

氏 名(本籍) 小 空 さとし 敏

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 3 8 5 号

学位授与年月日 昭 和 4 1 年 3 月 4 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最終学歴 昭和33年3月  
札幌医科大学卒業

学位論文題目  $C_{14}$  標識尿素 ( $C_{14}$ -Labeled Urea) の家兎房  
水内移行に関する実験的研究

(主 査)

論文審査委員 教授 桐 沢 長 徳 教授 粟 冠 正 利

教授 星 野 文 彦

## 論 文 内 容 要 旨

化学物質の眼内移行についての基礎実験として、低分子量、非電解質、低脂溶性の尿素を用い $C_{14}$ 標識尿素(以下U-C-14と略記)をTracerとして、血液房水柵通過性の問題について検討した。実験は次の4項目に就いて行つた。即ち、1) Carrier-freeの10%及び50%尿素溶液を、1回静注後の房水、血漿放射能活性並びに房水血漿比測定、2) 10% U-C-14 静注後、経時的に、追加注入し、血漿中濃度を一定にした時の房水血漿比測定、3) 予めDiamox 静注後、10% U-C-14 を投与し更に一定時後、Diamox 及び10% U-C-14 を追加注入した際の房水血漿比測定、4) 50% U-C-14 静注後、一定時間後の眼組織内放射能活性並びに、組織血漿比を測定した(実験方法省略)。

U-C-14 をTracer として静注した場合、化学量としての尿素は極く微量で、大略正常状態における尿素量を示すものと考えられるが著者の実験成績に於いても、先人の行つた化学的分析法によるものと、大略、近似した結果が得られた。

10%、50%尿素溶液をCarrier として負荷した場合、血中濃度は急速に上昇するが、房水では少々遅れ、以後血中濃度と、大略、平行して漸減する。即ち、濃度の異つた尿素溶液を1回投与した場合、共通的な事は、血中より前房内への尿素移行は、その濃度勾配に関係なく、大略、一定の移行率を示した。次いで尿素を継続静注し血中の尿素濃度を一定にした場合の房水内移行状態に就いて検討した成績では、全時点を通じて血中の尿素濃度は、大略、一定で房水濃度も血中濃度と平行し、完全な恒常状態を示し、房水血漿比は、0.57であつた。更に、Diamox を継続負荷した実験を行つたが、平衡状態における房水血漿比は、平均0.3前後で更に著しい低下が見られた。即ち、1回投与時においては、尿素の負荷により房水血漿比は、若干増加の傾向を示したにもかゝらず、血中濃度を一定にした実験においては、却つて房水血漿比は減少の傾向がみられDiamox の投与により、更に著しい減少を示している。この事実は、尿素の継続投与により房水のDynamic 或いは血液房水柵の透過性に変動が見られることを示すものと考えられる。

最近、Kinsey, Beckerらは房水への種々の物質の移行を検討し、房水中への物質の移行を数学的に処理しているが、著者もBeckerの関係式を用いて検討した。その結果、尿素負荷により拡散による交換率は変化せず、流入による交換率は著しく減少していることが明らかとなつた。この事実は、尿素投与による房水産生の抑制によるものと考えられる。更に、Di

anoxを投与した場合は単に流入性交換率のみではなく拡散性交換率も著しく減少している。一般に、物質の膜透過性は、その物質が難脂溶性の場合は、分子量の小さい程透過し易く、脂溶性の場合は、それが大きい程透過し易いとされている。尿素は、水溶性であり、脂肪溶解性は悪いが、分子量が小さいため、前房水への移行は比較的良好である。即ち、50% U- $^{14}$ C 静注後60分時における眼組織内濃度は、房水が最も高く硝子体、球結膜、眼筋、虹彩毛様体、角膜、強膜脈絡膜の順で水晶体が最も低い。化学物質の眼組織内移行は組織内血液量の影響も多分に考えられるが、眼内組織では血液よりの直接移行のみにはよらないと考えられるので尿素に関して硝子体、虹彩毛様体に移行の多い事実は注目し得る。硝子体に特に多量の尿素が移行することは、既に、Kinseyも指摘しているが、著者の実験による組織血漿比は30分、60分値においては房水のそれに次ぎ、他の眼内組織濃度を遙かに凌駕している。このことは硝子体が直接血管等との間に物質交換を行うと考えられ、しかも、毛様体よりも網膜血管系との間の物質交換が主要な意味を有することを示すもので、眼内液の循環、物質代謝に極めて興味ある新資料を提供するものである。

## 査 査 結 果 の 要 旨

著者は化学物質の眼内移行についての基礎実験として、低分子量、非電解質、低脂溶性の尿素を用い、 $^{14}\text{C}$  標識尿素（以下 U-C-14 と略記）を Tracer として、血液房水柵通過性の問題について検討した。

実験は 1) Carrier free の 10% 及び 50% 尿素溶液を、1 回静注後の房水、血漿放射能活性並びに房水血漿比測定、2) 10% U-C-14 静注後、経時的に、追加注入し、血漿中濃度を一定にした時の房水血漿比測定、3) 予め Diamox 静注後、10% U-C-14 を投与し更に一定時後、Diamox 及び 10% U-C-14 を追加注入した際の房水血漿比測定、4) 50% U-C-14 静注後、一定時間後の眼組織内放射能活性並びに、組織血漿比の四つに分れている。

10%、50% 尿素溶液を Carrier として負荷した場合、血中濃度は急速に上昇するが、房水では稍々遅れ、以後血中濃度と、大略、平行して漸減する。即ち、濃度の異つた尿素溶液を 1 回投与した場合、血中より前房内への尿素移行は、その濃度勾配に関係なく、大略、一定の移行率を示した。

次に尿素を継続静注し、血中の尿素濃度を一定にした場合の房水内移行状態について検討した成績では、全時点を通じて血中の尿素濃度は大略一定で、房水濃度も血中濃度と平行し、完全な恒常状態を示し、房水血漿比は 0.57 であつた。更に、Diamox を継続負荷した場合の平衡状態における房水血漿比は平均 0.3 前後で、更に著しい低下が見られた。この事実は、尿素の継続投与により房水の Dynamics 或いは血液房水柵の透過性に変動が見られることを示すものと考えられ、Becker の関係式を用いて検討した結果、尿素負荷により拡散による交換率は変化せず、流入による交換率は著しく減少していることが明かとなつたが、更に Diamox を投与した場合は単に流入性交換率のみでなく拡散性交換率も著しく減少することが認められた。

尿素は水溶性であり、脂肪溶解性は低い分子量が小さいため、前房水への移行は比較的良好である。即ち静注 60 分後における眼組織内濃度は房水が最も高く、硝子体、球結膜、眼筋、虹彩毛様体、角膜、網膜、鞏膜、脈絡膜の順である。

化学物質の眼組織内移行は、組織内血液量の影響も多分に考えられるが、眼内組織では血液よりの直接移行のみによらないと考えられるので、尿素に関して硝子体、虹彩毛様体に移行の多い事実は注目し得る。硝子体における尿素の移行は 30 分、60 分値における血漿比が房水のそれにつき、他の眼内組織濃度を遙かに凌駕しているが、このことは硝子体が直接血液等との間に物質交換を行うと考えられ、しかも、毛様体よりも網膜血管系との間の物質交換が主要な意味を有することを示すもので、眼内液の循環、物質代謝に極めて興味ある新資料を提供するものである。

したがつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。