

Title	理論模型による尿濃縮稀釈障害機序の研究
Author(s)	北岡, 利雄
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29297">https://hdl.handle.net/11094/29297</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	北岡利雄 <small>きたおかとしお</small>
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1072 号
学位授与の日付	昭和 42 年 1 月 25 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	理論模型による尿濃縮稀釈障害機序の研究
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕  (副査) 教授 中馬 一郎 教授 山村 雄一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

尿濃縮稀釈は腎髄質 countercurrent 機構の作用により遂行されるが、この部の解剖学的位置から皮質機能に属する糸球体濾過、近位、遠位尿細管機能、集合管および直血管血流などの影響を免れない。かかる複雑な構成を有する生理機構の解明には、現象を法則化（数式化）し、数字的処理の結果を高次の現象に当てはめて妥当性を証明しながら理論の発展を画る計量論的研究法が適すると考え、Hargitay および Kuhn にならって、単一 countercurrent 系模型の数式化を行ない、その結果を用いて臨床並びに実験成績の解析を試み、この機構の異常に関与する諸因子の効果を定量的に分別せんとした。

#### 〔単一 countercurrent 模型の数学的表現〕

hair pin 構造を有する単一 countercurrent 系で、起始部より  $x$  の距離の下向脚に長さ  $dx$  の小円柱 ( $x$  から  $x+dx$  まで) を仮定、この小円柱の溶質出納を計算してみる。円柱の断面積  $a$ 、液流速  $u$ 、溶質濃度  $C_1$ 、この部に隣接する上向脚の溶質濃度  $C_2$  とし、上向脚から下向脚に向う溶質転送  $dn/dt$  を active process の rate constant を  $k$ 、passive diffusion の conductance を  $\rho$  とし  $dn/dt = kC_2 - \rho(C_1 - C_2)$  であらわすと、平衡状態で溶質出納が 0 のとき、

$$0 = C_1 a u dt - (C_1 + dC_1) a u dt + \frac{dn}{dt} \cdot dx \cdot dt$$

となり、

$$a u \cdot dC_1 = \{kC_2 - \rho(C_1 - C_2)\} dx$$

の関係が求められる。Gottschalk らにより上向脚と下向脚の溶質濃度は等しいことが報告されているから、 $C_1 = C_2$  とおくと、

$$a u dC_1 = k C_1 dx$$

が得られ、この解は

$$C_1 = C_0 \exp\left(\frac{kx}{au}\right)$$

となる。これから  $C_1$  が尿滲透圧に、 $au$  が尿量に比例する如き条件では尿滲透圧の対数と尿量の逆数の間に直線関係が成立すると予想される。

〔実験方法ならびに成績〕

〔実験 1〕強制利尿条件での理論式の妥当性証明

強制利尿下に充分量の ADH を負荷した場合、腎髄質 countercurrent 系の滲透圧濃度は尿のそれに、系の液流量は尿量に比例すると考えられる。

雑種雌成犬を用いて強制的水利尿又は滲透圧利尿時の尿滲透圧の対数と尿量の逆数をみると明らかな直線関係となり、上の式の妥当性を示した。又、同時に尿細管性利尿剤 hydrochlorothiazide (HCT) 負荷を行なうとこの尿量滲透圧直線は滲透圧の軸に関し上方に平行移動を示し、直線の勾配には変化がみられない。これは理論式上 HCT が countercurrent 系の Na 転送を抑制せず、皮質部尿細管おそらく遠位尿細管の Na 再吸収を阻害するためと解される。

〔実験 2〕腎実質障害時の尿量、滲透圧関係

健常成人 (5 例) 肝硬変症 (6 例) (浮腫腹水を有する 3 例、浮腫なきもの 3 例) 慢性糸球体腎炎、腎盂腎炎例で、腎機能軽度低下群 6 例、中等度低下群 4 例、心不全 2 例を対象とし、Fishberg 尿濃縮稀釈試験に準じ、12 時間の水摂取制限にひきつゞき、体重 1 Kg あたり 20 ml の水を経口投与し、略 4 時間後まで 30 分毎に採尿、尿量滲透圧の関係を検討した。

(1) 単一 countercurrent 模型で導入した理論式は水負荷実験時溶質負荷量が略一定のことから、

$$U_{osm} = \frac{N_0}{V} \exp\left(\frac{kx}{au}\right)$$

と変形されるが、臨床実験の成績は完全にこの理論式に一致した。

(2) 有腹水肝硬変症例の尿量対滲透圧の関係は健常人群と同一分布を示すが、水負荷後の尿中回收が低く尿量が充分増えない結果、低滲透圧の稀釈尿を作り得ない。尚、この際みられる尿濃縮力障害の原因として、髄質血流の revascularization による可能性が考えられる。

(3) 腎実質障害時尿量対滲透圧曲線は健常人群と明らかに異なり理論式上指数項の減少を思わせる分布を示した。指数項の減少を来たす原因には countercurrent 系での溶質転送障害 ( $k$  減少) 又は functioning nephron 当りの尿流量増加 ( $au$  増加) が挙げられるが、functioning nephron の数が GFR に比例すると仮定して尿流量の補正計算を行なうと、腎障害例の成績は健常人群と一致し、後者の仮定の妥当性がより大きいと考えられる。

(4) 腎障害進行に際し尿稀釈力は濃縮力に比較して保存され、むしろ低張多尿となるが、これは、生体に必要な溶質ないし水分量は腎障害時にも殆んど変らぬため、functioning nephron 当りのみ尿流量変動域は尿量の大なる領域に移動し、濃縮尿を作るに必要な低い尿量となることは困難でも稀釈尿は容易に作り得るためと解される。

〔実験 3〕腎実質障害を伴わない GFR 低下時の尿量、滲透圧関係

慢性副腎機能不全症 2 例における尿濃縮稀釈障害は、実験的に作製した一側腎動脈狭窄犬と同様、functioning nephron の数は不変であるが、GFR 低下に基づき腎に対する溶質負荷量が減少する結

果, countercurrent 系の初期溶質濃度  $C_0 = N_0/V$  が低下するためと考えられる。

〔総括〕

各種の水代謝異常の成立に対する腎髄質尿濃縮稀釈機構の関与を単一 countercurrent 系模型から導かれた理論式を用いて計量論的に検討し, 腎外性の水分異常, functioning nephron 減少による countercurrent 系液流量の相対的变化, countercurrent 系への溶質負荷量変化などが別個に影響を及ぼすことを明らかにし, これと共に腎髄質の如き複雑な構成を有する生体現象の研究にいわゆる計量解析の有用なことを示した。

### 論文の審査結果の要旨

Henle 係蹄は鳥類より高等な脊椎動物にのみ見られるが, その意義は長らく不明で, 比較生理学的研究から尿濃縮に関係があることが推察されていた。1951年 Hargitay が countercurrent 模型によってこの部が尿濃縮のみならず, 尿稀釈にも密接な関係を有する可能性を理論的に確認し, それ以後, 腎髄質の機能に対する定量的研究が種々試みられるに至った。しかし今日までのところ, 臨床的に観察される尿濃縮稀釈異常とそれに伴う様々の現象を説明することは甚だ困難で, Henle 係蹄で特異的に転送される物質がないことも相俟って, 臨床応用可能な理論を導くことが望まれていた。

この研究は countercurrent 機構の動作特性を理論模型に基づいて数式化, これを展開して主として利尿時の腎髄質機能に関し以下の結論を得た。

1) 単一 countercurrent 系模型について溶質濃度は関係式  $C = C_0 \exp(kx/au)$  によって決定される。  
( $C_0$ : countercurrent 系の初期濃度,  $C$ : countercurrent 系起始部より  $x$  の距離の濃度,  $au$ : C.C. 系液流量  $k$ : countercurrent 系の active transport の恒数,  $x$ : countercurrent 系の長さ) この関係式が直血管, 間質などの影響の加わった実際の腎について適応しうるか否かを次の実験でたしかめた。

2) 雑種成犬に水, 又はマンニトール負荷強制利尿を行なうと, 最終尿の浸透圧と尿量との間に理論式が成立することを認めた。

Hydrochlorothiazide (以下H.C.T.) は尿崩症に対して paradoxical な抗利尿作用を有するが上記条件下に H.C.T. を負荷すると, 理論式上  $C_0$  上昇に等しい変化を認めた。このことから, H.C.T. の尿浸透圧上昇, 抗利尿の主作用は Henle 係蹄の Na 転送抑制よりおそらく遠位尿細管での Na 再吸収阻害によると考えられる。

3) ヒトにおける尿濃縮稀釈異常の因子を分析, 吟味する目的で, 健常人, 有腹水, 肝硬変症, 慢性腎炎患者に Fishberg 尿濃縮試験にひきつづき, 体重 1 Kg 当り 20 cc の水を経口負荷, 以後約 4 時間の間, 尿量, 尿浸透圧の変化を追求した。

肝硬変: 屢々有腹水患者において尿稀釈力障害, 低 Na 血症をみるが, その水負荷反応性を理論式を用いて分析すると腎への水負荷の時間特性が健常人に比し遅れるため稀釈尿生成に障害を来すことが認められ, その主因は腎外性因子によると推定された。

慢性腎炎: 水負荷反応は健常人と明らかに異なり, あたかも countercurrent 系の active transport の

障害を思わしめるが、分時尿量を GFR 値にて補正，機能を有するネフロン当りの尿量を求めて比較すると健常人における成績と一致した。これから，腎実質障害ではネフロン数減少と単一ネフロン当りの尿流量増加が尿濃縮力低下の原因と考えられる。

4) 犬の一側腎動脈狭窄実験では，腎障害例とやゝ異なり，機能を有するネフロンの数が変わらず，これに対する溶質負荷量が GFR 低下に比例して減少したと見做せば理論式を満足する。

以上の成績はこれまで経験的且つ定量性に乏しかった尿濃縮稀釈機能の臨床判定に当り，理論性を与えると共に腎髄質外の諸因子の影響を定量的に分別評価することを可能ならしめた点で甚だ有意義と考えられる。もちろん理論の成立する条件は強制利尿にはゞ限られるが，この成績は更に高次のシミュレーションに進む根拠となるとも考えられ，腎髄質生理研究の計量論的發展の基礎的研究の一つとしても価値大なるものがあると考ええる。