

Title	尿細管有機酸代謝とその臨床的意義 第一編 尿細管有機酸代謝 第二編 腎疾患時の尿細管有機酸代謝
Author(s)	佐谷, 誠
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28388
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 19 】

氏名・(本籍)	佐 谷 誠 さ たに まこと
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 288 号
学位授与の日付	昭 和 37 年 3 月 26 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	尿細管有機酸代謝とその臨床的意義 第一編 尿細管有機酸代謝 第二編 腎疾患時の尿細管有機酸代謝
	(主 査) (副 査)
論文審査委員	教授 吉田 常雄 教授 須田 正己 教授 吉井直三郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

腎尿細管能動転送は Homeostasis 維持に重要な意義をもつが、その機能遂行上に必要なエネルギーは尿細管細胞代謝に依存している。従って腎実質疾患時の転送障害にはかかる代謝の異常によるものもあることが考えられる。

しかるに、健常および不全腎の尿細管エネルギー代謝様相にはまだ不明な点が多い。かかる点を私はそのエネルギー源とみられる TCA 環中間代謝産物の尿中排泄の変動より追求し、尿細管における代謝相を把握ひいては腎疾患の診断並びに治療に資せんとした。

〔方法及び成績〕

A) 腎尿細管機能を推定する指標として、パラアミノ馬尿酸 (PAH) クリアランスを用い、正常人および種々の程度の腎障害を有する慢性腎炎患者の血液および尿より、乳酸 (LA)、焦性ブドウ酸 (PyA)、クエン酸 (CiA)、 α -ケトグルタル酸 (KGA) について30分クリアランス値を測定した。

- 1) LA. 乳酸クリアランス値はパラアミノ馬尿酸クリアランス値 (PAH「ク」値) 500cc/min 以上の例では平均 0.09 cc/min なるも PAH「ク」99 cc/min 以下の例では 0.21 cc/min と著増を呈した。
- 2) PyA. PAH「ク」値 500 cc/min 以上の例では平均 0.88 cc/min, 299 cc/min \geq PAH「ク」 \geq 100 cc/min の例においては 0.86 cc/min と軽度低下, PAH「ク」99 cc/min 以下の例で 0.42 cc/min と著減をみとめた。
- 3) CiA. CiA「ク」値は PAH「ク」値低下にともない減少した。すなわち PAH「ク」500 cc/min 以上の例で平均 9.1cc/min となりその分散は大きい。499cc/min \geq PAH「ク」値 \geq 300cc/min の例では 4.5 cc/min と低下著明, さらに 299 cc/min \geq PAH「ク」 \geq 100 cc/min では 3.6 cc/min, PAH「ク」値 \leq 99cc/min では 0.6cc/min と低下した。CiA「ク」の変動はPAH「ク」値の低下にともない小と

なり PAH「ク」=0 cc/min の例では CiA「ク」=0 となると考えられる成績を得た。

4) α -ケトグルタル酸, PAH「ク」500 cc/min 以上の例では平均 2.9cc/min $499 \text{ cc/min} \geq \text{PAH「ク」} \geq 300 \text{ cc/min}$ では 2.9/min と変化なきも $299 \text{ cc/min} \geq \text{PAH「ク」} \geq 100 \text{ cc/min}$ では 2.1cc/min と低下。PAH「ク」 $\leq 99 \text{ cc/min}$ では 2.1cc/min とそれ以上低下しないことを示す成績を得た。

すなわち KGA「ク」は PAH「ク」の 200cc/min 前後で低下する成績を得た。

B) 腎乏血 (Gold Blatte 法) を生ぜしめた犬および腎疾患患者にて腎静脈カテーテル法を使用し, O_2 CO_2 および前記有機酸の動静脈較差および PAH の除去率を測定し腎の代謝様相を検討した。

すなわち乏血進行時, 腎の O_2 消費, CO_2 生産の減少を認め, また有機酸においては PAH 除去率より計算せる腎血流量 (PAH「ク」) 200 cc/min 以下の場合 LA, PyA, KGA, はいずれも静脈内濃度高く A-V 較差負で CiA は A-V 較差正なる成績を得た。また PAH「ク」 $< 100 \text{ cc/min}$ の場合 CiA の A-V 較差は負に移行し, 他の三者の A-V 較差絶対値の増大を認めた。

C) 実験動物犬にて諸種酵素阻害剤を静注 30 分「ク」法を使用し上記有機酸の尿中排泄の変動を「ク」値より検討した。

1) 2,4 Dinitrophenol (2,4 DNP) Oxidative phosphorylation の uncoupler たる 2,4 DNP の静注では対照例に比し LA「ク」値は約 2 倍に増加, CiA「ク」値の低下を認め PyA「ク」値では有意な変化を示さなかった。

2) Malonate

succinic-dehydrogenase の阻害剤である。Na-Malonate 静注により上記有機酸「ク」値の著増即ち CiA「ク」値で約 10 倍, 他の三者の「ク」値は 2~4 倍の増加を認めた。

3) Fluoroacetate (FAC)

Cis-aconitase 阻害剤となされている FAC 静注では CiA「ク」値の増加を呈するも他の有機酸「ク」値には有意の変動を認めなかった。

総括

1) 尿細管障害時その障害の程度により代謝様相に変化が生ずることを認めた。即ち傷害進行につれ CiA「ク」値は低下し PAH「ク」200 cc/min 附近における KGA「ク」値の低下, 100cc/min 以下の高度傷害例 (腎不全) における PyA「ク」値および LA「ク」の変化など各々の「ク」値の相互関係が解離することを明かにした。

2) 腎静脈カテーテル法による動静脈較差の成績より推察するに, 腎機能障害によりエネルギー代謝に変動が起り「ク」値の異常を招来すると思われる。

3) TCA 環関与酵素系の阻害剤投与より有機酸「ク」値の変化を招来したことは腎尿細管細胞における TCA 環の代謝活性が有機酸の転送に重要な影響をおよぼすものと思われる。

論文の審査結果の要旨

腎尿細管能動転送は生体の Homeostasis 維持機構に重要な役割を演じておりその機能遂行上必要なエネルギーは尿細管細胞代謝に依存しているが, その機構, 特に腎疾患時の異常に関してまだ明らかでない。

かかる様相の解明は腎疾患，特に現在難治とされている末期腎不全の診断及び至治療対策に重要な意義を有するものである。著者はこの点につき共通代謝系の有機酸（乳酸，焦性ブドウ酸，クエン酸および α -ケトグルタル酸）について諸条件下のこれら有機酸の腎排泄動向を主としてクリアランス法を用いて窺った。

1) まず健常人および腎疾患患者で上記有機酸クリアランス値（「ク」値）を測定算出した。この際健常人における各「ク」値は，クエン酸 $>$ α -ケトグルタル酸 $>$ 焦性ブドウ酸 $>$ 乳酸となった。また腎血漿流量（チオ硫酸ソーダ「ク」値）低下にともないクエン酸「ク」値の減少を示し，血漿流量 200cc/min 以下の症例では上記有機酸「ク」値の關係に乱れを生ずることを確め，これが血漿残余窒素濃度の急激な上昇を示す時期と略々一致することを確かめた。

2) Goldblatt 犬での有機酸動静脈較差の実験で健常腎では乳酸代謝率が大であるに対し，腎障害進行にともない，乳酸代謝率の低下，クエン酸代謝率の増加を示すこと，すなわち腎障害の進行するに従い腎での有機酸利用に変調の生ずることを明らかにした。

3) 健常犬での有機酸（クエン酸， α -ケトグルタル酸）負荷実験でこれら有機酸が腎で代謝されることを指摘し，また弗化酢酸，マロン酸及至 2,4-Dinitrophenol 投与前後の有機酸「ク」の変化を求め，一般転送能の低下を認めるとともにこれら薬剤の TCA 環酵素阻害部位の相違による特異的な変化が各「ク」値に生ずる事実をみた。

要之，著者はクリアランス法を応用し腎尿細管の有残酸代謝が，諸物質転送機能と密接な關係あることを示唆する成績を得たもので，かかる事実は腎疾患の病態生理解明のみならず治療上にも資する所大であると思われる。