OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	腎髄質カウンターカレント機構のシミュレーション解析 : 逆説的抗利尿現象について
Author(s)	高杉, 成一
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31998
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

【7】

氏名・(本籍)	高杉成一
学位の種類	医学博士
学位記番号	第3987号
学位授与の日付	昭和52年5月12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	**腎髄質カウンターカレント機構のシミュレーション解析** **——逆説的抗利尿現象について**
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 山野 俊雄 教授 宮井 潔

論文内容の要旨

〔目 的〕

腎髄質の組織構築と尿濃縮稀釈機能の関連は極めて複雑な高次生体現象であり，充分な精度のシミュレーションには著者らが始めて成功している(A digital computer model of the renal medullary eountercurrent system, Computers and Biomedical Research, 7(3), 1974)。本研究では，現在未解明の課題の一つである利尿剤の抗利尿物用（paradoxical antidiuresis ）の機序をシミュレーション技法を応用して解析せんとした。すなわち，ADH欠乏により多尿を主症状とする尿崩症患者において，尿量を増加させるはずの利尿剤が逆に尿量を減少させる現象が知られているが，この機序解明のいとぐちを得るため，腎臓髄質の特異なカウンターカレント組織構築と逆説的抗利尿作用の関係の解析を試みた。

〔方 法〕

一般のモデル化の手順では，生理学的データを用い，さまざまの仮定下での状態をシミュレートできることを証明することによって，モデルの妥当性を評価する。これに対し，逆問題解析は，ある状態を実現するのにいかなる条件の組合せがあるかを調べる手法ということができる。ここでは，尿濃縮状態がADH分泌増加以外の条件で起りうるか否かを，モデルの逆問題解によって検討した。シミュレーション上は，尿濃縮プロファィルを入力データに用い逆問題として透過係数を求めた場合，複数個の解が存在すればよいことになる。

モデル化に際しては，髄質のヘンレ系跿下行脚，上行脚，集合管を設定，間質および直血管はCentral Core Model（Stephenson, 1972）に準じて単純化した。また，数値解析には二点境界値問

としてガレルキン近似を用いた。基礎式および記号は，次のとうりである。

$$\frac{d(c_1 f_1)}{dx} = a_2 b_1 \left(\beta_\rho + \sum_{i=1}^{3} \beta_i c_i - c_1 \right) \tag{1}$$

$$\frac{d(c_2 f_2)}{dx} = -a_2 b_2 \left(\beta_0 + \sum_{i=1}^{3} \beta_i c_i - c_2 \right) + Npb_2 \tag{2}$$

$$\frac{d(c_3 f_3)}{dx} = a_3 b_3 \left(\beta_0 + \sum_{i=1}^{3} \beta_i c_i - c_3 \right) \tag{3}$$

$$\frac{df_1}{dx} = -k_1 b_1 \left(\beta_o + \sum_{i=1}^{3} \beta_i c_i - c_1 \right) \tag{4}$$

$$\frac{df_2}{dx} = k_2 b_2 \left(\beta_o + \sum_{i=1}^{3} \beta_i c_i - c_2 \right) \tag{5}$$

$$\frac{df_3}{dx} = -k_3 b_3 \left(\beta_o + \sum_{i=1}^{3} \beta_i c_i - c_3 \right) \tag{6}$$

x：皮髄境界からの距離〔cm〕
c：浸透圧〔mOsm／cm^3〕
f：流量〔cm^3／sec〕
b：ネフロンの単位長さあたり表面積〔cm〕
a　溶質に対する膜の透過係数〔cm／sec〕
k：水に対する膜の透過係数〔cm^4／mOsm. sec〕
Np：態動輸送に関する係数〔mOsm／cm^2 sec〕
但し，

$$\beta_j = \frac{a_j b_j}{\sum_{i=1}^{3} a_j b_j} \quad , \qquad j = 1,3 \qquad , \qquad \beta_0 = \frac{N_P b_2 - \beta_S}{\sum_{i=1}^{3} a_i b_i}$$

ただし添字 1，2，3はそれぞれヘンレ係蹄下行脚，上行脚，集合管に対応する。また，βsは直血管の持ち去る溶質量をあらわす。

〔結　果〕

まず近似解を得る前提として，集合管先端での浸透圧濃度が1200mOsm/ℓ，流量は 0.015cm^3/secとなるようにパラメータ探索を行った。この結果，実測の浸透圧，流量曲線を再現する妥当な解が得られることを確かめた。

次に，同一パラメータで他の解が存在する可能性を検討するため，ニュートン法による数値計算の初期値に正規乱数を採用したところ，種々の異った初期値から9つの異なる点に収束し，このうち生理的に意味のある解は，正常腎における解以外にもう一つ存在することが認められた。この解は，より急峻な浸透圧勾配を形成するもので，この高浸透圧解と低浸透圧解のパラメータ依存性は逆の性質

を示した。また，正常腎における解と異ったパラメータで類似のプロファイルを示すパラメータを試行錯誤によって探索したところ，この場合にも2つの平衡点が存在することが明らかとなった。

〔総　括〕

尿濃縮稀釈における髄質機能のシミュレーションモデルを用い，尿崩症に対する利尿剤の抗利尿作用機序が髄質の特異な構築に関係することを明らかにせんとした。

シミューレション解析の結果は，異なるパラメータで同様の尿濃縮作用をもつ状態が存在し，かつそのパラメータ依存性が正反対となることを証明したもので，尿崩症に利尿剤を投与した場合，透過係数のパラメータが健常者と異っていても，正常に近い尿濃縮をきたすことに対応する結果を得た。シミュレーション解析の目的の一つは，生理実験に先立って現象の性格を明らかにし，実験計画の設定に寄与することにあると考えられるが，本研究は，これまで手がかりのなかった抗利尿作用の発現機序の解析に有力な示唆を与えるものである。

論文の審査結果の要旨

病態生理の興味ある取り扱いであり，これまで手がかりの得られていなかった抗利尿作用の発現機序の解析に有力な示唆を与えるものである。

シミュレーション解析の目的の一つは，生理実験に先立って現象の性格を明らかにし，実験計画の設定に寄与することにあると考えられる。本研究は，腎髄質の特異な組織構築であるカウンターカレント系が，尿濃縮機能にいかなる役割を演ずるかを明らかにしたレベルの高いシミュレーション解析といえる。