Studies on the antidiuretic substance

III. Plasma antidiuretic activity in patients with a variety of clinical disorders

by

Kiyofumi HIRATA

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
(Director : Prof. Dr. Kenta Ohmori)

67 determinations of plasma antidiuretic activity in 57 patients with a variety of clinical disorders were performed in the early morning. The results obtained were as follows.

1. Plasma antidiuretic activity was increased in patients with fluid retention.
2. Plasma antidiuretic activity was also increased in 3 diabetics with blood sugar level over 300 mg/dl.
3. The significant correlations were found between plasma antidiuretic activity and either volume or specific gravity of 24 hours urines collected on the day the plasma antidiuretic activity was determined.
4. No relationships of plasma antidiuretic activity to plasma sodium, potassium, calcium and sodium plus potassium plus calcium concentrations, were found. However, plasma sodium, and sodium plus potassium plus calcium concentrations of patients with fluid retention revealed to be a little lower.
5. The significant correlations between plasma antidiuretic activity and both serum protein content of edematous patients and serum colloid osmotic pressure, calculated from Iversen's formula, were found respectively.

As the result of this study, it is suggested that the secretion of antidiuretic hormone in patients with fluid retention is regulated by volume-receptors sensitive to the distribution as well as the magnitude of the effective circulating blood volume.

抗利尿物質に関する研究（第3報）

各種の内科的疾患における血漿抗利尿活性度

慶応義塾大学医学部内科教室（指導 大森憲太教授）

平 田 清 文

緒 言

抗利尿物質（以下 ADS）に関する諸問題は生体の水および電解質代謝研究上の意義の重要性のために既に多数研究されたにもかかわらず未だ諸家の見解は必ずしも一致を見るに至らない。その主要原因は先づ ADS 測定法自体にあると考えられたので、著者は第1報¹⁾において ADS 測定の一改良法を発表した。

本法により測定した日常生活時の正常人血漿抗利尿活性度（以下 ADA）は日中に高く、早朝空腹時は最も低く、測定値は比較的一定の範囲内にあることを認めた。したがって、各種の生理的および病的状態における血漿 ADA を比較検討するためには先づ早朝空腹時の血漿 ADA を測定することが適切であると考え、第2報²⁾においては正常人における若干の生理的変化を観察した。

本文においては、病的状態における血漿 ADA を各種の内科的疾患患者について測定したので、その結果を報告する。

方法並びに材料

対象 慶応義塾大学病院内科の入院患者57名より早朝空腹時、背臥位にて67回採血して血漿 ADA を測定した。

ADS 測定法 著者の改良法によつて行い、検体投与は採血後速かに実施することが望ましいので、多くは採血後約1時間以内に終了した。

血漿電解質（Na,K,Ca）ADA 測定とともに同一血漿について炎光光度計³⁾により血漿 Na,K および Ca 濃度を測定し、（Na+K+Ca）濃度を算出して血漿滲透圧濃度を推測した。

血清蛋白および分割 体液貯溜およびその傾向のある患者では血清蛋白および分割を塩析法により測定し、アルブミンおよびグロブリン値より Iversen の計算式⁴⁾により血清膠滲圧を推測した。

尚全例において、血漿 ADA 測定当日の尿量および尿比重を観察し、その他各種疾患の臨床的所見を参考にした。

結 果

I 疾患と血漿抗利尿活性度

1 腎疾患における血漿抗利尿活性度

a) 急性腎炎（表1） 4例中浮腫を有する第1例、血圧亢進および肺炎の合併症を有する第4例の血漿

第1表 急性腎炎における血漿抗利尿活性度

例	氏名	年齢	性別	浮腫	腹水	尿（測定日）			血 圧	NPN mg/dl	ADResponse (%) M±S.E.	Pitressin mu/c.c.	備 考
						量 c.c.	比重	蛋白%					
1	高○	14	♀	+	—	1300	1015	+	142~70		+21.6±6.5	+0.2~0.1	
2	井○	23	♂	—	—	2400	1008	+	125~74		+5.6±5.6	+0.1~0	浮腫消退期
3	深○	38	♂	—	—	1400	1015	±	120~70		+9.0±5.2	//	
4	坂○	32	♀	±	—	1800	1010	0.9	158~100	22.4	+27.2±0.6	+0.29	合併症：肺炎

は夫々+21.6%, +27.2%, 他の回復期にある2例の血漿 ADA は正常の範囲内にあつた。

b) 慢性腎炎(代償期)(表2)慢性腎炎で血中 NPN が40mg/dl以下のものを代償期とみなした。7例中浮腫、腹水および高度の蛋白尿(17.0, 13.0%)があつてネフローゼ期に相当すると考えられる第2および4例の血漿 ADA は夫々+27.7%, +12.2%, 他の5例においては第7例が+13.4%のほかは、いずれも正常の範囲内にあつた。

第2表 慢性腎炎(代償期)における血漿抗利尿活性度

例	氏名	年齢	性別	浮腫	腹水	尿(測定日)			血圧	NPN mg/dl	ADResponse (%) M±S.E.	Pitressin mu./c.c.	備考
						量 c.c.	比重	蛋白%					
1	山○	43	♀	—	—	1800	1010	3.8	180~100	40.2	+2.1±8.0	+0.1~0	ネフローゼ期
2	有○	26	♂	++	++	1000	1020	17.0	130~92		+27.7±7.8	+0.30	
3	河○	53	♀	—	—	1100	1010	1.0	228~130	36.4	-0.6±4.0	-0.1~0	
4	広○	23	♂	++	++	600	1024	13.0	134~90	45.4	+12.2±7.0	+0.1~0	ネフローゼ期
5	池○	62	♂	—	—	1800	1012	2.0	194~106	36.4	+3.5±4.0	//	
6	小○	56	♂	—	—	2000	1010	+	160~90	34.2	+4.3±4.3	//	
7	橋○	23	♂	—	—	1000	1011	3.5	140~90	16.2	+13.4±2.5	//	

c) ネフローゼ症候群(表3)腎クリアランス法および血中 NPN より腎機能障害の認められない4例より5回測定した血漿 ADA は、浮腫高度の第1例では+22.9%, 浮腫比較的軽度の第4および2例では夫々+15.6%, +13.6%, 他の浮腫消失期の第1例および3例では夫々+12.9%, +1.9%であつた。

第3表 ネフローゼ症候群(腎機能障害を伴はない)における血漿抗利尿活性度

例	氏名	年齢	性別	浮腫	腹水	(尿測定日)			血圧	NPN mg/dl	ADResponse (%) M±S.E.	Pitressin mu./c.c.	備考
						量 c.c.	比重	蛋白%					
1	原○	15	♂	++	++	400	1030	4.0	108~60	33.6	+22.9±4.6	+0.21	
						600	1022	11.0	104~60		+12.9±8.8	+0.1~0	
2	玉○	19	♀	±	—	700	1016	5.5	102~58	20.5	+13.6±3.9	//	寛解期 利尿期
3	鄭○	27	♂	—	—	600	1014	3.0	110~70		+1.9±5.3	//	
4	栗○	54	♂	+	—	2400	1012	3.0		22.4	+15.6±9.0	//	

d) 腎不全(表4)13例中浮腫および乏尿を有する第7, 9, 10, 11例の血漿 ADA は夫々+26.8%, +10.9%, +13.2%, +16.1%, 他の7例においては第6例が+12.4%のほかは、いずれも正常の範囲内にあつた。血中 NPN は浮腫を有するもの4例中3例では130mg/dl以上の高値を示したほかは、いずれも110mg/dl以下であつた。

2 肝疾患における血漿抗利尿活性度(表5)高度の肝機能障害を有する各種肝疾患7例より8回測定した血漿 ADA は第1例を除いては+28.3~+12.3%にあり、いずれも体液貯溜を認めた。

3 心疾患における血漿抗利尿活性度(表6)うつ血性心不全3例の血漿 ADA は夫々+15.9%, +20.1%, +22.6%, 浮腫消失期の第4例では+5.7%であつた。

4 糖尿病における血漿抗利尿活性度(表7)11例より19回測定し血漿 ADA は、食餌療法中尚血糖300mg/dl以上の第1, 2, 3例では夫々+23.4%, +22.3%, +18.0%, 血糖204mg/dlで浮腫を有する第11例では+16.5%, 普通食で尿糖排出1日154.4g, 血糖162mg/dlの第8例では+20.1%, 他の血糖200mg/dl以下の14例では、いずれも正常の範囲にあり、血糖値と血漿 ADA とは推計学的に有意の相関関係を認めた($r=+0.78$, $P<0.01$, $n=19$)。

第4表 腎不全における血漿抗利尿活性度

例	氏名	年令	性別	浮腫	腹水	尿(測定日)			血 圧	NPN mg/dl	ADResponse (%) M±S.E.	Pitressin mu./c.c.	備 考 (基礎疾患)
						量 c.c.	比重	蛋白%					
1	下○	39	♂	—	—	800	1006	1.5	184~115	77.8	+ 4.8±3.9	+0.1~0	慢性腎炎
2	島○	46	♂	—	—	1300	1008	1.3	154~82	60.5	+ 6.2±3.8	//	//
3	中○	62	♂	—	—	1300	1010	1.0	180~78	110.9	+ 9.7±4.5	//	//
4	小○	53	♂	—	—	1400	1012	+	140~80	66.0	— 2.6±6.4	—0.1~0	腎結核
5	川○	67	♀	—	—	1250	1006	2.0	144~92	56.0	+ 2.4±3.5	+0.1~0	慢性腎炎
6	大○	52	♂	—	—	1700	1008	3.0	148~92	43.7	+12.4±5.1	//	//
7	酒○	31	♀	+	—	400	1014	10.0	145~80	134.0	+26.8±7.7	+0.33	亜急性腎炎
8	鈴○	57	♀	—	—	1400	1009	3.0	108~80	63.5	— 4.5±7.8	—0.1~0	慢性腎炎
9	中○	33	♀	+	—	10		+	115~82	174.8	+10.9±4.2	+0.1~0	Lower Nephron Nephrosis
10	渡○	46	♀	+	—	900	1012	4.0	158~80	133.0	+13.2±10.9	//	慢性腎炎
11	野○	31	♀	+	—	600	1015	6.1	198~96	91.0	+16.1±8.3	+0.1	//
12	杉○	44	♂	—	—	1600	1010	1.5	200~120	82.3	— 0.2±5.4	—0.1~0	//
13	長○	62	♂	—	—	1200	1015	4.3	192~82	101.4	+ 8.2±8.5	+0.1~0	//

第5表 肝疾患における血漿抗利尿活性度

例	氏名	年令	性別	病名	浮腫	腹水	尿(測定日)		肝機能					ADResponse (%) M±S.E.	Pitressin mu./c.c.
							量 c.c.	比重	黄疸 指数	BSP % (45分)	C.C.F.	T.T.T.	C.R.T.		
1	浅○	57	♀	慢性肝炎	—	—	1500	1015	8		++	8.0	4	0 ± 0	0
2	藤○	17	♀	亜急性黄色 肝萎縮症	+	±	1200	1020	80		++	5.6		+12.3±2.7	+0.1~0
3	田○	63	♀	肝 癌	++	+	200	1020	60		++	7.5	4	+27.8±6.9	+0.31
4	吉○	74	♀	肝硬変症	+	+	500	1015	15	30	++	7.9	4	+15.7±5.6	+0.1~0
5	伊○	49	♂	〃	—	±	900	1018	10	30	+++	4.7	5	+13.4±6.9	〃
6	藤○	40	♂	〃	—	+	400	1030	11	20	++	8.3	4	+14.8±9.0	〃
7	大○	46	♀	〃	+	++	900	1014	8	20	++	6.3	4	+28.3±12.1	+0.32
					+	++	250+?	1028	15		++	8.5		+15.9± 7.8	+0.1~0

第6表 心疾患における血漿抗利尿活性度

例	氏 名	年令	性別	病 名	浮腫	腹水	尿(測定日)			ADResponse (%) M±S.E.	Pitressin mu./c.c.	備 考 (基礎疾患)
							量 c.c.	比重	蛋白			
1	早○	43	♂	肺性心	++	±	750	1020	+	+15.9±12.1	+0.1~0	気管支拡張症
2	山○	69	♂	心筋変性	++	++	400	1027	+	+20.1± 4.7	+0.2~	高 血 圧 症
3	中○	56	♀	心弁膜症	+	—	1000	1013	±	+22.6± 4.9	+0.21	
4	川○	69	♂	//	—	—	1500	1008	—	+ 5.7± 3.6	+0.1~0	利 尿 期

第7表 糖尿病における血漿抗利尿活性度

例	氏名	年齢	性別	浮腫	尿(測定日)			血糖 mg/dl	ADResponse (%) M±S.E.	Pitressin mu./c.c.	治療
					量 c.c.	比重	糖 g.				
1	守 ○	64	♀	—	900	1036	34.9	378	+23.4±6.1	+0.23	食餌療法 // + BZ55
					700	1022	—	106	+ 2.7±8.8	+0.1~0	
2	田 ○	55	♀	—	1100	1020	7.2	308	+22.3±7.5	+0.20	食餌療法 // + BZ55
					600	1016	—	130	+ 3.7±7.7	+0.1~0	
3	中 ○	62	♀	—	1000	1034	52.0	321	+18.0±7.6	+0.2~0.1	食餌療法 // + BZ55
					560	1024	—	128	+ 3.1±7.7	+0.1~0	
4	毛 ○	55	♂	—	1200	1031	25.6	176	+ 7.2±3.7	//	食餌療法 // + BZ55
					1000	1021	—	108	+ 1.9±1.9	//	
5	安 ○	58	♂	—	1300	1030	40.2	184	+ 5.5±5.5	//	食餌療法 // + BZ55
					900	1016	—	104	0±0	0	
6	和 ○	60	♂	—	1400	1018	9.0	138	+ 1.8±2.5	+0.1~0	食餌療法 // + D860
					1800	1012	—	110	+ 0.8±5.5	//	
7	小 ○	55	♂	—	1300	1018	9.8	157	+ 5.2±2.1	//	食餌療法 // + D860
					1300	1010	—	100	+ 2.7±2.8	//	
8	青 ○	40	♂	—	2900	1036	154.4	162	+20.1±11.5	+0.2~0.1	治療前 食餌療法 + D860
					1700	1013	—	82	+ 7.1±7.0	+0.1~0	
9	内 ○	60	♂	—	1800	1040	82.3	148	+ 8.2±6.7	//	治療前
10	上 ○	53	♂	—	700	1031	19.9	154	+ 2.2±2.1	//	食餌療法
11	水 ○	58	♂	+	1300	1018	10.9	204	+16.5±5.5	+0.1	糖液輸液 + Insulin

5 その他の疾患における血漿抗利尿活性度(表8) 腎盂腎炎, キンメルスチール-ウィルソン氏症候群, 本態的高血圧症, バセドウ氏病兼糖尿病, 甲状腺機能低下症, 多腺性機能不全症? および癌性腹膜炎各1例, 計7例の血漿 ADA は, 浮腫を有する後者の3例では夫々+15.1%, +8.2%, +15.9%, 他の4例では本

第8表 その他の疾患における血漿抗利尿活性度

例	氏名	年齢	性別	病名	浮腫	尿(測定日)			ADResponse (%) M±S.E.	Pitressin mu./c.c.	備考
						量 c.c.	比重	蛋白% (糖g.)			
1	寿○	58	♀	腎 孟 腎 炎	—	750	1008	1.6	+ 9.9±9.9	+0.1~0	血圧174~108
2	河○	73	♀	キンメルスチール ウィルソン症候群	—	1200	1008	+	+ 9.9±1.3	//	// 178~86
3	中○	55	♂	本態的高血圧症	—	1000	1010	—	+14.4±6.3	//	// 196~104
4	飛○	20	♀	バセドウ氏病+ 糖尿	—	2300	1020	—	+ 5.8±7.3	//	血糖 136mg/dl B.M.R. +53%
5	山○	34	♀	甲 状 腺 機 能 低下症	±	800	1015	—	+15.1±7.3	//	I ¹³¹ I-uptake-8% B.M.R. -8%
6	平○	24	♀	多 腺 性 機 能 不全症?	+	400	1030	—	+ 8.2±7.0	//	
7	小○	62	♂	癌 性 腹 膜 炎	++	800	1016	—	+15.9±6.3	//	

第1図 各種の内科的疾患における血漿抗利尿活性度

態的高血圧症の1例が+14.4%のほかは、いずれも正常の範囲内にあつた。

図1は以上の結果を体液貯溜の有無より示したものであつて、体液貯溜患者の血漿ADAは対照群に比して明らかに高い。

Ⅱ 尿量並びに尿比重と血漿抗利尿活性度

67例中血漿ADA測定当日の尿量が不正確な2例(腎不全の第9例および肝疾患の第7例)を除いた65例の尿量並びに尿比重と血漿ADAとの関係は夫々図2および3に示す如くであつて、推計学的に夫々有意の相関を認めた。

Ⅲ 血漿電解質濃度と血漿抗利尿活性度

血漿ADAとともに血漿電解質を測定した40例の結果は表9、10および11に示し、血漿Na, K, Caおよび(Na+K+Ca)濃度と血漿

ADAとの関係は夫々図4、5、6および7に示す如くであつて、いずれも有意の相関は認められなかつた。しかしながら、体液貯溜患者においては血漿Naおよび(Na+K+Ca)濃度は低下の傾向が認められる。

第2図 尿量と血漿抗利尿活性度

第3図 尿比重と血漿抗利尿活性度

第9表 血漿電解質濃度と血漿抗利尿活性度

例	氏 名	病 名	浮 腫	腹 水	血漿電解質 mEq/L				mean ADResp. (%)	
					Na	K	Ca	(Na + K + Ca)		
1	高	○	急性腎炎	+	—	133	5.1	5.3	143.4	+21.6
2	井	○	〃	—	—	137	4.6	5.4	147.0	+ 5.6
3	坂	○	〃 肺 炎	±	—	142	4.3	4.9	151.2	+27.2
4	山	○	慢性腎炎	—	—	142	6.1	5.6	153.7	+ 2.1
5	河	○	〃	—	—	146	4.5	5.6	156.1	— 0.6
6	小	○	〃	—	—	143	6.5	4.8	154.3	+ 4.3
7	橋	○	〃	—	—	137	3.8	4.8	145.6	+13.4
8	原	○	ネフローゼ 症 候 群	卅	++	137	4.5	4.8	146.3	+22.9
			〃	—	—	142	6.8	4.4	153.2	+12.9
9	有	○	〃	++	++	141	5.7	4.6	151.3	+27.7
10	広	○	〃	++	++	144	4.7	4.7	153.4	+12.2
11	栗	○	〃	+	—	140	4.3	4.3	148.6	+15.6
12	島	○	腎 不 全	—	—	131	5.3	4.7	141.0	+ 6.2
13	中	○	〃	—	—	131	8.1	4.7	143.8	+ 9.7
14	小	○	〃	—	—	142	7.3	5.0	154.3	— 2.6
15	川	○	〃	—	—	155	7.1	4.5	166.5	+ 2.4
16	酒	○	〃	+	—	136	6.5	4.8	147.3	+26.8

第10表 血漿電解質濃度と血漿抗利尿活性度

例	氏	名	病	名	浮 腫	腹 水	血漿電解質 mEq/L				mean ADResp. (%)
							Na	K	Ca	(Na+K+Ca)	
17	鈴	○	腎 不 全	—	—	144	4.8	4.9	153.7	— 4.5	
18	中	○	〃	+	—	111	6.5	3.7	121.2	+10.9	
19	渡	○	〃	+	—	134	4.3	3.8	142.1	+13.2	
20	野	○	〃	+	—	130	6.2	4.0	140.2	+16.1	
21	杉	○	〃	—	—	142	4.9	4.7	151.6	— 0.2	
22	長	○	〃	—	—	131	5.9	4.2	141.1	+ 8.2	
23	浅	○	慢性肝炎	—	—	134	4.7	4.8	143.5	± 0	
24	藤	○	亜急性黄色 肝萎縮症	+	+	138	3.0	4.8	145.8	+12.3	
25	田	○	肝 癌	++	+	138	3.0	4.5	145.5	+27.8	
26	吉	○	肝硬変症	+	+	141	4.3	4.6	149.9	+15.7	
27	伊	○	〃	—	±	145	4.3	4.9	154.2	+13.4	
28	藤	○	〃	—	+	131	5.3	4.7	141.0	+14.8	
29	大	○	〃	+	++	132	3.9	5.1	141.0	+28.3	
				+	卅	142	3.9	4.9	150.8	+15.9	
30	早	○	肺 性 心	++	+	139	5.3	4.6	148.9	+15.9	
31	山	○	心筋変性	卅	++	143	5.5	4.6	153.1	+20.1	
32	中	○	心弁膜症	+	—	133	4.2	5.8	143.0	+22.6	
33	川	○	〃	—	—	152	5.7	3.2	160.9	+ 5.7	

第11表 血漿電解質濃度と血漿抗利尿活性度

例	氏 名	病 名	浮 腫	腹 水	血漿電解質 mEq/L				mean ADResp. (%)
					Na	K	Ca	(Na+K+Ca)	
34	水 ○	糖 尿 病	+	—	141	4.5	4.6	150.1	+16.5
35	寿 ○	腎 孟 腎 炎	—	—	144	4.4	5.0	153.4	+9.9
36	河 ○	K—S—W 症 候 群	—	—	140	4.7	5.1	149.8	+9.9
37	山 ○	甲状腺機能 低下 症	±	—	148	4.7	5.5	158.2	+15.1
38	平 ○	多腺性機能 不全 症?	+	—	145	5.5	4.9	155.4	+8.2

IV 血清蛋白および膠滲圧 (計算値) と血漿抗利尿活性度

体液貯溜およびその傾向のある患者17例より血清蛋白量および分割を18回測定した結果は表12に示した。血清蛋白量およびその分割より計算した血清膠滲圧と血漿 ADA との関係は夫々図8および9に示す如くであつて、推計学的に夫々有意の相関を認めた。

考 察

体液貯溜患者の血中または尿中 ADS が増加していることは多数の研究者により報告されている。腎疾患では Robinson and Farr⁵⁾が急性腎炎およびネフローゼ症候群患者の尿中 ADS の増加を認め、急性腎炎恢復

第5図 血漿Kと血漿抗利尿活性度

第4図 血漿Naと血漿抗利尿活性度

第6図 血漿Caと血漿抗利尿活性度

第7図 血漿(Na+K+Ca)と血漿抗利尿活性度

第12表 血清蛋白および膠滲圧(計算値)と血漿抗利尿活性度

例	氏名	病名	浮腫	腹水	血清蛋白 g/dl			C.O.P.*	mean ADResp. (%)
					総-	Al	Gl		
1	島	○腎不全	—	—	6.40	4.05	2.34	268.0	+ 6.2
2	小	○〃	—	—	7.80	3.10	4.90	254.8	— 2.6
3	野	○〃	+	—	6.12	2.44	3.68	197.7	+16.1
4	杉	○〃	—	—	6.36	3.09	3.27	228.3	— 0.2
5	原	○ネフローゼ症候群	卅	卅	4.08	0.74	3.34	95.5	+22.9
6	玉	○〃	±	—	4.42	2.57	1.85	156.4	+13.6
7	有	○〃	卅	卅	3.53	0.94	2.59	94.8	+27.7
8	栗	○〃	+	—	4.26	1.85	2.41	143.8	+15.6
9	浅	○慢性肝炎	—	—	7.46	3.96	3.50	281.4	± 0
10	藤	○亜急性黄色肝萎縮症	+	±	7.75	2.12	5.63	210.7	+12.3
11	田	○肝癌	卅	+	5.36	2.36	3.00	182.4	+27.8
12	伊	○肝硬変症	—	±	4.52	1.36	3.16	128.0	+13.4
13	大	○〃	+	+	6.82	2.44	4.38	208.9	+28.3
			+	卅	7.35	1.80	5.55	191.2	+15.9
14	平	○多腺性機能不全症?	+	—	7.05	1.66	5.39	180.6	+ 8.2

15	山	○	甲状腺機能低下症	±	—	7.77	4.23	3.54	297.4	+15.1
16	河	○	K-S-W症候群	—	—	5.68	2.70	2.98	201.4	+9.9
17	水	○	糖尿病	+	—	6.22	3.63	2.59	232.1	+16.5

* C.O.P. = $K \times (3.56Al + Gl) \pm 33mmH_2O$ K=16 (Iversen)

第8図 血清蛋白量と血漿抗利尿活性度

第9図 血清膠滲圧(計算値)と血漿抗利尿活性度

期では尿中 ADS を認めなかつた。肝疾患では Ralli et al.⁶⁾, Hall, Frame and Drill⁶⁾, Van Dyke, Ames and Plough⁸⁾, Sims⁹⁾, Lloyd and Lobotsky¹⁰⁾, Duchios and Dreifus¹¹⁾等は肝硬変症において, Labby¹²⁾は肝炎において血中または尿中 ADS の高いことを報告し, 肝障害時の ADS の増加は肝における下垂体後葉抗利尿ホルモン (以下 ADH) の不活性化機能の低下および VDM¹⁶⁾の増加によると云われているが, White, Rubin and Leiter¹⁷⁾, Nelson and Welt¹⁸⁾および Bernstein et al.¹⁹⁾等はいかゝる事実は認めなかつた。心疾患では Bercu, Rokaw and Massie²⁰⁾および Duchios and Dreifus¹¹⁾等はうつ血性心不全患者の尿中 ADS の増加を報告した。著者もまた以上の体液貯溜患者の血漿 ADA の増加を認めた。しかしながら, Perry and Fyles²¹⁾は肝硬変症およびうつ血性心不全患者の血清 ADA の増加は認められなかつたと報告し, また Stein, Schwartz and Mirsky²²⁾は血漿 ADA の増加は腹水をともなう肝硬変症では 28%, うつ血性心不全患者では 18% にすぎなかつたと報告している。前者の成績は自由飲水の正常人 (性別の記載はない) を対照とした結果, 血清 ADA の正常範囲の広いことが原因と考えられる。著者は既に正常人血漿 ADA は日内変動を示すことを認め²⁾, また健康女子の血漿 ADA は性周期にともなつて変動することを認めた²³⁾ので本研究では早朝空腹時の主として男子の血漿 ADA を対照とした。後者は食餌および飲料を 10 時間禁止して採血し, 対照は健康男子のみとしているが, 採血時刻については述べていないので比較検討することは困難である。

以上の体液貯溜疾患のほか Cushing 氏症候群⁵⁾, 月経前期²³⁾, 月経前期浮腫⁵⁾¹⁰⁾, 妊娠²⁹⁾²⁶⁾, 子癇前症および子癇²⁴⁾等の体液貯溜のある際にも血中または尿中 ADS の増加が認められたことから, 一般に体液貯溜状態では ADS の増加があると考えられる。

他面, ADS の増加は各種の生理的状态および浮腫をともしない疾患においても認められている。すなわち, 生理的状态では脱水および侵襲に際して ADS が増加することは既に指摘した如くであり¹⁾²⁾, 疾患では Griffith et al.²⁵⁾は高血圧患者および悪性腫瘍, 十二指腸潰瘍等の患者において血清 ADS の増加するものがあることを認め, Ellis and Grollman²⁶⁾は高血圧患者および実験的高血圧動物の尿中 ADS においても同様の結果をえ, Stein, Schwartz and Mirsky²²⁾は高血圧患者および浮腫をともしない各種疾患患者の夫々 36%および43%に血漿 ADA の増加を認め, Addison 氏病においても血中または尿中 ADS が増加することが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾²⁷⁾。著者は慢性腎炎および腎不全では高血圧があつても浮腫をともしないものでは血漿 ADA の増加は認めなかつたが, 本態的高血圧症の1例, 著しい高血糖を有する糖尿病3例に血漿 ADA の増加を認めた。

以上の考察から ADS の増加自体は体液貯溜の第一次的因子となりえないことは明らかであるが, このことが生体の体液調節機転における ADS の意義を否定することとはならないことは, Na 貯溜ホルモンである Aldosterone の生理的および病的状態における尿中排泄態度を考察することによつて支持されると思う。Aldosterone の尿中排泄はネフローゼ症候群, うつ血性心不全および肝硬変症等の体液貯溜疾患において増加をみることは既に周知の事実であるが²⁸⁾⁻³²⁾, Conn の Primary Hyperaldosteronism³²⁾において浮腫なく, むしろ多尿を呈するにもかかわらず極めて多量の Aldosterone の排泄があり, また Na 喪失性腎炎³³⁾および精神神経症³⁴⁾等の浮腫をともしない疾患に際しても Aldosterone の排泄増加が認められている。生理的状态では Na 制限³⁰⁾³⁵⁾および侵襲³⁶⁾³⁷⁾によつて Aldosterone の排泄は増加する。したがつて尿中 Aldosterone の排泄増加または Aldosterone の分泌増加自体は体液貯溜の第一次的因子となりえないことは ADS の場合と同様である。

本研究により血漿 ADA と尿量並びに尿比重とは夫々有意の相関関係を認めたことから血漿 ADA が尿生成に密接な関係を有することは明らかである。ADS または ADA として生物学的に検定されたものは ADH として未だ同定されるに至らないが, 以上の成績および多数の研究者の見解にしたがつて ADA を ADH として仮定するならば, 本研究の成績にもとづいて生体の体液調節機構における ADH の役割を考察することが許されよう。

Verney³⁸⁾は犬の内頸動脈内に高張食塩水を注入して著明な利尿抑制効果を認めたことから内頸動脈流域に血液滲透圧を感受する Osmo-receptor のあることを想定し, 生体は血液滲透圧に応じて Osmo-receptor を介して下垂体後葉より ADH を分泌するとの仮説を述べた。この仮説は水利尿および脱水時の血中または尿中 ADS は夫々減少および増加することが認められ¹⁰⁾²¹⁾³⁹⁾⁻⁴³⁾, とくに Leaf and Mamby⁴²⁾および Buchborn⁴³⁾は直接血清滲透圧を測定して血清滲透圧と ADH との関係を明らかにしたことから支持されている。糖尿病患者の ADS については未だ報告をみず, わずかに Harris⁴⁴⁾は糖尿病患者の多尿は Osmo-receptor の感受性低下によるのであろうと述べ, また腎への溶質負荷によつて滲透圧利尿を生ずるためと考えられ, 実験的には滲透圧利尿では尿比重は1.010に近づくことが認められた⁴⁵⁾。しかしながら, 臨床的には高比重をみることから当然 ADH の関与を想像せしめ, 著者は糖尿病患者の血漿 ADA は血糖値と有意の相関関係を有することを認めたことは高血糖にともなう血液滲透圧の上昇が Osmo-receptor を刺激するためと考えられる。腎不全では血中 NPN の増加により血液滲透圧は上昇するにもかかわらず, NPN 110mg/dl 以下で浮腫をともしないものでは血漿 ADA の増加は認められなかつたことは NPN の主成分である尿素は滲透圧活性に乏しいことが原因として考えられる。

以上の考察は Verney の糖液および尿素を内頸動脈内に注入して前者では抗利尿, 後者ではこれを認めなかつた結果³⁸⁾からも支持される。

体液貯溜患者は一般に低 Na 血, したがつて血液滲透圧は低下の傾向を有することは周知の如くであつて,

著者の成績もこれに一致し、この際血漿 ADA の増加を認めたことから体液貯溜患者では水貯溜は Na 貯溜より優位にあることを暗示せしめる。この現象は Verney の仮説では説明しえないところであつて、この疑問に対して Leaf and Mamby²⁷⁾は低 Na 血を有する患者および動物では水負荷により血清滲透圧は低下するにもかかわらず正常の水利尿はおこらず、血清 ADA も低下しないことを認めたことから生体には細胞外液の Tonicity によらない抗利尿機構があり、細胞外液のある特定の部分、おそらく循環血液のある種の機能不全が下垂体後葉を刺激して ADH を分泌するのであらうと考察し、血管系に体液の量的変化を感受する Volume-receptor の存在を予想した。

Welt and Orloff⁴⁶⁾は健康人に低および等張アルブミン溶液を投与して循環血漿量を等張性に増大せしめ、内因性クレアチニン・クリアランスおよび塩類排泄に著著なく水排泄の著明な増加を認めたことから循環血漿量の増大は ADH 分泌を抑制すると考察した。

体位により尿排泄が変化することは既に Brun, Knudsen and Raaschou⁴⁷⁾⁴⁸⁾によつて認められていたが、Strauss et al.⁴⁹⁾は等張食塩水を投与して細胞外液量を等張性に増大せしめ、尿排泄は臥位では促進され、坐位では抑制されるのをみて細胞外液の増加の程度とともにその分布を重要視した。Harrison⁵⁰⁾⁵¹⁾等は坐位での NaCl 排泄抑制は頸部圧迫によつて阻止されるのをみて頭部～頭蓋内に Volume-centre の存在を想定し、うつ血性心不全患者ではこの現象は認められないと報告した⁵²⁾。Pearce and Newman⁵³⁾は坐位にする前に leg-wrapping を行つて頸部圧迫と同様の結果を認め、細胞間液の分布を重要視した。Henry et al.⁵⁴⁾⁵⁵⁾は陰圧および陽圧呼吸によつて肺循環血液量を夫々増減し、またその他の手段により循環血液量とその分布を変化せしめ、この際の肺血行動態とともに尿排泄を研究した結果、心房および肺静脈の弁口附近に循環血液の充盈を感受する部分の存在を認めて Stretch-receptor と名づけた⁵⁶⁾。

Wilkins et al.⁵⁷⁾⁵⁸⁾は四肢緊迫による静脈うつ血に際しては尿排泄は減少し、大量の輸血はこの現象を阻止することから有効循環血液量 (effective circulating blood volume) の減少を重要視した。

低蛋白血を有する患者の浮腫発生は Starling 氏法則にしたがへば血漿膠滲透圧の低下により有効濾過圧が増加する結果であると説明され、Epstein および Moore and Van Slyke⁵⁹⁾はネフローゼ症候群において血漿蛋白およびアルブミン分劃の減少は浮腫発生と密接な関係にあることを認めたことから支持されている。著者は低蛋白血およびその傾向のある各種疾患患者の血漿 ADA は血清蛋白量およびその分劃より算出した血清膠滲透圧値と有意の相関関係を有することを認めた。このことは、血清膠滲透圧低下による有効濾過圧の増加によつて循環血漿量は減少する傾向にあることが ADH 分泌を促進するためと考えられ、ネフローゼ症候群では血液および血漿量は減少するとの報告⁶⁰⁾によつて支持される。従来うつ血性心不全および肝硬変症患者の循環血液量は増加するとみなされていたが、測定法の進歩によつて必ずしも増加しないことがうつ血性心不全患者において認められ⁶¹⁾。また Peters⁶²⁾の指摘した如く、これらの疾患では門脈循環への血液配分は増加していると考えられるから有効循環血液量はむしろ減少の傾向にあると考察され、近年 N₂O 法により脳循環血流量の測定が可能となり、うつ血性心不全患者において脳血流量の減少が認められた⁶³⁾ことは興味ある所見と思われる。

以上の考察を要約すれば、ADH の分泌は細胞外液の滲透圧を感受する Osmo-receptor と細胞外液、とくに有効循環血液の量および分布を感受する Volume-receptor とを介して行われ、体液貯溜疾患では後者の機構が主役を演ずるものと思われる。

結 論

各種の内科的疾患患者57例より67回早朝空腹時に血漿抗利尿活性度を測定し、次の結果を得た。

- 1 体液貯溜患者の血漿抗利尿活性度は増加する。
- 2 血糖300mg/dl 以上の糖尿病患者3例に血漿抗利尿活性度の増加を認めた。
- 3 血漿抗利尿活性度測定当日の尿量および尿比重と血漿抗利尿活性度とは夫々有意の負および正の相関関係を認めた。

4 血漿抗利尿活性度と血漿 Na, K, Ca および (Na+K+Ca) 濃度とは有意の相関関係は認められなかったが、体液貯溜患者の血漿 Na および (Na+K+Ca) 濃度は低下の傾向にある。

5 体液貯溜またはその傾向のある患者の血清蛋白量およびその分割より算出した血清膠滲透圧と血漿抗利尿活性度とは夫々有意の負の相関関係を認めた。

以上の結果より抗利尿ホルモンの分泌機構について考察した。

文 献

- 1) 平田清文：日本内分泌学会雑誌，33：973，1958.
- 2) 平田清文：日本内分泌学会雑誌，印刷中，1958.
- 3) 鈴木，大八木：臨床病理，4：245，1956.
- 4) 大森憲本監修：浮腫，医学書院，1954，P186.
- 5) Robinson, F.H., and Farr, L.E. : Ann. Int. Med., 14 : 42, 1940.
- 6) Ralli, E.P., Robson, J.S., Clarke, D.H., and Hoagland, C.L. : J. Clin. Invest., 24 : 316, 1945.
- 7) Hall, C.A., Frame, B., and Drill, V.A. : Endocrinol., 44 : 76, 1949.
- 8) Van Dyke, H.B., Ames, R.G., and Plough, I.C. : Tr. A. Am. Physicians, 63 : 35, 1950.
- 9) Sims, J.L. : J. Lab. & Clin. Med., 36 : 990, 1950.
- 10) Lloyd, C.W., and Lobotsky, J. : J. Clin. Endocrinol., 10 : 318, 1950.
- 11) Duchious, M., and Drieifus, L.S. : Am. J.M.Sc. 222 : 538, 1951.
- 12) Labby, D.H. : 6th Conf. on Liver Injury, Hoffbauer, F.W. ed., New York, 1947. p23.
- 13) Eversole, W.J., Birnie, J.H., and Gaunt, R. : Endocrinol., 45 : 378, 1949.
- 14) Birnie, J.H. : Endocrinol., 52 : 33, 1953.
- 15) Imanaga, H., Kondo, T., and Mori, I. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 17 : 1081, 1957.
- 16) Baez, S., Mazur, A., and Shorr, E. : Am. J. Physiol., 162 : 198, 1950.
- 17) White, A.G., Rubin, G., and Leiter, L. : J. Clin. Invest., 30 : 1287, 1951.
- 18) Nelson, W.P., III., and Welt, L.G. : J. Clin. Invest., 31 : 392, 1952.
- 19) Bernstein, S.H., Weston, R.E., Ross, G., Grossman, J., Hanenson, I.B., and Leiter, L. : J. Clin. Invest., 32 : 422, 1953.
- 20) Bercu, B.A., Rokaw, S.N., and Massie, E. : Circulation, 2 : 409, 1950.
- 21) Perry, W.F., and Fyles, T.W. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 13 : 64, 1953.
- 22) Stein, M., Schwartz, R., and Mirsky, I.A. : J. Clin. Invest., 33 : 77, 1954.
- 23) Hawker, R.W. : Endocrinol., 52 : 117, 1953.
- 24) Teel, H.M., and Reid, D.E. : Endocrinol., 24 : 297, 1939.
- 25) Griffith, J.Q., Jr., Corbit, H.O., Rutherford, R. B., and Lindauer, M.A. : Am. Heart J. 21 : 77, 1941.
- 26) Ellis, M.E., and Grollman, A. : Endocrinol., 44 : 415, 1949.
- 27) Leaf, A., and Mamby, A.R. : J. Clin. Invest., 31 : 60, 1952.
- 28) Luetscher, J.A., Jr., and Johnson, B.B. : J. Clin. Invest., 33 : 1441, 1954.
- 29) Axelrad, B.J., Cates, J.E., Johnson, B.B., and Luetscher, J.A., Jr. : Brit. J. Med., 1 : 196, 1955.
- 30) Luetscher, J.A., Jr., and Curtis, R.H. : Ann. Int. Med., 43 : 658, 1955.
- 31) Gornall, A.G., Gwilliam, C., and Hall, A.E.D. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 13 : 950, 1956.
- 32) Conn, J.W. : J. Lab. & Clin. Med., 45 : 6, 661, 1955.
- 33) Luetscher, J.A., Jr., and Curtis, R.H. : J. Clin. Invest., 34 : 951, 1955.
- 34) Lamson, E.T., Elmadjian, F., Hope, J.M., Pincus, G., and Jorjorian, D. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 16 : 954, 1956.
- 35) Axelrad, B.J., Johnson, B.B., and Luetscher, J.A., Jr. : J. Clin. Endocrinol., 14 : 783, 1954.
- 36) Venning, E.H., and Dyrenfurth, I. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 16 : 961, 1956.
- 37) Venning, E.H., Dyrenfurth, I., and Giroud, C. J. P. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 16 : 1326, 1956.
- 38) Verney, E.B. : Proc. Roy. Soc. B., 135 : 25, 1947.
- 39) Gilman, A., and Goodman, L. : J. Physiol., 15 : 113, 1937.
- 40) Boylston, G.A., and Ivy, A.C. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 38 : 644, 1938.
- 41) Noble, R. L., and Taylor, N.B.G. : J. Physiol., 122 : 220, 1953.
- 42) Leaf, A., and Mamby, A.R. : J. Clin. Invest., 31 : 54, 1952.
- 43) Buchborn, E. : Endocrinol., 61 : 375, 1957.
- 44) Harris, G.W. : Neural Control of the pituitary gland, Edward Arnold Ltd., London, 1955. p.212.
- 45) Rapoport, S., West, C.D., and Brodsky, W-A. : Am. J. Physiol., 157 : 363, 1949.
- 46) Welt, L.G., and Orloff, J. : J. Clin. Invest., 30 : 751, 1951.
- 47) Brun, C., Knudsen, E.O.E., and Raaschou, F. : Acta. med. Scandinav.,

- 122 : 315, 1945. 48) Brun, C., Knudsen, E.O.E., and Raaschou, F. : Acta med. Scandinav., 122 : 332, 1945.
- 49) Strauss, M.B., Davis, R.K., Rosenbaum, J.D., and Rossmeisl, E.C. : J. Clin. Invest., 30 : 862, 1951.
- 50) Lewis, J.M., Jr., Buie, R.M., Sevier, S.M., and Harrison, T.R. : Circulation, 2 : 822, 1950.
- 51) Viar, W.N., Oliver, B.B., Eisenberg, S., Lombardo, T.A., Willis, K., and Harrison, T.R. : Circulation, 3 : 105, 1951.
- 52) Lombardo, T.A., and Harrison, T.R. : Circulation, 7 : 88, 1953.
- 53) Pearce, M.L., and Newman, E.V. : J. Clin. Invest. 33 : 1089, 1954.
- 54) Gauer, O.H., Henry, J.P., Sieker, H.O., and Wendt, W.E. : J. Clin. Invest., 33 : 287, 1954.
- 55) Sieker, H.O., Gauer, O.H., and Henry, J.P. : J. Clin. Invest., 33 : 572, 1954.
- 59) Henry, J.P., and Pearce, J.W. : J. Physiol., 131 : 572, 1956.
- 57) Wilkins, R.W., Tinsley, C.M., Culbertson, J.W., Burrows, B.A., Judson, W.E., and Burnett, C.H. : J. Clin. Invest., 32 : 1101, 1953.
- 58) Judson, W.E., Hatcher, J.D., Hollander, W., Halperin, M.H. and Wilkins, R.W. : J. Clin. Invest., 34 : 1591, 1955.
- 59) Moore, N.S., and Van Slyke, D.D. : J. Clin. Invest., 8 : 337, 1930.
- 60) Fishberg, A.M. : Hypertension and nephritis, Lea & Febiger, Philadelphia, 1954, p.475.
- 61) Prentice, T.C., Berlin, N.I., Hyde, G.H., Parsons, R.J., Lawrence, J.H., and Port, S. : J. Clin. Invest., 30 : 1471, 1951.
- 62) Peters, J.P. New England J. Med., 239 : 353, 1948.
- 63) 浅野誠一 : 最新医学, 8 : 488, 1953.