

論文内容要旨

緒

言

従来、抗利尿ホルモン (ADH) の定量は主として生物学的測定法によって行なわれてきているが、中でも ethanol 麻酔・水負荷ラットに検体並びに標準 ADH を注入した際の尿量の変化、または尿電導度の変化を指標とする方法が最良とされてきている。本来 ADH が単純に自由水クリアランスのみを減少させるものであれば、尿量、尿電導度変化は単純な逆相変化を示し、指標としては等価である筈であるが、実際には ADH 腎作用は単純でなくかつ測定装置や方法等により、両者の関係は複雑となる、本研究では ADH の生物学的定量法の基本的な問題点を明らかに、より精度の高いものを確立するため、尿量および尿電導度を同時かつ連続的に記録する方法を考案し、これを用いて ADH による尿変化を詳細に分析し、尿量法、尿電導度法の夫々の得失並びに相互の関係を検討した。

方

法

(1) 動物の前処置法。体重 200~250 g の雄ラットに、体重 3% の割合に 12% ethanol を 30 分毎に 2 回、さらに体重の 2% の割合に 1 回温水を、それぞれ胃管を用いて投与し、全体で体重の 8% の水負荷を行う。十分な麻酔が得られてから、気管切開を行って気道を確保し、次いで外頸静脈にカテーテルを挿入し、定流量ポンプで 0.3% NaCl, 2% ethanol, および 1.6% glucose を含む、低張食塩水を、100 $\mu\text{l}/\text{min}$ の割合で持続注入し水利尿状態を維持した。膀胱にシリョチューブを挿入し、その途中に設けた電極により、尿電導度を、チューブより出る尿滴を滴数計に導いて尿量を共に連続的に描記した。血圧は頸動脈より記録し、試料は頸静脈に挿入したカニューレを通し注入した。mannitol 利尿は低張食塩水の代わりに 10% mannitol 液を持続注入して維持した。体温の保持は電球による直接保温により、呼吸管理は酸素吸入により行った。(2) 尿電導度および尿量の同時連続測定法。膀胱カテーテルの膀胱に近い部にステンレス電極を装置し、Wheat stone プリツヂの一脚に挿入し、1 KHz 印加し、グリツヂ出力を差動増巾器により増巾した。出力電位は尿電導度に対して直線関係になるように設計した。尿量は 25 μl を 1 滴として記録する滴数計に導き、その出力波を矩形波発生器を通して整形し、更に 1 分毎に自動的に reset される積分器に導いてその出力を記録した。

結果ならびに考案

(1) ADH による尿量、尿電導度の反応パターン。前処置後 30~60 分で尿量は 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ 又はそれ以上に増加し、尿浸透圧は $178 \pm 28 \text{ mOsm}/\text{kg H}_2\text{O}$ と、安定な水利尿状態が得られた。10~100 U の ADH を投与すると 2~3 分で抗利尿反応が出現し、5~10 分で最大となるが、尿電導度変化は尿量に比して 4 滴の遅れを示した。全体的には尿量減少と尿電導度増

加は逆相をなすが、その変化は常に対称的とは限らず、尿量の多寡により、種々の程度のずれが記録された。また一般に用量が大となると、反応の後期にNa利尿によると思われる同相性変化が認められた。(2)ADHの用量反応曲線：抗利尿反応の持続時間、尿量または尿電導度の最大変化量、ならびに変化の時間積分値の3者について用量との関係を検討した結果、ADHの用量対数値に対して、いずれもほぼ直線関係が見られた。持続時間は10~100 μ Uの広範囲で直線関係があり、この範囲でのADHの半減期は3.46分であった。最大変化量については、尿量は10~75 μ Uの比較的広範囲に亘り直線関係を示すが、尿電導度は全体としてS字状曲線となり50~100 μ Uで特に感度がよく、それ以下では感度が著しく低下した。尿量および尿電導度の時間積分値は、共にS字状となるが、尿量変化は20~100 μ Uの用量範囲でより良い直線性を示した。以上のことから、3者のいずれもADHの生物学的測定の指標として用いるが、一般に低濃度のADHに対しては尿量の変化が、高濃度ADHに対しては尿電導度変化が適しているといえる。(3)ADHの利尿作用について。抗利尿作用を示す、通常量以下の微量のADHはしばしば著明な利尿を示すが、その際同時記録曲線は同相性変化を示した。(4)抗利尿作用以外の腎作用の鑑別：高張性食塩水、Furosemide投与により、Na利尿をおこさせると、尿量と尿電導度の同時増加を来し、出血あるいはAcetylcholine投与による血圧下降、およびGFRの低下は尿量と尿電導度の同時減少を示した。これらの変化は、尿量または電導度の一つのみを記録する方法ではADHによる反応と識別出来ない。pentobarbital投与または一過性の酸素不足は、ADH様抗利尿反応を示すが、これは内因性のADHの分泌刺激によるものと考えられる。(5)Mannitol利尿時におけるADHの作用：mannitol利尿時にはADHの抗利尿作用は完全に消失し、1mUの大量投与によってもその反応は見られず、更に増量すると著明な血圧上昇と共に利尿作用が見られた。この場合も同相性変化を示した。この所見から通常用いる範囲の用量では血圧効果は無視しうるものと思われる。

結 論

(1)ADHの生物学的測定を行うためには、100 μ l/min以上の尿量を維持する事が必要であり、その測定の指標として、抗利尿反応の持続時間、尿量または尿電導度の最大変化量、更にその時間積分値などいずれも使用しうるが、低濃度ADHの場合は尿量の変化が、高濃度ADHでは尿電導度の変化を用いるのが信頼性が高い。(2)Na利尿による尿電導度の増加、あるいは血圧下降による尿量の減少を区別するためには、尿量と電導度の同時記録法を用い、ADHに特異的な逆相変化を確認することが是非とも必要である。(3)ADHの抗利尿作用は、mannitol利尿下では消失するため、mannitol利尿を用いてADHの生物学的測定は出来ない。(4)麻酔剤としてPentobarbitalの使用は不適當である。

審査結果の要旨

抗利尿ホルモン (ADH) は生理学の分野において重要視されているばかりでなく、臨床においても、尿崩症や肺癌などの関係において注目されている。著者は臨床医学の実践を通じて ADH に興味を感じ、ADH の腎作用を研究するため生理学教室に移り、本研究をなし遂げ、現在、その知識を応用して臨床病態の検討を行なっているものである。

ラットに水負荷を与えて利尿状態におき、ADH を投与してその腎作用を検討した。本文に見る如く、電気生理学的工夫のみでなく、随所に新工夫がみられ、精度の高い実験を試みている。ADH の効果を尿量と尿電気伝導度との両者で検討しているのもその 1 つである。

以上の実験の結果

1. ADH の bioassay には、 $100 \mu\text{L}/\text{min}$ 以上の利尿状態が必要である。
2. 血圧下降による尿量の変化は、電気伝導度を同時に記録することによって、ADH の作用と区別できる。
3. ADH の作用は mannitol 利尿下では消失する。
4. Pentobarbital 麻酔はこの種実験には不適當である。などが分り、ADH の bioassay の基礎的条件が判明した。

著者は本研究のあとに、本研究の結果を応用して、ヒトの末梢血中 ADH の測定に成功している。従って本研究は、ADH の臨床研究の基礎を据えた業績として高く評価される。本論文が学位に値する所以である。