



TITLE:

原発性副甲状腺機能亢進症とマグネシウム異常について

AUTHOR(S):

園田, 孝夫

CITATION:

園田, 孝夫. 原発性副甲状腺機能亢進症とマグネシウム異常について. 泌尿器科紀要 1968, 14(2): 106-114

ISSUE DATE:

1968-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119838>

RIGHT:

原発性副甲状腺機能亢進症とマグネシウム異常について

大阪大学医学部泌尿器科学教室

園 田 孝 夫

MAGNESIUM IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Takao SONODA

*From the Department of Urology, Osaka University Hospital,
Osaka University Medical School, Osaka, Japan*

Serum magnesium concentration was determined pre- and post-operatively in 57 patients with primary hyperparathyroidism.

No consistent abnormality of the serum magnesium level was found except for four cases who showed hypomagnesemia. It may be noteworthy that these four cases were psychologically disturbed during the period when their serum magnesium levels were low.

Renal excretion of magnesium was consistently and significantly increased over the normal range.

The relationship between magnesium and primary hyperparathyroidism as well as other diseases was discussed.

尿石症における尿中マグネシウムの役割について、最近、比較的多くの研究がみられるようになってきた。他方、尿石症の原因疾患として重要な原発性副甲状腺機能亢進症についても、マグネシウム代謝異常の存在する可能性が指摘されている。

Barnes et al. (1957) は、原発性副甲状腺機能亢進症患者における血清マグネシウム値の低下および Negative magnesium balance の存在することに注目している。

若しも、副甲状腺ホルモンが直接、マグネシウム代謝に影響を持つものとするれば、副甲状腺機能亢進症において、副甲状腺腫瘍剔除術の前後で、カルシウムあるいは無機燐と同様に血清マグネシウム値に大きな変動がみられることが予想される。

ここには、原発性副甲状腺機能亢進症の臨床例57例について、血清、尿および糞便中のマグネシウム値を測定した結果につき報告する。

実験材料および方法

1. 対照例

血清マグネシウム（以下 Mg と略す）値の測定に当っては、176 例の健康成人（血液銀行供血者）の新鮮血を用いた。また、尿中および糞便中の Mg 排泄量の測定には、それぞれ、正常成人 volunteer の材料を用いた。

2. 原発性副甲状腺機能亢進症臨床例

Harvard 大学, Massachusetts 総合病院外科 (Dr. Oliver Cope 教授) における57例の原発性副甲状腺機能亢進症の血液、尿および糞便につき Mg を定量した。

また、血清 Mg 値測定に当っては、原発性副甲状腺機能亢進症患者を、その主なる合併症により、Table 1 に示すがごとき5群に分け、いずれも早朝空腹時に採血した。

3. マグネシウム測定法

Mg の測定は、Garner 氏法による Titan yellow method によって測定した (Garner, 1946)。

4. マグネシウム制限食の作製

Table 1 原発性副甲状腺機能亢進症の合併症別分類 (57例)

第1群	骨脱灰現象を伴うもので、腎機能障碍または尿石症を伴わないもの (16例)
第2群	腎結石を有するが、腎機能障碍またはレ線学的に骨脱灰現象を伴わないもの (12例)
第3群	腎機能障碍を有するが、血清尿酸値の正常のもの (12例)
第4群	血清尿酸値の上昇 (高尿酸血症) を伴うもの (16例)*
第5群	その他の合併症 (消化性潰瘍, 肺炎, 神経系合併症) を主とするもの (4例)

* ただし、この中3例は第2群と重複する。

“Pream*”として製品化され、市販されている粉乳 225 gm を、水を加えて 1l の水溶液とし、これを陽イオン交換樹脂 (Dowex 50-X₄**) を通したものを食餌の原料とした。ただし、本法によって除去される他の陽イオンは、1l の原料に対し、それぞれ、鉄 23 mg, マンガン 5.6mg, ヨード 2.6mg, 亜鉛 0.5mg, 銅 0.5mg, コバルト 0.02mg, さらに塩化カルシウム 1.88 gm を加えることにより補った (Barnes et al., 1957).

以上のごとくにして作製した低 Mg 食原料 (Low magnesium Pream) 1l, すなわち 225gm/l の Pream 中には、窒素 2.98gm, ナトリウム 74.1mEq, カリウム 3.3mEq を含有し、マグネシウムは操作前の 1.91 mEq に対して 0.12 mEq 以下であって、ほとんどマグネシウムを含まないものと考えられる。

* 1 gm の Pream 中、蛋白質 8.0~8.4%, 乳糖 61.5~62.0%, 脂肪 27.0~27.4%, カロリー 5.2 Cal. を含む。M. & R. Dietetic Laboratories, Inc., Columbus, Ohio, U.S.A.

** Dow Chemical Co., Midland, Mich., U.S.A.

このようにして得られた低 Mg 食原料は、1日 5.0 gm の食塩および 5.0 gm の砂糖のみにより調理し、Mg 制限食期間中は水以外の食品は一切与えなかった。

結 果

I. 血清マグネシウム値

1. 対照群の血清 Mg 値

176例の健康成人 (年令25~55才) の血清 Mg 値を測定した結果、Fig. 1 に示すごとく、その範囲は 1.2~2.2 mEq/l におよび、平均値は 1.8 ± 0.3 mEq/l であった。

従って、その正常範囲は 1.5~2.1 mEq/l であるものと考えられる (Fig. 1).

2. 原発性副甲状腺機能亢進症の血清 Mg 値

57例の原発性副甲状腺機能亢進症については、そのうち26例は副甲状腺切除術前のみ、7例は術後のみ、また、残りの24例に対しては術前および術後の血清 Mg 値を測定した。

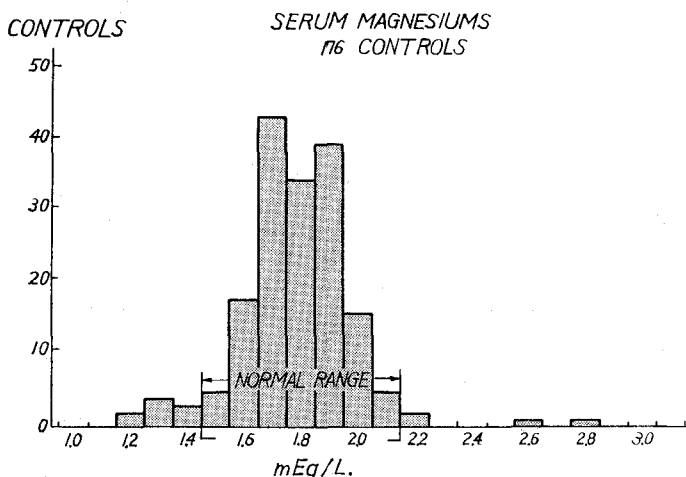


Fig. 1 The normal serum magnesium range of 1.8 ± 0.3 mEq/l (2 S.D.) was based on duplicate analyses of 85 samples of blood obtained from normal human beings from the Blood Bank. The Chart includes values from 176 normal individuals.

各合併症別に測定した血清 Mg 値は次のごとくである。

a) 第1群：16例の血清 Mg 値の変動は Fig. 2 に示すごとく、大部分は正常範囲内にあるが、1例のみは術前、術後を通じて低値を示した (Fig. 2, 矢印)。本症例は、術前において鬱病的性格が認められたが、副甲状腺腫切除後にも症状の改善は得られなかった。

b) 第2群：12例中1例は術前低 Mg 血症を来し、術後、一過性に下降ののち、血清 Mg 値は急速に上昇

を示した (Fig. 3, 矢印)。本症例は術前、明らかな鬱病症状を示していたが、腺腫切除後5日目には完全に正常の精神状態となった。

c) 第3群：12例中、術前、高 Mg 血症および低 Mg 血症を示したものがそれぞれ1例あったが、他はすべて正常範囲を示した (Fig. 4)。また、第3群には精神異常を合併した症例は認められなかった。

d) 第4群：16例中1例 (Fig. 5, 矢印) は術前および術後の全経過を通じて血清 Mg 値は 0.9~1.2 mEq/l の範囲内にあり、術後の血清 Ca 値および血

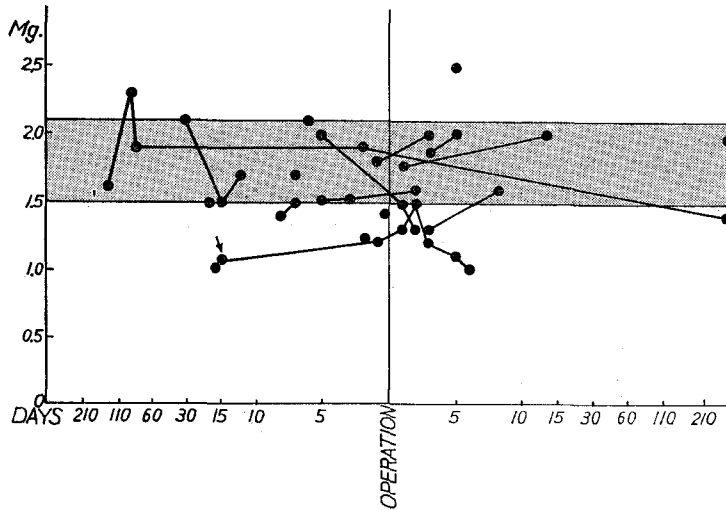


Fig. 2 (第1群) Patients with hyperparathyroidism having bone disease and or elevated alkaline phosphatase but no renal impairment (16 patients).

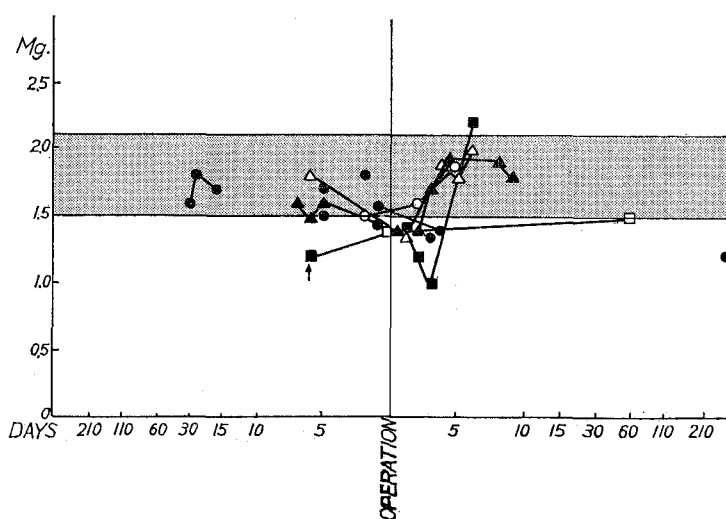


Fig. 3 (第2群) Patients with hyperparathyroidism having kidney stones without renal impairment and no demonstrable bone disease (12 patients).

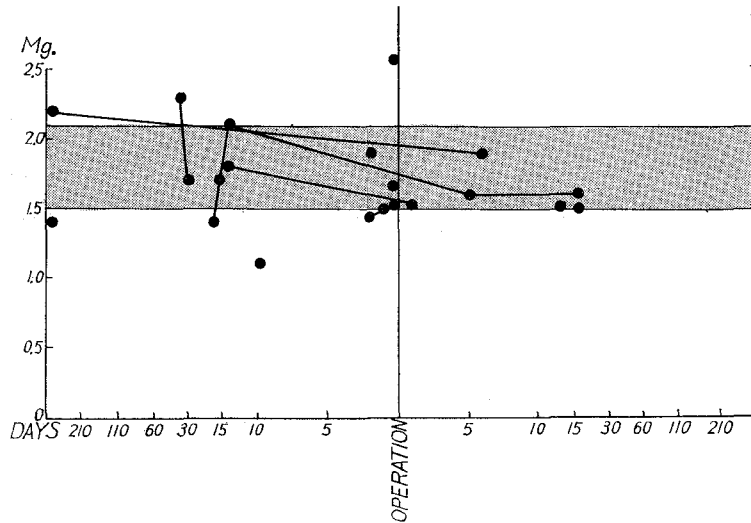


Fig. 4 (第3群) Patients with hyperparathyroidism having impaired renal function but with normal blood serum uric acid levels (12 patients).

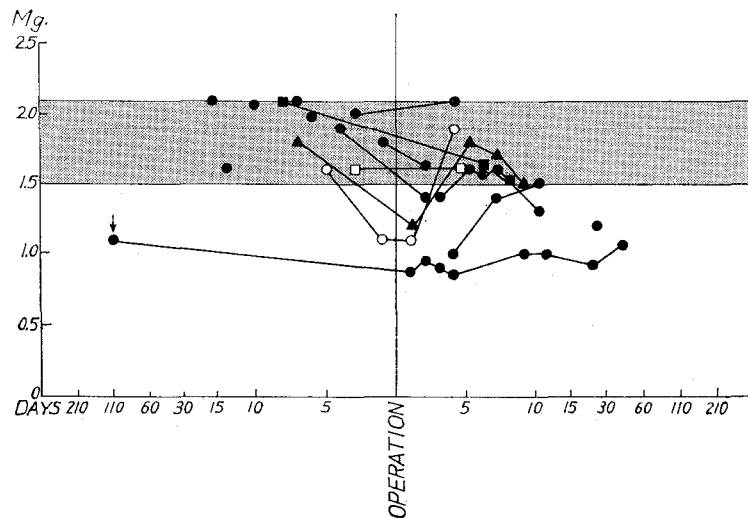


Fig. 5 (第4群) Patients with hyperparathyroidism having elevated serum uric acid levels (16 patients).

清P値の正常化にもかかわらず常に著明な低Mg血症を示した。また、本症例は、全経過を通じて鬱病的性格が極めて強かった。

e) 第5群：4例中3例の血清Mg値は正常であったが、他の1例 (Fig. 6, 矢印) は鬱病症状を示し、術後1カ月目には正常化した。また、血清Mg値も術後1カ月目には正常範囲を示した。

3. 小括

原発性副甲状腺機能亢進症の血清Mg値は対照群に比して特に異常値を示さないことが判明した。また、

副甲状腺切除術による血清Mg値の変動にも、一定の傾向を認めることは出来なかった。さらに、おのおの合併症別に血清Mg値を測定した結果、各群についての特異性は全く認められなかった。

しかし、第1、第2、第4群および第5群のおのおの1例、すなわち合計4例は著明な低Mg血症を示すと共に、鬱病的性格の異常が認められた。また、血清Mg値の上昇と精神症状の改善の時期が一致しており、血清Ca値の変動とは一定の関係を示さないことが明らかとなった。

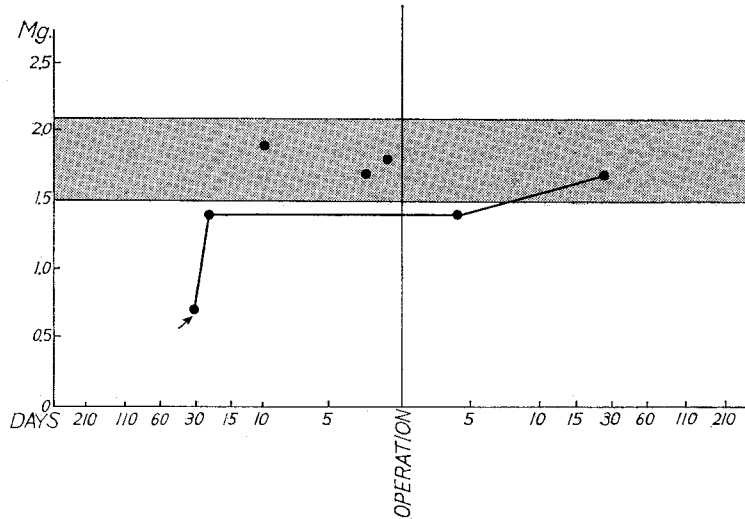


Fig. 6 (第5群) Patients with hyperparathyroidism with miscellaneous troubles (peptic ulcer, pancreatitis, nervous system disorders) but none of the disorders of the patients in Fig. 2, 3, 4 and 5 (4 patients).

II. マグネシウム制限食による Mg 排泄量

既述のごとく, Barnes et al. (1957) の方法に従って作製した Pream low magnesium diet は Pream 225 gm/l にマグネシウム含量が 0.12 mEq 以下で, 厳重な Mg 制限食といえる。

Mg 制限食を健康成人 (volunteer) 12 例および原発性副甲状腺機能亢進症 8 例に対して, 10 日間に亘って与え, 毎日の尿中および糞便中の Mg 排泄量を測定した結果は次に示すごとくである。

1. 尿中 Mg 排泄量

a) 対照群: 12 例の対照群の尿中 Mg 排泄量は, Mg 制限食投与開始第 1 日目において, その範囲は 2.8~11.1 mEq (平均 4.2 mEq) であるのに対し, 第 2 日目には平均 2.5 mEq, 第 3 日目には平均 1.8 mEq と急速に低下の傾向を示した。また, 第 4 日目には Mg 排泄量の平均値は 1.5 mEq に達し, それ以後は一定の値を示した (Fig. 7)。

b) 原発性副甲状腺機能亢進症群: 10 例の原発性副甲状腺機能亢進症における尿中 Mg 排泄量は, Mg 制限食投与開始第 1 日目においては, 対照群と有意の差は認められないが, 第 2 日目には平均 3.6 mEq, 第 3 日目には平均 3.0 mEq, 第 4 日目には平均 2.8 mEq と徐々に低下を示し, 第 5 日目には 2.0 mEq と最低値に達した。しかしながら, 第 10 日目迄に, その平均値が 2.0 mEq を下ることはなかった (Fig. 8)。

また, 対照群に比して, 個々の症例についての Mg 排泄量の範囲が広がった。

URINE MAGNESIUMS RANGE and AVERAGES 12 CONTROLS

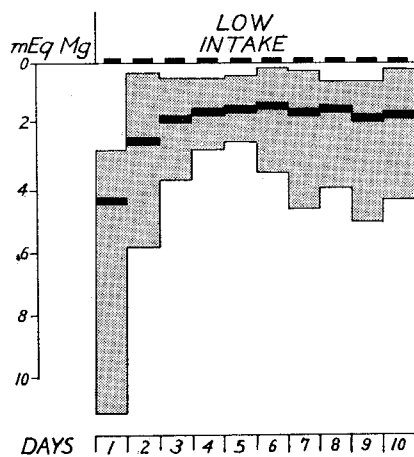


Fig. 7 The urinary excretion of 12 normal controls on the low magnesium diet, range and averages.

2. 糞便中 Mg 排泄量

a) 対照群: Mg 制限食投与開始第 3 日目には糞便中 Mg 排泄量は平均 2.0 mEq と急速な低下を示し, 第 4 日目以後には平均 1.0~1.5 mEq に迄低下した (Fig. 9)。

b) 原発性副甲状腺機能亢進症群: Mg 制限食投与開始第 2 日目には平均 3.0 mEq, 第 3 日目には平均 2.9 mEq. それ以後は平均 1.8~2.2 mEq の排泄量を

URINE MAGNESIUMS
in
HYPERPARATHYROIDISM
RANGE and AVERAGES
8 CASES

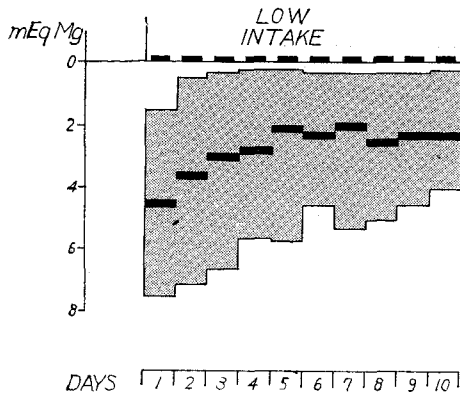


Fig. 8 The urinary excretion of 8 patients with hyperparathyroidism on a low magnesium diet, range and averages.

STOOL MAGNESIUMS
in
HYPERPARATHYROIDISM
RANGE and AVERAGES
7 CASES

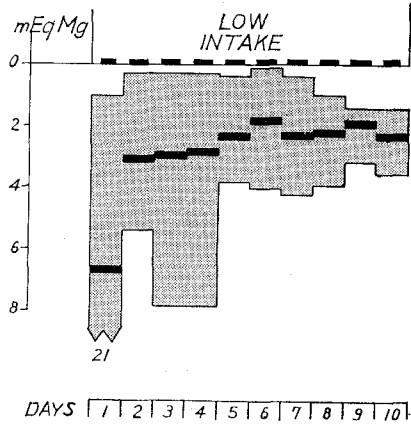


Fig. 10 The fecal content of 7 patients with hyperparathyroidism on a low magnesium intake, range and averages.

STOOL MAGNESIUMS
RANGE and AVERAGES
11 CONTROLS

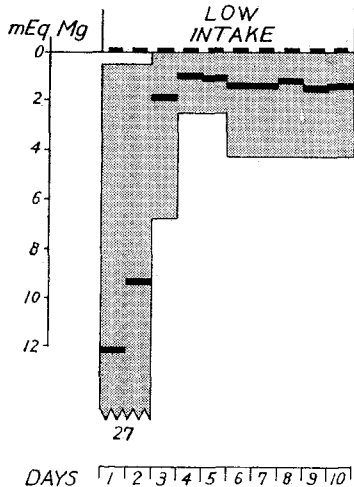


Fig. 9 The fecal content of 11 normal controls on the low magnesium diet, range and averages.

示した (Fig. 10).

3. 小括

極端な Mg 制限食を与えて、尿中および糞便中の Mg 排泄量を測定した結果、原発性副甲状腺機能亢進症においては対照群に比較して明らかに尿中 Mg 排泄量が大きであることが判明した。また、制限食により、

Mg 排泄量が最低値に達するに要する期間は、原発性副甲状腺機能亢進症において、より長期間を要することが判明した。この状態は、カルシウム制限食下における尿中カルシウム排泄量の推移と極めて類似している。

さらに糞便中の Mg 排泄量についても、原発性副甲状腺機能亢進症では対照群に比し、その排泄量が明らかに大きであることが判明した。

考 按

原発性副甲状腺機能亢進症における血清、尿および糞便中のマグネシウム測定結果をふりかえると、副甲状腺腫瘍の剔除前および剔除後において血清 Mg 値の変動に一定の傾向が見られない事実より、副甲状腺ホルモンがカルシウムあるいは無機燐に対するごとく、特定臓器に直接的な作用をもつものとは考えられない。

1. カルシウムおよびマグネシウムの拮抗性および類似性

カルシウムおよびマグネシウムの生体における類似性または拮抗性に関しては既に多くの報告が見られるが、特に両者の作用は神経系統に影響をおよぼす点で共通しているものと思われる。例えば、低カルシウム性テタニーにおいては、筋肉神経連合部の疲労による刺激伝達が低

下 (Harvey and MacIntosh, 1940) しており、また、低カルシウム血症においては、交感神経節細胞からのアセチルコリン分泌が減少しており、さらに *in vitro* でコリンエステラーゼ活性が低下 (Whittaker, 1951) していることが知られている。

一方、マグネシウムに関しては、その過剰による中枢神経機能麻痺症状の出現することは古くから確認されている (Hirschfelder, 1934 ; Stevens and Wolff, 1950). またマグネシウムの過剰は、筋肉神経連合部および交感神経節電位を低下 (Del Castillo and Engbaek, 1954 ; Stanbury, 1948) させ、かつ、同部位からのアセチルコリン産生を抑制 (Hutter and Kostial, 1954) させることが知られている。すなわち、以上の諸点については、カルシウムとマグネシウムは作用上、互に拮抗剤として広く認められており (Hirschfelder, 1929 ; Engbaek, 1952), マグネシウム中毒症の治療としてカルシウム剤の投与方法が有効である根拠となっている (Stevens and Wolff, 1950).

他方、カルシウムおよびマグネシウムの類似性は、副甲状腺機能低下症におけるテタニー発作に対して、カルシウムの代りにマグネシウム塩を投与することにより、テタニー発作が消失する事実 (Frouin, 1909 ; Sloan, 1926 ; Luckhardt et al., 1926) により、古くから知られている。この現象は、マグネシウムの中枢神経機能麻痺作用によるものと考えられてきたが、Hoff et al. (1940) 以来、現在では疑問視され

ている。

2. 低 Mg 血症について

一般に低 Mg 血症は Table 2 に示すごとく、種々の疾患に伴って認められるが、特に、痙攣、震顫、意識障碍、あるいは精神障碍などを伴う疾患に低 Mg 血症が認められる点は注目すべきものと考えられる。

しかしながら、これらの中枢神経症状と低 Mg 血症との因果関係は未だ証明されておらず、低 Mg 血症のみにその原因を求めることはできない。

原発性副甲状腺機能亢進症に関しては、Barnes et al. (1957) により、腺腫剔除前後の全経過を通じて 1.2 mEq/l 以下の低 Mg 血症および精神症状を示した症例が報告され、また、Agnà and Goldsmith (1958) も同様の報告例とともに、腺腫剔除前におけるマグネシウムの negative balance が術後 positive balance になったと述べている。

Fitz and Hallman (1952) は、原発性副甲状腺機能亢進症に鬱病的色彩の強い精神症状を合併した 2 症例を報告している。同様の精神症状の合併は、大阪大学泌尿器科における原発性副甲状腺機能亢進症 42 例中 3 例にも認められている (Sonoda et al., 1967). また、このような精神症状に対して、Adams and Murphy (1963) は “parathyroid psychosis” なる名称を与えており、その原因を持続的高カルシウム血症に求めている。

しかしながら、私の Mg 測定結果は、原発性

Table 2 低マグネシウム血症を来す疾患

疾 患 名	報 告 者 (年 度)
1. Magnesium deficiency tetany	Vallee et al (1960)
2. Normocalcemic, hypomagnesemic tetany	Miller (1944)
3. 慢性腎不全	Hirschfelder (1934) Martin et al. (1952)
4. てんかん	Haury and Cantarow (1942)
5. 子癇 (妊娠中毒症)	Haury and Cantarow (1942)
6. 慢性アルコール中毒症およびアルコール禁断症状	Flink et al. (1954) Suter and Klingman (1955)
7. 原発性アルドステロン症	Mader and Iseri (1955) Milne et al. (1957)
8. 急性膀胱炎	Edmondson (1952)
9. うっ血性心不全 (塩化アンモンや水銀利尿剤の投与時)	Martin et al. (1952)
10. 原発性副甲状腺機能亢進症 (術後)	Barnes et al. (1957)

副甲状腺機能亢進症で精神症状の合併する症例のみに、術前、術後を問わず低 Mg 血症が観察され、かつ、血清 Mg 値の正常化とともに精神症状の改善あるいは治癒が得られた事実、ならびに、血清カルシウム値と直接的関係の認められなかった事実より、その原因が低 Mg 血症に由来する可能性を示したものと判断し得る。

3. 尿中 Mg 排泄量について

副甲状腺機能亢進症において、腺腫剔除後に尿中 Mg 排泄量が増大する事実は、既に古く Tibbetts and Aub (1937) によって指摘された。しかしながら、厳密なマグネシウムの食餌制限下に本疾患について尿中 Mg 排泄量を測定した報告は他にみられない。前記の測定結果は、原発性副甲状腺機能亢進症においては、腺腫剔除前、既に過 Mg 尿症が存在することを明らかにしたものである。しかしながら、如何なる副甲状腺ホルモン作用によって過マグネシウム尿症が惹起されるかという問題については今後の研究にまたねばならないものと考えられる。

最近、尿石症の発生およびその予防的見地からマグネシウム摂取および尿中排泄の問題が取り上げられるようになってきている。すなわち、実験的にラットを用い、食餌中のマグネシウム制限を行なった結果、高カルシウム血症の出現とともに腎実質内石灰沈着症 (Nephrocalcinosis) をきたすことは既に多くの研究者によって認められている (Kruse et al., 1932; Watchorn and McCance, 1937; Tufts and Greenberg, 1938; MacIntyre and Davidsson, 1958; Faragalla and Gershoff, 1963)。

他方、結石の予防または治療の面からは、マグネシウムが尿酸と結合して可溶性となる事実 (Elliot and Eusebio, 1965) から、腎結石臨床例の治療にもマグネシウム投与が極めて有効であることが判明してきた (Sauberlich et al., 1964; Bunce et al., 1965)。

また、Howard (1962) は尿石症患者の尿がクル病ラット軟骨の化骨現象を促進する作用のあることを発表し、同時に、この現象が患者尿にマグネシウムを添加することにより抑制され

ることを報告している。さらに、Amthor und Hasselbacher (1964) は尿石症患者の尿中マグネシウム排泄量の低下を報告し、duMont und Nowak (1964) および高崎・島野 (1967) はそれぞれ、尿石症患者の尿において、それぞれ、Mg/Ca 比、および Mg/oxalate 比が低値を示すと述べている。

以上のごとく、一般結石症患者における低マグネシウム尿症および原発性副甲状腺機能亢進症における過マグネシウム尿症の存在は、腎結石形成という共通の場において互に相矛盾した態度を示すことが明らかになった。特に、後者において、過マグネシウム尿症を伴うにもかかわらず、結石の多発あるいは再発の傾向が存在する事実は、本症における結石形成機構が、単に高カルシウム血症あるいは過カルシウム尿症のみに起因するものではないことを暗示している。

結 語

57例の原発性副甲状腺機能亢進症患者の血清マグネシウム値、マグネシウム制限食下における尿中および糞便中マグネシウム排泄量を測定した結果、次のごとき結論を得た。

1. 原発性副甲状腺機能亢進症の血清マグネシウム値は正常範囲内にある。
2. 合併症としての精神障害が低マグネシウム血症に起因する可能性がある。
3. 原発性副甲状腺機能亢進症においては、過マグネシウム尿症が存在することを確認した。また、糞便中マグネシウム排泄量も大である。
4. 本症における血清、尿および糞便中のマグネシウムの動態は、副甲状腺ホルモンの直接作用によるものとは考えられない。
5. マグネシウムの作用、低マグネシウム血症および尿中マグネシウム排泄に関して文献的考察を加えた。

(稿を終えるに当り、Harvard 大学、Massachusetts 総合病院外科、Dr. Oliver Cope 教授の御指導に深謝すると共に、マグネシウム制限食およびマグネシウム測定に協力給った Mrs. Gordon ならびに Miss Rivera-Veve に感謝致します。)

参 考 文 献

- 1) Adams, H. D. and Murphy, R. : Surg. Gynec. and Obst., **116** : 45, 1963.
- 2) Agna, J. W. and Goldsmith, R. E. : New Eng. J. Med., **258** : 222, 1958.
- 3) Amthor, K. J. und Hasselbacher, K. : Zbl. Chir., **89** : 1789, 1964.
- 4) Barnes, B. A., Eddison, G. G. and Cope, O. : Surgery, **42** : 643, 1957.
- 5) Barnes, B. A., Krane, S. M. and Cope, O. : J. Clin. Endocr., **17** : 1407, 1957.
- 6) Bunce, G. E., Sauberlich, H. E., Reeves, P. G. and Oba, T. S. : J. Nutrition, **88** : 406, 1965.
- 7) Del Castillo and Engbaek, L. : J. Physiol., **124** : 370, 1954.
- 8) du Mont, H. L. und Nowak, P. : Z. Urol., **57** : 3, 1964.
- 9) Edmondson, H. A. : Am. J. Med., **12** : 34, 1952.
- 10) Elliot, J. S. and Eusebio, E. : Invest. Urol., **3** : 72, 1965.
- 11) Engbaek, L. : Pharmacol. Rev., **4** : 396, 1952.
- 12) Faragalla, F. F. and Gershoff, S. N. : J. Nutrition, **81** : 60, 1963.
- 13) Fitz, T. E. and Hallman, B. L. : Arch. Int. Med., **89** : 545, 1952.
- 14) Flink, E. B., Stutzman, F. L., Anderson, A. R., König, T. and Fraser, R. : J. Lab. & Clin. Med., **43** : 169, 1954.
- 15) Frouin, A. : Compt. Rend. Acad. d. Sci., **148** : 1622, 1909.
- 16) Garner, R. J. : Biochem. J., **40** : 828, 1946.
- 17) Harvey, A. M. and MacIntosh, F. C. : J. Physiol., **97** : 408, 1940.
- 18) Haury, V. G. and Cantarow, A. : J. Lab. & Clin. Med., **27** : 617, 1942.
- 19) Hirschfelder, A. D. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., **37** : 399, 1929.
- 20) Hirschfelder, A. D. : J. A. M. A., **102** : 1138, 1934.
- 21) Hoff, H. E., Smith, P. K. and Winkler, A. W. : Am. J. Physiol., **130** : 292, 1940.
- 22) Howard, J. E. : Canad. Med. Ass. J., **86** : 1001, 1962.
- 23) Hutter, O. F. and Kostial, K. : J. Physiol., **124** : 234, 1954.
- 24) Kruse, H. D., Orent, E. R. and McCollum, E. V. : J. Biol. Chem., **96** : 519, 1932.
- 25) Luckhardt, A. B., Waud, R. O. and Brannon, L. : Am. J. Physiol., **76** : 228, 1926.
- 26) MacIntyre, I. and Davidsson, D. : Biochem. J., **70** : 456, 1958.
- 27) Mader, I. J. and Iseri, L. T. : Am. J. Med., **19** : 976, 1955.
- 28) Martin, H. E., Mahl, J. W. and Wertman, M. : Med. Clin. N. Am., **36** : 1157, 1952.
- 29) Miller, J. F. : Am. J. Dis. Child., **67** : 117, 1944.
- 30) Milne, M. D., Muehrcke, R. L. and Avid, I. : Quart. J. Med., **26** : 317, 1957.
- 31) Sauberlich, H. E., Bunce, G. E., Moore, C. A. and Stonington, O. G. : Am. J. Clin. Nutr., **14** : 240, 1964.
- 32) Sloan, J. H. : Am. J. Physiol., **79** : 100, 1926.
- 33) 園田孝夫 : medicina, **4** : 362, 1967.
- 34) Sonoda, T., Ohkawa, T. and Kusunoki, T. : Urol. int., **22** : 517, 1967.
- 35) Stanbury, J. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., **93** : 52, 1948.
- 36) Stevens, A. R. and Wolff, H. G. : Arch. Neurol. & Psychiat., **63** : 749, 1950.
- 37) Suter, C. and Klingman, W. D. : Neurology, **2** : 691, 1955.
- 38) 高崎悦司・島野栄一郎 : 日泌尿会誌., **58** : 210, 1967.
- 39) Tibbetts, D. M. and Aub, J. C. : J. Clin. Invest., **16** : 503, 1937.
- 40) Tufts, E. V. and Greenberg, D. M. : J. Biol. Chem., **122** : 693, 1938.
- 41) Vallee, B. L., Wacker, W. E. C. and Ulmer, D. D. : New Engl. J. Med., **262** : 155, 1960.
- 42) Watchorn, E. and McCance, R. A. : Biochem. J., **31** : 1379, 1937.
- 43) Whittaker, V. P. : Physiol. Rev., **31** : 312, 1951.

(1967年12月18日 特別掲載受付)