

【107】

氏 名	國 重 一 彦 くに しげ かず ひこ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 203 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	白鼠を用いた抗利尿ホルモンの生物学的検定法
論文調査委員	(主 査) 教 授 前川孫二郎 教 授 三 宅 儀 教 授 脇 坂 行 一

論 文 内 容 の 要 旨

抗利尿ホルモン (ADH) の体液中濃度を測定する目的で、その生物学的検定法について、感度、信頼度の面で現段階に於ける模範とされている Dicker の方法に一部修正を加え、臨床研究に用い得ることを確かめた後、方法に関する二三の検討を試みた。

1) フォトトランジスターを使用して、一定量の水負荷を維持して行く装置及び尿滴を連続的に記録する装置を作製した。これらは Boura & Dicker が始めて作製したこの種装置と比較し、構造上著しく簡略化された。機能上も10時間以上の連続使用に耐え、水負荷維持及び尿滴記録の目的を充分達し得るものであった。

2) Dicker の変法による ADH の生物学的検定を行った。即ち、体重 200~250g の wistar 系雄性白鼠を使用し、水負荷、エタノール麻酔を行った後、観血的導尿及び大腿静脈カニューレーションを行い、前者は尿滴記録装置に接続し尿滴算定に、後者は検体の注射ルートに使用した。水負荷の維持には、2%エタノール-0.5%食塩水を、上記装置を使って経口投与した。標準液には U. S. P. Posterior Pituitary Reference Standard を使用し、反応の指標として注射前後の5分間尿滴数の比率を用いた。尿滴の基準線は、記録開始後3~4時間は、漸増傾向をみせながらも略々一直線を取り、それ以後になると周期的に増減を繰り返した。生理的食塩水注射による抗利尿は認められなかった。15匹の白鼠に標準液を50回注射して 10~80 μ U/rat の間で log dose-response curve に直線関係を認めた。精度指数 λ は 0.16 であった。この値は Loraine によれば「非常に精密であって、臨床研究には充分適したもの」と言うことができる。

3) 一方、反応の指標として、注射前後の10分間尿滴数の比率を用いた場合は $\lambda=0.175$ となってやや精度が劣った。標準液を外頸静脈より注射したものは反応率平均値4点のうち最小用量に対する1点が他の3点を結ぶ線から偏位した。尿滴滴下時間の伸び率を反応の指標とした場合は 10~80 μ U/rat の間で、log dose-log response curve に直線関係を認めた。これは 10 μ U/rat 以下の部分でも測定し得る可能

性を示したものである。

4) 検定時と同じ条件下に置いた白鼠3匹に対して、0.4mg/hr (1例) 1.0mg/hr (2例) の速度で Cortisol を静注し続けながら、尿滴数の増加、標準液注射に対する感受性、基準線及び反応の安定性を目標に観察したが、この方法では特記すべき改変を認めなかった。

5) 検定時と同じ条件下においた白鼠2匹の全血比重の推移を観察した。時間の経過と共に比重は低下した。同じ条件下においた白鼠2匹について Na 出納を観察した。Na 出納は著しく正に傾いた。基準線が漸増する傾向をとり、後に、周期的変動を繰り返すようになる現象と、これら観察結果から、白鼠体内に、血液量及び滲透圧の変動があったものと推論した。

6) 経口で水負荷を維持して行く方法に代えて、経静脈による水負荷維持法を試みた。3種の液について、5匹の白鼠に試みたところ1例に於いて著名な利尿をみた。他の2例に於て基準線の安定した、標準液に対する反応の比較的揃った例をみた。液組成については尚検討の要があるが、この方法が経口水負荷法に比し少くとも劣らないものと判断された。

7) 注射間隔が30分以上で Tachyphylaxis をみたものは無かった。同一量の注射を繰り返したときの反応の度合いは、注射順序と一定の関係のないものと、注射回数を増す毎に反応も増すものとの二つの型を経験した。

論文審査の結果の要旨

体液中抗利尿ホルモン (ADH) 濃度を測定する目的で Dicker の変法による ADH の生物学的検定を行なった。すなわち単一の雄性白鼠を使用し、経口水負荷、ethanol 麻酔、膵血的導尿を行ない、あらたに作製した装置により自動的に一定量の水負荷を維持し、尿滴を連続記録しながら、検体を大腿静脈より静注した。標準液には U. S. P. Posterior Pituitary Reference Standard を使用し、反応の指標には検体注射前後5分間の尿滴数百分率を用いた。15匹の白鼠に標準液を50回注射して10~80 μ U/rat の間で対数用量-反応曲線に直線関係を認めた。精度指数 $\lambda=0.160$ これは臨床研究に充分適したものといえる。つぎに方法に関する二三の検討を行なった。すなわち 1) 反応のとり方を変えた場合、頸静脈より検体静注した場合について検討した。2) Cortisol infusion を行ないながら検定を行なって利尿および反応の状態をみた。特記すべき知見は得なかった。3) 検定動物の全血比重の推移および Na 出納をみた。比重は漸次低下し、Na 出納は正を示した。4) 経静脈による水負荷維持法をこころみ、経口法におとらない例をみた。5) 注射間隔30分以上で Tachyphylaxis をみたものはなかった。

このように本研究は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。