

## 手術侵襲による抗利尿 Hormone 分泌機序及び体内における抗利尿 Hormone 非活性化に関する研究

金沢大学大学院医学研究科第一外科学講座(主任: 卜部美代志教授)

高橋 健治

(昭和35年12月27日受付)

(本論文の要旨は昭和35年4月, 第33回日本内分泌学会総会において発表した.)

下垂体から水分代謝に重要な Hormone が分泌されるという学説は Magnus & Schaefer<sup>1)</sup> が下垂体エキスを利尿作用があると報告したことに始まる。しかし Velden<sup>2)</sup> 及び Farini が個別に尿崩症患者に下垂体エキスをし、抗利尿性のあることを報告した。以来 Motzfeldt<sup>3)</sup>, Rees<sup>4)</sup>, Priestley<sup>5)</sup>, McFarlane<sup>6)</sup> 等多くの研究者によつて追試確認され特に下垂体後葉に多く存在することが明らかにされた。

一方 Scharrer et al<sup>7)8)</sup>, 及び Bargmann et al<sup>9)10)11)12)</sup> は Gomori の Chromhaematoxylin-Phloxin 染色法及び生物学的測定法を併用して視床下部主として上視床核神経細胞が内分泌を営み、その分泌顆粒は神経突起の表面を伝つて Tractus supraopticohypophysius を流れて下垂体後葉にたくわえられるという所謂神経分泌の概念を確立した。この分泌物は ADH (Antidiuretic hormone) そのものであることは渴、食塩投与、水分投与などによる Gomori 陽性物質の変化から確かめられている。

さらに種々な stress によつて血中及び尿中 ADS (Antidiuretic substance) が増加することは Chang<sup>13)</sup>, Rydin<sup>14)</sup>, Kelsall<sup>15)</sup>, Noble<sup>16)</sup>, Mirsky<sup>17)</sup> 等が証明しているが特に Cooper<sup>18)</sup>, Ariel<sup>19)</sup>, Dudley<sup>20)</sup>, 並木<sup>21)</sup>, 稲生<sup>22)23)</sup> 等は手術侵襲後血中 ADS が増加することを報告し、この ADS は ADH に由来するものであらうと述べている。

手術侵襲に伴い血中に増加する ADS の起原については大園<sup>24)25)26)</sup>, 市川<sup>27)</sup> は血中 ADA (Antidiuretic activity) と視床下部-下垂体系の生物学的、組織化学的研究から下垂体後葉の ADH に由来することを確かめ、さらに ADH 分泌機序として手術侵襲によりまず迷走神経が興奮し、視床下部-下垂体系に Acetyl-

choline が増加することにより血中に ADH が遊離するという Acetylcholine 機序を明らかにしている。手術侵襲によつて下垂体後葉から ADH が分泌される事実はほぼ確実となつたが、手術侵襲に基因する Stress が侵襲領域から下垂体後葉に如何なる経路によつて伝達されるかについては系統的な研究がみられない。そこで著者は手術領域における神経系あるいは体液系に手術侵襲が及び、それらの Stress が神経系を介してあるいは血行を介して視床下部-下垂体系に作用するものか否かについて検索を加え、なお Stress の上行経路をも決定せんと企図した。即ち著者は先ず刺戟伝達経路と考えられる知覚神経、自律神経、血管を伝わる個々の Stress による ADH 分泌状態を観察し、さらにそれらの刺戟伝達経路を所々において遮断して末梢侵襲による ADH 分泌を検べて ADH 分泌経路とみなされるものを追求した。

次に Hall<sup>28)</sup>, Dochios<sup>29)</sup>, 大園<sup>24)25)</sup> 等は肝機能障害、副腎機能障害時には血中及び尿中に ADS が高濃度に証明される事実をみとめて、肝、副腎が水分代謝に重要な関係を有することを明らかにし、このことは生体内における血中 ADH の非活性化が障害されることに基づくものと解釈している。即ち血中 ADA level は侵襲による ADH 分泌亢進と体内における ADH 非活性化との相関において決定されたと考えられている。そこで著者は生体組織のどこにおいて主として ADH の非活性化が行なわれているかを明らかにせんとした。

### ADH 検査法

現在のところ ADH の化学的測定は行なわれていない。従つて ADH そのものの測定というよりは検体の

Studies on the Secretion Mechanism of Antidiuretic Hormone Caused by Operation and the Inactivation of Antidiuretic Hormone in the Body. Kenji Takahashi, Department of Surgery (Director: Prof. M. Urabe), School of Medicine, University of Kanazawa.

中に含まれる抗利尿物質と利尿物質の総合的效果を生物学的に抗利尿物質として測定しているにすぎない。

Burn, Birnie<sup>30)</sup>, Ginsburg<sup>31)</sup>, Crawford<sup>32)</sup>, 小畑<sup>33)</sup>, 矢野<sup>34)</sup>, 大園<sup>24)</sup>は雄のラッテを用いている。雌は雄に比べて内分泌の因子が複雑であり、その影響を懸念したものと考えられる。Dicker<sup>35)</sup><sup>36)</sup>, Macfarence<sup>37)</sup>, 市川<sup>27)</sup>は雌のラッテを用いており、雌の方が導尿が容易かつ確実であるとのべている。著者も雌を使用した。

測定中はラッテ自身より出る内因性 ADH の分泌を極力抑制する必要がある。Jeffer<sup>38)</sup>, Dicker<sup>36)</sup>, 市川<sup>27)</sup>は麻酔及び給水の目的で初め12%アルコール水を投与し、次いで1時間毎に2%アルコール水を補給する方法をとっている。この方法によればラッテは全く安静となるので内因性 ADH は殆んど関与しないものと考えられる。また Kleeman<sup>39)</sup> はアルコール投与は刺戟による ADH 分泌を遮断するとのべている。

ADH 測定法は種々改良され簡便化されているが就中市川法<sup>27)</sup>においてはラッテの使用数が少なく、比較的短時間で測定出来、操作も簡便でしかも測定中ラッテは安静となるので内因性 ADH の分泌は少ない。市川法によれば Hydrated rat の腹腔内に検体を注射しその前後各1時間の尿量を測定してそれぞれ a, b とすると検体の ADA は

$$ADA = \frac{a-b}{a} \times 100\% \text{ で表わされる。}$$

著者は市川法について問題となる点について検討した。

### 1. 麻酔による利尿効果の変動

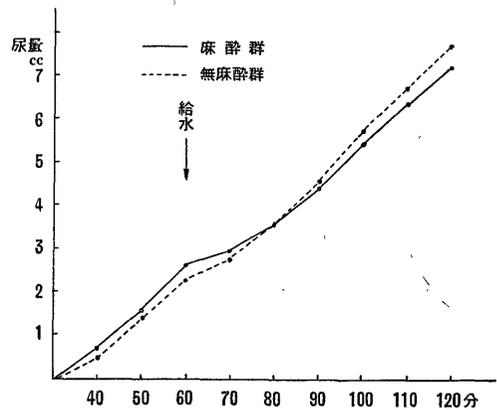
市川法においてはラッテを固定し第1回給水をする場合抵抗するため固定及び給水に支障を来した内因性の ADH 分泌を促す。

そこで著者は軽い Ether 麻酔を施した後固定及び給水を行なった。150g 前後のラッテに軽く Ether 麻酔を施して固定及び給水した群と無麻酔で固定及び給水した群に分けて利尿状態を比較した。第1回給水後30分位から利尿が起るがそれまでの尿はすて、以後10分毎に尿量を測定した。第1図に示す如く両群とも利尿状態に差異を認めなかつた。この結果からみて固定、給水の際加わる Stress は ADH 測定上無視してよい。

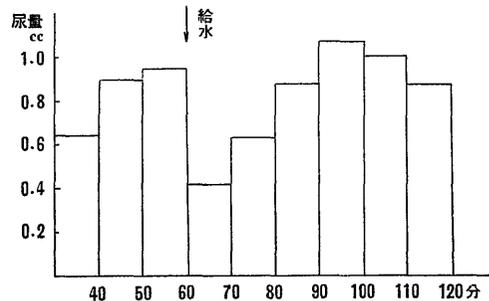
### 2. 給水による利尿効果の変動

アルコール水を投与されたラッテは安静となり刺戟に対して軽度に対応する程度の麻酔がえられる。しかし給水の際嚔下反射、嘔吐反射が軽度にもみられまた食道、胃に対する機械的刺戟により迷走神経が興奮することも予想される。そこで利尿効果に対する給水操作

第1図 利尿の麻酔及び給水による影響



第2図 利尿の給水による影響



の影響をみるため2%アルコール水で第2回給水を行い、その前後の尿量を10分毎に測定した。給水によって利尿状態の変らないものもあるが、第2図に示す如く多くは尿量は減少し給水前は10分間に約0.9ccの排尿をみるも給水後は半減し、もとの利尿状態にもどるまでに10~20分要している。以上の実験結果から給水操作は慎重に行う必要があることを知った。

### 3. 検体注射による利尿効果の変動

検体注射時ラッテは軽度の反応を示すがこの操作の利尿に及ぼす影響について調べた。第2図に示す如く給水後尿量は減少するが20分後には回復してほぼ一定の利尿状態がえられることを確認した。そこで第2回目給水40分後に検体を腹腔内に注射し、その前後夫々20分間の尿量を測定し比較した。第1群は腹腔内注射を行わない対照群、第2群は0.5cc生食水を腹腔内に注射した群、第3群は第1回給水後注射針のみを腹腔内に刺入しておき第2回目給水40分後に0.5cc生食水を腹腔内に注入した群の3群に分けた。注射前20分間の尿量を1とすると第1表に示す如く第1群、第2群、第3群の注射後20分間の尿量は夫々0.96, 0.83, 0.91となり、また市川法の ADA 検査方法によると

第1表 利尿の腹腔内注射による影響

第1群 無注射群

分	20~30	30~40	40~50	50~60
1	0.95	1.1	1.2	1.1
2	0.9	0.9	0.7	0.65
3	0.7	0.8	0.7	0.8
4	1.0	1.4	1.3	1.0
5	0.6	1.0	1.2	0.8
6	0.9	1.2	1.0	0.8
7	1.1	1.1	1.1	0.9
8	1.0	1.2	1.0	1.0
平均	0.89	1.09	1.03	0.88
	1		0.96	

第2群 注射群

分	20~30	30~40 (注射)	40(注射) ~50	50~60
1	1.0	1.0	0.8	0.7
2	0.7	0.6	0.5	0.5
3	1.1	1.2	1.0	1.1
4	0.9	0.8	0.7	0.6
5	1.0	1.3	1.3	0.8
平均	0.94	0.98	0.86	0.74
	1		0.83	

第3群 注射針挿入、注入後抜去群

分	20~30	30~40 (注入)	40(注入) ~50	50~60
1	0.8	0.7	0.8	0.6
2	0.55	0.6	0.7	0.6
3	0.6	0.7	0.5	0.6
4	0.6	0.6	0.5	0.4
平均	0.64	0.55	0.65	0.63
	1		0.91	

4%, 17%, 9%となる。即ち注射による Stress も利尿にかなり影響を及ぼすものといえよう。

著者はこれらの実験結果から測定操作に基づく内因性 ADH の関与を少なくするため次の方法を用いた。即ち固定、給水を容易、迅速且つ確実に行うため軽く Ether 麻酔を施しすばやく固定し12%アルコール水で第1回給水を行つてから注射針のみを腹腔内に刺入留置する。以後の操作は市川法と同様に行う。第3回給水時に注射筒に入っている検体 0.5cc を、あらかじめ腹腔内に留置してある注射針に接続して注入抜去する。このようにすれば注射による利尿抑制は殆んど除

外されることになる。

次にこのような測定法による誤差を検べた。即ち種々な ADA を示す検体を用意し、同一の検体について2匹のラッテを用いて ADA を検定した。第2表に示す如く両群のラッテはほぼ同一の ADA を示した。従つて私共の測定方法は比較的誤差が少ないものと考えてよい。この場合さらに測定誤差を少なくするためにはラッテはよい利尿状態であることが必要である。150g 前後の利尿のよいラッテは1時間に4~7ccの排尿をみる。排尿が2cc以下のラッテは測定に用いなかつた。

次に採血後血中 ADA の時間的变化を検討した。即ち胃切除終了直後の血漿について採血後10分以内に ADA を検定し、残りは 37°C 2時間放置後再び ADA を検定し両者を比較した。第3表に示す如く採血後

第2表 ADH 測定法の誤差

	第1回測定値	第2回測定値
1	+ 82 %	+ 85 %
2	+ 8 %	+ 9 %
3	0 %	+ 2 %
4	+ 5 %	+ 16 %
5	+ 61 %	+ 66 %
6	+ 64 %	+ 67 %
7	- 7 %	0 %
平均	+ 30.4%	+ 35.0%

第3表 採血後血中 ADA の変化

	採血直後	採血後37°C 2時間	術後好酸球 数減少率
1	+ 46 %	- 14 %	100 %
2	+ 59 %	- 12 %	92 %
3	+ 56 %	- 8 %	100 %
4	+ 43 %	- 18 %	100 %
5	+ 52 %	+ 1 %	87 %
平均	+ 51.2%	- 10.2%	95.8%

50~60%を示す ADA は 37°C 2時間放置後は著明に低下している。この実験結果から採血後は低温に保存しなるべく早く検定する必要のあることを認めた。著者は採血後氷室に保存し2時間以内に検定した。

研究成績

I 手術侵襲による ADH 分泌機序

1. 臨床例における術後血中 ADA の変化

虫垂切除4例、胃切除9例について術前、手術終了直後、第1日~第3日に採血し、血漿を分離しその

第4表 術後血中 ADA の変化

## 1. 虫垂切除術

日	術前	術終了直後	1	2	3
1	-12 %	+4 %	+12 %	+6 %	-7 %
2	-18 %	+22 %	+30 %	+16 %	-24 %
3	-12 %	+12 %	+11 %	-8 %	+3 %
4	-8 %	+19 %	+12 %	-3 %	0 %
平均	-12.5%	+14.3%	+16.3%	+2.8%	-7 %

## 2. 胃切除術 (全身麻酔)

日	術前	術終了直後	1	2	3
1	-6 %	+28 %	+44 %	+11 %	-12 %
2	-13 %	+10 %	+17 %	-24 %	-8 %
3	-3 %	-8 %	+17 %	+3 %	+7 %
4	-16 %	+33 %	+8 %	-4 %	+8 %
5	-11 %	-2 %	+20 %	+5 %	-6 %
平均	-9.8%	+12.2%	+21.2%	-1.8%	-2.2%

## 3. 胃切除術 (腰椎麻酔)

日	術前	術終了直後	1	2	3
1	-11 %	+53 %	+21 %	+2 %	+14 %
2	-13 %	+72 %	+23 %	-9 %	+6 %
3	0 %	+68 %	-7 %	+2 %	-8 %
4	+14 %	+40 %	+16 %	+5 %	+3 %
平均	0 %	+58.3%	+13.2%	0 %	+3.8%

ADA を検定した結果は次の如くである。

手術の種類によつて生体の受ける侵襲の程度は異なる。手術侵襲の軽い例として虫垂切除4例、比較的侵襲の大なる例として腰椎麻酔による胃切除4例を選び、術前術後の血中 ADA を比較すると第4表に示す如くである。局所麻酔による虫垂切除例は手術終了直後には血中 ADA は軽度亢進し、平均14.3%を示す。胃切除例においては手術終了直後には血中 ADA は著明に亢進し平均58.3%を示し、術後2日目以後は漸次術前に復する傾向を示す。手術侵襲の種類によつて血中 ADA level に著明な差が現われることを認めた。

ほぼ同一の手術侵襲の場合麻酔の種類によつて術後血中 ADA の変化を観察するため、胃切除患者について腰椎麻酔例4例と Ether 全身麻酔例5例とに分けて検討した結果は、第4表に示す如くである。腰椎麻酔例においては ADA は平均58.3%で著明に亢進する。Ether 全身麻酔例においては平均12.2%でその亢進は極めて軽い。Ether 全身麻酔は術後血中 ADA を強く抑制することが知られる。

## 2. 実験的下腿熱傷における血中 ADA の変化

実験動物としては性別を問わず健康雑種犬40匹を用いた。Isomital 40mg/kg の腹腔内注射による麻酔を行つた。麻酔の程度は角膜反射が軽度のみられる程度とした。

単純熱傷群7例、股神経坐骨神経切断後熱傷群5例、腰部交感神経幹剔出後熱傷群5例、腰部交感神経幹剔出及び腰椎切断後熱傷群4例、胸髄切断後熱傷群4例、四丘体部の高さで橋を横断した後熱傷群5例、大脳皮質除去後熱傷群6例、下垂体剔出後熱傷群4例を検索対象とした。熱傷作成法としては一側下腿を80°~85°Cの熱湯に10分間浸して熱傷を生ぜしめ、その後30分、60分、90分、2時間、3時間、4時間に熱傷側と反対側の股動脈より採血し血漿を分離して ADA の検定にあてた。各群においては熱傷を加えることなく時間的に採血し血中 ADA を検定してこれを対照とした。

股神経の切断は鼠蹊部において切断し、坐骨神経の切断は大腿後面上部において切断した。腰部交感神経幹の剔出の場合は腹部正中切開によつて進入し後腹膜を開閉し腰部交感神経幹のすべての交通枝を切離し両側腰部交感神経幹を剔出した。腰椎切断の場合はL<sub>1</sub>において切断し、胸髄切断の場合はTh<sub>7</sub>において棘突起及び椎弓を除去し硬膜内で脊髄を確実に横断した。四丘体部の高さで橋を切断する場合は後頭開頭を行い後頭葉を損傷しないように圧排してへらを用いて切断した。切断後呼吸数の著しい減少がみられるので人工呼吸を施した。大脳皮質除去の場合は両側頭頂開頭を行い、電気吸引器で徐々に両側大脳皮質を吸引除去した。下垂体剔出の場合は側頭開頭後頭葉を損傷しないように圧排し脳底鏡を用いて視神経、下垂体茎を確認して確実に下垂体を剔出した。

以上の操作を加えた後の血中 ADA の変化を記述すると次の如くである。

## (i) 下腿単純熱傷群:

7例の正常犬の一側下腿に熱傷を発生させて血中の ADA 変化を検索した結果は第5表に示す如くである。全例において熱傷30分後には熱傷前より血中 ADA は著明に亢進し、1~2時間後最高となり、平均30.3%を示し、以後徐々に低下する傾向を示している。

## (ii) 股神経、坐骨神経切断後下腿熱傷発生群:

5例について ADA を検索した結果は第6表の如くである。全例において熱傷後30分から60分血中 ADA は熱傷前よりむしろ低下の傾向を示した。熱傷前の血中 ADA は平均21%を示しているが、熱傷30分から60分

第5表 熱傷後血中 ADA の変化 (単純熱傷犬)

時間	前	0.5	1	2	3	4
対 照	+ 6 %	+11 %	+ 8 %	+12 %	+30 %	+ 5 %
1	+ 8 %	+24 %	+37 %	+47 %	+19 %	-12 %
2	+ 2 %	+16 %	+11 %	+22 %	+34 %	+18 %
3	+13 %	+16 %	+18 %	+55 %	+13 %	+23 %
4	- 8 %	+ 3 %	+19 %	+ 6 %	-14 %	-21 %
5	- 2 %	+12 %	+24 %	+20 %	+18 %	+ 8 %
6	- 9 %	+17 %	+55 %	+29 %	+11 %	+ 3 %
7	- 3 %	+21 %	+36 %	+33 %	+ 9 %	- 6 %
平均	+ 0.1%	+15.6%	+28.6%	+30.3%	+12.9%	+ 1.9%

対照：熱傷を加えない場合における血中 ADA の変化

第6表 熱傷後血中 ADA の変化  
(股神経, 坐骨神経切断犬)

時間	前	0.5	1	2
対照	+18 %	+23 %	+21 %	+16 %
1	+36 %	+20 %	+ 1 %	+37 %
2	+28 %	+ 7 %	+28 %	+23 %
3	- 4 %	- 3 %	-13 %	+10 %
4	+24 %	+16 %	+23 %	+32 %
5	+21 %	+ 3 %	- 7 %	+26 %
平均	+21 %	+ 8.6%	+ 6.2%	+25.6%

対照：熱傷を加えない場合における血中 ADA の変化

第7表 熱傷後血中 ADA の変化  
(腰部交感神経幹剔出兼腰髄切断犬)

時間	前	1	2	3
対照	+12 %	+ 8 %	+13 %	+12 %
1	-16 %	+68 %	+ 6 %	+ 5 %
2	+31 %	+61 %	-25 %	-18 %
3	+19 %	+38 %	+ 8 %	- 9 %
4	+ 5 %	+26 %	- 3 %	+ 6 %
平均	+ 9.8%	+48.3%	- 3.5%	- 4.0%

対照：熱傷を加えない場合における血中 ADA の変化

後においては平均6%から8%を示し以後術前に回復している。

(iii) 腰部交感神経幹剔出及び腰髄切断後下腿熱傷発症群：

4例についての成績は第7表に示した。各例とも血中 ADA は熱傷1時間後には著明に亢進して平均48.3%を示し2時間後には術前に復する傾向を呈している。

第8表 熱傷後血中 ADA の変化  
(腰部交感神経幹剔出犬)

時間	前	1	2	3	4
対照	+19 %	+13 %	+15 %	+17 %	+ 8 %
1	+28 %	+38 %	-13 %	-14 %	- 2 %
2	+17 %	+69 %	-12 %	+ 1 %	+ 8 %
3	+36 %	+11 %	+ 9 %	+ 7 %	- 9 %
4	+ 8 %	+32 %	+ 6 %	- 2 %	-11 %
5	+12 %	+41 %	+11 %	+ 3 %	+ 7 %
平均	+22.2%	+38.2%	+ 0.2%	- 1 %	- 1.2%

対照：熱傷を加えない場合における血中 ADA の変化

第9表 熱傷後血中 ADA の変化 (胸髄切断犬)

時間	前	0.5	1
対 照	+ 6 %	+13 %	+11 %
1	+ 7 %	+27 %	+ 3 %
2	- 8 %	+45 %	-15 %
3	+15 %	+28 %	-16 %
4	+17 %	+21 %	+ 8 %
平均	+ 7.8%	+30.3%	- 5 %

対照：熱傷を加えない場合における血中 ADA の変化

(iv) 腰部交感神経幹剔出後下腿熱傷発症群：

5例についての ADA 検査成績を第8表に示す。1例においては熱傷後血中 ADA は漸次低下を示すが、他の4例においては熱傷後亢進している。5例の平均において熱傷後1時間 ADA は急激に亢進し、38.2%を示す。2時間後には術前に復する傾向を示す。

(v) 胸髄切断後下腿熱傷発症群：

4例の ADA 検査の成績を第9表に示した。血中 ADA は熱傷30分後には亢進し、平均30.3%を示す。

熱傷1時間後には術前に復する傾向を示す。

(vi) 橋切断(四丘体部)後下腿熱傷発生群:

第10表に示す如く5例中1例においては熱傷30分後に ADA は著明に亢進し43%を示したが、他の4例においては熱傷前に比べて僅かに亢進する傾向を示している。全体として熱傷30分後僅かに亢進し、平均3.4%を示している。しかし股神経、坐骨神経切断後下腿熱傷発生群にみられる如き熱傷後血中 ADA の低下を示す例はない。

(vii) 大脳皮質除去後下腿熱傷発生群:

6例の ADA 検査成績を第11表に示した。実験犬は熱傷時興奮状態を示すものと示さないものがある。視床を損傷することなく大脳皮質を除去することが困難なためと考えられる。熱傷後1時間から2時間にわたって血中 ADA は術前より低下するもの3例、熱傷後僅かに亢進するもの3例がある。亢進した3例においては下腿単純熱傷群における血中 ADA の亢進に比べてその程度は軽度である。6例の平均において熱傷前平均26.1%を示した血中 ADA は熱傷1時間後及び2時間後それぞれ16.3%、5.3%を示し、徐々に低下する傾向を示している。

(viii) 下垂体剔出後下腿熱傷発生群:

4例について下垂体を剔出し、一側下腿に熱傷を加えた後血中 ADA を検索した成績を第12表に示す。熱傷前平均-4.8%を示す血中 ADA は熱傷30分後、60分後夫々平均-1%、-3%と僅かに亢進する傾向を示す。しかし下腿単純熱傷群の如く著明な血中 ADA の亢進はみられない。また股神経、坐骨神経切断後下腿熱傷群の如く血中 ADA の低下もみられない。

3. 迷走神経刺戟による血中 ADA の変化

実験動物としては性別を問わず健康雑種犬21匹を用いた。Isomital 40mg/kg を腹腔内に注射し角膜反射が軽度にもみられる程度の麻酔を施した。

頸部迷走神経刺戟5例、頸部迷走神経を切断し、中枢端刺戟及び末梢端刺戟各4例、橋切断(四丘体部の高さ)後頸部迷走神経刺戟4例、下垂体剔出後頸部迷走神経刺戟4例を検索対象とした。刺戟方法として100 cycle, 1m sec., 10~12 volt 矩形波で30分間両側頸部迷走神経を刺戟した。刺戟前、刺戟終了直後、1.5時間後、3時間後にそれぞれ股動脈より採血し血漿を分離して ADA を検定した。

各群においては頸部迷走神経刺戟を加えることなく時間的に採血し血中 ADA を検定しこれを対照とした。

頸部迷走神経刺戟に際しては前頸部を切開し迷走神経を露出し周囲を Polyethylene 膜で絶縁し、両側頸

第10表 熱傷後血中 ADA の変化(橋切断犬)

時間	前	0.5	1
対照	-17 %	-21 %	-16 %
1	-2 %	+43 %	0 %
2	-25 %	-18 %	-17 %
3	-18 %	-13 %	+34 %
4	-19 %	-2 %	-18 %
5	-8 %	+7 %	-11 %
平均	-14.5%	+3.4%	-2.4%

対照: 熱傷を加えない場合における血中 ADA の変化

第11表 熱傷後血中 ADA の変化  
(大脳皮質除去犬)

時間	前	1	2	3	4
対照	+31 %	+25 %	+28 %	+23 %	+20 %
1	+25 %	+5 %	+10 %	-8 %	-12 %
2	+46 %	+18 %	+2 %	+16 %	+48 %
3	+51 %	+4 %	+36 %	+39 %	+28 %
4	+18 %	+29 %	+5 %	+12 %	-5 %
5	+31 %	+32 %	-4 %	+9 %	+3 %
6	-4 %	+10 %	-17 %	-2 %	-12 %
平均	+26.1%	+16.3%	+5.3%	+11 %	+8.3%

対照: 熱傷を加えない場合における ADA 血中の変化

第12表 熱傷後血中 ADA の変化(下垂体剔出犬)

時間	前	0.5	1	1.5
対照	-17 %	-21 %	-13 %	-15 %
1	+15 %	-8 %	0 %	-28 %
2	-17 %	+9 %	+6 %	-21 %
3	-13 %	-8 %	-11 %	-17 %
4	-4 %	+3 %	-7 %	-3 %
平均	-4.8%	-1 %	-3 %	-19.8%

対照: 熱傷を加えない場合における血中 ADA の変化

部迷走神経に白金電極を装着し、流動 Paraffin で封入した。頸部迷走神経を切断し中枢端刺戟の場合は両側中枢端に白金電極を装着し、末梢端刺戟の場合は両側末梢端に電極を装着した。橋切断に際しては後頭開頭後後頭葉を損傷しないように圧排しへらで四丘体部の高さにおいて橋を切断した。下垂体剔出に際しては側頭開頭後側頭葉を損傷しないように圧排する。脳底鏡で視神経、下垂体茎を確認して後確実に下垂体を剔出した。検索成績は次の如くである。

(i) 頸部迷走神経刺戟群:

5例について両側頸部迷走神経を刺戟し血中 ADA

の変化を検査した成績は第13表に示す如く、血中 ADA は著明に亢進し、多くは刺戟終了直後に最高の血中 ADA を示す。平均41.6%を示している。

(ii) 頸部迷走神経を切断しその中枢端刺戟群及び末梢端刺戟群:

中枢端刺戟群及び末梢端刺戟群、それぞれ4例について ADA を検査した結果を第14表に示した。末梢端刺戟群においては刺戟終了直後の血中 ADA は刺戟前値よりむしろ低下する。即ち刺戟前血中 ADA は平均1%を示すが、刺戟終了直後においては平均-14.8%に低下し、以後漸次刺戟前に回復する。本群においては頸部迷走神経刺戟群にみられる如き著明な血中 ADA の亢進はみられない。これに反し中枢端刺戟群においては頸部迷走神経刺戟群と同様刺戟後著明な血中 ADA の亢進がみられる。即ち刺戟前13.6%を示す血中 ADA は刺戟終了後38.3%に亢進し、次いで刺戟

第13表 頸部迷走神経刺戟時血中 ADA の変化

時間	前	刺戟終了直後	1.5	3.0
対照	+21 %	+27 %	+24 %	+20 %
1	+33 %	+76 %	+41 %	+17 %
2	+8 %	+42 %	+28 %	+36 %
3	+14 %	+10 %	+63 %	+38 %
4	-2 %	+46 %	+28 %	+14 %
5	+8 %	+34 %	+25 %	+31 %
平均	+12.2%	+41.6%	+37 %	+17.6%

対照：頸部迷走神経刺戟を加えない場合における血中 ADA の変化

第14表 頸部迷走神経切断、中枢端刺戟時及び末梢端刺戟時血中 ADA の変化

時間		前	刺戟終了直後	1.5	3.0
中枢端刺戟	対照	+19 %	+16 %	+25 %	+18 %
	1	+12 %	+29 %	+16 %	+14 %
	2	+8 %	+61 %	+24 %	+11 %
	3	+29 %	+31 %	+64 %	+19 %
	4	+6 %	+32 %	+26 %	+7 %
平均		+13.8%	+38.3%	+32.5%	+12.8%
末梢端刺戟	1	-10 %	-16 %	-4 %	+3 %
	2	-13 %	-21 %	+6 %	-9 %
	3	+23 %	-11 %	+11 %	0 %
	4	+4 %	-11 %	-1 %	0 %
	平均		+1 %	-14.8%	+3 %

対照：中枢端、末梢端刺戟を加えない場合における血中 ADA の変化

第15表 橋切断後頸部迷走神経刺戟時血中 ADA の変化

時間	前	刺戟終了直後	1.5
対照	-12 %	-8 %	-14 %
1	0 %	+7 %	-8 %
2	-18 %	+5 %	-9 %
3	+4 %	+12 %	-17 %
4	-13 %	0 %	-4 %
平均	-6.8%	+6 %	-9.5%

対照：頸部迷走神経刺戟を加えない場合における血中 ADA の変化

第16表 下垂体剔除後頸部迷走神経刺戟時血中 ADA の変化

時間	前	刺戟終了直後	1.5
対照	-13 %	-16 %	-19 %
1	0 %	-5 %	-9 %
2	+6 %	-26 %	-28 %
3	+4 %	-28 %	-21 %
4	-12 %	-17 %	-26 %
平均	-0.5%	-19 %	-21 %

対照：頸部迷走神経刺戟を加えない場合における血中 ADA の変化

前に回復する。

(iii) 橋切断後頸部迷走神経刺戟群:

四丘体部の高さで橋を切断した4例について頸部迷走神経を刺戟した際の ADA 検査成績を第15表に示す。刺戟終了直後における血中 ADA は刺戟前(平均-6.8%)に比べ軽度亢進して、平均6%を示す。しかし頸部迷走神経刺戟群にみられる如く刺戟後著明な血中 ADA の亢進は本群にはみられない。

(iv) 下垂体剔除後頸部迷走神経刺戟群:

本群の4例について ADA を検査した結果を第16表に示した。全例において刺戟後血中 ADA は低下する傾向を示した。即ち刺戟前平均0.5%を示した血中 ADA は刺戟終了直後及び1.5時間後にそれぞれ-19%、-21%を示している。頸部迷走神経刺戟群にみられる如き著明な血中 ADA の亢進は本群にみられない。

4. 胸部交感神経幹刺戟による血中 ADA の変化

実験動物としては性別を問わず健康雑種犬8匹を用いた。Isomital 40mg/kg を腹腔内に注射し角膜反射が軽度みられる麻酔程度とした。胸部交感神経幹刺戟4例について検査した。気管 tube を挿入し、人工呼吸を施行する。右側開胸により右胸部交感神経幹に達し、Th<sub>1</sub>-Th<sub>3</sub> を周囲から Polyethylene 膜により

絶縁し、白金電極を装着し流動 Paraffin で封入した。止血を充分行った後閉胸する。

副腎剔出後胸部交感神経幹刺戟 4 例について検査した。腹部正中切開後両側副腎を剔出し、Th<sub>1</sub>~Th<sub>3</sub> の間において右胸部交感神経幹に白金電極を装着した。これらの操作に基く Stress による血中 ADA の影響を除外するため実験条件作製後 3 時間放置してから 100 Cycle, 1m sec., 10~12 volt 矩形波で 30分刺戟した。刺戟前、刺戟終了直後、1.5 時間後、3 時間後に股動脈より採血し血漿を分離し ADA を検定した。各群においては胸部交感神経幹刺戟を加えることなく時間的に採血し血中 ADA を検定しこれを対照とした。その成績は次の如くである。

胸部交感神経幹刺戟による血中 ADA の変化を第 17 表に示す。刺戟によつて血中 ADA は著明に低下する。即ち刺戟前平均 16.5% を示す血中 ADA は刺戟終了直後及び 1.5 時間後にそれぞれ 2.5%, -4.3% に低下している。

また副腎剔出後胸部交感神経幹刺戟の場合の ADA 変化を第 18 表に示す。胸部交感神経幹刺戟群と同様刺戟終了直後から著明な血中 ADA の低下を示している。即ち刺戟前 13% を示す血中 ADA は刺戟終了直後及び 1.5 時間後にはそれぞれ平均 -19%, -12% になる。

### 5. Osmoreceptor と抗利尿性

#### (i) 高調食塩水動脈内注射後血中 ADA の変化:

Isomital 40 mg/kg を腹腔内に注射し角膜反射が軽度みられる程度に麻酔した健康雑種犬 5 匹を用い、前頸部を切開後総頸動脈を遊離した。2 時間放置後 2.0g/dl 高調食塩水 20cc を 20 秒間で総頸動脈内に注射し、注射前、注射後 15 分、60 分、90 分に股動脈より採血し、血漿を分離し ADA を検査した。

5 例の成績を第 19 表に示した。全例において注入後血中 ADA は著明に亢進し、15 分後に最高に達し、平均 52.2% を示す。以後徐々に低下する傾向を示している。

#### (ii) 術前術後の Hematocrit, 血漿膠滲圧及び水分平衡:

胃切除患者 10 例について術前術後の水分平衡を検べるとともに、4 例について Hematocrit (Ht), 血漿膠滲圧を検査した。

Ht は Hematocrit 管を用いて 3000 r.p.m. 30 分間遠心して求めた。

血漿膠滲圧は Wells and Youmans 等の実験的公式により算出した。

膠滲圧 (mmH<sub>2</sub>O) = 総蛋白濃度 (g/dl) × (21.4 +

第 17 表 胸部交感神経幹刺戟時血中 ADA の変化

時間	前	刺戟終了直後	1.5	3.0
対照	+23 %	+28 %	+20 %	+18 %
1	+24 %	-18 %	+14 %	+30 %
2	+21 %	+14 %	-21 %	+13 %
3	+ 8 %	+11 %	+ 2 %	+ 8 %
4	+13 %	+ 3 %	-12 %	+ 4 %
平均	+16.5%	+ 2.5%	- 4.3%	+13.8%

対照：胸部交感神経刺戟を加えない場合における血中 ADA の変化

第 18 表 副腎剔出後胸部交感神経幹刺戟時血中 ADA の変化

時間	前	刺戟終了直後	1.5
対照	+ 6 %	+11 %	+16 %
1	+11 %	-30 %	-24 %
2	+16 %	-13 %	- 4 %
3	+ 4 %	-16 %	-18 %
4	+21 %	-17 %	- 2 %
平均	+13 %	-19 %	-12 %

対照：胸部交感神経刺戟を加えない場合における血中 ADA の変化

第 19 表 高調食塩水動注後血中 ADA の変化

分	前	15	30	60	90
1	-30 %	+73 %	+11 %	-14 %	0 %
2	-12 %	+44 %	+14 %	+43 %	-23 %
3	+ 2 %	+61 %	+23 %	+ 6 %	+ 8 %
4	-21 %	+47 %	+18 %	- 8 %	+ 6 %
5	+ 8 %	+36 %	+30 %	+ 4 %	+12 %
平均	-10.6%	+52.2%	+17.2%	+ 6.2%	+ 0.6%

5.9 × Albumin 濃度 (g/dl) 血清蛋白濃度は日立血清蛋白計を用いて測定し、また Albumin 濃度は吉川・齋藤法により求めた。

水分平衡は輸血、輸液、尿量、代謝産物としての水分等の関連において検索した。輸血量は輸液量として計算し、代謝産物の水分として 1 日 300cc を加えた。胃内容の吸引及び尿量はこれを差引き、また不感蒸泄量は 1 日 1000cc としてこれを差引いた。尿比重は 24 時間尿の一部を用いて測定した。

胃切除患者 10 例の術前術後の水分平衡の成績を第 20 表に示した。

手術日及び術後 2 日までは尿量は 500cc 前後に減少し、比重も高く 1026 から 1030 を示し高度の濃縮尿とな

第20表 術前術後水分平衡 (胃切除患者)

番号	姓	性年齢	水分出納	手術日	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日
1	吉 田	♂ 43	輸 液	1950	1700	1800	1950	1000	1950
			尿 量	750	500	700	1000	550	800
			比 重	1024	1024	1030	1026	1022	1024
			水分平衡	+200	+200	+100	-50	-550	+150
2	源	♂ 72	輸 液	2500	2700	2800	3000	3000	2600
			尿 量	200	550	900	1100	900	1600
			比 重	1026	1020	1016	1020	1018	1018
			水分平衡	+1300	+1150	+900	+900	+1100	0
3	瀬 戸	♂ 55	輸 液	1850	2450	2450	2550	2300	2400
			尿 量	300	950	1000	800	800	1000
			比 重	1030	1030	1020	1022	1024	1020
			水分平衡	+550	+500	+450	+750	+500	+400
4	上 地	♀ 67	輸 液	1250	1950	2000	2000	2150	1900
			尿 量	350	500	300	1400	2100	1200
			比 重	1030	1030	1028	1020	1020	1022
			水分平衡	-100	+450	+700	-400	-950	-300
5	竹 島	♂ 57	輸 液	1050	2050	2550	2550	2600	2600
			尿 量	300	600	1200	1100	1000	800
			比 重	1032	1030	1028	1024	1028	1028
			水分平衡	-250	+450	+350	+450	+600	+800
6	北 崎	♂ 35	輸 液	1500	1800	1800	2100	1800	2100
			尿 量	500	750	750	1350	1150	1000
			比 重	1028	1028	1024	1018	1014	1018
			水分平衡	0	+50	+50	-250	-350	+100
7	桑 原	♂ 37	輸 液	1500	1600	1700	2150	1400	1600
			尿 量	450	850	700	900	750	1050
			比 重	1026	1020	1022	1020	1018	1018
			水分平衡	+50	-250	0	+250	-350	-520
8	井 上	♂ 37	輸 液	1500	1700	1700	1700	1100	1200
			尿 量	250	650	1260	1080	840	720
			比 重	1028	1026	1018	1020	1018	1018
			水分平衡	+250	+50	-560	-380	-740	-520
9	齋 藤	♂ 65	輸 液	1700	1700	1800	1600	1700	1700
			尿 量	400	450	400	400	500	600
			比 重	1028	1028	1022	1020	1026	1024
			水分平衡	+300	+250	+400	+200	+200	+100
10	佐 藤	♂ 66	輸 液	1500	1700	1770	1840	1950	2180
			尿 量	190	290	680	650	600	620
			比 重	1030	1030	1024	1022	1018	1022
			水分平衡	+310	+410	+90	+190	+350	+560

第21表 術前術後膠質滲透圧及び Hematocrit の変動 (胃切除患者)

		術前	術終了直後	1日	2日	3日
1	Hematocrit	38	43	41	39	38
	膠滲圧 mmH <sub>2</sub> O	324	360	351	292	310
2	Hematocrit	38	43	43	44	42
	膠滲圧 mmH <sub>2</sub> O	294	337	365	346	355
3	Hematocrit	40	42	44	44	46
	膠滲圧 mmH <sub>2</sub> O	294	323	298	321	337
4	Hematocrit	50	40	43	40	41
	膠滲圧 mmH <sub>2</sub> O	410	346	315	289	279

る。術後3日頃から尿量は1000cc前後に増加し、比重も漸次低下している。

水分平衡をみると術後2, 3日までは正の平衡を保つ傾向を示し、それ以後は同量の輸液を行つているにもかかわらず負の水分平衡を示している。

一方胃切除患者4例の術前術後におけるHt及び血漿膠滲圧の変動をみると第21表に示す如く、胃切除術終了直後から術後3日まで4例中3例においてHt, 血漿膠滲圧の増加を示している。特に胃切除術施行中にHtは4例中3例の術前平均38%が術中43%に増加し、血漿膠滲圧は4例中3例の術前平均304 mmH<sub>2</sub>Oが術中340 mmH<sub>2</sub>Oに増加している。この所見は胃切除術施行中血液の濃縮されることを示すものと考えられる。Ht, 血漿膠滲圧の減少した1例においては幽門狭窄のため、術前Ht 50%, 血漿膠滲圧410 mmH<sub>2</sub>Oを示す高度の脱水状態にあり、この状態は漸次改善されている。この患者の術前の血中ADAは14%で軽度の亢進を示している。脱水状態においては血中ADAが亢進しているものと考えられる。

## II. 血中ADHの非活性化

### 1. 肝, 腎, 脾の動静脈血中ADA較差

実験動物は健康雑種犬6匹を用いた。Isomital 40 mg/kgを腹腔内に注射し、角膜反射が軽度に見られる程度に麻酔した。肝動静脈血中ADA較差, 腎動静脈血中ADA較差, 脾動静脈血中ADA較差の検査にはそれぞれ2頭宛使用した。腹部正中切開を施行し、肝, 腎, 脾の各臓器に出入する動静脈血を取採するにあたり、各臓器に入る動脈血として股動脈血をこれに代え、同時に肝静脈, 腎静脈, 脾静脈より採血してそれぞれの静脈血とした。1頭の実験犬から2回あるいは3回採血し、血漿を分離してADAを検査した。

肝動静脈血中ADA較差の検査成績は第22表に示し

第22表 肝, 腎, 脾の動静脈血中ADA較差

		動脈血	静脈血
肝	1	+29 %	+6 %
	2	+31 %	+15 %
	3	+44 %	+43 %
	4	+53 %	+17 %
	5	+81 %	+44 %
	平均	+47.6%	+25.0%
腎	1	+44 %	+33 %
	2	+15 %	+14 %
	3	0 %	-4 %
	4	+48 %	+36 %
	5	+36 %	+31 %
	平均	+28.6%	+22.0%
脾	1	+15 %	+14 %
	2	+14 %	+9 %
	3	+15 %	+18 %
	4	+32 %	+36 %
	5	+38 %	+30 %
	平均	+22.8%	+20.1%

た。動脈血中のADAが平均47.6%を示すとき静脈血中ADAは平均25%を示す。

腎動静脈血中ADA較差については全例において静脈血中ADAは動脈血中ADAより低い。動脈血中ADAが平均28.6%を示すとき静脈血中ADAは平均22.0%を示し軽度に低下している。

脾動静脈血中ADA較差については動脈血中ADAは平均22.8%を示すとき、静脈血中ADAは平均20.1%を示し、両者の間に殆んど差異が認められない。

### 2. 肝, 腎, 副腎, 脾, 筋のHomogenateと術後血

漿との Pituitan 非活性化の比較

健康雑種犬 4 頭に Isomital 40mg/kg を腹腔内に注射し、角膜反射が軽度のみられる程度に麻酔した。腹部正中切開を加え、肝、腎、副腎、脾、筋組織を採取する。正確に 1g の重量を測定する。乳鉢で充分 homogenate し、これに生理的食塩水 10 cc 宛加えて混和し、3000 r.p.m. の速さで 30 分遠心する。上清 1cc 宛を小試験管にとり、これらに Pituitan 稀釈液 0.2cc 宛加えて混和、37°C 30 分放置後直ちにその 0.5cc について ADA を検査した。生理的食塩水を Homogenate 上清と同量加えたものを対照とした。

胃切除患者 7 例について術前及び手術終了直後採血し、好酸球数を測定して好酸球減少率より副腎皮質機能をうかがい、またその血漿を 24 時間氷室に放置して、血漿中における ADA の消失するのをまつて実験に供した。4 例においては、血漿 1cc に Pituitan 稀釈液 0.2cc を加え 37°C 30 分放置後、その 0.5cc について ADA を検査した。以上の検体 0.5cc 中の Pituitan は 41.7 mU を含有している。また 3 例においては、血漿 3.5cc に Pituitan 稀釈液 0.1cc を加え、37°C 2 時間放置後、その 0.5cc について ADA を検査した。この検体 0.5cc 中の Pituitan は 6.4 mU を含有している。生理的食塩水を血漿と同量加えたものを対照とした。

[Pituitan 稀釈液: ADH の代用として下垂体後葉

製剤である Pituitan を使用した。生理的食塩水 1.9 cc に Pituitan 注射液 (0.5cc 中に 5 単位を含む) 0.1 cc を混和したもの]

各組織の Homogenate 及び術後血漿の Pituitan 非活性化の検索成績を第 23 表、第 24 表の 1 に示した。

肝抽出液 Pituitan 混和液の ADA は最も著明に低下し、平均 -8.3% を示した。次いで腎抽出液 Pituitan 混和液の ADA は平均 8.5% を示し、肝の場合について著明に低下している。しかし副腎、脾、筋の各抽出液及び術後血漿の Pituitan 混和液においては、ADA はそれぞれ平均 85.3%、84.3%、81.5%、85.5% を示した。これらの ADA は対照の生理的食塩水 Pituitan 混和液の示した ADA 90.5% より軽度に低下しているにすぎない。即ち肝、腎 Homogenate は Pituitan 非活性化能が強いが副腎、脾、筋の Homogenate 及び術後血漿は Pituitan 非活性化能が甚だ弱い。また、血漿 3.5cc に Pituitan 稀釈液 0.1cc を加え 37°C 2 時間放置し、その 0.5cc の ADA を検査した結果は (第 24 表の 2) 平均 61.3% を示し、対照例の 63.7% より僅かに低下している程度である。なお術後血漿は採血直後そのものがある程度 ADA を示し、これは採血後時間の経過に従って低下していくことは既に著者も述べたところである (第 3 表)。即ち採血直後の血漿中 ADA は平均 51.2% を示すが、37°C 2 時間放置後は平均 -10.2% に低下する。しかも上述の術後血漿

第 23 表 各種組織 Homogenate の Pituitan 非活動性能力  
Homogenate + Pituitan 0.5cc 中の ADA (%)

組織	生食水	肝	腎	副腎	脾	筋
1	+94 %	+9 %	+20 %	+86 %	+92 %	+85 %
2	+90 %	-17 %	-1 %	+86 %	+74 %	+70 %
3	+91 %	-28 %	+4 %	+87 %	+82 %	+83 %
4	+87 %	+3 %	+11 %	+82 %	+89 %	+88 %
平均	+90.5%	-8.3%	+8.5%	+85.3%	+84.3%	+81.5%

第 24 表の 1 胃切除後患者血漿の Pituitan 非活性化  
血漿 1cc に Pituitan 稀釈液 0.2cc 加 (37°C 30 分間)  
検体 0.5cc (Pituitan 41.7 mU) 中の ADA (%)

症例	対照 (生理的食塩水 1.0cc + Pituitan 0.2cc 0.5cc 中の ADA)	術後血漿 + Pituitan 0.5cc 中の ADA	採血時の血中 好酸球数減少率
1	+94 %	+84 %	96%
2	+90 %	+90 %	100%
3	+91 %	+88 %	100%
4	+87 %	+82 %	100%
平均	+90.5%	+85.5%	99%

第24表の2 胃切除後患者の血漿の Pituitan 非活性化  
 血漿 3.5cc に Pituitan 稀釈液 0.1cc (37°C 2時間)  
 検体 0.5cc (Pituitan 6.4mU) 中の ADA (%)

症 例	対 照 (生理的食塩水 3.5cc + Pituitan 0.1cc 0.5cc 中の ADA)	術 後 血 漿 + Pituitan 0.5cc 中の ADA	採 血 時 の 血 中 好 酸 球 数 減 少 率
1	+66 %	+60 %	100 %
2	+61 %	+63 %	89 %
3	+64 %	+61 %	98 %
平 均	+63.7%	+61.3%	95.7%

3.5cc (但しこの血漿中には ADA はない) に Pituitan 稀釈液 0.1cc を加え 37°C 2時間放置したものの ADA は、採血直後の術後血漿の ADA に略々近い活性を示している。

次に上述の実験に用いられた胃切除後患者の血液には術前に比べ好酸球数が著明に減少している。このことだけを以つて判断することはいささか妥当を欠くが、用いられた血漿中に副腎皮質 Hormone がかなり含有されていることも想像しうるかと思える。

### 3. 煮沸肝, 腎の Homogenate の Pituitan 非活性化

健康雑種犬の肝, 腎各 1g を Homogenate とし, 10cc 生理的食塩水を加えて混和, 3000 r.p.m. 30分間遠心する。上清を小試験管にとり, 100°C 10分間煮沸する。絮状沈澱を生ずるので再び 3000 r.p.m. 10分間遠心し, その上清 1cc に前記の Pituitan 稀釈液 0.2cc を加え, 37°C 30分放置後, その 0.5cc について ADA を検査した。

煮沸した肝, 腎抽出液の Pituitan 非活性化を 3 回宛検査した結果は第25表に示した。煮沸した肝抽出液に Pituitan を加えたものの ADA は平均75.7%を示した。煮沸した腎抽出液に Pituitan を加えたものの ADA は平均82.0%を示した。

肝, 腎抽出液の煮沸しないものに Pituitan を混和し, 37°C 30分放置した場合, それらの ADA はそれぞれ-8.3%, 8.5%であることは既に述べている (第23表)。肝, 腎の抽出液を煮沸することによりそれらの Pituitan 非活性化能は著明に低下することを知るのである。

### 総括及び考按

手術侵襲によつて利尿が一過性に抑制され, その結果体内に水分の貯溜が認められる。手術侵襲によるこの生体反応の主要な原因は術後血中に ADS が増加することにある。この事実は Cooper<sup>18)</sup>, Ariel<sup>19)</sup>, Dud-

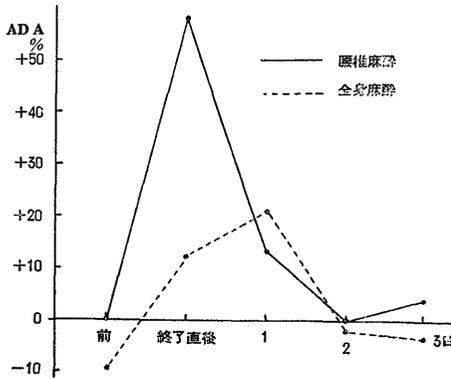
第25表 煮沸肝, 腎 Homogenate の Pituitan  
 非活性能力 Homogenate + Pituitan  
 0.5cc 中の ADA (%)

		抗利尿活性度	
肝	煮 沸 肝	1	+74 %
		2	+82 %
		3	+71 %
	平 均	+75.7%	
	非煮沸肝	平 均	- 8.3%
腎	煮 沸 腎	1	+85 %
		2	+78 %
		3	+83 %
	平 均	+82.0%	
	非煮沸腎	平 均	+ 8.5%

ley<sup>20)</sup>, 並木<sup>21)</sup>, 稲生<sup>22)23)</sup> 等をはじめ幾多の研究者によつて確認されている。

著者は虫垂切除患者及び胃切除患者について術後血中 ADA の変動を観察し, さらに胃切除患者について術後水分平衡を検索した。その結果手術侵襲の程度が異つても血中 ADA は同一の Pattern をもつて変化し, 術後は亢進することを確認した。しかも, 手術侵襲の程度に比例して術後血中 ADA の変動が現われることを認めた。麻酔もまた術後血中 ADA の変化に影響し, 全身麻酔においては腰椎麻酔におけるより手術直後の血中 ADA の亢進は軽度であることを認めた (第4表, 第3図)。この成績は稲生<sup>40)</sup>, 市川<sup>27)</sup>等の結果と一致している。また水分平衡においてはほぼ同量の輸液を行つたにもかかわらず, 手術日及び術後2, 3日までは著明に尿量が減少し, 水分の体内貯溜を認めた。一方血中 ADA は手術終了直後には著明に亢進し, 術後1日目においてかなり高い level を示しており, 尿量と血中 ADA level との間に相関々係が認め

第3図 胃切除後血中 ADA の変化



られる。要するに術後 ADA の亢進があることは確実である。

○術後亢進する血中 ADA は ADH に由来するか。

Veldeen<sup>2)</sup> 及び Farini は下垂体が抗利尿作用をもつ物質を含むことを発表して以来本問題に関する幾多の研究がある。(Motzfeldt<sup>3)</sup>, Rees<sup>4)</sup>, Priesley<sup>5)</sup>, McFarlane<sup>6)</sup>)

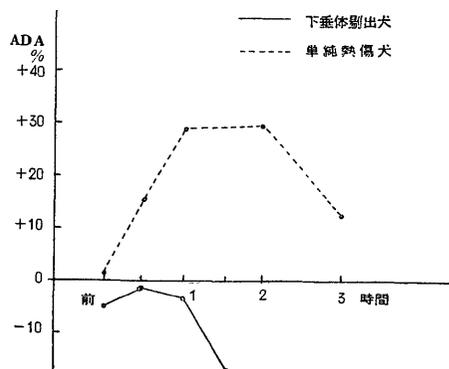
Bargmann<sup>9)</sup>10)11)12) 一派は視床下部-下垂体系の生物学的、組織化学的研究により、下垂体後葉に存在する抗利尿物質は上視床核及び副脳室核の神経細胞から分泌されることを明らかにした。

この抗利尿物質が脱水状態あるいは各種の侵襲が加わる場合血中への分泌が促進されることも各方面から証明されている。即ち組織化学的証明として Boylston<sup>41)</sup>, Hare<sup>42)</sup>, Verney<sup>43)</sup>, Laqueur<sup>45)</sup>, Ames<sup>44)</sup> は脱水時には血中及び尿中に ADS が増加し、視床下部-下垂体系の Gomori 陽性物質が減少すると報告し、大園<sup>24)25)</sup> も手術侵襲によつて視床下部-下垂体系の Gomori 陽性物質が減少すると報告し、血中 ADS は ADH に由来するとしている。また生物学的証明として大園<sup>24)</sup>, 市川<sup>27)</sup> は視床下部-下垂体系の ADA の変動と血中 ADA の変動を同時に観察し、侵襲が加わると視床下部-下垂体系の ADA が低下すると同時に血中 ADA が亢進することを認め、血中 ADS は ADH に由来するとしている。さらに大園<sup>24)</sup> は侵襲が加わると頸静脈血中 ADS は大循環血中 ADS より高濃度であることを報告している。次に Gilman and Goodman<sup>46)</sup> は脱水状態あるいは高調食塩水投与時にはラットの尿中に ADS が認められるが、脳下垂体切除後には認められないことから ADS が ADH に由来するとした。Birnie<sup>30)</sup> も下垂体切除を行ったラットの血清には ADS は認められないとのべている。その他 Birnie<sup>47)</sup> は血清中の抗利尿物質は時間の経過と共に次第に効力

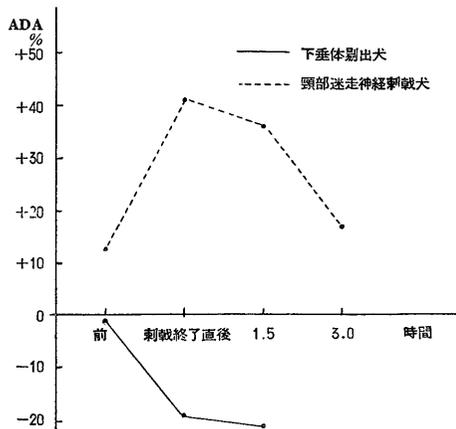
を失うと報告しているが、Dicker<sup>48)</sup> は18時間放置しても効力を失わないと報告している。Heller<sup>49)</sup> は安定な抗利尿物質と不安定な抗利尿物質が存在し、後者が恐らく下垂体後葉に由来するものであることを明らかにしている。

著者は手術侵襲下の血漿を 37°C に放置すると著明に ADA が低下することを認めた(第3表)。この事実は Birnie<sup>47)</sup>, Heller<sup>49)</sup> 等の報告と一致している。ADH 以外に抗利尿作用を有する物質として Pickering et al<sup>50)</sup> は腎の Renin を指摘し、Baez<sup>51)</sup>, 大園<sup>24)</sup>, 市川<sup>27)</sup> は肝、腎、脾の Ferritin をあげ、Mirsky<sup>52)</sup>, Blackmore<sup>53)</sup>, 市川<sup>27)</sup> は Histamine 等をあげている。即ち Renin は一般に排尿の少ない時は利尿性にまた排尿の多い時は抗利尿性に働くという。Ferritin の抗利尿作用を演ずる主役は Fe であることは、Fe を含まない Apoferritin には抗利尿作用がないという市川<sup>27)</sup> の成績から知られる。さらに Ferritin 及び Histamine の抗利尿作用は下垂体後葉を介して ADH を分泌促進することにもとづくことも明らかにされている<sup>51)53)</sup>。市川<sup>27)</sup> は侵襲によつて血清鉄が増加することを報告し、卜部<sup>24)</sup> は手術侵襲によつて肝 Ferritin が減少すると報告している。手術侵襲に対する生体反応の一環として肝、腎、脾からこれらの抗利尿物質が血中に移行することも考えられる。しかし著者は侵襲時肝、腎、脾の動静脈血中 ADA 較差を検討した結果、肝静脈及び腎静脈血中 ADA は肝動脈及び腎動脈血中 ADA より低いことを認め、脾動静脈血中 ADA 較差は認め得なかつた(第22表)。従つて侵襲による血中の ADA 増加は肝、腎、脾に含まれる抗利尿物質のみに由来するとは考えられない。著者はまた実験的熱傷時及び迷走神経刺激時に著明な血中 ADA 亢進を認めたが、この現象は下垂体切除後には認められないことを証明した(第4、5図)。

第4図 熱傷後血中 ADA の変化



第5図 頸部迷走神経刺激時血中 ADA の変化



以上を要するに手術侵襲による血中 ADA の亢進は主として ADH の分泌促進に由来すると認めて誤りない。

○手術侵襲が加わった場合 Stress が如何なる経路を経て侵襲局所から下垂体後葉に伝達され、ADH が分泌されるか。

Pickford<sup>55)</sup> は利尿中の犬に Acetylcholine を静注すると利尿は抑制されるが、頸動脈内に注射すると少量で著明な利尿抑制が起ることを認めた。なお、Pickford<sup>56)</sup> は Acetylcholine を上視束核内に注射すると利尿は抑制されるが、その他の視床下部神経核内に注射しても利尿抑制は認められないとし、Acetylcholine が ADH 遊離に重要な役割を演ずるものと考えた。大園<sup>24)</sup>、市川<sup>27)</sup>は手術侵襲によつてまず迷走神経が興奮し、その結果視床下部-下垂体系の Acetylcholine の増加がおり、ADH を血中に遊離するという Acetylcholine 系を明らかにしている。Harris<sup>57)</sup> は上視束核及び Tractus supraopticohypophyseus を電気刺激し利尿が抑制されることを報告している。

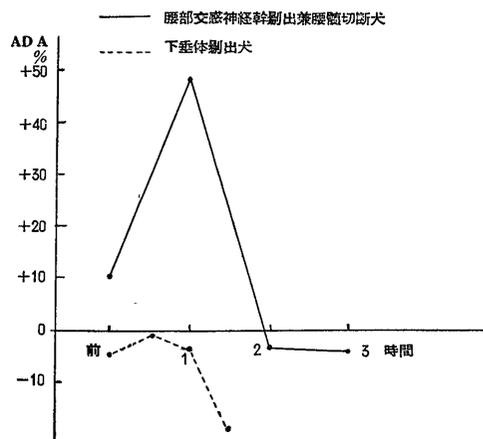
ここにおいて著者は手術侵襲による ADH 分泌機序として手術侵襲時に手術領域に分布している知覚神経、迷走神経、交感神経の切断、圧迫、牽引等による Stress がこれらの刺激伝達経路を介して下垂体後葉に作用し、あるいは手術領域に発生する Wound hormone ともいふべき物質が血行を介して下垂体後葉に作用し、これらの総合的な作用において ADH が分泌されるものと考えた。この見地から侵襲領域と下垂体との間の刺激伝達経路を各所で遮断した後侵襲を加えて血中 ADA の変動を検査することにより、Stress による ADH 分泌機序及びそれに関連する経路を明確にせんと企図した。

血管系を介する ADH 分泌機序：

市川<sup>27)</sup>は熱傷後血清鉄が増加すること、また抗 Histamine 剤で処置した処置群は無処置群に比べて熱傷後血中 ADA は低いことを報告している。また血清鉄及び Histamine は下垂体後葉を介して ADH 分泌を促進することも報告されている。(市川<sup>27)</sup>、Blackmore<sup>58)</sup>) これらの研究成績からみて侵襲が加わった場合、血清鉄、Histamine 及びその他不明の物質が血中に増加し、体液性に作用して ADH の分泌を促進するものと考えられる。

著者は腰部交感神経幹を剔除し、さらに腰髄を離断した犬を作り、これに下腿熱傷を発生せしめた。この際熱傷局所と下垂体系との間は血管系のみで連絡されているものと考えられる。侵襲部位に発生する Wound hormone は吸収され血行性に ADH 分泌を促進するか否かを検討したわけである。結果として熱傷後血中 ADA は著明に亢進することを認めた。一方下垂体剔出を行うと下腿に熱傷を発生せしめても血中 ADA は著しく亢進しない。これらの研究結果は血行を介して下垂体に作用し ADH 分泌を促進する経路のあることを明らかにしたものである(第7、12表、第6図)。

第6図 熱傷後血中 ADA の変化



次に胃切除患者について術後水分代謝を検査した結果、術後正の水分平衡を示す時尿量の減少、尿比重の上昇をきたし、さらに Ht、血漿膠滲圧の増加を認めるので術中術後において血液の濃縮が起つていることを知るのである。出血、体温上昇による不感蒸泄の増加、発汗、手術野からの水分蒸発等の諸変化がこの原因と考えられる。しかも特に注目すべきことは胃切除の施行中に急速に Ht、血漿膠滲圧の増加を来すことである(第21表)。Verney<sup>43)</sup>、Ames<sup>45)</sup>、大園<sup>24)</sup>は脱水状

態においては ADH 分泌が亢進し、血中 ADA は亢進することを報告している。著者は脱水状態を作る代りとして総頸動脈内に高調食塩水の注射を試みたが、その結果血中 ADA の著明な亢進を認めている。

以上の実験結果から手術侵襲によって手術終了直後血中 ADA が著明に亢進する機序として手術中に血液が濃縮されることにより Verney のいう Osmoreceptor を介して ADH 分泌を促進するという経路があることを明らかにすることが出来たのである。

交感神経系を介する ADH 分泌機序:

交感神経系と抗利尿性との関係については Rydin<sup>14)</sup>, O'Conner<sup>68)</sup> は Stress として犬に出血を起し、あるいは感情刺激を加え、利尿状態を観察し、内臓神経切断あるいは腹部交感神経切断によって長く著明に利尿が抑制されることを認め、交感神経を介する Stress は下垂体後葉の反射に抑制的に働くと考えた。その他にはみるべき研究はない。ここにおいて著者は犬の下腿に熱傷を加え、また胸部交感神経幹刺激による血中 ADA の変動を検査することにより、交感神経系と抗利尿性との関係について検べた。

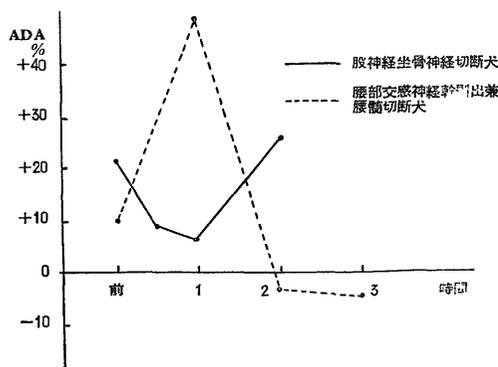
犬の下腿は知覚神経、交感神経、血管系によって下垂体と連絡しているものと考えられる。股神経坐骨神経切断犬と腰部交感神経幹剔出兼腰髄切断犬とに下腿熱傷を作つて血中 ADA の変化を観察した。腰部交感神経幹剔出兼腰髄切断犬の下腿は血管系のみによって下垂体と連絡しているものと考えられる。この場合熱傷後血中 ADA は著明に亢進する。股神経坐骨神経切断犬の下腿は交感神経、血管系によって下垂体と連絡しているものと考えられる。この場合熱傷後血中 ADA は低下する。更に下垂体剔出犬の下腿に熱傷を加えた場合、血中 ADA の著しい低下はない。即ち交感神経を上行する Stress は ADH の分泌を抑制するものと考えられる(第 6, 7 表, 第 7 図)。著者はさらにこの

結果を胸部交感神経幹刺激実験によつて確かめえた。即ち胸部交感神経幹を刺激すると血中 ADA が低下することを認めた(第 17 表)。この際両側副腎剔出後に胸部交感神経幹を刺激しても血中 ADA はなお低下することを認めている(第 18 表)。

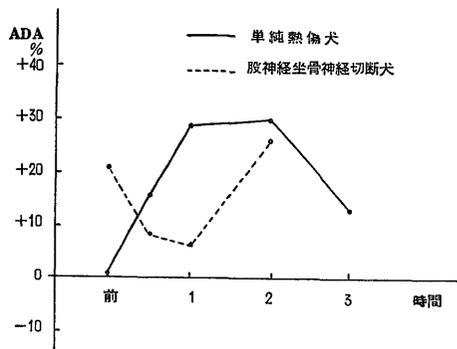
大園<sup>24)25)</sup>は肝における ADH の非活性化には副腎皮質 Hormone が重要な関係を有すると報告している。しかし著者の実験結果からみると交感神経刺激によつて副腎皮質機能が亢進されて ADH の非活性化が増強されるよりも主として神経性に交感神経を介して ADH 分泌が抑制されるものと考えたい。

次に一つの刺激が加えられ ADH 分泌作用を展開するにあつて知覚神経、交感神経、血管系の中何れの経路が主導的役割を演ずるかを検討する。下腿が血管系のみで下垂体と連絡しているものと考えられる腰部交感神経幹剔出兼腰髄切断犬においては下腿熱傷後血中 ADA は亢進するが、一方下腿が交感神経及び血管系によつて下垂体と連絡しているものと考えられる股神経坐骨神経切断犬においては下腿熱傷後血中 ADA は低下する。この実験結果は交感神経を介する ADH 分泌の抑制作用は血管系を介する ADH 分泌の促進作用より強いことを示している(第 6, 7 表, 第 7 図)。また下腿の知覚神経を切断しない単純下腿熱傷犬においては熱傷後血中 ADA は亢進するが、股神経坐骨神経切断犬においては熱傷後血中 ADA は低下する。この実験結果は知覚神経を介する ADH 分泌の促進作用は交感神経を介する ADH 分泌の抑制作用より強いことを示している(第 5, 6 表, 第 8 図)。なお下腿が知覚神経、血管系によつて下垂体と連絡しているものと考えられる腰部交感神経幹剔出犬に下腿熱傷を加えた場合、血中 ADA は著明に亢進するという実験成績は上述の結果と全く合致する(第 8 表)。以上を要約すると ADH 分泌作用の主導性において、交感神経を介する ADH 分泌の抑制作用は知覚神経を介する ADH 分泌

第 7 図 熱傷後血中 ADA の変化



第 8 図 熱傷後血中 ADA の変化



の促進作用より弱く、血管系を介する ADH 分泌の促進作用より強いことになる。

次に交感神経系を介する ADH 分泌作用の抑制経路をさらに精細に検討するに、胸髄切断犬において、その下腿に熱傷を加えた場合、血中 ADA は亢進する(第 6, 9 表, 第 9 図)。胸髄切断犬の下腿は一見交感神経と血管系とによつて下垂体と連絡している如く考えられるが実際には胸髄を切断することによつて、知覚神経経路の遮断と同時に交感神経経路も遮断される。その結果胸髄切断犬の下腿に熱傷を加えた場合、交感神経を介する抑制経路は遮断され血管系を介する ADH 分泌の促進経路のみが存在し、血中 ADA の亢進を来したものと考えられる。下腿に侵襲を加えた場合交感神経を介する ADH 分泌の抑制 Impulse は上行して脊髄に入り、胸髄の Th<sub>7</sub> をへてなお上行する経路をとるものと考えられる。

次に胸髄を上行する交感神経を介する ADH 分泌の抑制 Impulse が下垂体に伝達される経路として

- (1) 頸髄—橋—下垂体の経路
- (2) 頸髄—頸部交感神経幹—動脈周囲交感神経叢—下垂体の経路
- (3) 両者を同時に介する経路

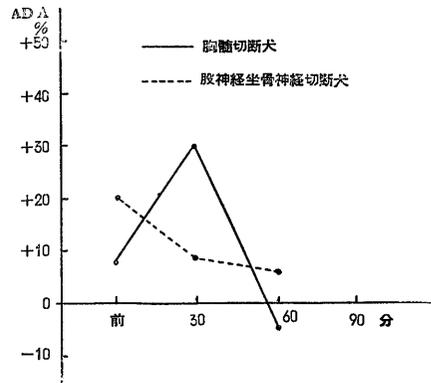
の 3 経路が考えられる。

著者は四丘体の高さで橋を切断した犬の下腿に熱傷を加えて、5 例中 1 例において血中 ADA は著明に亢進し 4 例において極く軽度で亢進することを認めた(第 10 図)。Hume et al<sup>59)</sup> は C<sub>7</sub> で脊髄を切断するとそれ以下の部位に侵襲を加えても好酸球の減少は起らないと報告している。この結果を参考にして橋切断犬における血中 ADA の低下がない点に基いて、胸髄まで上行した交感神経を介する ADH 分泌の抑制 Impulse は一部はそのまま上行して頸髄—橋—下垂体の経路をとるものと推察される。しかし橋切断犬における血中 ADA の亢進は極く軽度である点から考えて交感神経を介する一部の Stress が、頸髄—頸部交感神経幹—動脈周囲交感神経叢—下垂体の経路を介して ADH 分泌を抑制し血行を介する ADH 分泌の促進作用を減弱しているものとみられる。更に大脳皮質除去犬においても下腿に熱傷を加えた場合、血中 ADA は低下する点からみて交感神経を介する ADH 分泌の抑制 Impulse は橋を上行して直接視床下部—下垂体系に作用するものと考えなければならぬ(第 6, 12 表, 第 11 図)。

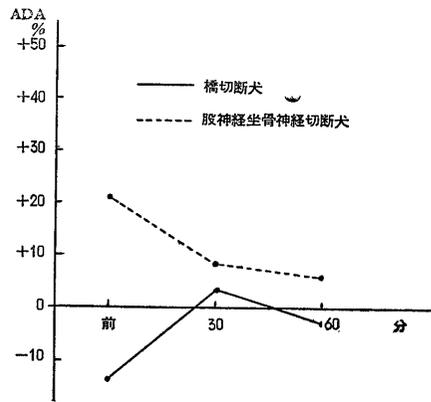
迷走神経を介する ADH 分泌機序:

迷走神経と抗利尿性との関係について Chang<sup>13)</sup> は迷走神経を刺戟すると Adiuretin の分泌が促進される

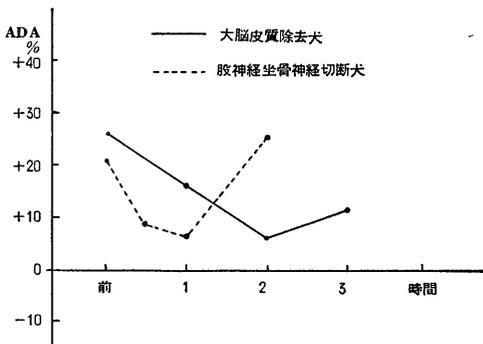
第 9 図 熱傷後血中 ADA の変化



第 10 図 熱傷後血中 ADA の変化



第 11 図 熱傷後血中 ADA の変化



と報告している。大園<sup>24)</sup>は侵襲によつて迷走神経が興奮し血中 ADA が亢進するが、頸部迷走神経を切断すると侵襲を加えても血中 ADA は亢進しない。従つて ADH 分泌の亢進には迷走神経の興奮が重要であるとのべている。

著者は頸部迷走神経を刺戟することにより血中 ADA の著明な亢進を認めた。しかるに下垂体剔出後

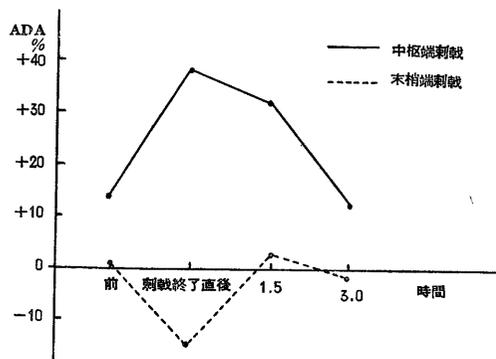
においては頸部迷走神経を刺戟しても血中 ADA は全く亢進しなかつた。これらの実験結果は迷走神経を介する Stress は ADH 分泌を著明に促進することを証明したものである(第13, 16表, 第5図)。

頸部迷走神経を刺戟して下垂体後葉からの ADH 分泌が促進されるまでの経路として

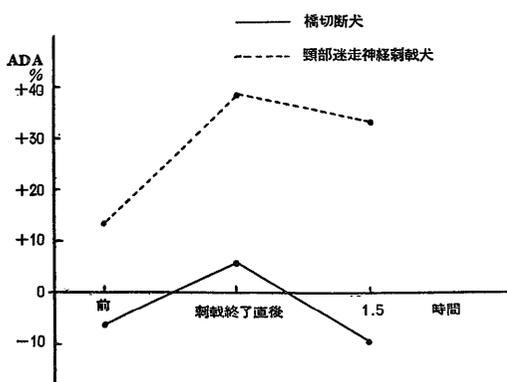
- (1) Stress が求心性に下垂体後葉に伝達される場合
  - (2) Stress が遠心性に伝達され、支配領域の組織から ADH 分泌の促進作用をもつ物質が産生され、これが血行を介して下垂体後葉に伝達される場合
  - (3) 両者を同時に介する場合
- の3経路が考えられる。

著者は頸部迷走神経を切断し中枢端及び末梢端を刺戟した。末梢端の刺戟によつて血中 ADA は亢進を示さないが、中枢端の刺戟によつて血中 ADA の著明な亢進を認めた(第14表, 第12図)。この実験結果から迷走神経に加えられた刺戟は遠心性に作用することなく、Stress は求心性に伝達され、神経性に ADH 分泌

第12図 迷走神経刺戟時血中 ADA の変化



第13図 迷走神経刺戟時血中 ADA の変化



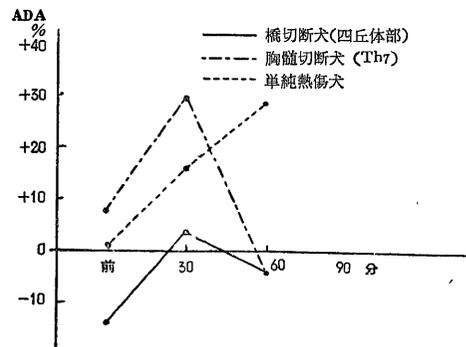
を促進することが明らかである。

さらに四丘体の高さにおいて橋を離断して頸部迷走神経を刺戟すると血中 ADA の著明な亢進はみられない(第13, 15表, 第13図)。これらの実験結果から迷走神経を介する Stress は橋を越えてなお中枢側へ伝達され Tractus supraopticohypophyseus を介して ADH 分泌を促進するものと考えられる。

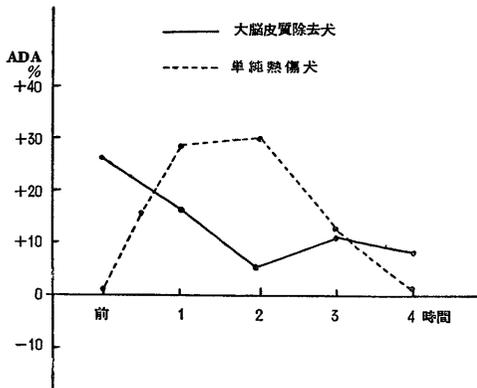
知覚神経を介する ADH 分泌機序:

Kelsall<sup>15)</sup> は疼痛によつて利尿が抑制されることを報告している。著者は犬の下腿に熱傷を加えて知覚神経と抗利尿性との関係について検討した。下腿が知覚神経、交感神経、血管系によつて下垂体と連絡しているものと考えられる正常犬の下腿に熱傷を発生させた場合には血中 ADA は亢進する。一方下腿が交感神経、血管系によつて下垂体と連絡しているものと考えられる股神経坐骨神経切断犬に下腿熱傷を発生させた場合、血中 ADA は低下する。更に下垂体別出犬の下腿に熱傷を発生させた場合には血中 ADA は全く亢進しない(第5, 6, 12表, 第4, 8図)。これらの結果は知覚神経を介する Stress は ADH 分泌を促進することを示している。次に Th<sub>7</sub> において胸髄を切断し知覚神経経路を遮断して下腿に熱傷を加えた場合血中 ADA は亢進する(第9表)。四丘体部の高さにおいて橋を切断した場合下腿熱傷によつて血中 ADA は極く軽度亢進する(第10表, 第14図)。胸髄切断犬、橋切断犬においては知覚神経経路及び交感神経経路がともに遮断され、血管系を介する ADH 分泌の促進作用のみが主役を演ずるため、熱傷によつて血中 ADA は亢進するものと考えられる。従つて知覚神経を介する ADH 分泌の促進 Impulse は胸髄、橋をへてなお上行するものと考えてよい。大脳皮質除去犬に下腿熱傷を加えると血中 ADA は一般に低下する。この結果から下腿に熱傷を加えた場合、知覚神経を介する Stress

第14図 熱傷後血中 ADA の変化



第15図 熱傷後血中 ADA の変化



の大部分は大脳皮質を介して ADH 分泌を促進するものと考えられる(第5, 11表, 第15図)。

以上, 侵襲による ADH 分泌のための刺激伝達経路として知覚神経, 自律神経, 血管系が想定され, 各経路を介して ADH 分泌を促進する Stress 及び ADH 分泌を抑制する Stress が下垂体に伝達され, その綜合作用において ADH が分泌されるものと考えられる。

著者は同一の手術侵襲が加わる場合全身麻酔例において腰椎麻酔例におけるよりも, 手術終了直後の血中 ADA の亢進は軽度であることを認めた(第4表, 第3図)。

(1) 麻酔の維持は全身麻酔において完全で, 腰椎麻酔において不完全である。

(2) 腰椎麻酔は知覚神経, 交感神経を遮断し迷走神経を遮断しない。

(3) 腰椎麻酔患者には Emotional stress が作用する。

以上の3点に原因を求めることが出来よう。全身麻酔深度を3期2相に維持する場合大脳皮質, 視床, 視床下部の機能は低下するので, 前述の各経路を介する ADH 分泌 Impulse はすべて減弱される。全身麻酔例において術後血中 ADA は低い所以である。

#### ○血中に遊離した ADH は体内を循環する間にどのように処理されるか。

最近, 肝機能が水分代謝に重要な役割を有することが明らかにされてきた。即ち Hall<sup>28)</sup>, Dochios<sup>29)</sup>, 高橋<sup>60)</sup>, 大園<sup>24)</sup>, 矢野<sup>34)</sup>は肝機能障害あるいは肝疾患において水分の貯溜がみとめられ, また血中及び尿中の ADS の増加が認められることを指摘している。また Heller<sup>61)</sup>, Larson<sup>62)</sup>, Eversole<sup>63)</sup>, Birnie<sup>30)</sup>が肝, 腎の Homogenate が Pitressin 及び下垂体後葉エキスを

を非活性化することを報告し, Eversole<sup>63)</sup>, Harris<sup>64)</sup>は肝機能障害時 Pitressin の非活性化が低下することを報告している。一方 White<sup>65)</sup>, Perry<sup>66)</sup>, Miller<sup>67)</sup>は肝機能障害時にも血中 ADS は増加しないと報告した。大園<sup>24)25)</sup>は腎には ADS の非活性化が認められないと報告し, 大方の意見には一致がみられていない現況である。

著者はまず物質代謝産物の重要な解毒器管である肝, 腎の動静脈血中 ADA 較差を検べた結果, 肝, 腎の静脈血特に肝の静脈血中 ADA の低下があることを認めた。さらに *in vitro* において, 肝及び腎の Homogenate 特に肝 Homogenate によって Pituitan の非活性化が著明に行われることを証明した(第22, 23表)。著者は肝, 腎の ADH 非活性化の本態を検討するため, 肝, 腎 Homogenate の Pituitan 非活性化と煮沸した肝, 腎 Homogenate の Pituitan 非活性化とを比較した。その結果, 煮沸した肝, 腎 Homogenate の Pituitan 非活性化はより著明に減少していることを認めた(第25表)。即ち正常な肝, 腎 Homogenate に Pituitan を加えた場合には, 細胞を含まない肝, 腎のエキスが Pituitan に作用してこれを著しく非活性化する。煮沸した肝, 腎 Homogenate に Pituitan を加えた場合, 煮沸遠心により肝, 腎エキスが除去され Pituitan の非活性化は著しく低下するものと考えられる。以上の実験結果から血中 ADH は肝, 腎特に肝において非活性化されることが確かめられたのである。なお Pituitan に作用する物質は耐熱性に乏しく一種の蛋白体即ち酵素であろうと考えられる。

その他脾, 副腎, 筋の各 Homogenate の Pituitan 非活性化は肝, 腎のそれに比べて非常に低い事実を認めた(第23表)。

Birnie<sup>30)47)</sup>, 大園<sup>24)</sup>は生体内における ADH 非活性化には副腎皮質 Hormone が重要な関係をもつと報告している。Birnie<sup>47)</sup>, 矢野<sup>34)</sup>は副腎切除後においては血中 ADA は亢進すると報告し, また Birnie<sup>30)</sup>は副腎切除後においては肝の ADH 非活性化は低下することを, また大園は肝機能障害時に副腎皮質 Hormone の投与により血中 ADA の低下をきたすことが出来ると報告している。一方高松<sup>68)</sup>は副腎切除後肝による Pitressin 非活性化は低下せず, むしろ亢進すると報告している。

著者は副腎皮質 Hormone が多量に含まれると考えられる胃切除終了直後の血漿を用いて, 副腎皮質 Hormone と ADH 非活性化との関係を検討した。手術侵襲後の血中 ADA は *in vitro* において 37°C に放置すると急速に低下する(第3表)。これは血中

ADA が副腎皮質 Hormone によつて直接非活性化されるためかあるいは温度によつて ADH が破壊されるかである。そこで温度に安定な下垂体後葉製剤である Pituitan を使用し、副腎皮質 Hormone を多量に含むと考えられる術後血漿に加え非活性化を検討した。その結果 ADA は殆んど低下を示さないことが知れた(第23,24表)。この実験結果からすれば副腎皮質 Hormone は直接 ADH を非活性化する作用は少なく、むしろ温度による ADH の破壊、非活性化が大きいと考へねばならない。

## 結 論

手術侵襲による刺戟が知覚神経、自律神経、血管系を介して侵襲領域から下垂体後葉に伝達され、その綜合作用において ADH が分泌されるという考えから著者は手術侵襲による ADH 分泌機序を追求し次の結果をえた。

1. 虫垂切除後及び胃切除後における血中 ADA の変化を観察した結果、何れの場合にも術後血中 ADA は亢進し、血中 ADA の亢進は手術侵襲の程度に比例することを認め得た。なお全身麻酔による胃切除後の血中 ADA の亢進は腰椎麻酔によるそれに比して軽度であることをも認めた。

2. 下垂体剔出前に熱傷を作成するかあるいは迷走神経刺戟を加えると血中 ADA は著明に亢進するが、下垂体剔出後に同様な侵襲を加えても血中 ADA は亢進しない。侵襲時における肝、腎静脈血中 ADA はそれぞれの動脈血中 ADA より低い。脾動静脈血中 ADA 較差は認められない。これらの結果から、侵襲時における血中 ADA の亢進は ADH 分泌の亢進に基づくものと結論しうる。

3. 下腿侵襲領域より下垂体までの刺戟伝達神経路を大腿上部、腰部(L<sub>1</sub>)、胸部(Th<sub>7</sub>)、橋(四丘体部の高さ)、大脳皮質等の各部分で遮断した後下腿に熱傷を加え、知覚神経及び自律神経を介して起る ADH 分泌機序を検索した。その結果、知覚神経を介する刺戟は ADH の分泌促進に働くことを認め、この ADH 分泌経路として刺戟は知覚神経を上行し脊髄、橋、大脳皮質を経て下垂体に伝達される。交感神経を介する刺戟は ADH の分泌抑制に働くことを認め、この ADH 分泌の抑制経路としては刺戟は交感神経をへて脊髄を上行し、大脳皮質を介することなく下垂体に伝達されることが明らかにされた。

頸部迷走神経を刺戟して迷走神経を介して起る ADH 分泌機序を検索した。頸部迷走神経を切断し、その中枢端刺戟により血中 ADA は亢進するが、末梢

端刺戟により亢進しない。橋切断後(四丘体の高さ)は頸部迷走神経を刺戟しても血中 ADA は亢進しない。従つて迷走神経を介する刺戟は求心性に ADH の分泌促進に働くことが認められた。

4. 侵襲のため局所に産生された物質が血行を介して下垂体に達し ADH の分泌促進に働く機序があることを証明した。

5. 胃切除術終了直後の Ht, 血漿膠滲圧は著明に上昇することを認め、Osmoreceptor を介して ADH 分泌を亢進させる機序が成立し得ることを明らかにした。

6. 侵襲時における肝、腎、脾の動静脈血中 ADA 較差を検べ、肝、腎において較差の大きいことを認め、また、肝、腎、副腎、脾、筋の Homogenate 及び血漿の Pituitan 非活性化能を検べ肝が最も強く次いで腎が非活性化能を持つことを認めた。従つて血中 ADH は肝、腎特に肝において非活性化されることを明らかにした。

7. 侵襲時の血漿を 37°C に放置すると速にその ADA の活性を失う。また術後血漿に温度に安定な Pituitan を加え 37°C に放置すると、この混和液中の ADA の低下は非常に軽い。従つて血中 ADH は温度によつて急速に効果を失うこと、副腎皮質 Hormone が直接血中 ADH を非活性化することは比較的少ないものといえる。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を辱うした恩師ト部美代志教授に対し、衷心から感謝の意を捧げるとともに、御協力下された坪川孝志博士の御厚意に対し、深く感謝致します。

## 文 献

- 1) Magnus, R. & Schäfer, E. A. : J. Physiol., 27, 9 (1901).
- 2) Van den Velden, R. : Klin. Wschr., II., 2083 (1913).
- 3) Motzfeldt, K. : J. Exper. Med., 25, 153 (1917).
- 4) Maurice, H. R. : Amer. J. Physiol., 45, 471 (1918).
- 5) Priestley, J. G. : J. Physiol., 55, 305 (1921).
- 6) McFarlane, A. : J. Pharmacol. Exper. Therap., 28, 177 (1926).
- 7) Ernst, S. & Scharrer, B. : Physiol. Rev., 25, 171 (1945).
- 8) Ernst, S. & Scharrer, B. : Science, 118, 579 (1953).
- 9) Bargmann, W. : Klin. Wschr., 27, 617 (1949).
- 10) Bargmann, W. : Zschr. Zellforsch., 34, 610 (1949).
- 11) Ortmann, R. : Klin. Wschr., 28, 449 (1950).
- 12) Bargmann, W. : Dtsch. med. Wschr., 78, 1535 (1953).

- 13) Chang, H. C., China, R. F., Hsü, C. H. & Lim, R. K. S. : *J. Physiol.*, **90**, 87 (1937).
- 14) Rydin, H. & Verney, E. B. : *Quart. J. Exper. Physiol.*, **27**, 343 (1938).
- 15) Kelsall, A. R. : *J. Physiol.*, **109**, 150 (1949).
- 16) Noble, R. L. & Tayler, N. B. G. : *J. Physiol.*, **122**, 220 (1953).
- 17) Mirsky, A. & Stein, M. : *Science*, **118**, 602 (1954).
- 18) Donald, R. C., Vivian, I. & Frederick, A. C. : *Ann. Surg.*, **129**, 1 (1949).
- 19) Ariel, I. M. & Miller, F. : *Surgery*, **28**, 716 (1950).
- 20) Dudley, H. F., Boling, E. A., Le Quesne, L. P. & Moore, F. D. : *Ann. Surg.*, **140**, 354 (1954).
- 21) 並木 勉, 岡田和親, 小野三雄, 朝日 治 : *臨婦産*, **7**, 361 (1953).
- 22) 稻生綱政 : *東医会誌*, **59**, 295 (1952).
- 23) 渋沢喜守雄, 平島 準, 駿河敬次郎 : *臨床*, **3**, 832 (1950).
- 24) 大園茂臣 : *日外会誌*, **56**, 214 (1955).
- 25) 渋沢喜守雄, 稻生綱政, 大園茂臣 : *内分泌のつどい*, 第4集, 83 (1953).
- 26) 渋沢喜守雄, 稻生綱政, 伊藤建城, 吉村敬三, 斎藤純夫, 丹後淳平, 大園茂臣, 石井淳一, 豊島 剛 : *内分泌 I*, **260** (1954).
- 27) 市川 進 : *日外会誌*, **60**, 46 (1959).
- 28) Charles, A. H., Frame, B. & Victor, A. D. : *Endocrinology*, **44**, 76 (1949).
- 29) Dochios, M. & Dreifus, L. S. : *Amer. J. Med. Sc.*, **222**, 538 (1951).
- 30) Birnie, J. H., Eversole, W. J., Boss, W. R., Osborn, C. M. & Gaunt, G. : *Endocrinology*, **47**, 1 (1950).
- 31) Gisburg, M. : *Brit. J. Pharmacol.*, **6**, 411 (1951).
- 32) Crawford, J. D. & Pinkham, B. : *Endocrinology*, **55**, 524 (1954).
- 33) 小畑英介 : *生体の科学*, **3**, 269 (1952).
- 34) 矢野太刀夫 : *内分泌のつどい*, **4**, 117 (1953).
- 35) Boura, A. & Dicker, S. E. : *J. Physiol.*, **122**, 144 (1953).
- 36) Dicker, S. E. : *J. Physiol.*, **122**, 149 (1953).
- 37) McFarlane, W. V. & Robinson, K. W. : *J. Physiol.*, **135**, 1 (1957).
- 38) Jeffer, W. A., Levezey, M. M. & Austin, J. H. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **50**, 184 (1942).
- 39) Kleeman, C. R., Lubini, M. E., Lamdin, E. & Epstein, F. H. : *J. Clin. Invest.*, **34**, 448 (1955).
- 40) 稻生綱政, 市川 進, 平田克治 : *綜臨*, **6**, 102 (1957).
- 41) Boylston, G. A. & Ivy, A. C. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **38**, 644 (1938).
- 42) Hare, K., Hickey, R. C. & Hare, R. S. : *Amer. J. Physiol.*, **134**, 240 (1941).
- 43) Verney, E. B. : *Lancet*, **II**, 781 (1946).
- 44) Laqueur, G. L. : *Amer. J. Pathol.*, **28**, 521 (1952).
- 45) Ames, R. G., Moore, D. H. & van Dyke, H. B. : *Endocrinology*, **46**, 215 (1950).
- 46) Alfred, G. & Lonis, G. : *J. Physiol.*, **90**, 113 (1937).
- 47) Birnie, J. H., Jenkins, R., Eversole, W. J. & Gaunt, R. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **70**, 83 (1949).
- 48) Dicker, S. E. & Ginsburg, M. : *Brit. J. Pharmacol.*, **5**, 497 (1950).
- 49) Heller, H. : *Colloquia on Endocrinology*, **IV**, 463 (1952). (中尾 健, 中村悦郎, 大森義仁 : *脳下垂体ホルモン*, 454 (1957).)
- 50) Pickering, G. W. & Prinzmetal, M. : *J. Physiol.*, **98**, 314 (1940).
- 51) Baez, S., Mazur, A. & Shorr, E. : *Amer. J. Physiol.*, **169**, 123 (1952).
- 52) Mirsky, I. A., Stein, M. & Paulish, G. : *Endocrinology*, **54**, 491 (1954).
- 53) Blackmore, W. P. & Cherry, G. R. : *Amer. J. Physiol.*, **180**, 596 (1955).
- 54) 卜部美代志 : *日外会誌*, **61**, 897 (1960).
- 55) Pickford, M. : *J. Physiol.*, **95**, 226 (1939).
- 56) Pickford, M. : *J. Physiol.*, **106**, 264 (1948).
- 57) Harris, G. W. : *J. Physiol.*, **107**, 436 (1948).
- 58) Conner, W. J. O. : *Quart. J. Exper. Physiol.*, **33**, 149 (1954). (渋沢喜守雄 : *内分泌のつどい*, 第5集, 10 (1954).)
- 59) Hume, D. M. & Egdall, R. H. : *Ann. Surg.*, **150**, 697 (1959).
- 60) 高橋忠雄, 吉村和, 北村 勇, 渡辺登, 小林一精, 滝童内博, 遠藤義男, 大野壺二, 花岡和一郎, 前田貞亮, 高橋政夫, 長坂昌人, 田口一郎, 増山善明 : *綜医学*, **10**, 847 (1953).
- 61) Heller, H. & Urban, F. F. : *J. Physiol.*, **85**, 502 (1935).
- 62) Larson, E. : *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **62**, 346 (1938).
- 63) Eversole, W. J., Birnie, J. H. & Gaunt, R. : *Endocrinology*, **45**, 378 (1949).
- 64) Harris, J. F., Lloys, C. W. & Lobotosky, J. :
- 65) White, A. G., Rubin, G. & Leiter, L. : *J. Clin. Invest.*, **30**, 1287 (1951).
- 66) Perry, W. F. & Fyles, T. W. : *J. Clin. Endocr.*, **13**,

- 64 (1953).      67) Miller, G. E. & Townsend, C. E. : J. Clin. Invest., 33, 468 (1954).      68) 高松 博 : 慈大雑誌, 66, 147 (1951).

#### Abstract

The author has an idea that the stimuli caused by operative interventions are transmitted from the site of the attack to the posterior pituitary through the sensory and autonomic nerves as well as the vascular system and by its integrated action antidiuretic hormone are secreted. Basing on this idea, the author has investigated the secretion mechanism of antidiuretic hormone caused by surgery. The results obtained are as follows:

1) By the observations of the changes of antidiuretic activity of blood after appendectomy and gastrectomy, it was recognized that the antidiuretic activity of blood increased in both cases and the increase of antidiuretic activity of blood was proportionate to the grade of the operative attacks. Furthermore, it was found that the increase of antidiuretic activity of blood after gastrectomy under general anesthesia was slight, compared with that after gastrectomy under spinal anesthesia.

2) When the burn was made or the vagal nerve was stimulated before hypophysectomy, the antidiuretic activity of blood increased markedly. But after hypophysectomy the antidiuretic activity of blood did not increase by the similar attacks. During the interventions, the antidiuretic activity of the hepatic and renal venous blood was lower than that of each arterial blood. The splenic arterio-venous difference of antidiuretic activity was not recognizable. From these results, it was able to conclude that the increase of antidiuretic activity of blood during the attacks was due to that of antidiuretic hormone secretion.

3) After the neurologic pathway of transmission of stimuli from the site of intervention of the leg to the pituitary was intercepted at the upper femoral region, lumbar portion ( $L_1$ ), thoracic portion ( $Th_7$ ), pons (at the level of quadrigeminal bodies) and cerebral cortex, the burn was added to the leg and then the secretion mechanism of antidiuretic hormone through the sensory and autonomic nerves was investigated. It was found that the stimulation through the sensory nerve accelerated the secretion of antidiuretic hormone. On this occasion, the stimuli ascended the sensory nerve and, passing through the spinal cord, pons and cerebral cortex, were transmitted to the pituitary. On the other hand, it was found that the stimulation through the sympathetic nerve suppressed the secretion of antidiuretic hormone. On this respect, it was clarified that the stimuli, passing through the sympathetic nerve to the spinal cord, were transmitted directly to the pituitary without passing through the cerebral cortex.

The secretion mechanism of antidiuretic hormone through the vagus was examined by the stimulation of the cervical vagus. When the cervical vagus was cut and its proximal end was stimulated, the antidiuretic activity of blood increased. By the stimulation of the distal end it did not increase. If the cervical vagus was stimulated after the cutting of pons (at the level of quadrigeminal bodies), the antidiuretic activity of blood did not increase. Accordingly, it was found that the stimuli associated to the vagus made centripetal running and accelerated the secretion of antidiuretic hormone.

4) There was a mechanism by which the substances yielded in the local portion because of the attacks attained the pituitary by the hematogenous way and accelerated the secretion of antidiuretic hormone.

5) It was observed that the hematocrit value and colloidal osmotic pressure of plasma increased remarkably after gastrectomy. Then, it was clarified that there existed the mechanism where the antidiuretic hormone secretion was accelerated by the osmoreceptor.

6) During the attack, the hepatic, renal and splenic arteriovenous differences of antidiuretic activity were examined and it was recognized that the difference were larger in the liver and the kidney. On the other hand, as for the pituitary-inactivation ability of the homologues of the liver, the kidney, the adrenal gland, the spleen and the muscle as well as the

plasma, it was found that the liver had the largest inactivation ability and the kidney came next. Therefore, it might be concluded that antidiuretic hormone in blood was inactivated in the liver and the kidney, especially in the liver.

7) When the plasma was left at 37°C, its antidiuretic activity rapidly disappeared. On the other hand, when the pituitan, stable to the temperature, was added to the plasma after operation and left at 37°C, the antidiuretic activity in this mixture lowered very slightly. Therefore, it might be said that antidiuretic hormone in blood rapidly lost its effectiveness by the temperature and that it was relatively rare that the adrenocortical hormone inactivated directly the antidiuretic hormone in blood.

---