日本産蝦蟇 (*Bufo vulgaris*)を用いた血漿 抗利尿物質測定法

附 測定結果からの検討

新潟大学医学部泌尿器科教室 大学院学生 石 田 晃 二
(主任: 高安久雄教授)

DETERMINATION OF HUMAN PLASMA ANTIDIURETIC SUBSTANCE : BIOASSAY WITH BUFO VULGARIS JAPONICUS SCHLEGEL, WITH PRESENTATION OF SOME CLINICAL DATA IN PATIENTS WITH UROLOGICAL DISEASES

Koji Ishida

From the Department of Urology, Niigata University School of Medicine, Niigata
(Director: Prof. Dr. H. Takayasu)

A method for determining human plasma antidiuretic substance (ADS) with *Bufo vulgaris japonicus* is described. Bioassay of human plasma ADS with the toad was established as a method of clinical investigations by Buchborm in 1955 and Lauber et al. in 1959. The principle of the method is a utilization of a characteristic water balance of the toad to mammalian neurohypophyseal extracts. The level of human plasma ADS is represented by a percent weight gain of the toad resulted from increased percutaneous water uptake and decreased diuresis following injection of human plasma. Because of natural water loading to the toad suppression of the neurohypophyseal function in the method is well enough with resultant minimal technical errors. Responses of the toad to pitressin plotted against logarithm doses of it presented a linear course within the range of 5 to 1000 μ u per ml plasma. Simplicity and exactitude of the procedure warrant a clinical application of the method.

The results in patients with various urological conditions are as follows:

1) ADS levels in normal subjects with unrestrained fluid intake ranged from 0 to 33 μ u per 0.1 ml plasma with an average of 10 μ u per 0.1 ml. In the same cases ADS levels ranged from 0 to 46 μ u per 0.1 ml after fluid intake restraint for 10 hours and no antidiuretic activities were verified following intake of 1,500 ml water.

2) In cases with lesions of neurohypophyseal functions plasma ADS levels were low, while the levels were slightly high following operative invasions.

3) In normal subjects ADS levels showed a tendency of increase in course of concentration test while a remarkable decrease in course of dilution test. Following hypothalamopituitary x-ray irradiation which was done in patients with prostatic carcinoma plasma antidiuretic activities increased relatively in course of dilution test. In cases with disturbances of renal functions they kept a slightly high levels both in courses of concentration and dilution. Plasma ADS levels were well correlated with values of urine volume, urine concentration, osmolar clearance and free water clearance in course of dilution, but not in course of concentration.

4) In patients with edema the high levels of ADS were well correlated with increases of total body extracellular and intracellular fluids and decrease of plasma volume. Exceptionally the edematous patients without decrease of plasma volume showed normal ADS levels. When the patient restored from edema, plasma ADS levels also decreased to the normal.

緒 言

抗利尿ホルモン (ADH) はその化学的性状が明らかであるにも拘らず、もっぱら生物学的分析法によつて抗利尿物質 (ADS) 或は抗利尿活性度 (ADA) として測定されており、利尿の状態にある動物に検体を投与して起る種々の変化、例えば尿量、尿比重、尿滲透圧、尿中クロール排泄量などの変化を測定の基準としている。

現在までに報告された測定法は Gibbs (1930)³⁷⁾ 以来30に近く、試験動物も犬、兎、白鼠、マウス等の数種に及んでいるが、生物学的測定法である以上、より優れた特異性と感受性を有する生物を探し、より正確な測定技術を求めて発展してゆくのは当然の推移である。

1921年に Brunn¹⁴⁾ が哺乳類神経下垂体抽出物に対する両棲類の感受性を示唆して以来、両棲類、特に蝦蟇の water balance に対する ADH の効果が多くの学者によつて研究され、ADH は蝦蟇の経皮の水負荷や膀胱からの水再吸収を増加し、利尿を抑制する作用を有していることが認められた。

Buchborn (1955)¹⁵⁾ は上述したような蝦蟇の特異な ADH 感受性を利用して、従来のものとは趣を異にした蝦蟇を試験動物とする ADS 測定を報告した。此の測定法は1959年に Lauber-Eversole-Childs⁶⁹⁾ によつて修正を加えられ、かなり簡便なものとなっている。

著者は日本産の蝦蟇を用いて Buchborn 及び Lauber 等の方法を追試し、若干の検討を加えた後血漿 ADS 測定を試みた。

本論文では日本産蝦蟇を試験動物とする血漿 ADS 測定法と、正常者並びに臨床例に於ける測定を通して本法を吟味した結果について述べる。

第1章 蝦蟇を用いた ADS 測定法

I 蝦蟇の water balance について

両棲類が皮膚からの水負荷を増加せしめることに依つて哺乳類神経下垂体抽出物に感応することを最初に指摘したのは Brunn (1921)¹⁴⁾ であるが、その後 Biasotti (1923)¹⁰⁾、Steggerda (1931)¹⁰⁵⁾ 及び Rey (1935)⁸⁸⁾ も同様な水負荷の増加を認めている。

Ewer (1950, 1951, 1952)^{28) 29) 30) 31)} は cloaca にカニューレを固定した *Bufo regularis* Reuss を水槽に入れ、時間毎に経皮の水負荷量、排尿量及び体重を測定すると云う方法で一連の実験を行い、次の如き所見を得た。

(1) 5乃至8時間試験動物を水槽に入れておくと、時間毎の水負荷量と排尿量が等しくなり、体重は一定となる。

(2) 水槽中で脱皮 (moulting) が起ると、水負荷量が増加するが、排尿量も増加してくる。

これに関しては、Jørgensen (1947, 1949)^{59) 60)} が *Bufo bufo* 及び *Rana temporaria* で同様な所見を認めており、adrenalin の増加によるものであらうと述べている。又 Adams, Richards 及び Kuder (1930)¹¹⁾ は thyroid によつて脱皮が規制されるとしている。しかしながら Ewer は彼の実験の結果から、脱皮は thyroid activity によるものでもなく、Pituitary activity とも関係しないと云っている。

(3) Pituitrin (全後葉抽出物, Parke Davis & Co.) を crural lymph sac に注入すると、経皮の水負荷が増加し、排尿量が減少する結果、体重が増加してくる。Pitressin (血圧上昇、血管収縮、抗利尿分割, Parke Davis & Co.) 或は Pitocin (子宮収縮分割, Parke Davis & Co.) の何れを注入しても経皮の水負荷の増加と排尿量の減少が起るが、Pitocin より Pitressin の効果が大きい、又 Pitressin と Pitocin を混合したものの注入による効果は、Pituitrin の相当量による効果に等しい。

(4) 哺乳類神経下垂体抽出物の中、経皮の水負荷及び腎性水分規制の両方に作用する主な因子は pressor fraction である。

これについては Heller (1950)⁴⁸⁾ も、両棲類に於ける抗利尿性は尿細管からの水分再吸収の増加によるよりも、むしろ糸球体細動脈の収縮によるものであり、それに代つて皮膚からの水負荷が増加するのであると云っている。

(5) 経皮の水負荷の増加及び排尿量の減少によつて過剰となつた水分は殆んど lymph space にあり、組織の水分容量の増加は非常に軽度である。又下垂体後葉抽出物を注入した後水槽から出しておいても、lymph space の水分は増加し、膀胱からの水分再吸収が起る。この場合にも組織の水分容量には如何なる減少も起らない。

Novelli (1936)⁷⁹⁾ も蝦蟇に於ける観察で過剰な水が skin pouch に貯えられることを認めているし、下垂体後葉抽出物の影響下で膀胱からの水再吸収が起るのは Sawyer 及び Schisgall (1956)⁹⁷⁾ も観察している。

更に Ewer (1952)³²⁾ は蛙類の中で陸棲のものと水棲のものを比較しているが、陸棲の *Bufo careus* は Pitressin に最も敏感で、経皮の水負荷の増加と著しい抗利尿性反応を示すのに対し、水棲の *Xenopus laevis* は Pitocin 及び Pitressin の両方に等しく経皮の水負荷の増加は示すが、抗利尿性反応はみせないと述べている。又

正常な状態での経皮的水負荷の割合は陸棲の *Bufo regularis*, *Bufo careus* では速やかであるが、水棲の *Xenopus laevis* ではおそく、desiccation 後の水負荷の増加も陸棲のものでは非常に大きい。水棲のものでは起らないと述べている。又陸棲のものに於いても季節的な変動を認めている。

Fuhrman 及び Ussing (1951)³⁴⁾ は両棲類の皮膚を通しての水移動に関する下垂体後葉抽出物の効果は intact animal に限らず in vitro でも起り、in vitro では皮膚を通しての Na の移動をも増加すると云っている。

以上を要約すると、蝦蟇自身の hormonal な規制によって多少の変動はあるが、陸棲の蝦蟇を長時間低張液の中に入れておくと一定な水平衡の状態に達し、時間毎の経皮的水負荷量と排尿量が等しくなり、体重は時間と無関係に一定となる。しかも ADH 投与後の経皮的水負荷量の増加、排尿量の減少及びそれ等の結果としての体重の増加が ADH 投与量と密接に相関する。

蝦蟇による ADS 測定法は上述したような特異な water balance に基礎をおくものであり、ADS の測定基準には経皮的水負荷量、排尿量及び体重の 3 つを挙げることが出来る。

II Buchborn の方法¹⁵⁾¹⁶⁾

体重 25—45g の雄性の *Bufo bufo* を用いている。24 時間絶食させてから、6—8 時間水槽に入れて水平衡の状態にした後、1 時間毎の排尿前体重、排尿量（排尿前後の体重差）及び水負荷量（一つの排尿から次の排尿までの体重増加）を数回測定して平均を出し、夫々の平均に対する変動の巾の % が排尿前体重 $\pm 0.19\%$ 、排尿量 $\pm 11.5\%$ 、水負荷量 $\pm 10.7\%$ を越える蝦蟇は水平衡の状態にないものとして捨てる。ついて検体を投与してから 2 時間の間、毎時排尿量を測定し、その減少度を検体投与前排尿量平均の % として表わし、これを作用指数としている。

任意の量の ADH を溶かし込んだ蒸留水を蝦蟇の体重 10g 当り 0.5cc の割に dorsal lymph sac 或は femoral muscle に注入して得た ADH log 量-作用曲線は 10—1500 $\mu\text{u}/\text{ml}$ の間で S 字状の曲線となり、これを Hazen の方法で直線化している。

血漿 ADS の測定では各 5 匹、3 群の蝦蟇を用い、夫々 ADH 100 $\mu\text{u}/\text{ml}$ の 0.154M NaCl 溶液、血漿と蒸留水を 1 : 1 に混じたもの及び血漿、蒸留水、0.154M NaCl 溶液を 1 : 1 : 2 に混じたものを注入し、それに

依つて得られた作用指数から、その時の測定条件をその都度考慮に入れて決定している。

Buchborn の方法は蝦蟇の排尿量を ADS 測定の基準としたものである。

III Lauber-Eversole-Childs の方法⁶⁹⁾

体重 80—120g の *Bufo marinus* を用いている。24 時間絶食後、over night 水槽に入れて水平衡の状態にしてから 1 時間毎の排尿前体重（固有体重 + 水負荷量）を数回測定して平均を出す。ついて検体を体重 100 g 当り 5 cc の割に dorsal lymph sac に注入した後、毎時排尿前体重を測定し、3 時間後に於ける排尿前体重の増加度を検体注入前の排尿前体重に対する % として表わし、これを作用指数としている。種々の ADH 注入量によって得られた作用指数は $< 5 \sim 5000 \mu\text{u}$ の間で直線的関係を示している。

血漿 ADS の測定については未だ報告がない。

Lauber 等の方法は蝦蟇の固有体重と時間毎の経皮的水負荷量の和（排尿前体重）を ADS 測定の基準としている。

IV 著者の方法

(1) 試験動物

雄性の *Bufo vulgaris japonicus* Schlegel (= ホンヒキガエル)⁵⁴⁾ で、体重は 100—400g（水平衡の状態にした時の体重）のものを用いた。餌は 1 週 1 回の割に牛肝の砕いたものを強制的に与えた。冬眠期間中のものは使用に当つて先づ微温湯に入れ、動き出すのを待つて用いた。同一の蝦蟇を反復使用する場合は、少なくとも 1 週から 10 週の間隔をおき、3 回の反復使用にとどめた。

(2) 予備実験

蝦蟇を一定時間水槽に入れてから、1 時間毎に排尿前後の体重、排尿量及び経皮的水負荷量を測定して水平衡の状態を調べた。

i 実験方法

24 時間絶食せしめた蝦蟇を、8—14 時間水槽に入れて経皮的水負荷を行う。水槽には蝦蟇の溺死を防ぐため、丁度蝦蟇の頭部が水面に出る程度の深さに金網を張つておく。水温は 17—23°C 間に一定とし、メラノフォーレンホルモン活性を防ぐために水槽は明るい光線を避けた場所におかれる。水槽中で脱皮する蝦蟇があつたら、旧い皮をきれいに剥ぎとる (Ewer²⁹⁾) によれば、脱皮完了とともに蝦蟇の water balance は正常に復す。

長時間の経皮的水負荷後、蝦蟇を水槽からとり出し、濾紙で体表面の水滴を吸い取つてから体重を測定する

第1表 予備実験成績

蝦蟇 No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
排尿前体重 (固有体重+水 負荷量) (g)	165.05	119.05	118.87	198.20	138.05	153.20	179.80	285.20	351.45	364.50	
	168.42	118.45	119.65	202.38	139.24	152.40	180.11	284.45	358.20	365.10	
	167.35	118.20	/	200.85	139.55	/	/	/	/	/	
平 均	166.94	118.65	119.26	200.43	138.95	152.80	179.96	284.83	354.83	364.80	
標 準 偏 差	1.41	0.36	0.39	1.73	0.65	0.40	0.16	0.38	3.38	0.30	0.92
最 大 誤 差	- 1.89	+ 0.4	± 0.39	- 2.28	- 0.9	± 0.4	- 0.16	- 0.38	- 3.38	- 0.3	
最大誤差 (%)	- 1.13	+ 0.76	± 0.33	- 1.14	- 0.65	- 0.26	- 0.09	- 0.13	- 0.95	± 0.08	
排尿量 (排尿 前後の体重差) (g)	3.49	8.39	4.35	5.20	4.20	8.20	14.80	11.55	12.85	5.60	
	6.92	7.92	5.07	9.50	5.14	7.20	15.39	10.95	19.69	5.85	
	5.70	7.75	/	7.80	5.55	/	/	/	/	/	
平 均	5.37	8.02	4.71	7.50	4.96	7.70	15.10	11.25	16.27	5.73	
標 準 偏 差	1.42	0.27	0.36	1.77	0.56	0.50	0.30	0.30	3.42	0.13	0.90
最 大 誤 差	- 1.88	+ 0.37	± 0.36	- 2.3	- 0.76	± 0.5	- 0.3	± 0.3	± 3.42	- 0.13	
最大誤差 (%)	- 35.01	+ 4.61	± 7.64	- 30.67	- 15.32	± 6.49	- 1.99	± 2.65	± 20.98	- 2.27	
水負荷量 (1つ の排尿から次の 排尿までの体重 増加) (g)	3.33	8.63	4.26	4.90	3.80	8.05	15.26	11.86	13.20	5.10	
	6.86	7.79	5.13	9.38	5.39	7.40	15.11	10.80	19.60	6.20	
	5.85	7.67	/	7.97	5.45	/	/	/	/	/	
平 均	5.34	8.03	4.70	7.42	4.88	7.73	15.18	11.33	16.40	5.65	
標 準 偏 差	1.49	0.43	0.44	1.87	0.77	0.33	0.08	0.53	3.20	0.55	0.97
最 大 誤 差	- 2.01	+ 0.6	- 0.44	- 2.52	- 1.08	- 0.33	+ 0.08	± 0.53	± 3.2	± 0.55	
最大誤差 (%)	- 37.64	+ 7.47	- 9.36	- 33.96	- 22.13	- 4.27	+ 0.53	± 4.69	± 19.51	± 9.73	
排尿後体重 (固有体重) (g)	161.72	110.42	114.61	193.30	134.25	145.15	164.54	273.34	338.25	359.40	
	161.56	110.66	114.52	193.00	133.85	145.00	165.00	273.65	338.60	358.90	
	161.50	110.53	114.58	192.88	134.10	145.20	164.72	273.50	338.51	359.25	
	161.65	110.45	/	193.05	134.00	/	/	/	/	/	
平 均	161.61	110.52	114.57	193.06	134.05	145.12	164.75	273.50	338.45	359.18	
標 準 偏 差	0.08	0.09	0.04	0.15	0.15	0.08	0.19	0.13	0.15	0.21	0.13
最 大 誤 差	± 0.11	+ 0.14	- 0.05	+ 0.24	± 0.2	- 0.12	+ 0.25	- 0.16	- 0.2	- 0.28	
最大誤差 (%)	± 0.07	- 0.13	- 0.04	+ 0.12	± 0.15	- 0.08	+ 0.15	- 0.06	- 0.06	- 0.08	

最大誤差 (%) と言うのは平均に対する最大誤差の%である。

(排尿前体重). 著者は10mgまで測定出来る自働上皿天秤を使用した。

体重の測定が終わったら蝦蟇の側腹部に軽い圧迫を加えて排尿させ、濾紙で体表面を乾した後再び体重を測定する(排尿後体重、これを蝦蟇の固有体重とみなす). 排尿を行わせる場合、ビペット類の膀胱内挿入は膀胱壁を損傷する恐れがあるのでなるべく避ける。

排尿前後の体重測定が終わったら、 蝦蟇を再び水槽に入れ、1時間後に同様な方法で体重測定を行う。これを2、3回くり返す。

- 1時間毎の排尿量は排尿前後の体重差で表わされる。
- 1時間毎の経皮的水負荷量は1つの排尿から次の排尿

までの体重増加で表わされる。

ii 実験結果

蝦蟇10匹について測定した結果を第1表に示した。排尿前体重及び排尿量の第1回目の測定値は長時間の水負荷後のものであり、1時間毎の変化を示さないで除外した。

各測定群の標準偏差平均を比較すると、排尿前体重は0.92、排尿量は0.90、水負荷量は0.97で略等しい変動を示し、排尿後体重は0.13で最も小さかった。前3者は測定時間以外の自然排尿による影響を一樣にうけているものと考えられる。排尿後体重は不定期の自然排尿による影響をうけないが、その変動が小さいことは側腹部圧迫に

よる排尿がほぼ完全であることを示している。

Buchborn の成績と比較するために、各測定値の平均に対する最大誤差の%を示した。Buchborn は排尿前体重 $\pm 0.19\%$ 、排尿量 $\pm 11.5\%$ 、水負荷量 $\pm 10.7\%$ を越えて変動する蝦蟇は水平衡の状態にないものとして捨てている。予備実験で測定した10匹の蝦蟇の中、此の限度内にあるものはNo. 7, No. 10の2匹に過ぎなかった。従つてBuchbornの測定法に日本産の蝦蟇を応用するためには極めて多数の蝦蟇を必要とすることになり、臨床的な測定には適しないものと云わざるを得ない。

Buchborn は彼の使用した蝦蟇では幸いにも測定時間以外の自然排尿はみられなかったと述べている。又Lauber等の論文には詳しい成績が載っていないので、彼の使用した蝦蟇に於ける水平衡の状態を識ることが出来ないが、やはり彼等も不定期の自然排尿による影響は問題にならなかったと述べている。

即ち測定時間以外の自然排尿は起らないと云う前提で、Buchborn は時間毎の排尿量を、Lauber等は時間毎の排尿前体重(固体重と時間毎の水負荷量の和)をADS測定の基準としている訳であるが、日本産の蝦蟇では明らかに不定期の自然排尿による影響がみられるので、これ等をADS測定の基準とすることは危険である。従つて著者は不定期の自然排尿には影響されず、しかも比較的小さな変動を示した排尿後体重(固体重)をADS測定の基準に選んだ。

予備実験で得た排尿後体重の平均に対する最大誤差の%は $\pm 0.15\%$ 以内であり、これはBuchbornの決定した排尿前体重に於ける変動の限度である $\pm 0.19\%$ に匹敵する。

著者は実際の測定に当つて、排尿後体重の変動が $\pm 0.2\%$ 以内のものをを用いたが、これには使用蝦蟇数の約70%が含まれた。 $\pm 0.2\%$ と云う値は、予備実験で個々の蝦蟇の示した排尿後体重の平均に対する標準偏差の3倍値(3σ)の%を、10匹の蝦蟇で平均した値である。

(3) 血漿 ADS 測定法

1 サンプルの測定に当り10匹程度の蝦蟇を準備する。ついで予備実験の項で述べた方法に従つて操作を行い、排尿後体重を測定する。排尿後体重は時間と無関係に一定となるとみられるので、蝦蟇が楽に排尿に応じるような適当な時間々隔で、少くとも3回以上の測定を行い、その平均と変動の巾を計算する。平均に対する変動の巾の%が $\pm 0.2\%$ を越える蝦蟇は水平衡の状態にないものとして捨てる。

水平衡の状態にある蝦蟇を5匹選び、夫々の排尿後体重の平均を記録したら検体の注入を行う。検体は血漿、生理食塩水及び蒸留水を1:4:5の割に混じた溶液で、ほぼ $0.154M$ 濃度である、此の濃度はBuchbornによれば蝦蟇の血漿に対して軽度到低張である。

検体は蝦蟇の体重100g当り5ccの割でdorsal lymph sacに注入されるが、注入部位からの検体の洩出を防ぐため、なる可く細い注射針を使用する。

検体の注入が終つたら蝦蟇を水槽に入れ、3時間後に排尿後体重の測定を行う。夫々の蝦蟇に於いて検体注入前の排尿後体重平均に対する検体注入後3時間目の排尿後体重の増加率(%)を算定したら、5匹の蝦蟇の平均を出す。

此の増加率平均は次に述べるParke, Davis社製Pitressinによるlog量-作用曲線から、検体1cc当り(即ち血漿0.1cc当り)のADS量に換算される。

排尿後体重の増加率(今後単に増加率と略す)は検体に含まれるADS量の作用指数であり、本論文に載せた各図表に於いてADS量と併せて示した。

(4) Pitressin による log 量-作用曲線

log量-作用曲線の作成には生理食塩水と蒸留水を1:1の割に混じた $0.154M$ 食塩水溶液をcontrolとし、又此の溶液に水性Pitressinを種々の単位に混じたものを検体として用いた。

食塩水単独及びPitressin 5, 20, 200, $1000\mu/cc$ 食塩水溶液を検体とした時の増加率を夫々5匹の蝦蟇の平均によつて算定した。ついでPitressin 1, 40, 50, 250, 300, 2000, $3000\mu/cc$ 食塩水溶液を検体とした時の増加率を各1匹づつの蝦蟇を用いて算定し、夫々の量に於ける変動の程度を調べた。結果は第2表の通りである。

第1図はPitressin 0, 20, 200, $1000\mu/cc$ 食塩水溶液注入群の3時間後及び4時間後の増加率を図示したものである。検体注入直後は一様に体重が5%増加するが、その後経過するにつれて検体に含まれるPitressin量に比例して増加率が変動してゆく。食塩水単独及び $20\mu/cc$ 液注入群に於ける増加率は次第に注入前値に近づき、 $200\mu/cc$ 液注入群では注入直後の増加率を維持しており、 $1000\mu/cc$ 液注入群では注入直後の増加率以上に体重を増加している。

検体注入後3時間目の増加率をADS測定の基準に選んだのはLauber等の方法に従つたのであるが、本来ならば統計的動の巾が最小となる時間を選ぶ可きである。

う。しかし完全な排尿を期待しうる時間、増加率の変化が最大となる時間及び標準偏差の値からみて、検体注入後3時間目の測定が体重 100～400g の日本産蝦蟇にも適するものと考えられた。

第2図は第2表を図示したもので、縦軸に増加率、横軸に Pitressin の log 量をとった。▲は5匹の蝦蟇の平均で出した Pitressin 5, 20, 200及び1000μu/cc 液注入による増加率を示し、△は Pitressin 1, 40, 50,

第1図 増加率の時間的経過

縦軸は検体注入前の排尿後体重に対する検体注入後の排尿後体重の増加率を示す。従つて0%の線は検体注入前の排尿後体重

第2図 Pitressin による log 量-作用曲線

▲は5匹の蝦蟇の平均で出した 各々5, 20, 200及び1000μu/cc の Pitressin 液投与による増加率
△は1匹の蝦蟇の示した 各々1, 40, 50, 250, 300, 2000及び3000μu/cc の Pitressin 液投与による増加率

第2表 Pitressin 投与量と増加率の関係

Pitressin 投与量 ($\mu\text{u/cc}$)	0	1	5	20	40	50	200	250	300	1000	2000	3000
使用 蝦 蟻 数	5	1	5	5	1	1	5	1	1	5	1	1
増加率平均 (%)	2.59	3.85	3.19	3.98	4.67	3.35	5.67	4.54	6.30	6.93	7.04	5.69
標準偏差	0.53		0.54	0.51			0.63			0.26		

250, 300, 2000及び3000 $\mu\text{u/cc}$ 液注入によつて夫々1匹の蝦蟇の示した増加率である。破線は食塩水単独注入群による増加率平均である。

各々5匹の蝦蟇を用いて決定した Pitressin 5, 20, 200及び1000 $\mu\text{u/cc}$ 液の増加率から直線を求めると, $y = 1.7 \log x + 1.9$ となり, 誤差は ± 0.15 以下であつた。

各1匹の蝦蟇を用いて任意の Pitressin 量を注入した場合の増加率変動をみると, 20~2000 $\mu\text{u/cc}$ の間は第2表に示した標準偏差の平均から決定した3 σ 値(± 1.47)内の変動であるが, 1 $\mu\text{u/cc}$ 及び3000 $\mu\text{u/cc}$ 液注入による増加率は3 σ 値を越えて変動している。即ち5~1000 $\mu\text{u/cc}$ の範囲では直線に近似した関係がみられるとしても, その上下は曲線的(S字状)関係になるものと想像される。

又同一の Pitressin 注入量でもかなり大きな増加率の変動がみられるので, 実際の測定に当つては1サンプルの示す増加率を少くとも5匹以上の蝦蟇で決定する必要がある。

上述した log 量-作用曲線を用いて検体の示した増加率を ADS 量に換算する場合, 食塩水単独注入群の増加率2.59%以下は 0, 2.59%と5 $\mu\text{u/cc}$ 液注入群の増加率3.19% (グラフ上では3.07%) の間は $0 < < 5 \mu\text{u/cc}$, 1000 $\mu\text{u/cc}$ 液注入群の増加率6.93% (グラフ上では7.0%) 以上は $1000 < \mu\text{u/cc}$ と判定することにした。

V 小括

日本産蝦蟇を用いた血漿 ADS 測定法について述べた。本法は Lauber-Eversole-Childs の方法を骨子とし, Buchborn 法の測定技術を参考にしたものである。

日本産の蝦蟇では測定時間以外の自然排尿による影響を否定出来なかつたので, 自然排尿には影響されない排尿後体重に於ける検体注入後3時間目の増加率を ADS 測定の基準とした。

Pitressin による log 量-作用曲線では, 5~1000 $\mu\text{u/cc}$ の間に直線的な関係を認めた。

第2章 測定結果

I 測定対象並びにその他の測定法

(1) 測定対象

正常者16例及び症例18例について, 第1章で述べた方法により血漿 ADS を測定した。症例はすべて新潟大学附属病院入院患者である。

(2) その他の測定法

i 全体液量 (TBF) : NAAP(N-Acetylamino Antipyrine) 相によつた。正常値は♂50~73%, ♀44~65%体重である¹²¹⁾。

ii 細胞外液量 (ECF) : ロダン (NaSCN) 相によつた。正常値は♂14~23%, ♀14~20%体重である¹²¹⁾。

iii 循環血漿量 (PLV) : エバンスブルー (T-1824) 相によつた。正常値は♂4~5%, ♀3.5~4.5%体重である¹²¹⁾。

iv 細胞内液量 (ICF) : 全体液量より細胞外液量を減じて算出した。正常値は♂36~50%, ♀30~45%体重である¹²¹⁾。

v 組織間液量 (ISF) : 細胞外液量より循環血漿量を減じて算出した。正常値は♂10~18%, ♀10~15%体重である¹²¹⁾。

本研究に於ける TBF, ECF の測定には血漿のみをサンプルとする Maurice (1953)⁷⁹⁾ の全体液, 細胞外液量同時測定法を NAAP 及びロダン相に応用した。

vi ヘマトクリット (Hct) : Wintrobe 管使用。

vii 体重 : バネ秤使用。重症例は体重計附ベッド (Senkō Ikakogyō 製) 使用。

viii 血漿, 尿滲透圧 : Beckmann の装置によつて氷点降下度を測定し, 次式により算出した。

$$\text{溶液の分子濃度} = \Delta / \delta$$

但し, Δ は氷点降下度

$$\delta = 1.86^\circ$$

ix 滲透圧クリアランス, 自由水クリアランス : 次式により算出した¹⁰⁷⁾。

$$\text{Cosm} = \text{Uosm} \cdot \text{V} / \text{Posm}$$

$$\text{CH}_2\text{O} = \text{V} - \text{Cosm}$$

但し、Cosm は滲透圧クリアランス
CH₂O は自由水クリアランス
Uosm は尿滲透圧
Posm は血漿滲透圧
Vは1分間の尿量
x 血漿尿素-N: Nessler-Urease 法によつた。
xi 血漿 Na 及び K: Lange 式 Flame Photometer
によつた。
xii 血漿残余-N: Rappaport 氏法によつた。
xiii 血漿蛋白: 電気泳動法によつた。
xiv 腎機能: PSP 試験, Fishberg 氏濃縮, 稀釈試験, Csts による GFR, C_{PAH} による RPF 及び RBFによつた。

Ⅱ 種々の状態に於ける血漿 ADS 値

第3図に水分を任意に摂取せしめた正常群(Ⅰ), 水分

第3図 種々の状態に於ける血漿ADS

- I 正常群 (水分摂取任意)
 - Ⅱ 正常群 (約10時間の水分摂取禁止)
 - Ⅲ 正常群 (水1200cc経口投与後2時間)
 - Ⅳ 下垂体機能障害群
 - V 手術侵襲群 (術後1日)
 - Ⅵ 体液貯溜患者群
- 縦軸の%は作用指数

摂取を約10時間禁止した正常群(Ⅱ), 水1200cc経口投与後2時間の正常群(Ⅲ), 下垂体機能障害群(Ⅳ), 手術侵襲群(V)及び体液貯溜患者群(Ⅵ)に於ける血漿ADS値を比較のために一括して示した。

第3表 正常者(水分摂取任意)の血漿ADS

年令	性	血漿ADS		採血時間	
		増加率(%)	μu/0.1cc		
23	♀	1.81	0	早	朝
24	♂	2.72	0<<5	〃	〃
29	♂	3.14	5.5	〃	〃
28	♀	3.70	11.5	〃	〃
24	♂	3.45	8.5	就寝前	
29	♂	3.80	13	〃	〃
32	♂	3.90	15	〃	〃
29	♂	3.95	16	〃	〃
19	♂	4.02	18	〃	〃
23	♀	4.11	20	〃	〃
29	♂	4.48	33	〃	〃
平均		3.58	10	〃	〃

早朝: 7~9時, 就寝前: 22~23時
増加率(%)は検体投与後の蝦蟇の体重増加率(作用指数) μu は Pitressin 換算量

第4表 下垂体機能障害者の血漿ADS

症例番号	病名	年令	性	血漿ADS		尿量cc/day	尿比重
				増加率(%)	μu/0.1cc		
1	尿崩症	34	♂	1.64	0	5700	1.002
2	シモンズ氏病	27	♂	2.94	0<<5	3800	1.003

水分摂取任意の正常群に於ける血漿ADS値は第3表にみる如く, 0~33μu/0.1ccの変動域を示し, 平均は10μu/0.1ccであつた。又早朝採血のものが低く, 就寝前採血のものが高い傾向をみせた。

下垂体機能障害群の血漿ADS値は第4表に示した。著明な多尿を示した尿崩症例では血漿ADSを認めなかつたが, シモンズ氏病では 0<<5μu/0.1ccの活性を認めた。

手術侵襲群に於ける血漿ADS値は手術侵襲後1日目に測定したものである。特異は第5表に示した。測定した5例中3例(症例番号2, 3, 4)に血漿ADSの明らかな増加がみられ, 尿量, 尿比重とも或る程度の相関が認められた。しかし手術侵襲がかなり大きいとみられる症例1では血漿ADSの増加が認められず, 尿量, 尿比重も何等の変化を示さなかつた。又手術侵襲の比較的小さな症例5に於いては, 尿量の減少, 尿比重の増加がみら

第5表 手術侵襲後1日目の血漿ADS

症例 番号	病 名	年令	性	術 式	麻 酔	測定当日の 補液 cc	血漿ADS		尿量 cc	尿比重
							増加率 (%)	μ /0.1cc		
1	右水腎症 膀胱結核 (単腎)	23	♂	腸膀胱吻合 (右腎瘻形成)	カクテリンH 50mg ドロモラン 1cc (腰麻)ペルカミンL 1.8cc (全麻)ラボナール 1.5g	血 液 400 生 食 300 5%糖1000	2.91	0<<5	1200	1.012
2	右腎結核 膀胱結核	19	♂	右腎剔除術	カクテリンH 50mg ドロモラン 1cc (腰麻)ペルカミンL 1.7cc	血 液 200 生 食 500 5%糖 500	5.22	90	850	1.022
3	両側腎結核 (左漆灰腎)	48	♀	左腎剔除術	カクテリンH 50mg ドロモラン 1cc (腰麻)ペルカミンL 1.5cc (全麻)ラボナール 1g	血 液 200 生 食2000	4.97	65	900	1.016
4	左腎結石	32	♂	左腎剔除術	カクテリンH 50mg ドロモラン 1.0cc (腰麻)ペルカミンL 1.8cc	血 液 200 生 食 300 5%糖 300	4.80	51	600	1.024
5	左睾丸結核	29	♂	左除辜術	カクテリンH 50mg ドロモラン 1.0cc (腰麻)ペルカミンS 1.8cc		4.05	18.5	600	1.020

増加率(%)は検体投与後の蝦蟇の体重増加率(作用指数), μ は Pitressin 換算量

れたにも拘らず血漿 ADS の増加は明らかでなかつた。

約10時間水分摂取を禁止した正常群及び水1200cc経口投与後2時間の正常群に於ける血漿 ADS 値は第6表に示した。これは Fishberg 氏濃縮, 稀釈試験に於ける変化である。第3図に於いて, 水分摂取禁止群の血漿 ADS 値は増加の傾向をみせたが, 水分摂取任意群の血漿ADS 値に比して有意の差はみられなかつた。これに対し, 水1200cc投与群に於ける血漿 ADS 値は全例に於いて活性を認めないまでに減少した。水試験に於ける詳しい変化については後述する。

体液貯溜群に於ける血漿 ADS 値は第8表に示した。これに含まれる症例はすべて細胞外液量が27.8%体重以上のものである。第3図にみる如く, 体液貯溜群の血漿ADS 値は極めて広範な変動域を示した。詳しい変化について後述する。

Ⅲ 水試験に於ける血漿 ADS の変化

(1) 測定対象

正常群5例。疾患群としては前立腺癌(間置照射及びHexron 投与)3例, 両側水腎症1例及び左腎結核症1例の計5例である。

(2) 測定方法

水試験の濃縮, 稀釈期に於ける一定時間に血漿 ADS, 尿量(V), 尿滲透圧(Uosm), 分時溶質排泄量(Uosm V), 滲透圧クリアランス(Cosm), 自由水クリアランス(C_{H_2O})及び血漿滲透圧(Posm)を測定した。

著者の行つた水試験は Fishberg 氏濃縮, 稀釈試験に従つたものであり, 下記の要領である。

試験前夜は就寝後一切水を摂らせない。試験当日は試験が全部終了するまで, 指定された水以外の飲食物を一切摂らせない。

午前5時	採尿
6時	同
7時	同
すぐに水1200ccを7時30分迄の間に飲み終らせる。	
8時	採尿
8時30分	同
9時	同
9時30分	同
10時	同
10時30分	同

以上で終了となる。

採尿はすべてネラトンによる導尿で行つた。採血時間は濃縮期の最終(午前7時)と稀釈期に於ける9時の採尿時に行つた。分時尿量は採血時間前30分(稀釈期)及び1時間(濃縮期)の尿量より平均で出した。

(3) 測定結果

正常群に於ける測定結果を第6表に, 疾患群に於ける測定結果を第7表に示した。又濃縮, 稀釈期に於ける諸変化を比較するために両群に於ける測定結果を第4図に一括して示した。

第6表 水試験に於ける諸変化（正常群）

	年 令	性	水 試 験		V ml/ min	Uosm mOsm /KgH ₂ O	Uosm μOsm /min	Cosm ml/ min	CH ₂ O ml/ min	Posm mOsm /kg H ₂ O	Purea -N mg/dl	血漿 A D S		
			比重 差	尿 量 cc								増加率 (%)	μu/ 0.1cc	
1	40	♀	22	Conc	375	0.66	324	214	0.72	—0.06	295	11.6	4.72	46
				Dil	1495	14.00	65	910	3.12	10.88	292	8.5	1.02	0
2	32	♂	18	Conc	745	1.33	872	1160	3.78	—2.45	306	9.1	4.45	31
				Dil	1395	10.60	132	1399	4.57	6.03	306	8.7	1.61	0
3	73	♂	20	Conc	295	1.33	333	423	1.43	—0.10	294	9.4	1.89	0
				Dil	1370	8.83	52	459	1.58	7.25	290	8.0	0.08	0
4	29	♂	18	Conc	170	1.25	678	848	2.76	—1.51	306	10.6	3.86	14.5
				Dil	1365	12.30	86	1058	3.48	8.82	304	9.2	0.14	0
5	36	♀	23	Conc	185	0.58	849	493	1.61	—1.03	306	14.6	4.70	44
				Dil	1193	10.00	59	590	1.92	8.02	306	11.1	2.46	0

Conc. は約10時間の水分摂取禁止後, Dil. は水1200cc経口投与後2時間目, 増加率(%)は検体投与後の蝦蟇の体重増加率(作用指数). μu は Pitressin 換算量

第4図 水試験に於ける諸変化

第7表 水試験に於ける諸変化 (疾患群)

症例 番号	病名	年令	性	肝機能 心機能	P S P %		水 試 験		V ml/ min	Uosm		Cosm ml/ min	Ct ₂ O ml/ min	Posm mOsm/ kg H ₂ O	P _{urea} -N mg/dl	血漿 ADS		備 考
					時間	total	比重	尿量cc		mOsm/ kg H ₂ O	μOsm/ min					増加率 μu/ (%)	0.1cc	
1	前立 腺癌	68	♂	正	1	58.5	23	Conc	180	0.33	996	329	1.02	324	8.6	2.68	0<<5	間 脳 照 射 16回終了後
					2	14		Dil	845	5.84	147	858	2.75	312	8.2	2.79	0<<5	
2	前立 腺癌	68	♂	正	1	57	20	Conc	165	0.90	1000	900	2.60	349	11.2	2.32	0	間 脳 照 射 16回終了につき Hexron 250mg投与
					2	25		Dil	775	5.30	177	938	2.90	322	11.0	3.35	7.5	
3	前立 腺癌	86	♂	高血 圧症	1	40.5	14	Conc	205	0.58	741	430	1.42	301	10.0	2.40	0	間 脳 照 射 23回終了後
					2	15		Dil	435	2.10	248	521	1.89	274	9.0	3.20	6	
4	両側水 腎症	54	♀	軽度肝 障害	1	8.5	8	Conc	115	0.66	515	340	1.11	304	15.0	4.65	41	
					2	7		Dil	830	5.66	133	753	2.50	301	13.2	4.41	30	
5	腎 左 結核	26	♂	正	1	49.5	12	Conc	590	1.00	596	596	1.94	306	10.4	5.46	125	
					2	20		Dil	640	4.00	193	772	2.52	306	9.3	5.24	92	

間脳照射は1回表面量 250r, 隔日に施行した。Hexron は1日25mgを10日間連続投与した。
Conc は約10時間の水分摂取禁止後, Dil は水1200cc経口投与後2時間目。増加率(%)は検体投与後の尿量の体重増加率
(作用指数) μu は Pitressin 換算量

i 血漿 ADS の変化

濃縮期に於ける変化では, 正常群は 0~46μu/ 0.1cc と云う広範な変動域を示したが, 測定した5例中4例は 14.5μu/ 0.1cc以上の活性をみせた。これは水分摂取を任意にした正常群に於ける血漿 ADS 値の平均 (10μu/ 0.1cc) より大きい (第3図)。間脳照射群の3例は 0~0<<5μu/ 0.1cc と云う低い血漿 ADS 値を示した。腎疾患群の2例では 41μu/ 0.1cc (両側水腎症) 及び 125μu/ 0.1cc (左腎結核症) と云う比較的高い血漿 ADS 値を示した。

稀釈期に於ける変化では, 正常群は全例に於いて血漿 ADS を認めないまでに減少した。間脳照射群は濃縮期に於ける値より軽度増加すると云う異常な反応をみせ, 0<<5~7.5μu/ 0.1ccの値を示した。腎疾患群では30μu/ 0.1cc (両側水腎症) 及び92μu/ 0.1cc (左腎結核症) と軽度に減少を示したが, やはり依然として高い値と云える。

ii 尿量 (V) の変化

濃縮期に於ける変化では全例に於いて1.83ml/min 以内と云う良好な減少を示し, 濃縮期の血漿 ADS 値に相応じた変化は認められなかった。

稀釈期に於ける変化では, 正常群は8.83ml/min 以上に尿量を増加したが, 稀釈期に抗利尿活性を認めた間脳照射群及び腎疾患群では5.84ml/min 以上の尿量増加にとどまった。全稀釈期間の尿量についても同様な傾向がみられた (第6, 7表)。即ち正常群は水1200cc投与後3時間30分の間に排泄を完了しているのに対し, 疾患群では排泄の遅延が認められた。

iii 尿滲透圧 (Uosm V) の変化

濃縮期に於ける変化では 324~1000mOsm/kgH₂O と云う広範な変動域をみせたが, すべて血漿滲透圧に対しては高張であつた。又血漿 ADS 値に相応じた変化は認められなかった。

稀釈期に於ける変化では52~248mOsm/kgH₂Oの変動域をみせ, すべて血漿滲透圧に対して低張であつた。しかし正常群では52~132mOsm/kgH₂O であるのに対し, 間脳照射群及び腎疾患群では 133~248mOsm/kg H₂O であり, 血漿 ADS 値と或程度の相関が認められた。

iv 分時溶質排泄量 (Uosm V) の変化

稀釈期に於いて全例が増加を示した。又両期を通じて血漿 ADS に相応じた変化は認められなかった。

v 滲透圧クリアランス (Cosm) の変化

分時溶質排泄量の変化にほぼ等しい。しかし稀釈期に於ける変化では、正常群 5 例中 3 例が 3 ml/min 以上を示したのに対し、間脳照射群及び腎疾患群では全例が 3 ml/min 以下であり、血漿 ADS 値と或程度の関係が認められた。

vi 自由水クリアランス (C_{H₂O}) の変化

濃縮期に於ける変化では全例が-0.06ml/min 以下の減少をみせ、血漿 ADS 値に相応じた変化はみられなかった。

稀釈期に於ける変化では、正常群が6.03ml/min 以上の増加を示したのに対し、間脳照射群及び腎疾患群では 3.16ml/min 以下の増加にとどまり、血漿 ADS の変化と相関が認められた。

vii 血漿滲透圧 (Posm) の変化

測定した血漿滲透圧は総滲透圧であるが、血漿尿素-N が全例に於いて10mg/dl前後であるので、有効滲透圧に近似のものとみることが出来る。

正常群及び腎疾患群では両期を通じてほぼ正常値内にあり、その変動も不変であるか或は軽度な減少をみせたに過ぎなかった。これに対して間脳照射群では、濃縮期に於いて 3 例中 2 例が夫々 324, 349mOsm/kgH₂O と云う比較的高い血漿滲透圧を示し、稀釈期では全例ともに12 mOsm/kgH₂O 以上の著明な減少をみせた。

以上を要するに、血漿 ADS をはじめ水試験に於ける諸変化が究極的には血漿滲透圧を一定に維持するためのものであるとすれば、腎疾患群にみられた濃縮、稀釈期を

通じての高い血漿 ADS 値は何等かの腎性刺激に応じたホメオスターシス維持機構の正常な反応によるものと考えられる。即ち経口的に投与された水はADSの作用によって強力に組織間液に貯えられ、急激な血漿稀釈を避けつつ徐々に排泄されるものかも知れない。これに対して間脳照射群に於ける変化は間脳下垂体系の異常反応によるものと考えられる。しかし此の異常性が下垂体後葉系機能の減弱によるものか何うかは一概に決定し得ない。

全般的にみて血漿 ADS の変化に相応じた動きを示したものは稀釈期に於ける諸変化であり、濃縮期の変化には決定的なものがみられなかった。即ち水試験に於いては ADH と無関係な濃縮、稀釈機構の作用もかなり大きいものとみられる。

IV 体液貯溜患者に於ける血漿 ADS 値

(1) 測定対象

急性腎炎兼ネフローゼ、閉塞性無尿兼亜急性腎炎、腸管破裂、右腎腫瘍、両側腎結核(左側漆灰腎)及び右水腎症(単腎)の計 6 例について全体液量 (TBF)、細胞内液量 (ICF)、細胞外液量 (ECF)、組織間液量 (ISF)、循環血漿量 (PI.V) 及びヘマトクリット (Hct) を経過的に観察し、血漿 ADS の変化と比較した。これ等の症例はすべて細胞外液量が27.8%体重以上を示したものである。

(2) 測定結果

結果は第 8 表に示した。

症例 1 は胃癌の手術をうけてから 3 カ月後に、血尿と

第 8 表 体液貯溜患者に於ける体液相と血漿 ADS の経過的観察

症例番号	病 名	性	年 令	体重 kg	血漿 ADS		T B F		I C F		E C F		I S F		PI.V		Hct %	尿量 cc	尿 比 重	測定時間
					増加率 (%)	μu/0.1 cc	% 体重	L	% 体重	L	% 体重	L	% 体重	L	% 体重	L				
1	急性腎炎兼ネフローゼ	♀	56	41.5	5.70	170	78.2	32.7	34.8	15.1	43.4	17.6	40.8	15.5	2.6	1.1	29	300	1.006	軽度浮腫期
				46.6	6.00	250	90.0	40.5	30.9	13.9	59.1	26.6	56.9	25.6	2.2	1.0	34.5	300	1.008	高度浮腫期
2	閉塞性無尿兼亜急性腎炎	♂	51	46.0	5.89	220	70.1	32.2	26.7	12.6	43.4	19.6	41.1	18.6	2.3	1.0	28	2600	1.006	利尿後 2 日
				46.5	4.67	42	68.5	31.2	33.9	15.8	34.6	15.4	31.7	14.1	2.9	1.3	31	2200	1.008	同 5 日
3	腸管破裂	♂	49	66	5.62	150	68.0	45.4	26.0	17.8	42.0	27.6	39.2	25.9	2.8	1.7	47	750	1.024	乏尿期
				64	4.05	18.5	64.0	40.8	36.2	23.8	27.8	17.0	22.6	13.8	5.2	3.2	44	1400	1.014	利尿期
4	右腎腫瘍	♀	63	45	4.10	20	63.0	28.2	29.5	13.5	33.5	14.7	30.3	13.3	3.2	1.4	24.5	900	1.014	術前
				44.5	3.09	0	63.0	28.2	29.5	13.5	30.2	13.2	25.0	10.9	5.2	2.3	32.5	1300	1.012	術後 2 週
5	両側腎結核(左漆灰腎)	♀	48	38	4.03	18	68.8	25.2	33.6	12.3	35.2	12.0	28.9	10.5	6.3	2.4	36.5	2200	1.004	術前
				43.5	3.68	11.5					30.1	12.9	24.2	10.4	5.9	2.5	51	2200	1.010	術後 2 週
6	右水腎症(単腎)	♂	23	63.5	3.07	0	64.5	40.2	31.2	19.5	33.3	20.7	27.9	17.3	5.4	3.4	43	1200	1.010	術前
				63	2.25	0					28.6	17.7	24.1	14.9	4.5	2.8	44	2300	1.010	術後 20 日

血漿 ADS の増加率 (%) は蝦蟇の検体投与後の体重増加率 (作用指数)、μu は Pitressin 換算量

発熱を主訴として来院。入院後、尿量 500cc以下、尿比重 1.010以下の経過をとり、次第に全身性の浮腫が増強してきて入院後20日で死亡したものである。体液相及び血漿 ADS の測定は軽度浮腫期及び高度浮腫期の2回にわたって行つた。軽度浮腫期に於ける主な検査所見は血圧92-40mmHg, 血漿総蛋白 4.7g/dl, A/G 0.41, 血漿 Na 139mEq/L, 血漿K 3.6mEq/L, 血漿残余-N 67.2 mg/dl. 高度浮腫期に於ける主な検査所見は血圧 110-80 mmHg, 血漿総蛋白 4.2g/dl, A/G 0.38, 血漿 Na 130 mEq/L, 血漿K 5.1mEq/L, 血漿残余-N 95.1mg/dl. 剖検では両側腎とも急性糸球体腎炎兼ネフローゼ, 腹水 1800cc, 褐色萎縮心, 周囲炎を伴った肉豆蔻様肝, 腸管浮腫, 甲状腺萎縮などがみられた。軽度浮腫期に於ける血漿 ADS は $170\mu\text{u}/0.1\text{cc}$ と云う高値を示し, 高度浮腫期には更に増加して $250\mu\text{u}/0.1\text{cc}$ の値を示した。

症例2は亜急性腎炎で, 石砂による尿管閉塞であり, 無尿約3日後尿管カテテリスマスを施行されて利尿をみるに至つたものである。利尿後ほぼ2週間は2000cc以上の尿排泄をみた。体液相及び血漿 ADS の測定は利尿後2日及び5日目に行つたものである。利尿後数日間に行つた主な検査所見は血圧 108-32mmHg, 血漿総蛋白 7.4 g/dl, A/G 1.31, PSP 2時間値15%, 腎クリアランスでは GFR 9.3, RPF 63.5, RBF 109.5ml/min であつた。又利尿後2日目の血漿 Na 140mEq/L, 血漿K 6.3mEq/L, 血漿残余-N 119.92 mg/dl. 利尿後5日目の血漿 Na 140mEq/L, 血漿K 5.1mEq/L, 血漿残余-N 86.3mg/dl. 利尿後2日目の血漿 ADS は $220\mu\text{u}/0.1\text{cc}$ で高値を示したが, 利尿後5日目では $42\mu\text{u}/0.1\text{cc}$ に減少した。

症例3は鉄骨で胸腹部を強打し, 腸管破裂と右IV, V, VI, VII肋骨々折を起して某病院で手術をうけたが, その後乏尿が続くので来院したものである。入院後連日, 5%葡萄糖 500ccを静注しながら経過観察を行つたところ, 入院後ほぼ10日で尿量が正常に恢復し, 体重の減少をみるようになったものである。体液相及び血漿 ADS の測定は乏尿期と利尿期の2回にわたって行つた。乏尿期に於ける主な検査所見は血圧 126-78mmHg, 血漿 Na 140mEq/L, 血漿K 4.6mEq/L, 血漿残余-N 55.12 mg/dl. 利尿期に於ける主な検査所見は血圧 140-70mmHg 血漿総蛋白 6.4g/dl, A/G 1.01, 水試験比重差25, PSP 2時間値 85.5%, 血漿 Na 140mEq/L, 血漿K 3.2 mEq/L, 血漿残余-N 40.09 mg/dl. 乏尿期に於ける血漿 ADS は $150\mu\text{u}/0.1\text{cc}$ で高値を示したが, 利尿期には

$18.5\mu\text{u}/0.1\text{cc}$ に減少した。

症例4は乏尿, 血尿及び渴感を主訴として来院したもので, 右腎切除術施行後尿量の増加をみた。体液相及び血漿 ADS の測定は術前と術後2週間目に行つた。術前の主な検査所見は血圧 134-54mmHg, 血漿 Na 138mEq/L, 血漿K 3.8mEq/L, 血漿残余-N 28.6mg/dl, 水試験比重差14, PSP 2時間値44.5%, 術後に測定した血漿総蛋白は 6.7g/dl. A/G 1.0であつた。血漿 ADS は正常値内の変動であるが, 術後減少の傾向をみせた。

症例5は渴感, 発熱, 右側腹部痛を訴えて来院したものである。体液相及び血漿 ADS の測定は左漆灰腎切除術施行前と, 施行後2週目の2回にわたって行つた。術前の主な検査所見は血圧 186-120mmHg, 血漿総蛋白 6.9g/dl, A/G 1.07, 血漿 Na 142mEq/L, 血漿K 4.6 mEq/L, 血漿残余-N 27.1mg/dl, 水試験比重差7, PSP 2時間値66%。術後の主な検査所見は血圧 150-102mmHg, 血漿総蛋白 5.8g/dl, A/G 0.9, 血漿 Na 143mEq/L, 血漿K 4.5mEq/L, 血漿残余-N 40.5mg/dl, 水試験比重差6, PSP 2時間値86%, 血漿 ADS は術後減少の傾向をみせたが, 正常値内の変動であつた。

症例6は15才の時に左腎結核で腎切除術をうけている。今回は血尿を主訴として来院したものであるが, 渴感がつよく水分摂取量も多い傾向をみせた。体液相及び血漿 ADS の測定は右腎嚢形成及び腸膀胱吻合術の施行前と, 施行後20日目の2回にわたって行つた。術前の主な検査所見は血圧 145-90mmHg, 血漿総蛋白 8.3g/dl, A/G 1.08, 血漿 Na 140mEq/L, 血漿K 4.0mEq/L, 血漿残余-N 28.2mg/dl, 水試験比重差13, PSP 2時間値75%。術後の主な検査所見は血圧 130-82mmHg, 血漿総蛋白 6.4g/dl, A/G 0.98, 血漿 Na 140mEq/L, 血漿K 3.8mEq/L, 血漿残余-N 21.7mg/dl, 水試験比重差8, PSP 2時間値81%であつた。血漿 ADS は正常値内の変動であるが, 術前術後とも低値を示した。

第8表に於いて, 各測定期の ECF は全例に増加を認めたが, TBF は症例1を除いてほぼ正常値内にあるとみられるので, ECF の増加は主として ICF の減少によるものと考えられる。

第5図に血漿 ADS, 各体液量(L)及び体重の変化を各症例毎に示した。血漿 ADS が異常な高値から更に増加すると云う変化をみせた症例1では TBF, ECF, ISF の増加, ICF, PL.V の減少が認められた。血漿 ADS が高値から正常値へ或は正常値に近く減少をみせた症例2, 3では TBF, ECF, ISF の正常方向への減少, ICF,

第5図 体液貯溜患者に於ける血漿ADSと各体液量(L)の変化

縦軸の%は作用指数

PL.V の正常方向への増加が認められた。血漿 ADS が正常値内での減少を示した症例 4, 5, 6 では ECF, ISF の正常方向への減少傾向, PL.V の増加傾向が或程度認められた。体重の変化は TBF の変化に一致するも

のと考えられた。
上述した血漿 ADS と体液相の関係は体重に対する%で表わした体液量に於いて更に明瞭となるようである(第8表)。

第6図には体液貯溜患者に於ける各体液量(%体重)と血漿 ADS との量的な関係を示した。ICF に於ける関係はあまり明瞭でないが、TBF, ECF, ISF, PL.V には或程度の関係が認められる。即ち TBF, ECF, ISF の増加, PL.V の減少は血漿 ADS の増加と一致した。しかし TBF, ECF, ISF が増加していても、PL.V が正常値か正常値以上に増加しているものでは、血漿 ADS は正常値内の変動を示した(第8表)。

血漿 ADS と体液相の何れが主変化であるかは各疾患、各症例毎に決定する必要があるが、臨床的な検査所見からは低蛋白血症、低血圧或は RPF の減少によつて PL.V の減少を(症例1, 2), 高血圧によつて PL.V の増加を(症例5)或程度裏付け得たに過ぎなかつた。

血漿 ADS と Hct の間には有意な関係がみられなかつた。又高度な腎機能障害を有する症例1, 2を除いて、血漿 ADS と尿量、尿比重との間に或程度の相関が認められた(第8表)。症例2に於いては機能障害腎の ADH 不応性(強迫多尿)が考えられた。

V 小括

第1章で述べた日本産蝦蟇による血漿 ADS 測定法を用いて種々の状態に於ける血漿 ADS を測定した。

任意に水分を摂取せしめた正常群に於ける血漿 ADS 値は 0~33 μ u/ 0.1cc の変動域を示し、平均は 10 μ u/ 0.1 cc であつた。約10時間水分摂取を禁じた正常群では血漿

第6図 体液貯溜患者に於ける各体液量(%体重)と血漿ADSの関係

縦軸の%は作用指数

ADS の増加傾向がみられ、水1200ccの経口投与を行つた正常群では明らかな減少が認められた。

血漿 ADS の臨床測定では、下垂体機能障害群は低値を示し、手術侵襲群は増加傾向をみせ、水試験疾患群及び体液貯溜群に於ける種々の変化はその他の検査所見から或程度裏附けることが出来た。高度な腎機能障害例を除いて、血漿 ADS と尿量、尿比重との間にほぼ満足すべき相関がみられた。

第3章 考 按

I ADH の概要

下垂体後葉抽出物の主な薬理作用として、Oliver 及び Schäfer (1895)⁸²⁾, Howell (1898)⁸⁰⁾ は血圧上昇作用、Magnus 及び Schäfer (1901)⁷⁴⁾, Schäfer 及び Herring (1906)¹⁰¹⁾ は麻酔動物に対する利尿作用、von den Velden (1913)¹¹⁷⁾ は非麻酔動物に対する抗利尿作用と尿中塩素上昇作用、Bell (1909)⁸⁾ は腸蠕動の促進作用、Ott 及び Scott (1910)⁸⁴⁾ は子宮収縮、催乳作用を見出している。

1928年に Kamm, Aldrich, Grote, Rowe 及び Bugbee⁴¹⁾等は全後葉抽出物(Pituitrin)を純化して血圧上昇、血管収縮、抗利尿作用を有する Pitressin と、子宮収縮作用を有する Pitocin の2つの分割に分けることに成功した。

更に du Vigneaud 等 (1953)²⁶⁾²⁷⁾は此の2分割の化学的同定とそれに次ぐ合成に成功し、これ等は8種のアミノ酸より成る Polypeptide であることを明らかにしている。

神経下垂体ホルモンの中、上述した2分割に相当するものは夫々 Vasopressin 及び Oxytocin と呼ばれ、Vasopressin は ADH そのものであると云われている。しかしこれ等が間脳下垂体系から独自に分泌されるのか或は高蛋白分子として同時に分泌されるのかと云う点に関しては未だ解決されていない。

ADH の腎に対する作用、即ち尿の濃縮、稀釈機構に対する作用については腎生理学の発展に伴つて種々の説がみられるようになった。

下垂体エキスが抗利尿を起すのは爬虫類より高等な動物に限られていたと云われ⁹²⁾、しかも高等になるにつれて GFR の変化なしに尿細管からの水再吸収のみで抗利尿性を示すようになると云われる。

人に於ける観察で Walker (1939)¹²⁰⁾は腎血流量と尿量の間に、又 Shannon (1942)¹⁰³⁾は ADH の作用と RPF, GFR との間に関係がなかったと述べている。

ADH により調節される水分量は全水分再吸収量の僅か15%であつて、Smith (1951)はこれを任意再吸収(facultative reabsorption)と呼んだ。いわゆる絶対的再吸収(obligatory reabsorption)は中枢尿細管部又は Henle 係蹄で行われ、任意再吸収は末端尿細管部に於ける溶質の再吸収とは無関係な、ADH による能動的な自由水の再吸収であると考えた⁵⁾。

しかしながら現在は、腎に於ける高張尿の生成に対して ADH は無関係であるか或は少くとも受動的な役割しか有しないと云う説がかなり強力なようである。

Ullrich (1960)¹¹³⁾は集合管機能の研究で、集合管は二つの機能をいとなみ、能動的なものは水素イオンと Na の交換及びアンモニアの生成であり、水及び尿素の再吸収は受動的なものであると云っている。

Gottschalk (1960)⁴¹⁾は哺乳類のネフロンに於ける濃縮、稀釈能の研究で、転送機構に関与する ADH の作用として、① thin, ascending limb より Na の再吸収を増加する、② thin, descending limb の水の透過性を増す、③ medullary blood flow を減少させると云う3つを挙げ、腎に於ける濃縮、稀釈尿の生成は髄質組織間液の滲透圧によつて主に規制され、ADH は溶質の再吸収に伴う水の量を増加させると云う受動的な役割を有すると述べているが、髄質組織間液の滲透圧に対する ADH の作用が問題となるようである。

その他、腎に於ける濃縮作用と ADH との関係について Wirz (1956)¹²⁴⁾, Berliner (1958)⁹⁾, Lamdin (1959)⁶⁸⁾ 及び Koefold-Joehsen 等 (1952)⁶⁵⁾の論文があるが、ADH が下部尿細管で水の再吸収に促進的な役割を有することは殆んど疑いのない所であるとしても、如何なる機序で水の再吸収を促進するかは不明であると云わなければならない。

又腎の ADH に対する反応は K の欠乏によつて低下することが認められているので、濃縮力の低下即ち ADH の減少と考える訳にいかないようである (Reiman, 1955)⁸⁷⁾。

要するに複雑な腎機能障害を有する症例に於いては、尿量、尿比重の変化から ADH 活性を推定することは不可能である云う可きである。

ADH 分泌を刺激する要因として、数多くの研究によつて認められたものを挙げてみると、感情及び疼痛、Morphine、種々の麻酔、Acetylcholine、Nicotin、血漿滲透圧の上昇、血液量の減少、血液量の redistribution、細胞外液量の減少などがみられる¹⁰⁷⁾。

一方 ADH 分泌を抑制する要因としては、副腎髓質ホルモン、血漿滲透圧の減少、寒冷、Alcohol、Carbon Dioxide、血漿量の増加、細胞外液量の等張性増加、姿勢、日中などが挙げられている¹⁰⁷⁾。

ADH 分泌を増加し或は抑制しようとする戟刺をうけるものとして種々の receptor が考えられている。

Verney (1946)¹¹⁸⁾は高張食塩水の血管内注入が ADH 分泌をうながし、高張尿素液の注入はこの作用を示さないことから、血漿の有効滲透圧の変化をうける osmo-receptor の存在を推定し、両側の N. supraopticus 内の径10~1000 μ 、表面積1 mm² にすぎない水泡がそれであると云っている。

又細胞外液量の特に関連する一部分が関係すると云われる volume receptor の存在が推定されている¹²³⁾。これは Addison 氏病で Na の欠乏が進み、細胞外液量の減少が起きた場合、血漿滲透圧とは無関係に水分が蓄積されることなどによって裏付けられている。この receptor の存在部位は Harrison 等 (1951)⁴⁵⁾によれば頭蓋腔内であるとされるが決定的でないらしい。

この他 volume receptor に関係するものとして、胸廓内にあると云われる stretch receptor (Henry, 1954)³⁵⁾ や arterial pressure receptor (Burn, 1946)²⁰⁾ などの存在が考えられている。

加藤 (1958)⁶²⁾は病的状態の水分貯溜の際には volume receptor の方が osmoreceptor より重視されるのではないかと述べている。又 Baratz 及び Ingraham (1960)⁷⁾は volume receptor を活動的にする種々の条件下で ADH と renal hemodynamics の変化を同時に観察し、fluid expansion に於いては osmoreceptor が、fluid contraction に於いては volume receptor が活動すると述べている。

II ADS 測定法について

現在までに発表された主な測定法を挙げると、尿中クロール排泄量の変化によるものに Anselmino-Hoffmann-Kenedy (1932)³⁾、Ham-Landis (1942)⁴³⁾及び Ralli (1950)⁸⁶⁾、尿量の変化によるものに Gibbs (1930)³⁷⁾、Burn (1931)¹⁹⁾、Theobald (1934)¹¹⁰⁾、Gilman-Goodman (1937)³⁸⁾、Walker (1939)¹²⁰⁾、Robinson-Farr (1940)⁸⁹⁾、Jeffers-Livezey-Austin (1942)⁵⁸⁾、Birnie-Jenkins-Eversole-Gaunt (1950)¹¹¹⁾、Ames-Moore-van Dyke (1950)²⁾、Ginsburg (1951)³⁹⁾、Stein-Jinks-Mirsky (1952)¹⁰⁶⁾及び Dicker-Very (1953)²³⁾、尿滴数の変化によるものに Vorherr-Friedberg (1959)¹¹⁹⁾、尿比重の変化によるもの

のに Thorn (1957)¹¹¹⁾、尿滲透圧の変化によるものに Crawford-Pinkham (1954)²¹⁾、体重の変化によるものに Buchborn (1955)¹⁵⁾及び Lauber-Eversole-Childs (1959)⁶⁹⁾がある。

本邦では稲生 (1952)⁵³⁾、矢野 (1955)¹²⁵⁾、小林一岩淵 (1955)⁶⁴⁾、伊藤 (1956⁵⁷⁾)、平田 (1958)⁴⁹⁾及び市川 (1959)⁵⁶⁾の報告があるが、すべて尿量の変化によつたものである。

これ等の測定法に用いられた動物は犬、兎、白鼠、マウス及び蝦蟇であるが、前4者は手軽に利用出来る哺乳類であるからという感が強いのに対し、両棲類である蝦蟇への着目は興味のある所と云わざるを得ない。

哺乳類の神経下垂体抽出物に対して蝦蟇の water balance が特異な反応を示すことは第1章で述べた。

Green (1951)⁴²⁾及び Scharrer 等 (1954)¹⁰²⁾は下垂体の解剖学的な研究に於いて、蛙類の神経下垂体は哺乳類のそれと近似して神経葉の発達良好であり、神経分泌性ホルモンの貯蔵と全身伝播を行う内分泌器官の機能に適したものであると述べている。又蝦蟇の神経下垂体に於ける分泌機能は脱水、高張食塩水注入、麻酔等に敏感に反応することが Gerschenfeld 等 (1960)³⁶⁾によつて認められている。

従つて蝦蟇は機能、構造の上よりみて、注入された検体に鋭敏に反応すべき試験動物としての適格性に於いて、哺乳類に劣る所はないと考えられる。

人の ADH は化学的に Arginine vasopressin と同一であり (Light 等, 1958)⁷²⁾、又化学的根拠はないが犬、兎、鼠も Arginine vasopressin を所有していることが薬理学的に証明されている (van Dyke 等, 1957)¹¹⁵⁾。一方蝦蟇の ADH は Arginine vasotocin であることが Sawyer 等 (1959, 1960)⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾によつて薬理学的に証明された。

ここで問題になるのは、検体の中に含まれる ADH と試験動物自身の有する ADH が同一である必要があるか何うかと云う点である。Sawyer 等 (1960)¹⁰⁰⁾は鼠、兎、蛙等に於いて、ひな鶏の神経下垂体抽出物に対する感受性を調べ、ひな鶏と同一の ADH 即ち Arginin vasotocin を有する蛙に最大の感受性を見出している。又犬や鼠に豚の ADH である Lysine vasopressin を投与して起る抗利尿性は Arginine vasopressin によるものより弱く短いことも識られている (van Dyke 等 1956¹¹⁴⁾、Sawyer 1958⁹⁸⁾、Theil Nielsen 1958¹⁰⁹⁾、Thorn 1959¹¹²⁾)。しかしながら反面、豚に於ける Lysine vasopressin

と Arginine vasopressin との抗利尿性には差がなく、人に於いても此の両者の区別は決定的でないと言われている (Sawyer 等, 1960)¹⁰⁰⁾。

要するに動物は夫々独自の ADH を有しており、それ等は系統的に近似の関係にあるとしても或程度の特異性を示すことは否定出来ないようである。

現在までに報告された測定法から各種試験動物の最大の感受性を比較してみると、犬は $200\mu\text{u}/\text{animal}$ (Hare 等, 1945), 兎は $200\mu\text{u}/\text{animal}$ (Lindquist 等, 1949), 白鼠は $3.5\mu\text{u}/100\text{gr}$ (Dicker-Verly, 1953), マウスは $10\mu\text{u}/10\text{gr}$ (Heller-Blackmore, 1952), 蝦蟇は $5\mu\text{u}/\text{animal}$ (Laubert-Eversole-Childs) である⁷³⁾⁹¹⁾。これ等はすべて Pitressin を使用したものであるが、測定方法が違うので厳密な比較とは云えないかも知れない。又動物の大きさに従って感受性を示す量も増大してゆく傾向がみられるが、いづれにしろ蝦蟇の感受性の大きさは十分に推定出来るようである。日本産の蝦蟇で決定し得た最大感受性は $25\mu\text{u}/100\text{g}$ であった。

Buchborn¹⁹⁾ 及び Lauber 等⁶⁹⁾ は、哺乳類を試験動物とする測定法は疼痛、侵襲、麻酔及び騒音等によつて影響をうけるのに対し、蝦蟇による測定法は比較的安全であると述べている。

著者は蝦蟇による測定法の特徴として皮膚からの水負荷を挙げたいと思う。哺乳類によるものでは麻酔下で胃消息子を用い、1 回から 4 回にも及ぶ水負荷を行つている。水負荷は試験動物の神経下垂体系機能を抑制して利尿を起させるために行うものであるが、胃消息子によるものではその効果の持続に多少の懸念がある。その点両棲類である蝦蟇には低張液に入れると皮膚からの水負荷が起ると云う特性があり、神経下垂体系機能の抑制に或程度の持続性を期待し得る。

第 9 表 正常血漿 ADS 値

正常血漿 ADS 値	試験動物	測定者	年代
200—800 $\mu\text{u}/\text{ml}$	Rat	国 分	1955
100—500 $\mu\text{u}/\text{ml}$	"	矢 野	1955
<20—60 $\mu\text{u}/\text{ml}$	"	Macfarlane	1957
1—15 $\mu\text{u}/\text{ml}$	"	Bisset, Lee	1958
100—510 $\mu\text{u}/\text{ml}$	"	平 田	1958
<10 $\mu\text{u}/\frac{1}{2}\text{ml}$	"	森	1958
0 $\mu\text{u}/\text{ml}$	"	Vorherr	1959
10 $\mu\text{u}/\frac{1}{2}\text{ml}$	"	Schröder	1959
0—140 $\mu\text{u}/\text{ml}$	Toad	Buchborn	1957
0—33 $\mu\text{u}/0.1\text{ml}$	"	著 者	1961

種々の測定法によつて得られた正常血漿 ADS 値を第 9 表に示した。正常血漿 ADS 値にはかなり大きな変動域がみられるが、これは個体差や測定法の相違によるばかりでなく、測定対象の条件を一定にすることが極めて困難であることにもよるであろう。

Rodeck (1958)⁹⁴⁾ は水分調節の規制は間脳下垂体系を通して常に同一の基準に維持されるのではなくて、或る一定のリズム、即ち Schlaf-Wach-Cyclus があり、夜間には ADH の遊離が増加すると述べている。又 Dingman (1958)²⁴⁾ は水分規制のみでなく塩分規制をも含めた neural rhythms について論じ、日中では副腎皮質のはたらきが優勢となり、夜間には神経下垂体が最大の活性に達すると述べている。平田 (1958)⁴⁹⁾ の報告によれば、正常人血漿抗利尿活性度は早朝空腹時に認め難く、昼食前に増加し、夕食前に減少している。又古志谷 (1956)⁶⁷⁾ は血清 ADS は夏季に増加、冬季に減少したと述べ、矢野 (1955)¹²⁵⁾ は健康老人血清 ADS は健康若年者より低いと述べている。

年令や季節差は別としても、かなりの日内変動がみられることは問題である。著者も少数例の知見ではあつたが、早朝採血時に低く、就寝前採血時に高い傾向を認めた。従つて著者は特定の条件下で測定される場合以外は、採血時間となる可く一定にすることに努めた。又水分の投与或は禁止は、Kerrigan 等 (1955)⁶³⁾ が指摘しているように ADH による正常な水分規制を反つて乱す恐れがあるので、ありのままの状態で測定すべきであると思い、対象には任意に水分を摂らせた。

女性では、松田 (1955)⁷⁶⁾ が性周期に於ける血清 ADS の変動を指摘しているように、更に条件の吟味が必要となる。

血漿 ADS 値の変動が大きい他の原因として、生物学的測定法の ADH 特異性、即ち ADH 以外の抗利尿性物質の影響が考えられる。矢野 (1955)¹²⁵⁾ や Itoh (1956)⁵⁷⁾ は尿崩症患者の血清を intact animal で測定した場合、必ずしも抗利尿活性度の低くない時があるのは、ADH とは別個の間脳下垂体系刺激物質による影響であつて、下垂体摘除動物では此の現象がみられなかつたと述べている。

ADH 以外にも、Acetylcholin, Adenosine-Compound, Epinephrine, Nicotin, Ferritin 或は Relaxin 等が利尿抑制を起すと云われる (Pickford, 1952)⁸⁵⁾。しかしそれには大量が必要であつて、正常の血漿には抗利尿性を示すほどに含まれていないとされるが、兎に角血漿中に

は ADH 以外にも直接、間接に水分規制に影響する物質が含まれる可能性はある訳である。

生物学的測定法がたしかに血漿 ADH のみを測定していると言う証明として—(1) Vasopressin 及び血漿 ADS の量—作用曲線が平行である, (2) 両方が Sodium thioglycolate 及びアルカリによつて不活性化される, (3) Vasopressin 及び血漿 ADS の time-action pattern が同じ経過をとる, (4) Vasopressin を投与された人の血漿が脱水対象からの血漿と同じように分析される, (5) 後葉を除去したものでは通常の有効な刺激によつても活性物質が現れない—と云う幾つかの事柄が挙げられている⁷³⁾。しかしこれ等の証明法は夫々疑問の点があり、該測定法が血漿中の ADH のみを測定しているという確証にはならないようである。

ここで ADH の生物学的測定法に常につきまとう疑問或は欠点と云つたものを挙げてみると、

(1) 試験動物の神経下垂体系機能を水負荷や Ethanol 等によつて或る程度抑え得たとしても、神経下垂体系が intact に残っている限りは外生的 ADH と内生的 ADH とを区別し得ない。

(2) 試験動物の神経下垂体系を適確に破壊して、実験的に一定な尿崩症をつくり出すことは困難である。

(3) 血漿などの測定では、血漿中に含まれる ADH のみではなく直接或は間接に抗利尿性に作用する物質の総和と、同じように直接或は間接に利尿性に作用する物質の総和との差が測定されるのではないか。

(3) の観点からすれば、抗利尿ホルモン (ADH) と云う言葉より抗利尿物質 (ADS) と云う言葉の方が妥当となるし、測定されるものは血漿に含まれる ADS の総量と云うより、血漿全体が示す抗利尿性の力価とでも云う可きものであろう。

蝦蟇による血漿 ADS 測定法も上述したような根本的欠陥には何等の解決も与えるものではない。

Macfarlane (1960)⁷³⁾は蝦蟇による測定法が下垂体摘除白鼠法や Ethanol 白鼠法より大きい ADS 値を示すのではないかと云っている。

著者はこれに関して次のように考えている。蝦蟇の ADH である Arginine vasotocin は皮膚を通しての水負荷、膀胱からの水分吸収及び腎による水分保持を強力に増進すると云われる。従つて検体として人の ADH が注入された場合でも、略々同様な効果が起るものと考えられる。蝦蟇による測定法は体重の変化を定量の基準としているので、水負荷、再吸収及び利尿抑制と云う全て

の因子の総和が基準となる。即ち尿量減少と云う単一の変化を基準とした他の測定法よりは ADH の広範な作用面を秤量する訳で、それだけ感受性が大きくなるものと考えられる。

しかしながら ADH 特異性の問題も否定出来ない。Ewer (1951)³⁰⁾の実験によれば、蝦蟇の経皮的水負荷の増加や利尿抑制に対して Oxytocin も亦 Vasopressin と同様な効果をみせている。Oxytocin の効果が Vasopressin の効果に比して小さいとしても、両者の分泌形態は現在なお不明であり、或る種の刺激の下では Vasopressin の 4 ~ 100 倍もの Oxytocin が分泌されると云われている (van Dyke, 1960)¹¹⁶⁾ので、蝦蟇による ADS の測定には Oxytocin による影響も考慮に入れねばならない。

蝦蟇による ADS 測定法にはこれ迄に述べて来たような幾つかの長所があるが、欠点としては 1 サンプルの測定に多くの蝦蟇と長い準備時間を必要とし、急を要する測定には不向きであることである。又著者は四季を通じて測定してきたが、蝦蟇は繁殖期には水に還ると云われ、水分規制の面に何等かの変化が推定されるので、此の時期に関しては厳密な動物学的考察が必要であらう。

Ⅲ 測定結果について

測定法の違いによつて血漿 ADS 値にかなりの差がみられることは前述したが、以下に著者の方法で測定した種々の結果について、従来の成績と比較しながら検討を加える。

著者は任意に水分を摂取せしめた正常群に於いて 0 ~ 33 μ u/ 0.1cc, 約 10 時間後水分摂取を禁じた正常群に於いて 0 ~ 46 μ u/ 0.1cc の血漿 ADS を認め、水 1200cc の経口投与を行つた正常群には血漿 ADS を認めなかつた。

Buchborn (1957)¹⁸⁾は彼の方法を用いて、水分摂取任意の正常群に 0 ~ 140 μ u/cc, 20 ~ 75 時間の水分摂取禁止或は高張食塩水の静注を行つた正常群に 0 ~ 220 μ u/cc, 水 1500cc の投与を行つた正常群には 0 ~ 20 μ u/cc の血漿 ADS を認めている。

即ちいづれの測定対象群に於いても、血漿 ADS はかなり大きな変動域を示すものとみられる。Buchborn は此の変動を血漿滲透圧の変化に関係づけ、血漿滲透圧の増減は血漿 ADS の増減に一致したと述べている。しかし此の相関関係には広範な統計的変動の巾があるようである。著者の得た成績 (第 6 表, Posm と血漿 ADS の関係) では、血漿滲透圧の変化がみられないか或は軽度

であるにも拘らず血漿 ADS は大きく変動しており、Buchborn の成績を裏附けることが出来なかつた。これは著者の測定対象に於いては、約10時間と云う比較的短い、しかも大部分は睡眠中の水分摂取禁止であり、又水1200cc 投与後2時間目の測定であるので、血漿滲透圧が良好に維持されていたものとみられる。

正常群が水分摂取禁止並びに水分投与によつて示し得た血漿 ADS 値は Buchborn によれば 0~220 μ u/cc であり、著者は 0~46 μ u/0.1cc の値を得た。著者の変動域は Buchborn の変動域に比してかなり大きい、これは測定法に用いた蝦蟇の種類や ADS 測定基準(Buchborn は尿量減少、著者は水負荷量の増加と尿量減少による体重増加)の違いによるものと考えられる。

多尿を示した下垂体機能障害例に於ける測定では、尿崩症例は抗利尿活性を示さず、シモンズ氏病は低値ながら活性を示した。

尿崩症例に於いて活性を認めなかつたと云うことは、蝦蟇の神経下垂体系機能が経皮の水負荷によって充分に抑制され、測定操作などによる刺激に応じないことを証明するものであろう。

シモンズ氏病に於いて活性を認めたことについては、3800cc/day 程度の多尿ではあるし、Dingman 等(1959)²⁵⁾の下垂体切除人に於ける残存神経下垂体機能の研究にみるごとく、完全な障害でない限り種々の分泌刺激に或程度良好に應ずるものとみられる。

手術侵襲群に於いては、血漿 ADS の増加傾向を認めたが、手術侵襲による ADH の有意義は、増加は渋沢(1953)¹⁰⁰⁾、大園(1955)⁸³⁾、市川(1959)⁵⁵⁾等によつて既に指摘され、詳細な研究がなされている。

Bisset 等(1956)¹²⁾は手術後の血漿抽出物を分析して30 μ u/ml 以上のものを見出さなかつたので、麻酔下の侵襲や術後の疼痛が血中に現われるほどの ADH を分泌しうるか何うかは不明であると述べているが、手術による脱水、発汗、嘔吐、或は麻酔や麻酔前後の感情などが ADH 分泌の原因になると思われる⁷³⁾⁹⁶⁾。勿論、術後の尿量減少には ADH のみでなく GFR や ERPF の減少も関係するであろう。

水試験は腎の濃縮、稀釈力を検し、それによつて腎機能を判定しようとするものであるが、腎の濃縮、稀釈力に影響を与えるものは腎機能ばかりでなく、ADH をはじめとした腎外性の種々の因子が影響を及ぼすものと考えられる。反面、腎機能の異常が腎外性因子に何等かの働きかけを行うことも否定出来ない。

第7図 濃縮、稀釈試験に於ける変化

(Leaf による)

著者は水試験に於ける血漿 ADS の変化を調べた。

Verney (1946)¹¹⁸⁾は血漿有効滲透圧のわずか1~2%の増加が ADH を分泌せしめ、血漿の稀釈はこれを抑制することを犬によつて証明した。此の生理学的な規制は第7図に示した通りである。即ち、水喪失36時間後には血清は正常値より軽度濃縮する。此の上昇した血清濃度は最高に濃縮された尿を少量排泄せしめる。水が投与されると稀釈尿の利尿をみ、血清濃度は軽度に下降する。負荷された水が排泄されると血清と尿の濃度は再び上昇すると云うものである。此の関係はLeaf 及び Mamby (1952)⁷⁰⁾によつて人にも認められた。

著者の測定した正常群並びに疾患群に於ける変化は程度の差はあるがこれと全く同じ経過を示したものと云え

第8図 GFR, 尿量, 尿濃度の分析からみた ADH の評価

Urine flow	↓	↑
Conc.	↑	↓
CH ₂ O	↓	↑
Cosm	not ↓	not ↑
GFR	not ↓	not ↑
ADH	↑	↓

(Strauss による)

る。しかるに血漿 ADS の変化では、正常群は濃縮期に増加傾向、稀釈期に有意な減少をみせたが、間脳照射をうけた前立腺癌群は稀釈期に軽度の増加をみせ、腎疾患群は濃縮、稀釈期ともに高い血漿 ADS 値を示した。

Strauss (1957)¹⁰⁷⁾によれば尿量、尿濃度、 CH_2O 、Cosm 及び GFR と ADH との間に一般的に第 8 図に示した如き関係があると云われる。又 Hulet 及び Smith (1959)⁵¹⁾も ADH 分泌に抑制的な効果を及ぼすとみられる陰圧呼吸の研究で、同様な傾向を認めている。

従つて著者は水試験に於ける尿量、尿滲透圧、分時溶質排泄量、Cosm 及び CH_2O を測定し、血漿 ADS の諸変化を裏付け得るか何うかを調べた。濃縮期に於ける変化では一致した関係が認められなかったが、これは ADH とは無関係な濃縮機構による影響と思われる。しかし稀釈期に於ける変化では血漿 ADS と尿量、尿滲透圧、Cosm、 CH_2O との間に或程度良好な相関が認められた。

即ち特に腎機能障害を示さなかつた例(間脳照射群)に於いても血漿 ADS の異常な反応による水排泄の遅延を認めた。又腎結核や比較的高度な腎機能障害を示した両側水腎症に於ける変化では、腎性の刺激によると思われる血漿 ADS の増加が尿排泄を遅延せしめ、しかも血漿滲透圧を一定に保っているのを認めた。後者の変化から、血漿 ADS の増加には投与された水を組織間液に強力に貯え、徐々に排泄せしめると云う作用もあるのではないかと考えられた。

冲中 (1953)⁸¹⁾は糖尿病の水代謝に対して、血清中抗利尿物質及び尿中副腎皮質ホルモンの測定によつて検討を加えている。即ち糖尿病患者では水試験の際水排泄の遅延をみる事が多く、その時の血清抗利尿物質の消長は水負荷後 1~2 時間で増加しており、尿中 Chemocorticoïd, 17-KS は午前中排泄量、濃度共に少く、又白鼠に過量水分を負荷した後の血清抗利尿物質は増加し、尿中 17-KS は減少したと述べ、下垂体後葉、前葉皮質系に於ける反応の異常を想定している。

村上等 (1955)⁷⁸⁾は諸種内分泌疾患及び脳疾患々者に於ける水試験と之に伴う血液水分及び血清 ADS の変動の研究で、尿崩症に於ける ADS の水負荷後の値は前値に比べて軽度の上昇乃至殆んど不変であつたと述べている。

小田等 (1960)⁸⁰⁾は腎機能不全と抗利尿物質の研究で、濃縮稀釈試験では内因性又は外因性 ADS の何れによるを問わず、尿滲透圧、尿比重、尿量についての両者の相関は極めて良好であり、濃縮稀釈試験の不良なものでは

濃縮時の血清 ADS は健康者と差異はないが、稀釈時対照より高値を示したと述べている。

これ等の文献は、内分泌異常や腎機能不全、さらにその他の種々の異常な条件下では水試験に於ける ADH の態度に変化の起り得ることを示している。

著者は腎疾患群や間脳照射をうけた前立腺癌群の水試験に於いて、血漿 ADS の異常な反応を認めたものであるが、それが如何なる機序によるものかは決定し得なかつた。唯、同時に測定した血漿滲透圧の変化からみて、間脳照射群では間脳下垂体系の異常反応によるものであり、腎疾患群ではホメオスタシス維持機構の正常な反応によるものと考えられた。

体液貯留患者に於ける測定結果では、腎機能障害の有無を問わず、TBF, ECF, ISF の増加及び PI, V の減少を示した症例に血漿 ADS の増加を認め、このような体液不平衡の状態からの恢復には血漿 ADS の減少が伴うことを認めた。

Leaf 及び Mamby (1952)⁷⁰⁾は循環血漿量の減少が ADH の分泌をうながし、Welt 及び Orloff (1951)¹²²⁾は循環血漿量の増大が ADH 分泌を抑制するとして、volume receptor や stretch receptor による刺激の伝達を考えている。著者の測定結果でも大体一致した傾向がみられた。

ネフローゼ症候群に於いては低蛋白血症、低アルブミン血症が血液膠滲透圧を低下させて局所的に浮腫発生の基盤をつくり、全身的には循環血漿量を減少させて ADH 分泌を促進するものと考えられている⁶⁾。ネフローゼ症候群に於ける循環血漿量の減少は Fishberg (1954)³³⁾や浅野 (1959)⁴⁾によつて認められており、低蛋白血症に於ける血漿 ADS の増加は Dicker (1950)²²⁾及び平田 (1958)⁴⁹⁾によつて指摘されている。

著者の測定対象に於ける循環血漿量の減少は低蛋白血症、低血圧或は RPF の減少などによつて或程度裏付け得たが、臨床検査所見からは裏付け得ないものもあつたし、循環血漿量の測定誤差も否定出来ない。

Buchborn (1956, 1957)^{16) 17)}は血漿滲透圧と Adiuretin の関係について論じ、正常者、肝機能障害者、心機能障害者、腎機能障害者或は浮腫患者の何れを問わず、その血漿 ADS は血漿有効滲透圧に比例して 0~250 $\mu\text{u}/\text{cc}$ の変動を示したと述べている。

著者は体液貯留患者に於ける観察で、血漿滲透圧の測定を行っていないので上述した関係は確認し得なかつたが、血漿 ADS と TBF, ECF, ISF には正の相関々係

を、又血漿 ADS と PI, V には負の相関々係を認めることが出来た。

しかし体液貯溜に於ける主変化が ADH にあるか Aldosterone にあるかは決定し得ない所であり、体液貯溜患者にみられる共通な局所性因子、すなわち循環系より組織間液に向つて体液の移動を容易ならしめる有効濾過圧の増加又は毛細血管の透過性亢進に体液貯溜の直接的な原因を求め得るに過ぎないとされている。

従つて体液貯溜患者に於ける観察で、血漿 ADS の増加と ISF の増加に或程度の量的相関を認めたが、この事だけから ISF の増加が血漿 ADS の増加によるものであると決定する訳にいかないようである。

高度な腎機能障害を示した閉塞性無尿の利尿期に於ける変化では(第8表, 症例2), 機能障害腎の ADH に対する不応性が推定された。

Heintz 及び Schneider (1957)⁴⁶⁾は強迫多尿を伴つた慢性腎不全患者に於いて、血漿抗利尿活性を認めなかつたと述べているが、Taubert (1954)¹⁰⁸⁾は血漿抗利尿活性が著明に増加しているにも拘らず強迫多尿を示した腎不全患者を報告し、尿崩症に於ける多尿と対比せしめている。要するに高度な腎機能障害例に於いては、ADH と無関係に多尿を来し得ることもある訳である。

腎機能障害例に於ける血漿 ADS の増加は Heller (1957)⁴⁷⁾や Imanaga (1957)⁵²⁾によれば腎に於ける ADH 破壊能の低下によるものとされるが、神経下垂体系への腎性刺激も否定出来ない。

以上、日本産蝦蟇による血漿 ADS 測定法を用いて種々の状態に於ける血漿 ADS を測定した結果について検討を加えた。

測定対象には腎機能障害例があつたので、血漿 ADS と尿量、尿比重との相関を全例に期待することは出来なかつたが、各症例の臨床症状をほぼ満足に裏付け、従来の成績とも或程度の一致をみた。

唯本法による測定値は従来の測定法によるものより全般的に高い傾向を示している。もつとも12時間の水分摂取禁止後、2000 μ u/ccの血漿 ADS を認めたと言う報告もあるが(Lewis, 1958)⁷¹⁾、本法には ADH 以外の体液貯溜性因子による影響もあるものとみられる。

しかし上述した測定結果からみて、本法は臨床的な血漿 ADS 測定法として充分に利用出来るものと考えらる。

結 語

(1) 日本産蝦蟇による血漿 ADS 測定法について述

べた。

本法は哺乳類神経下垂体抽出物に対する蝦蟇の特異な water balance に基礎をおき、血漿注入後の蝦蟇に於ける経皮の水負荷の増加と利尿抑制から結果する体重の増加を血漿 ADS の測定基準としたものである。

本法は従来の測定法に比して試験動物に対する水負荷のやり方が自然であり、試験動物の神経下垂体系機能が充分に抑制されるので、測定操作などによる影響が少い。又比較的簡便であつて臨床測定に適する。

Pitressin による log 量一作用曲線では 5 ~ 1000 μ u/cc の間に直線関係を認めた。

(2) 本法を用いて種々の状態に於ける血漿 ADS を測定した結果、次の所見を得た。

i 任意に水分を摂取せしめた正常群に於ける血漿 ADS は 0 ~ 33 μ u/ 0.1cc で、平均は 10 μ u/ 0.1cc であつた。又約10時間水分摂取を禁じた正常群では 0 ~ 46 μ u/ 0.1cc の変動域がみられ、水1200ccを経口投与した正常群では血漿抗利尿活性を認めなかつた。

ii 下垂体機能障害例に於ける血漿 ADS 値は低く、手術侵襲例では高い傾向がみられた。

iii 水試験に於ける血漿 ADS の変化では、正常群は濃縮期に増加傾向を示し、稀釈期には著明な減少を示した。間脳照射を受けた前立腺癌群では稀釈期に軽度の増加をみせ、腎疾患群では濃縮、稀釈期ともに比較的高値を持続した。

これ等の諸変化は同時に測定した尿量、尿浸透圧、浸透圧クリアランス、自由水クリアランスの変化と稀釈期に於いて相関したが、濃縮期に於ける関係は明瞭でなかつた。

iv 体液貯溜患者に於ける観察では、全液体量、細胞外液体量、組織間液体量の増加、循環血漿量の減少が血漿 ADS の増加と一致した。又体液貯溜の状態から正常方向への回復は血漿 ADS の減少と一致した。しかし循環血漿量が正常か或は正常以上に増加している体液貯溜患者の血漿 ADS は正常値内にあつた。

(3) 本法には ADH 以外の体液貯溜性因子による影響も考えられるが、本法による測定値は血漿抗利尿活性度をほぼ満足に示すものと云える。

稿を了るに当り、終始御教示と御叱正をいただいた高安久雄教授並びに佐藤昭太郎教授に深謝致します。

文 献

- 1) Adams, A.E., Richards, L. and Kuder, A.: Science, 72, 323, 1930.

- 2) Ames, R.G. et al.: *Endocrinol.*, 46, 215, 1950.
- 3) Anselmino, K.J. et al.: *Edinburgh M.J.*, 39, 376, 1932.
- 4) 浅野: 第15回日本医学会総会報告, 1959.
- 5) 浅野等: 浮腫, 第2版, 医学書院, 東京及び大阪, 1959.
- 6) 浅野, 平田: *日本臨床*, 17, 1915, 1959.
- 7) Baratz, R.A. and Ingraham, R.C.: *Am. J. Physiol.*, 198, 565, 1960.
- 8) Bell, W.B.: *Brit. med. J.*, 2, 1609, 1909.
- 9) Berliner, R.W., Levinsky, N.G., Davidson, D.G. and Eden, M.: *Am. J. Med.*, 24, 730, 1958.
- 10) Biasotti, A.: *C.R. Soc. Biol.*, Paris, 88, 361, 1923.
- 11) Birnie, J.H. et al.: *Endocrinol.*, 47, 1, 1950.
- 12) Bisset, W., Lee, J. and Bromwich, A.F.: *Lancet*, 2, 1129, 1956.
- 13) Borchardt, L.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 34, 946, 1908.
- 14) Brunn, F.: *Z. ges. exp. Med.*, 25, 170, 1921.
- 15) Buchborn, E.: *Z. exper. Med.*, 125, 614, 1955.
- 16) Buchborn, E.: *Klin. Wschr.*, 34, 953, 1956.
- 17) Buchborn, E.: *Klin. Wschr.*, 35, 717, 1957.
- 18) Buchborn, E.: *Endocrinol.*, 61, 375, 1957.
- 19) Burn, J.H.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, IV 517, 1931.
- 20) Burn, C., Kindsen, E.O.E. and Raaschon, F. J.: *Clin. Invest.*, 25, 568, 1946.
- 21) Crawford, J.D. et al.: *Endocrinol.*, 55, 521, 1954.
- 22) Dicker, S.E.: *Biochem. J.*, 46, 53, 1950.
- 23) Dicker, S.E. et al.: *J. Physiol.*, 122, 149, 1953.
- 24) Dingman, J.F.: *A.J.M.S.*, 235, 79, 1958.
- 25) Dingman, J.F.: *New Engl. J. Med.*, 260, 997, 1959.
- 26) du Vigneaud, V., Ressler, C., Swan, J.M., Roberts, C.W., Katsoyannis, P.G. and Gordon, S.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 4879, 1953.
- 27) du Vigneaud, V., Lawler, H.C. and Popenoe, E.A.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 4880, 1953.
- 28) Ewer, R.F.: *J. exper. Biol.*, 27, 40, 1950.
- 29) Ewer, R.F.: *J. exper. Biol.*, 28, 369, 1951.
- 30) Ewer, R.F.: *J. exper. Biol.*, 28, 374, 1951.
- 31) Ewer, R.F.: *J. exper. Biol.*, 29, 173, 1952.
- 32) Ewer, R.F.: *J. exper. Biol.*, 29, 429, 1952.
- 33) Fishberg, A.M.: *Hypertension and Nephritis*, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 475, 1954.
- 34) Fuhrman, F.A. and Ussing, H.H.: *J. Cell. & Comp. Physiol.*, 38, 109, 1951.
- 35) Gauer, O.H., Henry, J.P., Sicker, H.O. and Wendt, W.E.: *J. Clin. Invest.*, 33, 287, 1954.
- 36) Gerschenfeld, H.M., Tramezzani, J.H. and de Robertis, E.: *Endocrinol.*, 66, 741, 1960.
- 37) Gibbs: *J. Pharmacol.*, 40, 129, 1930.
- 38) Gilman, A. and Goodman, L.: *Amer. J. Physiol.*, 90, 113, 1937.
- 39) Ginsburg, M.: *Brit. J. Pharmacol.*, 6, 411, 1951.
- 40) Ginsburg, M. et al.: *J. Endocrinol.*, 9, 267, 1953.
- 41) Gottschalk, C.W.: *Circulation*, XXI 861, 1960.
- 42) Green, J.D.: *Am. J. Anat.*, 88, 225, 1951.
- 43) Ham, G.C. and Landis, E.M.: *J. Clin. Invest.*, 21, 455, 1942.
- 44) Harris, G.W.: *Neural control of the pituitary Gland*, Edward Arnold, London, 1955.
- 45) Harrison, T.R. et al.: *Circulation*, 10, 127, 1951.
- 46) Heintz, R. and Schneider, E.: *Klin. Wschr.*, 35, 819, 1957.
- 47) Heller, H.: *The neurohypophysis*, London, Butterworths, 1957.
- 48) Heller, H.: *Experientia*, 6, 368, 1950.
- 49) 平田: *日内分泌誌*, 33, 973, 1958.
- 50) Howell, W.H.: *J. exp. Med.*, 3, 245, 1898.
- 51) Hulet, W.H. and Smith, H.W.: *J. Clin. Invest.*, 38, 1972, 1959.
- 52) Imanaga, H., Kondo, T. and Mori, I.: *J. Clin. Endocrinol.*, 17, 1081, 1957.
- 53) 稻生: *東医会誌*, 59, 295, 1952.
- 54) 市川: 蛙学, 第2版, 裳華房, 東京, 1949.
- 55) 市川: *日外誌*, 60, 46, 1959.
- 56) 市川: *医学のあゆみ*, 28, 335, 1959.
- 57) Itoh, S.: *Nagoya J. Med. Sc.*, 19, 243, 1956.
- 58) Jeffers, W.A. et al.: *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.*, 50, 184, 1942.
- 59) Jørgensen, C.B.: *Acta physiol. Skand.*, 14, 213, 1947.
- 60) Jørgensen, C.B.: *Acta physiol. Skand.*, 18, 171, 1949.
- 61) Kamm, O., Aldrich, T.B., Grote, I.W., Rowe, L.W. and Bugbee, E.P.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 50, 573, 1928.
- 62) 加藤: *吸呼と循環*, 6, 313, 1958.
- 63) Kerrigan, G.A., Talbot, N.B. and Crauford, J.D.: *J. Clin. Endocrinol. & Metabol.*, 15, 265, 1955.
- 64) 小林他: *新潟医学会雑誌*, 69, 335, 1955.
- 65) Koefold-Johnsen, V. and Ussing, H.H.: *Acta physiol. scandinav.*, 28, 60, 1952.
- 66) 国分: *日内分泌誌*, 31, 80, 1955.
- 67) 古志谷: *京都府立医大誌*, 60, 571, 1956.

- 68) Lamdin, E.: A.M.A. Arch. Int. Med., 103, 644, 1959.
- 69) Lauber, J.K., Eversole, W.J. and Childs, W. A.: Endocrinol., 64, 316, 1959.
- 70) Leaf, A. and Mamby, A.R.: J. Clin. Invest., 31, 54, 1952.
- 71) Lewis, A.A.G.: J. Clin. Endocrinol., 13, 769, 1953.
- 72) Light, A. and du Vigneaud, V.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 98, 692, 1958.
- 73) Macfarlane, W.V.: E.S. Astwood's Clinical Endocrinology, Vol. I pp. 642, Grune & Stratton, New York & London, 1960.
- 74) Magnus, R. and Schäfer, E.A.: J. Physiol., 27, ix, 1901.
- 75) 松田：北海道産婦人科会誌, 6, 125, 1955.
- 76) Maurice: Helv. Med. Acta., 20, Suppl. XXX, Fasc., 1, 1953.
- 77) 森：日外誌, 58, 1882, 1958.
- 78) 村上：日内分泌誌, 31, 78, 1955.
- 79) Novelli, A.: Rev. Soc. argent. Biol., 12, 163, 1936.
- 80) 小田, 中橋, 上田：日泌尿会誌, 51, 700, 1960.
- 81) 沖中：日内分泌誌, 29, 63, 1953.
- 82) Oliver, G. and Schäfer, E.A.: J. Physiol., 95, 277, 1895.
- 83) 大國：日外誌, 56, 214, 1955.
- 84) Ott, I. and Scott, J.C.: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 8, 48, 1910.
- 85) Pickford, M.: Pharmacol. Rev., 4, 254, 1952.
- 86) Ralli, E.P.: Amer. J. Physiol., 163, 141, 1950.
- 87) Relman, A.S. and Schwartz, W.B.: J. Clin. Invest., 34, 959, 1955.
- 88) Rey, P.: C.R. Soc. Biol., Paris, 118, 949, 1935.
- 89) Robinson, F.H. et al.: Ann. Int. Med., 14, 42, 1940.
- 90) Rodeck, H.: Ärztl. Wschr., 12, 468, 1957.
- 91) Rodeck, H.: Ärztl. Wschr., 12, 881, 1957.
- 92) Rodeck, H.: Ärztl. Wschr., 13, 52, 1958.
- 93) Rodeck, H.: Ärztl. Wschr., 13, 75, 1958.
- 94) Rodeck, H.: Ärztl. Wschr., 13, 123, 1958.
- 95) Rodeck, H.: Ärztl. Wschr., 13, 152, 1958.
- 96) Rydin, H. and Verney, E.B.: Quart. J. Exper. Physiol., 27, 343, 1938.
- 97) Sawyer, W.H. and Shisgall, R.M.: Am. J. Physiol., 187, 312, 1956.
- 98) Sawyer, W.H.: Endocrinol., 63, 694, 1958.
- 99) Sawyer, W.H., Munsick, R.A. and van Dyke, H.B.: Nature, 184, 1464, 1959.
- 100) Sawyer, W.H. Munsick, R.A. and van Dyke, H.B.: Circulation, XXI, 1027, 1960.
- 101) Schäfer, E.A. and Herring, P.T.: Proc. Roy. Soc. B., 77, 571, 1906.
- 102) Scharrer, E. and Scharrer, B.: Rec. Prog. Hormone Res., 10, 183, 1954.
- 103) Shannon, J.A.: J. Exper. Med., 76, 387, 1942.
- 104) 渡沢：内分泌のつとめ, 4, 83, 1953.
- 105) Steggerda, F.R.: Amer. J. Physiol., 98, 255, 1931.
- 106) Stein, M., Jinks, R. and Mirsky, I.A.: Endocrinol., 51, 492, 1952.
- 107) Strauss, M.B.: Body water in man, J. & A. Churchill, London, 1957.
- 108) Taubert, M.: Ärztl. Wschr., 9, 584, 1954.
- 109) Theil Nielsen, A.: Acta endocrinol., 29, 561, 1958.
- 110) Theobald, G.W.: Clin. Science, 1, 225, 1934.
- 111) Thorn, N.A.: J. Exper. Med., 105, 585, 1957.
- 112) Thorn, N.A.: Acta endocrinol., 32, 134, 1959.
- 113) Ullrich, K.J.: Circulation, XXI, 869, 1960.
- 114) van Dyke, H.B., Engel, S.L. and Adamsons, K., Jr.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 91, 484, 1956.
- 115) van Dyke, H.B., Adamsons, K., Jr., and Engel, S.L.: Proceedings of the Eighth Symposium of the Colston Research Society, Heller, H., Ed. New York, Academic Press, p. 65, 1957.
- 116) van Dyke, H.B.: E.S. Astwood's Clinical Endocrinology, Vol. 1, pp. 68, Grune & Stratton, New York & London, 1960.
- 117) Velden, R. von den: Berl. Klin. Wschr., 50, 2083, 1913.
- 118) Verney, E.B.: Lancet, 2, 781, 1946.
- 119) Vorherr, H. und Friedberg, V.: Klin. Wschr., 37, 1171, 1959.
- 120) Walker, A.M.: Am. J. Physiol., 127, 519, 1939.
- 121) Weisberg, H.F.: Water, electrolyte and acid-base balance, Williams & Wilkins, Baltimore, 1953.
- 122) Welt, L.G. and Orloff, J.: J. Clin. Invest., 30, 751, 1951.
- 123) Welt, L.G.: Circulation, XXI, 1002, 1960.
- 124) Wirz: Helv. physiol. acta, 14, 353, 1956.
- 125) 矢野：内分泌, 2, 365, 1955.