OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Chlorpropamideおよびその類似物質の抗利尿作用に関する研究
Author(s)	白井, 大禄
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30425
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

【14】

氏名・(本籍)	白井大禄（しらいだいろく）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第2043号
学位授与の日付	昭和45年4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	Chlorpropamideおよびその類似物質の抗利尿作用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 西川光夫 教授 佐野 勇

論文内容の要旨

〔目　的〕

従来下垂体性尿崩症に対してaminopyrine, acetaminophenが有効なことが知られていたが、1966年糖尿病治療剤の一種、chlorpropamideにvasopressinに極めて類似せる抗利尿作用のあることが発見された。しかし今なおその作用機序に関しては不明である。

本研究ではさらに臨床上その使用に際し、しばしば浮腫を来すphenylbutazone, oxyphenbutazoneにも着目、これら抗利尿作用を有する物質を総合的に検索する目的でsulfonylurea剤、urea類似物質、aniline系鎮痛解熱剤、pyrazolone系鎮痛消炎剤を用いて、臨床的、基礎的実験を行いその作用機序、化学構造上の特性を明らかにせんとした。

〔実験方法〕

1．5例の下垂体後葉性尿崩症について、7～10日に一剤の計画でsulfonylurea剤、biguanide剤、glymidine sodium, sulfa剤、oxyphenbutazone等を3～5日間経口投与、1日尿量、尿浸透圧、血清浸透圧を測定した。

2．Bentleyの原法に従い、Bufo bufo japonicusの左右膀胱をとり出した後、ガラス管の一端にsac状に固定し、sacの内部に重炭酸Ringer⅓稀釈液（3㎖）を注入、これを20㎖の重炭酸Ringer液（外液）に浸し、持続的にO_2：CO_2＝97：3の混合ガスを通じ、20分毎に秤量、osmosisに基づくNet Water Flux（μl / min / sac）を測定した。各実験では外液に各種薬剤、vasopressin (Pitressin, Parke &Davis.), cyclic 3′, 5′－AMPなどを添加Net Water Fluxに対するこれら諸条件のの影響を観察した。

3．Ussing & Zerahnの考案せる測定装置の改良型を用い、一側膀胱膜を中央に隔壁を有する2つのchamberではさみ、一側を実験用、他側を対照用として、各々の粘膜側、漿膜側に4㎖の重炭酸

Ringer 液を注入、上記混合ガスを通じ、膜電位差(P. D.,mV)、短絡電流(SCC, μA)を測定した。各実験では漿膜側液に上記各物質を添加、P. D., SCC に対する影響を観察した。

〔実験成績〕

1．臨床実験成績

尿崩症に対し sulfonylurea 剤のうちchlorpropamide は著効、tolbutamide は軽度有効、oxyphenbutazone でも軽度の効果をみたが、他は無効であった。

2．ヒキガエル膀胱膜の Net Water Flux に関する実験成績

イ．1.4×10^{-3}M sulfonylurea 剤 (chlorpropamide, tolbutamide, carbutamide, acetohexamide), urea 誘導体 (phenylurea, phenylhydroxyurea, phenylmethylurea, phenyldimethylurea), aniline 系鎮痛解熱剤 (acetanilide, acetophenetidine, acetaminophen), pyrazolone 系鎮痛消炎剤(aminopyrine, phenylbutazone, oxyphenbutazone) は vasopressin の水透過作用を著明に促進した。urea, dimethylurea, methylhydroxyurea, benzylurea, sulfanilamide は無効であった。

ロ．6.8×10^{-3}Mのchlorpropamide, carbutamide, 1.4×10^{-3}Mのphenylhydroxyurea, phenylmethylurea, acetaminophen, aminopyrine, phenylbutazone, oxyphenbutazone は vasopressin 非共存下でも水透過性を促進した。

ハ．10^{-5}M adrenaline は vasopressin, chlorpropamide, phenylmethylurea, oxyphenbutazone, acetaminophen の効果を完全に抑制した。また $2\sim10\times10^{-3}$M glutathione, 10mM Ca^{++} は vasopressin, chlorpropamide の効果を抑制した。なおいずれも cyclic 3′, 5′－AMP の効果には影響を与えなかった。

ニ．10^{-5}M adrenaline 共存下で 5×10^{-3}M chlorpropamide, 1.4×10^{-3}M oxyphenbutazone は外因性の 2×10^{-3}M cyclic 3′, 5′－AMP の水透過性促進作用を著明に抑制したが、phenylmethylurea, aminopyrine, acetaminophen は、わずかに増強した。

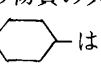
ホ．10^{-4}M～10^{-3}Mの2, 4－DNP は vasopressin, chlorpropamide, oxyphenbutazone の作用を抑制した。

3．ヒキガエル膀胱膜の P. D., SCC に関する実験成績

Net Water Flux 促進作用のある以上4系の薬剤より選出した、chlorpropamide, phenyldimethylurea, acetaminophen, oxyphenbutazone は P. D., SCC, conductance (SCC / P. D.) を低下させた。

〔総　括〕

1．sulfonylurea 剤、urea 誘導体の一部、aniline 系鎮痛解熱剤、pyrazolone 系鎮痛消炎剤は単独でもヒキガエル膀胱膜水透過性を促進する。又 vasopressin の効果を強化する。

2．水透過性促進を示す上記4系の物質の共通構造は R－－X－NR″－CO－R′ で示される。(但し、Xは－SO_2－又は欠除) R－－は効果発現上脂溶性が必要であることを示すものと考えられ、－NH－CO－部が本作用機構に直接関連する構造と思われる。

3．上記有効薬剤のうち少くとも chlorpropamide, oxyphenbutazone は漿膜側細胞膜に働き内因性 cyclic 3′, 5′－AMP の細胞外 leak を抑制、このため細胞内の cyclic 3′, 5′－AMP 濃度が上昇、水透過性が亢進するものと考えられる。

4．上記の成績より、これらの薬剤はvasopressinの有無にかかわらず直接腎尿細管細胞に作用し、水再吸収を促進、臨床上抗利尿効果をもたらすものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は chlorpropamide をはじめとする一連の構造類似物質が腎尿細管細胞に働き抗利尿作用をもたらすこと、およびその作用がcyclic 3′,5′－AMPを介した細胞膜に対する直接作用であることをtoad bladderという生体膜を用いて実証したものである。

従来尿崩症治療剤としてvasopressin, thiazide系利尿剤が使用されて来たが、長期使用にあたり問題点が多い。本研究の成績、ことに化学構造と抗利尿作用の相互関係の成績は、全く新しい抗利尿剤開発の可能性を示した点で、臨床上大いに価値あるものと考えられる。