Water Intake and Urinary Output in Rhesus (*Macaca mulatta*) and Cynomolgus Monkeys (*Macaca fascicularis*)

Hiroshi OIKAWA, Takeo YAMASHITA, Michihiko MUTO
and Moriharu SAWAI

Aburahi Laboratories, Shionogi Research Laboratories,
Shionogi Co., Ltd., Shiga Pref. 520-34, Japan

(Received for publication : April 9, 1982)

Water intake (drinking water and water from food) and urinary output in rhesus (*Macaca mulatta*) and cynomolgus monkey (*M. fascicularis*) watered *ad libitum* in individual cage were examined with 52 animals. The animal room was maintained at $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ and $55\pm 10\%$ with relative humidity, being lit at 12 hours interval. Water intake was found in wide variation between individuals, and about 20% of the monkeys were recognized as polydipsia without another abnormal behavior. No significant variation was found between daily water intake, but periodical (or seasonal) variation was observed in polydipsic monkey. Urinary output changed accordingly with water intake. Rate of the urinary output to the water intake was 76% in male rhesus, 59% in male cynomolgus and 49% in female cynomolgus. The rate was higher in the polydipsia than in the normal monkey. Diurnal patterns of water drinking and urinary output indicated that the monkeys were mostly active during the hours of lighting. Some effects of experimental procedure were observed on drinking and voiding in cynomolgus monkeys while no effect on rhesus monkeys. Prandial drinking was observed in monkeys as was reported on other laboratory animals such as rats.

アカゲザルおよびカニクイザルの自由摂水時における 摂取水分量と尿量の関係

及川 弘・山下 武夫・武藤 通彦・沢井 守治

塩野義製薬油日ラボラトリーズ

序 文

サル類は薬物の吸収排泄実験に有用な動物である。サル類の尿を経時的に採取するにあたって、一般に実験操作の仕方によっては尿排泄量に著しい変動がみられる。またこの種の実験では飲水量との関係が考慮されなければならない。飲水行動のメカニズムに関しては多くの報告や総説[6, 7, 11]がみられるが、飲水量と尿量あるい

は両者の関係を報告したもの[5, 12, 13]は少い。

そこで著者らはアカゲザルとカニクイザルを通常のケージ飼育のもとで自由に飲水させた場合における摂取水分量と尿量を測定して個体間、日間および日内変動を検討したので報告する。

材料および方法

動物：アカゲザル (*Macaca mulatta*) はインド産の

雄で、入手後4～8年を経て、推定年齢7～8歳のもの10頭を用いた。平均体重は $8.0 \pm 1.2 \text{ kg}$ であった。カニクイザル (*Macaca fascicularis*) はインドネシア産で入手後6ヶ月～2年を経て、推定年齢3～8歳のもの、雄22頭、雌20頭を用いた。平均体重はそれぞれ 4.4 ± 1.7 および $2.8 \pm 1.4 \text{ kg}$ であった。

いずれも入手後9週間の検疫により、臨床所見に異常を認めず、ツベルクリン反応陰性、*Shigella* spp. および *Salmonella* spp. 陰性、外部および内部寄生虫卵陰性を確認し、さらに3ヶ月間以上一時的な拘束または保定・採血等の訓練を施し、日常の摂食性、体重、血液成分の安定したものであった。

飼育環境：飼育室の温度は $25 \pm 2^\circ \text{C}$ 、湿度は $55 \pm 10\%$ であった。照明は自動タイマーにより8～20時の12時間点灯し、他は全くの暗黒とした。飼育ケージは体形により2種用い、間口×奥行×高さは $60 \times 60 \times 65$ および $65 \times 65 \times 80 \text{ (cm)}$ であった。ケージ毎に給水器・採尿用ローと容器を備えた。

給餌・給水：飼料はオリエンタル酵母KK製サル用固形飼料ABを1日70～150gとキャベツ1日70gを与え自由に摂取させた。日内変動をしらべる際には給餌時間

を11～13時の2時間に制限した。残した分と落下した分は回収して測定し、摂取量を計算した。水はポリエチレン製の給水ビン(500～600ml 容)に入れ、自由に摂取させ、減少した分は補充した。給水ノズルからの漏れた分は漏水受け容器に回収し、採尿容器への混入を防いだ。

測定：飲水量と尿量については日単位で算出する場合には1日量をまとめて測定した。日内変動をしらべる場合には照明中は1～2時間間隔で測り、暗黒中のものは翌朝点灯直後に一括して採取し測定した。

摂取水分量は摂取された固形飼料とキャベツ中の水分量と代謝水分量を計算により求め飲水量と合計した値で示した。その際、食品成分表により固形飼料100g中の水分および代謝水の計算値は55g、キャベツ100g中のそれは95gとして計算した。

尿pHは東洋沔紙のpH試験紙を、尿比重はアタゴ屈折尿比重計をそれぞれ用いて測定した。

1回の検査で連続4日間行ない、第1日目の分は捨てあとの3日間の値をとった。飲水量と尿量測定操作中に蒸発する水分は測定せず、したがって補正は行わなかった。

Fig. 1. Individual figure of total water intake and urinary output in rhesus and cynomolgus monkeys. Values are averages for 3 consecutive days with standard deviations.

成 績

1) 摂取水分量と尿量の個体間・日間変動

アカゲザルの雄, カニクイザルの雄および雌各10頭を用いて, 摂取水分量と尿量を測定し3日間の値を体重kgあたりの日量で表わした結果を Fig. 1 に示す。分散分析の結果は各群とも摂取水分量と尿量ともに個体差は有意であったが, 日間差は認められなかった (P < 0.01)。

アカゲザル雄で3頭, カニクイザル雄で3頭, 同雌で2頭が他の個体に比し異常に多い値を示したものがあ

たので, 以後これらの個体に注目して観察を行った。

2) 摂取水分量に対する尿量の比率

カニクイザルについてはさらに個体数を増して測定を行ない, 摂取水分量に対する尿量の比率を求めた結果を Table 1 に示す。どの群でも摂取水分量の極端に多い個体 (多量飲水個体) が20~30%認められた (表中Bで示す)。これは飲水量が多いためであり, 飼料や野菜から得た水分量に関しては大差は認められなかった。したがって尿量は飲水量にほぼ並行して変動した。

摂取水分の尿中排泄率 (U/W) はアカゲザル雄 > カニクイザル雄 > カニクイザル雌の順で低下したが, 各群とともに多量飲水個体が通常量飲水個体より大きい値を示

Table 1. Total water intake, urinary output and urinary water excretion rate in rhesus and cynomolgus monkeys.

Monkeys	Sex	Group	No. of animals	Body weight	Total water* intake (W)	Drinking volume	Urinary output (U)	U/W rate
				kg	ml/kg/day	ml/kg/day	ml/kg/day	%
Rhesus	M	A	7	8.2±1.2**	88±24	74±23	67±21	76.1
		B	3	7.3±0.9	199±76	183±76	178±74	88.4
Cynomolgus	M	A	16	4.2±1.6	81±20	55±19	48±19	59.3
		B	6	4.2±1.2	164±25	141±29	122±19	74.4
Cynomolgus	F	A	17	2.7±0.3	67±19	37±18	33±14	49.3
		B	3	3.1±0.6	156±17	123±18	102±19	65.4

A : Group of normal quantity of drinking B : Group of a large quantity of drinking

* : Including drinking water, and free and metabolic water contained in food and vegetable ingested. ** : Mean ± standard deviation

Fig. 2. Daily and periodical (seasonal) changes in total water intake and urinary output in individual rhesus monkey

Fig. 3. Diurnal patterns of drinking, urinary output, urinary pH and urinary specific gravity in male rhesus monkeys reared on lighting for 12 hours a day

Fig. 4. Diurnal patterns of drinking, urinary output, urinary pH and urinary specific gravity in male cynomolgus monkey reared on lighting for 12 hours a day

Fig. 5. Diurnal patterns of drinking, urinary output, urinary pH and urinary specific gravity in female cynomolgus monkeys reared on lighting for 12 hours a day

した。

3) 摂取水分量・尿量の時期間変動

アカゲザル雄10頭を用いて、前記7月測定(時期Ⅰ)(Fig. 1)のほかに、同年9月(Ⅱ)翌年2月(Ⅲ)および6月(Ⅳ)に測定して時期(季節)間差をしらべた。結果を個体別の変動として Fig. 2 に示す。分散分析の結果では時期間差は有意ではなく、個体差および個体と時期の交互作用が有意であった。これは多量に飲水する個体が時期間で有意な変動を示したためであった。他方、通常量飲水個体では時期間差は認められなかった。

4) 飲水量および尿量の日内変動

アカゲザル雄、ガニクイザル雄、同雌の各群について、通常量飲水個体7頭、多量飲水個体3頭を用いて飲水量と尿量を照明時間中(8~20時)は1~2時間の間隔で測定した、この実験では給餌時間を11~13時の2時間に制限した。各群の飲水量と尿量、尿pHおよび尿比重をそれぞれ Fig. 3, 4 および5に示す。通常量飲水する個体でも多量に飲水する個体でも量的な差を除けば日内変動のパターンは近似して、飲水量、尿量ともに照明時間帯に80%以上を占め、とくに摂餌時に最大の飲水量を示した(Table 2)。

5) 実験中のサルの行動の二三の所見

給水や採尿の作業を1~2時間間隔で行なったり、制限給餌を行ったときに、サルの飲水量と尿量に及ぼす影響についてしらべた結果を Table 3 に示す。アカゲザルの雄では影響は全く認められなかったが、カニクイザルでは認められ、とくに雌で著しい影響の認められる個体があった。

アカゲザル雄、カニクイザル雄と雌いづれの群でも通常量より多量に飲水する個体(Polydipsia)が20~30%認められた(Table 1 参照)が、これらの個体の日常生活で特に異常と思われる行動は認められなかった。また試みにこれらの個体に日量 600ml の制限給水を行ってもとくに渴をうったえる様子はみられなかった。

本実験では排尿頻度は特にしらべなかったが、1~2時間間隔の採尿時間で多くの個体は1回以上、4時間では全例で1回以上の排尿が認められ、1日の排尿回数は6回以上であった。また、飼料摂取量の多少と飲水量の多少とは関連性は認められなかった。

考 察

ヒト、実験動物および家畜の水分代謝および飲水行動については多くの報告がある[3, 6, 7, 11]が、*Macaca* 属のサルについては少く、とくに飲水と排尿の関係を報

Table 2. Changes of drinking and urinary output in the alternation of lighting and darkness, and of urinary pH after feeding in rhesus and cynomolgus monkeys

Monkeys	sex	Group	No. of animals	Drinking			Urinary output			Urinary pH
				(L)	(D)	(L/L+D)	(L)	(D)	(L/L+D)	
				ml/kg	ml/kg	%	ml/kg	ml/kg	%	
Rhesus	M	A	7	84.6	3.6	95.4	73.7	4.7	93.6	7.8±0.3
		B	3	199.0	6.0	97.0	162.5	39.9	80.2	6.8±0.8
Cynomolgus	M	A	7	28.6	5.0	85.3	33.7	0.0	100.0	8.3±0.5
		B	3	128.0	2.2	98.4	115.7	8.3	93.5	7.9±0.8
Cynomolgus	F	A	7	24.9	3.3	85.7	22.5	1.7	91.7	7.2±1.1
		B	3	117.5	3.3	96.7	103.0	2.8	97.0	7.5±0.9

L : Lighting (8-20 o'clock) D : Darkness (20-8 o'clock)
Before feeding : 9-11 o'clock After feeding : 13-15 o'clock
"A" and "B" see Table 1

Table 3. Effect of restricted feeding* on food intake, drinking and urinary output during experimental procedure** in rhesus and cynomolgus monkeys

Monkeys	Sex	No. of animals	Dry food intake				Drinking			Urinary output		
			(I) No work Fed <i>ad lib.</i>	(II) Work Fed <i>ad lib.</i>	(III) Work Fed 2 hrs.	(III/I, II/II)	(II) Work Fed <i>ad lib.</i>	(III) Work Fed 2 hrs.	(II) Work Fed <i>ad lib.</i>	(II) Work Fed <i>ad lib.</i>	(III) Work Fed 2 hrs.	(III) Work Fed 2 hrs.
			g/day	g/day	g/2hrs. (III/I, II/II)	g/2hrs. (III/I, II/II)	ml/day	ml/day	ml/day	ml/day	ml/day	ml/day
Rhesus	M	10	100	100 (100%)	98 (98, 98%)	98 (98, 98%)	128	123 (96%)	118	115 (97%)		
Cynomolgus	M	10	68	63 (92%)	50 (73, 79%)	50 (73, 79%)	91	70 (76%)	70	58 (82%)		
Cynomolgus	F	10	64	53 (82%)	30 (46, 57%)	30 (46, 57%)	79	56 (70%)	68	48 (70%)		

*Feed 2 hours instead of 24 hrs' *ad libitum*
**Measurement procedure of diurnal drinking and urinary output (indicated as "Work")

告したものは **Feldmahn** [5]があるのみである。近年サル類が薬剤開発の動物実験とくに吸収排泄試験に重要性を増してきたが、実験操作に対するサルの馴致がむづかしく、実験の成否は調教の成否に支配されるほどである。サルを **Monkey chair** に拘束すると飲水および排尿パターンが乱れることはよく経験されることであるが拘束時の状態が未拘束のそれとどう変っているかを知ることが必要である。そのためにはケージ内において未拘束の状態での飲水および排尿のパターンをしらべておくといよい。

Feldmahn [5]は実験飼育室の個別ケージに飼育されたアカゲザルについて、自然光のもとにおける飲水と排尿の量と回数を自動記録装置を用いて測定した。これは飼育者や実験者による影響を除くことを考慮した点で特筆される。しかし、我々は通常の実験操作に馴らしたサルを用いて得られるデータの方が利用価値があることから全操作を手動で行った。

本実験ではアカゲザルおよびカニクイザルともに多量に飲水する個体 (**Polydipsia**) が全体の 20~30% 認められたが、これは **Erwin** ら [4] が室内で飼育したアカゲザルで観察した所見と同じで興味ある現象なので、通常量飲水個体と区別してとくに注目して両者を比較しながら実験を行った。

摂取水分量 (**W**)、飲水量、尿量 (**U**) および摂取水分の尿中排泄率 (**U/W**) は本実験のアカゲザル雄の通常量飲水個体 (平均体重 8.2kg) ではそれぞれ 88 ± 24 , 74 ± 23 , 67 ± 21 (ml/kgbw/日) および 76% であったが、文献値では体重 4.9kg のアカゲザルでそれぞれ 82, 70, 53 (ml/kgbw/日) および 65% [12] であり、また雌雄混合平均体重 5.2kg のアカゲザルではそれぞれ 94 ± 34 , 81 ± 30 , 50 ± 18 (ml/kgbw/日) および 53% [5] であって報告者により差がみられる。

近年アカゲザルの飲水行動のメカニズムをしらべた報告 [1, 4, 9, 10, 15] がいくつかあるが、排尿との関係について不明の点が多い。カニクイザルでの報告は少く、飲水行動のメカニズムに関する少数の報告 [2] があるが飲水と排尿の関係については本実験成績と比較できるものはみあたらない。

イヌ (体重 18.6kg) では摂取水分量 60, 尿量 19 (ml/kgbw/日) で後者の前者に対する比は 32% であり [13], ヒトでは平均体重 65kg として、それぞれ 35, 19 (g/kgbw/日) および 54% であり、標準体重 70kg でそれぞれ 35.7, 20 (g/kgbw/日) および 56% の値が得られている [13]。このほかにも各種の動物種によって差がみ

られる [13] ののであるが、水分の代謝平衡は熱量代謝と同様に単位体重 (kg) で表わすよりは単位体表面積 (m^2) で表わすのがよいとするものもあり [5], 種間の比較には合理的であろう。しかし、体表面積の測定は容易ではなく、体重から換算するため誤差の入る余地もあり今後の検討課題であろう。

Erwin [4] らは室内飼育のアカゲザルの多量飲水個体については量的な記載はしていないが、行動に特に異常を認めることもなく、飲水パターンも量を除けば通常量飲水個体と大差が無いとしている。本実験でも多量に飲水する個体はアカゲザルでもカニクイザルでも認められたが、多量に飲水し、多量に排尿する以外には行動の異常は認められず、試みに飲水量を通常量飲水個体と同量まで制限してもとくに渴をうったえる様子はみられなかった。**Feldmahn** [5] のデータをみると個体別の飲水量の最低と最高はそれぞれ 39.8 と 165.1 (ml/kgbw/日) で 4 倍の差があり、バラツキの大きいことを示している。

本実験の結果から飲水量と尿量はアカゲザル雄、カニクイザル雄と雌いづれも個体による変動は大きいとしても、通常量飲水個体では日間差も時期 (季節) 差も有意ではなく、したがって本飼育環境ではこれらの変動因は無視できるものと考えられる。日内変動のパターンの大筋は飲水量の多少を除けば、種別雌雄別にかかわらずほぼ同様の傾向を示している。認められた所見を要約すると①照明時間内に飲水量の 85% 以上、排尿量の 80% 以上が得られる。②通常量飲水個体の飲水量は摂食時に最も多く、ラットにおける所見 [8, 14] と同様の傾向を示す。③多量飲水個体の飲水傾向が二峰性を示し、**Erwin** [4] の **Polydipsia** に近似する。④摂餌後の尿 pH がイヌなどにみられる傾向とは逆に低下する傾向にあること。⑤多量飲水個体の尿量は通常量飲水個体のそれに比し多く、したがって尿比重も低かったことは他の動物で認められる結果と同じである。⑥排尿回数は **Feldmahn** [5] は 1 日 1~16 回平均 4.5 回としているが、本実験ではどの個体でも少くとも 6 回以上の排尿が認められる。

排尿パターンに関する報告は少ないが、リスザルでは排尿リズムは飲水や摂食と関係なく独自のパターンを描く [12] とされ、アカゲザルでも排尿リズムに関連性は認められていない [5]。

各種実験操作がサルの摂食・飲水・排尿行動に影響を与えることがあるのは日常経験されることであるから、本実験でもよく馴致させたのちに使用した。しかし、アカゲザルの雄では実験操作の影響は殆ど認められなかつ

たが、カニクイザルの雄と雌ともに影響が認められ、とくに雌では著しい個体があり、これらの個体は本実験のデータから除外した。アカゲザルとカニクイザルに差があったのは飼育室への導入後本実験に至るまでの期間が前者で長く、後者で短かったことも一因と考えられるが、カニクイザルは馴致されたようにみうけられても本実験のような操作に対してデリケートな反応を示すことが示唆される。本実験の結果から、野生ザルを実験室に導入し調教を行ったのちの実験適性を判断するのに飲水と尿量のパターンをしらべることが役立つのではないかと考えられる。

要 約

アカゲザル雄およびカニクイザル雄と雌に自由に飲水させた場合の摂取水分量（飲水および飼料より得た水分）と尿量との関係をしらべた。

飲水量は個体間の変動がはげしく、20～30%の個体で多量に飲水するもの（Polydipsia）が認められた。通常量飲水する個体では日間差および時期（季節）間差は認められなかった。多量飲水個体では日間差は認められなかったが、時期間差が認められた。

尿量は飲水量に並行して変動する傾向が認められたが、摂取水分量の尿中排泄率はアカゲザル雄、カニクイザル雄、同雌の順で低下し、各群とも多量飲水個体で通常量飲水個体より大きい値を示した。

飲水・排尿ともに殆どが照明時間帯で行われ、日内変動のパターンは種別、雌雄別で著しい差は認められなかった。飲水量は摂食時に最大であった。多量飲水個体の日内変動は量を除けば通常量飲水個体のパターンに近似した。

文 献

[1] Allen, J. D., and Kenshalo, Jr., D. R. (1976). Schedule-induced drinking as a function of interre-

- inforcement interval in the rhesus monkey. *J. Exp. Anal. Behav.*, **26**, 257-267.
- [2] Allen, J. D., and Kenshalo, Jr., D. R. (1978). Schedule-induced drinking as functions of interpellet interval and draught size in the Java macaque. *J. Exp. Anal. Behav.*, **30**, 139-151.
- [3] Dukes, H. H. (ed.) (1966). *Physiology of Domestic Animals*. 7th ed. Comstock, Ithaca, N. Y.
- [4] Erwin, J., Maple, T. L., and Mitchell, H. (1979). *Captivity and Behavior. Primates in Breeding Colonies, Laboratories and Zoos*. pp. 3-26, Van Nostrand Reinhold Co., New York.
- [5] Feldmahn, A. L., Smith, W. K., and Leventhal, C. M. (1960). Diurnal patterns of micturition and drinking in rhesus monkeys. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **85**, 828-841.
- [6] Fitzsimons, J. T. (1972). Thirst, *Physiol. Rev.*, **52**, 468-561.
- [7] Keith, N. M. (1953). Water metabolism. *Ann. Rev. Physiol.*, **15**, 63-84.
- [8] Kissileff, H. R. (1969). Food-associated drinking in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **67**, 284-300.
- [9] Maddison, S., Rools, B. J., Rolls, E. T., and Wood, R. J. (1980). The role of gastric factors in drinking termination in the monkey. *J. Physiol.*, **305**, 55-56.
- [10] Maddison, S., Wood, R. J., Rolls E. T., Rools, J. B., and Gibbs, J. (1980). Drinking in the rhesus monkey, Peripheral factors. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **94**, 365-374.
- [11] Mogenson, G. J. (1977) *The Neurobiology of Behavior*. Lawrence Erlbaum Assoc. Inc. 渡辺 格・勝木元也・猪子英俊（訳）. 神経生物学からみた動機づけ行動. pp. 130-163. 培風館, 東京.
- [12] Moore-Ede, M. C., Brennan, M. F., and Ball, M. R. (1977). Renal electrolyte circadian rhythms: independence from feeding and activity patterns. *Am. J. Physiol.*, **232** (2), 128-135.
- [13] 松岡 理 (1980). 比較実験動物学概論, 実験動物からヒトへの外挿. pp. 243-246, 284, 350, ソフトサイエンス社, 東京.
- [14] Rowland, N., and Nicholaidis, S. (1976). Metering of fluid intake and determinants of *ad libitum* and drinking in the rats. *Am. J. Physiol.*, **231**, 1-8.
- [15] Wood, R. J., Maddison, S., Rolls, J. B., and Gibbs, J. (1980). Drinking in the rhesus monkey: Roles of presystemic and systemic factors in control of drinking. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **94**, 1135-1148.