

| | |
|--------------|---|
| Title | 腎尿細管サルファ剤転送機構に関する研究 |
| Author(s) | 杉田, 実 |
| Citation | |
| Issue Date | |
| Text Version | none |
| URL | http://hdl.handle.net/11094/28511 |
| DOI | |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

【 16 】

| | |
|---------|------------------------------------|
| 氏名・(本籍) | 杉 田 実 すき た みのる |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 387 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 38 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 | 腎尿細管サルファ剤転送機構に関する研究 (主 査) (副 査) |
| 論文審査委員 | 教授 吉田 常雄 教授 楠 隆光 教授 吉井直三郎 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

スルフォンアミド誘導体は抗菌剤としてのみならず利尿剤或は降血糖剤として臨床面に広く使用されている。かかる薬剤の生体内作用持続はその生体内分布、蛋白結合、腎排泄等と関連することが大で、サルファ剤系抗菌剤についても局所組織での取込みのみならず尿中排泄様式を含めて検討されるべきで、本剤排泄の腎生理、生化学的考察は腎尿細管転送機構解明の重要な一課題である。そこでクリアランス（「ク」）値の異なる二、三のサルファ剤を用いて以下の如き実験を試みた。

〔方法並びに成績〕

(i) 臨 床 例

方法：健常人及び腎患者に sulfadimethoxine (S.D.), snlfathiazole (S.T.), sulfamethizole (S.M.), 各 1gm 及び糸球体物質としてチオ硫酸ソーダを投与しそれぞれの「ク」値を求め、遊離型サルファ剤「ク」/GFR 値及び再吸収率を算出した。S.D.及び S.T. 使用例でも一部アセチル型「ク」値をも求めた。

成績：健常人のサルファ剤「ク」値は S.D.<S.T.<S.M. であったが、サルファ剤「ク」/GFR 値はいずれの場合も 1 より小であった。GFR の低下せる症例では再吸収率の減少を認めるが、S.M. 例では C_{s.m.}/GFR 値が 1 より大、即ち再吸収率が負なる症例を認めた。

S.D. 及び S.T. では遊離型「ク」よりもアセチル型「ク」の方が大であった。

(ii) 動 物 実 験

a) 灌流実験

方法：約 10kg 前後の健常成犬に S.D.及び S.T. を各 0.1~0.2%, 糸球体物質として 0.2% inulin を投与し、それぞれの「ク」値を求め遊離型サルファ剤「ク」/GFR 値及び再吸収率を算出した。

成績：サルファ剤「ク」値はヒトの場合同様 $S.D. < S.T.$ となり、サルファ剤「ク」/GFR 値はいずれも 1 より小であった。又サルファ剤の血中濃度を上昇せしめると、 $S.T.$ 例では $C_{s.t.}/GFR$ 値は上昇し再吸収率は低下した。

b) Stopflow 実験

方法：約 10kg 前後の健常成犬でサルファ剤の stopflow 解析を Malvin-Wilde 法に準じて行なった。即ち pentobarbital Na 麻酔後、腹膜外的に一側尿管に達し、尿管の可及的腎盂に近い部に小切開を加えこれよりポリエチレン管を腎盂迄挿入し、カテーテルを尿管と共に結紮固定して後これより採尿した。mannitol 利尿下で分時尿量 5cc 以上に達した際に実験を開始し、3 分間 2 回の前「ク」を行ない直ちにカテーテルを結紮する。結紮後 4 分目にクレアチニン投与し、5 分目にカテーテルを開放し 2 分間約 0.5cc づつ連続的に採尿を行ない、再び 3 分間 2 回の後「ク」を行なった。この際 creatinine 濃度 50% の点を糸球体部位と、PSP 分泌部位を尿管近位部と、Na 再吸収及び K 分泌部位を尿管遠位部と見做す。又尿管腔内の水移動に無関係な転送を窺うため、各物質の排泄曲線を $(U_x/S_x)/(U_{in}/S_{in})$ 値で現わした。

成績：遊離型 $S.D.$ 及び $S.T.$ は共に近位部で山を、遠位部で谷を認め、その山は略々 PSP 分泌部位に等しく、谷はほぼ Na 再吸収と K 分泌部位の間であった。 $(U_{s.d.}/S_{s.d.})/(U_{in}/S_{in})$ 値はいずれの部位でも 1 より小となり、 $(U_{s.t.}/S_{s.t.})/(U_{in}/S_{in})$ 値は近位部で 1 より大、遠位部で 1 より小となった。更にビニール管結紮後 $S.D.$ と creatinine を同時に投与し、両者の濃度 50% の点を比較すると $S.D.$ の方が明かに遠位に存在した。重曹、酢酸及び 2.4.DNP を負荷すればサルファ剤排泄曲線は尿管全般に亘って上方に移動し、排泄増加を認めた。

アセチル型 $S.D.$ も遊離型のそれと同様に近位部で山を 遠位部で谷を認めたが、 $(U_{a.s.d.})/(S_{a.s.d.})/(U_{in})/(S_{in})$ は近位部で 1 より大、遠位部で 1 より小となり、アセチル型 $S.D.$ 排泄曲線は遊離型のそれよりも尿管全般にわたって上方に移動し、排泄増加を認めた。

〔総括〕

遊離型サルファ剤は尿管近位部で分泌を、遠位部で再吸収を受けその差異により見掛上の「ク」値が定まる。その際の転送機序を灌流実験時の尿管極量及び stopflow 解析時の $(U_s/S_s)/(U_{in}/S_{in})$ 値、 (U_s/S_s) 値、或は諸物質負荷時の変化より窺い能働転送の関与する可能性を指摘した。

アセチル型サルファ剤も遊離型のものと同様に尿管近位部において分泌を、遠位部において再吸収を受けその差異によって見掛上の「ク」値が定まるがアセチル型サルファ剤は遊離型のそれよりも「ク」値は大であった。

論文の審査の結果の要旨

スルフォンアミド誘導体は抗菌剤としてのみならず利尿剤或は降血糖剤として臨床面に広く使用されている。斯かる薬剤排泄の腎生理学的考察は臨床治療上重要な意義があるのみならず尿管転送機構解明の重要な課題でもある。

サルファ剤が尿中に排泄される際の尿管細胞における転送機序、殊に部位、方向等に関する詳細は従来殆んど明らかにされていない。かかる点を検討するために著者はクリアランス(「ク」)値の異なる三

種のサルファ剤を用いてヒト及び犬に投与実験を行ない，サルファ剤「ク」値/糸球体濾過値比からかかるサルファ剤は遊離型及びアセチル型共に糸球体濾過のみならず腎尿細管に於ける分泌と再吸収機転により尿中に排泄される可能性を認めた。

更に著者は Malvin-Wilde 原法に準じて Stop-flow 法を成大に行ない，従来定性的とされていた本法に定量的吟味を加えて検討した。即ちサルファ剤は遊離型及びアセチル型共に近位部において分泌を，遠位部に於て再吸収を受けることを明らかにし，その分泌部位は PSP 或は PAH のそれと略一致し，その再吸収部位は Na再吸収乃至 K 分泌部位の附近に存することを指摘した。又分泌の場合は $(U_s/S_s)/(U_{in}/S_{in})$ 値再吸収の場合は (U_s/S_s) 値或は灌流実験時の再吸収極量の存在から窺って，これら転送には能力転送が関与していることが窺われ，かかる転送に対する acetate 及び NaHCO_3 負荷の影響を検討し，acetate は近位部に於ける分泌を促進させ， NaHCO_3 は遠位部における再吸収を抑制しサルファ剤の排泄増加を招来するものと推定し，2-4-DNP は分泌及び角吸収の両過程に作用する可能性を認めた。

従来よりサルファ剤の遊離型は糸球体濾過と再吸収機転により排泄され，アセチル型は糸球体濾過と分泌により排泄されると言われていたが，著者は遊離型及びアセチル型共に腎尿細管で分泌と再吸収を受け，その際能働転送が関与することを推定した。このことは構造類似の他のスルホンアミド誘導体の腎尿細管転送様式をも示唆するもので，例えばサルファ剤系抗菌剤の生体内作用持続機序或はサルファ剤系利尿剤の腎尿細管における作用機序の解明に貢献する所大なるものと思われる。