Osaka University Knowledge Archive

Title	尿細管電解質転送機構からみたアルドステロンの作用型式とその臨床的意義
Author(s)	三木, 謙
Citation	大阪大学, 1964, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28794
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【61】

氏　名・(本籍)	三　木　　謙（みき　けん）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　600　号
学位授与の日付	昭和39年12月1日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**尿細管電解質転送機構からみたアルドステロンの作用型式とその臨床的意義**
論文審査委員	(主査) 教授 吉田　常雄　(副査) 教授 久保　秀雄　教授 楠　隆光

論文内容の要旨

〔目　的〕

生体機構は代謝系を含めていくつかの feed back 系によって制禦されていると考えられるが，特に腎を中心とした水電解質代謝調節機構ではクリアランスの概念導入以来，各構成因子の特性のかなり明確にされたものもある。一方，電解質代謝異常の一次的原因を腎性又は腎外性に区別して考える事は困難とされているが，私は腎性因子についての知見に基づき，ここに計量的（metrical）研究法を導入，この系の構成諸因子変動の意義を評価，臨床面への応用を開発する目的で二次性アルドステロン（ALD）過剰症を主な対象とし，まず，Na 及びKの尿細管転送を理論式及び経験式により表現，ALD の作用型式に新しい次元より考察を加えんとした。

〔方法及び成績〕

(1) 尿細管電解質転送の数式的表現

尿細管 Na 転送は理論的に次の如く想定される。

$$UV_{Na}=P_{Na}\cdot GFR(1-k\cdot A\cdot D)$$

UV_{Na}：Na 尿中排泄量　P_{Na}：Na の血中濃度，GFR：糸球体沪過率，　A·D：Na 尿細管再吸収率，A：ALD 作用係数，D：利尿剤作用係数，

Na 及びK排泄については経験式として $\log K/_{Na}=\alpha-\log UV_{Na}$ なる関係が得られる。これは尿細管性利尿剤の尿 K / Na 比に対する効果を定量的に分析した経果，次の様にして得られたものである。

(2) Na, K 排泄量の関係

(a) 24時間尿について：腎血行動態に異常のない浮腫患者，原発性アルドステロン症及び健常人の24時間尿中 Na, K 排泄量 500件を測定した所，尿 K/Na 比と Na 排泄量が双曲線函数関係を示す

事が判明した。これを対数変換すれば上記経験式が得られ，直線性が認められる。

(b) 利尿剤投与急性実験：早朝空腹時，利尿剤投与下の尿 K/Na 比と分時 Na 排泄量の関係を窺うと，24時間尿に於けると同様の関係式が成立，かつ対数変換時の直線性はより明瞭であった。

(3) Na.K 排泄態度と転送量の関係（ALD の作用の関連から）

尿 K/Na 比は Na-K 交換反応レベルを表現すると考えられ，臨床的な ALD の作用表示法として採用されているが理論的に血中濃度の影響を免れず，又経験式に示される様に尿 Na 排泄量によってほぼ一定の変動を示す。従って尿 Na 排泄量に対する尿 K/Na 比を観察する事が必要と考えられ，臨床的に抗 ALD 剤で治療した二次性 ALD 症の成績はこの事を明らかに示した。

(4) Na 排泄増加率とその意義

利尿剤投与による最大尿時の Na 排泄量を対照期と比較した。増加率は疾患ないし病態により著しく異なる。

利尿テストの対象	分時 Na 排泄量		Na 排泄	K/Na 比
	対照期	最大利尿期	増加率	レベル
健康人	↑↑	↑↑↑	↑	−
〃 利尿剤連用後	↑	↑↑	↑↑	不変
〃 利尿剤連用，抗 ALD 剤投与後	↑↑	↑↑↑	↑	↓
原発生 ALD 症患者	↑↑	↑↑↑	↑	−or↑
〃 抗 ALD 剤投与後	↑↑	↑↑↑	↑	↓

利尿テストの対象	分時 Na 排泄量		Na 排泄	K/Na 比
	対象時	最大利尿期	増加率	レベル
抗 ALD 剤の奏効する浮腫患者（ネフローゼ，肝硬変，うつ血性心不全など）	↑	↑↑	↑↑↑	↑
〃 抗 ALD 剤投与後	↑	↑↑↑	↑	↓
抗 ALD 剤の奏効しない浮腫患者（癌性腹膜炎，腎不全など）	↑～↑↑	↑～↑↑	↑	不定
〃 抗 ALD 剤投与後	↑～↑↑	↑～↑↑	↑	−or↓

Na 排泄値に関する理論式は尿細管 Na 再吸収率が ALD 及び利尿剤によって化学量論的関係をもって変化すると仮定して上記の如き式を採用すると Na 排泄増加率は $\log \frac{UV_{Namax}}{UV_{Na\,o}} \backsim \frac{\log UV_{Na}}{D} = \frac{-k \cdot A}{1-k \cdot A \cdot D}$ で示される。この関係式を更に分析すると浮腫患者の乏尿が尿細管再吸収亢進による場合は増加率が大となり，腎血行動態異常による場合は小となる事が推定されるが，これは臨床成績と一致し，本理論式の妥当性を確認した。

(5) Stop-flow 法分析からみた電解質転送型式の検討

先に掲げた Na 及び K 排泄量に関する経験式が尿細管各部位に於いても成立すると仮定し，stop-flow による部位別採取尿の K/Na 比と Na 濃度の関係を両対数グラフ上に示した。その結果は右下方に開くヘアピン様のループ図型となり，尿細管近位部尿は Na 濃度高く K/Na 比は低いためルー**プ**

の下脚の右下に集まり，遠位部尿は Na 再吸収，K排泄を反映しループを画きつつ上脚に終る分布を示す。同一の雑種成犬を用いた stop-flow 実験で一回を対照とし，他の一回の際に DOC 又は SC 8109(spirolactone) を静注負荷してその影響を観察した。DOC (0.1 mg/kg 体重) 負荷例ではループの巾，即ち両脚間隔が大となると共に全体の上方移動がみられ，尿細管，殊に遠位部尿細管での Na-K交換反応促進に符合する成績となった。SC 8109 (1 mg/kg 体重) 負荷の影響としてループの上脚が下脚に接近，扁平化し，ループ全体の下方移動が認められた。これは鉱質コルチコイド作用の抑制を示唆するものと思われる。

〔総　括〕

尿細管電解質転送機序の計量的分析を行なう目的で，Na 及び Kの尿中排泄及び尿細管再吸収の態度をそれぞれ経験式及び理論式で表現，主として二次性 ALD 症と考えられる浮腫患者について臨床的検討を行ない，以下の事実を明らかにした。

(1) 経験式 $\log K/Na = C - \alpha \log UV_{Na}$ は24時間尿，利尿剤急速負荷時いずれの場合でも成立する。この際の表現法として両対数グラフを用いると実用上便利である。

(2) ALD 作用の一表現法とされる尿 K/Na 値は尿 Na 排泄量の函数であり，尿 Na 排泄量と対比して評価する必要がある。

(3) 利尿剤投与時の Na 排泄増加率は抗 ALD 剤が著明な利尿効果を示す例では大，然らざる例では小である。これを理論的に検討，その妥当性を立証，浮腫因子診断における臨床応用を可能ならしめた。

(4) DOC 及び SC 8109 負荷時の stop-flow 法分析により尿細管の各部位に於ても経験式の成立するを認め ALD の作用機序について遠位部イオン交換反応への影響を立証した。

論文の審査結果の要旨

アルドステロン（以下 ALD と略す）の異常は原発性 ALD 症のみならず二次性 ALD 症として各種体液貯溜疾患の発症，難治の浮腫の原因として臨床上重視されている。

この診断の最も直接的な手段は尿，血中 ALD の定量であるが，ALD 活性と測定値は必らずしも一致しない。これは生体内での ALD の作用を電解質代謝系全体の影響から切りになしてとり上げた為生じた矛盾と思われる。

かかる調節因子の評価は系全体の作動分析から行なうべきものと考え，著者は水電解質代謝の主作用器管である腎の電解質処理能に着目，Na. K の尿電解質転送を理論的並びに経験的数式により表現，二次性 ALD 症を主たる対象として parameter としての ALD の作用型式を検討し臨床的に ALD 活性の簡易な診断法を考案した。

尿細管 Na 転送に関し，$UV_{Na} = P_{Na} \cdot GFR\ (1 - k \cdot A \cdot D)$

(UV_{Na}：尿中 Na 排泄量，P_{Na}：血清 Na 濃度，GFR：糸球体沪過率 $k \cdot A \cdot D$：Na 再吸収係数，A：ALD の Na 再吸収促進係数，D：利尿剤の Na 再吸収抑制係数，k：恒数）なる理論的数式を仮定

し，健常人，二次性 ALD 症の乏尿期，抗 ALD 剤による利尿期における尿細管性利尿剤静注負荷テスト時の Na 排泄増加率から検討，ALD の尿細管 Na 転送に対する作用は利尿剤の抑制作用と独立に積の形で Na 再吸収率に作用する事を見出し，上記数式の妥当性を立証した。

健常人及び腎血行動態に異常のない浮腫患者の乏尿期，利尿期及び原発性 ALD 症患者の 24 時間尿中 Na，K 排泄量より $\log K/Na = C - \alpha \log UV_{Na}$（C 及び α は恒数）なる関係なる関係式を導き出した。これは利尿剤負荷テスト時にはより明瞭に示され，ALD 作用活性は恒数 C に関与する因子である事を示唆する成績を得た。すなわち ALD の生物学的測定に応用される尿 K/Na 比又は Na K 比は Na 排泄量の函数で示される点を考慮して評価すべきである。

雑種成犬を使用した DOCA 及び spirolactone 負荷 stop-flow 法分析の成績は上記の関係式が部位別に特異性を示す尿細管電解質転送に関しても成立する事を示した。

多数の浮腫患者の乏尿期及び抗 ALD 剤使用時の利尿剤負荷テスト成績から ALD の Na 再収吸促進作用が強力な場合は Na 排泄増加率が大である事を発見した。この事実は上記の理論式からも数理論的に説明出来，臨床的には利尿剤負荷テストが簡易な ALD 活性の診断法として難治の浮腫の治療方針決定の有力な検査法となり得る事を示すものである。

本論文のモデル数式による腎電解質転送の解析は腎生理学上有意義であり，又利尿剤投与による ALD 活性の簡易診断法は臨床的に応用し得ると考える。