

Title	降圧利尿薬のラットにおける尿酸排せつ抑制作用に関する研究
Author(s)	岩木, 一巳
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/35106
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

【6】

氏名・(本籍)	いわ 岩	き 木	かず 一	み 已
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6988	号	
学位授与の日付	昭和60年8月24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	降圧利尿薬のラットにおける尿酸排せつ抑制作用に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授 岩田平太郎			
	(副査)			
	教授	近藤	雅臣	教授 三浦 喜温 教授 猪木 令三

論文内容の要旨

降圧利尿薬が尿酸の排せつを抑制し高尿酸血症を誘発することは臨床の場でよく経験され本薬物の主要な副作用の一つとされる。しかし、尿酸の代謝及び腎臓での尿酸輸送に関する歴然とした種差のため、このような性質は動物実験の段階では詳しい研究が行なわれず、より優れた新しい降圧利尿薬を追求してゆくうえでの解決しなければならぬ課題の一つである。そこで、著者は、既知降圧利尿薬の尿酸動態、特にその尿酸排せつ抑制作用について、一般的な実験動物であるラットを用いた研究過程から考えてみることにした。

尿酸の代謝酵素である urate oxidase の阻害薬、potassium oxonate を処置したラットにおいて一連の thiazide 系利尿薬 (hydrochlorothiazide, cyclopentiazide 及び trichlormethiazide) は投与8時間以降において、また、furosemide は投与後速やかで持続的な高尿酸血症誘発作用を示した。さらに、potassium oxonate とともに allopurinol を処置し尿酸の代謝及び産生を阻止した条件下、外因性尿酸により血中及び尿中尿酸を維持したラットでは、cyclopentiazide 実験期間を通じて血しょう尿酸値や尿中尿酸排せつ量に変化を与えなかったが、furosemide は投与初期に尿酸排せつ促進作用による血しょう尿酸値の低下を、またその後尿酸排せつ抑制作用による血しょう尿酸値の対照群レベルへの回復を示した。このことは、potassium oxonate 処置下に認められる thiazide 系利尿薬の高尿酸血症誘発性には組織での尿酸の産生促進が、また furosemide のそれには尿酸の産生促進及び排せつ抑制の両方が関与する可能性を示唆している。

potassium oxonate 処置ラットの尿酸排せつ能に対する降圧利尿薬の作用をさらに詳しく知る目的で、麻酔下での腎クリアランス値に及ぼす影響を調べた。Thiazide 系利尿薬は、投与量を漸次増加さ

せることにより尿酸排せつ能を促進から抑制へと移行させた。さらに高用量では、これらのいずれの作用も認められなくなり、極めて複雑な作用を有する一面が示された。これに対し、furosemide は投与量を増加しても尿酸排せつを抑制する方向にのみ作用した。

次に、降圧利尿薬の尿酸排せつ抑制作用が薬物の利尿作用から派生したものである可能性をpotassium oxonate 処置を行なわないラットを用いて追求した。Trichlormethiazide 及びfurosemide を急性的に処置されたラットは翌日には血液濃縮を起こした状態となり、糸球体ろ過率やFEUa 値の低下に基づく尿酸排せつ能の低下が発現した。ここに認められたFEUa 値の低下は、尿酸分泌阻害薬pyrazinoic acid の最大効果用量の投与によっても消失しなかったことから、分泌能の低下よりも再吸収能の促進に起因するものと推定された。また、急性の体液減少作用を有するpolyethylene glycol の投与が、利尿薬に類似した尿酸排せつ能の低下を示したことや、trichlormethiazide 処置ラットの体液量を生理食塩水で補正した場合に低下した尿酸排せつ能が元の状態に回復したことから、急性の降圧利尿薬処置に伴う尿酸排せつ抑制機構に体液量の減少が含まれる可能性が示唆された。そこで、慢性的に体液量を減少させる手段として用いられるナトリウム摂取制限下における利尿薬の処置を、thiazide 系利尿薬の連用に伴う尿酸排せつ能の変化を把握する目的に応用した。その結果、本利尿薬は顕著な利尿効果とともにヘマトクリット値の上昇や血しょうカリウム濃度の低下を示し、明らかに尿酸排せつ能を低下させた。このような尿酸排せつ能の低下は一般飼料下における本利尿薬の連用では発現しなかったことから、ナトリウム制限飼料は利尿薬の副作用面を短期間に引き出す方法として有用であると思われる。

ところで、降圧利尿薬の有効性や安全性を知る目的には、高血圧病態モデル動物に関する研究の過程で、用いた薬物が利尿作用を発揮するとともに血圧を低下させ、さらにその処置の延長上において尿酸排せつ抑制作用を誘発するか否かを論じることが重要である。そこで、前述のナトリウム制限飼料を高血圧自然発症ラット (SHR) に応用し、trichlormethiazide の血圧、電解質動態及び尿酸排せつ能に及ぼす影響を検討した。本薬物は明らかな尿量増加を示す用量で降圧効果を示したが、その用量の連用下で低カリウム血症や尿酸排せつ能の低下も誘発した。また、この際、摂取量と尿中排せつ量との差から求めたナトリウム・カリウムバランスは対照群より負の方向へと移行していた。以上のように、ナトリウム摂取制限下の SHR を用いる本法は、降圧利尿薬の主作用及び副作用に関する知見を同一の実験材料で得る目的に有用であると考えられる。

本研究の目的は、単に既知降圧利尿薬の尿酸動態に及ぼす影響を検討し、臨床報告を確認するためではなく、むしろ降圧利尿薬を目的として合成された化合物に応用し、将来起こり得る問題点を予測することにある。従って、本報告で明らかにしたラットを用いる研究方法は、近年、活発に開発研究の展開されている尿酸排せつ促進作用を併有する降圧利尿薬などに応用することにより、その実用性を高めてゆかなければならない。

論文の審査結果の要旨

本論文は降圧利尿薬の副作用である高尿酸血症誘発作用について、ラットを用い降圧利尿薬が尿酸排泄抑制作用を示すことを明らかにし、新しい降圧利尿薬を開発するための有用な研究方法を示したもので、薬学博士の称号を与えるに値するものである。