



Title	尿細管電解質転送機構よりみたBenzothiadiazine系利尿剤の作用機序
Author(s)	古川, 俊之
Citation	大阪大学, 1960, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28225
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	古 川 俊 之
	ふる かわ とし ゆき
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 1 1 3 号
学位授与の日付	昭 和 35 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第5条第1項該当
学 位 論 文 題 目	尿細管電解質転送機構よりみた Benzothiadiazine 系利尿剤の作用機序
	(主 査) (副 査)
論 文 審 査 委 員	教 授 吉 田 常 雄 教 授 吉 井 直 三 郎 教 授 楠 隆 光

論 文 内 容 の 要 旨

目 的

尿細管電解質転送はエネルギー代謝と共軛した“active transport”であり，生体 homeostasis 維持機構の主たる作用器官としての腎調節を担うものである。一方，尿細管性利尿剤は，各種の水分電解質代謝異常の是正策として臨床上大なる価値を有するが，その作用は，尿細管の電解質転送機構の阻碍にあるとされており，かかる見地より，尿細管性利尿剤の作用機序の解明は，電解質転送理論の研究の一手段とも考えられ，又，水分電解質代謝異常の病態の把握乃至は対策にも資するものと思われる。Benzothiadiazine 系利尿剤は，carbonic anhydrase (C. A.) 抑制作用を有するにもかかわらず，saluretic な利尿特性を有し，又，それ自身尿細管転送をうけるなど従来の利尿剤と異なる特徴を有するが，私はその作用型式を検討せんとして以下の如き実験を行った。

方 法

Benzothiadiazine 系利尿剤として chlorothiazide (「C」)，hydrochlorothiazide (「H」)，hydroflumethiazide (「M」) をとり，更にこれらと比較の目的で C. A. 抑制性利尿剤の acetazolamide (「A」) についても検索した。

実験対象としては主として健常人を用いた。

血清及び尿中の Na 及び K は flame photometry，Cl は Shales & Shales 法，CO₂ は micro van Slyke 法，pH は硝子電極を用いて測定した。利尿剤では「C」はアルカリで加水分解した後，ジアゾ化法で発色定量，比色し，「H」，「M」及び「A」は HCl 酸性下の紫外吸光を利用して比色定量した。

実験1. 利尿剤投与時の血清電解質像の変化を主として高血圧症患者につき長期観察した。

実験2. 利尿剤経口投与後の尿中電解質像の変化を経時的に短期観察した。又，利尿剤の尿中排泄も測定した。

実験3. 利尿剤の静脈内負荷実験を同一健康人で約6日毎の間隔をおいて行った。この間及び実験の1週間前より食塩摂取量は1日10グラムと決めて摂取の変化を防ぎ、実験は早朝開始、絶食、安静横臥を守らせ、対照期2時間につづき利尿剤負荷後約5時間にわたり、尿量、尿 pH、尿中各電解質排泄及び利尿剤排泄を測定し、それらの関係を解析した。

実験4. 「C」は p-aminohippurate (PAH) と共通の転送系により尿細管排泄をうけるとされるが、「C」の転送と利尿効果の関係を検討するため、健康人で「C」経口負荷利尿時、PAH の尿細管飽和量を急速に負荷し、尿量及び尿中電解質排泄への影響を観察した。又、probenecid 投与時と非投与時、「C」静脈内負荷利尿効果を同一健康人で実験1.に準じて比較観察した。

実験5. benzothiadiazine 系利尿剤の C.A. 抑制作用と尿中 CO_2 排泄促進効果との関係をみるため、*in vitro* で Wilber & Anderson の colorimetric method に準じ、これらの C. A. 抑制効果を観察した、対照として sulfanilamide (「S」) の C. A. 抑制能も測定した。

成 績

1. 各利尿剤の3～14日以上連用により、「A」では血清 K、 CO_2 の有意低下、Cl の有意増加をみ、「C」では K の有意低下と CO_2 低下傾向を、「H」及び「M」では K の有意低下を認めた。
2. 一回投与実験では尿中各電解質の排泄増加をみるが、尿中 Na/K 比は「H」=「M」>「C」>「A」となり、Na/ CO_2 比も同様の順位となった。尿 pH はこれと逆の順位となった。又、Na/Cl 比は「H」及び「M」ではほぼ1に等しく、「A」で2をこえた。
3. 利尿剤分時排泄量と各電解分時排泄量の関係は一次反応の基質濃度対反応速度の関係を思わせ、「H」及び「A」では飽和現象をすぎると利尿剤排泄量が増えてもかえって電解質排泄の低下がみられた。これをいづれも一応一次反応と見做して Michaelis constant を求めると、おおよそ「A」では0.5、「C」で2.0、「H」で0.02となった。又、電解質の最大排泄は Na については「A」で1,500、「C」で1800、「H」で1,100 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 程度であると推測された。
4. 「C」利尿時、尿細管の PAH 飽和により急激な尿量減少を認め、又、Na は負荷 PAH がNa 塩のため激増するが、K 及び Cl 排泄は低下を示した。probenecid 投与では「C」静脈内負荷後「C」の尿中排泄が僅かに抑制され、尿中電解質排量もやや減少を示した。
5. 健康人赤血球より得た choroform-crude C.A. の50%抑制に要する濃度は「C」で 6×10^{-5} 、「H」及び「M」で 1×10^{-6} 「A」で 1×10^{-7} 、「S」で $7 \times 10^{-6} \text{mol}/1$ で、抑制作用の順位は「A」>「H」=「M」>「C」であった。

総 括

1. benzothiadiazine 系利尿剤及び acetazolamide の尿細管電解質転送抑制の反応型式は、転送構造と利尿剤との間に何らかの一次可逆反応が生じるによると推測される。
2. この阻害反応は実験 1,2 と 6 の成績を比較すると C. A. 抑制反応とは考え難い。この事から benzothiadiazine 系利尿剤は本質的な尿細管電解質転送機構を阻害するものと解され、更には C. A. を仲介とするイオン交換系は必ずしも電解質転送系そのものとは見做し難いと推論できる。
3. 「C」の作用発現にはこの物質自身の転送が必須の一段階と考えられる。

4. 実験 3. から算出した Michaelis constant は利尿剤の Potency の表現に応用可能である。

論文の審査結果の要旨

臨床上、諸疾患時にみられる浮腫、腹水等の水分電解質代謝異常は診断並びに治療上、重大な症候の一つであるが、その是正策として大なる価値を認められている尿細管性利尿剤の作用機序に関しては尚不明の点が多く、結論を得るに至っていない。従ってこの機構の追求は、水分電解質代謝異常の病態生理の把握乃至対策の確立のみならず、電解質転送機構解明に当たっても重要な問題と思考される。

著者は、炭酸脱水酵素 (C. A.) 阻害剤のうち特に saluretic な特性を有する benzothiadiazine 系利尿剤につき、臨床効果および C. A. 抑制能測定より、その炭酸排泄増加は C. A. の抑制によるが、Na 排泄増加はかかる関係なく、specific な Na 転送機構を阻害することによることを推測し、精密な尿細管転送量計算によって、これら利尿剤が H^+ 転送抑制量をはるかにこえる Na^+ 転送抑制を惹起する事実を明らかにし、上記の推論を確かめた。又、従来、C. A. 抑制が作用機序とされた acetazolamide についても同様転送量計算から、C. A. 抑制のみを作用機序とすることに矛盾を生ずることを指摘した。

かかる電解質転送機構の直接的抑制の機序に関しては、利尿剤の尿細管転送が密接な関係を有することを、chlorothiazide について PAH (パラアミノ馬尿酸) および Probenecid による転送阻害時の利尿効果より明らかにしたが、更に各利尿剤静脈内投与時の利尿剤および各電解質の尿中排泄量の関係を検討し、これより、利尿剤と尿細管電解質転送機構の間に一次可逆反応がおこることを利尿作用の本態と考えた。而して、利尿剤の作用機序に一元的な説明が可能であることを示唆した。

又、この際、Na 排泄増加量について、利尿剤の尿中排泄量との dose response curve から、最大 Na 排泄量とその50%排泄増加に要する利尿剤排泄量 (Michaelis 常数に相当する) をもって、従来困難とされて来た利尿剤の potency を表現することが可能であることを明らかにした。

要之、著者は C. A. 抑制作用を有する利尿剤の作用機序が本質的な電解質転送機構の抑制にあり、C. A. 抑制はむしろ副次的作用と考えられることを見出し、更にその作用型式として、これが利尿剤と電解質転送機構のある因子との一次可逆反応であり、且つ、作用発現に当たって利尿剤転送が必須の意義を有することを解明し得たもので、臨床上裨益するところ大なるものと思われる。