原 著

腎静脈カテーテル法による利尿剤および降圧剤の 腎循環と代謝におよぼす影響にかんする研究

東京大学医学部美計内科

川 本 譲 次

STUDIES ON THE EFFECTS OF DIURETICS AND HYPOTENSIVE DRUGS ON RENAL CIRCULATION AND METABOLISM

Joji Kawamoto

Medical Clinic of Prof. Mikamo, Tokyo University Medical School.

To investigate the effects of diuretics and hypotensive drugs on renal circulation and metabolism, renal venous catheterization was performed in 6 normal subjects and 21 patients with hypertension and renal diseases, and renal oxygen consumption (O_2 Cons.), renal glucose ($U_{s,G}$), lactate ($U_{s,L}$) and pyruvate usage ($U_{s,P}$), renal excretion of electrolytes (sodium and potassium) and renal venous pressure (RVP) as well as renal blood flow (RBF) and glomerular filtration rate (GFR) were observed before and after the administration of theophylline, mercurial diuretic, carbonic anhydrase inhibitor, hydralazine, ganglionic blocker and reserpine.

The results were as follows.

(1) After the intravenous administration of Neophyllin (theophylline ethylenediamine) RBF and GFR were slightly increased, tubular reabsorption of water (TRW) was decreased and RVP was found to be lowered. O_2 Cons. and $U_{s,G}$ were observed to have a tendency to increase.

It is presumed that the diuretic effect of theophylline is consequent to both the improvement of renal circulation and the direct action on renal tubules, and that the latter mechanism is referable to the increase of O_2 Cons. and $U_{s,G}$.

(2) During diuresis after the administration of Igrosin (a mercurial diuretic) RBF and GFR were slightly decreased, TRW lowered, and renal arterio-venous oxygen difference and O_2 Cons. were found to be increased remarkably.

It would seem that the mercurial diuresis is due to the direct action on renal tubules and is associated with the increase of oxygen consumption.

(3) In marked diuresis after Diamox RBF and GFR were observed to have a tendency to decrease, O_2 Cons. to decrease, $U_{s,L}$ to increase and excretion of sodium and potassium to increase markedly.

It is considered that the diuretic effect of carbonic anhydrase inhibitor is the result

of increased renal excretion of sodium and potassium, and is not accompanied by increased oxygen consumption.

(4) No consistent correlations were found between the diuretic effects of studied diuretics and O_2 Cons., $U_{s,G}$, $U_{s,L}$ and $U_{s,P}$. This is considered to be due to differences in the action on renal circulation and renal tubular enzymatic systems.

(5) During reduction of blood pressure due to Apresoline, RBF was increased remarkably, filtration fraction and renal vascular resistance (RVR) lowered, and RVP was found to rise. These data suggest that Apresoline acts directly on renal vascular system. GFR, TRW, urine volume, renal extraction of PAH, O_2 Cons., $U_{s,L}$ and $U_{s,P}$ did not change markedly, in spite of increase of RBF.

(6) During reduced blood pressure due to Ansolysen RVP was found to fall, and RBF, urine volume, sodium excretion and O_2 Cons. decreased.

(7) During lowered blood pressure induced by Serpasil RBF, GFR and urine volume did not change significantly, RVR fell slightly, and O_2 Cons. and $U_{s,G}$ were observed to have a tendency to increase.

(8) No consistent tendencies were found under the effects of hypotensive drugs studied here on renal circulation and metabolism. It is suggested, however, that the reactions of kidney to Apresoline and Serpasil are in the direction of reducing the influence of lowered blood pressure. On the other hand, the action of ganglionic blocker seems to block such an autonomic mechanism of kidney.

結 言

近年静脈カテーテル法の発見により、殆ど生理的条件下において人体各臓器の血行動態と代謝の様相を観察し得るようになった。本方法を用いて各臓器の静脈血を直接採取し、これを動脈血と比較することにより、人体各臓器の循環と物質の出入ひいては代謝にかんし、従来の方法では得られなかつた新知見を得ることが可能となつた。

すでに Merrill, Bradley, Cargill, Clark, Moyer 等、またわが国においても美甘、大島、上田等は本方法を腎静脈に応用し、諸種条件下において腎循環と代謝の若干面を観察し報告している^{2) 3) 4) 5) 6)}。併しこれらの研究は腎クリアランス法との関連において、腎におけるパラアミノ馬尿酸ソーダ (PAH) 除去率を問題とした研究、腎性昇圧物質に関する研究、或いは腎酸素 (O_2) 消費量を中心とした研究であり、腎静脈カテーテル法の発展にもかかわらず腎循環と代謝の詳細にかんし

では今日なお未知の問題が少なくない。とくに腎に作用すると思われる利尿剤および降圧剤の影響にかんしては殆ど系統的研究がなされていない。

著者は利尿剤として Theophylline 剤 (Neophyllin)、水銀利尿剤 (Igrosin)、炭酸脱水素酵素抑制剤 (Diamox)、降圧剤として 1-Hydrazinophthalazine (Apresoline)、自律神経節遮断剤 (Ansolysen)、Reserpine (Serpasil) の腎血行動態並びに代謝におよぼす影響を、人体において腎静脈カテーテル法を用いて観察し、その結果につき検討した。本方法によるこれら薬剤の影響の比較観察はまだ報告されていない。

実験方法

(1) 実施方法並びに定量法

安静空腹時、X 線透視台上に横臥の状態において施行。盲検およびヘマトクリット値 (Ht) 測定のため採血後、静脈カテーテルを右肘静脈に刺入

し、X線透視下に右心房を経て右腎静脈内に挿入する。他側肘静脈より PAH および Mannitol を点滴静注する。尿道カテーテルを挿入し、PAH, Mannitol 静注後約 20 分で膀胱を洗滌空虚とし、以後の尿をコルペン内に (Diamox の場合は流動パラフィン下に) 採取する。この採尿時間の中間時刻に静脈カテーテルを通じ腎静脈血を、また同時に股動脈穿刺により動脈血をパラフィン封入注射器内に採血する。採尿時間の前後において静脈カテーテルを水マンノメーターに連結し、腎静脈圧を、他側上膊において間接法により動脈血圧を測定した。薬剤投与後も同様に採血、採尿した。

静脈カテーテルより採取した血液が腎静脈血であることは、X線透視による静脈カテーテル先端の位置、動静脈血 PAH 濃度較差の大なること、また動静脈血 O_2 容量較差の小なること等により確認した。採血、採尿は 15 秒以内の正確さで記録し、洗滌液を含めた尿は 0.1cc まで正確に計量し、1 分間尿量並びに真尿量 (洗滌液量を引いて換算) を算出する。

動脈血、静脈血、尿の三者につき、PAH, Mannitol, Creatinine, O_2 容量, CO_2 容量, 葡萄糖, 乳酸, 焦性葡萄糖酸 (焦ブ酸), Na, K, Cl を定量する。PAH, Mannitol, Creatinine は光電比色計により定量, O_2 , CO_2 容量は Van Slyke 法, 糖は Hagedorn 法または Somogyi 法, 乳酸は Barker & Summerson 法, 焦ブ酸は Friedemann & Haugen 法, Na, K は火焰比色計 (Lange Model IV), Cl は Schales-Schales 法により定量, pH は硝子電極 pH メーターにより室温にて測定 Rosenthal の式により補正した。

C: 腎クリアランス (cc/min), P_A : 動脈血漿中濃度 (mg/dl または mEq/l), P_R : 腎静脈血漿中濃度 (mg/dl または mEq/l), U: 尿中濃度 (mg/dl または mEq/l), V: 1 分間尿量 (cc/min), S: 体表面積 (m^2) とすれば、日本人標準体表面積を $1.48m^2$ として、 $C = \frac{UV}{PA} \times \frac{1.48}{S}$ となる。PAH については腎除去率を E_{PAH} とすれば、

$$E_{PAH} = \frac{P_A - P_R}{P_A} \quad RPF = \frac{UV}{P_A - P_R} \quad \text{であるから}$$

$$RPF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} \quad \text{となりしたがって} \quad RBF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} \times \frac{100}{100 - Ht}$$

により腎血流量 (RBF) を計測し得る。糸球体濾過値 (GFR) は Mannitol クリアランス (ク) または Creatinine・クにより計測し、尿細管水再吸収率 (TRW) は $TRW = \frac{GFR - V}{GFR}$

$$\text{により、腎血管抵抗 (RVR) は} \quad RVR = \frac{MBP}{RBF}$$

により求め得る。平均血圧 (MBP) は最低血圧に脈圧の 1/3 を加え求める。さらに動脈血、腎静脈血中濃度を A および R (mg/dl または Vol%) とすれば腎動静脈血較差 (Δ) は $A - R$ で表され、腎 O_2 消費量 (O_2 Cons.) = $RBF \times (A_{O_2} - R_{O_2})$, 腎糖, 乳酸, 焦ブ酸攝取量 ($U_{S.G.}$, $U_{S.L.}$, $U_{S.P.}$) = $RBF \times (A - R) - UV$ となる。

以上の方法により、薬剤投与前と投与後 1~2 回にわたり、RBF, GFR, FF, 真尿量, TRW, RV R, 腎静脈圧 (RVP), ΔO_2 および O_2 Cons., ΔG , ΔL , ΔP 並びに $U_{S.G.}$, $U_{S.L.}$, $U_{S.P.}$, C_{Na} , C_K , C_{Cl} を測定し、これらの腎循環および代謝諸量が薬剤によつて如何なる影響を受けるかを検討した。

著者等が 10 例につき検討した結果によれば、基礎代謝条件下における本方法による 1 回測定値と 2~3 回測定値の平均値との偏差の棄却限界は、5% の危険率において、尿量: $\pm 15.5\%$, RBF: $\pm 18.5\%$, GFR: $\pm 15.0\%$, 腎動静脈血 O_2 較差: $\pm 21.9\%$, 乳酸較差: $\pm 57.1\%$, 焦ブ酸較差: $\pm 66.2\%$ であつた。よつて薬剤投与後の測定値は、投与前の測定値よりこれらの範囲をこえて増減した場合に有意と判定した。

(2) 症例並びに薬剤投与の方法

Theophylline 剤は、高血圧症 3 例、慢性腎炎 1 例、正常者 1 例にたいし、Neophyllin (Theophylline Ethylenediamine) 0.25~0.5gr を 5~10 分

を要して静注し、その後10~40分間を観察。水銀利尿剤は、慢性腎炎、急性腎炎、ネフローゼ、正常者各1例を用い、Igrosin (1cc 中サリチルアリルアミド醋酸ナトリウム水銀 0.1gr, Theophylline 0.03gr, Barbitol 0.01gr) 0.8~1.0cc を10分間隔で2回にわけて静注しその後40~130分間を観察。炭酸脱水素酵素抑制剤は、高血圧症2例、慢性腎炎1例、正常者2例について、Diamox (Lederle 製) 0.25~0.5gr を5%葡萄糖液に溶解、5分間を要し静注、その後20~70分間を観察した。以上の3剤については、いずれも観察時間中に尿量の増加が認められた。

Hydrazinophthalazine の影響は高血圧症3例、正常者1例について検し、Apresoline (Ciba 製) 15~25mg を約5分間で静注、その後10~60分間を観察した。Reserpine は高血圧症4例にたいして、Serpasil (Ciba 製) 1.0~1.5mg を静注、その後20~60分間を観察。自律神経節遮断剤は高血圧症3例、動脈硬化症、正常者各1例で、Ansolysen (May & Baker 製) 3~13mg を皮下注射し、その後15~65分間を観察した。以上の降圧剤については観察時間中血圧は有意の降下をきたした。

実験成績

表1~6は各薬剤による脈拍数 (PR), 腎静脈圧 (RVP), 血圧 (BP), 真尿量 (V), PAH 腎クリアランス (C_{PAH}), PAH 腎除去率 (E_{PAH}), 腎血流量 (RBF), 糸球体濾過値 (GFR), 濾過率 (FF), 尿細管水再吸収率 (TRW), 腎血管抵抗 (RVR), 腎動静脈血 O_2 較差 (ΔO_2), 腎 O_2 消費量 (O_2 Cons.), 糖, 乳酸, 焦磷酸腎動静脈血較差 (ΔG , ΔL , ΔP) および腎攝取量 ($U_{S.G}$, $U_{S.L}$, $U_{S.P}$) Na 腎クリアランス (C_{Na}), K 腎クリアランス (C_K), pH の影響をそれぞれ一括したものである。

(I) 利尿剤

1) Theophylline 剤

表1. に示した如く、Neophyllin 静注後10~40分間において、1.12~4.01cc/min におよぶ尿量増

加が全例に見られた。RBF は5例中3例において28.3~51.5% におよぶ増加を示し、GFR は4例増加、1例不変、TRW は全例低下をきたした。

Table 1~6

Effects of diuretics and hypotensive drugs on renal circulation and metabolism.

PR:	pulse rate
BP:	blood pressure (mmHg)
RVP:	renal venous pressure (mmH ₂ O)
V:	volume of urine (cc/min)
C_{PAH} :	renal clearance of PAH (cc/min)
E_{PAH} :	renal PAH extraction (%)
RBF:	renal blood flow (cc/min)
GFR:	glomerular filtration rate (cc/min)
FF:	filtration fraction
TRW:	tubular reabsorption of water (%)
RVR:	renal vascular resistance (mmHg min/cc)
A_{O_2} :	arterial oxygen content (Vol. %)
ΔO_2 :	arterial-renal venous oxygen difference (Vol. %)
O_2 Cons.:	renal oxygen consumption (cc/min)
A_{CO_2} :	arterial carbon dioxide content (Vol. %)
ΔCO_2 :	arterial-renal venous carbon dioxide difference (Vol. %)
A_G :	arterial glucose level (mg/dl)
ΔG :	arterial-renal venous glucose difference (mg/dl)
$U_{S.G}$:	renal glucose usage (mg/min)
A_L :	arterial lactate level (mg/dl)
ΔL :	arterial-renal venous lactate difference (mg/dl)
$U_{S.L}$:	renal lactate usage (mg/min)
A_P :	arterial pyruvate level (mg/dl)
ΔP :	arterial-renal venous pyruvate difference (mg/dl)
$U_{S.P}$:	renal pyruvate usage (mg/min)
C_{Na} :	renal clearance of sodium (cc/min)
C_K :	renal clearance of potassium (cc/min)
C_{Cl} :	renal clearance of chlorine (cc/min)
U_{CO_2} :	carbon dioxide content (bicarbonate) of urine (Vol. %)

Table 1. Effects of Theophylline (Neophyllin)

Name	Sex	Age	Diagnosis	Period	PR	BP	RVP	V	CPAH	EF/100	RBF cc/min	GFR ml/min	FF	TRW	AO ₂	AO ₂ cc/min	O ₂ Cons. cc/min	AG	ΔG	U ₅₀ G	ΔL	USL	AP	ΔP	USP	CNa	CK
■	m	56	Essential hypertension	before	77	180/107		0.82	528	85.9	1049	41.9	0.063	95.4	16.6	1.0	11.2	110	1	10.3	8.07	0.34	1.82	0.51	4.60	0.6	13.3
				af. 8'~17'	82	170/101	Neophyllin 0.25gr i.v.	3.24	650	82.5	1345	46.8	0.059	93.0	16.8	1.9	23.6	110.0	11	148.1	8.54	-1.57	1.52	0.27	3.0	2.2	15.3
■	m	30	Chronic nephritis	before	70	152/87	154	0.80	37.4	38.7	128	5.7	0.059	85.8	9.2	1.2	1.56	49.6	-9.8	-12.5	4.03	0	0.54	-0.08	-0.04	0.7	4.8
				af. 12'~28'	69	160/95	133	1.92	30.6	37.5	108	-15.6	0.075	68.8	9.4	2.4	2.62	75.6	16.7	18.3	5.10	0.68	1.02	0.14	0.05	1.5	13.7
■	m	66	Essential hypertension	before	72	234/112		4.65	176	99.0	291	49.8	0.280	90.5	17.0	5.4	15.7	140	0	0						5.3	15.3
				af. 0'~30'	75	230/132	Neophyllin 0.25gr i.v.	6.11	253	97.1	427	46.7	0.233	90.0	16.9	4.0	17.1	115	4	17.1						7.3	22.8
■	m	50	Essential hypertension	before	96		108	1.01	352	81.3	803	74.0	0.171	98.6	20.2	1.2	9.6	115	0	0						1.6	13.4
				af. 10'~30'			110	3.03	477	72.7	1216	51.5	0.140	96.6	19.9	1.7	20.7	114.0	3	36.4						4.5	17.8
■	m	26	Normal	before	60	122/78	85	0.95	768	84.7	1617	110.0	0.121	99.1	18.0	1.3	21.0	72	4	64.6						2.6	5.5
				af. 20'~30'	118	124/70	58	4.96	870	84.0	1857	130.0	0.126	96.2	19.1	2.2	40.8	83	6	111.0						11.4	17.6

Table 2. Effects of Mercurial diuretic (Igrosoin)

Name	Sex Age	Diagnosis	Period	PR	BP	RVP	V	CPAH	RBF		AO ₂	O ₂ Cons	AG	ΔG	USG	ΔL	USL	AP	ΔP	USP	CNa	CK							
			before	89	142/88	172	1.34	789	1418		90.8	0.115	98.5	19.0	0.7	13.9			82	7	92.3	15.56	-0.28	1.31	0.09	1.27	1.2	6.4	
	m	Chronic	Igrostin 0.8cc i.v.																										
	26	nephritis	af. 64'~78'	90	147/89	129	2.34	285	513	-63.8	57.4	0.201	95.8	19.7	1.1	6.1	-56.0										1.6	8.4	
			78'~94'	91	150/91	131	2.13	513	923	34.6	76.8	0.150	97.2	19.5	1.4	13.3	-4.3			121	6	55.4	18.56	-0.27	1.81	0.34	3.14	2.2	9.4
			before	82	116/72	98	0.65	805	1341		85.0	0.105	99.2	15.9	0.7	10.3						8.43	-0.45	-6.04			0.6	7.9	
	m	Nephrose	Igrostin 0.9cc i.v.																										
	23		af. 48'~61'	75	110/70	107	0.71	812	1352	+0.8	83.0	0.102	99.2	16.4	0.8	11.5	+11.6									0.6	8.1		
			61'~76'	72	110/72	115	0.43	649	1082	-19.3	63.8	0.098	99.3	16.3	1.7	18.5	+79.5					11.19	-0.58	-6.27			0.5	9.3	
			before	96	126/58	15	0.87	386	702		65.2	0.164	98.6	16.5	0.9	6.3			128	-2	-14.0						0.9	10.4	
	m	Acute	Igrostin 1.0cc i.v.																										
	20	nephritis	af. 48'~82'			25	0.84	366	665	-5.2	59.6	0.163	98.6	16.5	1.7	11.3	+79.4	114	5	33.2						1.3	8.9		
			98'~128'			20	0.69	329	598	-14.8	54.8	0.166	98.6	16.5	2.0	11.2	+77.8	101	7	41.8						1.0	7.7		
			before			106	1.92	580	1200		91.5	0.137	97.9	11.7	1.3	15.6			84	4	48.0			1.07	0.28	3.36	3.7	9.8	
	m	Normal	Igrostin 1.0cc i.v.																										
	27		af. 39'~71'			237	492	1124	1124	6.3	86.5	0.138	97.3	12.3	2.7	30.4	+94.8	84	-1	-11.2			1.17	0.30	3.37	4.3	9.9		
			71'~91'			102	3.38	507	1176	-2.0	89.7	0.137	96.2	11.6	2.0	23.5	+50.6	91	0	0						6.1	11.4		

Name	Sex Age	Diagnosis	Period	PR	BP	RVP	V	CPAH	EPAH	RDV cm/min Δ%	GFR	FF	TRKW ΔO ₂	C ₂ Core cc/min Δ%	ACO ₂ ΔCO ₂	ΔG	USG	ΔL	USL	ΔP	USP	CNa	CK	Col	PH			UCO ₂			
																									A	R	U				
29	m	Normal	before	78	116/72	87	3.69	1208	91.8	1995	177	0.135	97.9	1.6	32.7	47.0	-1.5	-1	-19.9	0.09	1.79	0.22	4.38	5.6	23.7	6.9	7.41	7.39	6.71	134	
			af. 24-46'	78	122/80	80	10.10	1054	92.8	1723	-13.6	125	0.9	17.0	-48.1	44.9	-0.7	12	207.0	0.95	16.35	-0.23	-5.96	8.6	73.3	5.6	7.40	7.37	7.96	152.7	
			51'-60'	83	120/80	76	5.88	931	97.9	1440	-27.8	97.1	0.104	93.9	1.6	23.0	-29.6	43.4	-0.2	-19	-273.0	0.32	4.62	7.0	50.4	4.9	7.40	7.38	8.14	633.6	
25	m	Normal	before	66	121/74	108	1.60	873	87.7	1798	150	0.151	99.0	1.1	20.7	46.1	-0.4	3.8	68.3	-0.55	-9.85	0.03	0.53	2.3	14.3	2.0			4.44	0.3	
			af. 21'-42'	60	120/72	101	5.44	775	87.5	1592	-11.5	155.5	0.173	96.4	1.2	19.9	-3.8	45.1	-0.2	2.7	43.0	1.31	20.60	0	5.2	53.7	3.0			6.89	132.3
			42'-66'	62	121/73	106	3.70	596	84.4	1268	-29.4	143	0.203	97.4	0.6	7.7	-62.8	43.8	-0.3	9.7	123.0			4.2	41.4	2.3			8.19	198.6	
44	m	Malignant hypertension	before	84	221/130	70	0.66	101	73.7	242	26.9	0.196	97.5	1.2	3.0	46.6	-4.6	-2.7	-	6.5	0.05	0.12	0.02	0.04	0.1	11.1	7.46	7.43	6.00	0.1	
			af. 24'-40'	78	209/128	63	3.52	110	69.5	282	+16.5	30.4	0.190	88.4	1.9	5.5	+83.3	48.3	-1.8	-7.5	-21.1	0.10	0.28	0.56	1.7	39.4	7.46	7.45	8.07	50.5	
			40'-64'	84	200/131	56	2.14	83	66.6	221	-8.7	21.6	0.173	90.1	2.3	5.1	+70.0	48.9	-2.7	-7.1	-16.6			1.0	23.6	7.47	7.46	8.10	57.0		
48	m	Hypertensive heart disease	before	79	203/137	227	0.78	171	93.8	300	60.9	0.333	98.6	3.2	9.7	46.3	-1.2	-2.7	-8.1	-0.34	-1.02	-0.31	-0.93	0.5	9.1	0.8	7.43	7.43	6.07	0.3	
			af. 25'-40'	85	204/145	222	1.95	148	90.7	268	-10.7	47.9	0.294	93.8	2.4	6.6	-31.9	45.3	-0.2	-9.2	-24.6	-0.04	-0.10	-0.25	1.5	34.4	0.7	7.45	7.45	8.30	81.5
			40'-54'	80	208/144	218	1.70	106	90.2	193	-35.6	42.9	0.364	95.9	2.9	5.7	-81.2	44.5	-0.8	0	0	6.41	0.79	-0.13	1.7	31.3	1.1	7.50	7.50	7.78	89.5
47	m	Chronic nephritis	before	57	196/62	103	3.40	604	83.1	1142	91.9	0.126	96.3	1.4	16.6	51.4	-1.9	0	0	0.25	2.86	-0.1	-1.14	3.6	12.1	4.5	7.44	7.43	7.11	12.1	
			af. 23																												

[illegible]

Table 5. Effects of Ganglionic blocking agent (Ansolsen)

Name	Sex Age	Diagnosis	Period	PR	BP	RVP	V	CPAH	EPAH	RBF cc/min △%	GFR cc/min △%	FF	TRW	RVR	AO ₂	△O ₂	O ₂ Cons cc/min △%	AG	USG	AL	△L	USL	AP	△P	USP	CNa	CK
m 61	Arteriosclerosis		before	56	144/68	80	0.59	364	88.1	727	45.3	0.110	98.5	0.12	13.9	2.1	15.9	78.3	182	132.5	34.3	-0.02	0.58	0.16	1.16		
			af. 12'~23'	55	127/63	48	0.50	360	88.7	715	39.6	0.098	98.7	0.11	14.0	1.9	13.8	-13.2									
			23'~33'	56	131/72	50	0.49	292	88.4	582	42.9	0.130	98.7	0.15	13.8	1.9	11.3	-28.9	62.7	222	130.0	2.82	0.59	0.74	0.16	0.93	
f 37	Essential hypertension		before	71	206/108	118	2.51	58.2	56.8	164.5	10.9	0.106	76.9	0.86	12.7	2.4	4.0	112.8	-6.5	-10.7	5.91	0.17	0.71	0.11	0.18	1.3	18.5
			af. 21'~35'	77	151/97	106	1.66	49.0	58.4	125.0	10.9	0.130	84.8	0.92	11.4	1.9	2.4	-40.0									
			35'~45'	80	148/97	109	1.40	48.1	56.4	127.0	10.7	0.126	86.9	0.90	11.1	1.7	2.1	-47.5	130.1	-4.9	-6.2	5.12	0.86	1.09	0.50	-0.05	-0.06
m 22	Essential hypertension		before	100	172/80	80	0.94	788	80.1	1900	128	0.130	99.3	0.05	21.6	1.6	30.4	97	3	57.0						2.3	7.0
			af. 19'~45'	96	136/71	68	0.82	575	87.7	1358	131	0.200	99.3	0.06	21.0	1.2	17.0	-44.1	85	3	40.7					1.8	6.3
			before	56	116/76	154	3.28				98.0		96.6		16.8	1.5		105	9							3.6	11.4
m 44	Normal		before	56	116/76	154	3.28				98.0		96.6		16.8	1.5		89	9							3.8	10.7
			af. 22'~65'	72	110/70	120	1.99				85.2		96.5		16.4	1.3		121	9	101.7						3.7	4.8
			before	104	178/97	116	1.92	548	86.7	1130	123	0.195	98.4	0.11	16.5	2.5	28.2										
m 31	Essential hypertension		before	104	178/97	116	1.92	548	86.7	1130	123	0.195	98.4	0.11	16.5	2.5	28.2										
			af. 19'~45'	96	136/71	68	0.82	575	87.7	1358	131	0.200	99.3	0.06	21.0	1.2	17.0	-44.1	85	3	40.7						
			af. 24'~64'	94	166/84	70	0.95	558	85.2	1172	115	0.161	99.1	0.09	16.6	1.9	22.3	-20.9	96	7	82.0					2.3	5.4

Table 6. Effects of Reserpine (Serpasil)

Name	Sex Age	Diagnosis	Period	PR	BP	RVP	V	CPAH EPAH	RBF cc/min △%	GFR	FF	TRW	RVR	AO ₂	△O ₂	O ₂ Cons cc/min △%	AG	△G	USG	AL	△L	USL	CNa	CK	
■ m 32	Essential hypertension	before af. 41' ~ 57'	Serpassil 1.0mg i.v.	92	199/122		1.91	608	94.1	1153	74.0	0.114	97.4	0.12	17.8	1.2	14.2	92	-4	-46.1				1.8	13.0
				91	166/116		1.16	764	91.4	1490	66.2	0.079	98.2	0.08	18.4	2.0	30.3	113.3	94	1	14.9			1.8	15.5
				70	246/126	109	0.85	517	84.0	1102	98.6	0.160	99.1	0.15	17.9	1.4	15.8	95	-2	-22.0				1.5	6.1
■ m 40	Essential hypertension	before af. 18' ~ 29'	Serpassil 1.4mg i.v.	70	211/121	88	1.47	741	82.9	1605	122.6	0.137	98.8	0.09	17.2	1.2	19.6	98	0	0				1.3	8.9
				69	211/147	42	0.52	214	76.6	559	41.6	0.148	98.7	0.30	19.7	2.0	11.7	98	1	5.5			0.6	10.2	
				72	189/130	67	0.40	180	76.1	474	-15.2	250	0.097	98.3	0.31	18.3	2.5	11.9	92	-4	-17.9			0.4	9.2
■ m 48	Essential hypertension	before af. 32' ~ 51' 51' ~ 66'	Serpassil 1.5mg i.v.	77	181/126	73	0.36	181	76.0	476	40.5	0.170	98.9	0.30	18.2	2.8	13.4	108	5	23.8				0.3	9.7
				73	194/96	152	2.47	602	86.1	1212	90.5	0.129	97.3	0.10	16.2	1.0	13.2	104	0	0	13.08	1.06	12.85	3.7	8.7
				70	169/87	118	3.96	579	84.9	1184	-2.3	123.6	0.181	96.7	0.09	16.1	1.2	14.7	147	1	12.2	8.79	0.44	5.39	3.4
■ m 51	Essential hypertension	before af. 19' ~ 31' 31' ~ 51'	Serpassil 1.5mg i.v.	69	161/87	125	3.02	581	82.2	1226	+1.1	87.0	0.128	96.5	1.2	15.1	147	1	12.2	8.79	0.44	5.39	3.1	11.2	

腎動静脈 O_2 較差は4例において42~100%におよぶ増加を示し、腎 O_2 消費量は O_2 較差並びに RBF の増加により4例において68~114%におよぶ増加が見られた。腎動静脈糖較差も増加の傾向を示し、腎糖攝取量は全例増加を見た。腎動静脈乳酸、焦ブ酸較差、攝取量には一定の傾向を見なかつた。また C_{Na} , C_K は尿量増加に伴ない、いずれも増加を示した。腎静脈圧は低下2例、不変1例であつた。

すなわち Theophylline 剤による利尿は RBF, GFR, C_{Na} , C_K 増加, TRW 低下, RVP 低下の傾向が見られ、腎 O_2 消費量、糖攝取量の増大がみられた。而もこれらの傾向は正常者、疾患者の間に差異が見られなかつた。

2) 水銀利尿剤

表2に見る如く、Igrosin 静注後の観察時間中尿量は増加2例、不変2例、RBF 減少2例、不変2例、GFR 減少3例、TRW 低下2例、不変2例、RVP 上昇2例、不変1例、低下1例であり、尿量増加は TRW の低下と平行することが見られた。

腎動静脈 O_2 較差は全例において、すなわち尿量増加に関係なく47~122%の増大を認め、このため腎 O_2 消費量は RBF 減少傾向にもかかわらず、3例において51~95%におよぶ増加が認められたことが注目される。糖、乳酸、焦ブ酸の腎動静脈較差、攝取量には一定の傾向を認め得ず、また C_{Na} , C_K はいずれも尿量増加例において増加するのが見られた。

すなわち水銀利尿剤は RBF, GFR を減少し、TRW を低下する傾向があり、このさい腎動静脈 O_2 較差の増大が見られた。

3) 炭酸脱水素酵素抑制剤

表3の如く Diamox により全例において1.2~6.4ccにおよぶ尿量増加が見られた。この利尿効果は静注後20~40分の間にもつとも顕著に見られ、かつ正常者、疾患者によりまた RBF の程度により殆ど差異を認めなかつた。この間 RVP は不変或は軽度低下、RBF は減少4例、不変1例、

GFR は減少3例、不変2例、TRW は全例著明な低下を示した。

腎動静脈 O_2 較差並びに消費量は4例において減少、腎動静脈 CO_2 較差は全例に減少を見た。腎動静脈糖、焦ブ酸較差および攝取量は一定の傾向を認め難く、腎動静脈乳酸較差、攝取量は増加の傾向が見られた。全例において尿 pH の上昇、尿 CO_2 の著明な増加、 C_{Na} , C_K の顕著な増加が注目されたが、 C_{Cl} の変化は軽度であつた。

すなわち Diamox による利尿時、RBF, GFR 減少、腎 O_2 消費量減少、腎乳酸攝取量増加の傾向をみ、尿 CO_2 , Na, K 排泄の増加、尿 pH の上昇を認めた。

(II) 降 圧 剤

1) Hydrazinophthalazine

表4に示す如く Apresoline 静注により、1例を除き17~46mmHgの血圧降下とともに脈拍数増加と RVP 上昇の傾向が見られた。 E_{PAH} は不変、RBF は49~85%におよぶ高度の増加を示したが、GFR の増加は著しくなく、FF は著明な低下を示した。TRW に大きな変化なく尿量は不変或は減少を示し、RVR は著明な低下をきたした。

腎動静脈 O_2 較差は減少或は不変であるが RBF の著明な増加により腎 O_2 消費量は不変若しくは増加をきたした。腎動静脈糖較差に一定の傾向なく、腎動静脈乳酸、焦ブ酸較差は2例において減少の傾向であるが、RBF 増加によりその攝取量には殆ど変化を認めなかつた。

Hydrazinophthalazine の腎にたいする作用は RBF の著明な増加であり、RVR は低下をきたし、RVP は上昇するがその他の諸量には大なる変化を認めなかつた。

2) 自律神経節遮断剤

表5の如く Ansolysen 皮下注射により血圧は12~58mmHgの下降を示したが、このさい RVP は全例において、12~46 mm H₂O の下降をきたし、RBF は減少の傾向を示し、GFR の変化は軽微であつた。 E_{PAH} も殆ど不変、TRW は不変或

は上昇し、尿量は減少をきたし、RVR は殆ど変化を示さなかつた。

腎動静脈 O_2 較差は減少傾向を呈し、腎 O_2 消費量は減少を認めた。腎動静脈糖較差、攝取量に殆ど変化なく、腎動静脈乳酸較差、攝取量は2例において増大を見た。 C_{Na} は減少の傾向を示したが、 C_K には一定の変化を見なかつた。

すなわち Ansolysen の降圧による腎への影響は RVP の低下が顕著であり、RBF, 尿量, C_{Na} は減少の傾向を示し、腎 O_2 消費量は減少することが見られた。

3) Reserpine

表6に見る如く、Serpasil 静注により 30~35 mmHg の血圧下降を示したが、このさい RVP は低下2例、上昇1例、RBF, GFR は増加2例、不変1例、減少1例、 E_{PAH} は軽度低下の傾向を示し、TRW, 尿量には一定の変化の傾向を認めず、RVR は軽度低下の傾向を示した。腎動静脈 O_2 較差並びに消費量は軽度増加の傾向を見、腎動静脈糖較差、攝取量も増加の傾向を見た。

すなわち Reserpine 降圧により、RBF, GFR に著明な影響なく、腎 O_2 消費量、糖攝取量は増加する傾向が見られた。

考 案

(I) 利尿剤

1) Theophylline 剤の利尿機序にかんし、Livesay 等⁷⁾は Phillips, Bradford 等の循環状態の改善説に言及しているが、一方 Newman, Salter, Davis 等⁸⁾は直接尿細管への作用に基づくものであると報告している。

Theophylline 剤静注による利尿にさいして、RBF, GFR の増加が見られることはすでに知られているが、著者のこの研究においても同様の結果が確認された。而も RVP 低下の傾向が同時に観察されたことは、本剤が腎循環を改善する作用があることを裏書きしており、本剤に見られる利尿作用が腎循環の改善を介すること、すなわち RBF, GFR の増加に関係していることは間違い

ないものと思われる。

併し本剤の利尿機序は RBF, GFR の増加によるだけであろうか。後述する Hydrazinophthalazine の作用にも見られる如く、RBF の増加だけでは必ずしも利尿は起り得ない。上述の研究結果によれば、Theophylline 剤は腎 O_2 消費量並びに糖攝取量増加の傾向を示し、尿細管水再吸収抑制作用を確認せしめている。また RBF, GFR の増加を示さなかつた例においても利尿が見られた場合がある。さらに本剤の作用は正常者、腎疾患者の間に殆ど差異が見られていない。これらの結果は、尿細管にも直接作用をおよぼし得ることを示すものであり、利尿作用が単に腎循環の改善を介するだけでなく、直接的な尿細管水再吸収抑制作用にも基づいていることを示すものといえよう。

またこの尿細管への作用は O_2 消費、糖摂取の増加を伴ない細胞内代謝の増加の如き機序を発現せしむることが推察されるのである。なお Na および K の排泄がほぼ尿量に比例していることは、利尿機序がこれらの塩類にたいする特殊作用に基づくものでないことを示すと思われる。

2) 水銀利尿剤 本研究において Igrosin 静注により、RBF, GFR は減少し、TRW は低下する傾向があること、またこのさい腎動静脈 O_2 較差が増大し、RBF が減少するにかゝらず腎 O_2 消費量は増大することが見られた。

水銀利尿剤により RBF, GFR が減少する傾向があることは、すでに知られており、Farah 等⁹⁾は水銀剤が腎の血管を収縮する作用があるためと解している。本研究においても RVP の上昇する場合が見られており、水銀利尿剤は腎血管系にも影響をおよぼし得ることが推察される。しかしこの作用はむしろ利尿を抑制するものと考えられ、本剤の利尿作用は主として尿細管にたいする直接作用に基づくものと見られる。

水銀利尿剤の利尿機序にかんしては、近来本剤が尿細管細胞内酵素系の SH 基と結合し、Cl の再吸収を抑制することに基づくものとする人が

多く^{10) 11)}、腎皮質切片の実験において水銀が腎 O_2 消費を減少せしめることも報告されている¹²⁾。

しかし本研究によれば、水銀利尿剤の薬用量により腎動静脈 O_2 較差は例外なく増大し、RBF が減少するにもかかわらず腎 O_2 消費量は 51~95% におよぶ著明な増加をきたすことが見られる。かかる腎 O_2 消費量の増加は水銀剤以外の薬剤では認められないところで、本剤の腎にたいする直接作用の一面を特徴づけるものと思われる。腎切片にかんする成績は、腎の一局所でしかも切り出した特殊な条件下での *in vitro* の所見であり、また使用した水銀量についても議論の余地がある。これに比して本研究は腎全体についての総合的な O_2 消費量を *in vivo* において観察したもので、腎切片についての研究結果と必ずしも一致せぬ点があるのはむしろ当然である。

本研究において水銀利尿剤の尿細管への直接作用が証明されるにもかかわらず、尿量増加を来たさなかつた例が見られたのは、本剤の RBF, GFR を減少する傾向が尿細管水再吸収抑制による利尿を相殺したためと考えることにより解決される。

3) 炭酸脱水素酵素抑制剤 Diamox による利尿は、RBF, GFR 減少、腎 O_2 消費量減少、乳酸攝取量増加の傾向を見、尿 CO_2 , Na, K 排泄の増加、尿 pH の上昇が見られた。RBF, GFR が軽度減少する傾向のあることは、Ruskin¹³⁾ の報告と一致するが、この所見から直ちに Diamox が腎血管系に直接作用するとはいえない。

本剤による利尿機序が、尿細管細胞の炭酸脱水素酵素を抑制し、Na, K の尿中排泄を増加せしめることによることは良く知られているが^{13) 14)}、著者の成績もこれに一致している。すなわち Na および K の増加はしばしば尿量増加よりも高度であつた。尿 CO_2 の増加、尿 pH の上昇は尿中へ Na, K および重炭酸イオンが多量に排泄されたことを示すものであろう。而して本剤利尿時、腎 O_2 消費量が Theophylline 剤、水銀利尿剤の場合と異なり、減少を示したことは興味がある。すなわち本剤の炭酸脱水素酵素抑制作用は O_2 消

費の減少を伴うものと見られ、恐らく重炭酸に結合される塩基の再吸収に要するエネルギー消費が抑制されることと関連するものと考えられる。

また本剤使用時に尿中へ多量の Na, K, 重炭酸イオンが排泄されることにより腎静脈血の酸性化が考えられるのであるが、著者の成績によればこの程度の使用量では腎静脈血 pH の低下はごく軽微であり、殆ど問題とならぬ程度で実測上必ずしも証明されない。

4) 本研究において、上述の 3 利尿剤の利尿作用にかんしては、腎の O_2 消費量並びに糖、乳酸、焦磷酸較差および攝取量との間に共通した或は一貫した相関関係は見出されず、3 種利尿剤の腎循環および代謝におよぼす影響として、それぞれ異なつた点を示した。これは以上の利尿剤の腎循環におよぼす影響が相異し、また尿細管の作用部位或は作用する尿細管酵素系の相異に由来するものと思われる。これらのことから伺われるように腎における利尿機序は単一なものではなく、腎循環と種々の尿細管酵素系とに関係する複雑な機序によるものである。

たゞ共通することは、尿量の増加が尿細管における水再吸収抑制を伴なっていることであるが、この尿細管水再吸収抑制をきたす機序はそれぞれに相異なるものと見られる。

(II) 降 圧 剤

1) Hydrazinophthalazine による降圧時、RBF の著明な増加、FF の低下、RVR の低下と RVP 上昇の傾向が見られた。本剤による RBF の増加は周知であり、著者の成績でも 49~85% におよぶ増加が見られた。このさい同時に FF の低下、RVR の低下と RVP の上昇傾向が見られたことは、本剤が直接腎血管系に作用することを示すものと思われる。

Crocsley 等¹⁵⁾ は本剤が腎 O_2 消費量に殆ど影響をおよぼさないが、 E_{PAH} を低下すると報告している。著者の腎 O_2 消費量についての成績はこれに一致するが、 E_{PAH} については殆ど変化が見られなかつた。

本剤による RBF の増加が腎循環および代謝諸量に如何なる影響をおよぼすかは興味ある問題であるが、著者の成績によれば、GFR は RBF に比例して増加せず、TRW は不変或は上昇し、かくして RBF が著明に増加するにもかかわらず尿量の増加は見られなかつた。GFR が RBF に比例して増加せぬことは FF の低下或は本剤の腎血管系にたいする作用の他に血圧降下も関係しているものと思われる。腎動静脈 O_2 、乳酸、焦ブ酸較差は減少する傾向を示し、このため腎 O_2 消費量の増加は軽度であり、腎乳酸、焦ブ酸攝取量は殆ど不変であつた。また Na および K の排泄にも殆ど影響が見られなかつた。これらの所見は RBF が増加しても、それだけでは腎代謝量に大きな変化を起すものでなく、また尿量を増加し得ないことを示すものであり、腎内調節機序の一面を窺い得る所見と思われる。

2) 自律神経節遮断剤 Ansolysen による降圧にさいして RVP の低下、RBF、尿量、 C_{Na} の減少の傾向、RVR は殆ど変化なく、腎 O_2 消費量の減少が見られた。

Pentapyrrolidinium (C_5) は自律神経節遮断剤として Hexamethonium (C_6) とその薬理学的作用が類似していることが知られている¹⁵⁾。Ansolysen による RBF、尿量、 C_{Na} の減少は本剤についての Crosley 等¹⁶⁾ の成績と、また C_6 についての Freis¹⁷⁾ の成績と一致している。

元来腎は血圧下降にさいして自働的に RBF を維持しようとする働らきのあることが報告されている¹⁸⁾。本剤降圧時にその傾向が見られないのは、本剤による自律神経節遮断の作用がこの自働的調節作用の一部をも遮断する効果をもつ可能性を示している。この点にかんして RVR が殆ど変化を示さないのも意味あるものと思われる。

さらに Ansolysen により腎 O_2 消費量が減少することは、Crosley 等¹⁶⁾ の所見と一致し、また C_6 についての Mills & Moyer¹⁹⁾ の所見と一致している。

GFR の変化が血圧の下降、RBF の減少あるに

かわらず軽度であるのは、FF の上昇するためと見られる。また RVP の低下は本剤に特徴的であり、RBF および FF におよぼす所見と併せて、本剤が間接的にせよ腎血管系に影響をおよぼすことを示すものと思われる。

3) Reserpine Serpasil による降圧時、RBF、GFR、尿量には著明な影響なく、RVR は軽度低下を示し、腎 O_2 消費量、糖攝取量の増加する傾向が見られた。これらの所見は前述した自律神経節遮断剤の場合と相異なる所見であり、腎にたいする作用からみれば、急性に血圧を降下する場合、本剤が自律神経節遮断剤よりも有利であり優れていることを示すものと思われる。Trapold 等²⁰⁾ は犬で本剤が全身的に O_2 消費量、動脈血混合静脈血 O_2 較差を増加する傾向をもつことを報告しているが、著者の成績に見られた腎 O_2 消費量増加の傾向はその腎における現れと見ることができであろう。

RBF が血圧の下降にもかかわらず減少しないのは、腎の自働的調節が本剤によつては遮断されないものと考えれば、理解出来るよう。

しかし本剤による腎 O_2 消費量増加、糖攝取量増加、 E_{PAH} 低下の傾向を示すことから見れば本剤が末梢腎組織に直接作用する可能性をも否定し得ないと思われる。

4) 利尿剤の場合と同様に、3つの降圧剤による降圧作用の腎循環と代謝諸量におよぼす影響について、共通したものは見出し得ない。たゞ Hydrazinophthalazine および Reserpine については、血圧降下による腎の反応はこの降圧の影響なるべく少なくする方向に向つていることが見られ、腎内調節機序の働らいている可能性があるが、自律神経節遮断剤による血圧下降時には、かかる調節機序も失われている可能性があり、この所見は本剤による急性降圧は、腎にたいして不利な影響をおよぼすことを示すものであろう。

総括並びに結論

27 例の健常者、高血圧患者、腎疾患患者につき、

利尿剤として Theophylline 剤 (Neophyllin), 水銀利尿剤 (Igrosin), 炭酸脱水素酵素抑制剤 (Diamox), 降圧剤として Hydrazinophthalazine (Apresoline), 自律神経節遮断剤 (Ansolysen), Reserpine (Serpasil) の腎循環と代謝におよぼす影響を, 腎静脈カテーテル法により観察し, 次の結果を得た.

(1) Theophylline 剤による利尿時 RBF, GFR の軽度増加, 腎静脈圧低下の傾向, 尿細管水再吸収率の低下が見られ, 腎酸素消費量, 糖攝取量は増加の傾向を示した. 本剤の利尿機序は, 腎循環の改善 (GFR の増加) と酸素消費, 糖攝取増加を伴う尿細管への直接作用 (尿細管水再吸収抑制) を介するものと見られる.

(2) 水銀利尿剤により RBF, GFR 減少の傾向, 尿細管水再吸収率低下, 腎動脈血酸素較差並びに腎酸素消費量の著明な増加が見られた. 本剤による利尿は尿細管細胞への直接作用に基因し, このさい多量の酸素消費を伴うものと思われる.

(3) 炭酸脱水素酵素抑制剤による利尿時, RBF, GFR は減少の傾向, 腎酸素消費量減少, 腎乳酸攝取量増加の傾向を見, 尿中への Na, K, 重炭酸イオンの著明な排泄増加が見られた. 炭酸脱水素酵素の抑制に関連し, 尿中への Na, K 排泄増加に基因する本剤の利尿機序は, 酸素消費の抑制を伴うものと思われる.

(4) 以上の利尿剤の利尿作用と腎酸素消費, 腎糖, 乳酸, 焦糖酸攝取量との間に共通した相関関係を見出し得なかつた. これらの3剤の腎循環と尿細管酵素系におよぼす作用がそれぞれに相異なるためと思われる.

(5) Hydrazinophthalazine による降圧時, RBF の著明な増加, 濾過率の低下, 腎血管抵抗の低下, 腎静脈圧上昇の傾向が見られたが, これらの所見は本剤が腎血管系に直接作用することを示すものと思われる. RBF の増加にもかかわらず GFR, 尿細管水再吸収率, 尿量, PAH 腎除去率, 腎酸素消費量, 腎乳酸, 焦糖酸攝取量には著明な

影響は見られなかつた.

(6) 自律神経節遮断剤である Ansolysen による降圧にさいして腎静脈圧は低下し, RBF, 尿量, Na クリアランスは減少の傾向, 腎血管抵抗は殆ど変化なく, 腎酸素消費量は減少を示した.

(7) Reserpine による降圧は RBF, GFR, 尿量に著明な影響を与えず, 腎血管抵抗は軽度低下, 腎酸素消費量, 糖攝取量は増加する傾向を示した.

(8) 血圧降下の腎循環と代謝におよぼす影響にかんし, 以上の降圧剤に共通する傾向を見出し得なかつた. たゞし Hydrazinophthalazine, Reserpine については血圧降下にたいする腎の反応は, 降圧の影響を軽減する方向に向かっていることが推察され, 他方自律神経節遮断剤の作用はかゝる腎内調節機序をも遮断する如く思われた.

(本研究は文部省科学研究費の補助をうけたことを附記する.)

主要文献

- 1) Merrill A.J. et al.: J. Clin. Invest., 25: 389, 1946. —2) Cargill W.H. et al.: J. Clin. Invest., 28: 526, 1949. —3) Moyer J.H. et al.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 103: 368, 1951. —4) 美甘他: 日循, 19: 118, 昭30; 日循, 20: 250, 昭31. —5) 大島他: 日循, 16: 230, 昭27. —6) 上田(泰)他: 日本臨床, 12: 885, 昭29. —7) Livesay W.R. & Moyer J.H.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 109: 123, 1953. —8) Newman E.V.: Bull. Johns. Hopkins Hosp., 81: 430, 1947. —9) Farah A. & Maresh G.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 92: 73, 1948. —10) Schwartz W.B. & Wallace W.M.: J. Clin. Invest., 30: 1089, 1951. —11) 大島他: 綜合臨床, 4: 10号, 昭30. —12) 吉田他: 綜合臨床, 5: 1866, 昭31. —13) Ruskin A.: Arch. Int. Med., 95: 24, 1955. —14) Schwartz W.B.: New England J. Med., 240: 173, 1949. —15) Crosley A.P. Jr., et al.: J. Lab. Clin. Med., 44: 104, 1954. —16) Crosley A.P. Jr., et al.: Circulation, 14: 584, 1956. —17) Freis E.D.: J. Clin. Invest., 32: 1285, 1953. —18) Smith H.W.: Principles of Renal Physiology, 1956. —19) Mills L.C. & Moyer, J.H.: Am. J. Med. Sc., 226: July, 1953. —20) Trapold T.H. et al.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 110: 205, 1954.