The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	カリウム代謝動態の計量解析 : 利尿反応の直線表示によるK/Na比の補正法の吟味
Author(s)	山本, 清
Citation	大阪大学, 1969, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30004
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

【45】

氏名・(本籍)	山本　清（やまもと　きよし）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1859 号
学位授与の日付	昭和 44 年 12 月 15 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	**カリウム代謝動態の計量解析—利尿反応の直線表示による尿 K/Na 比の補正法の吟味—**
論文審査委員	(主査) 教授 阿部　裕 (副査) 教授 西川　光夫　教授 吉田　博

論文内容の要旨

〔目　　的〕

サイアザイド系利尿剤にはじまる副作用の少ない連用可能な利尿剤の出現によって，循環器疾患の治療は著るしく進歩したが，反面以前は当然見過されて来た副作用が，長期連用という積み重ねにより強調されて現われるようになった。これらの副作用中カリウム喪失傾向は出現頻度および臨床的な影響から最も注目され，利尿剤のカリウム出納におよぼす効果の定量表示を確立することは，はなはだ意義が大きい。利尿剤の薬効は placebo 効果が少く薬効の判定は容易と考えられるが，その主作用があまりに明瞭で認識容易なため，利尿剤の薬効を臨床薬理学的な立場で，定量的に取り扱った報告はほとんどない。筆者は最近の利尿剤で重視されるカリウム出納へおよぼす効果を定量的に評価するために新しい方法として各種の要因をとり除く手段を導入，電子計算機を利用してその妥当性を吟味した。同時に従来の balance study の概念に立ついくつかの表示法の欠点を明らかにし，新しい定量表示法の精度と実用的価値を立証した。

〔方法及び成績〕

1. 血清カリウム濃度

利尿剤投与後3時間の短期の血清カリウム濃度の変動の観察の結果は，従来の臨床評価に合致したもの67例中27例，薬剤投与後2日より3カ月間平均13.5日の長期観察では合致したもの70例中46例であった。長期観察の成績は短期に比べ臨床知見との符合は高いが，なおかなり多数例に矛盾した傾向を認めた。

2. dose response curve 法

利尿剤の投与量と投与後4時間の尿中カリウム排泄量との dose response curve 法による表示では，薬効作用の量的標準および観測時間を決定することに困難があり，利尿剤のカリウ

ム出納への効果の正負およびその傾向の如何を大まかに示す半定量表示に限られることが判った。

3. 尿 K/Na 比

利尿剤投与後の分割採取尿での尿最小 K/Na 比は一定の電解質組成の食餌をとらせた被検者を対象とした場合に限り，且つ利尿活性がほぼ等しい薬剤間の比較のみが可能で，利尿活性に大きな差がある時は，臨床評価に反する結論となる場合も認めた。

4. 利尿直線勾配による表示法

ヒトにおける利尿剤投与後の尿 K/Na 比とナトリウム排泄量のそれぞれの対数値は経験的に直線関係（利尿直線）となり χ^2 検定で充分の妥当性が実証されている。その勾配は尿カリウム排泄傾向をナトリウム排泄増加で較正する効果を内蔵すると考えられ，カリウム出納への効果の定量表示に応用できると推測される。そこで薬剤の常用量を中心に数段階にわけて投与量の影響を観察するとともに，一方個体差の影響を健常人群を対象として各利尿剤の常用量投与時の利尿直線勾配の分布状態を調査した。利尿直線の計算は電子計算機により，最小自乗法を利用，回帰直線とその勾配および信頼，棄却限界，直線性の危険率を求めた。健常人群における主な利尿刻の該勾配の値は acetazoleamide-0.2022±0.1072, hydrochlorothiazide-0.4233±0.1796, meralluride-0.7175±0.2073, acetothiazide-0.8678±0.2488, cyclopenthiazide-0.8842±0.1531, furterene-1.2264±0.1680, amiloride HCl-1.9750±0.2513 であった。

また利尿直線勾配は食餌条件の異なる健常人群，および浮腫患者の間でほとんど有意の差を示さないことが確められ，この方法がカリウム喪失傾向の定量表示として充分の精度を有することを実証した。

〔総　　括〕

1) 利尿剤のカリウム出納へおよぼす効果の表示に対し，balance study ないしそれを推定する尺度として血清カリウム濃度，尿中カリウム排，量や尿 K/Na 比を利用することは，投与量，個体差に属する要素，アルドステロン活性，カリウム腎排泄量などの影響を除去できず，不適当な方法であることを証明した。

2) 利尿直線勾配より得た index は個体差，投与量によって大きな影響をうけず，従来の臨床知見による各薬剤のカリウム出納に及ぼす効果ともよく一致した。また投与量，個体差に属する要素，アルドステロン活性，カリウムの腎排泄量などの影響がほとんど無視しうる程度であることも推定された。この方法は dose response curve でも取り扱うことの出来なかった問題，すなわちカリウム維持作用を有する薬剤から喪失作用を有するものに至る広い特性の薬剤に対して同じ規準で定量表示が可能となる点が注目される。

3) 利尿直線は従来アルドステロン効果の臨床的な判定および難治浮腫の因子を解析して行く上に有用な診断の手がかりとされているが，今回の研究によって利尿剤のカリウム出納におよぼす効果を定量的且つ充分な再現性をもって表示する新しい利用法が開発され，臨床的応用の価値を一層拡大したものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

最近の利尿剤には浮腫性疾患のほか高血圧の基礎治療剤，ショック時の腎血流維持など多目的の適用が開発されており，その副作用もいちじるしく改良されているが，連用時のカリウム喪失はなお臨床上重要な問題で，最も頻度の高い副作用となっているカリウム出納への効果の定量表示法としては，従来血清カリウム濃度や尿中排泄量を尺度とすることが多いが，定量性，再現性の点では不充分であり，ステロイドの電解質作用の bioassay に用いられる尿 K/Na 比にも実施困難な条件が要求される。

ところでヒトにおける利尿剤投与後の尿 K/Na 比とナトリウム排泄量のそれぞれの対数値は直線関係（利尿直線）となる。この勾配は理論上尿ナトリウム排泄量の影響を較正したカリウム排泄の index と考えられるので，これに対する個体差，投与量，食餌条件，浮腫の有無などの影響を検討したが，これらの因子はもとより利尿剤の諸種の作用特性にも関係なく，利尿直線の勾配によって利尿剤のカリウム出納への効果を定量的に表示し得ることを立証した。またその結果は従来の臨床経験上のそれとよく一致した。

利尿直線は当科の研究室によって見出され，従来アルドステロン効果の臨床的な判定および難治浮腫の因子の解析に当り有用な手がかりとなることが証明されているが，今回の研究は利尿剤のカリウム出納への効果を定量的かつ充分な再現性をもって表示する新らしい方法を開発したもので，臨床的応用価値を一層拡大したものと評価される。