



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | シミュレーションによる腎異物排泄機能の解析 : PSP排泄試験を中心として   |
| Author(s)    | 稲田, 紘   |
| Citation     | 大阪大学, 1974, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/31231">https://hdl.handle.net/11094/31231</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 href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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

|         |  |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 稲 田 紘  |
| 学位の種類   | 医学博士   |
| 学位記番号   | 第 3 2 1 6 号                                  |
| 学位授与の日付 | 昭和 49 年 11 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  | シミュレーションによる腎異物排泄機能の解析<br>—PSP 排泄試験を中心として—    |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 阿部 裕<br>(副査)<br>教授 西川 光夫 教授 中馬 一郎 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

腎における排泄作用は腎機能の index としてしばしば用いられる。腎の異物排泄機能を数量的に取扱う方法にはクリアランスをはじめ種々のものがあるが、それらの数量的データはいずれも static な情報にすぎず、時間的特性は取扱われていない。

本研究では、コンパートメント解析と、アナログおよびデジタル計算機を用いたシミュレーションにより、腎の異物排泄機能の時間的特性を検討し、併せて生体情報の新たな解析方法を研究せんとはかった。腎の異物排泄機能として PSP 排泄試験をとりあげたが、その意義は次の通りである。

PSP 試験は普遍的かつ簡易な腎機能検査法として古くから利用されているが、実施条件によっては、腎前、腎後の腎外因子の影響を受けることがあり、その成績の精度に関しては以前から批判が少なくない。しかしながら、このことは立場をかえて見るならば、PSP 試験は腎機能のみならず、腎前、腎後に関する情報をも含んでいることを意味しており、それゆえ、このような副次的情報を量的に把握することができれば、PSP 試験が有する臨床情報の価値を増すものと期待される。

このような趣旨から、本研究では、PSP の体内分布と排泄の kinetics についてシミュレーションを実施し、PSP の腎排泄に及ぼす各種因子の影響を解析せんとした。

### 〔方法ならびに成績〕

PSP の体内分布を調べるため、尿路死腔を有しない健常人、および腎疾患患者など各種疾患患者の PSP 排泄試験の経時データを集め、それらの PSP 体内残存率の経時変化を片対数グラフに描いて検討した結果、いずれにおいても PSP 排泄曲線は 2 項の指数関数で表わされることが観察され

た。これより PSP は体内で 2 相分布をとることが推定されるが、PSP 排泄経時データは 15 分値、30 分値、60 分値、120 分値の 4 点のサンプル値にすぎない。そこでシミュレーションのためのさらにくわしい基礎的データを得るとともに、結果の妥当性を細部にわたり検討することを目的として、犬による動物実験を施行した。これより得られた PSP 尿中排泄に関する詳細なデータからデジタル計算機により curve fitting を試みたところ、PSP の体内分布は 2 相性であることが確認された。そこで、PSP の体内分布と排泄動態を 2 相の水槽モデルで表わし、コンパートメント解析を試みた。(図 1)

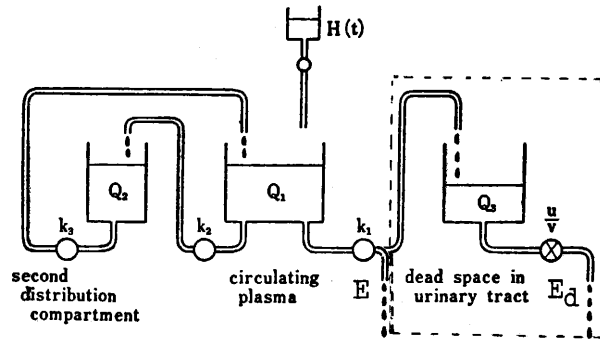


図 1. PSP の体内分布と排泄動態のモデル (点線内は尿路死腔のある場合)

図 1 の第 1 分布相と第 2 分布相における PSP 量をそれぞれ  $Q_1(t)$ 、 $Q_2(t)$ 、第 1 相から腎へ排泄される PSP の rate constant を  $k_2$ 、その逆方向を  $k_3$  とすれば、

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = -(k_1 + k_2)Q_1(t) + k_3Q_2(t) \quad \dots\dots\dots (1)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = k_2Q_1(t) - k_3Q_2(t) \quad \dots\dots\dots (2)$$

なる方程式が成立ち、また尿中排泄量  $E(t)$  は

$$E(t) = \int_0^t k_1 Q_1(t) dt \quad \dots\dots\dots (3)$$

のように表わすことができる。

尿路死腔がある場合は、死腔容量を  $v$ 、尿量を  $u$ 、死腔内の PSP 量を  $Q_3(t)$ 、尿中排泄量を  $E_d(t)$  とすると、(1)、(2)式に

$$\frac{dQ_3(t)}{dt} = k_1 Q_1(t) - \frac{u}{v} Q_3(t) \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$E_d(t) = \int_0^t \frac{u}{v} Q_3(t) dt \quad \dots\dots\dots (5)$$

なる関係が加わる。

PSP の初期量を  $Q_{10}$  として(1)、(2)、(3)式を解き、PSP 注入後 120 分までの体内分布、腎排泄率お

よび体内残存率をデジタル計算機により1分間隔で算出し、動物実験の成績と比較したところ、実測曲線と模擬曲線はきわめて良く一致していることが認められ、モデルの妥当性が裏づけられた。

ついで尿路死腔がある場合について、死腔容量と尿量の値を段階的にいろいろと変化させ、アナログ計算機によりシミュレーションを試みた結果、死腔の増大や尿量の減少に伴ない、PSP尿中排泄曲線におけるピーク値出現の時間遅れとピーク値の低下が認められた。また、尿量および尿路死腔を一定とし、rate constantを変化させたシミュレーションから、腎機能の変動に基づくPSP排泄曲線を予測することができた。

#### 〔総括〕

シミュレーション法を生体システムの解析に応用した場合、生体の反応と比較して思考実験の確実性を証明するとともに、生体システムの反応をあらゆる条件の組合せについて予測することや、生体実験では実現不可能な極端な条件下での反応を推定することができるので、本研究のように、生体システムの時間的特性を定量的に把握するのに適した新しい解析方法といえる。本研究ではこのような新しい方法と、デジタルおよびアナログ計算機を十分活用してPSP排泄動態の解析を試みたが、その要点は次の通りである。

1) PSPの体内分布は、その経時排泄曲線から2相分布であることが推定され、このことは動物実験による詳細な経時排泄データの解析から確認された。

2) PSPの体内分布と排泄動態を2相分布として数学モデルを設定し、デジタル計算機によりPSPの腎排泄率と体内残存率のシミュレーションを行なった結果、動物実験の成績とよく合致し、モデルの妥当性が認められた。

3) 尿路死腔を設定し、アナログ計算機を使用して種々の条件下でのシミュレーションを試み、尿路死腔が存在する場合のPSP排泄動態の模様をうかがうことができた。

4) PSP排泄動態の解析にシミュレーション法を応用することにより、PSP試験から多くの情報の抽出が可能なことを明らかにするとともに、生体情報の解析にこのような方法を導入することの有用性が示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

医学において生体システムの時間的特性を定量的に把握することがしばしば必要となるが、従来の医学固有の方法では困難であり、このためには新しい解析法の導入が不可欠である。本研究はこのような解析法として、コンパートメント解析法に基づくシミュレーションの方法をとりあげてこれを体系化し、PSP排泄動態の解析に応用して腎における異物排泄機能の時間的特性を検討するとともに、この方法の有用性を具体的に実証せんとした。このため、コンパートメント解析法の検討に引続き、これと動物実験による詳細なデータに基づいてPSP排泄動態のモデルを設定し、デジタルおよびアナログ計算機を使用してシミュレーションを実施、モデルの妥当性の検証の後、従来の方法では得

ることが困難な臨床に有用な多くの情報を抽出した。

以上のごとく、本研究は、PSP 排泄動態の解析を通じ、腎の異物排泄機能に関してこれまでにならぬ数々の新しい知見を提示するとともに、生体システムの解明に精度の高い新しい解析法の導入をはかったものであり、さらにかかるアプローチが、代謝物質の動態の解明や疾病の病態推移の把握など、種々の医学研究に対し応用可能なことを明らかにした点で高く評価される。