クロロサイアザイドの妊娠中毒症患者 腎機能に及ぼす影響に就いて

日本医科大学産科婦人科学教室 (主任 直柄正直教授)
立川病院産婦人科

塩 沢 完 次
Kanzi Siozawa

緒 言

妊娠中毒症の本態については古来幾多の研究が行われ、本邦においても真柄、九嶋、足高、加来等の広汎な研究があるが未だに完全に一致した結論をうるに至っていない。それにも拘らず、本症は依然として産科領域において母体及び胎児死亡の原因として重要な位置を占める為、本態の探究と平行してその治療についても数多くの発表が行われて来た。そしてこれも亦、対症療法の域を出ない現状である。

然し乍ら一方、本症における各臓器の機能的或は器質的变化に対する研究も数多く、殊に肝、腎に対する変化は重要なものであつて、特に本症の三主徴たる浮腫、蛋白尿、高血圧は凡て腎と最も深い関係にある事は容易に想像出来る所であるので、腎機能の状態を究明することは本症の治療及び予後判定の上からも必要欠くべからざる所である。そしてこの腎機能は、糸球体濾過・尿管再吸収及び尿管排泄の三機能に大別されるが、此等機能の検査に当つて従来の方法では何れも腎の総合的な状態を窺い知るのみで、夫々の機能を分析的に知る事は出来なかつたのである。

然るに 1928 年 Van Slyke^{1),2)}等によつて発表された腎クリアランス (以下腎クと略す) 試験はこれを見事に解決した最も正確且つ精密な腎機能検査法である。本法は尿素クリアランス試験の概念から出発し、更に濾過・再吸収及び排泄の各機能に選択的に作用する薬物を使用する事により、腎血漿流量 (以下 RPF と略す)・腎血流量 (以下 RBF と略す)・濾過率 (以下 FF と略す)・尿管再吸収率 (以下 TRR と略す)・尿管再吸収極量及び尿管排泄極量等の測定をも可能ならしめた。そして本邦では 1949 年大島、金子^{3),4)}によつて初めて紹介され、主に内科方面で普及されてきたが、我が産婦人科領域でも、森山、河野、福井、宮地等により研究成果が発表されてきた。そのうち特に森山⁵⁾とその共同研究者である岩橋、宮崎、秋葉等は、本法により我が国における非妊娠健康婦

人、正常妊婦及び産褥婦人とそして妊娠中毒症患者の腎機能について系統的に検査し、更に妊娠中毒症に対して降圧剤、利尿剤、鎮静剤、自律神経遮断剤、強心剤とそしてホルモン剤等の薬剤を負荷した場合の腎機能の変化をも追究して興味ある報告を行っている。

さて最近クロロサイアザイドが登場し、これは今迄にない強力な利尿作用に加うるに著明な降圧作用を有し、新しい型の降圧利尿剤としてその優秀な効果は広く認められ注目を浴びている。元来、本剤は sulfamyl 基をもつた種々の化合物の利尿作用の研究から出発したもので、1957 年 Novello, Sprague⁶⁾等によつて合成された 6-chloro-7-sulfamyl-1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxide 即ち次の如き構造式を有する非水銀利尿剤である。

そして本剤の作用機序については未だ明らかではないが、R.R. de Alvarez & J.M.O' Lane⁷⁾は尿の PH、滴定酸度、アムモニア量に変化のない事から本剤の作用が炭酸脱水素酵素抑制による利尿で無く、又尿中に K の排泄増加の起る点で水銀利尿剤の作用とも異つており、彼等の研究の結果から、本剤は近位尿管における Na の再吸収を何らかの機序によつて抑制するため遠位尿管の Na 濃度が増加しこれと置換して排泄される K も増加し、又、Cl は Na に伴つて増加するのではないかと推定している。最近我が国でも吉利⁸⁾が stop-flow 法により同様の報告をしている。然し乍ら本剤の利尿及び降圧の作用機序については未だ議論の余地が多く今後の研究が期待されている。

現在この様に考えられているクロロサイアザイドの腎機能に対する影響についての研究は、最近内科方面で数多くみられるようになり又産婦人科方面でも電解質クリアランスによる報告は散見するようになった

が、本剤を妊娠中毒症に用いて、RPF, RBF, GFR, FF, TRR, そして又、尿素、尿酸クリアランス等の腎ウ試験によってその腎機能に及ぼす影響を追究した報告は未だみない。よつて私は此等の腎ウ試験により、クロロサイアザイドの妊娠中毒症患者腎機能に及ぼす影響を検べて知見をえたのでこゝに報告する。

第一章 実験方法

第一節 実験対象

実験対象は、立川病院産婦人科に入院せる妊娠中毒症患者 25 例と対照として正常妊婦 5 例である。

此等患者は凡て入院後無処置のまゝ 3 日間安静を保たしめ、その間、茶、コーヒー或は利尿作用ある物質や薬品の摂取を禁じ、更に次に述べるパラアミノ尿酸の定量法はスルファミン剤の定量法と軌を一にしているので此等スルファミン剤の投与も当然中止した。

次でクロロサイアザイド (Chlotride) 1 日 1000 mg を朝夕 2 回に分けて 3 日間連続投与し、第 4 日目の早朝より試験を開始した。尚、食餌は凡て普通食とした。

第二節 RPF, RBF, GFR, FF 及び TRR に就いて

第一項 標準法⁹⁾

本研究は薬剤の影響を検べるので、複雑な手技を要するが一層の正確さを期するため凡て標準法によつた。本法は薬物は点滴静注し、採尿はカテーテルによつて厳密に行う方法である。即ち、

先ず試験開始の 30~60 分前に約 500 cc の水を与え、5 分前に盲検用の採血 5 cc を行い、ヘマトクリット値 (Ht) を算出した。

次で 10% PAH 20 cc (万有製薬) 及び 10% チオ硫酸ソーダ 100 cc (第一製薬デトキソール) と生理食塩水又はリンゲル氏液を加えて総量 300 cc とし肘静脈より点滴静注を開始する。点滴速度は血中濃度の関係から始めの 5 分間は 1 分間に 10 cc 位、以後 1 分間に 4 cc 位の割合に調節する。薬剤は注入後約 20 分で血中濃度が平衡状態を保つといわれているから、20 分後に膀胱を完全に空虚にしこの時間を厳密に測定する (第一クリアランス開始)。尚、この時の尿は導尿を以つてするが薬物注入前の膀胱尿が混在するため棄てる。

以後 PAH 及び チオ硫酸ソーダの血中濃度を一定に保ちながら 20 分毎に膀胱が完全に空虚になる迄採尿、次で点滴の反対側より採血 15 cc を行い、これを各々 3 回宛行つて夫々時刻を記録し此等を夫々 u_1 ,

u_2 , u_3 及び B_1 , B_2 , B_3 として定量を行う。血液は二重蔎酸塩の結晶を入れた試験管に採りよく混合した後遠心沈澱にて血漿を分離する。点滴静注は所要の時間が経過したら抜去し、採尿、採血の時刻及び尿量は可能な限りの正確さを以つて行わなければならない。1 分の違いは 5 % の誤差を招くという。

第二項 PAH の定量法¹⁰⁾

採取せる血液から血漿を分離しこれを 20 倍に稀釈しながら 15 g/dl トリクロール醋酸溶液で除蛋白濾過し、その濾液に 15% 塩酸、0.2 g/dl 亜硝酸ソーダ水溶液を加えて強く振盪してデアゾ化後、25 g/dl 尿素溶液を加えて過剰な NaNO_2 を分解し 15 分して津田試薬 (山之内製薬製) を用いて発色せしめ、これを Filter S. 53 を用い日立の光電比色計により比色定量した。尿はメスコルベンで 100 倍に稀釈して同様の操作により定量した。

尚、妊娠中毒症患者の尿中には多量の蛋白を含有しているから、発色の程度濁濁 その他 PH 等を考慮にいれて除蛋白は特に注意して行う必要がある。

標準液検量曲線は 0.1~1.0 mg 迄のものを作製し、次にこれと被検物質の Extinction から被検物質の濃度を求め、これと時間の関係を示す曲線を作りこの時間内に於ける濃度の中間値を読み、この値をクリアランス式に代入して日本婦人体表面積を 1.43 m^2 として補正し、更にヘマトクリット値による補正から、夫々 RBF, RPF を求めた。即ち、

$$\text{RPF} = \frac{\text{UVI}}{\text{P}} \times \frac{1.43}{\text{A}} (\text{ml/min})$$

$$\text{RBF} = \text{RPF} \times \frac{100}{100 - \text{Ht}} (\text{ml/min})$$

但し U: 尿中 PAH 濃度 (mg/%)

V: 1 分間尿量

P: 血漿中 PAH 濃度 (mg/%)

A: 体表面積 (m^2)

Ht: ヘマトクリット値 (%)

第三項 チオ硫酸ソーダ定量⁹⁾

血漿を蒸留水で 2 倍に稀釈し、血漿と同量の 2/3 $\text{N-H}_2\text{SO}_4$ 及び 10% タングステン酸ソーダを混和振盪し、Folin Wu の除蛋白を行いこの濾液の一定量をピペットにて血糖測定用の試験管に採り、2 N-HCl を加えて飽和澱粉溶液を滴下する。そして N/10-J・JK を 100 倍して製した N/1000-J・JK をマイクロビューレットで滴下し濾液の微青色を呈する点で所要の N/1000-J・JK の量を読む。各々の血漿について反覆して行う。微青色を呈する点は白紙をバックにして正確に読みと

る必要がある。

なお、血漿中のチオ硫酸ソーダの濃度は 1.~50 mg にしてク式は成立し、尿中のチオ硫酸ソーダの濃度は血漿中濃度よりも遙かに高いので尿を 50 倍に稀釈して定量する。又、除蛋白は血漿の場合と同様に行う。そして求められた各々の値について試薬の力価で補正する。定量は試験後出来るだけすみやかに行う必要がある。

次に計算法であるが、標準法に於ける各被検液中のチオ硫酸ソーダの濃度は次式で求められる。

$$X = \frac{a \times b \times 158}{C \times 10}$$

X: 求める濃度

a: N/1000-J・JK の読み

b: 原液の稀釈倍数

c: 濾液の採取量

求められた濃度と時間の関係を示すグラフよりクリアランス中間時刻の濃度を算定する。この各被検液中のチオ硫酸ソーダの濃度を次のク式に代入してク値、即ち GFR を算出する。

$$GFR = \frac{UV}{P} \times \frac{1.43}{A}$$

U: 1 分尿 (cc)

V: 尿中チオ硫酸ソーダ濃度 (mg%)

P: 血漿中チオ硫酸ソーダ濃度 (mg%)

A: 体表面積 (m²)

第四項 FF に就いて

濾過率 (FF) とは、糸球体を通過した血漿がどの位 clear されたかを示す分割であつて、次式で表はされる。

$$FF = \frac{GFR}{RPF}$$

第五項 TRR に就いて

糸球体で濾過された水分の大部分 (約 85%) は近位尿細管で義務的再吸収を受け、一部 (約 15%) は遠位尿細管で ADH., DOCA. 等の作用を受けて選択的再吸収を受ける。そして TRR は次式で表はされる。

$$TRR = \frac{GFR - 1 \text{ 分間尿量}}{GFR} \times 100(\%)$$

第三節 尿素、尿酸クリアランスに就いて

第一項 測定法

軽い朝食後水約 300 cc を一気に飲ませ、30 分後に膀胱が完全に空虚になる様に導尿しこの尿は捨てる。その後 1 時間して第 1 回採尿、更に 1 時間後第 2 回採尿を行い、第 1 回採尿後血液 10 cc を採血する。採尿

は導尿を以て行い、採尿、採の時間は出来る限り正確に記録し、血液凝固阻止には蔭酸カリを血液 10 cc に 0.2 gr の割合に使用した。

第二項 尿素定量法

Urease-Nessler 法¹¹⁾によつた。既ち、血液 1 cc に約 1~2 mg の Urease 粉末 (Merck 製) を入れ次で第二磷酸ソーダ 0.5 cc 及び水 1.5 cc を加えて混和、50°C の湯浴中に 15 分間 (その間 5 分おきに混和する) つけてから水 5 cc、硫酸 1 cc 及びタングステン酸ソーダ 1 cc 宛を加えよく混和後遠沈又は濾過し、この上澄液を 1 cc とり水 18 cc 及び Nessler 試薬 1 cc を加え 15 分間放置後透過率を求める。

尿の場合は三角コルベンに 10 cc の尿を入れ、約 5 gr の Permutit を加え 3~5 分間 静かに混和後濾過しこの濾液 1 cc を水で薄めて全量 50 cc とし、この稀釈液 1 cc をとつて血中尿素と同様に行う。

尚、標準グラフは 0~48 mg% のものを作つたが、これは殆んど直線に近い曲線となる。又、血中尿素用の標準グラフよりえた値に 50 乗じたものが尿中 mg% 尿素窒素量となる。

比色は日立の光電比色計を用い、波長は 500 mμ (Filter Blue) を使用した。

第三項 尿酸定量法

Folin の尿酸定量法¹²⁾によつた。即ち、内容 15 cc の遠沈管に Na₂SO₄ 加 Na₂WO₄ 液 4 cc をとり、これに正確な Pipette で血液 0.2 cc を加え 15 分間室温に静置後稀硫酸 1.0 cc を加え充分混和した所で遠沈 15 分間で無色澄明な上清をうる。次で 25.0 cc に画線のある試験管 A, B, C 3 本のうち A 管に血液の Tungsten 酸による除蛋白濾液 4.0 cc (これは原血液量の 10/13 に当る) をとり、B, C 管に夫々尿酸基準液 1.0 cc, 2.0 cc をとり、夫々水 3.0 cc, 2.0 cc を加えて各々 4.0 cc とし、次に各管に尿素加 NaCN 溶液を夫々 10 cc 宛加え充分に混和し更に各管に尿酸試薬 4.0 cc 宛を添加してよく混和し、20~30 分間放置してから画線まで水を加えて混和し被検液の発現する色調に近い色の基準液に対して比色する。

尿はメスコルベンで 100 倍に稀釈、25.0 cc に画線のある試験管 A, B, C 3 本のうち A 管には稀釈尿 5.0 cc を、B 管には同 3.0 cc 及び水 2.0 cc を、C 管には基準尿酸液 5.0 cc (尿酸 0.02 mg に当る) をとり、次に各管に夫々 10 cc 宛の尿素加 NaCN 液を加え充分に混和し以下血液の場合と同様に行う。

比色は Duboscq の比色計を用い、全く等色となつ

た時の各液層の高さを h (基準液通常 20 mm), h' とすると,

$$\text{血液中尿酸量} = \frac{h}{h'} \cdot a \cdot \frac{100}{0.2 \times \frac{10}{13}} \text{ mg/dl}$$

但し a : 基準液中の尿酸量で

C 管に対して比色した時は $a = 0.008 \text{ mg}$

B 管 " $a = 0.004 \text{ mg}$

$$\text{尿中尿酸量} = \frac{h}{h'} \cdot 0.02 \cdot \frac{100}{a} \cdot V \text{ mg/dl}$$

a : 測定に用いた稀釈尿量 (5.0 又は 3.0 cc)

V : 被検尿の稀釈倍数 (100)

第四項 計算法

かくして測定した尿素, 尿酸の値を次式に代入して

クリアランス値をうる。

尿量が増加限界以上の場合

$$\text{最高クリアテンス} = UV/B \times 1.43/A$$

尿量が増加限界以下の場合

$$\text{標準クリアランス} = U\sqrt{V}/B \times 1.43/A$$

U : 尿中尿素, 或は尿酸

V : 1 分間尿量

B : 血中尿素, 或は尿酸

A : 個人体表面積

増加限界は 1 分間尿量が, 尿素クリアランスの時は, 2 cc, 尿酸クリアランスの時は 1 cc とし, 体表面積は身長, 体重より Du Bois の式により求め, 標準体表面積は欧米では 1.73 m^2 を, 本邦では凡ての

第 1 表 晩期妊娠中毒症にクロトライドを使用した場合の RBF・RPF・GFR・FF・TRR

症例番号	氏名	年令 経産	診 断	血 圧	尿 量	尿 蛋 白	浮 腫	眼 底	RBF	RPF	GFR	FF	TRR
1	宗 田	27 0	急性妊娠 中毒症重症	182/148 186/145	2.8 4.6	4.5 4.0	卅	IV	529.8 641.4	323.2 382.8	44.8 45.9	0.14 0.13	93.8 89.9
2	成 沢	21 0	"	188/120 150/118	1.9 4.3	3.0 2.5	+	II	844.9 1436.9	574.5 847.5	73.1 101.2	0.13 0.12	97.4 95.4
3	小 林	23 0	"	170/120 168/109	0.9 2.2	7.0 7.0	卅	III	666.0 868.6	492.5 638.4	64.7 76.8	0.13 0.12	98.6 96.9
4	斎 藤	35 1	"	190/140 144/116	1.2 3.9	6.0 4.5	++	III	602.8 964.5	420.8 710.2	50.6 87.6	0.12 0.12	97.6 96.1
5	竹 沢	21 0	"	164/136 140/118	1.0 2.8	2.0 1.5	+	II	1081.6 1230.8	620.4 806.5	89.0 107.9	0.14 0.13	98.9 97.4
6	高 橋	28 0	" (分 娩 子 癇)	174/140 142/110	0.6 2.7	7.0 5.0	卅	III	401.3 634.5	293.5 394.4	36.1 48.3	0.12 0.12	98.3 94.4
7	清 水	31 1	急性妊娠 中毒症軽症	144/78 132/75	1.8 2.5	2.0 1.5	+	I	883.7 909.1	533.8 540.2	88.7 91.8	0.17 0.17	97.9 97.2
8	坂 本	33 0	"	150/100 148/90	2.3 4.2	0.8 0.5	++	II	744.0 768.9	520.8 515.2	94.4 93.1	0.18 0.18	97.6 95.5
9	歩 田	25 0	"	140/80 132/78	1.9 3.2	1.0 1.0	+	II	939.2 1065.2	595.1 692.4	120.5 123.5	0.18 0.18	98.4 97.4
10	竹 内	25 0	"	146/98 130/90	2.2 5.3	0.5 0.5	+	I	986.6 1118.0	582.1 626.1	93.9 94.3	0.16 0.15	97.6 94.4
11	中 溝	27 0	" (産 褥 期)	152/102 110/76	2.0 2.9	0.5 0.5	+	I	793.5 1031.9	573.8 646.0	91.2 93.7	0.16 0.15	97.8 96.9
12	関 口	29 1	" (")	156/110 138/96	1.9 4.5	1.0 0.5	+	I	1104.9 1456.1	685.0 830.0	147.9 163.5	0.21 0.20	98.8 86.7

対 照

13	加 室	38 1	妊娠十ヶ月 正 常	120/80 118/76	3.4 3.3	— —	— —	正 常	571.1 755.6	593.7 536.5	121.4 116.0	0.2 0.2	97.2 97.1
14	中 村	29 1	"	122/73 125/75	4.1 3.9	— —	— —	正 常	806.3 781.1	548.3 554.6	102.0 101.4	0.19 0.18	95.1 96.1
15	加 園	24 0	妊娠九ヶ月 正 常	128/72 124/67	2.2 3.6	— —	— —	正 常	898.1 884.6	454.8 448.3	45.8 94.2	0.21 0.21	97.7 96.2

尿蛋白: Esbach 氏法

眼底: Kieth-Wagener 分類

報告が 1.48 m^2 を採用しているが専ら女子のみを取扱う本研究では森山等の 1.43 m^2 が全く妥当と考えこれを採用した。

尚、尿酸 κ は専ら血漿中の尿酸に就いてのみ論じられるので、尿素、尿酸 κ を同時に実施する場合は是非とも同条件にある血漿中の尿素・尿酸を示標としなければならない¹³⁾。

第二章 実験成績

晩期妊娠中毒症にクロトライドを使用した場合の RBF, RPF, GFR, FF, TRR の成績を第一表に、同じく尿素 κ 及び尿酸 κ の成績を第二表に表示した。尚、表中上段がクロライド負荷前、下段が負荷後の成績である。

先ず、RBF, RPF についてみると、増加したものの

10 例変らないもの 2 例であるので大体において増加するものと考えられ、GFR は増加したものの 7 例略々不変なるもの 5 例で明らかな減少を示したものはなく増加と不変が略々相半ばすると考えられ、FF は RPF と GFR の関係から大体において減少する傾向にある。又、TRR は 1 分間尿量の著明な増加から当然明らかな減少を認めた。

次に、尿素、尿酸 κ 値についてみると、尿素 κ 値では上昇したもの 8 例略々変らないもの 4 例で低下したもの 1 例があり、尿酸 κ 値は低下 1 例で他は凡て明らかに上昇している。このうち第 2 表の症例 12 が尿素、尿酸 κ 値共に低下したものであるが、本例は表に示すように臨床症状にも全く改善がみられず後に慢性腎炎に移行しており本剤の無効例と考えられ、特に尿量の

第 2 表 晩期妊娠中毒症にクロトライドを使用した場合の尿素尿酸クリアランス

症例 番号	氏 名	年 令 経 産	診 断	血 圧	尿 量	尿 蛋 白	尿 比 重	浮 腫	眼 底	血 中 尿 素 量 (mg%)	血 中 尿 酸 量 (mg%)	Urea		Urate	
												PMC	PSC	MC	SC
1	相 沢	23 0	急性妊娠 中毒症重症	182/120 158/112	1.0 2.6	1.5 1.0	1020 1010	+	Ⅱ	33.2 30.4	11.8 10.0	53.0	43.2	6.8 11.5	
2	佐々木	22 0	"	170/120 150/120	1.3 1.5	3.0 2.5	1015 1030	Ⅲ	Ⅱ	27.4 32.0	8.4 8.6		49.6 48.8	9.8 12.5	
3	川 島	27 0	"	188/145 140/92	0.7 3.8	7.0 4.5	1030 1015	Ⅱ	Ⅲ	36.1 27.6	12.2 9.4	44.3	29.5		10.3
4	渡 辺	20 0	"	180/126 156/108	0.9 2.3	4.0 3.5	1020 1010	Ⅲ	Ⅲ	44.3 40.9	10.7 7.6	32.9	29.1		21.0
5	本 多	27 0	"	170/128 144/114	0.8 2.6	4.5 3.0	1025 1015	Ⅲ	Ⅱ	42.0 34.9	9.3 9.2	76.8	62.9	32.9	18.7
6	川 本	27 0	"	168/132 130/98	0.8 2.4	3.0 2.5	1025 1010	Ⅱ	Ⅱ	48.3 43.6	14.3 11.2	57.5	28.1	53.9	6.1
7	藤 枝	22 0	" (分婁子痛)	172/128 124/80	0.5 1.5	7.5 6.0	1030 1015	Ⅱ	Ⅲ	39.4 23.8	12.4 10.1		30.4 47.3	10.1	6.1
8	水 谷	26 0	急性妊娠 中毒症軽症	152/96 120/86	0.8 2.6	1.5 1.0	1020 1010	Ⅱ	Ⅰ	26.3 23.9	4.3 3.8	63.7	56.7	11.4	8.3
9	奥	24 0	"	140/102 128/80	0.5 1.2	2.0 1.8	1025 1010	+	Ⅰ	27.0 27.2	5.0 3.3		65.5 66.5	26.7	14.6
10	成 田	25 0	"	150/88 130/80	1.3 3.2	2.0 2.0	1015 1005	+	Ⅰ	23.4 21.8	6.2 5.8	86.7	50.2	10.6 27.5	
11	奈良木	29 1	"	150/110 128/74	1.7 2.7	1.0 1.0	1010 1050	+	Ⅰ	35.0 34.1	14.2 10.6	66.8	62.8	37.4 55.8	
12	越 智	25 0	" (産 褥 期)	149/94 146/86	2.5 1.7	0.8 1.0	1008 1010	+	Ⅰ	23.0 22.1	12.1 11.8	56.8		8.3 8.1	
13	長 田	25 0	" (産 褥 期)	140/90 130/70	1.3 2.9	2.0 0.5	1015 1005	+	Ⅰ	21.3 17.8	8.0 7.3	90.5	71.0	10.5 28.8	
対 照															
14	井 上	23 0	妊娠十ヶ月	108/60 110/60	2.2 2.5	—	1010 1010	—	正常	18.6 19.0	2.7 2.9	84.0 89.0		18.6 21.0	
15	後 藤	30 1	" (産 褥 期)	114/64 121/60	1.9 2.1	—	1010 1010	—	正常	24.8 24.6	3.4 3.5	79.2	67.9	14.8 16.9	

増加がみられなかつたので、利尿の作用機序を論ずる本研究としてはこの実験成績から除外されるべきものと考えらる。

尚、本実験による臨床症状の変化について簡単に述べると、尿量は前記の1例を除き全例において1分尿量、1日尿量共に著明な増加を認め従つて体重は尿量の増加につれて減少し、尿比重も低下し、浮腫も全例に著明な減退若しくは消失を認めた。又、血圧も程度の差はあつても全例に下降を認めたが、ただ尿蛋白のみは軽度の減少しかみられないものが多かつた。

対照例については全例に尿量の増加はなく臨床症状にも変化なく従つて各ク値にも有意な変化は認めなかつた。

第三章 考 案

妊娠中毒症に於ける腎機能障害因子がたとえ腎外性の二次的なものであつても、腎の本質的な機能である水分平衡機転が障害されることは本症に於いて特異的な事実であつて、その障害の初期の機能的変化は腎細小血管の拘縮とそれによつて起る腎抵抗の上昇であることは先人の教える所である。

そこでこの機能的変化を腎クからみると、Kariher及びGeorge¹⁴⁾はInulin及びDiodrastを用いて、RBF、RPFの何れも減少すると言ひ、Kenney¹⁵⁾等はRPF、GFR共に著減しFFは大部分正常範囲内にあると言ひ、又、De Alvarez¹⁶⁾はGFRは減少し、RBF、RPFも減少すると言うが、尚彼の実験で特異的な事は妊娠中毒症ではFFが著明に低いか或は正常値の最低に位し、且つ分娩後の持続的又は進行的なFFの低下は予后不良としている事である。一方ドイツ学派でも、Friedberg¹⁷⁾はPAH、Inulin及びKreatininを用いてやはり、RBF、RPF及びGFRの減少を認め、その理由として腎血管、特に糸球体内の毛細血管の挙縮により糸球体濾過能力が障害されるのであるとし、尚、子癇に於ける極端な乏尿は水分、食塩、尿素、尿酸及びクレアチニンの再吸収の増加による事を確認している。子癇に於ける乏尿の説明としてはDieckmann¹⁸⁾等もGFRの減少と共に尿細管再吸収の異常な亢進による事を指摘し、更に尿細管上皮の変性による尿細管機能不全は抗利尿ホルモンの存在によつて更に増強れ、又尿細管上皮の退行変性を認めるにも拘らず再吸収機能が亢進すると言ふ事は一見不可解に思われるが、これは尿細管機能の失調と考え増加した抗利尿ホルモン等の関連を考えるとあつていふ言つていふ。而し又一方、Wellen及びTaylor¹⁹⁾²⁰⁾等、

Corcoran²¹⁾ Turner²²⁾等はGFRは減少するがRBFは変化しないか寧ろ増加すると述べ、FFの低下が本症の特異な現象であると説明している。

翻えつて本邦における成績をみると宮地²³⁾はRBF、GFR共に減少しFFは正常であると言ひ、河野²⁴⁾、福井²⁵⁾は共にRBFは減少しGFRも減少するがFFは高値を示すと言つていふ。そして森山等は上記両方の結果を得ており、就中、宮崎²⁶⁾はRBF、RPF共に減少するものが凡そ2/3を占め次が増加するもので、正常値に近い中間値を示すものは極めて少いことは注目し値すると述べ、更に臨床症状の重篤なものの程RPF、RBFの減少度が強い傾向にあると言ひ、又、秋葉²⁷⁾はGFR、FFは減少しTRRは増加し、RPFとの關係に於いてGFRの減少の著明なものの程FFは低値を示し、臨床症状は重篤で予后不良であると言ひ、両者共前述のAlvarezと同様の報告を行つていふ。

次に、尿素ク及び尿酸クについてみると、尿素クではHurwitz、D. & W.R. Ohler²⁸⁾ Stanedr²⁹⁾、等はCadder-McLane³⁰⁾、Chesley³¹⁾大差なしと述べ、1人Dieckmann¹⁸⁾は比較的著明な値をえており、本邦に於ける岩橋³²⁾、河野³³⁾、石原³⁴⁾等も同様低値をえていふ。一方尿酸クについての報告は少ないが、Cadden³⁰⁾ Chesley³²⁾、Bonsnens³⁹⁾等は凡て軽度の低下を示しその消長は尿素ク値と平行すると述べており、又、Seitchik³⁷⁾も臨床症状の如何に拘らず低値をえたと言つていふが、こゝで注目すべきはChesley³¹⁾が尿素、尿酸ク法を同時に施行して腎炎では両者共に低下し、高血圧症では両者著変なく、中毒症では尿酸ク値のみ低下するので、本法をもつて妊娠中毒症と他疾患との鑑別が可能であることを提唱している事である。一方これに対して本邦の岩橋³²⁾はDieckmannの説を支持し、妊娠中毒症に於ける尿素、尿酸ク値は共に低下すると言ひ、Chesley等の述べる中毒症の尿素ク値が著変なしと論ずる報告はたゞ単に算術平均のみに根拠を置いて判断したものと考えられると言ひ、此等の現象は尿素、尿酸ク値共腎小体では限外濾過と再吸収の結果尿中に排泄された尿素尿酸を指標として求めた値であるから、低値をえたのは糸球体濾過値が低下するか尿細管再吸収が亢進するか或は両者が同時に行われるかであると断じていふ。以上が妊娠中毒症に於ける腎機能を腎ク法からみた諸家の報告の概要であるが、著者の実験成績はRBF、RPF、GFRは減少し、FFは低下、TRRは増加し、更に、尿素及び尿酸ク値の低下と、概ね森山とその協同研究者である岩橋、宮崎、

秋葉等の成績と同様の結果をえた。

そこで Chlortide の腎機能に及ぼす影響であるが、先ず本剤を内科的疾患に用いた場合では、Moyer-Ford-Spurr³⁸⁾ 等又本邦においては上田 (泰)³⁹⁾、吉利⁴⁰⁾、小田⁴¹⁾等凡ての研究者が、**RPF**、**RBF**、**GFR** に変化を認めず本剤の利尿作用は尿細管に於ける水分再吸収を抑制する事にあると論じ、特に吉利⁴⁰⁾ は電解質クリアランスからクロサイアザイドは水銀剤や炭酸脱水素酵素抑制剤と異り、**Na**、**K**、**Cl**、**HCO₃** の何れをも増加させるが、この中で **K** は炭酸脱水素酵素抑制剤のそれと異り、**Cl** の排泄は水銀剤とは異つてその作用部位としては近位尿細管における **Na**、**Cl** の再吸収を抑制するが同時に遠位尿細管における抑制も否定出来ないと論じている。

さて本剤を妊娠中毒症に用いた著者の成績では、先ず **RPF**、**RBF** は概ね増加の傾向を示しており、**RGF** は増加するものと不変のものと略々相半ばしたが、前述の内科医の報告を考えるとこれは妊娠中毒症に特異的な事であつて、本剤投与により血圧の下降が認められ延いては腎輸入血管圧の減少が考えられるにも拘らず、**RPF**、**RBF**、**GFR** が増加の傾向にあると言う事は何かの機序により血管拘縮作用が緩解され腎抵抗が減少したのではないかと考えられる。

次に尿素ク、尿酸クについてみると、元来尿素ク値は糸球体濾過値を、尿酸ク値は能動的細管再吸収機能を示すと考えられているから、本実験より尿素ク値が概ね糸球体濾過値と平行しているのは当然の事ながら、こゝで特記すべきは尿酸ク値が全例に於いて明らかに増加し、**TRR** が減少していることである。これは即ち尿細管に於ける水分の再吸収が抑制されたと言う事であり、而も、**RBF**、**RPF**、**GFR** の増加をみないのに尿量は増加するが、この場合でも常に尿酸ク値の増加と **TRR** の減少を認めると言う事は、本剤の利尿作用の本質が尿細管に於ける水分の再吸収を抑制する事にあると考えられる。

即ち、本剤の利尿作用機序は尿細管に於ける水分再吸収の抑制が主体であつて、特に妊娠中毒症の場合に何んらかの機序により **RBF**、**RPF**、**GFR** の増加も加わつて著明な利尿を起すものと結論づけられる。

尚こゝで臨床症状に対する影響について簡単に述べると、浮腫に関してはその原因が Dieckmann¹⁸⁾ の言う静脈圧の上昇とそして Assali⁴²⁾ の言う DOCA 等の作用により尿細管に於ける水分及び食塩の再吸収の異常増加の為とすれば、本剤投与により或程度の降圧

がみられ而も著明な尿細管再吸収の抑制がみられるとすれば全例に著明な浮腫の減退或は消失がみられたのは当然であろう。

次に尿蛋白については余り満足な結果がえられていないが、元来尿蛋白発現の機序としては糸球体透過性の変化と尿細管の蛋白再吸収の異常及び尿細管上皮の変性等があげられ、このうち糸球体透過性の異常が主なるものとされているので、本剤が主とし尿細管機能に作用し糸球体機能に対する影響が少ないので尿蛋白に対する成績が満足でないのはやむをえぬ所であろう。

最後に現在迄に妊娠中毒症に使用された主な薬剤の腎機能に及ぼす影響をみると、硫酸マグネシウムは 1 分尿量及び **RBF** は増加し **TRR** は減少し利尿効果を認めたがその程度は軽度であり降圧効果は認められない。自律神経遮断剤では **RBF** 増加したが尿量減少し **GFR** も減少した。従つて **FF** も著明に減少した。血圧降下剤では凡て尿量は殆んど不変であるが、1-Hydrazinophthalazin では **RBF** の増加を認め腎機能の低下はみられず、*Rauwolfia serpentina* は **RBF**、**GFR** は軽度に増加し **TRR**、尿素ク値、**FF** の変化は不定であり、*Veratrum viride* は **RBF**、**GFR**、**FF** 共に減少した。又、*Chlorpromazin* は血圧は下降し、**RBF** は増加するが **GFR** は減少し利尿効果は明らかでない。唯、尿細管上皮細胞に於ける炭酸脱水素酵素の抑制剤である *Diamox*⁴³⁾ は腎機能に於いては大体本剤と同様の効果をえている。即ち、**TRR** の減少、尿細管排泄量の増加、**Na**、**K** ク値の上昇、**RBF**、**GFR** の増加とそして腎血管抵抗は減少し尿量は著増すると言うが、降圧作用は不定で、又、利尿効果は数日間であつてその後は連続投与してもアチドージスを来して効果がなくなると言う。

かくして本剤を腎機能から考察すれば、**RBF**、**RPF** は増加の傾向を示し **GFR** は増加と不変が相半ばし、**FF** は寧ろ低下の傾向をとるがこれとても **GFR** の増加よりも **RPF** の増加が上回ると言う事で、腎機能を総体的にみた場合決して機能の低下とはなつていない。そして特に妊娠中毒症に特異な尿細管に於ける水分再吸収の異常な増加に対しては極めて抑制的に働き、而も降圧効果がありその上血圧は下降しても正常値以下には下降せず、電解質代謝異常も起りにくく長期間の連用に対しても効果は変わらず、又、副作用もみられない等まさに本症治療剤として理想的なものと考ええる。

第四章 結 論

妊娠中毒症患者25例にクロサイアザイドを使用し
てその腎機能を測定し次の様な結果を得た。

1) 臨床症状は明らかに改善され、腎機能の改善と
平行した。逆に臨床的に無効な1例についての腎機能
は殆んど変化がみられなかった。

2) **RBF**, **RPF** は増加の傾向を示した。

3) **GFR** は増加するものと不変のものと略々相半
ばした。

4) **FF** は大体低下の傾向を示したがこれは腎機能
の低下ではない。

5) **TRR** は明らかに減少した。

6) 尿素値は概ね **GFR** と平行し、増加と不変
が略々相半ばした。

7) 尿酸値は明らかな増加を示し **TRR** の減少
と考え合わせて、本剤の利尿作用機序が尿細管におけ
る水分再吸収を抑制する事にあることを証明した。

稿を終るに臨み御懇篤なる御指導御校閲を賜った恩師真
柄教授に深甚なる謝意を表すると共に種々御援助を戴いた教
室石原、玉野両博士を始め教室員各位に感謝し、本実験に御
協力頂いた立川病院検査室松本、栗本両女史並びに産科病棟
鈴木婦長以下看護婦諸姉にお礼申し上げ、又、眼底検査を依
頼した立川病院眼科佐藤學士に厚くお礼申し上げます。

尚、最後に、研究指導中病に倒れ故人となられた前立川病
院産婦人科医長小幡驥一郎助教授の霊に心から冥福を祈りま
す。

文 献

- 1) Möller, McIntosh & Van Slyke: J. Clin. Invest., 6, 427 (1928)
- 2) Möller, McIntosh & Van Slyke: J. Clin. Invest., 6, 467 (1928)
- 3) 大島研三・金子好宏: 日本臨床, 7, 3 (1951)
- 4) 金子好宏: 日新医学, 4, 233 (1951)
- 5) 森山 豊: 産科領域に於ける腎性因子の研究, 5~29, 104~106 (1957)
- 6) Novello, F.C. et al.: J. Am. Chem. Soc., 79, 2028 (1957)
- 7) Russel, R. de Alvarez et al.: J. Am. Med., Ass., 168, 2226 (1958)
- 8) 吉利 和: 最新医学, 6, 207 (1959)
- 9) 井村棧梧: 臨床と研究, 11, 104 (1953)
- 10) 柴田 進: 臨床化学の技術, 128, (1951)
- 11) 藤井暢三: 生化学実験法 (定量篇), 255 (1956)
- 12) 藤井暢三: 生化学実験法 (定量篇), 312 (1956)
- 13) 岩橋五郎: 日産婦誌, 6, 619 (1954)
- 14) Kariher, D.H. & George, R.H.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 52, 245 (1943)
- 15) Kenney, R.A., Lawrence, R.F. & Miler, D.H.: J. Obst. & Gynec. Brit. Emp., 57, 17 & 960 (1950)
- 16) De Alvarez, R.R.: Am. J. Obst. & Gynec., 60, 1051 (1950)
- 17) Friedberg, V. & G. Schwanz: Arch. f. Gynak., 181, 44 (1951)
- 18) Dieckmann, W.J.: The Toxemias of Pregnancy, 192 (1952) The C.V. Mosby Co.
- 19) Wellen, I., Welsh, C.A. & H.C. Taylor: J. Clin. Invest., 21, 63 (1942)
- 20) Wellen, I., Welsh, C.A. & H.C. Taylor: J. Clin. Invest., 23, 742 (1944)
- 21) Corcoran, A.C.: J. Biol. Chem., 170, 165 (1947)
- 22) Turner, H. & R. Houck: Am. J. Obst. & Gynec., 60, 126 (1950)
- 23) 宮地健三: 日産婦誌, 8, 1195 (1956)
- 24) 河野通夫: 日産婦誌, 7, 349 (1955)
- 25) 福井汪二: 日産婦誌, 7, 183 (1955)
- 26) 宮崎節生: 日産婦誌, 6, 1311 (1954)
- 27) 秋葉幸良: 日産婦誌, 8, 1074 (1956)
- 28) Hurwitz-Ohler: J. Clin. Invest., 11, 1119 (1932)
- 29) Stauder, H.J.: Textbook of Obstetrics, New York, (1945) D. Appleton-Century Co. Inc.
- 30) Cadden, J.F. & C.M. Mb Lane: Surg., Gynec. & Obst., 59, 177 (1934)
- 31) Chesley, L. C.: Am. J. Obst. & Gynec., 59, 960 (1950)
- 32) 岩橋五郎: 日産婦誌, 8, 1205 (1956)
- 33) 河野通夫: 産婦の世界, 5, 46 (1956)
- 34) 石原孝之: 日医大誌, 6, 432 (1956)
- 35) Chesley, L.C. & L.O. Williams: Am. J. Obst. & Gynec., 50, 367 (1945)
- 36) Bonsnens: J. Clin. Invest., 25, 378. (1946)
- 37) Seitchik, J.: Am. J. Obst. & Gynec., 65, 981 (1953)
- 38) Moyer, J.H., Ford, R.V. & Spurr, C.L.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Biol. Med., 95, 529 (1957)
- 39) 上田 泰: 実験治療, No. 320, 6 (1958)
- 40) 吉利 和: クロトライド文献集, 第1集, 1
- 41) 小田立男: クロトライド文献集, 第2集, 1
- 42) Assali, N.S.: Toxemia of Pregnancy, Ciba clinical Symposia, 6, 3 (1954)
- 43) 森山 豊: 産科と婦人科, 11, 31 (1957)