between the HD and HF groups.
- (4) When 3 HD patients were switched to HF, the plasma concentrations of urea-N, Cr, GAA, arginine and ornithine did not show a consistent change, but the plasma concentration of GSA, MG and citrulline declined in all patients.

These results suggest that HF, when compared with HD, improves the metabolism in the urea cycle and reduces the plasma concentrations of GSA, MG and citrulline which are high in patients with chronic renal failure.

緒言

近年, 慢性腎不全患者の増加に伴い, その代謝動態に

関する研究が数多く行われ、末期腎不全で血液浄化療法を受けている患者では健康人とは異なった種々の代謝異常のあることが報告されている¹⁻⁵⁾。

1971年 Babb ら⁶⁾が square meter-hour hypothesis を発表して以来、中分子量領域の uremic toxin が注目を受けるようになり、従来の hemodialysis (以下 HD と略す) では改善されない症状が、中分子量物質の除去能に優れた hemofiltration (以下 HF と略す) や peritoneal dialysis (以下 PD と略す) では改善されることが示され、腎不全の治療法として注目を集めるようになってきた。一方、小分子量物質の uremic toxin とされている guanidine 誘導体の guanidinosuccinic acid (以下 GSA と略す), methylguanidine (以下 MG と略す) の代謝動態についても HF 治療では HD 治療とは異なった動態をとることが報告されている⁷⁾。今回著者は慢性腎不全のため HD 治療を施行されている患者と、HF 治療を施行されている患者の血漿、透析液および濾液中の guanidine 誘導体のうち GSA, MG とそれらの産

生経路のうち⁸⁻¹²⁾ urea cycle の構成物質の arginine, citrulline, ornithine, urea-N, creatinine (以下 Cr と略す), guanidinoacetic acid (以下 GAA と略す) を測定し、それらの物質の代謝について考察を加えた。さらに HD 治療中の患者を HF 治療に切りかえ、各時期における血漿中濃度を比較したのでその結果を報告する。

対象・方法

1. 対象患者と治療条件

対象は大阪市立大学医学部泌尿器科およびその関連施設において血液浄化療法を受けている患者で、表 1 に各群の治療条件を、表 2 に血液化学的検査成績を示す。健康者群は男子 6 例、女子 2 例の計 8 例で平均 34.3 歳、全例とも血液化学的検査値は正常範囲内であった。

HD 群は男子 11 例、女子 2 例の計 13 例で平均 48.1 歳、1 回 5 時間の透析治療を週 3 回施行されており、治療期間は 10 カ月から 76 カ月で平均 46.2 カ月であった。HD 施行条件としては血液流量は 100 ml/min から 200 ml/min の間で、acetate 透析液を使用、透析液流量は

	Normal group	HD group	HF group
Sex	male 6, female 2	male 11, female 2	male 8, female 3
Age (Mean)	34.2 y. o.	48.1 y. o.	41.7 y. o.
Period of treatment (Mean)	—	46.2 months	13.9 months
Treatment	—	5 hrs 3/w	20—24 L, 3/w
Intertreatment body weight-gain	—	1.5-3.5 kg	1.7-2.8 kg
Dialyzer and Hemofilter	—	AM-10, AM-meo 10, Cordis 3500	Toray B-1, Hemofresh

表 1 Profile of Normal, HD and HF group

		Normal group	HD group	HF group
TP	(g/dl)	7.9±0.4	7.1±0.3	7.5±0.7
Alb	(g/dl)	4.5±0.2	3.7±0.4	4.1±0.5
A/G		1.35±0.10	0.98±0.09	1.21±0.31
UA	(mg/dl)	4.9±1.1	7.4±2.0	8.0±1.9
FBS	(mg/dl)	82±3	83±6	88±7
T-Chol	(mg/dl)	199±44	159±42	158±40
Ht	(%)	46.9±3.0	26.1±2.9	25.7±2.9
GOT	(IU)	28±5	15±6	24±8
GPT	(IU)	28±5	20±14	27±9
LDH	(WU)	278±84	298±53	319±64
TTT	(U)	2.5±0.7	1.2±0.5	2.3±1.4
ZTT	(U)	9.0±0.8	7.1±2.2	7.4±3.0

(Mean±SD)

表 2 Laboratory data of Normal, HD and HF group

図 1 Sample preparation

500 ml/min とした。dialyzer は AM-10, AM-neo 10, cordis 3500 を使用し、それらの有効膜面積は 0.98 m² から 1.1 m² であった。

HF 群は男子 8 例、女子 3 例の計 11 例で平均 41.7 歳、1 回 20-24 L の体液交換を週 3 回施行されており、治療期間は 3 カ月から 40 カ月で平均 13.9 カ月であった。HF 装置は postdilution 方式¹³⁾ の YN-II, III (ニプロ), YD-1 (ダイセル化学), TR-700 (東レ) にて行い、補充液はハルトマン変法を用いた。血液流量は 200 ml/min から 250 ml/min で hemofilter はダイセル Hemofresh または東レ B-1 を二連にて使用した。

2. 試料採取方法・測定方法

1) 試料採取方法・前処理

健康者群, HD 群, HF 群とも 8 時間以上絶食のうえ無菌的へパリン採血を行った。HD, HF 群では中 1 日の治療間隔を原則とし、治療開始 10 分後に採血を行った。

試料の分析前処理を図 1 に示す。採血直後試料を 1,500 rpm, 15 min にて遠沈・分離し、その血漿を各分析に用いた。

図2 Flow diagram of amino acid analyzer

2) アミノ酸分析法

アミノ酸分析には血漿を 2% sulfosalicylic acid を用いて除蛋白後遠沈し、micropore filter を通して測定用のサンプルとした。分析には高速液体クロマトグラフィー日立-835 を用いた。図 2 にその flow chart を示す。buffer を 5 種類 (pH 3.0, 3.7, 3.32, 4.10, 7.0) 切りかえることにより、イオン交換樹脂 (日立カスタムイオン交換樹脂 #2619φ2.6 mm×150 mm) で分離された 26 種類のアミノ酸を ninhydrin と反応させ、合成物質の diketohydrindylidenediketohydrindamine (図 3) を波長 440 nm および 580 nm にて測定するものである¹⁵⁾。

1975 年 Kopple and Swendseid¹⁶⁾ は腎不全患者の血中アミノ酸濃度には異常があり、また摂取する蛋白質量によっても変動することを指摘した。そして essential/non-essential 比 (以下 E/NE 比と略す) と valine/glycine 比 (以下 V/G 比と略す) は蛋白摂取量の指標となり、特に V/G 比はその敏感な指標となることを報告した。今回著者は HD, HF 群における栄養状態がアミノ酸濃度に重要な影響を及ぼすことを考慮し E/NE 比, V/G 比について各群間の差異についても検討した。

3) guanidine 誘導体分析法

guanidine 誘導体分析には血漿を Amicon CF-25 による限外濾過で除蛋白を行った後、得られた濾液を citrate buffer にて pH 2.2 付近に調節し、micropore filter を通したものを測定用サンプルとした。分析には日本分光社製高速液体クロマトグラフィー Guanidinoanalyzer G-520 を使用した。図 4 はその flow chart を示したもので buffer を 5 種類 (pH 3.0, 3.5, 5.25, 10.0, 1 N-NaOH) 切り変え 9 種類の guanidine 誘導体を分離し、それらを 2 N-NaOH の強アルカリ下にて phenanthrenequinone と反応させ、合成された物質 2-amino-1 H-phenanthro (9,10 α) imidazole を波長 365 nm で測定するものである (図 5)¹⁴⁾。なお column には陽イオン交換樹脂 Guanidinopac (φ 4.9 mm×125 mm) を使用した。

HD 治療の透析液, HF 治療の濾液は治療時の全排液を集め、十分攪拌したのちに各分析の前処理法に従って操作し、分析に供した。

なお前処理後に得られたサンプルには分析まで -20°C にて凍結保存した。

図3 The reaction of ninhydrin with amino acid

結果

1. 各群における蛋白摂取状態についての検討
各群における total amino acid (以下 Total A.A. と

図4 Flow diagram of guanidine analyzer

略す), non-essential amino acid (以下 Non-essential A.A. と略す), essential amino acid (以下 Essential A.A. と略す)を図6に,そして E/NE 比および V/G 比を図7に示す。

Total A.A. は3群間で有意差はなかった。Non-essential A.A. では HD 群で健常者群より有意に上昇していたが, HD, HF 両群間には有意差はなかった。Essential A.A. は HD, HF 群が健常者群より有意の低下を示していたが HD 群, HF 群両群間に有意差を認めなかった。E/NE 比および V/G 比では HD, HF 群が健常者群より低値を示していたが, HD, HF 両群間の比較では有意差を認めなかった。

以上より HD, HF 群では健常者群と比較してアミノグラム上の異常を認めるものの, 両群間の蛋白摂取量に著明な差がないことを示していた。

2. 血漿中 urea-N, Cr, GSA, MG, GAA, arginine, citrulline, ornithine の濃度

図8に urea-N, Cr の濃度を示す。HD, HF 群では健常者群に比べて両群とも有意に上昇していたが, HD 群, HF 群両群間に有意差は認めなかった。図9に GSA, MG, GAA の濃度を示す。GSA, MG は健常者群ではほ

図5 The reaction of phenanthrenequinone with guanidinocompounds

図6 Total amino acid, non-essential amino acid and essential amino acid in Normal, HD and HF group

図7 essential/non-essential and valine/glycine ratio in Normal, HD and HF group

とんど検出されえない濃度であるが、HD、HF 群では高値を示し、HD 群、HF 群の比較では GSA、MG において HF 群が有意の低値を示した。GAA は健常者群が HD、HF 群より高値であり、HD、HF 両群間には有意差はなかった。図 10 に urea cycle を構成するアミノ酸である arginine, citrulline, ornithine の濃度を示す。arginine, ornithine は健常者群、HD 群、HF 群に有意差を認めなかったが、citrulline では HD、HF 群が有意に上昇していた。そして HD、HF 両群間の比較では HF 群が有意に低下しており、健常者群に近い値を示した。

3. HD、HF 治療における 1 回治療での総除去量

HD 治療 5 例における 1 回治療時の全透析液、HF 治

療 5 例における 1 回治療時の全濾液中の各物質の濃度を測定し、各治療 1 回あたりの総除去量について検討した。図 11 に urea-N、Cr、図 12 に GSA、MG、GAA、図 13 に arginine, citrulline, ornithine の総除去量を示す。すべての物質について HD 群、HF 群両群間に有意差を認めなかったが、GSA、MG、GAA および citrulline では HF 群が HD 群よりも低い傾向を示していた。

4. HD 治療より HF 治療に変更した症例の各時期における血漿濃度

HD 治療より HF 治療に変更した 3 例の患者について、HF 治療に変更直前および HF 治療開始 3 カ月後の各物質の血漿中濃度を測定し比較した。またそのうちの 1 例を再び HD 治療に復したのち、3 カ月後の血漿についても検討を加えた。図 14 に urea-N、Cr の変化を示す。HD 治療時と HF 治療時では一定の変化はなく、HD 治療に復した 1 例についても大きな変動を認めなかつ

図 8 Plasma concentration of urea-N and creatinine in Normal, HD and HF group

図 9 Plasma concentration of GSA, MG and GAA in Normal, HD and HF group

図 10 Plasma concentration of arginine, citrulline and ornithine in Normal, HD and HF group

図 11 Removal amount of urea-N and creatinine in HD and HF group

図12 Removal amount of GSA, MG and GAA in HD and HF group

図14 Changes in plasma concentration of urea-N and creatinine in the same patients at the end of each 3 months of HD, HF and HD period

図13 Removal amount of arginine, citrulline and ornithine in HD and HF group

図15 Changes in plasma concentration of GSA, MG and GAA in the same patients at the end of each 3 months of HD, HF and HD period

た。図 15 は GSA, MG, GAA の血漿中濃度の比較である。HF 治療時は HD 治療時より GSA, MG が 3 例とも著明に低下しており、HD 治療に復した 1 例も HF 治療時より上昇しており、以前の HD 治療時の濃度にもどった。

また GAA は HD 治療時、HF 治療時とも特に大きな変動はなく、HD 治療に復した 1 例についても大きな変化はなかった。図 16 は arginine, citrulline, ornithine の変化である。arginine, ornithine の変化は一定の傾向を示していないが、citrulline は全例で HF 治療時に低下しており、HD 治療に復した 1 例では再び上昇する傾向を示していた。

考察

近年、慢性腎不全患者の増加および器材の開発に伴い、

種々の血液浄化法が考案、改良され施行されている。Babb ら⁶⁾が square meter-hour hypothesis を提唱して以来、中分子量物質の uremic toxin としての意義が認められ、それをできる限り除去し得る血液浄化法の開発が志向されるようになってきた。そのなかでも HF 治療は HD 治療よりも中分子量物質の除去能に優れた血液浄化法であり、HD 治療より HF 治療に変更した患者では HD 治療に伴う合併症の減少と、HD 治療では改善されえない種々の代謝障害に改善がみられることが報告されてきている。1980 年、田中¹⁷⁾は HD, HF 治療における cross over test を行い、HF 治療時には HD 治療時よりも dialysis disequilibrium syndrome が激減していると報告した。そして²²Na を用いた実験で、細胞内外の物質移動が HF 治療では HD 治療よりも良好に行われ

図16 Changes in plasma concentration of arginine, citrulline and ornithine in the same patients at the end of each 3 months of HD, HF and HD period

ていることを示し、この違いが dialysis disequilibrium syndrome 減少の理由であると、井上ら¹⁸⁾、太田ら¹⁹⁾も同様の報告を行っている。脂質代謝について遠山ら²⁰⁾は HD 治療では改善され得なかった高脂血症の患者を HF 治療に導入し、血中脂質の改善を認めたと報告しており、中分子量物質中の lipoprotein lipase inhibitor が除去されるためではないかと推測している。また山上⁴⁾は HD 治療と HF 治療における糖代謝についての検討を行い、HF 患者では HD 患者に比べて健常者に近い糖代謝が行われていることを報告した。窒素の動態について斉藤ら²¹⁾は HD 治療、HF 治療における total-N, urea-N, Cr の総除去量を調べるとともに、両治療間の cross over test を行い、¹⁵N-urea 静注後の血清蛋白への ¹⁵N のとりこみが HF 治療時に増加していることを観察した。すなわち HF 治療では HD 治療より窒素の再利用が良好に行われており、窒素代謝の改善がもたらされていることを示した。

以上のように HF 治療では HD 治療に比して種々の代謝異常が改善されることが示されているが、さらに大山⁷⁾は HF 治療は中分子量物質の除去に優れているだけでなく、小分子量物質の uremic toxin といわれる GSA, MG の産生、血清中濃度も低下していることを報告した。そこで著者は GSA, MG そして urea cycle を構成する物質である arginine, citrulline, ornithine, urea-N, Cr, GAA の血漿、透析液および濾液中の濃度を測定し HD 治療、HF 治療の差異を検討するとともに、それらの代謝についても考察を加えた。

1. HD 治療、HF 治療における GSA, MG の動態について

guanidine 誘導体の GSA, MG は毒性の強い物質として知られており²²⁻²⁵⁾、それらは腎不全が進行するととも

に血中濃度が上昇し、尿中排泄量も増加することから腎不全患者ではその産生が増加していると考えられている。GSA, MG の産生経路は現在のところまだ推測の域を出ていないが、GSA については Cohen ら⁸⁾は arginine からの産生を推定し、また MG については Perez and Faluotico¹¹⁾が Cr からの産生を推測しており、urea cycle またはそれと関連した経路より産生されるという説が有力とされている。

Giovannetti and Barsotti²⁵⁾は 1974 年、中分子量物質の除去能に優れた PD 治療と HD 治療における MG の血清中濃度の変動を観察するとともに、腎不全犬を用いて MG の動態を観察している。それによると MG は蛋白質との結合が強いため、HD 治療では分子量が同程度である urea-N, Cr より細胞内液から外液への移行や血液から透析液への移行が悪く、中分子量物質に類似した体内動態をとるが、PD 治療では MG の移行が良好に行われていることを示した。このことは中分子量物質の除去や物質の移動に優れている HF 治療での MG の体内動態が HD 治療とは違いがあることを示唆するものである。

1981 年大山⁷⁾は HD 治療、HF 治療における GSA, MG の除去率は同程度であるが、その血清濃度は HF 治療の方が有意に低下しており、産生率も HF 治療の方が低いことを報告した。著者の研究でも GSA, MG の 1 回治療における総除去量には有意差がないにもかかわらず、HF 治療では HD 治療より GSA, MG の血漿中濃度は有意に低下しており、大山の成績を支持するものであった。またこのことを裏付けるため、HD 治療より HF 治療に変更した症例についても検討したところ、HF 治療に変更後 3 ヶ月で GSA, MG がともに低下していた。以上のことは HF 治療での GSA, MG の低下は単に治療による除去量の差によるものではなく、産生自体が低下していることを示すものである。

2. urea cycle を構成する物質について

1) citrulline について

citrulline の代謝について、1972 年 Drotman and Freedland²⁶⁾は rat の肝細胞を用いた実験を行い、NH₄Cl の存在下で urea cycle を構成するアミノ酸を加えると citrulline が放出されるのを観察している。また Rogers²⁷⁾らは rat を用いた *in vivo* の実験で、肝における citrulline から arginine への変換には限度があり、余剰の citrulline は血中に放出され、腎はその citrulline をとりこみ arginine への変換を行うことを示した。そして Featherston²⁸⁾もその仮説を支持する報告を行っている。

一方、腎不全における citrulline の代謝について Chan

ら²⁹⁾は腎不全 rat を用いた *in vivo* の実験を行い、腎不全 rat では血中および臓器内の citrulline の上昇を認め、それは腎における arginine synthetase の活性低下が原因であると報告した。以後 Swendseid ら³⁰⁾もその成績を支持しており、ホルモンの変化や腎組織の破壊が urea cycle に影響を及ぼしている可能性もあると述べている。

臨床的研究において Tizianello ら³¹⁾は高血圧で腎機能正常者群と腎不全群とで腎動静脈のアミノ酸濃度を比較している。その結果、citrulline のとりこみと arginine の放出を認め、それらは正の相関関係を示しているが、腎不全では citrulline のとりこみおよび arginine の放出がともに低下することを見出した。また肝では両群とも arginine のとりこみと citrulline の放出が見られるが、腎不全群では citrulline の放出が減少しており urea cycle の異常に起因していると述べ³²⁾、腎不全患者でも rat と同様に腎および肝での citrulline の代謝異常が起こっていることを示した。著者の成績でも HD 群、HF 群の citrulline の上昇が観察され、以上の報告を支持するものであったが、HF 群においては HD 群よりも有意の citrulline の低下をみたことは、HF 治療において arginine synthetase の活性上昇を示唆しており、urea cycle に何らかの改善がもたらされている可能性を示していた。

一方、GSA と citrulline の関係について、Cohen⁹⁾は正常 rat の腹腔内に citrulline を投与して 24 時間の尿中 GSA の排泄量を測定し、citrulline 投与により GSA が増加することを観察している。これは腎不全患者においても citrulline 上昇時には GSA 産生上昇がもたらされている可能性を示しており、著者の研究でもこれを支持する結果を示した。また著者の成績では HF 群で MG の著明な低下をみているが、現在のところ citrulline と MG との関連についての報告はなく、HF 治療での urea cycle の改善が MG 産生に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

2) arginine, ornithine, GAA について

透析患者と健常者の血漿アミノ酸濃度について Young and Persons³³⁾は arginine, ornithine では有意差のないことを示し、McGale ら²⁾も同様の報告を行っている。浦壁ら³⁾は健常者群と腎不全群との血漿アミノ酸濃度の比較を行い、arginine や ornithine の増加しない原因として尿素の生成増加の他に何らかの urea cycle の異常が生じていることを予想している。その根拠として Cr の産生増加あるいは urea cycle の新しい代謝経路の存在をあげており、特に GSA, MG の増加はこのことを裏付けているものとしている。著者の成績でも argini-

ne, ornithine は健常者群と HD, HF 群とでは有意差を認めなかった。

arginine から Cr への中間代謝物質である GAA は arginine と glycine より arginine-glycine transaminase の働きで産生され、その主要な産生の方は腎であり、それが肝において creatin まで代謝されることが知られている³⁴⁾。Cohen⁹⁾は血液浄化療法施行前の尿毒症患者の血清 GAA 濃度は増加しているが、尿中排泄が減少していることから排泄障害により血清濃度が上昇するとした。安藤ら¹²⁾は同様の報告を行い排泄障害の因子に加えて腎実質の減少による産生自体の減少もあることを指摘している。著者の成績では一定の排出が維持されている HD, HF 治療施行時には GAA の血漿中濃度は健常者群よりも有意に低下しており、産生の減少があることを支持するものであった。

結論

1) HD, HF 両群とも健常者群より GSA, MG, citrulline が有意に上昇していた。

2) HD 群、HF 群の比較では GSA, MG, citrulline は HF 群が HD 群より有意に低下していた。

3) urea-N, Cr, GAA, arginine, ornithine については HD 群、HF 群両群間に有意差はなかった。

4) HD 群、HF 群両群における各物質の 1 回治療での総除去量には有意差はみられなかったが、GSA, MG, citrulline では HF 群の方がやや低い傾向を認めた。

5) HD 治療中の 3 例を HF 治療に変更したところ、urea-N, Cr, GAA, arginine, ornithine では一定の傾向はなかったが、GSA, MG, citrulline では全例 HF 治療中低下していた。

6) 以上のことは HF 治療が urea cycle を中心とした代謝系に HD 治療より改善がもたらされていることを示唆するものであった。

本論文の要旨は第 220 回、226 回大阪市医学会例会、第 12 回日本腎臓学会西部部会、第 27 回人工透析研究会総会、第 25 回腎臓学会総会、第 71 回日本泌尿器科学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った前川正信教授に深甚なる謝意を表しますとともに、終始温かい御指導と御教示をいただきました岸本武利助教授、大山武司博士に厚く感謝いたします。また実験に御協力頂きました佐武(大島)淳子さんに心から御礼申し上げます。

文献

- 1) Pickford, J. C., McGale, E.H.F. and Aber, G. M.: Studies on the metabolism of phenylalanine and tyrosine in patients with renal disease. Clin. Chim. Acta, 48: 77-83, 1973.

- 2) McGale, E. H. F., Pickford, J. C. and Aber, G. M. : Quantitative changes in plasma amino acids in patients with renal disease. *Clin. Chim. Acta*, 38 : 395-403, 1972.
- 3) 浦壁重治, 田中一洋, 折田義正, 安藤明夫, 湯浅繁一, 福原吉典, 阿部 裕 : 腎不全とアミノ酸一特に必須アミノ酸療法一. *日本臨床*, 32 : 496-504, 1974.
- 4) 山上征二 : 血液濾過法における糖代謝異常の改善について. *阪市医誌*, 30 : 763-778, 1981.
- 5) 藤原誠治, 中尾俊之, 宮原 正 : 血清 methylguanidine 濃度と尿毒症症状との関連性について. *腎と透析*, 12 : 715-720, 1982.
- 6) Babb, A. L., Popovich, R. P., Christopher, T. G. and Scribner, B. H. : The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 17 : 81-91, 1971.
- 7) 大山武司 : 慢性腎不全患者における Guanidine 誘導体についての研究—Hemofiltration と Hemodialysis の比較—. *阪市医誌*, 30 : 533-543, 1981.
- 8) Cohen, B. D., Stein, I. M. and Bonas, J. E. : Guanidinosuccinic aciduria in uremia. A possible alternate pathway for urea synthesis. *Am. J. Med.*, 45 : 63-68, 1968.
- 9) Cohen, B. D. : Uremic toxins, Aberrations of the urea cycle in uremia. *Uremia*, 1-7, Gorg. Theme Verlag., 1972.
- 10) Perez, G., Ray, A. and Schiff, E. : The biosynthesis of guanidinosuccinic acid by perfused rat liver. *J. Clin. Invest.*, 57 : 807-809, 1976.
- 11) Perez, G. and Faluotico, R. : Creatinine : A precursor of methylguanidine. *Experientia*, 29 : 1473-1474, 1973.
- 12) 安藤明夫, 田中一洋, 椿原美治, 田中敏博, 阿部 裕 : 尿毒症の病態と Uremic toxin—Guanidine 誘導体. *最近医学*, 31 : 1695-1706, 1976.
- 13) 前川正信, 岸本武利, 山上征二, 吉本 忍, 田中 寛, 山川 真, 太田崇喜 : 濾過型人工腎臓の基礎と臨床. *医学のあゆみ*, 105 : 514-521, 1978.
- 14) Itano, H. A., Hirota, K., Kawasaki, I. and Yamada, S. : Mechanism and specificity of the phenanthrenequinone test for monosubstituted guanidines. *Anal. Biochem.*, 76 : 134-141, 1976.
- 15) Moore, S. and Stein, W. : Photometric ninhydrin method for use in the chromatography of amino acids. *J. Biol. Chem.*, 176 : 367-388, 1948.
- 16) Kopple, J. D. and Swendseid, M. E. : Protein and amino acid metabolism in uremic patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int.*, 7 (supplement 2) : 64-72, 1975.
- 17) 田中 寛 : Hemofiltration (血液濾過法) の臨床的研究. *透析会誌*, 13 : 483-492, 1980.
- 18) 井上 篤, 稲田俊雄, 寺岡次郎, 篠田俊雄, 笹岡拓雄, 秋葉 隆, 中川成之輔 : Hemofiltration の臨床的研究. *腎と透析*, 8 : 583-586, 1980.
- 19) 太田和夫, 中川成之輔, 越川昭三, 三村信英, 岸本武利 : 血液透析および血液濾過療法の比較対照試験. *腎と透析*, 9 : 407-413, 1980.
- 20) 遠山純子, 小出桂三, 井上 昇, 上床 周 : Hemofiltration にて著しい改善を示した慢性腎不全高脂血症の 1 例. *腎と透析*, 8 : 599-607, 1980.
- 21) Saito, A., Asada, H., Maeda, K. and Ohta, K. : Urea and nitrogen metabolism in patients treated with hemofiltration. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 17 : 341-346, 1980.
- 22) Giovannetti, S., Balestri, P. L. and Barsotti, G. : Methylguanidine in uremia. *Arch. Intern. Med.*, 131 : 709-713, 1973.
- 23) Stein, I. M., Cohen, B. D. and Horowitz, H. I. : Guanidinosuccinic acid : The "X" factor in uremic bleeding? *Clin. Res.*, 16 : 397, 1968.
- 24) Barsotti, G., Bevilacqua, G., Morelli, E., Cappelli, P., Balestri, P. L. and Giovannetti, S. : Toxicity arising from guanidine compounds : Role of methylguanidine as a uremic toxin. *Kidney Int.*, 7 : 299-301, 1975.
- 25) Giovannetti, S. and Barsotti, G. : Dialysis of methylguanidine. *Kidney Int.*, 6 : 177-183, 1974.
- 26) Drotman, R. B. and Freedland, R. A. : Citrulline metabolism in the perfused rat liver. *Am. J. Physiol.*, 222 : 973-975, 1972.
- 27) Rogers, Q. R., Freedland, R. A. and Symmons, R. A. : In vivo synthesis and utilization of arginine in the rat. *Am. J. Physiol.*, 223 : 236-240, 1972.
- 28) Featherston, W. R., Rogers, Q. R. and Freedland, R. A. : Relative importance of kidney and liver in synthesis of arginine by the rat. *Am. J. Physiol.*, 224 : 127-129, 1973.
- 29) Chan, W., Wang, M., Kopple, J. D. and Swendseid, M. E. : Citrulline levels and urea cycle enzymes in uremic rats. *J. Nutr.*, 104 : 678-683, 1974.
- 30) Swendseid, M. E., Wang, M., Chan, W. and Kopple, J. D. : The urea cycle in uremia. *Kidney*

Int., 7 (supplement 3) : 280-284, 1975.

- 31) Tizianello, A., Ferrari, G., Garibotto, G., Gurreri, G. and Robaudo, C. : Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. J. Clin. Invest., 65 : 1162-1173, 1980.
- 32) Tizianello, A., Ferrari, G., Garibotto, G. and Robaudo, C. : Amino acid metabolism and the liver in renal failure. Am. J. Clin. Nutr., 33 : 1354-1362, 1980.
- 33) Young, G. A. and Persons, F. M. : Plasma amino acid imbalance in patients with chronic renal failure on intermittent dialysis. Clin. Chim. Acta, 27 : 491-496, 1970.
- 34) Radwell, V. W. : Conversion of amino acids to specialized products, Review of Physiological Chemistry, 430-439, Lange Medical Publications, 1979.

劇 胆汁分泌促進剤

スルファレム[®]錠

アネトールトリチオン 12.5mg/錠 含有

- 〔適 応 症〕 下記疾患における利胆
胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患
- 〔用法用量〕 アネトールトリチオンとして通常成人 1回25mgを 1日 3回経口投与
年齢・症状により適宜増減

- 〔薬理作用〕 (1) 催胆作用
(2) 肝機能賦活作用（血中GSH値上昇 / 色素排泄能促進 / 尿素合成能促進 / 肝コレステロール量調整）

薬理作用の詳細及び使用上の注意については製品添付文書をご参照下さい。

- 〔包 装〕 1,200錠 6,000錠
(PTP) 10錠×120 10錠×600

◇同一成分製剤にスルファレム丸(12.5mg/丸)があります。

規制区分：劇 薬

薬価基準収載品

製 造 東菱薬品工業株式会社
東京都千代田区有楽町1-10-1

提 携 ラ テ マ 社（フランス）

販売元
扶桑薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目50番地