

同種腎移植の拒絶反応における腎血管 拡張剤の効果について

—Benzothiazepine 誘導体 (CRD-401) の実験ならびに臨床成績—

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任：園田孝夫教授)

栗	田	孝
清	原	久和
有	馬	正明
佐	川	史郎
桜	井	勲
永	野	俊介
園	田	孝夫

EFFECT OF VASODILATOR ON THE ALLOGRAFT REJECTION

—CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES OF BENZOTHIAZEPINE
DERIVATIVE (CRD-401)—

Takashi KURITA, Hisakazu Kiyohara, Masaaki Arima, Shiro Sagawa,
Tsutomu Sakurai, Shyunsuke Nagano and Takao Sonoda

*From the Department of Urology, Osaka University Hospital
(Director: Prof. T. Sonoda, M. D.)*

Experimental and clinical studies have been carried out to evaluate the effect of vasodilator on the renal allografts. It has been shown that renal blood flow is increased by administration of benzothiazepine derivative (CRD-401) in ischemic and hypotensive states.

Administration of Imuran combined with CRD-401 could obtain the efficient renal blood flow experimentally. This suggests that some vasodilators are able to reduce the development of allograft rejection or to protect the ischemic renal damage due to rejection.

According to these findings, the agent has been used in three patients at the time of clinical rejection with and without using a large quantity of immunosuppressive drugs.

One case was recovered from the rejection soon after oral administration of the benzothiazepine derivative (100 mg/day) associated with improvement of renogram pattern and hypertension, as well as marked increase of sodium excretion.

In the second case, who had hypertension remaining even after the recovery from early rejection crisis, both hypertension and hyponatriuresis were quite improved only by CRD administration.

Renal ischemia, especially cortical ischemia, results in reduction of sodium excretion. Vasodilators, such as CRD, have the effect of increasing the cortical blood flow and sodium excretion.

Therefore, these findings suggest that the clinical application of vasodilator agents is to be a new addition to the treatment for early rejection of kidney allograft.

慢性腎不全に対する外科的治療として同種腎移植は臨床的に重要なものであり、本邦においてもかなり広く施行されている。しかしながら臓器移植に伴う種々の未解決の問題は多く残されている。白血球型を基礎とした組織適合性の解明は一段と移植臨床成績の向上をもたらしてはいるが、腎移植においても臓器提供源を屍体腎に求める傾向は否めず、これに従って移植免疫反応対策もいぜんとして重要な因子として認識されている。

拒絶反応のない移植は理想的ではあるが現在の組織適合性試験では特定の条件を除いて完全な適合を決定しうるものではない。それゆえ拒絶反応皆無は期待しえないとするほうが無難である。拒絶反応じたい完全に解決されたものでもなく、現在おこなわれている抗免疫療法もいまだ完全なものには至らない。拒絶反応における移植腎の反応は、血管系の反応から始まるものとされるが、腎内血行枝の器質的变化は可逆的な一面を有してはいるものの拒絶反応当初は機能的な変化、すなわち血管の攣縮が腎血流量低下をもたらす一因子であると考えられている。われわれが今回実験的ならびに臨床的に検討をおこなったのは、拒絶反応に伴う腎機能障害を抗免疫療法に抗血管攣縮剤を併用することにより、主として腎循環保護を目的としたものである。ここにいささかの知見を得たので報告する。

実験方法と成績

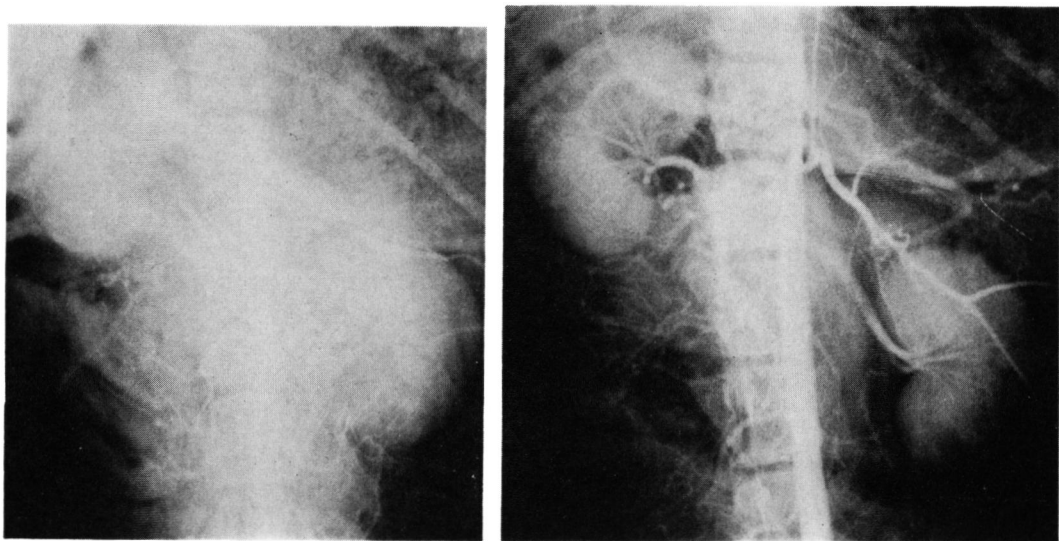
冠血管拡張剤として新たに開発されたbenzothiazepine誘導体(CRD-401)に著明な腎血流量増加作用¹⁸⁾、とくに angiotensin-II に対する拮抗作用のある点はすでに報告したが²⁰⁾、今回も腎血管抗攣縮剤としてこの薬剤を用いることとした。

i) 雑種成犬(体重 10~15 kg)をペントバルビタール麻酔下(35 mg/kg i.v.)、自発呼吸下に管理し、股動脈内へカニューレを挿入して電気血圧計と接続して血圧を測定し、経腹膜的に左腎動脈と、頸部切開によって左総頸動脈および頸静脈を露出し、動脈には3mm ないし5mmのプロープを装着して矩形電磁流量計(日本光電 RM-150)により血液量を測定し、静脈内へはカニューレを挿入してヘパリン化血液ビンに接続して脱血に使用した。腎および頸動脈血流量を測

定したのち、脱血は10 ml/min にておこない、平均動脈圧が60 mmHgになるまで続け、そのまま1時間放置した。このとき腎動脈血流量は脱血前の30%に減少し、この減少は頸動脈血流量の60%の減少に比較して高度であった。この状態で CRD-401 1 mg/kg を静脈内へ投与すると腎動脈量は増大し、同時に脈圧も大となるが血圧の低下もみとめられた。

Angiotensin-II 15 μ g/kg 静注後に腎動脈撮影をおこない、引き続き CRD 50 μ g/kg を混入してふたたび腎動脈撮影をおこなった。angiotensin-II による腎動脈攣縮像は CRD によって改善された(Fig. 1)。

ii) 腎同種移植は雑種成犬を用いておこなった。両側の腎摘除を施行し、摘除腎を乳酸加リンゲル 500 ml, 4%プロカイン 25 ml, ヘパリン 2500 単位を混じた洗浄液で 20°C 2 分, 150 cm H₂O の条件下に洗浄し、他犬の腸骨窩へ移植した。動脈の吻合は腎動脈と内腸骨動脈と端々に、静脈は腎動脈と外腸骨静脈と端々にそれぞれ中山式血管吻合器を用いておこなった。阻血時間はいずれも30分以内であり、尿管の処理は一部は膀胱へ吻合し、一部は皮膚瘻とした。移植終了後固有腎は摘除し、一部は他犬へ同様に移植した。移植腎の血流量は矩形電磁流量計で測定したがプロープは3mm のものを用い、血管吻合リングより末端部に装着し零点補正をおこなったうえで測定した。プロープの体内装着を試みたが測定時の補正が不正確のため一部におこなったにすぎない。一群にはイムラン 2 mg/kg/day を経口的に投与し、一群にはイムラン 2 mg/kg/day および CRD-401 2 mg/kg/day を経口的に投与した。移植後3日目、5日目、(7日目)にふたたび麻酔下に腎血流量を電磁流量計により測定し、血中尿素窒素、クレアチニン値は経時的に測定した。3日目、5日目、(7日目)に移植腎は摘除し微小血管撮影ならびに組織学的検索に供した。微小血管撮影は中村(1964)のおこなった方法に準じておこなった。実験は各群5頭ずつの成犬についておこなったが、手術操作により早期に血栓形成などで機能廃絶のみられたものは除外した。移植腎血流量は腎摘除前の血流状態に回復するにはほぼ1時間を要しこの状態で移植直後の血流量とした。腎血流量は0.9~1.5 ml/g/min であったが3日目では CRD 併用群は1.2~2.0 ml/g/min となったのに比較してイムラン単独群は0.7~1.1 ml/g/min となり CRD 併用群に血流維持もしくは改善の傾向を認めた(Fig. 2)。血中尿素窒素上昇も CRD 併用群において27~92 mg/dl と CRD 非併用群の55~102 mg/dl に比較して抑制を認めることができた。微小血管像では7日目では両群ともに血



A Vasoconstriction caused by angiotensin II
B Vasodilatation effect of CRD-401
Fig. 1. Renal angiography.

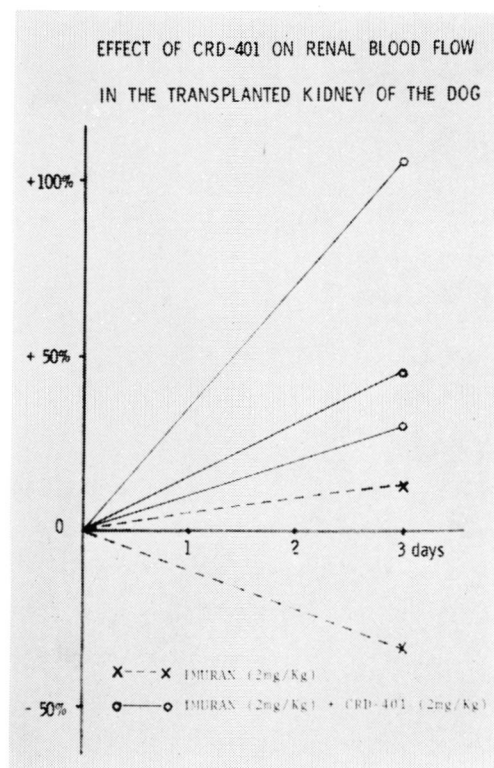


Fig. 2. CRD 併用群において腎血流量の維持が認められる。

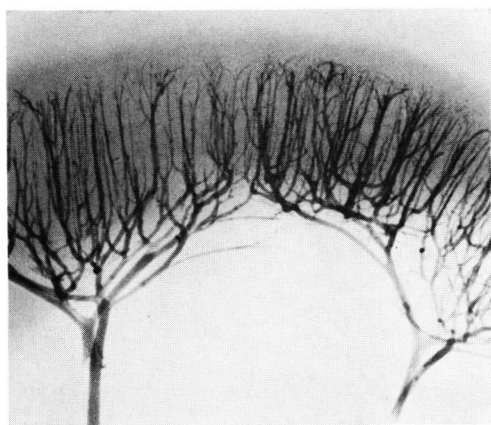


Fig. 3. Microangiography of the homograft without CRD on the fifth day.

イムラン単独群では血管樹を示すにすぎない。皮質の糸球体の造影はほとんど認められない。

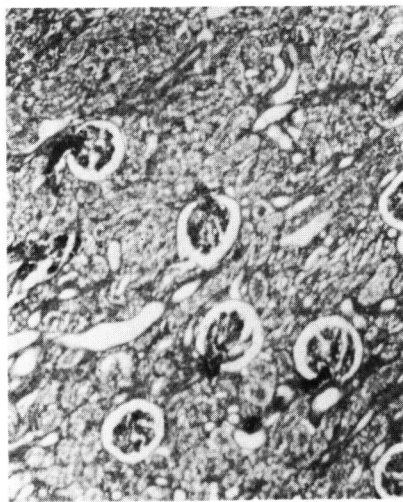


Fig. 4. Microangiography of the homograft with CRD on the fifth day.

CRD 併用群では皮質の糸球体の造影が認められ、かつその輸入血管も太く描出されている。



A
without CRD



B
with CRD

Fig. 5. Histological findings of the homograft on the seventh day.

組織像では本質的には大差はないが造影剤の注入された糸球体は CRD 併用群において著明に認められる。

管樹を認めるにすぎないが、3日目もしくは5日目の像では CRD 併用群に皮質部の糸球体の造影が認められ、造影された糸球体数も明らかに非併用群に比較して多くみとめられた (Fig. 3, 4)。また7日目以後の血管樹のみ認められる腎でも組織学的検索をおこなうと糸球体輸入血管の開存は CRD 併用群にのみ認められたが、腎組織変化は本質的には両群間に明瞭な差異はなかった (Fig. 5)。

以上の結果に基づいて CRD-401 には本質的には拒絶反応抑制作用は認められないが、拒絶反応に基づく血管反応に対して拮抗すると考え慢性および急性拒絶

反応時の腎移植臨床例に対して投与をおこなった。

腎移植における臨床成績

症例1. 21才, 男, A型

1970年1月21日, O型の母親を提供者として左腎を右腸骨窩へ移植した。組織適合試験では検出された phenotype は両者間に相違のない適合度Aに属するものであった。この症例は術前透析期間が長く、かつ肝炎を併発していたのでさらに肝炎に対する治療をおこない、GOT および GPT が正常化したのちに移植をおこなったものであり、この点を考慮して固有腎の

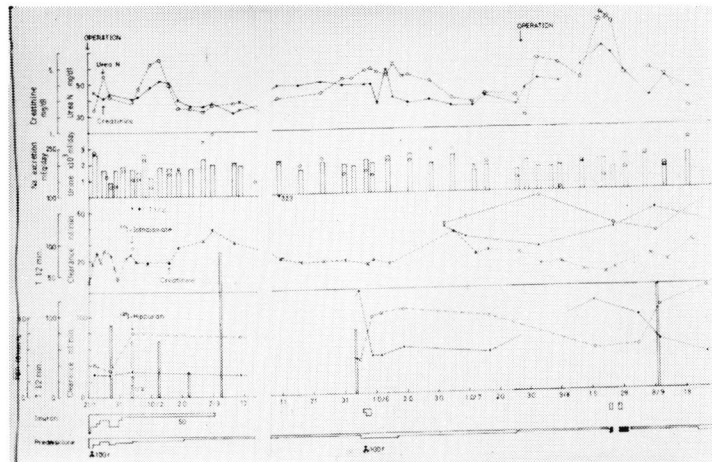


Fig. 6. Postoperative course, Case 1.

症例1は移植後6カ月にて固有腎摘除がおこなわれている。両腎摘除後も高血圧は続いているが、臨床的には顕著な拒絶反応は認められない。

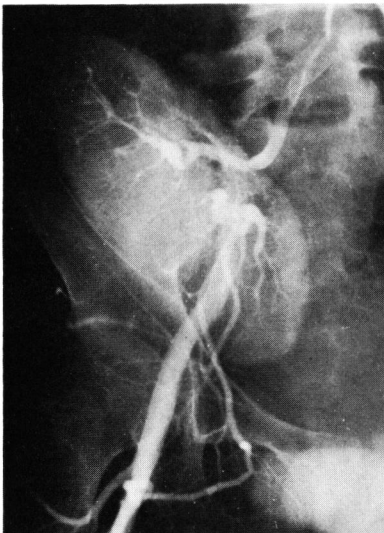


Fig. 7. Angiography of the homograft, Case 1.

症例1に9カ月目に移植腎の動脈撮影をおこなっている。腎内血行枝の狭窄が認められる。

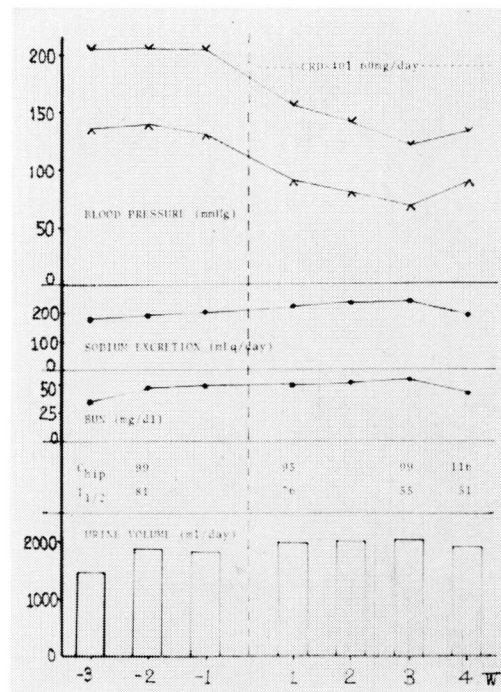


Fig. 8. Effect of CRD, Case 1.

症例1にCRDの投与をおこなうと高血圧の改善がみられた。

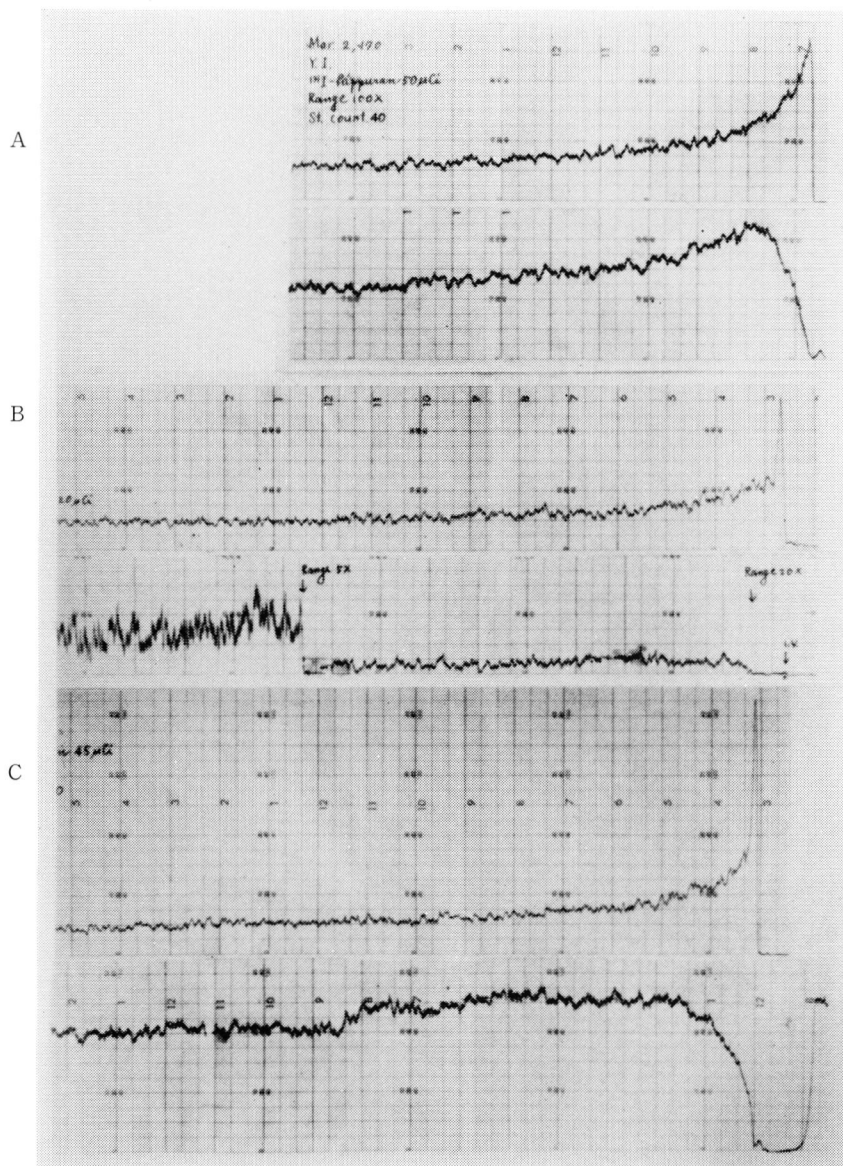


Fig. 9. Change of renogram (I^{131} -Hippuran).

拒絶反応における腎血流の減少は著明である。拒絶反応回復後腎血流も回復しているが実質障害を示すパターンをとっている。

A: Before rejection B: During rejection C: After rejection

Bにおける $T_{1/2}$ は129分, CH_{Hippuran} は50 ml/min であるが, Cにおける $T_{1/2}$ は47分, CH_{Hippuran} は74 ml/min と著明に改善している。

摘除は移植後の経過をみておこなうことにし, かつ抗免疫剤としてはイムランの使用を最少限度にとどめ, プレトニゾロンを当初 10~20 mg/day より漸減する方法をとった。肝機能は術後一時悪化したが6カ月後には両腎摘除を施行した,

固有腎摘除前より降圧剤抵抗性の高血圧を認めてい

たが腎摘後もこの状態は持続した (Fig. 6)。術後9カ月目には血圧 200/150 mmHg, PAH 92 ml/min, BUN 47 mg/dl, Na 142 mEq/L, K 4.4 mEq/L, I^{131} -Hippuran によるレノグラムでは腎実質血流障害の形が認められた。移植腎機能の低下がありかつ腎動脈造影でも皮質の細動脈の攣縮がみられ (Fig. 7), 臨

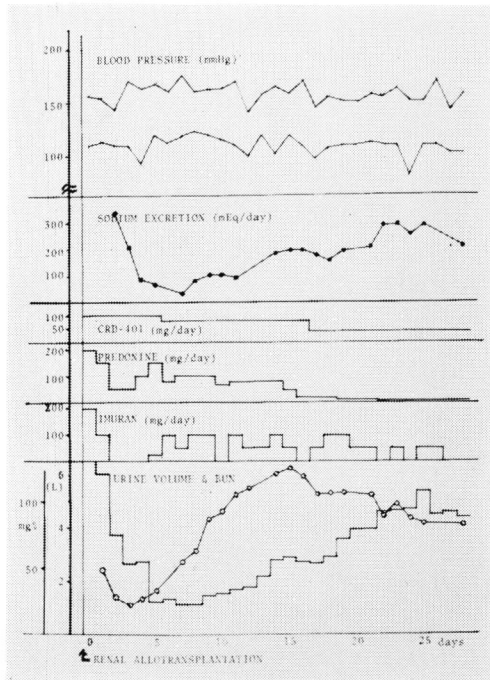


Fig. 10. Postoperative course, Case 2.

症例2は術後早期に強烈な拒絶反応をきたして腎機能障害が残存している。CRD 投与は一時的効果をあげたにすぎない。

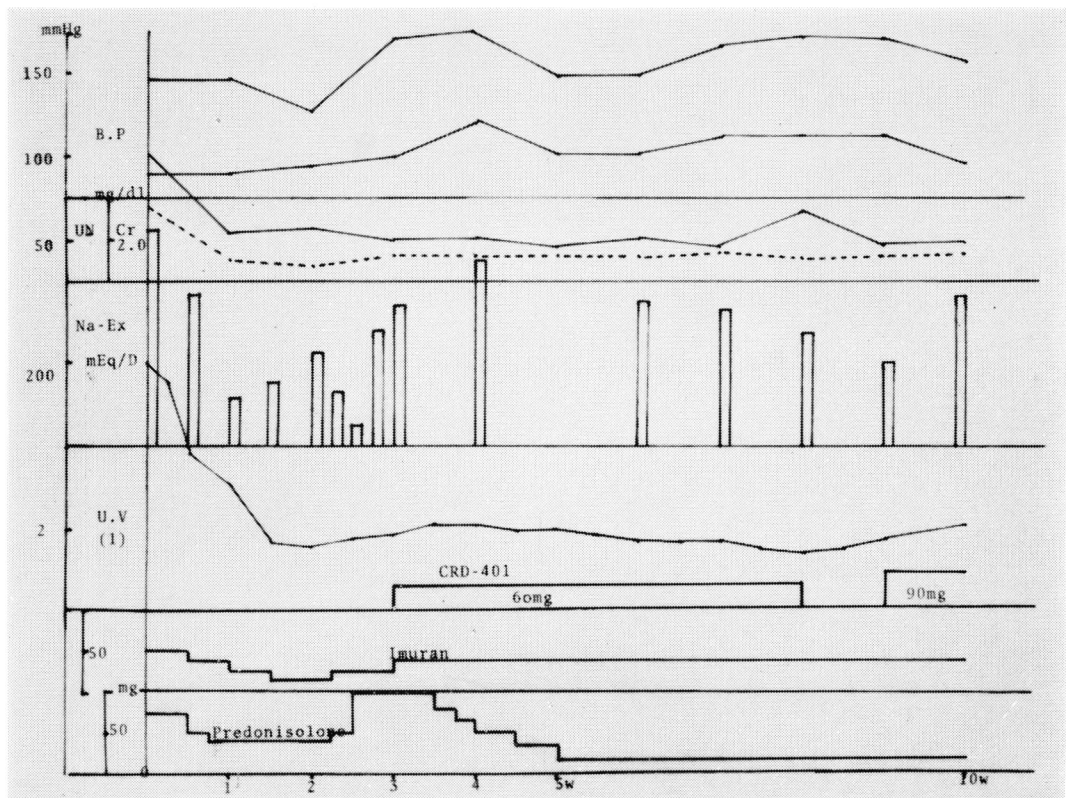


Fig. 11. Postoperative course, Case 3.

症例3は拒絶反応回復後も高血圧と低ナトリウム尿が残っている。CRD 投与により徐々に回復を示している。

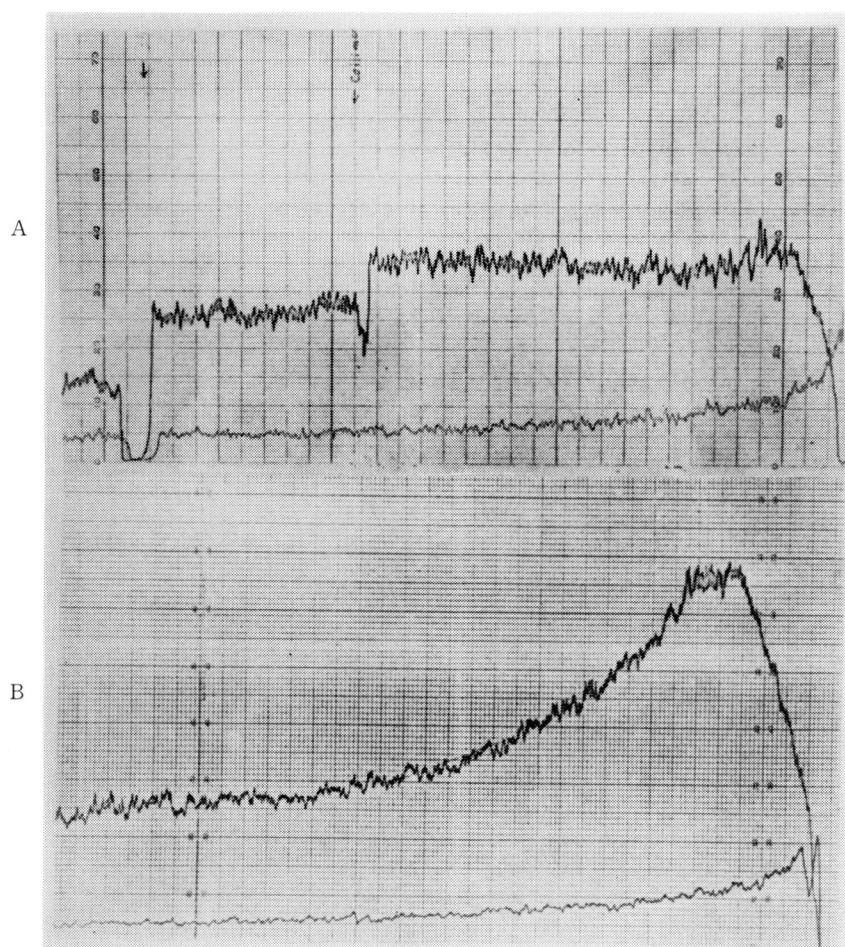


Fig. 12. Change of renogram (I^{131} -Hippuran), Case 3.

拒絶反応時には腎血流の低下と実質障害をみとめているが回復後は機能は良好と思われる。Aにおける $T_{1/2}$ は36分，Bにおける $T_{1/2}$ は28分で改善されている。

A: Rejection B: After rejection

床的には拒絶反応を思わせる症状は顕著でなかったが，プレドニゾロンを増量した。この結果高度の糖尿が出現し，高血圧， U_{Na} の低値が改善されなかった。CRD-401 100 mg/day の内服を開始した。内服後1週目より血圧は 150/100 mmHg にと下降し，尿量の増加と U_{Na} の上昇またレノグラム上でも著明な改善が得られた (Fig. 8, 9)。

CRD-401 を 60mg/day に減少してもこの傾向は変らなかった。この高血圧に関してレニン活性の測定をおこなっていたが，末梢血中で 5.5ng/ml と正常の上限にあり，isoproterenol 2.5 μ g/kg を静注し10分後にレニン活性は 16.2 ng/ml と上昇し傍糸球体細胞が直接刺激されて反応したものと解された¹⁴⁾。また hydralazine 20 mg を静注して20分後にはレニン活

性は 6.2 ng/ml とほとんど変わらず交感神経を介する反応はないものと考えられた。この症例は現在も dexamethazone 2 mg/day および CRD 60 mg の内服のみを続行している。

症例2. 29才，男，O型

1971年6月14日，O型の母親を提供者として同種腎移植をおこなった。組織適合試験では major type のひとつに非適合があり適合度はCと判定された。症例は移植前の透析期間中に十二指腸潰瘍による高度の吐血および下血に対して大量の輸血をおこなっていた。腎阻血時間は38分で血流再開後直ちに尿排泄はみられたが固有腎摘除は同時に施行しなかった。術後尿量は 600~700ml/hr ときわめて高度の利尿状態であった

が、移植時の腎洗浄にさいして洗浄液の浸透圧補正をおこたったため尿細管損傷をきたしたものと解している。術後3日目より収縮期血圧が250 mmHgを越え尿量の著しい減少をきたしたため、急性拒絶反応としてプレドニゾロン、イムランの増量とともにCRD-401 100 mgの点滴静注を試み血圧の変動、 U_{Na} の変動および I^{131} -Hippuranによるレノグラムの変動を検査した。血圧は注入後より低下がみられ6時間後まで170 mmHg以下であり尿量は200 ml/hrまで回復し U_{Na} も60 mEq/Lより100 mEq/Lまで上昇し、レノグラムもsegment AおよびBに改善がみられた。この症例はイムランに対する耐容性が低く、1 mg/kg/dayでも著明な肝機能障害が出現し、プレドニゾロンおよび局所レ線照射のみで数回の拒絶反応に対応せざるを得なかった。5カ月後に肝機能障害のために死亡したがこの間CRD 60 mg/dayを内服させたが、腎機能は拒絶反応ごとに低下し完全には防止不能であった(Fig. 10)。

症例3. 26才, 男, B型

1972年2月10日、B型の姉より同種腎移植を受けた。組織適合試験では検出されたphenotypeは2種で同一であった。この症例の術前の透析は2回であり、赤血球浮遊液でおこなわれているがそれ以前には数回の輸血を受けていた。両腎の摘除は同時に施行し、イムランおよびプレドニゾロンを併用したが、イムラン50 mg/3 day、プレドニゾロン20 mg/dayまで減量した2週間目に白血球増加、尿量減少、腎機能検査成績の低下などの拒絶反応の徴候が出現し、血圧が術後130/80 mmHgに維持されていたものが170/100 mmHgまで上昇した。イムランおよびプレドニゾロンの増量により腎機能は改善されたが高血圧は持続した。レノグラムでは良好なパターンを得られたが高血圧の対策としてCRD-401を60 mg/day投与を開始し、 U_{Na} 220 mEq/dayより330 mEq/dayに増量をみとめ、さらに血圧も140/100 mmHgに維持され、BUN、クレアチニン値も正常に保たれた。またレノグラムも良好な像を呈した。現在イムラン75 mg/day、プレドニゾロン10 mg/day、CRD-401 90 mgで社会復帰をしている(Fig. 11, 12)。

考 按

腎移植においては拒絶反応という現象は臨床的に全く回避可能であるとは考えられていないもので、その過程は多くの研究者によって漸次明確にされつつあるがすべてを説明するところまでには至っていない。拒

絶反応に伴う腎機能低下に関して多くの問題点は指摘されているがそのひとつとして腎血流不全、腎阻血が拒絶反応の予後を支配するとも考えられる。今回、腎血管拡張剤CRD-401を用いて検討した点は、この拒絶反応に伴う腎阻血を抗免疫剤と併用して急性期の腎障害を防御せんとしたものである。拒絶反応における腎阻血に関しては、組織学的検討²³⁾、腎動脈像による検討⁹⁾、クリアランス検査による判定^{10, 11)}、腎静脈血流量¹⁰⁾や電磁流量計^{7, 24)}による判定などが報告されており、阻血が進行して血管内凝固から閉塞まで進行するものである。また腎血流のうへでは皮質への血流がまず障害されるという報告²⁹⁾もみられる。これらの血流障害は抗免疫剤によって抑制されるものであり、また急性拒絶反応の回復とともに血流障害は可逆性であるともいわれている^{11, 25)}。腎阻血状態においては血管内に細胞成分や壊死組織などの血栓形成による閉塞がおこり内皮細胞の脱落を生じるものであるから^{10, 22)}、可逆性の拒絶反応であっても腎障害の後遺は覚悟せねばならない。

Lavender et al. (1971) は腎血流量変化に基づく腎動脈造影像の変化を検討したうえで、腎循環血流量不足の低血圧状態で腎動脈枝の攣縮が著明であると述べ、Lewis et al. (1971) はショック時の腎動脈攣縮は交感神経反応によるものと推定している。腎血流減少、低血圧によって糸球体濾過量が低下し Na 排泄量の減少をきたしてレニン・アンギオテンシン系が賦活されて昇圧物質の流出とともにさらに腎血管攣縮が生じるものであり、このさい交感神経系の関与が考えられる。McNay (1964) はエピネフリンによる腎血流量の低下を α -blockadeによって防止したとしており、Ariyan et al. (1971)、Hartley et al. (1972) らは保存腎移植にさいしてみられた腎血管攣縮造影像を考慮して保存的にかかる α -blockadeを使用して腎機能および生存率に効果をみとめている。拒絶反応とレニン活性との相関関係は報告によって一定でないが^{1, 21)}、 α -blockadeに関しては、Neely et al. (1970)、およびPryor et al. (1971) が死体腎の腎循環保護の目的に使用しているし、Carrière (1969) は腎血流分布に関するnorepinephrine, isoproterenol およびadrenergic blockersの影響を検討してphenoxylbenzamine (POB) はnorepinephrine由来のvasoconstrictionを防止するとしているが、Smith et al. (1971) は低血圧、低循環量における血管攣縮をカテコールアミン由来のものとして、POBを腎灌流前に投与して移植時の腎機能保護に有効であったことを認めており、Ariyanらの移植時の血流量によって移植

腎の機能が左右されるという成績とともに一考に価するものである。腎血管拡張剤が臓器保存や急性拒絶反応に使われた報告を散見するが、腎冷却・洗浄には塩酸プロカインやバパペリンなどが有効な事実はわれわれの教室ですすでに報告している^{17,19)}。腎血管拡張剤としては実験的にはアセチルコリン (Ach) が最もその作用が強いとされているが、Lewis (1971) は Ach の投与がショック時に腎血流減少防止に有効であり、尿分泌に要する最低血圧が対照に比較して低く、腎血管拡張作用の発現の結果とみられるとしている。また Stein et al. (1971) は radioactive microsphere technique で腎内血流分布を測定し、血管拡張剤の血流分布におよぼす影響を検討しているが、とくに Ach 投与によって全腎血流量の増加とともに腎皮質内層の血流の著しい増量があり、この部のネフロンへの血流増大が利尿、尿中 Na 量の増加をもたらしたものとしている。Baer et al. (1970) は腎動脈圧と腎血流量とは autoregulation を受け、腎動脈圧の低下でも腎血流量はある程度までは恒常的であり、GFR も変化しないものであることを確かめ、Ach の投与により血管拡張をおこさせるとこの autoregulation が抑制され、GFR は血圧の低下にかかわらず減少はなく、血圧低下と腎血流増加をみとめている。すなわち血管攣縮のある場合にある種の抗攣縮剤を使う根拠があると考えられるが^{6,28)}、われわれの使用した CRD はその薬理作用^{18,26)}すなわち angiotensin II 由来の腎血管攣縮に対する拮抗作用からきわめて合理的である。急性腎不全やある種の腎性高血圧においてはその主たる病態は腎血管の攣縮であると考えられるが、腎移植における急性拒絶反応に伴う腎機能低下も上記の病態が重大な因子である。Hollenberg et al. (1971) はイヌにおいて同種および自家腎移植をおこなって、同種腎移植では拒絶反応に伴う腎皮質阻血状態のさい血管拡張剤に対する血管感受性が亢進しており、自家移植の腎にはみられない特異な所見としている。またこれら血管運動反応性が早期の拒絶反応にのみ認められるもので晩期の拒絶反応ではもはや血管運動反応性の有無が主体ではないと主張している。現在の拒絶反応対策は抗免疫療法に主眼点がおかれていることは当然であろうが、われわれの実験結果のごとく、移植腎機能あるいは移植腎血管像にイムラン単独使用よりも CRD 併用により効果が認められたことは McNay & Goldberg (1966) の指摘のごとく、血管拡張剤の使用が臨床的にも有望であろうと考えられる。拒絶反応において尿 Na 量の低下がみられることはわれわれの臨床例でも明らかであるが、PSP 排泄値も低下し、

腎血流減少は明らかである。このときに最も影響をうける部分は尿細管周囲の微小循環動態であり、水および電解質の規制は最も敏感である。阻血性変化の最も強く表われるのが juxtamedullary zone の血流である点と全く一致するわけであり、さらに血管拡張剤 (Ach, CRD など) の血流増加作用の最も強く現われる部位でもある。したがって拒絶反応時に CRD を併用し利尿効果、尿 Na 量増大を得たことは腎器質変化防止とともに拒絶反応そのものにも影響をおよぼしたと解している。

ただし臨床例においては急性拒絶反応時には効果発現は早いが持続には問題があり、とくに拒絶反応回復期に効果を認めたのは 1 例にすぎない。いっぽう慢性期にあると思われた症例の拒絶反応に使用して著明な効果を得ているが、この症例でレニン活性が isoprote-renol に反応し、hydrolazine に反応しなかった点から自律神経系の関与のないことがうかがわれ、したがって血管反応性が初期の拒絶反応期に近い状態であったため、CRD によく反応したものと思われる。拒絶反応離脱後の高血圧にも効果的であるがこの点に関しては一般の腎性高血圧に使用した経験がありその詳細は別に報告している²⁶⁾。

結 語

同種腎移植の実験および臨床において拒絶反応に基づく腎機能障害を腎血管拡張剤 CRD-401 を用いて防止ならびに改善を計った。

実験的には CRD 併用において腎機能ならびに血流の保護がみられ、臨床的には 3 例中 2 例に効果をみとめた。

CRD 使用により高血圧の改善がみられた点は腎機能の予後に対してきわめて重要な現象であることを認めた。

なお CRD-401 は田辺製薬株式会社により開発されたもので同社よりの提供を受けたものである。

参 考 文 献

- 1) Abbrecht, P. H., Turcotte, J. G. and Vander, A. J.: J. Lab. Clin. Med., **71**: 766, 1971.
- 2) Ariyan, S., Romolo, J. L., Jacobs, J. R., McCullough, W. B., Devin, J. B. and Halasz, N. A.: Arch. Surg., **102**: 57, 1971.
- 3) Baer, P. G., Navar, L. G. and Guyton, A. C.: Am. J. Physiol., **219**: 619, 1970.
- 4) Carrière, S.: Canad. J. Physiol. Pharmacol.,

- 47: 199, 1969.
- 5) Dempster, W. J.: Arch. Int. Pharmacodyn., **xcv**: 253, 1953.
- 6) Earley, L. E. and Friedler, R. M.: J. Clin. Invest., **45**: 542, 1971.
- 7) Jackson, B. T. and Mannick, J. A.: Surg., Gynec. & Obst., **119**: 1265, 1964.
- 8) Hartley, L. C. J., Collins, G. M. and Clunie, G. J. A.: New Engl. J. Med., **285**: 1049, 1971.
- 9) Hollenberg, N. K., Retik, A. B., Rosen, S. M., Murray, J. E. and Merrill, J. P.: Transplantation, **6**: 59, 1971.
- 10) Kountz, S. L., Williams, M. A., Williams, P. L., Kapros, C. and Dempster, W. J.: Nature, **199**, 257, 1963.
- 11) Kountz, S. L., Laub, D. R. and Cohn, R.: J. A. M. A., **191**: 997, 1965.
- 12) Lavender, J. P. and Sherwood, T.: Brit. J. Radiol., **44**: 505, 1971.
- 13) Lewis, J. D. and Darin, J. C.: J. Trauma, **11**: 255, 1971.
- 14) 前川正信・甲野三郎：臨泌, **25**: 56, 1971.
- 15) McNay, J.: Fed. Proc., **23**: 125, 1964.
- 16) McNay, J. and Goldberg, L. I.: J. Pharmacol., **23**: 151, 1966.
- 17) 宮川光生：日泌尿会誌, **59**: 262, 1968.
- 18) Nagao, T., Sato, S., Nakajima, H. and Kiyomoto, A.: Jap. J. Pharmacol., **22**: 1, 1972.
- 19) 中村麻瑳男：日泌尿会誌, **58**: 1223, 1967.
- 20) Neely, W. A. and Windham, T. L.: Arch. Surg., **100**: 249, 1970.
- 21) Nielsen, I., Clausen, E. and Jensen, G.: Acta med. scand., **188**: 355, 1970.
- 22) Porter, K. A., Calne, R. Y. and Zukoski, C. F.: Lab. Invest., **13**: 809, 1964.
- 23) Pryor, J. P., Keaveny, T. V., Reed, T. W. and Belzer, F. O.: Brit. J. Surg., **58**: 184, 1971.
- 24) Retik, A. B., Hollenberg, N. K., Rosen, S. M., Merrill, J. P. and Murray, J. E.: Surg., Gynec. & Obst., **124**: 989, 1967.
- 25) Rosen, S. M., Retik, A. B., Hollenberg, N. K., Merrill, J. P. and Murray, J. E.: Surg. Forum, **17**: 233, 1966.
- 26) 桜井 昴・栗田 孝・永野俊介・園田孝夫：泌尿紀要, **18**: 695, 1972.
- 27) Smith, G. V., Lovett, E. J. III. and Rogers, J.: Ann. Surg., **173**: 225, 1971.
- 28) Stein, J. H., Ferris, T. F., Huprich, J. E., Smith, T. C. and Osgood, R. W.: J. Clin. Invest., **50**: 1429, 1971.
- 29) Truniger, B., Rosen, S. M., Kriek, H. and Oken, D. E.: Urol. int., **21**: 163, 1966.

(1972年6月20日受付)