

腎不全時の尿中ならびに血中 glucocorticoid の 変動に関する臨床的研究

第1編：急性腎不全時における血中 glucocorticoid の変動について。
ことに侵襲の立場からみた血中 cortisol レベルならびに血
球内 Na, K の変化について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

川 村 寿 一

CLINICAL STUDIES ON THE CHANGE OF BLOOD AND URINARY GLUCOCORTICOID IN RENAL FAILURE

PART I. THE CHANGE OF BLOOD GLUCOCORTICOID IN ACUTE RENAL FAILURE WITH SPECIAL REGARD TO THE PLASMA CORTISOL LEVEL AND BLOOD CELL SODIUM AND POTASSIUM UNDER STRESS CONDITION

Juichi KAWAMURA

*From the Department of Urology & Artificial Kidney Unit., Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman: Prof. T. Kato, M. D.)*

Adrenocortical function was studied on 25 cases of acute renal failure.

1) Plasma cortisol level before hemodialysis or peritoneal lavage was $38.35 \pm 4.48 \mu\text{g/dl}$ (normal value: $14.33 \pm 2.36 \mu\text{g/dl}$, $p < 0.001$) and plasma corticosterone level was $5.00 \pm 0.89 \mu\text{g/dl}$ (normal value: $3.22 \pm 0.84 \mu\text{g/dl}$, $p < 0.01$). Both levels were, therefore, significantly elevated. None of the patients showed normal pattern of diurnal change of plasma cortisol in which it is high in morning and low in evening. Percent relative change between 9.00 a.m. and 9.00 p.m. was +5.3% (normally -57.9% in average).

2) The high plasma cortisol level is probably, as in chronic renal failure, attributable to decrease of urinary excretion of 17-OHCS due to impaired renal function and simultaneous increase of the plasma conjugated 17-OHCS. Besides, in acute renal failure, stress such as surgery or trauma might have stimulated hypothalamo-pituitary-adrenocortical system promoting cortisol excretion from the adrenal.

Disturbance of the diurnal rhythmic change in these patients may be explained by activity of ACTH-releasing system not controlled by feedback regulation.

3) The patients in diuretic phase with almost normal blood chemistry, after passing oligo-anuric phase through dialysis treatment, showed decrease of plasma cortisol level but not to the normal range. At this time, some diurnal difference began to appear (% relative change: -21.0%) but not so remarkable. Renal functional recovery in diuretic phase did not necessarily correlate with urinary 17-OHCS excretion. The further improved renal function of creatinine clearance over 10 ml/min somewhat coincided with lowering of the plasma cortisol level, but they did not correlate well. This is reasonable because renal clearance of plasma cortisol

is extremely low. It is conjectured that the lowering of plasma cortisol is secondary to the return of ACTH excretion to the original resting state under normal feedback mechanism as well as to the accelerated conversion of the free form of 17-OHCS to the conjugated form.

4) In acute renal failure before treatment, blood cell sodium was 34.66 ± 6.76 mEq/L (normal value: 21.22 ± 4.53 mEq/L), blood cell potassium was 68.61 ± 9.66 mEq/L (normal value: 84.88 ± 7.20 mEq/L). This increase or decrease was significant ($p < 0.01$), but did not correlate with BUN or serum creatinine level.

The plasma cortisol correlated, however, with blood cell sodium ($r = 0.75$), potassium ($r = -0.64$), potassium/sodium ratio ($r = -0.74$) and extracellular/intracellular sodium ratio ($r = -0.77$). It did not correlate well with intracellular/extracellular potassium ratio ($r = -0.21$). The elevated plasma cortisol level might have acted toward inflow of sodium into the cell and outflow of potassium from the cells, but these changes of both cations seemed to proceed not synchronously.

5) There was no definite pattern of the plasma cortisol change during hemodialysis. The plasma cortisol kept high level and even elevated during dialysis with Kolff type artificial kidney probably because of stressful extracorporeal circulation.

Two hours after dialysis with Kiil type artificial kidney, the cortisol level lowered to some extent but not to the normal range (below $20 \mu\text{g/dl}$). Pre-and postdialysis value of the plasma cortisol was 33.2 and $37.5 \mu\text{g/dl}$ in Kolff type, while 37.84 and $32.4 \mu\text{g/dl}$ in Kiil type with slightly significant decrease ($0.05 < p < 0.1$).

In *in vitro* experiment, there was almost no cortisol movement beyond the dialysis membrane under concentration of the plasma level in acute renal failure.

Intracellular sodium decreased through dialysis (from 34.6 to 27.7 mEq/l in Kolff type and 49.8 to 41.1 mEq/l in Kiil type), and intracellular potassium increased significantly in Kolff type (from 70.4 to 78.5 mEq/l) but slightly in Kiil type (from 71.0 to 73.2 mEq/l). These findings, however, could not be related to the plasma cortisol changes.

目 次

1. 緒 言
2. 研究対象
3. 研究方法
4. 研究結果
5. 考 按
 - 1) 血中 cortisol レベル——ことに侵襲の立場からみて
 - 2) 電解質異常と corticoids ——ことに血球内外の Na, K の変化との関係から
 - 3) 血液透析の血中 cortisol, 赤血球内 Na, K におよぼす影響について
 - 4) 急性腎不全時の血中 cortisol の日内変動について
 - 5) 急性腎不全の利尿期における血中 cortisol ならびに尿中 17 OHCS 値の検討
6. 結 語
7. 文 献

1 緒 言

急性腎不全の発生原因はいろいろであるが、

腎機能の急激なる低下による尿量の減少、窒素代謝産物の血中蓄積や電解質異常、酸・塩基平衡の異常からくる体液バランスの乱れを特徴とした臨床症状を呈する。同時に体内におけるいろいろな代謝やホルモン環境にも、これらの急激な生化学所見の異常の影響が少なからずおよんでいるものと考えられる。

急性腎不全の治療面からは、朝鮮戦争やベトナム戦争において発生した戦傷による crush syndrome に対しても人工腎臓による血液透析が有効なる治療法として認められてきた¹⁻³⁾。わが国においてもいろいろの原因で発生する急性腎不全は人工腎臓を主にした透析療法によってかなりの高率で救命しうる疾患群となってきた。ちなみに、すでに報告したごとく⁴⁾、京都大学泌尿器科において、1962~1969年の8年間に経験した急性腎不全65症例の死亡率は44.6%であったが、最初の2,3年間は60%, 最近の2年間では40%とその死亡率を減少せしめて

いる。

一般に、急性腎不全についてはその発生原因や発生の予防法、ならびに利尿期を迎えるまでの生化学所見の改善を目標にした治療法が主として検討され、急性腎不全時の物質代謝やホルモン環境についてはあまりかえりみられることがなかった。

著者は京都大学泌尿器科において過去5年間に経験された急性腎不全患者に対して、人工腎臓や腹膜灌流を主にした治療法をおこなってきたが、そのさい、これら急性腎不全の発生原因を考えて、体内侵襲、ストレス (stress) の立場から副腎皮質機能をとりあげ、血中 cortisol の変化を中心にしらべた。また、同時に血中 BUN、クレアチニン、電解質の異常ことに血球内外の Na, K の変化について追求し、急性腎不全時の血球内外の Na, K の移動 (transmineralization) の概念から血中 cortisol レベルとの関係についても検討を加えた。以下急性腎不全に対処する治療法を検討するに当たって、その基礎となるべき事がらについて追求したのでこれについて述べる。

2 研究対象

1965年から1969年までの5年間に京都大学医学部泌尿器科教室において経験した、いろいろな原因に由来して急激に乏尿あるいは無尿となり、臨床上急性腎不全と診断された25症例を選んだ (Table 1)。

これら症例の年齢は18~75才 (平均42.8才)、性別では男子18名、女子7名であった。また、黄疸を認めたり、肝機能障害が疑われる症例は除外した。

これらの各症例はすでに述べた急性腎不全65症例⁴⁾のなかに含まれているが、分類すれば、1) prerenal origins 14例、2) renal origins 8例、3) postrenal origins 3例となる。

prerenal origins のうちわけは、主として腹部外傷、内臓出血などからいわゆる shock kidney となったもの3例、胃腸管手術後のもの3例、腸閉塞術後2例、レ線撮影後の2例 (褐色細胞腫の副腎静脈撮影、脳室造影の各1例)、初期妊娠中絶後 (hypotensive shock, sepsis) の2例、急性腹膜炎1例、くも膜下出血の1例となっている。

renal origins のうちわけは腎結石術後1例、糖尿病性皮質壊死1例、昇汞中毒1例、腎硬塞の1例、経腰

的腎動脈撮影後におきた単腎の dissecting embolism の1例、その他、胃手術後に、低 Na 血症、脱水状態に加えて、アルギニン酸ソーダ術後輸液を使用したために生じた腎障害によると思われるもの3例 (某病院にて連続して発生した) となっている。

postrenal origins のうちわけは前立腺ガンの急激なる膀胱尿管浸潤・閉塞、膀胱腫瘍の尿管浸潤・閉塞、および単腎に発生した子宮ガン性尿管閉塞の各1例となっている。

治療法としては、18症例 (72%) に人工腎臓による血液透析がなされた。その透析回数は総計41回、平均1症例当たり2.3回であった。しかし、血液透析中の血中 cortisol の測定をおこないえたのは Kolff 型人工腎臓による血液透析の12回、Kiil 型人工腎臓による血液透析の9回、計21回であった。そのほか腹膜灌流のみをおこなったもの2例、腹部手術後で血圧低下があり、胃灌流をおこなったもの1例⁵⁾、またなんら処置を加えることなく死亡し、剖検により確定診断のついたもの1例、postrenal anuria の3例には緊急的に尿路変向術 (腎瘻術、尿管皮膚瘻術) をおこなった。

予後については、これら25症例中10例が死亡した (死亡率40%)。15症例においては腎機能の回復をみている。急性腎不全の種類別に死亡数をみると prerenal origins 14例中7例 (50%)、renal origins 8例中2例 (25%)、postrenal origins 3例中1例となっている。

これら死亡した10症例の死因は必ずしも全例に明らかにはされたものではないが、死後剖検が可能であったものは6例であった (Table 2)。

また、死亡例のうち、透析療法により尿毒症症状は改善し、利尿がつき、生化学所見が改善されたにもかかわらず、他の原因で死亡した症例もある (症例17, 19, 24)。症例5はおそらく高 K 血症、急性心不全にて死亡したと思われ、死後剖検により右腎硬塞、大動脈弁膜障害、左腎盂腎炎性萎縮腎の診断がついた。

救命しえた15症例についての予後調査は必ずしもおこなえていないが、生化学所見の正常化がなされても腎機能の正常化は遅れるものであり、長期にわたる予後追跡の必要なことを痛感している^{6,7)}。

3 研究方法

急性腎不全の副腎皮質機能の指標として、血中の glucocorticoid をとりあげ、cortisol ならびに corticosterone を van der Vies の変法にて蛍光法にて測定した⁸⁻¹⁰⁾。

すなわち、plasma 2 ml を 10 ml n-hexane にて

Table 1. Acute renal insufficiency.

Case	Age	Primary diseases	Ht	TP	BUN	Crea- tinine	Na	K	Ca	Cl	Treatment	Prognosis
	Sex		(%)	(g/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mEq/L)					
1) I. O.	59M	Bil. Renal stones; nephrolithotomy	30.0	6.6	110.0	7.8	125.5	6.0	5.4	92.0	H.D. Kolff (2)	died
2) M. K.	18F	Lt. renovascular hypertension; nephrectomy Translumbar aortogram; hypotensive shock	31.0	7.1	180.0	12.0	139.0	6.7	5.6	93.0	P.D. H.D. Kolff (3)	died
3) K. O.	58F	Uterus carcinoma, postrenal anuria	29.0	6.5	135.0	6.5	132.5	7.0	4.2	98.7	Urinary diversion	live
4) H. M.	61M	Renal embolism	49.0	6.9	110.0	8.8	128.0	6.5	4.8	85.0	none	died
5) T. Y.	43M	Subtotal gastrectomy	25.0	6.8	180.0	12.2	129.5	5.8	4.8	98.0	H.D. Kolff (3)	live
6) T. M.	57M	Subtotal gastrectomy	33.0	7.1	110.0	8.9	132.0	4.7	4.7	94.0	H.D. Kolff (2)	live
7) N. N.	40M	Subtotal gastrectomy	36.0	6.8	160.0	14.1	130.0	6.9	4.7	99.0	H.D. Kolff (3)	live
8) E. N.	31F	Artificial abortion; hysterectomy	21.5	6.5	110.0	8.9	124.0	5.9	4.9	90.0	H.D. Kolff (2)	live
9) A. H.	29M	Subtotal gastrectomy	30.0	6.9	140.0	11.0	127.0	6.5	4.4	97.0	H.D. Kolff (1)	died
10) K. K.	43M	Ileus	31.0	6.9	120.0	8.8	125.0	6.5	4.5	90.5	H.D. Kiil (2)	live
11) L. H.	45M	Cholecystectomy	29.0	7.3	100.0	9.5	129.0	6.6	4.8	92.3	H.D. Kiil (1)	live
12) U. K.	60M	Subtotal gastrectomy	53.0	7.5	168.0	8.5	140.0	5.5	4.5	99.0	H.D. Kolff (2)	live
13) J. S.	38M	Bil. cortical necrosis	30.0	7.1	125.0	10.1	125.0	7.0	4.8	94.3	H.D. Kolff (2)	died
14) M. N.	61M	Prostatic carcinoma, postrenal anuria	29.5	6.8	120.0	4.9	133.0	5.8	4.3	95.3	Urinary diversion	live
15) H. N.	38F	Pheochromocytoma; transfemoral phlebogram, hypotensive shock	20.0	6.7	88.0	5.8	132.0	6.4	5.8	98.6	P.D. H.D. Kiil (1)	died
16) S. K.	36M	Abdominal trauma, pneumothorax (motor accident)	29.5	7.1	155.0	10.5	135.0	6.1	4.3	100.1	P.D. H.D. Kiil (1)	died
17) S. M.	25M	Cerebral tumor; ventriculography	30.0	7.1	120.0	8.0	133.0	5.5	4.8	99.1	P.D.	died
18) K. T.	31M	Acute pancreatitis	22.0	7.8	190.0	9.2	129.0	6.0	5.1	97.0	H.D. Kolff (2)	live
19) K. O.	42M	Subarachnoideal hemorrhage	31.0	7.5	125.0	8.8	139.0	4.9	5.3	100.7	P.D. H.D. Kiil (2)	died
20) Y. K.	58M	Abdominal trauma; motor accident	36.0	6.5	155.0	12.1	125.0	6.6	5.6	88.0	H.D. Kiil (3)	live
21) S. O.	19F	Artificial abortion	33.0	6.9	110.0	8.5	130.0	6.5	5.3	90.0	P.D.	live
22) M. H.	34F	Sublimate intoxication	26.0	7.2	100.0	7.5	132.0	4.7	4.5	97.2	H.D. Kiil (4)	live
23) U. H.	75F	Ileus	36.5	6.5	140.0	8.8	125.0	3.2	4.6	86.3	Gastric lavage	live
24) H. K.	45M	Bladder tumor; postoperative anuria	44.0	6.8	180.0	6.8	140.5	5.9	5.0	102.5	Urinary diversion	died
25) T. M.	25M	Abdominal trauma; motor accident	24.0	6.5	90.0	9.9	136.0	4.2	6.0	103.9	H.D. Kiil (5)	live

Table 2

Case	Primary disease	Major complications and/or causes of death	Autopsy
1) I. O.	Bilateral renal stones	Congestive heart failure Intestinal hemorrhage Uremia	(-)
2) M. K.	Translumbar aortography Hypotensive shock	Pneumonia Congestive heart failure Uremia	(-)
4) H. M.	Renal embolism	Rt. renal embolism Lt. pyelonephritic contracted kidney Hyperpotassemia Aortic valvular disease	(+)
9) A. H.	Subtotal gastrectomy	Pneumonia Uremia	(+)
13) J. S.	Bilateral cortical necrosis Diabetes mellitus	Intestinal hemorrhage Bilateral cortical necrosis	(+)
15) H. N.	Pheochromocytoma Transfemoral phlebogram	Hypotension	(-)
16) S. K.	Abdominal trauma	Pneumothorax Liver damage Uremia	(+)
17) S. M.	Cerebral tumor Ventriculography	Unknown Not uremic	(-)
19) K. O.	Subarachnoideal hemorrhage Seminoma	Cerebral thrombosis. No metastasis of seminoma	(+)
24) H. K.	Bladder tumor	General malaise Pneumonia	(+)

2回脱脂し、5 ml chloroform にて2回抽出をおこな
い、アルカリならびに酸洗浄をして、無水硫酸ナトリ
ウム (anhydrous sodium sulfate) で脱水、ついで
空気を少量通しながら減圧乾固する。つぎに乾固物を
ふたたび 10 ml n-hexane にて洗浄し、5 ml carbon
tetrachloride にて corticosterone 分画を、5 ml chlo-
roform にて cortisol 分画をそれぞれ2回抽出し、
4.5 ml の蛍光試薬 (70%硫酸エタノール) を加えて、
島津 Beckman 蛍光光度計にて、一次波長 470 mμ,
二次波長 530 mμ で測定した。standard として、
cortisol は 2.0 γ/ml, corticosterone は 0.4 γ/ml を
使用し、blank として蒸留水を使用した。

1) 比較的無処置、未治療群について、原則として
8.30~9.00 a.m. に cortisol および corticosterone 測
定用の採血をおこなったが、その治療上やむなく1日
の時間を選ばず採血した症例もある。

2) 血液透析中の cortisol, corticosterone の経時的
変化をしらべた。測定しえたのは Kolff 型人工腎臓に
よる10例12回の血液透析、Kiil 型人工腎臓による8
症例9回の血液透析においてである。また同時に、
Kolff 型による8回の透析時、Kiil 型による5回の透
析時に、透析回路の inflow tract (動脈側) と out
flow tract (静脈側) より採血し、次式にて cortisol
について、経時的に extraction ratio (除去率) を算
出した¹¹⁾。

$$\frac{A-V}{A} \times 100 \quad (A: \text{動脈側}, V: \text{静脈側})$$

血液透析は原則として、Kolff 型人工腎臓では Tra-
venol 社製 Kolff's twin coil kidney を、Kiil 型人
工腎臓では 2 layers standard Kiil dialyzer を使用
し、透析時間は前者で6時間、後者で6~8時間とし
たが、患者の状態によっては2~3時間しか透析でき
なかった症例もある。また、灌流液は Kolff 型では
Table 3 のごとき組成を、Kiil 型では Table 4 のご
とき組成のものを使用した。さらに必要に応じて灌流
液中の Na, K 濃度を変えたり、glucose を加えて
osmolality を調整したりした。腹膜灌流には Table
5 のごとき組成の灌流液を使用し、同様に Aspara K
や glucose を添加して K⁺ や osmolality を調整し
た。

なお、1968年4月以降は主として慢性血液透析のた
めにそれまで使用していた Kolff 型から Kiil 型にほ
ぼ全面的にきりかえたため¹²⁾、今回の対象になった
急性腎不全症例の血液透析には、1968年7月以降は
Kolff 型と Kiil 型の両人工腎臓を使用し、1968年7
月以前の症例は Kolff 型のみを使用した。また、同一
患者で Kolff 型と Kiil 型を使用した症例はない。

3) 血中 cortisol の日内変動：緊急的になんらかの
積極的な治療を開始する必要上、未治療の状態では25
症例中5例にしか日内変動は追求できなかった。これ

Table 3. Dialysate of Kolff's twin coil kidney.

Constituent	gm/100L	mEq/L						mOsm/L
		Na	K	Ca	Mg	Cl	HCO ₃	
NaCl	570	98.0				98.0		
NaHCO ₃	300	35.0					35.0	
KCl	30		3.7			3.7		
	20		2.5			2.5		
	10		1.3			1.3		
CaCl ₂	28			5.0		5.0		
MgCl ₂	10				2.0	2.0		
Total		133.0	3.7	5.0	2.0	108.0	35.0	284
Glucose	500							313
	1000							340
	1500							365
	2000							390

Table 4. Dialysate of Kiil dialyzer.

Kindaly solution	2号 (w/v%)	
NaCl	20.25	
KCl	0.52	
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0.65	
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0.53	
CH ₃ COONa·3H ₂ O	15.78	
Glucose (C ₆ H ₁₂ O ₆)	7.00	
	(mEq/L)	(mOsm/L)
Na	132.0	132.0
K	2.0	2.0
Ca	2.5	1.25
Mg	1.5	0.75
Cl	105.0	105.0
CH ₃ COO ⁻	33.0	33.0
Glucose (200mg%)		11.1
Total	276.0	285.1

Table 5. Dialysate of peritoneal dialysis.

Peri-Solita "Simizu"		
NaCl	0.5553	成分%
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0.0331	
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0.0152	
NaC ₃ H ₅ O ₃	0.5043	
Glucose	1.3	
	mEq/L	mOsm/L
Na	140.0	140.00
Ca	4.5	2.25
Mg	1.5	0.75
Cl	101.0	101.00
Lactate	45.0	45.00
Glucose	(13.0 g)	72.22
Total	292.0	361.22

した^{14,15)}.

ら5症例については午前9時と午後9時との cortisol レベルを比較して、次式より平均した変化率(低下率)を % relative change として算出した¹³⁾.

$$\% \text{ Relative change } (\%RC) =$$

$$\frac{9.00\text{a.m.} - 9.00\text{p.m.}}{9.00\text{a.m.} + 9.00\text{p.m.}} \times 100$$

2

4) 血漿 Na, K は Coleman flamephotometer, Ca は EDTA 滴定法, Cl は Schales-Schales 法にてそれぞれ測定した.

5) 血球内 Na, K は, 全血 Na, K を同時に測定して, 次式の Rowell-Boutwell の式より間接的に算出

Rowell-Boutwell: 血球内 Na(K) =

$$\frac{\text{全血 Na(K)} - \text{血漿 Na(K)}(1 - \text{Ht})}{\text{Ht}} \text{ mEq/L}$$

6) そのほか生化学所見については, 血清総蛋白は Erma refractometer, BUN は acetyl monoxime 法, 血清クレアチニンは Folin Wu 法にてそれぞれ測定した.

7) 乏尿, 無尿期をのりきって, 利尿期を迎えた症例のなかから6症例について, 尿中の 17 OHCS 値を血中 cortisol レベルとあわせて測定した¹⁶⁾.

これら血中, 尿中のホルモン測定にさいして, 使用薬品はすべて特級試薬を使用した, 血中 cortisol,

corticosterone 測定時の chloroform と carbon tetrachloride(四塩化炭素), 尿中 17OHCS 測定時の chloroform, n-butanol は, さらに精製したものを使用した¹⁶⁾. 尿中 17OHCS 測定の発色剤には acetylphenylhydrazine を使用した.

なお, 血中 cortisol, corticosterone ならびに血球 Na, K 値の正常対照群として, 腎機能, 肝機能が正常で, 内分泌疾患の認められない京都大学教養学部学生11名と泌尿器科医師5名, 看護婦2名, 実験助手2名, 計20名をえらんだ. 年齢は20~30才, 男子13名, 女子7名であった. また, 血中 cortisol の日内変動の正常対照群としては, 同じく泌尿器科医師4名, 看護婦2名, 実験助手2名, 計8名をえらんだ.

4 研究結果

Table 1 に25症例の入院時の生化学所見から代表的なものをあげた. 血清総蛋白 (TP) は平均 6.9 g/dl (6.5~7.8 g/dl) と正常の下限を, 血中尿素窒素 (BUN) は平均 132.8 mg/dl (88.0~190.0 mg/dl), 血清クレアチニンは平均 9.1 mg/dl (4.9~14.1 mg/dl) とほとんどの症例で中等度以上の azotemia を呈していた. 血清電解質は Na は平均 131.0 mEq/L (124.0~140.0 mEq/L) とやや低 Na 血症を, K は平均 5.9 mEq/L (3.2~7.0 mEq/L) と高K血症を示し, Ca は平均 4.9 mEq/L (4.2~6.0 mEq/L) と正常値で, Cl は平均 95.3 mEq/L (85.0~103.9 mEq/L) とやや低

Cl 血症を示していた. Ht 値は平均31.6% (20~53%) でやや貧血の傾向を示したが, 術後症例の Ht レベルを反映したものと思われる.

1) Table 6 には25症例の入院時の血漿 cortisol, corticosterone ならびに cortisol/corticosterone 比を示し, あわせて血球内 Na (Nai), 血球内 K (Ki), 血球内 K/Na 比 (Ki/Nai 比), および血球内外の Na 比, $\frac{\text{血漿 Na (Nae)}}{\text{血球内 Na (Nai)}}$, 同じく K 比, $\frac{\text{血球内 K (Ki)}}{\text{血漿 K (Ke)}}$ を示した. なお, 正常対照群は最下端にまとめた.

Fig. 1 にあらためて plot したごとく, 血漿 cortisol は平均 38.35 $\mu\text{g/dl}$ (S.D. 4.48) と正常者に比べて非常に高値をとり, corticosterone は平均 5.00 $\mu\text{g/dl}$ (S.D. 0.89) と, 同じく正常者よりも高い値をとったが, cortisol ほども高い有意差は認められなかった. cortisol/corticosterone 比は cortisol レベルの上昇を反映して 8.0 (S.D. 1.3) と正常者に比べて有意に上昇していた.

血球内 Na(Nai) は 34.66 mEq/L (S.D. 6.76), 血球内 K(Ki) は 68.61 (S.D. 9.66) と正常者に比べて有意に増加あるいは減少していた.

血球内 K/Na 比は 2.1 (S.D. 0.5) と Ki 減少, Nai 増加を反映して, 有意に低下した.

血球内外の Na 比 (Nae/Nai) は Nae 減少, Nai 増加のため 4.0 (S.D. 0.8) と低下し, 血球内外の K 比 (Ki/Ke) も Ki 減少, Ke 増加から, 12.0 (S.D.

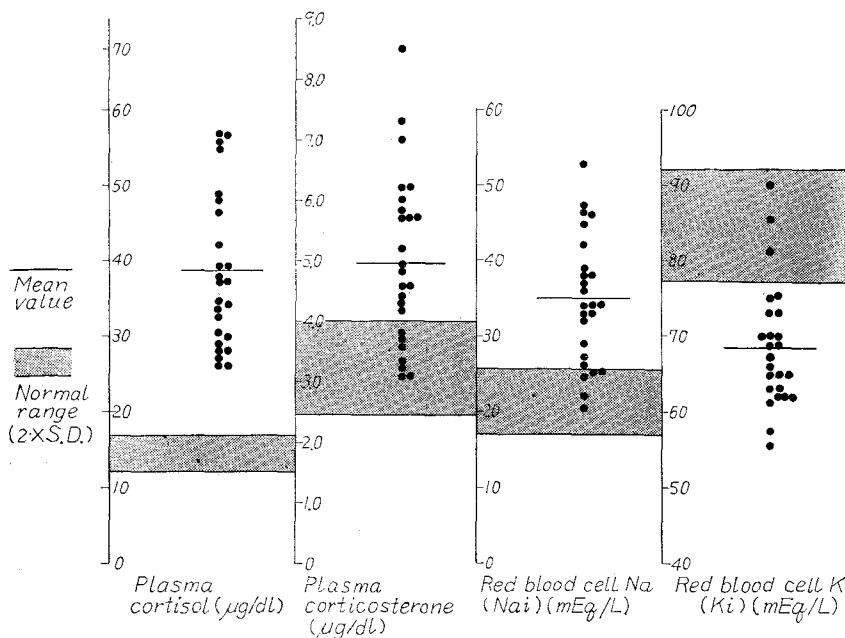


Fig. 1. Acute renal insufficiency before treatment.

Table 6

Na_e: plasma Na Ke: plasma K

Case	Plasma cortisol μg/dl	Plasma corticosterone μg/dl	Plasma cortisol/ corticosterone	Red blood cell Na (Na _i) mEq/L	Red blood cell K (K _i) mEq/L	Red blood cell K/Na	Na _e /Na _i	K _i /K _e
1) I. O.	37.1	4.3	8.6	28.8	64.7	2.3	4.4	10.8
2) M. K.	38.0	5.7	6.7	38.1	61.7	1.6	3.6	9.2
3) K. O.	28.1	3.7	7.6	24.6	66.0	2.7	5.4	9.4
4) H. M.	48.0	5.7	8.4	46.4	62.2	1.3	2.8	9.6
5) T. Y.	39.0	4.9	8.0	45.7	73.1	1.6	2.8	12.6
6) T. M.	28.0	3.8	7.4	37.2	70.1	1.9	3.5	14.9
7) N. N.	28.5	5.7	5.0	26.4	74.9	2.8	4.9	10.9
8) E. N.	54.6	4.6	11.9	47.5	55.8	1.2	2.6	9.5
9) A. H.	30.5	3.6	8.5	32.0	62.0	1.9	4.0	9.5
10) K. K.	33.9	4.4	7.7	33.0	64.5	2.0	3.8	9.9
11) L. H.	42.0	5.2	8.1	34.0	63.5	1.9	3.8	9.6
12) U. K.	26.0	3.1	8.4	34.0	68.5	2.0	4.1	12.5
13) J. S.	37.1	6.2	6.0	38.0	67.0	1.8	3.3	9.6
14) M. N.	29.9	3.1	9.6	33.0	70.0	2.1	4.0	12.1
15) H. N.	56.3	6.2	9.1	52.8	62.8	1.2	2.5	9.8
16) S. K.	54.8	6.0	9.1	42.0	62.0	1.5	3.2	10.1
17) S. M.	48.4	8.5	5.7	38.0	65.0	1.7	3.5	11.8
18) K. T.	33.1	7.3	4.5	21.9	81.4	3.7	5.9	13.6
19) K. O.	46.6	7.0	6.7	36.0	70.1	2.0	3.9	14.3
20) Y. K.	57.0	4.8	11.9	25.2	75.5	3.0	4.9	11.4
21) S. O.	34.8	3.3	10.5	27.0	72.8	2.7	4.8	11.2
22) M. H.	27.5	5.8	4.7	25.0	57.5	2.3	5.3	12.2
23) U. H.	34.2	3.2	10.7	20.8	68.5	2.3	6.0	21.4
24) T. M.	39.6	4.6	8.6	45.0	85.7	1.9	3.1	14.5
25) T. M.	25.8	4.2	6.1	30.1	90.0	2.9	4.0	21.4
Mean (n=25)	38.35±4.48	5.00±0.89	8.00±1.30	34.66±6.76	68.61±9.66	2.10±0.36	4.00±0.80	12.00±2.30
Control (n=20)	14.33±2.36	3.22±0.84	4.50±0.60	21.22±4.53	84.84±7.20	4.20±0.50	6.70±1.70	20.80±2.76
Student's t	P<0.001	P<0.01	P<0.005	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.005

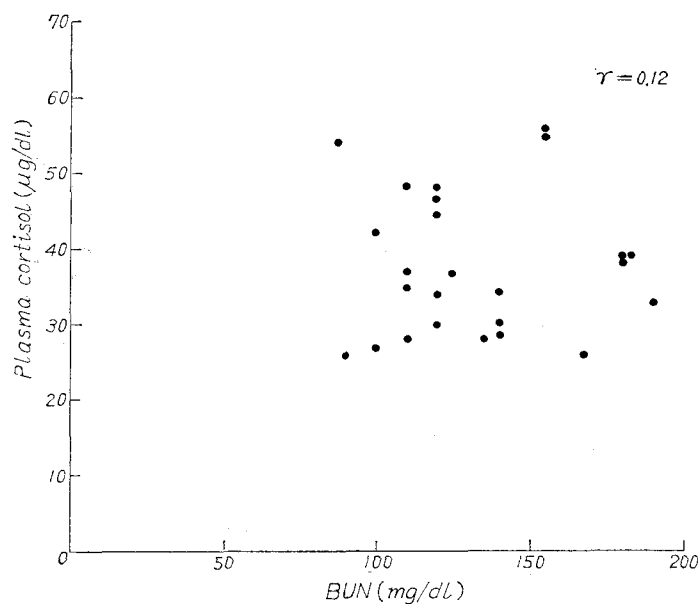


Fig. 2. Relationship between plasma cortisol and BUN.

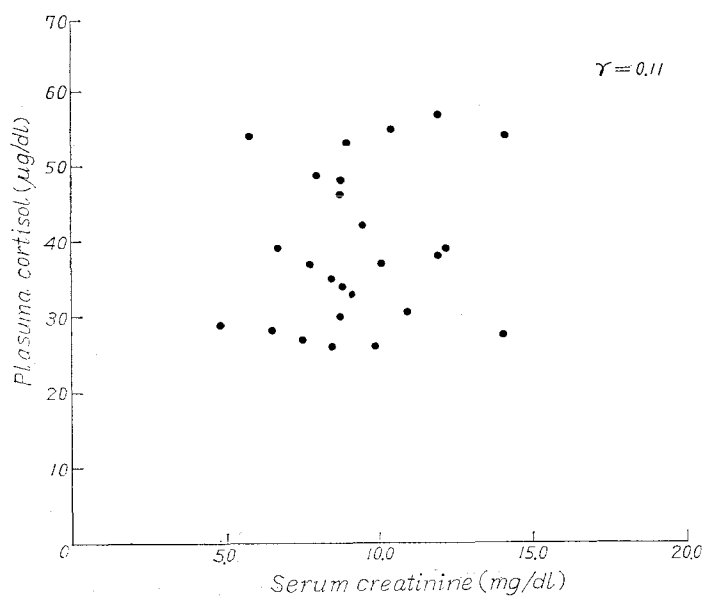


Fig. 3. Relationship between plasma cortisol and serum creatinine.

0.3) と低下を示した。

つぎに、BUN、血清クレアチニン値と cortisol レベルとの関係をみてみると Fig. 2, 3 のごとく、さほど両者間には関係が認められなかった。

血球内 Na, K と cortisol レベルとの関係は Fig. 4, 5 にみるごとく、Nai とは相関係数 $r=0.75$ と正のよい相関が、Ki とは $r=-0.64$ と負の相関関係がうかがわれた。

血球内 K/Na 比と cortisol とは Fig. 6 のごとく

$r=-0.74$ と高い相関がえられた。

血球内外の Na, K 比と cortisol との関係を見たものが Fig. 7, 8 である。Nae/Nai と cortisol とは $r=-0.77$ とよい相関がみられたが、Ki/Ke と cortisol とは $r=-0.21$ とあまり相関関係は得られなかった。

以上のように、血球内 Na, K あるいは Ki/Nai 比、Nae/Nai 比と cortisol レベルとの間にはよい相関関係が示されたわけであるが、これら血球内 Na, K の

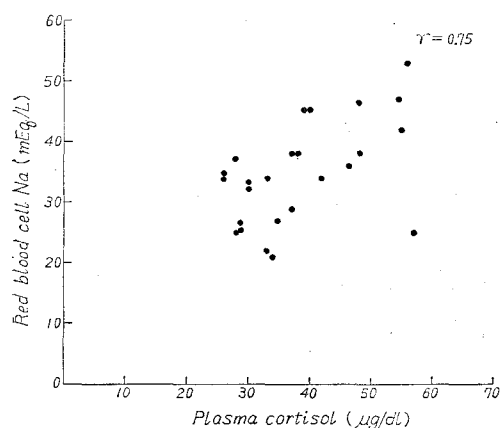


Fig. 4. Relationship between plasma cortisol and red blood cell sodium.

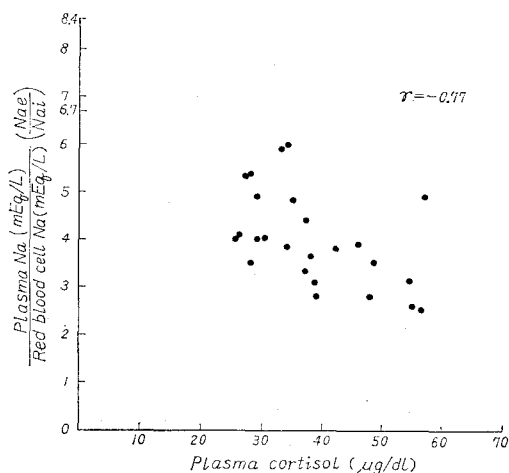


Fig. 7. Relationship between plasma cortisol and Nae/Nai.

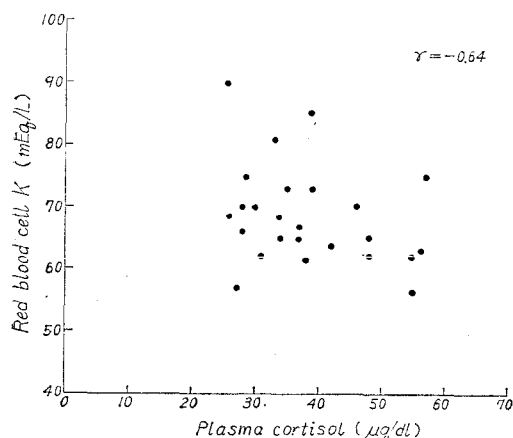


Fig. 5. Relationship between plasma cortisol and red blood cell potassium.

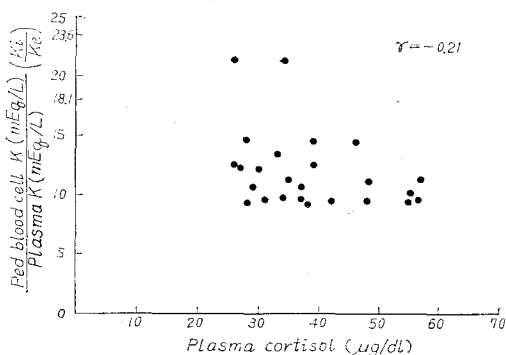


Fig. 8. Relationship between plasma cortisol and Ke/Ki.

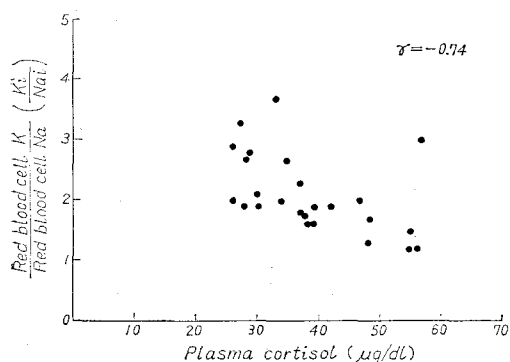


Fig. 6. Relationship between plasma cortisol and red blood cell K/Na ratio.

変化が BUN やクレアチニンと何か関係があるかを検討した。BUN とは Fig. 9, 10 に、クレアチニンとは Fig. 11, 12 にそれぞれ示したごとく、これら急性腎不全時に示される BUN、血清クレアチニンの増加と血球内 Na, K の変化とはあまり関係がないものと思われる。

2) 血液透析の cortisol, corticosterone の変化

Kolff 型人工腎臓にて10症例12回、Kiil 型人工腎臓にて8症例9回において、透析中の cortisol, corticosterone レベルの変化をしらべた (Table 7, 8)。corticosterone の変化は、さほど著明でないで、cortisol をとりあげて図示すると Kolff 型では Fig. 13, Kiil 型では Fig. 14 のごとくなる。

Kolff 型では、透析前値は cortisol レベルが高い値を示していたが、6時間透析で、さらに増加する症例とやや減少する症例とがみられるが、透析終了時には1例を除き他の症例で透析前値にもどっているが、やや低い目になっている。

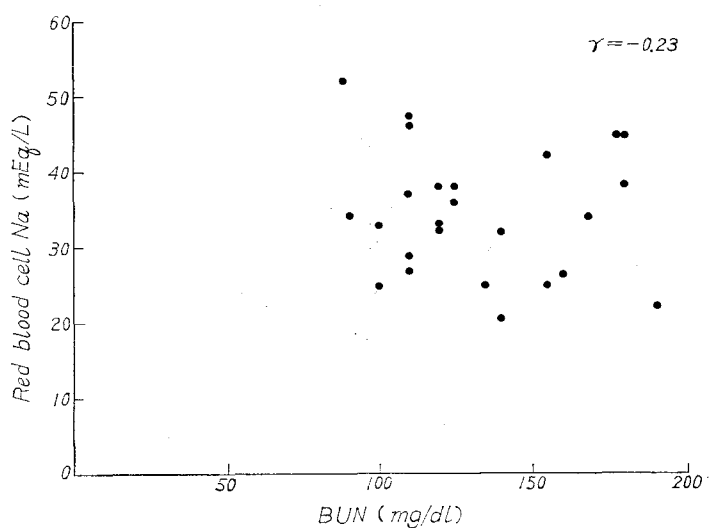


Fig. 9. Relationship between BUN and red blood cell Na.

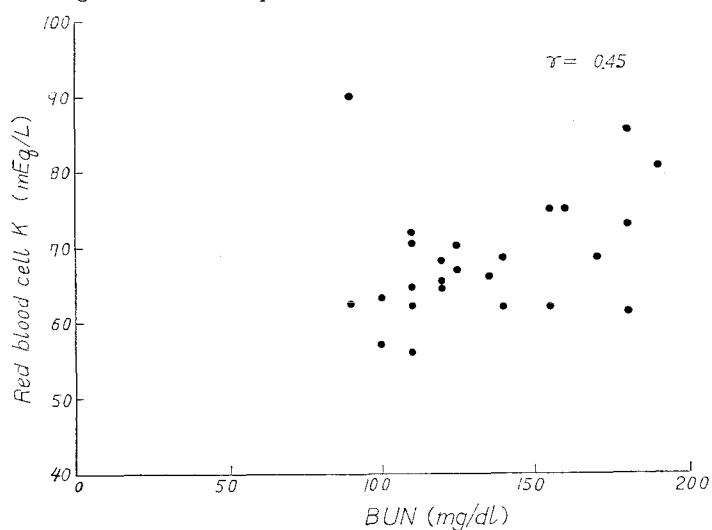


Fig. 10. Relationship between BUN and red blood cell K.

Table 7. Plasma cortisol and corticosterone during Kolff hemodialysis ($\mu\text{g/dl}$)

Case	Before	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
1) I. O.	37.1 (1.3)	47.5 (1.9)		56.0 (1.6)	42.2 (2.4)	36.2 (1.9)
2) M. K. (1)	38.0 (5.7)	43.5 (7.4)	46.8 (9.6)		56.2 (8.4)	58.2 (7.4)
(2)	41.2 (7.5)	47.9 (8.6)	46.2 (9.6)		48.1 (7.8)	
5) T. Y.	31.0 (3.6)			21.8 (2.4)		22.5 (1.8)
6) T. M.	25.8 (3.7)	30.0 (3.9)	28.8 (3.5)		26.5 (3.4)	25.4 (3.5)
7) N. N.	31.0 (5.5)	28.0 (5.2)	25.0 (5.3)		31.0 (4.8)	32.5 (4.5)
8) E. N.	24.6 (4.6)	35.1 (4.4)	30.2 (4.4)		32.5 (6.0)	25.2 (5.2)
9) A. H.	37.0 (5.2)		27.0 (4.3)		33.3 (3.8)	31.8 (3.8)
12) U. K. (1)	26.0 (2.4)		20.4 (2.0)		21.0 (1.6)	19.8 (1.6)
(2)	34.6 (2.1)			30.0 (2.2)		39.2 (2.0)
13) J. S.	37.1 (6.2)			32.5 (5.7)		39.1 (4.2)
18) K. T.	30.5 (6.5)		29.8 (6.0)	30.0 (6.2)	27.8 (4.9)	25.5 (4.8)

(): corticosterone

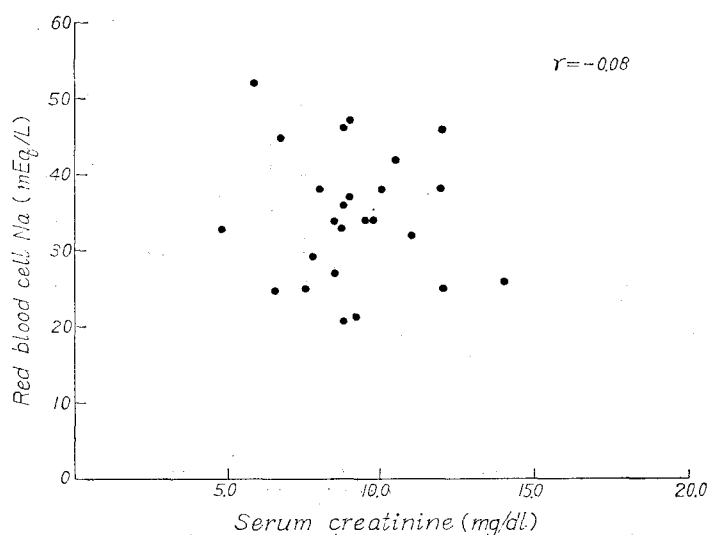


Fig. 11. Relationship between serum creatinine and red blood cell Na.

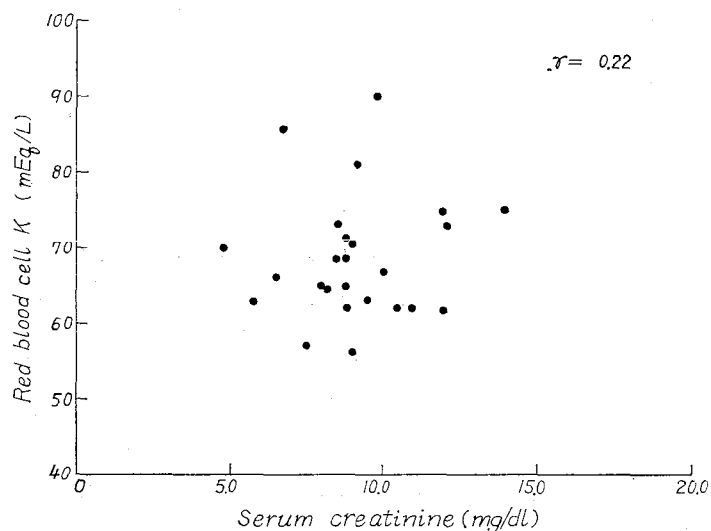


Fig. 12. Relationship between serum creatinine and red blood cell K.

Table 8. Plasma cortisol and corticosterone during Kiil hemodialysis ($\mu\text{g}/\text{dl}$).

Case	Before	1/2h	1h	2h	3h	4h	6h	8h
10) K. K.	32.5(4.2)		30.0(3.8)	25.8(3.2)		30.1(3.8)		32.2(3.5)
11) L. H.	41.5(5.0)		38.4(4.8)	40.5(4.9)		35.5(5.0)		36.6(4.9)
15) H. N.	56.3(6.2)		57.0(11.4)	59.2(10.6)		63.3(6.2)		59.4(6.8)
16) S. K.	22.2(4.9)		29.2(5.8)	23.8(5.6)		25.5(4.6)		
19) K. O. (1)	46.6(7.0)		36.5(8.6)	37.7(7.7)		30.0(4.0)		31.9(6.0)
(2)	48.4(9.5)		43.5(5.9)	44.2(5.9)	48.2(6.2)	52.5(7.2)		44.2(8.2)
20) Y. K.	52.5(4.8)		48.8(5.1)	33.3(4.5)		44.5(4.3)		43.8(5.0)
22) M. H.	25.8(3.8)	19.0(2.8)		29.5(3.1)		21.3(3.3)	17.8(3.7)	
25) T. M.	25.3(4.3)		21.3(3.2)	20.3(3.0)		20.5(2.8)		15.8(2.6)

(): corticosterone

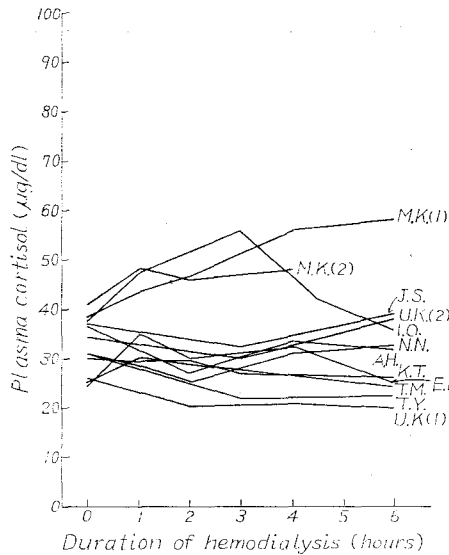


Fig. 13. Plasma cortisol during hemodialysis (Kolff's twin coil kidney).

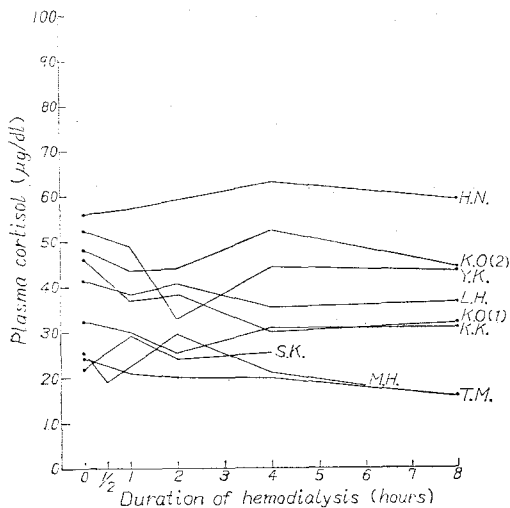


Fig. 14. Plasma cortisol during hemodialysis (Kiil dialyzer).

Kiil 型では 8 時間透析で、全体として著変を認めず、透析初期にやや減少する症例が多いが、透析終了時には透析前のレベルより若干低値に落ちつくようである。

これら両人工腎臓による血液透析によって hypercortisolemia はさほど影響を受けないことがわかった。

また、人工腎臓の血液回路の inlet 側と outlet 側から同時に採血して、cortisol についての extraction ratio (除去率) をしらべてみた。Kolff 型では症例 1,

2, 5, 8, 9, 12 について、Kiil 型では症例 10, 15, 16, 19 について Table 9 および Fig. 15 にその結果を示した。

Table 9. Extraction ratio (%) during hemodialysis.

Kolff twin coil kidney

Case	Before	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
1) I. O.	14.0	18.1		12.3	7.1	3.3
2) M. K. (1)	6.6	0.9	5.5		0.4	1.7
(2)	24.8	3.5	0.9		22.0	
5) T. Y.	22.6			1.8		3.1
8) E. N.	19.9	17.9	4.6		7.4	16.3
9) A. H.	37.8		5.6		15.3	18.2
12) U. K. (1)	14.6		7.4		9.5	17.2
(2)	31.2			25.3		25.3
Mean	21.4	10.1	4.8	13.1	10.3	12.2

Kiil dialyzer

Case	Before	1 h	2 h	4 h	8 h
10) K. K.	17.5	2.5	2.5	5.5	8.5
15) H. N.	23.6	20.2	7.1	15.0	0.3
16) S. K.	5.0	17.1	3.4	0.8	
19) K. O. (1)	20.0	0.8	14.1	8.3	13.2
(2)	26.7	5.7	3.3	10.9	14.0
Mean	18.6	9.3	6.1	8.1	9.0

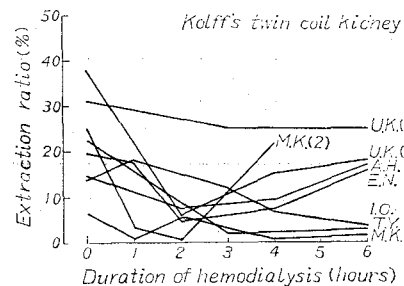
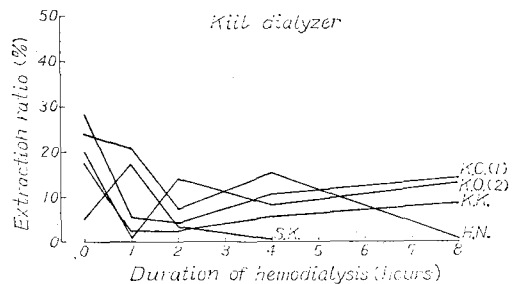


Fig. 15. Extraction ratio of cortisol during hemodialysis.

Table 10

Case Before and after hemodialysis	Plasma Na (Na _e) mEq/L	Plasma K (K _e) mEq/L	Red blood cell Na (Na _i) mEq/L	Red blood cell K (K _i) mEq/L	Na _e /Na _i	K _i /K _e	Plasma cortisol μg/dl
1) I. O. {Before	125.5	5.0	29.0	65.0	4.3	13.0	37.1
After	132.5	4.2	21.0	87.0	6.3	20.7	36.2
2) M. K. {Before	139.0	3.7	38.0	62.0	3.7	16.8	38.0
(1) After	143.5	4.2	13.0	84.0	11.0	21.0	58.2
(2) {Before	135.0	5.3	14.7	92.0	9.2	17.4	41.2
After	127.0	4.9	10.0	97.0	12.7	19.8	48.1
5) T. Y. {Before	129.5	5.8	58.4	93.6	2.2	16.1	31.0
After	148.5	4.6	52.0	93.9	2.9	20.4	22.5
7) N. N. {Before	129.5	6.5	33.0	57.5	3.9	8.8	31.0
After	125.5	5.7	46.8	60.0	2.7	10.5	62.5
8) E. N. {Before	124.0	3.9	47.5	56.0	2.6	14.4	24.6
After	129.5	3.8	42.6	64.0	3.0	16.8	25.2
12) U. K. {Before	139.0	5.5	14.0	69.0	9.9	12.5	26.0
(1) After	132.0	4.7	22.0	77.0	6.0	16.4	19.8
(2) {Before	137.5	4.2	54.5	57.4	2.5	13.7	34.6
After	135.0	3.6	25.3	66.0	5.3	18.3	39.2
18) K. T. {Before	136.5	6.4	22.0	81.4	6.2	12.7	30.5
After	133.5	4.2	16.4	77.2	8.1	18.4	25.5
Mean (n=9) {Before	132.8	5.1	34.6	70.4	4.9	13.9	33.2
After	(124.0~139.0)	(3.6~6.5)	(14.0~58.4)	(56.0~93.1)	(2.2~9.9)	(13.0~17.4)	(26.0~41.2)
	134.1	4.4	27.7	78.5	6.4	18.0	37.5
	(125.5~148.5)	(3.6~5.7)	(10.0~52.0)	(60.0~93.9)	(2.7~12.7)	(10.5~21.0)	(19.8~62.5)
(Student's t) P	—	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	0.05<P<0.1

Table 11

Case Before and after hemodialysis	Plasma Na (Na _e) mEq/L	Plasma K (K _e) mEq/L	Red blood cell Na (Na _i) mEq/L	Red blood cell K (K _i) mEq/L	Na _e /Na _i	K _i /K _e	Plasma cortisol μg/dl
15) H. N. {Before	132.0	5.4	52.8	63.0	2.5	11.7	56.3
After	136.5	4.3	37.8	65.6	3.6	15.3	59.4
16) S. K. {Before	133.0	5.8	60.0	77.0	2.2	13.4	22.2
After	129.0	4.7	40.0	75.0	3.2	16.0	25.5
19) K. O. {Before	133.5	4.2	42.0	58.0	3.2	13.8	46.6
(1) After	132.5	3.1	38.0	63.0	3.5	20.3	31.9
(2) {Before	136.5	6.1	43.0	62.0	3.2	10.2	48.4
After	139.0	4.5	40.0	71.0	3.5	15.8	44.2
22) M. H. {Before	139.0	3.8	66.7	86.0	2.1	22.6	25.8
After	138.0	3.5	52.9	82.7	2.6	23.6	17.8
25) T. M. {Before	136.0	4.2	34.1	80.0	4.0	19.0	25.3
After	133.5	3.8	38.0	82.0	3.5	21.6	15.8
Mean (n=6) {Before	135.0	4.8	49.8	71.0	2.9	15.1	37.4
After	(132.0~139.0)	(3.8~6.1)	(34.1~66.7)	(58.0~86.0)	(2.1~4.0)	(10.2~22.6)	(22.2~56.3)
	134.8	4.0	41.1	73.2	3.3	18.8	32.4
	(129.0~139.0)	(3.1~4.7)	(38.0~52.9)	(63.0~82.7)	(3.2~3.6)	(15.3~23.6)	(15.8~59.4)
(Student's t) P	—	P<0.05	P<0.01	P>0.1	P>0.1	P>0.1	0.05<P<0.1

Kolff 型では透析開始後 2 時間くらいで最低となり透析後半には増加してくる。Kiil 型では、同様に透析開始後 1~2 時間で除去率は最低となり、透析後半にはやや増加するが透析中はさほど著明な変化は認められない。両人工腎臓で、この除去率は最低 5% 以

下、最高 25%、平均 10% 内外というところである。

つぎに、これら cortisol の透析中の変化に平行して、血球内外の Na, K の変化についてしらべ、Kolff 型の場合を Table 10 に、Kiil 型の場合を Table 11 にかかげた。

すでに述べたように、cortisol レベルとしては透析前後の2点で比較すると、さほど変化はみられず、Kolff 型では $33.2 \mu\text{g/dl}$ から $37.5 \mu\text{g/dl}$ とやや増加し、Kiil 型では $37.4 \mu\text{g/dl}$ から $32.4 \mu\text{g/dl}$ とやや減少していた。

Na, K については、血漿 K (K_e) は、灌流液の低 K 濃度を反映して、透析により K は減少して、Kolff 型、Kiil 型ともによく hyperkalemia は改善されている (Kolff 型 $5.1 \rightarrow 4.4 \text{ mEq/L}$, Kiil 型 $4.5 \rightarrow 4.0 \text{ mEq/L}$)。血漿 Na (N_{ae}) については両人工腎臓で、透析前後でさほど変化は認められなかった (Kolff 型 $132.8 \rightarrow 134.1 \text{ mEq/L}$, Kiil 型 $135.0 \rightarrow 134.8 \text{ mEq/L}$)。

血球内 Na (N_{ai}) は Kolff 型、Kiil 型ともに透析により若干低下しているも、正常値にもどっていない (Kolff 型 $34.6 \rightarrow 27.7 \text{ mEq/L}$, Kiil 型 $49.8 \rightarrow 41.1 \text{ mEq/L}$)。

血球内 K (K_i) は透析により、Kolff 型では 70.4 mEq/L から 78.5 mEq/L と有意に上昇しており、Kiil 型では 71.0 mEq/L から 73.2 mEq/L と若干上昇するにとどまった。

血球内外の比、 N_{ae}/N_{ai} は透析によって、Kolff 型では 4.9 から 6.4 と正常範囲にもどり、Kiil 型ではやや上昇するが有意差はない ($2.9 \rightarrow 3.3$)。 K_i/K_e は Kolff 型、Kiil 型ともに透析により正常化される (Kolff 型 $13.9 \rightarrow 18.0$, Kiil 型 $15.1 \rightarrow 18.8$)。

この結果からみると、透析後では血漿 Na, K, 血球内 Na, K の変化、正常化と血漿 cortisol レベルの変化とは一致せず、透析前にみられたような血球内 Na, K と血漿 cortisol との間の相関関係は認められなかった。人工腎臓による透析効果は cortisol レベルには影響をあまりおよぼしていないように見受けられる。

Table 12. Diurnal variation of plasma cortisol ($\mu\text{g/dl}$): acute renal failure before treatment.

Case	7a.m.	9a.m.	11a.m.	1p.m.	3p.m.	5p.m.	7p.m.	9p.m.	11p.m.	1a.m.	3a.m.	5a.m.	7a.m.	% Relative change (9a.m.~9p.m.)
2) M.K.	22.0	21.0	23.0	20.0	22.0	20.0	24.0	26.0	22.0	23.5	22.0	21.0	21.0	+21.3%
15) H.N.	41.0	42.0	59.0	53.0	52.0	48.0	47.0	45.0	44.0	37.0	40.0	38.0	40.0	+7.0%
19) K.O.	40.0	46.0	37.0	30.0	34.0	32.0	35.0	40.0	38.0	32.0	29.0	30.0	31.0	-14.0%
20) Y.K.	25.0	26.0	26.0	29.0	28.0	29.0	30.0	33.0	28.0	27.0	28.0	29.0	30.0	+23.7%
22) M.H.	26.0	27.0	30.0	21.0	20.0	18.0	21.0	24.0	25.0	24.0	26.0	24.0	23.0	-11.5%
Mean (n=5)	30.8	32.4	33.8	30.6	31.2	29.4	31.2	33.6	31.4	28.7	29.0	28.4	29.0	+5.3%
$\pm$ S.D.	± 7.0	± 9.4	± 15.3	± 13.2	± 12.4	± 11.5	± 10.0	± 8.2	± 8.4	± 5.2	± 6.9	± 6.4	± 7.2	

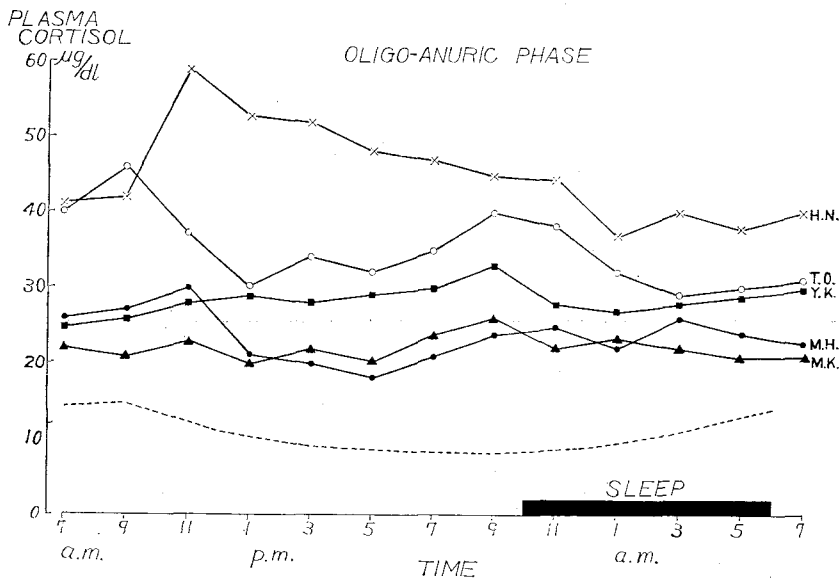


Fig. 16-a

Table 13. Diurnal variation of plasma cortisol and corticosterone ($\mu\text{g}/\text{dl}$).

(): Corticosterone.

Case	Age	sex	6 a.m.	9 a.m.	12 a.m.	3 p.m.	6 p.m.	9 p.m.	12 p.m.	3 a.m.
M. H.	20	M	14.4 (2.8)	16.0 (3.8)	9.1 (2.7)	6.0 (2.5)	4.7 (2.5)	4.0 (2.2)	6.2 (2.4)	10.4 (2.8)
H. S.	22	F	15.0 (2.7)	12.0 (3.0)	10.4 (2.4)	8.4 (1.7)	8.2 (2.0)	8.0 (1.0)	8.6 (1.2)	11.0 (1.7)
H. N.	22	F	10.8 (3.2)	10.0 (3.4)	11.4 (3.6)	10.9 (2.7)	10.5 (2.5)	10.0 (2.2)	8.5 (2.5)	9.3 (2.2)
S. O.	25	M	18.6 (2.2)	15.0 (3.4)	13.4 (3.2)	12.0 (2.8)	11.4 (2.4)	13.0 (3.2)	12.6 (2.0)	15.4 (2.0)
I. K.	26	F	12.2 (3.8)	20.0 (5.0)	13.2 (3.6)	10.0 (2.8)	9.2 (2.0)	10.0 (2.0)	9.7 (3.0)	8.5 (4.0)
M. N.	19	F	12.0 (2.8)	12.0 (3.0)	8.1 (2.2)	5.4 (2.1)	4.0 (2.8)	4.0 (2.2)	7.0 (2.3)	10.0 (2.4)
J. K.	29	M	13.0 (3.6)	15.2 (3.8)	10.0 (3.6)	9.4 (3.5)	9.0 (3.4)	8.0 (3.4)	8.0 (3.0)	10.8 (2.8)
Y. M.	28	M	14.0 (4.2)	15.8 (4.4)	11.0 (3.4)	10.0 (3.6)	9.3 (3.2)	8.5 (3.0)	9.3 (3.0)	11.0 (2.8)
Mean (n=8) $\pm$ S.D.			13.8 $\pm$ 2.2 (3.2 $\pm$ 0.6)	14.5 $\pm$ 2.9 (3.7 $\pm$ 0.6)	10.8 $\pm$ 1.7 (3.1 $\pm$ 0.5)	9.0 $\pm$ 2.1 (2.7 $\pm$ 0.6)	8.4 $\pm$ 2.5 (2.6 $\pm$ 0.4)	8.2 $\pm$ 2.8 (2.4 $\pm$ 0.7)	8.7 $\pm$ 1.8 (2.4 $\pm$ 0.7)	10.8 $\pm$ 1.9 (2.6 $\pm$ 0.2)

% relative change (% RC): -57.9% (9a.m.~9p.m.)

3) 急性腎不全患者の血漿 cortisol の日内変動

対象となったこれら25症例のうち、5例についてしらべることができた (Table 12, Fig. 16-a). また, Table 13 には正常対照群を, Fig. 16 に点線で正常日内リズムを示した.

①症例2. M. K. 先天性と思われる1側の腎動脈狭窄と萎縮腎による腎性高血圧の1例で、腎摘出後に腎動脈撮影をおこない、その後に乏尿をきたし、血液透析にさがけてしらべえた。cortisol は 20~25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の範囲で不規則な変化を示し、著明な日差変動は認められなかった。

②症例15. H. N. 褐色細胞腫の症例で Seldinger 法にて大静脈にカテーテルを挿入し、採血操作中に急激なる低血圧、shock kidney をきたした症例で、腹膜灌流を受けて血液透析のため転科した。1日をつうじて cortisol レベルが高く、朝夕での平均変化率は -14.0%であった。

③症例19. T. O. くも膜下出血の疑いの患者で原因不明の乏尿をきたした。脳外科にて腹膜灌流をおこない、血液透析のため転科した。血中 cortisol レベルは1日をとおして高いが、午前と午後でやや低下している。正常では最低となるべき時刻にふたたび上昇

し、午後11時より深夜にかけて低くなっている。

④症例20. Y. K. 本症例は腹部外傷後に某医で開腹手術を受け、shock kidney をきたしたもので、緊急入院した。血液透析を24時間延期して、日内変動をしらべ、この間に左前腕に局所麻酔にて A-V シャントを設置している。午後に cortisol レベルは上昇し、深夜でやや低下するが、翌朝にかけて徐々に増加する変動曲線を描いた。

⑤症例22. M. H. 昇汞中毒 (自殺の目的) の患者で、救急病院にて胃洗浄や EDTA, BAL の投与を受け、血液透析のため転送されてきた。朝、夕での変化は若干認められるが、朝に示される cortisol のピークがすこし正午のほうにつれ、最低となる時刻も早くなっている。

このように急性腎不全症例では典型的な日内変動のパターンというものはみられないが、個々の症例でいえることは cortisol レベルが一般に1日をつうじて高値で、朝に高く、夕に低い正常の日内リズムはみられない。%RC は +5.3%であった (正常者 -57.9%)。

また、血液透析や腹膜灌流をおこなって、さいわい利尿期を迎えることができて、BUN, 血清クレアチニン値も徐々に低下しつつある時期に、ふたたび症例

Table 14. Diurnal variation of plasma cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$): diuretic phase of acute renal failure.

Case	7a.m.	9a.m.	11a.m.	1p.m.	3p.m.	5p.m.	7p.m.	9p.m.	11p.m.	1a.m.	3a.m.	5a.m.	7a.m.	% Relative change (9a.m.~ 9p.m.)
19) K. O.	23.2	21.0	22.5	19.0	18.0	20.0	18.5	18.0	—	18.0	16.2	14.8	15.0	-15.4%
20) Y. K.	19.0	18.5	17.8	16.0	15.5	15.8	15.2	14.8	12.0	14.0	13.8	14.2	14.0	-24.0%
22) M. H.	17.5	16.5	16.5	14.0	13.0	15.1	14.0	13.0	12.8	13.1	13.1	15.2	15.0	-23.7%
Mean (n=3)	19.9 $\pm$ 2.8	18.7 $\pm$ 2.2	18.9 $\pm$ 3.0	16.3 $\pm$ 2.5	15.5 $\pm$ 2.0	16.9 $\pm$ 2.5	15.9 $\pm$ 2.2	15.3 $\pm$ 2.5	12.4 $\pm$ 0.4	15.0 $\pm$ 2.5	14.4 $\pm$ 1.5	14.7 $\pm$ 0.4	14.7 $\pm$ 0.4	-21.0%

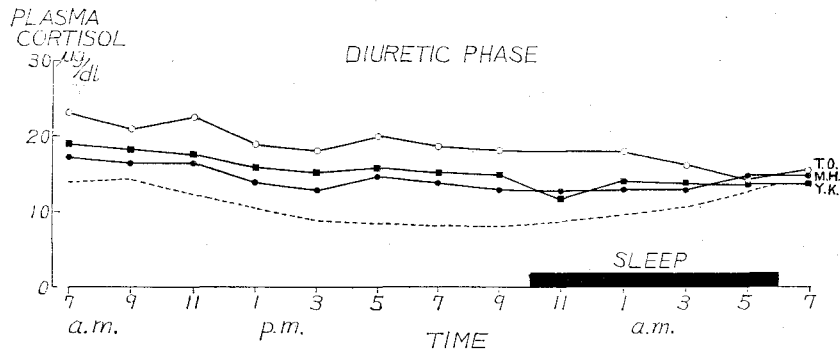


Fig. 16-b

19, 20, 22の3症例について、日差変動をしらべることができた (Table 14, Fig. 16-b).

これら3症例とも、血漿 cortisol レベルは低下し、ほぼ正常の上限にもどってきており、朝、夕での日内変動もすこしながら認められてきた。%RC %はそれぞれ-15.4, -24.0, -23.7%であった。もちろん、正常の日内変動のリズムにはもどっていない。

4) 急性腎不全患者の利尿期における尿中 17OHCS

値について

利尿期を迎えた症例のなかから6例をえらび、尿中 17OHCS 排泄をしらべた。乏尿、無尿期から任意の2日の尿量、尿中 17OHCS (total と free) および同日の午前9時に血漿 cortisol 値を測った。利尿期については①著明な利尿開始日、②最大利尿を示した日、③生化学所見が正常化した日の3時点で尿量、尿中 17OHCS (total と free) および同日の午前9時にお

Table 15.

Case	Urinary volume ml/day	Creatinine clearance ml/min	Urinary 17OHCS mg/day		Plasma Cortisol μg/dl
			Total	Free	
3) K.O. Oligo-anuric phase	{1 100	1.8	1.2	0.02	28.1
	{2 500	12.2	1.9	0.10	27.8
	{1 1550	21.0	6.9	0.28	17.9
	{2 2800	32.0	13.8	0.33	15.1
	{3 1900	34.0	11.0	0.44	16.2
14) M.N. Oligo-anuric phase	{1 500	0.1	2.1	0.21	29.9
	{2 400	3.1	2.3	0.18	25.8
	{1 1500	19.8	7.2	0.28	14.8
	{2 2900	32.1	6.8	0.31	13.2
	{3 2000	48.2	7.8	0.23	11.9
20) Y.K. Oligo-anuric phase	{1 260	0.2	1.5	0.11	57.0
	{2 310	0.1	0.7	0.02	51.5
	{1 1400	4.4	2.5	0.20	24.8
	{2 2800	8.8	8.8	0.18	25.0
	{3 2750	25.8	7.8	0.30	18.5
22) M.H. Oligo-anuric phase	{1 200	0.8	1.2	0.11	27.5
	{2 420	1.2	1.8	0.10	31.0
	{1 4400	8.9	17.1	0.25	24.9
	{2 4900	11.2	14.5	0.33	23.5
	{3 4500	20.5	16.4	0.28	13.2
23) U.H. Oligo-anuric phase	{1 410	2.1	1.8	0.15	34.2
	{2 300	1.0	1.6	—	27.5
	{1 1350	7.2	7.8	0.31	29.8
	{2 2800	14.5	11.5	0.28	25.5
	{3 3200	22.8	13.0	0.41	24.8
25) T.M. Oligo-anuric phase	{1 390	2.4	1.3	0.01	39.6
	{2 398	2.1	0.8	0.13	37.5
	{1 2440	5.2	13.2	0.18	26.6
	{2 2520	5.9	12.7	0.47	28.0
	{3 2100	29.8	15.3	0.37	23.2

ける血漿 cortisol 値を測った (Table 15).

症例3 (Fig. 17-a) は単腎に発生した子宮ガンによる尿管浸潤、閉塞により、症例14 (Fig. 17-b) は前立腺ガンによる急激な膀胱尿管浸潤による両側尿管閉塞により、腎後性の無尿をきたし、尿管皮膚瘻術をおこ

なって利尿を得た。

症例20 (Fig. 18-a) は腹部外傷後、肝、脾損傷で開腹手術を受け、脾摘され、術後無尿になった症例で、Kiil 型人工腎臓による2回の血液透析をおこなって利尿期を迎えることができた。

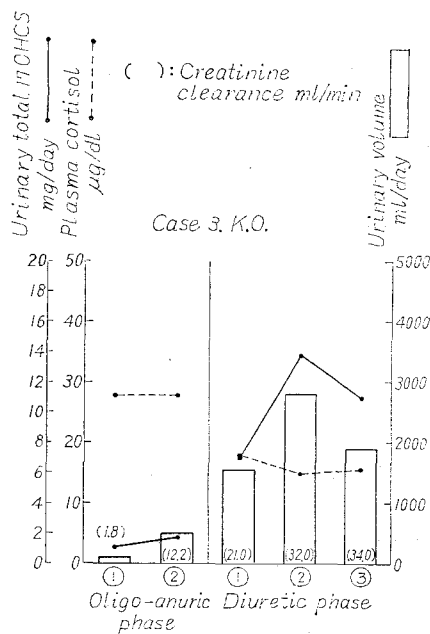


Fig. 17-a

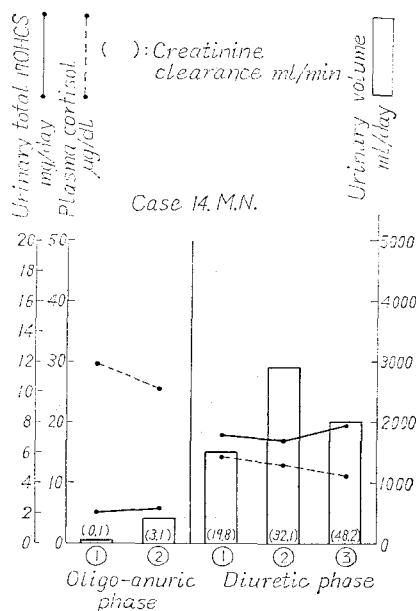


Fig. 17-b

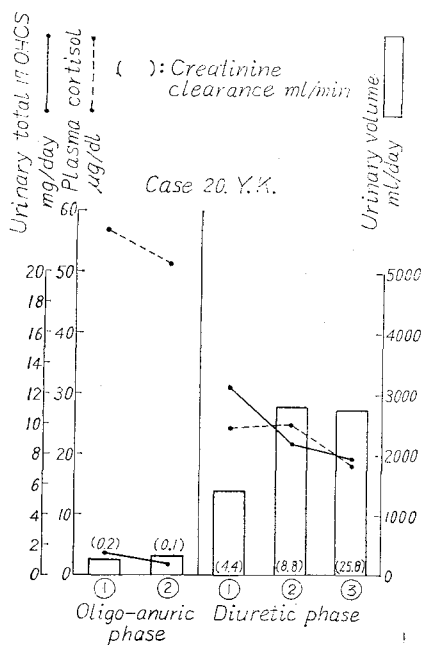


Fig. 18-a

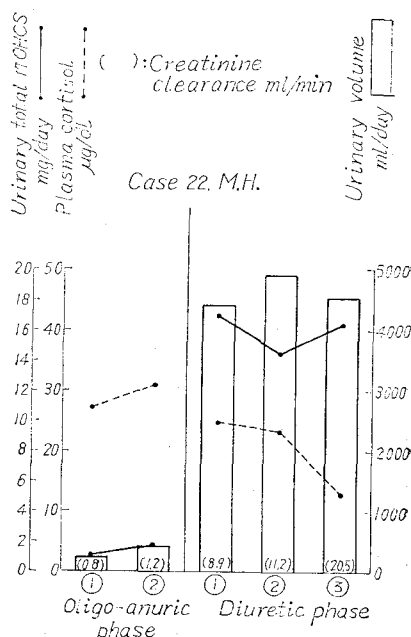


Fig. 18-b

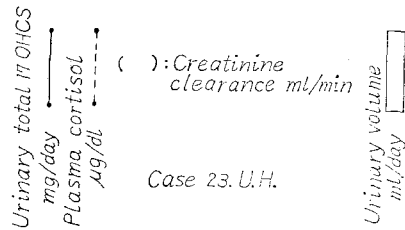


Fig. 19-a

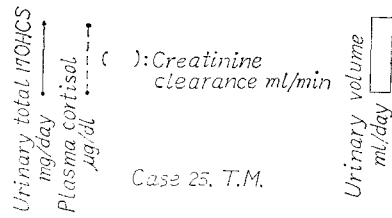


Fig. 19-b

症例22 (Fig. 18-b) は前述したように昇汞中毒による lower nephron necrosis の症例であるが Kiil 型人工腎臓による血液透析を4回おこなって、乏尿・無尿期をのりきり、利尿期を迎えることができた。

症例23 (Fig. 19-a) は術後の腸閉塞に一部腹膜炎を合併した shock kidney と考えられる症例で、腹部手術後で低血圧がつづき、高令者のこともあって、血液透析や腹膜灌流をおこなうことができず、胃灌流 (gastric lavage) を反復施行し、電解質異常を是正しつつ利尿期を迎えることができた。

症例25 (Fig. 19-b) は交通外傷による腹部打撲、肝損傷、肝出血で緊急開腹手術後の無尿の症例で、Kiil 型人工腎臓にて5回の血液透析をおこなって利尿がついた。

いずれの症例も、乏尿、無尿期は尿量の極度の減少に伴って尿中 17 OHCS 値もきわめて低い値をとり血漿 cortisol レベルは高値である。利尿期を迎えて尿量が増加するとともに1日の 17 OHCS 排泄量も増加し、正常範囲をこえて高値を示すようになる。いっぽう血漿 cortisol レベルは症例によって若干差はあるがおおむね正常範囲内まで低下してくるものが多い。

また、内因性クレアチニン・クリアランスで示された腎機能は利尿期を迎えてもなかなか回復せず、③の生化学所見が正常化された時点においても、正常腎機能の1/4~1/2の値である。なお、腎後性由来の急性腎不全症例 (症例3, 14) のほうが、腎前性由来の症例

(症例20, 23, 25) あるいは腎性由来の症例 (症例22) よりも腎機能の回復程度が速やかであることがわかる。

なお、無尿、乏尿期ならびに利尿期をつうじて、腎機能 (creatinine clearance), 尿中 17 OHCS 値, 血中 cortisol 値の三者の関係をみてみると、腎機能と尿中 17 OHCS 値とは Fig. 20 に示すように、無尿・乏尿期では多くはクレアチニン・クリアランス 4 ml/min 以下、尿中 17 OHCS 3 mg/day 以下に固定し、利尿期以降の腎機能の回復と尿中 17 OHCS 排泄増加とはあまり平行しておいていない。腎機能と血中 cortisol レベルとの関係は Fig. 21 に示すように、ク

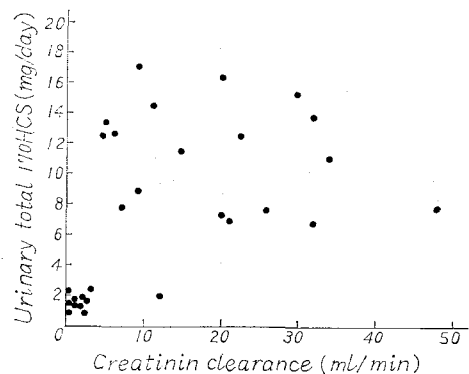


Fig. 20. Relationship between urinary total 17OHCS and creatinine clearance in oligo-anuric and diuretic phase.

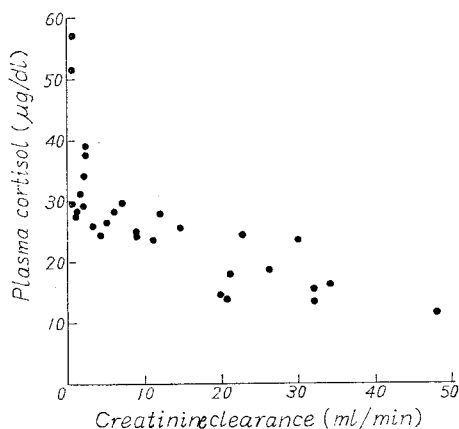


Fig. 21. Relationship between plasma cortisol and creatinine clearance in oligo-anuric and diuretic phase.

レアチニン・クリアランス 8 ml/min 以下の無尿、乏尿期、利尿期初期では血中 cortisol は 25 μ g/dl 以上に固定し、クレアチニン・クリアランスが 10 ml/min 以上に回復してくると、血中 cortisol レベルの低下と腎機能の回復とは若干平行しているように見受けられる。また、尿中 17OHCS 値と血中 cortisol 値とは Fig. 22 に示すように腎機能の回復とともに尿中 17 OHCS の増加、血中 cortisol の減少が示されてもさほど両者の間には関係が認められない。

5 考 按

一般に、臨床的に腎不全と称している症候群は腎機能の著しい低下ないし荒廃した状態での臨床症状をさしていると考えられるが、これには急性腎不全と慢性腎不全とを区別している。この両腎不全は同じ腎不全といってもその発生原因がことなり、経過のうえから

みても著しく障害された腎機能が可逆性か非可逆性かの相違がある。しかし、急激に、あるいは徐々に進行してきた腎機能低下に伴って、血液生化学所見のうえからは窒素代謝産物の蓄積による高窒素血症 (azotemia) と血清電解質における K の増加, Na, Cl の減少, Ca の減少、および酸塩基平衡のうえから metabolic acidosis が両腎不全にはみられ、これらの症状が血液生化学面での尿毒症症状を形成するものである。この尿毒症時に生体が示す反応のうちで、種々の物質代謝やホルモン環境については知見に乏しい。

近年、生化学の分野では物質代謝が酵素レベルで取り上げられたり、内分泌学の進歩があって、個々のホルモンが構造ならびに細胞レベルで探求されてきた。これに応じて臨床的にも物質代謝障害やホルモンの分泌異常がひとつの疾患としてとらえられてきた。

著者は腎不全時のホルモン環境に興味をもって臨床的な観察をおこなってきたが、測定法の技術的な進歩に伴って、個々のホルモンについての測定が可能となり、腎不全時にもこれらの方法が応用できないものか検討を加えてみた。今回とりあげた急性腎不全という疾患群、症候群ではその治療が優先されなければならない性質上、個々の症例でいろいろの内分泌学的検査を時間をかけておこなうことが不可能であり、その特徴である腎機能低下から尿量が著しく減少するために尿中代謝産物からそのホルモンの体内での動向をうかがうことが不可能である。したがってそのホルモンの血中レベルでの変化を中心に検討せざるをえなかった。

急性腎不全時にみられる体内の内分泌環境の検索のうち、副腎皮質ホルモンの glucocorticoid を取り上げ、急性腎不全の成因から考えて、生体への侵襲の立

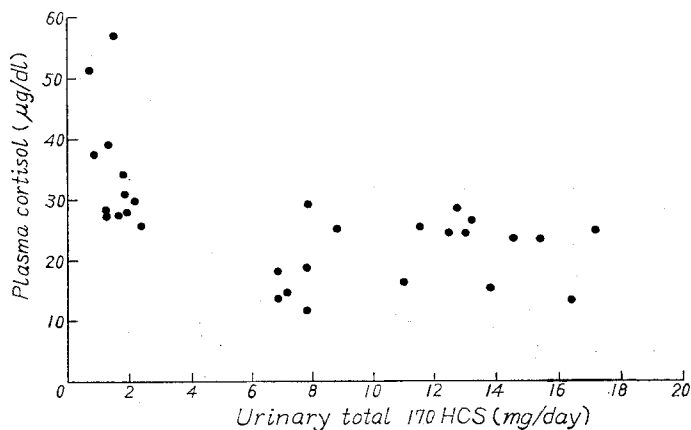


Fig. 22. Relationship between plasma cortisol and urinary total 17OHCS in oligo-anuric and diuretic phase.

場から血中 cortisol レベルについて主として検討を加えた。他方、急性腎不全時にみられる電解質異常のうち、Na, K をとりあげ、赤血球内外の変化をしらべ、これら血中 cortisol レベルと赤血球内 Na, K の変化との関連性についても検討を加えた。

1) 急性腎不全時の血漿 corticoids レベル—ことに優勢の立場からみて

Englert ら (1958)¹⁷⁾ は 2 例の急性腎不全の血中 17 OHCS レベルを測定し、free 型は正常値あるいはやや増加し、conjugate 型はかなり増加すると述べ、血中 17 OHCS レベルと BUN などの生化学所見とはあまり関係がなく、利尿期を迎えても血中 17 OHCS レベルの高値はつづき、利尿期をすぎても尿量が安定し、BUN も正常値近くに低下してから、conjugate 型の減少を認めたと述べている。

Blair ら (1961)¹⁸⁾ は 11 例の急性腎不全において血中の free 型 17 OHCS は 5 例に増加 (平均 $47.8 \pm 27.0 \mu\text{g/dl}$)、血中の conjugate 型 17 OHCS は 9 例に増加 (平均 $380.1 \pm 277.5 \mu\text{g/dl}$) を認めたと述べているし、その他 Kasanen ら (1959)¹⁹⁾、Burghel ら (1963)²⁰⁾ も急性腎不全時には血中 17 OHCS は free 型、conjugate 型ともに増加すると述べている。

このように文献的には hormonal に active な free 型の 17 OHCS は約半数で正常の 3 倍近く増加し、hormonal に inactive な conjugate 型 17 OHCS はほとんど全例に 3～10 倍の増加が認められるとされている。

一般に腎機能低下に伴って尿中 17 OHCS 排泄も低下し、血中 17 OHCS の増加することは容易に理解される²¹⁻²³⁾。急性腎不全時には急激なる糸球体濾過機能の低下で示される腎機能低下によって尿中への 17 OHCS 排泄は低下し、血中蓄積が考えられるところであるが、急性、慢性両腎不全で conjugate 型が同じように増加するといっても、慢性腎不全時のごとく、徐々に腎機能低下の過程をとってきた場合とことなり、なんらかの急激な腎機能の低下をきたす原因、多くは外科手術、外傷などの stress としての要因が加わるので、これら急性腎不全時には ACTH 分泌をうながして、cortisol の分泌増加をきたし、活性型の free 型が血中に増加する点に特徴があるといえる。

著者も血中の free 型としての cortisol を測定したところ、25 症例で平均 $38.38 \pm 4.48 \mu\text{g/dl}$ と明らかに hypercortisolemia を示した。急性腎不全の種類別にその血中 cortisol レベルは Table 16 のごとく、prerenal 由来のものは、他の 2 群に比して有意に高い値を示した。renal 由来のもの、postrenal 由来の

Table 16

	Plasma cortisol $\mu\text{g/dl}$
Prerenal origins (n=14)	41.3 ± 6.0 (P<0.01)
Renal origins (n=8)	35.4 ± 7.8
Postrenal origins (n=3)	32.5 ± 5.2

ものではおたがいに有意差は認められなかった。また、外傷や手術的操作の加わったあとに発生した群と非手術群とを比較すると、むしろ非手術群のほうが若干高く、しかし、有意差は認められなかった (Table 17)。

Table 17

	Postoperative and posttraumatic group (n=15)	Non-operative group (n=10)
Plasma cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	37.6 ± 5.9 (P>0.02)	39.5 ± 6.5

血中 corticoids の増加の原因

conjugate 型 17 OHCS の血中レベルの増加のメカニズムについては急激なる腎排泄の低下により細胞外液腔に蓄積することが考えられる。また、肝における抱合能の上昇も考えられるが Englert ら¹⁷⁾ の成績からも腎機能低下時に外因性に cortisol を投与して抱合能をしらべた場合、さほど変化していないことが示されており、conjugate 型 17 OHCS の増加度は GFR の減少度と比例していることから、conjugate 型 17 OHCS の生成には肝における抱合能に変化があることは少ないものと考えられる。慢性腎不全時と同じく腎機能の障害からくる conjugate 型 17 OHCS クリアランス低下の概念から血中蓄積が説明されるものと考ええる。

free 型 17 OHCS については (i) 副腎皮質分泌量の増加、(ii) 分布体液量の減少、(iii) 肝における抱合力の低下、(iv) (i)～(iii) の組み合わせが考えられる。急性腎不全時の無尿期には細胞外液量としては増加していることが多く、血漿量の増加は conjugate 型 17 OHCS 分布域の増加をきたし、血中 conjugate 型 17 OHCS の増加の原因となることは考えられるが、少なくとも分布体液量の減少の方向には働いていない。また、急性腎不全が hepatorenal syndrome としてくる場合は、血中 free cortisol の増加を経験しており、Brown ら (1954)²⁴⁾ のいうごとく重篤な肝障害の場合にあてはまって、肝での抱合能の低下も考えられるが、今回の対象からは明らかに肝障害が疑われる症例は除外してある。もっとも、急性腎不全の発生当初、血圧低下が長く続くと hepatic hemodynamic

が変って、steroid degradation を含めて肝機能低下の存在する場合もあるかも知れない²⁵⁾。いずれにしても free cortisol の増加に関しては副腎皮質からの cortisol 分泌量の増加を考えざるをえない。すなわち、副腎皮質からの cortisol 分泌には急性腎不全自体の持つ catabolic な反応を反映した生体の防御機構としての cortisol 分泌増加が推定されるところである。

一般に、急性腎不全に限らず生体に加わった侵襲に対する1つの反応の結果として血中 cortisol の増加がおこるものと解釈される。この生体への侵襲の結果 cortisol を増加させる原因のうち、急性腎不全の原因として、あるいは合併症として直接的、間接的に関係あるものとしては、a) 外科手術や外傷、b) bacterial endotoxin、発熱、c) 胃腸管出血、d) 大量出血、血漿量の減少、e) 低体温、f) インシュリン、g) emotional stress、h) その他があげられる。

a) 外科手術や外傷は生体への stress として働くことはいうまでもない。今までに臨床的にも実験的にも生体への侵襲が下垂体副腎系を刺激することが示されてきた²⁶⁻³⁵⁾。Franksson ら (1954)³⁶⁾ は血中 17 OHCS レベルは手術の種類、術後の経過によっても左右されるが、軽い手術では術後38時間くらいがピークで、それ以後は術前レベルにもどるが、術中、術後 shock に陥ったものや、術後、乏尿や高熱が続いたものは血中 17 OHCS レベルの高値が続いたと述べている。King ら (1970)³⁷⁾ は手術的、外傷的侵襲といっても、その侵襲度にはいろいろの程度があって、例えば頭部外傷と腰椎弓切除術 (lumbar laminectomy) の血中 cortisol レベルを比較したところ、前者のほうが cortisol レベルの増加度が大きく、より長く高値が持続したことを述べている。しかし、cortisol レベルと頭部外傷の程度とはあまり関係がなかったようである。もっとも頭部外傷でもその傷害部位によって、とりわけ間脳付近の場合、外傷による stress 以外に、後述するように、直接に ACTH 分泌系の刺激伝達路の障害をおこし、Krieger & Krieger (1967)³⁸⁾ のいう血中 cortisol の分泌リズムに異常をきたすことも考えられる。

これら血漿 17 OHCS の反応は主として下垂体副腎系が刺激されて cortisol の分泌が高まった結果と考えられる。このような血中 17 OHCS レベルの増加の成因に関しては、stress に併発して cortisol metabolism の障害が存在して、これが手術中の血中 17 OHCS レベルに影響するという人たち³⁸⁻⁴³⁾ もいるが、Estep ら (1966)³⁹⁾ は手術中の unlabeled cortisol の循環血中での半減期の延長を認め、stress に反応した内因

性 cortisol の分泌亢進を考え、手術的 stress の条件下で、¹⁴C-cortisol の血中からの消失速度は遅れていないこと、また、unlabeled, labeled cortisol を混合して投与すると labeled cortisol の半減期は術前に単独投与した場合と変らなかったが、unlabeled cortisol の半減期は術前に比して延長し、あらかじめ、dexamethasone 投与や両側副腎摘除を受けているとこの unlabeled cortisol の半減期は術中延長しなかったことを示した。このように手術中に外因性 cortisol の除去が遅れるのは1つには副腎皮質からの cortisol 分泌の亢進、あるいは血中における内因性 cortisol レベルの増加が考えられるところである。外傷性 stress 自体は血中からの cortisol 除去を遅らせることなく、術中には cortisol の肝における生化学的な代謝分解過程は血中 cortisol レベルとは平行して進むと考えられ stress に対する急性適応状態にあって cortisol の代謝障害が重要な生理的機能を有するとは考えにくい。

b) Egdahl (1959)⁴⁴⁾ はイヌにおける E. coli の endotoxin 投与の実験から副腎髄質を刺激しないくらいの少量の toxin で副腎皮質刺激が発熱を伴って可能であることを示しているし、Bliss ら (1954)⁴⁵⁾ は pyrogen 投与による刺激で血中 17 OHCS の増加を認めている。また、Jenkins⁴⁶⁾ は pyrogen 投与による血中 cortisol レベルの増加から下垂体副腎機能検査としての有用性を述べている。sepsis や septicemic shock など感染を合併した術後の急性腎不全や人工妊娠中絶操作に由来した急性腎不全などの場合にあってはまるものである。

c) 生体に加わった stress による“stress ulcer”はよく知られた事がらであるが、Shenkin & Feldman (1968)⁴⁷⁾ は stress 由来の胃腸管出血と診断された症例での血中 cortisol の増加と transcortin の結合能の低下にふれて、慢性アルコール中毒、低蛋白血症、栄養不良、老人などを胃腸管出血の誘因としてあげている。これらの状態では transcortin のレベルが低く、血中の free cortisol レベルの増加をきたすと考えている。急性腎不全では胃腸管手術後に発生したものとの関連が考えられ、uremic な gastroenteritis はむしろ結果的に血中 cortisol 増加に寄与しているかも知れない。

d) 外傷による失血、術中の大量出血、あるいは火傷による循環血漿量の減少などの例にみられる hypotensive, hypovolemic shock に続発する急性腎不全の場合にあってはまる。Marks ら (1965, 1967)^{48, 49)} は副腎摘除犬の実験から失血をおこさせて作った血漿量の減少に対して、維持量以上の corticoids の必要性

を示しているし、短期間に大量の cortisone を投与すると血漿量や全血液量の増加をみるという人⁵⁰⁾もいる。いずれにしても出血や体液喪失に伴って血漿量の減少は cortisol の分泌をうながす方向に働くことが考えられる。

e) 低体温。偶発的な低体温は stress として働き血中 17 OHCS を増加させると述べている人⁵¹⁾もいるし、低体温手術時に麻酔をかけることも下垂体副腎系を刺激することがいわれている⁵²⁾。また、低体温下では cortisol の代謝が遅くなり、半減期が延長して cortisol の産生が低下するという人^{53,54)}もいる。

f) 従来から insulin 投与による低血糖が血中 17 OHCS の増加をひきおこすことがいわれてきた^{45,55,56)}。Landon ら (1963)⁵⁷⁾は stress に対する副腎反応力(間脳下垂体副腎系の反応予備力)をしらべる試験として insulin 低血糖による血中 cortisol の増加の程度をしらべることを提唱している。この cortisol 増加の原因には副腎分泌量の増加が考えられ、これを裏づける事実として、血中 cortisol の増加には副腎皮質の脂質やアスコルビン酸の含量の減少を伴うこと (Vogt, 1961)⁵⁸⁾、かつ、低血糖中の外因性 cortisol の半減期はやや遅れる程度で、それほど肝での崩壊が低下しているとは考えられないとしている。

g) emotional stress. 例えば、あらかじめ大量の insulin を投与して低血糖 shock をおこしておいて、実際には生食を注射しても血中 cortisol の増加を認めるという⁵⁹⁾。急性腎不全の患者にとって、今まで出ていた尿が突然出なくなる、あるいは非常に少なくなると、恐怖に似た不安感をいだくものである。

h) その他、いろいろの肉体運動、とりわけ筋肉運動は副腎皮質の分泌能を刺激するということは、イヌの実験から、運動を负荷して疲労に陥らせると血中 17 OHCS の増加を認めている人⁵⁹⁾もいるが、人間で、運動時の副腎皮質反応性をしらべた研究は比較的少なく、いろいろの筋肉運動を负荷したのちに血中 cortisol がしらべられているが、sampling variation や筋肉運動の程度のちがいが、肉条件のちがいが一致した見解はみえていない。Raymond ら (1969)⁶⁰⁾は踏み車の運動で経時的に cortisol の減少を報告しているし、Staehelin ら (1955)⁶¹⁾、Cornil ら (1965)⁶²⁾はともに自転車でのペダル運動で、Staehelin らは15分、30分後で血中 cortisol の増加を、60分、120分後にむしろ減少を示し、Cornil らは10分、20分後に血中 cortisol レベルは減少することを示している。Rose ら (1970)⁶³⁾は1マイル競争後で、血中 cortisol レベ

ルと酸素消費能を同時に測定しているが、cortisol は運動後有意義には上昇しなかったことを報告している。この説明として、i) 1マイル競争後、副腎皮質からの glucocorticoids の分泌が増加するが、同時に血中での metabolic clearance rate が増すために、血中 cortisol としては増加しない、ii) 1マイル競争が血中 cortisol の増加をおこすに必要な刺激時間としては短すぎる、iii) 酸素消費能と血中 cortisol レベルとが一致しなかったことから、1マイル競争は筋肉運動による stressor としては不十分で、血中 cortisol レベルを増加させるには至らない、などをあげている。

これらのことから、stress といってもその種類、その強さ、反応時間、刺激をうける部位などいろいろの条件によって生体の示す反応にもいろいろな態度があることを物語るもので、急性腎不全において血中 cortisol の増加がみられたからといっても、生体の反応としては、いろいろの過程をへてその結果出現したもので、個々の症例で実際の反応態度は異なるものと考えられる。

血中 corticoids の増加する機構

肉体的、精神的ないろいろの刺激、stress に対して副腎皮質の活動性が高まるわけで、このメカニズムには間脳下垂体副腎系が賦活化されて、正常の negative feedback メカニズムを無視した stress control mechanism が働くものと考えられる⁶⁴⁻⁶⁶⁾。すなわち、ふつう正常では副腎皮質からの corticoids 分泌の control には血中 cortisol レベルによって下垂体からの ACTH の遊離が関係し、feedback メカニズムとして血中 cortisol レベルをかなり狭い範囲内に保つように control されている。しかし stress の加わっているような異常な条件下では正常範囲をこえて血中 cortisol レベルを上昇せうるメカニズムに従った control がおこなわれているものと考えられ、この control には中枢神経系から伝達されて、間脳、下垂体、副腎皮質の系統としての支配経路が考えられる。したがって、いろいろの原因でくる急性腎不全時の血中 cortisol 増加時にも、この stress 下での調節機構 (control mechanism) が働くことはじゅうぶんに考えられるところである。

もっとも外科的 stress の加わったときに feedback 機構と ACTH 分泌機構はおたがいにどのように働きあうものか関心がもたれる。最初 Sayers (1947)⁶⁷⁾は ACTH 分泌は血中 corticoids レベルにより調節されるという feedback 説が stress 時にも適用されるのではないかと考えた。Myers ら (1961)⁶⁸⁾は大、小の

手術を受ける患者に最大限の cortisol 分泌速度となるような大量の合成副腎皮質製剤を投与して、血中 17 OHCS レベルの変化をみたところ、2/3 例に術中の血中 17 OHCS の反応はあまりみられなかったので、血中 17 OHCS レベルが外科的侵襲下での下垂体からの ACTH 分泌調節に重要な働きをしているとした。さらに Yates ら (1961)⁶⁹⁾ は単なる feedback 機構のみでは説明が不十分として “variable set point control theory” を提唱して、stress 下では間脳での negative feedback loop の調節をつかさどる閾値が stress の程度に応じて上昇し、再調節 (reset) された閾値にまで血中 corticoids レベルが達するまでは ACTH の分泌は抑制されないとしている。

いっぽう Estep ら (1963)⁷⁰⁾ は急性 stress 下での ACTH 分泌に関与する negative feedback 機構をしらべ、あらかじめ大量の dexamethasone を投与しておいた群でも非投与群でも、手術中の血中、尿中 17 OHCS レベルの上昇度にはかわりなかったことを認めており、手術中の血中 ACTH 濃度についても、術中に cortisol 投与を受けた群と非投与群との間に有意差はみられなかったとし、外科的侵襲下では ACTH 分泌調節は単なる feedback 機構でも説明がつかないし、Yates ら⁶⁹⁾ のいう高いレベルで再調節されるような feedback 機構にも従わないものと考えている。

同様に、Asfeldt & Elb (1968)⁷¹⁾ も大手術時の stress 反応としての ACTH 分泌機構が negative feedback メカニズムが実際に働いておこるものかどうかしらべ、あらかじめ dexamethasone を投与しておいた群では術中の血中 corticoids レベルは抑えられたが、手術に対して反応した corticoids レベルとしては非投与群との間に差はみられなかったとし、dexamethasone による抑制は急性 stress 下での間脳下垂体副腎反応には影響を与えないと述べている。

著者の得たデータからは急性腎不全時の cortisol 増加のメカニズムを hypothalamus-pituitary-adrenal cortex axis (間脳下垂体副腎皮質系統) としてとらえるためには、ACTH 分泌についての検討をしていないため、推測の域を出ないくらいはあるが、急性腎不全時の cortisol 日内変動のリズムの異常から考えて、resting における feedback 機構を無視した ACTH 分泌調節がおこなわれているものと考えられる。また、侵襲の立場から広く間脳下垂体前葉副腎系を考えると、副腎ホルモンでは cortisol のみならず、stress に作動して分泌されるカテコールアミン系物質をも含めて検討されるべきであろう⁷²⁾。

いずれにしろ stress に対応して、下垂体—副腎皮

質系は生体の防御機構の中心をなすものと考えられ、stress は直接的に大脳皮質への刺激となるし、外傷や手術野など局所からの刺激は末梢神経→脊髄→脳幹を経て、統合センターともいふべき reticular formation, limbic area へはこぼれ、これに大脳皮質からの刺激も加わって、視床下部の中丘 (median eminence) より ACTH の分泌を促進させる polypeptide である CRF (corticotropin releasing factor) の分泌を促進して下垂体前葉の ACTH を分泌させ、副腎皮質の糖質 corticoids である cortisol を血中に動員することになるものと考えられる⁷³⁾。なお、stress の作用する部位については日内変動の考察の項で改めてふれる。

血中 corticosteroids の排泄について

conjugate 型 17OHCS の排泄は、Peterson ら (1955)⁷⁴⁾ によると、正常人で ¹⁴C-cortisol を用いて steroids の尿中排泄パターンをみたところ、20~30% は 17OHCS glucuronide として、30% は non-phenylhydrazine reacting glucuronide として、10~20% は non-glucuronide conjugate として排泄されると述べているが、クレアチニン・クリアランスと尿中 17OHCS 排泄とは正の相関があり、血中 17OHCS レベルとクレアチニン・クリアランス、尿中 17OHCS とは逆の相関が示されていることから、conjugate 型 17OHCS 排泄には主として糸球体濾過が関係していることはほぼまちがいないさそうである^{75,76)}。

また、Daughaday & Bremer (1955)⁷⁷⁾ は他の排泄機構として尿細管性分泌をあげているし、Raith ら (1967)⁷⁸⁾ は腎機能低下の極端な例として、腎移植を前提にした腎摘出症例において cortisol の血中減衰曲線の解析をおこない、free cortisol は正常者と同様、15~30分で平衡に達し、 $T_{1/2}$ は72~90分の正常に近い減衰曲線を描くが、conjugate 型は peak time は60~180分と正常であるが、 $T_{1/2}$ は24時間以上ときわめて緩徐な減衰曲線を示し、conjugate 型の血中蓄積が示されたと述べている。さらに興味あることは投与された cortisol の大部分は conjugate 型として糞便中へ排泄されることが示された。この cortisol の糞便排泄については Wyngaarden ら (1955)⁷⁹⁾ はモルモットで分泌された cortisol の大部分は糞便中に排泄されることをみており、ヒトでも肝から腸管内へ胆汁とともに cortisol metabolites が分泌排泄され、一部分は再吸収される過程の存在を示唆している人^{74,80,81)} もいる。

free 型 17OHCS 排泄については Brown ら (1954)⁸²⁾ は血漿蛋白は血中での free 型 17OHCS との結合力

が強い、free 型 17 OHCS の腎クリアランスはきわめて低いことを述べている。血中からの free 型 17 OHCS の除去を遅らせる因子として肝機能低下があげられるが、これは肝における conjugate 型生成への抱合過程が障害を受けて血中 free 型の増加をきたすと考えられる。また、Tyler ら (1955)⁸²⁾ は高令者では血中からの free cortisol の除去が遅れることを述べているが、著者の症例中50才以上は8症例 (32.0%) で、その平均 cortisol レベルは $36.0 \pm 8.2 \mu\text{g/dl}$ と50才以下の17症例 $39.4 \pm 6.9 \mu\text{g/dl}$ と比べて有意差は認められなかった。

その他 Brown ら (1958)⁸³⁾ は BMR 低下が関係すると述べているが、蛋白質摂取の低下のため、低くなっているのかも知れない。著者の症例では甲状腺機能を測定していないのでなんともいえない。

6名の急性腎不全症例について、無尿・乏尿期と利尿期における腎機能と尿中 17 OHCS 値、血中 cortisol の変化をしらべた成績から、利尿期を迎えて尿量が増加し、尿中 17 OHCS 排泄が増しても、腎機能の回復と 17 OHCS 値の間には相関関係は認めがたく、従来からいわれているような^{75,76)} クレアチニン・クリアランスと尿中 17 OHCS 値との関係は急性腎不全の利尿期にはあてはまらないものと考えられる。むしろ血中 cortisol レベルはクレアチニン・クリアランスが 10 ml/min 以上に回復してくるとクリアランスの増加に若干平行して減少しているように見受けられた。しかし、尿量や尿中 17 OHCS 排泄の増加がみられても血中 cortisol は完全には正常範囲内には戻っていないし、血中 cortisol の日内変動もやや認められてくるにとどまっていることから、急性腎不全時の高い血中 cortisol レベルは腎機能の回復とともに血中より cortisol が除去されて低下してくることはある程度考えられるが、血中 cortisol レベルの低下ないし正常化には腎機能の回復というよりも生体の内分泌機構の homeostasis の回復が関係していると考えたほうがよいように思える。この点については、この項の終りにふたたびふたたい。

2) 急性腎不全時の電解質異常と corticoids 一赤血球内外の Na, K の変化との関連で一。

急性腎不全時の生化学的特徴はその原因がなんであれ、急激なる腎機能の低下、廃絶に伴う窒素代謝産物の血中蓄積と体液バランスの異常、電解質異常に求められることはすでに述べてきた⁴⁾。臨床上、これら生化学的特徴、尿毒症の程度をひとつの指標として治療方針をたてるわけである。また、外傷性、術後発生の急性腎不全の場合、腎性の homeostasis の乱れのは

かに、体蛋白の崩壊、hypercatabolic states による BUN や血清Kの上昇があわせて考えられる。

腎は本来、その生体の電解質の80~90%を排泄している。しかし、急激に無尿に陥ったとしても、各電解質の血中濃度が等しく均等に高まることはない。従来から急性腎不全時の電解質異常として、まず高K血症 (hyperkalemia)、ついで低 Na 血症 (hyponatremia) がとりあげられてきた。血中Kの増加は蛋白の崩壊や K⁺ の細胞からの流出がその原因として考えられるが、血中 Na の減少については嘔吐による Na の喪失、外因性の水分摂取の増加、あるいは細胞内腔からの水の移動や余分の体蛋白の燃焼による水の産生増加からくる total body water の増加などに由来した希釈性の低 Na 血症として現われてくるものと考えられる。

Merrill (1955)⁸⁴⁾ は Na の細胞外液から細胞内液への移行による total body Na の増加、血清Kの増加、total body K の減少、さらに細胞外液量の増加が加わって、電解質の分布異常をきたした結果と考えている。

Sirota & Kroop (1951)⁸⁵⁾ は乏尿患者の inulin space をしらべ、この space の増加と fluid balance からは positive になっていることを示し、乏尿期における低 Na の原因として、i) 細胞外溶質 (extracellular solute) が細胞内からの水の移行により希釈を受けること、ii) 細胞内への Na の移行の発生、の二つの可能性を考えており、利尿期になると、低 Na 血症は徐々に正常レベルへ戻り、尿中 Na 排泄量は摂取 Na 量よりはるかに大となると述べている。

Grollmann (1954)⁸⁶⁾、Bluemle ら (1956)⁸⁷⁾ も Na の細胞内流入を唱えている。

Schwartz ら (1951)⁸⁸⁾ は同じ細胞外液腔の増加がみられるとしても D₂O space より inulin space の広がり方が大なることを小児の無尿例で示しているし、Iseri ら (1952)⁸⁹⁾ も乏尿時の低 Na、低 Cl 血症は Na の細胞内摂取の増加、水分が細胞内から細胞外へ移行する結果としている。これら急性腎不全時の体内水分量の増加については腎機能の極端な低下や廃絶にかかわらず、摂取水分量が過剰になる傾向によるものと思われるが、Hamburger & Richet (1952)⁹⁰⁾ は急性腎不全自体が体内の異化作用を促進し、body water としての酸化水を増加させ、すでにつくられてあった水を放出する結果であるとしている。事実、臨床的にもこの水分量を計算しないとどうしても overhydration の傾向になることはよく経験されることである。

急性腎不全で異化作用を亢進させる要因としては、感染、組織壊死、acute illness としての stress などが考えられ⁹¹⁻⁹³⁾、また、乏尿になったときの栄養状態が良好なものほど異化作用の速度が大きくなるともいわれている⁹⁴⁾。

このように急性腎不全時には異化作用の結果、溶質蓄積 (solute retention) がおこり、内因性の酸化水による total body water の増加がみられる。water metabolism から乏尿初期では細胞内液の減少、細胞外液の増加がみられ、利尿期の初めでは total body water の減少、細胞外液の著明な減少、そして、細胞内液は比較的に増加を示すようになることが考えられる。

一方、Na, K の平衡からは、乏尿初期にはKはNaと代って細胞から流出することが考えられている。Keating ら (1953)⁹⁵⁾ は尿毒症犬で acidosis をつくり、K の細胞外流出の実験をしているが、Elkinton ら (1959)⁹⁶⁾ は窒素の増加とともにKの細胞からの流出を認め、細胞内 Na については一定の傾向を認めなかったと述べている。Bluemle ら (1956)⁹⁷⁾ も電解質の変化について利尿初期の変化が最大であると述べているが、Na, K, Cl の示す negative balance のうちで、Na が最も大きく、細胞内では利尿期を通じて negative balance が続き、細胞外では利尿期の後半によく balance が保たれるようになると述べている。

細胞内Kについては細胞の異化作用を反映して、乏尿期から利尿期にかけては positive balance であるが、利尿に引き続いて細胞内で K と Na の交換がおこなわれるようである。

このように電解質の異常のうち、血清 Na, K の変化が臨床上の治療指針とされるが、体内の水分 balance

のうえからは細胞内外の Na, K の変化を知ることがたいせつであると思われる。しかし、临床上、細胞内 Na, K を測ることは簡単でなく、赤血球内 Na, K (red blood cell Na, K) を細胞内 Na, K の1つの指標として使用した。

Hald ら (1947)⁹⁷⁾ は赤血球の電解質組成の変化は他の体細胞レベルでの変化と parallel であると述べており、Gessler ら (1960, 1961)⁹⁸⁻¹⁹¹⁾ も急性腎不全の患者や水銀中毒、腎摘ラットにみられる筋肉や実質臓器組織細胞内の電解質の変化は赤血球のそれと parallel であることを示している (Table 18, 19)。しかし、赤血球での物質の代謝速度は他の細胞よりゆるやかであること¹⁰²⁾や、赤血球の anion 構成は他の細胞のそれとは異なるゆえに、体細胞レベルを代用することにはならないとの反論もある¹⁰³⁾。

さて、著者の経験した25症例の積極的な治療を開始する前の電解質の変化をみると、平均して血清Na (Nae) は 131.0 mEq/L、血清 K (Ke) は 5.9mEq/L と細胞外 Na については正常か正常の下限を示し、著明な低 Na 血症ではなかった。細胞外Kについても、なかには 7 mEq/L 以上の高K血症を示した症例もあ

Table 18. (Gessler, U⁹⁸⁾)

	Muscle	Red blood cell
Acute uremia (anuria)		
Red blood cell Na ↑	114%	116%
Red blood cell K ↑	110%	110%
Chronic uremia (anuria)		
Red blood cell Na ↑	115%	110%
Red blood cell K ↓	84%	81%
Chronic uremia (polyuria)		
Red blood cell Na ↑	128%	138%
Red blood cell K ↓	84%	81%

Table 19

	Muscle	Red blood cell
Anion	almost non-diffusible ^{a)}	almost diffusible ^{a)}
[K] concentration	ca 170mEq/L ^{b)}	ca 80mEq/L ^{b, c)}
[Na] concentration	ca 6mEq/L ^{b, d)}	ca 15 mEq/L ^{b, e)}
[K] exchange	1.5 %/cell K/min ^{e)}	0.028 %/cell K/min ^{f)}

a, d, e) Gessler, U (1961)⁹⁸⁾ より引用。

a) Dawson, H. In: Water and electrolyte metabolism in relation on age and sex. Ciba Foundation Colloquia on Ageing, Vol. 4, 15. London 1958.

b) Gessler, U. (1961)⁹⁸⁾

c) Riecker, G and v. Bubnoff, H. (1958)¹²¹⁾

d) Kühns, K.: Hoppe-Seyler Z. Physiol. Chem., 298: 278, 1954.

e) Calkins, E. et al.: Am. J. Physiol., 177: 211, 1954.

f) Raker, J. W. et al. (1950)¹⁰²⁾

ったが、正常を 1 mEq/L うわまわるくらいの血清 K の増加を示すにとどまった。また、細胞内 Na, K については、血球内 Na (N_{ai}) は 34.66 mEq/L と増加し、血球内 K (K_{i}) は 68.61 mEq/L と減少を示した。また、血球内 K_{i}/N_{ai} 比は K_{i} , N_{ai} それぞれの変化を反映して低下していた。これら血球内外の Na, K の変化から考えると、Na については著明な低 Na 血症は認められなかったが、血球 Na は増加しており、K については中等度の血清 K の増加と血球内 K の減少を認めた。このように血球内に限って考えると、乏尿無尿時には血球内からの K の流出と Na の流入が認められ、Na については赤血球内外の移動、濃度変化は著明ではなかったが、K については血球内外の移動がよく示されたといえる。

Gessler (1961)⁹⁸⁾ は急性腎不全時の N_{ai} , K_{i} について、 K_{i} はその急性腎不全の種類によっても若干こととなり、5名の crush syndrome, sepsis および肝腎症候群ではほぼ正常 (79.28 ± 4.35 mEq/L), 術後や妊娠中絶によるものでは若干増加 (89.40 ± 5.5 mEq/L) を示し、 K_{i}/K_{e} は低下するが、前者は 11.5 ± 1.20 で後者のほうが低下度は大きく、 14.2 ± 3.00 であったと述べ、 N_{ai} については crush syndrome 群で増加し (24.50 ± 3.28 mEq/L), 術後性由来のもので若干増加 (18.66 ± 5.42 mEq/L) を認めたとしている。

Scribner ら (1958)¹⁰⁴⁾ は K_{i}/K_{e} 比が acidosis の程度と平行して変化すると考えているが、Gessler ら (1960, 1961)^{99, 100)} はこれら赤血球内外の K 比 (K_{i}/K_{e}) との関係について述べ、慢性尿毒症時には acidosis の出現とともに K_{i}/K_{e} の低下、細胞内 K の減少もしばしばみられるとし、急性尿毒症ではアルカリ予備能の減少と K_{i}/K_{e} 比の低下とはよく平行するが細胞内 K の増加する場合も若干認めると述べている。この点、著者の得た成績とは異なるようである。この K_{i}/K_{e} 比は、古く Bernstein (1902, 1910)¹⁰⁵⁾ が membrane potential の計算に利用していることが文献上うかがわれる。尿毒症時には赤血球膜の透過性が亢進して、active transport が高まり細胞内 K の喪失が生じると考えられるが、細胞外液中の K 濃度があまり高いと、active transport があまり働かなくても細胞内 K の増加という現象はおこるのかも知れない。

このような赤血球内 Na, K の変化をおこす原因について、文献的な考察を加えてみると、酸・塩基平衡の異常により血球内外の Na, K の移動がおこることについては metabolic acidosis にさいして筋肉細胞から K の流出がおこることが Hardy (1954)¹⁰⁶⁾, Plattner (1954)¹⁰⁷⁾, Elkinton & Danowski (1955)¹⁰⁸⁾,

Kühns & Weber (1958)¹⁰⁹⁾, Schwab & Kühns (1959)¹¹⁰⁾ らによって述べられているし、他方 Cort & Fencle (1959)¹¹¹⁾, Bland (1958)¹¹²⁾ は細胞内 K の増加の可能性を述べている。さらに、実験的にも細胞外アテドージス (extracellular acidosis) の条件下では細胞内 K の減少^{104, 113-118)}, 赤血球内 K の減少¹¹⁹⁻¹²¹⁾ が示されており、他方、細胞内 K の増加するという人^{122, 123)} もいる。ある程度 metabolic acidosis が細胞内 K の移動に影響を与えるのは確かであろうが、Schröder & Wetzels (1965)¹²⁴⁾ のいうごとく、血液透析によって pH が増加し、アルカリ予備能も正常下限にまで回復しても赤血球内 Na については異常のみで細胞内 Na, K の変化は論じられないと思われる。

また、水分バランスの異常から急性腎不全時には細胞内から細胞外への水分移行の結果、細胞外液の水分量が増加し、希釈現象によって細胞内外の Na 濃度に変化がくることについては、細胞外レベルでの Na の変化が著者のデータからはあまり認められなかったため、水分の移動に伴う Na, K の変化ということからはじゅうぶんに説明がつかないように思える。

また、Gessler & Bass (1960)⁹⁹⁾ のいうように、toxic substances の影響について著者のデータからは BUN, クレアチニン・レベルと血球内外の Na, K との間にはとくに関係がなかった。この点次項で検討するが血液透析により BUN とクレアチニンのレベルが改善されても血球内 Na は異常値のままである。

つぎに、いろいろのホルモンの影響が考えられる。

Dulce & Günther (1960)¹²⁵⁾ は aldosterone, progesterone, testosterone, estradiol, oxytocin, vasopressin が肝や筋肉細胞の電解質や water metabolism におよぼす影響をみているが、corticosteroids に限って考察を加える。Tscherwinski ら (1967)¹²⁶⁾ は外科手術後に副腎皮質機能が亢進して血中に corticoids 放出が増加して細胞内からの K の排出と Na の細胞内流入がみられることに注目して、急性腎不全時にも stress 反応の結果として血中 corticoids の増加がおこり、Na, K の細胞内外の移行がおこっても当然と述べ、47例の急性腎不全について、血中 17OHCS レベルの増加と、赤血球内 K の減少、赤血球内 Na の増加を報告し、赤血球内外の Na, K の移動と副腎皮質の機能亢進とは関係があると述べている。ことに血中 17 OHCS と赤血球内 K とは $r = -0.857$ の高い負の相関関係を示した。しかし、Bernard-Weil¹²⁷⁾ によると細胞内 K と Na の交換は副腎皮質の機能亢進を反

映するのではなく、sympathoadrenal system と下垂体後葉との間の平衡関係の異常を意味すると述べ、Tscherwinski からも追試を試みて、後葉ホルモンの投与によって、血漿 Na の増加、K の減少、ならびに赤血球内 Na の減少、K の増加ないし不変という結果を得ている。

著者はすでに、急性腎不全の成因から考えて stress の立場から副腎皮質機能の亢進、hypercortisolemia を示したが、赤血球内 Na, K の変化との関連において Na とは正の ($r=0.75$)、K とは負の ($r=-0.64$) 相関関係を得た。さらに赤血球内 K/Na 比をとって cortisol レベルとの関係をみてみると負のよい相関 ($r=-0.74$) がえられた。また、赤血球内外の比をとって、cortisol レベルとの関係をみてみると Nae/Nai とは $r=-0.77$ の負の相関関係が得られたが、 Ki/Ke については $r=-0.21$ とあまりよい関係は認められなかった。したがって、cortisol レベルの増加と赤血球内 K, Na の出入りとは関係があるようにみえるが、Na, K のそれぞれの赤血球内外の濃度比から cortisol レベルをみてみると、Na についてはおたがいに関係があるようにみえるが、K については cortisol 以外のメカニズムが関係しているように思える。また、急性腎不全時には赤血球内外に Na, K の移動がおこるといっても、必ずしも Na の流入と K の流出とは parallel にはおこなわれていないのではないかとと思われる。

Agna & Knowles (1958)¹²⁸⁾ は低 Na 血症と赤血球内 K の減少との関係を述べているようだが、著者のデータからは著明な低 Na 血症は示されなかった。もっとも、慢性腎不全患者では低 Na 血症が著明なものほど赤血球内 K の減少の傾向にあり、 Ki/Ke 比も血清 Na の低いものほど低値をとることを経験している¹²⁹⁾。

従来から Thorn & Forshman (1948)¹³⁰⁾、Sprague ら (1950)¹³¹⁾、Pearson & Eliel (1951)¹³²⁾、Fourman ら (1950)¹³³⁾ は ACTH, adrenal steroids の投与により、これらは細胞内に働いて K の流出をうながし、生体としては K の喪失をひきおこすと述べているが、Streeten & Solomon (1954)¹³⁴⁾ は副腎不全の症例では cortisone や hydrocortisone は赤血球内水分量に影響を与え、赤血球内 K 濃度とは無関係に Na の移動を伴い、赤血球内への Na の流入と水の赤血球内からの流出をうながすと述べており、赤血球内 K の変化は K^+ の実際の動きではなく、Na と水の動きを反映したものと考えられ、ACTH や cortisone の投与で *in vivo* では赤血球内 K の喪失は認められず、むしろ反

対に一過性に K の流入の現象がみられたとも述べている。同じ細胞レベルでも筋肉細胞と赤血球とでは steroids の働き方が異なるのかも知れない。私のデータからも赤血球内外の Na 変化と cortisol との関係はうなづける点であって、赤血球内外の K の変化については Na と水の移動に続いておこる二次的な変化か、あるいは別のメカニズムからおこるものかも知れない。

しかし、外因性に投与した ACTH や corticosteroids は赤血球内外の Na, K の態度に影響をおよぼしていることはまづまちがいないと思われ、急性腎不全時の hypercortisolemia の場合にもあるていど赤血球内 Na, K の変化をおこすものと考えられる。血中 cortisol レベルの増加と赤血球内 Na, K, Nae/Nai 比の値とは関係があるようだが、 Ki/Ke 比については酸・塩基平衡の乱れとよりよい関係があるように思われる。また Na 流入と K 流出という transmineralization の概念から赤血球内 Na, K の出入りが示されたわけだが、Na, K の移行は必ずしも parallel にはおこなわれていないように思われる。

そのほか、赤血球内 Na, K の変化を左右するものに血球の energy 代謝が関係しているという人¹²¹⁾ もいる。Wilbrand (1959)¹³⁵⁾ は Nai/Ki を active transport の指標と考へて、 Nai/Ki の低下は active transport の増加、 Nai/Ki の上昇は active transport の減少を示すものと述べているが、著者のデータからは Ki/Nai としてみた場合、この比は低下しており、active transport としては減少していることになる。この点、赤血球膜での energy 系—ATP 系の検討¹³⁶⁾ がなされるべきであろう。

以上、前項では stress としての立場から急性腎不全をながめて、下垂体・副腎皮質系の刺激による血中 cortisol の増加について考え、本項では急性腎不全時の血球内外の Na, K の流入と流出 (transmineralization) の概念から電解質異常を検討したが、これら赤血球内外の Na と K の変化と血中 cortisol との関係を模式的にまとめてみると Fig. 23 のごとくなる。

3) 血液透析の血中 cortisol, 血球内 Na, K におよぼす影響

一般に血液透析時の血中 corticoids の変化については主として慢性血液透析患者について報告されてきた。

すなわち、透析中の free cortisol レベルについて Maher ら (1964)¹¹⁾、Smith (1965)¹³⁷⁾ は増加すると述べ、Blair ら (1961)¹⁸⁾ は不変か減少、Raith ら

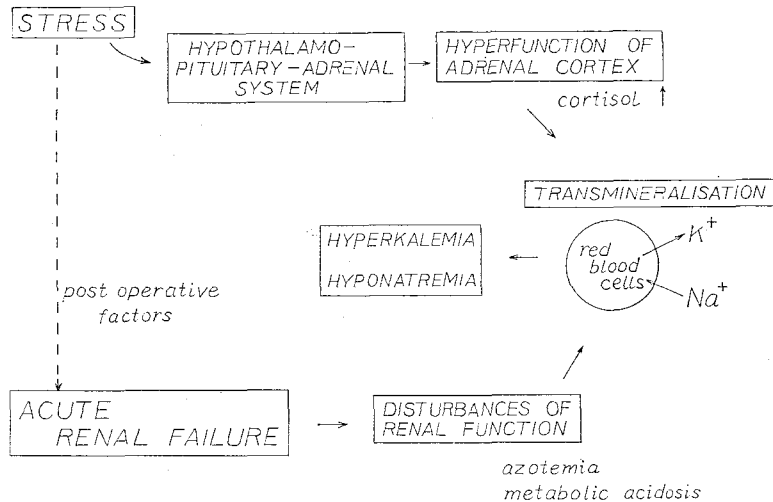


Fig. 23

(1967)⁷⁸⁾は減少すると述べている。また, Burghel (1963)²⁰⁾や Thölen (1966)¹⁸⁹⁾は増加もするが, 減少するほうが多いと述べ, Deck (1967)¹⁸⁹⁾は透析初期には減少するが, 透析後半には正常にもどるか, 増加し, 終了時には徐々に透析前値にもどる“波状”(“Oscillationdauer”)をえがくと述べている。

著者も慢性血液透析患者については透析中の cortisol レベルは一樣でなく, いろいろの因子が影響することを述べてきたが¹⁴⁰⁾, とくに人工腎臓の機種による差をあげた。すなわち, Kolff 型 (Kolff's twin coil kidney) では血流ポンプの使用や, コイルおよび血液回路内の priming blood volume の影響から体外循環としての因子が多く, 血中 cortisol レベルの増加する症例が多い。一方, Kiil 型 (standard two layer's dialyzer) では透析初期は一過性に減少することが多く, 透析2時間後にはもとのレベルにもどるか, やや上まわった値を示して, 終了時には大部分もとのレベルにもどっている。しかし, 透析中はけっして血中 cortisol 値は0にならない。

急性腎不全患者の血液透析時の cortisol レベルは透析中をつうじて高い値が維持されたままであるが, 慢性の場合と同様, Kolff 型と Kiil 型とで若干の相違がみられた。血液透析自体が stress として作用するという立場から考えると透析中も cortisol レベルは低下せず, むしろ増加する症例もみられたのは当然のことかも知れない。他方, cortisol レベルが低下する症例もあるが, 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下にはまずならない。この点コイルあるいは Kiil 透析槽を透析血液が通過する前後で血中 cortisol が除去される割合 (extraction ratio) をしらべてみるとばらつきはあるが透析後1～

2時間で最低となり (Kolff 型4.8%, Kiil 型6.1%), 終了時には若干増加をみて (Kolff 型12.2%, Kiil 型9.0%), 血中 cortisol レベルが高くて, 血中から cortisol はほとんど除去されないことがわかる。

Maher ら (1964)¹¹⁾は慢性腎不全例で Kolff 型人工腎臓を使って除去率をみているが, cortisol レベルが高い場合は5～10%, 低い場合は0～5%と述べている。

一般に cortisol の透析膜 (セロファン膜, クプロファン膜) からの透過性については, 膜の小孔が30Åくらいで cortisol の分子直径は約6Å (尿素の約2倍くらい) として考えると, cortisol はすべて自由に通過しうるものと考えられ, 事実, 透析液中に free cortisolが多く抜けることは報告されている^{139, 141-143)}。また, Amerio ら (1962, 1963)¹⁴⁴⁻¹⁴⁵⁾は透析液中に尿中に排泄される型としての corticosteroids をみつけることができたと述べている。しかし, 私はセロファン膜およびクプロファン膜を使った *in vitro* の透析実験から正常の数倍のかなりの cortisol 濃度でないと容易に膜を通り抜けないことを認め, さらに Kiil 型2層透析槽を使って *in vivo* の体外循環系で大量の cortisol を負荷してその減衰曲線をみたところ外因性の cortisol についてはほぼ4～6時間くらいでもとのレベルにもどることを経験¹⁴⁶⁾している。

ふつうでは cortisol は血中で70～90%は蛋白と結合した型で存在しているため, さほど透析されないと考えられるが, 急性腎不全時のごとく, 正常値を上まわる血中 cortisol レベルでの血液透析では症例によっては除去率が20%以上示したものもあり, 透析によ

りすこしは cortisol の抜ける可能性があるものと考えられる。しかし、透析自体が stress として働くことや透析中の ultrafiltration によって体液喪失がおこり、血漿量の減少や血圧低下をひきおこし、これが副腎への刺激となって cortisol 分泌をうながすことから透析中は cortisol レベルを増加する要因が強いが、透析中の若干の cortisol 喪失に伴う feedback 機構の関与の問題が残されており、一律に透析中の血中 cortisol パターンを決めることは困難なことのようと思われる。なお、血液透析時の feed back 機構については慢性血液透析の場合に検討しているので稿を改めて述べるが Deck (1967)¹³⁹⁾、Knoppら (1970)¹⁴⁷⁾ は慢性血液透析患者で Kolff 型人工腎臓による8時間透析において、透析初期には血中 cortisol の低下をみて、つづいて feedback 機構により ACTH の分泌が刺激されて、血中 cortisol が上昇すると述べている。

つぎに透析による電解質の変化、なかでも血球内外の Na, K の変化についてふれると、文献的には Schröder & Wetzels (1965)¹²⁴⁾ は血漿 Na は透析前後で著変なく、血球内 Na は透析中増加し、Nae/Nai 比は低下する。血漿 K は透析により高 K 血症の場合は正常化され、赤血球内 K は透析前後で正常範囲内の変化にとどまり、Ki/Ke 比は透析前には低値を示していたが透析により正常化されるか、むしろ正常値を上まわること示した。血液透析によって赤血球内外の K 代謝は正常化されても、Na 代謝については異常のままである。灌流液中の Na 濃度が血漿 Na より高いため、透析後血流のほうへの Na 移行が灌流液側からおこる。しかし、血中の低 Na はそのままか、あるいはさらに低 Na となり、血液中の Na が細胞内へ移行するために赤血球内 Na は増加するのではないかと述べている。

Gessler (1961)⁹⁹⁾ は crush syndrome, sepsis, hepatorenal syndrome 由来の急性腎不全症例では赤血球内 K は透析前後でやや低下 ($79.28 \pm 4.45 \rightarrow 77.20 \pm 2.17 \text{ mEq/L}$)、赤血球内 Na は透析による変化はほとんどみられない ($24.5 \pm 3.28 \rightarrow 24.0 \pm 3.13 \text{ mEq/L}$)、Ki/Ke は $11.5 \pm 1.20 \rightarrow 14.7 \pm 2.20$ と透析後は正常に近づき、Nai/Nae $0.309 \rightarrow 0.312$ と正常以上の値となる。また、腎後性無尿や妊娠中絶後の急性腎不全症例では、透析により赤血球内 K はやや減少して正常値に近づく ($89.4 \pm 5.5 \rightarrow 82.69 \pm 4.91 \text{ mEq/L}$)、赤血球内 Na は増加し、正常よりかえって離反する ($18.66 \pm 5.42 \rightarrow 20.80 \pm 4.18 \text{ mEq/L}$)。Ki/Ke は上昇して正常に近づき ($14.2 \pm 3.00 \rightarrow 17.8 \pm 3.01$)、Nai/Nae も上昇

して正常値からはなれる ($0.211 \pm 0.058 \rightarrow 0.252 \pm 0.044$) と述べている。著者はかれらのデータとは若干異なる結果を得た。血漿 Na, K については、かれらとはほぼ同じで透析前後で Na はほとんど不変、K は正常化される。赤血球内 Na は Kolff 型、Kiil 型両人工腎臓で透析後減少しているが正常値にはもっていない。赤血球内 K は両人工腎臓で増加しているが、Kolff 型では有意に増加して正常化されている。Nae/Nai は Kolff 型で正常化され、Kiil 型では若干上昇し、Ki/Ke は両人工腎臓で正常化されている。このようにこれら Na, K の透析による変化は血中 cortisol レベルよりも灌流液濃度で影響されるものと考えられ、さらに、Kolff 型と Kiil 型とで若干赤血球内 Na, K の正常化される態度に相違がみられた。

4) 急性腎不全時の血中 cortisol の日内変動について

従来から血中 17OHCS レベルは朝夕で異なり、1日の中でも一定の波をえがいて正確に反復される日内リズムが存在することは諸家¹⁴⁸⁻¹⁵²⁾によっていわれてきたところである。

正常人では血中 17OHCS 濃度は午前4時から午前9時ごろにかけて比較的急激に増加して午前7時、8時ごろがピークとなり、午前から午後にかけて徐々に低下し、午後10時ごろから翌午前2時の間に最低値となるような日内リズムを認めるというもので、著者も正常人については Fig. 16, Table 13 に示したごとく、ほぼ諸家の報告¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾に似たリズムを得た。

この血中 17OHCS の日内リズムのおこるメカニズムについては 1) 副腎皮質自体説、2) ACTH 関与説、3) 大脳辺縁系—視床下部説、4) sleep and wake cycle 説などがいわれているがいまだ定説はみえない。

Pincus (1943)¹⁵⁶⁾ は覚醒時の活動による stress が下垂体—副腎系に反応する結果と述べ、Hetzel (1955)¹⁵⁷⁾ は尿中 17OHCS 排泄リズムから精神活動の反応として現われたものと考えたが、これら日内リズムは早朝、睡眠中にもかかわらず上昇することからあまり支持できない。Laidlaw ら (1954)¹⁵⁸⁾ は生活様式の逆転や種々の stress を与えても急には正常日内リズムに変化がこないことから副腎皮質自体にこの日内変動をおこすメカニズムが存在するのではないかと考えた。また、Forsham ら (1955)¹⁵⁹⁾ は副腎皮質の ACTH に対する反応性の夜間における変化のあらわれであろうと推定した。

Perkoff ら (1959)¹⁵³⁾ は血中 17 OHCS リズムは

ACTH 分泌により支配されていると考え、Ney ら (1963)³²⁾ も実際に血中 ACTH レベルを測り、午前 6 時には 0.6mU であったのに比べて、夕方でははるかに低値であることを証明した。この ACTH 分泌に関しては Perkoff ら¹⁵³⁾ はさらに上位の中枢である視床下部、中脳網様体、大脳辺縁系の関与を示唆した。

Masson (1959)¹⁶⁰⁾ はサルを使って扁桃核と海馬の電気刺激の実験をおこない、血中 17 OHCS は前者で増加し、後者では減少を認め、両側の脳弓切断によって血中 17 OHCS リズムの消失を認めている。臨床的にも血中 17 OHCS リズムに中枢神経系の関与していることを示唆する報告は多くみられ、Eik-Nes ら (1958)¹⁵⁴⁾ は重篤な脳損傷により意識障害を受けた 4 人の患者では血中 17 OHCS の正常な日内リズムが消失し不規則になっていることを認めているし、Hokfelt ら (1959)¹⁶¹⁾ も脳腫瘍患者について視床下部の偏位をきたしている症例では意識や睡眠のパターンに変化がないにもかかわらず、日内変動は消失したことを観察し、視床下部が日内リズムへの関係をもっていることを述べている。Krieger ら (1966)¹⁶²⁾ も Pretectum、側頭葉、視床下部などに病変のある患者では血中 17 OHCS の日内リズムに乱れを認め、同じ中枢神経系の疾患でも大脳辺縁—視床下部以外の病変では正常の日内リズムが保たれていると述べている。

一方、視床下部からの ACTH 分泌メカニズムについては急性 stress 時に対応して短時間に ACTH を大量に分泌するメカニズムと安静時における基本的な ACTH 分泌レベルをつかさどるメカニズムの二つがあることが想定されており^{163,164)}、血中 17 OHCS の日内リズムは視床下部を中心として、大脳辺縁系や脳幹網様体などと関連して安静時の ACTH 分泌メカニズムに支配されているのではないかと考えられる^{72, 163, 165)}。

そのほか Orth ら (1967)¹⁵⁵⁾ の主張する sleep and wake cycle 説がある。血中 17 OHCS の日内変動の主要因子は sleep と wake のサイクルそのものであるとする。ふつうの 24 時間サイクル (8 時間寝て、16 時間起きる) から 12 時間サイクル (4 時間寝て、8 時間起きる) の生活を数日続けると、17 OHCS の日内変動は 12 時間のパターンに縮小されてあらわれてくると述べ、さらに 19 時間サイクル、33 時間サイクルでもそれぞれの時間の sleep と wake のパターンに適応したリズムを示すことを認め、日内リズムは下垂体、副腎皮質系よりも sleep と wake の習慣的時間のサイクルそのものが重要であるとしている。しかし、この sleep wake サイクルの新しいパターンへの

適応は睡眠を昼夜逆転したり¹⁵³⁾、1 日だけ突如夜間中起こさせたりして睡眠時間を極端に減らしても¹⁵⁵⁾、本来の日内リズムはすぐには影響を受けず、日内リズムが変るためには数日から 1 週間前後は必要ながらいわれている¹⁶⁶⁾。もっとも、異常環境下といっても Mills ら (1964)¹⁶⁷⁾ の症例のごとく、全く孤独で暗やみの中での生活では 17 OHCS の日内リズムは消失してしまったという報告もあるようである。

このように 17 OHCS の日内変動はその個体の生活環境を急に変えても容易に日内リズムのパターンには変化はこないし、昼夜逆転の生活をおこなわしめても 1 週間ぐらいかかって新しい環境に順応したリズムを示すに至ることがわかり、17 OHCS の日内変動はその生体の調節機構の内にはめられた一種の生理現象とも解せられ、いろいろの stress に対応する生体の準備態勢を示しているとも考えられる。そのメカニズムは不明であるが、下垂体・副腎皮質系のみならず安静時の ACTH 分泌に関連して、大脳、視床下部の上位中枢がその働きに関与していることが推定される。

さて、腎不全患者における血中 17 OHCS の日内変動についてはあまりその報告には接しないが、慢性腎不全患者については Pekkarinen ら (1959)¹⁶⁸⁾、Kasanen ら (1959)¹⁶⁹⁾ が血中 17 OHCS の日内変動を報告している。それによると free 型 17 OHCS の日内変動は 1 日をつうじて顕著でなく低い値を示すことが多いと述べている。午前 8 時では $24.9 \pm 2.9 \mu\text{g/dl}$ (high normal)、午後 8 時では $18.0 \pm 3.0 \mu\text{g/dl}$ (high) のレベルを示し、夕方には 17 OHCS の“たまり”がみられるとしている。また、conjugate 型 17 OHCS については午前 8 時 $69.0 \pm 5.8 \mu\text{g/dl}$ 、午後 8 時 $53.2 \pm 4.8 \mu\text{g/dl}$ を示し、朝、夕で高値を示すが、正常レベルに比べて夕方のレベルのほうがより著明に高値であると述べている。また、一般に、NPN の増加に伴って 17 OHCS の日内変動は少なくなり、朝、夕での conjugate 型 17 OHCS の増加と、夕方で free 型 17 OHCS の増加は NPN とは正の、PSP 値とは負の相関関係がそれぞれ示されたと述べている。

急性腎不全時の日内変動についてはほとんどその報告には接していないが、著者は透析など積極的処置をおこなう前に、5 症例について血漿 cortisol の日内変動をしらべることができた。少数例ではあるが、これは急性腎不全の急激な生化学的変化に対して、まる 1 日手をこまねいて観察することが許されず、尿毒症症状の改善に第一の治療目的をおく性格上やむをえないことのように思える。これら 5 症例とも、朝、夕での日内変動は明らかに認められず、午前 9 時と午後 9

時との間での %RC はそれぞれ、+21.3, +7.0, -14.0, +23.7, -11.5, 平均+5.3%と、夕方に朝よりも cortisol レベルの増加するものが多かった(3/5例)。また、夕方に朝よりも低値をとった症例も1日をつうじて cortisol レベルは高く、変化率(減少率)も正常におよばなかった。

このような急性腎不全時の異常な日内変動のパターンをとる理由は慢性腎不全時のごとく腎機能の低下に伴う cortisol の血中への蓄積が関係していると思われるがそれ以上に急性腎不全の成因である stress 反応が関係しているものと思われる。本来、日内変動をしらべるためには安静時での検査が望ましいが、これら急性腎不全患者ではベッドに安静状態であっても外傷や術後状態の影響が残っていたり、尿が出なくなったという恐怖感、血液透析や腹膜灌流などの未知の治療を受けなければならないという精神的緊張が加わっているものと考えられる。さらに ACTH 分泌メカニズムのところでもふれたように急性 stress 下での分泌パターンにあてはまる状態にあるといえよう。

これら5症例のうち利尿期を迎えて腎機能はいまだ完全には回復していないが、生化学的所見の BUN, クレアチニン値が正常範囲にもどってきた時期に症例 19, 20, 22 の3例について、ふたたび日内変動をしらべることができた。すでに Fig. 16-b に示したように血漿 cortisol レベルとしては1日をつうじて正常範囲内に低下してきているが、夕方ではまだいくぶん高めで、午前、午後9時での %RC は-15.4, -24.0, -23.7, 平均-21.0と朝、夕でやや差が出てきたといっても正常に比べてはまだ変動の少ないリズムを示した。

以上のごとく、急性腎不全時には stress 的要素から ACTH 分泌の増加、副腎皮質 steroids の増加が表面に現われてきているが、日内変動のリズムの乱れから、さらに下垂体よりも上位の ACTH 分泌を司る中枢においても異常が存在することが想定される。また、利尿期にはいって生化学所見の改善されるにつれて、血中 cortisol レベルも低下して、わずかながら cortisol の日内変動もみられるようになってところから ACTH 分泌メカニズムも stress の影響を脱して徐々にもとの安静状態にもどりつつあるものと考えられる。

5) 急性腎不全患者の利尿期における血中 cortisol ならびに尿中 17 OHCS 値の検討

さいわいにして各種治療により無尿期を乗り切って利尿期を迎えた6例についてしらべた。利尿開始時期では午前9時における血漿 cortisol レベルは無尿期

に比べると低下してきて、なかには正常値にもどっている症例もあるが、まだ若干高めであり、生化学所見の正常化したときにはほぼ正常範囲内にもどっていることがわかった。

尿中 17 OHCS 値は無尿期は尿量も極端に低下するため、total, free とともに著しく減少しているが、これは腎機能低下によるもので副腎皮質機能低下によるものではない。利尿期に入ると free 型は正常範囲に増加し、total としては正常の2倍以上に増加しているもの(症例20, 22, 24)、正常をやや上まわっているもの(症例3, 14, 23)がみられた。さらに最大利尿期から生化学所見の改善期にかけてその排泄量は一定していないが、さらに増加するものが多い傾向にあることがわかる。これらの変化は腎機能の回復とともに尿量が増加し、それまでの“17OHCSのたまり”が尿中へ大量に排泄されるゆえと考えられるが、腎機能の回復と尿中 17 OHCS 値の増加との間には相関関係は認められなかったし(Fig. 20)、血中cortisol レベルもクレアチニン・クリアランスが 10ml/min 以上に回復してはじめて、cortisol 値の減少と腎機能の回復とは若干平行して進むように見受けられた(Fig. 21)。しかし、この血中 cortisol の減少は free 型 cortisol の腎クリアランスがきわめて低いことから直接的に腎機能の回復と相関するのではなく、むしろ conjugate 型の排泄が増加するとともに free 型の conjugate 型への移行も容易に進むことと、stress の影響も去って、中枢性の ACTH 分泌も正常化され、徐々に正常な feedback 機構が働きつつあるということから説明されるように思われる。

6 結 語

1. 急性腎不全25症例について、その発生原因から考えて、体内侵襲、stress の立場から副腎皮質機能を取りあげ、血中 cortisol レベルを中心に検討を加えた。

2. 血液透析や腹膜灌流などの積極的な治療をはじめるまえの血漿 cortisol 値は $38.35 \pm 4.48 \mu\text{g/dl}$ 、血漿 corticosterone 値は $5.00 \pm 0.89 \mu\text{g/dl}$ で、正常値に比べて有意に増加していた。

3. 血漿 cortisol の日内変動については、cortisol レベルは24時間をとおして高値が続き最高値、最低値の時刻がづれたり、最高値が認められない症例もあり、朝に高く、夕に低い正常の日内変動は認められなかった。午前と午後

の9時における平均変化率(% relative change)は+5.3%であった。

4. 血漿 cortisol 値の増加をおこす原因としては、慢性腎不全時にみられると同様、腎機能低下による尿中 17 OHCS 排泄の減少、血中 conjugate 17OHCS 値の増加が考えられるが、同じ腎機能の低下があるといっても、急性腎不全の場合には、手術的操作や外傷など生体への侵襲にともなって発生する場合が多いことからこの stress 的要因が下垂体副腎皮質系を賦活して副腎からの cortisol 分泌をうながすものと考えられた。つまり、急性腎不全自体のもつ catabolic な反応を反映した生体の防御機構としての cortisol の分泌増加が推定された。また、cortisol の日内変動のリズムの乱れからも下垂体よりも上位の ACTH 分泌をつかさどる中枢においてなんらかの異常、たとえば安静時において feedback 機構を無視した ACTH 分泌の調節が存在しているのではないかと考えられた。

5. 積極的な透析療法により無尿、乏尿期を脱して、利尿期を迎えた症例について、その生化学的検査所見がほぼ正常化した時点での血漿 cortisol 値は減少してきているが、完全には正常域にもどっていない。日内変動についても、24時間をとおして cortisol レベルが低下して、若干、朝、夕での日差が出現してきているが、また著明ではなかった(% relative change -21.0%)。

6. 利尿期にみられる腎機能の回復と尿中 17OHCS 排泄増加とはあまり平行せず、むしろ、クレアチニン・クリアランス 10ml/min 以上になってくると腎機能の回復と若干平行して血漿 cortisol レベルの低下がみられた。これは血漿 cortisol 値の腎クリアランスはきわめて低いことから、腎機能の回復そのものに比例して血漿 cortisol 値が減少するのではなく、cortisol の日内変動に正常化の傾向がみられたごとく、利尿期には ACTH 分泌機構が stress の影響から脱して、もとの安静状態にもどりつつあるものと考えられた。さらに conjugate 型 17OHCS の尿中排泄が増加し、free 型から

conjugate 型への移行が容易になり、正常の feedback 機構も働くことが考えられた。

7. Kolff 型および Kiil 型人工腎臓による血液透析中の血漿 cortisol 値の変化はいろいろで、一定のパターンを示さなかったが、一般に血漿 cortisol は高いレベルで維持され、Kolff 型では体外循環としての要因が大きいためか、透析中はさらに増加するものがみられ、Kiil 型では透析開始後 2 時間ぐらいで若干減少するが、20 μ g/dl 以下になって正常範囲にもどるものはほとんどなかった。透析前後で平均して Kolff 型では 33.2 μ g/dl から 37.5 μ g/dl とやや増加し、Kiil 型では 37.4 μ g/dl から 32.4 μ g/dl とやや減少した。

8. 急性腎不全時の各種生化学所見の異常のうちから電解質異常をとりあげ、赤血球内の Na, K の変化に注目して、赤血球内外の Na, K の移動と血中 cortisol レベルとの関係についてしらべた。

9. 急性腎不全患者未治療群では、赤血球内 Na は 34.66 ± 6.76 mEq/L、赤血球内 K は 68.61 ± 9.66 mEq/L と正常値に比べて有意に増加あるいは減少していた。赤血球内 Na, K と BUN、血清クレアチニンとの間には一定の関係は認められなかったが、血漿 cortisol 値とは、赤血球内 Na において $r=0.75$ 、赤血球内 K において $r=-0.64$ のそれぞれ正あるいは負のよい相関関係が示された。さらに血漿 cortisol 値は赤血球内 K/Na 比とも $r=-0.74$ 、赤血球内外の Na 比 (N_{ae}/N_{ai}) とも $r=-0.77$ の高い負の相関が認められた。しかし、赤血球内外の K 比 (K_i/K_e) とは $r=-0.21$ とあまり関係は認められなかった。

10. 赤血球内 Na, K は透析により、赤血球内 Na は若干減少し (Kolff 型, 33.6 mEq/L $\rightarrow$ 27.7 mEq/L; Kiil 型, 49.8 mEq/L $\rightarrow$ 41.1 mEq/L), 赤血球内 K は Kolff 型では 70.4 mEq/L から 78.5 mEq/L と有意に増加し、Kiil 型では 71.0 mEq/L から 73.2 mEq/L にすこし増加した。しかし、これらの変化は血漿 cortisol の透析による変化とは関係がなかった。

11. 急性腎不全時にみられた血漿 cortisol 値の増加は赤血球内外の Na, K の移動 (trans-mineralization) の観点から 赤血球内への Na の流入と赤血球外への K の流出の方向に働くものと考えられるが、この赤血球内 Na, K の変化は必ずしも 血漿 cortisol の変化と同時に平行しておこってはいないように思われた。

稿を終るにあたりご懇篤なるご指導、ご校閲を賜わった恩師加藤篤二教授に深甚なる感謝の意を表わすとともに、終始ご指導、ご助言くださった沢西謙次講師に謝意を表わします。また、ホルモン測定にさいしてご指導くださった本学第2内科岩井一義講師に感謝いたします。また、ご協力を賜わった山下翫世学士、岡部達士郎学士に感謝いたします。

なお、本論文の一部は第43回日本内分泌学会総会(1970年3月、大阪市)において発表した。

7 文 献

- 1) Smith, L. H. et al. : Am. J. Med., **18** : 187, 1955.
- 2) Teschan, P. E. : Milit. Med., **130** : 1165, 1965.
- 3) Shinaberger, J. H. et al. : ibid. 1078, 1965.
- 4) 川村ら：泌尿紀要, **17** : 609, 1971.
- 5) 沢西：人工透析研究会会誌, **3** : 137, 1970.
- 6) Hall, J. W. et al. : Ann. Int. Med., **73** : 515, 1970.
- 7) Lewers, D. T. et al. : ibid. **73** : 533, 1970.
- 8) van der Vies : Acta Endocr., **38** : 399, 1961.
- 9) 本田ら：日内分泌誌, **40** : 383, 1964.
- 10) 吉田ら：ホルモンと臨床, **14** : 193, 1966.
- 11) Maher, J. F. et al. : Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs., **10** : 332, 1964.
- 12) 川村：人工透析研究会会誌, **2** : 129, 1969.
- 13) Franks, R. C. : J. Clin. Endocr., **27** : 75, 1967.
- 14) Solomon, A. K. : J. Gen. Physiol., **36** : 57, 1952.
- 15) Riecker, G. : Klin. Wschr., **35** : 1158, 1957.
- 16) 岩井：臨床病理, **13** : 427, 1965.
- 17) Englert, E. Jr. et al. : J. Clin. Endocr., **18** : 36, 1958.
- 18) Blair, A. J. et al. : Canad. J. Bioch., **39** : 1617, 1961.
- 19) Kasanen, A. et al. : Acta Endocr., **30** : 353, 1959.
- 20) Burghelle, A. T. et al. : Stud. Cercat. Endocr., **14** : 703, 1963.
- 21) West, C. D. et al. : J. Clin. Endocr., **11** : 897, 1951.
- 22) Willardson, D. G. et al. : Clin. Research. Proc., **3** : 137, 1955.
- 23) Wallace, E. Z. et al. : J. Clin. Endocr., **15** : 1073, 1955.
- 24) Brown, H. et al. : J. Clin. Invest., **33** : 1924, 1954.
- 25) Melby, J. C. et al. : J. Lab. Clin. Med., **56** : 50, 1960.
- 26) Selye, H. : Nature, **138** : 32, 1936.
- 27) Reed, F. R. : Am. J. Surg., **40** : 514, 1938.
- 28) Selye, H. et al. : Canad. M. A. J., **43** : 1, 1940.
- 29) Roche, M. et al. : New Eng. J. Med., **242** : 307, 1950.
- 30) Franksson, C. & Gemzell, C. A. : Acta Chir. Scandinav., **106** : 24, 1953.
- 31) Steenburg, R. W. et al. : Ann. Surg., **143** : 180, 1956.
- 32) Ney, R. L. et al. : J. Clin. Invest., **42** : 1669, 1963.
- 33) Estep, H. L. et al. : J. Clin. Endocr., **26** : 513, 1966.
- 34) Oyama, T. et al. : Anesthesiology, **29** : 559, 1968.
- 35) Charters, A. C. et al. : J. Clin. Endocr., **29** : 63, 1969.
- 36) Franksson, C. et al. : J. Clin. Invest., **14** : 608, 1954.
- 37) King, L. R. et al. : Ann. Surg., **172** : 975, 1970.
- 38) Krieger, D. T. & Krieger, H. P. : Neuro-endocrinology, **2** : 232, 1967.
- 39) Sandberg, A. A. et al. : J. Clin. Invest., **33** : 1503, 1954.
- 40) Tyler, F. H. et al. : ibid., **33** : 1517, 1954.
- 41) Murray, J. O. S. et al. : Ann. Surg., **148** : 951, 1958.
- 42) Steenberg, R. W. & Ganong, W. F. : Surgery, **38** : 92, 1955.
- 43) Deckx, R. et al. : Metabolism, **14** : 264,

- 1965.
- 44) Egdaahl, R. H. : J. Clin. Invest., **38** : 1120, 1959.
- 45) Bliss, E. L. et al. : Metabolism, **3** : 493, 1954.
- 46) Jenkins, J. S. : In : The investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal function. Ed. James, V. H. T. & Landon, J. p. 205, Cambridge Univ. Press, 1968.
- 47) Shenkin, H. A. & Feldman, W. : J. Clin. Endocr., **28** : 15, 1968.
- 48) Marks, L. T. et al. : Surgery, **58** : 510, 1965.
- 49) Marks, L. T. et al. : ibid., **61** : 422, 1967.
- 50) Blomstedt, B. : Acta Endocr., **55** : 472, 1967.
- 51) Sprunt, J. G. et al. : Lancet, **1** : 324, 1970.
- 52) Swan, H. et al. : Surgery, **42** : 202, 1957.
- 53) Egdaahl, R. H. et al. : Surg. Gyn. & Obst., **101** : 715, 1955.
- 54) Bernhard, W. F. et al. : Ann. Surg., **143** : 210, 1956.
- 55) Amatruda, T. T. et al. : J. Clin. Endocr., **20** : 339, 1960.
- 56) Vogt, M. : J. Physiol., **114** : 222, 1951.
- 57) Landon, J. et al. : J. Endocrinol., **27** : 183, 1963.
- 58) Greenwood, F. C. & Landon, J. : Nature, **210** : 540, 1966.
- 59) Suzuki, T. et al. : Endocrinology, **180** : 1148, 1967.
- 60) Raymond, L. et al. : Clin. Res., **17** : 523, 1969.
- 61) Staehelin, D. et al. : Acta Endocr., **18** : 521, 1955.
- 62) Cornil, A. et al. : Acta Endocr., **48** : 163, 1965.
- 63) Rose, L. I. et al. : J. Clin. Endocr., **21** : 339, 1970.
- 64) Sydnor, K. L. & Sayers, G. : Endocrinology, **55** : 621, 1954.
- 65) Wynn, V. : In : The investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal function. Ed. by James, V. T. H. & Randon, J. p. 213, Cambridge Univ. Press, 1968.
- 66) Dallman, M. F. & Yates, F. E. : ibid. p. 39.
- 67) Sayers, G. & Sayers, M. A. : Endocrinology, **40** : 265, 1947.
- 68) Myers, J. L. et al. : Ann. Surg., **154** : 859, 1961.
- 69) Yates, F. E. et al. : Endocrinology, **69** : 67, 1961.
- 70) Estep, H. L. et al. : J. Clin. Endocr., **23** : 419, 1963.
- 71) Asfeldt, V. H. et al. : Acta Endocr., **59** : 67, 1968.
- 72) 熊谷：最新医学, **21** : 2684, 1966.
- 73) Hume, D. M. & Egdaahl, R. H. : Ann. Surg., **150** : 697, 1959.
- 74) Peterson, R. E. et al. : J. Clin. Invest., **34** : 1779, 1955.
- 75) Marks, L. J. & Leaf, A. : J. Clin. Invest., **32** : 813, 1953.
- 76) Bongiovanni, A. M. & Eberlein, W. R. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **89** : 281, 1955.
- 77) Daughady, W. H. & Bremer, R. : J. Lab. & Clin. Med., **46** : 807, 1955.
- 78) Raith, L. et al. : Verh. dtsch. Ges. inn. Med., **73** : 1110, 1967.
- 79) Wyngaarden, J. B. et al. : J. Biol. Chem., **212** : 963, 1955.
- 80) Hellman, L. et al. : J. Clin. Invest., **33** : 1106, 1954.
- 81) Plager, J. E. et al. : J. Clin. Endocr., **14** : 780, 1954.
- 82) Tyler, F. H. et al. : J. Am. Geriatrics Soc., **3** : 79, 1955.
- 83) Brown, H. et al. : J. Clin. Endocr., **18** : 167, 1958.
- 84) Merrill, J. P. : The treatment of renal failure. New York, Grune & Stratton, 1965.
- 85) Sirota, J. H. & Kroop, I. : Fed. Proc., **10** : 126, 1951.
- 86) Grollmann, A. : Am. J. Physiol., **179** : 36, 1954.
- 87) Bluemle, L. W. et al. : J. Clin. Invest., **35** : 1094, 1956.
- 88) Schwartz, R. et al. : Pediatrics, **7** : 516, 1951.
- 89) Iseri, L. T. et al. : Arch. Int. Med., **89** :

- 188, 1952.
- 90) Hamburger, J. & Richet, G. : Bull. et me'm. Soc. méd. d hôp. de Paris, 68 : 368, 1952.
- 91) Grossman, C. M. et al. : J. Clin. Invest., 24 : 523, 1945.
- 92) Bywaters, E. G. L. : Brit. Med. Bull., 3 : 107, 1945.
- 93) Tescham, P. E. et al. : Am. J. Med., 18 : 172, 1955.
- 94) Swann, R. C. & Merrill, J. P. : Medicine, 32 : 215, 1953.
- 95) Keating, R. E. et al. : Surg. Gyn. & Obst., 96 : 323, 1953.
- 96) Elkinton, J. R. et al. : J. Clin. Invest., 28 : 378, 1949.
- 97) Hald, P. M. et al. : Am. J. Physiol., 149 : 340, 1947.
- 98) Gessler, U. : Klin. Wschr., 39 : 232, 1961.
- 99) Gessler, U. & Bass, L. : Zschr. ges. Exp. Med., 133 : 18, 1960.
- 100) Gessler, U. & Caliebe, W. : Zschr. ges. Exp. Med., 134 : 139, 1961.
- 101) Gessler, U. : Verh. dtsch. Ges. Med., 66 : 868, 1960.
- 102) Raker, J. W. et al. : J. Gem. Physiol., 33 : 691, 1950.
- 103) Gamble, J. L. : Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of extracellular fluid; a lecture syllabus 5th edition, Cambridge, Mass., Harvard Univ. Press, 1950.
- 104) Scribner, B. M. et al. : J. Clin. Invest., 34 : 205, 1955.
- 105) Bernstein, J. : Pfügers Arch. ges. Physiol. 92 : 521, 1902; 131 : 589, 1910.
- 98) Gessler, U. より引用.
- 106) Hardy, J. D. : Fluid therapy. Philadelphia, 1954.
- 107) Plattner, H. C. : Le métabolisme du potassium et ses perturbations. Paris, 1954.
- 108) Elkinton, J. R. & Danowski, T. S. : The body fluid. Baltimore, 1955.
- 109) Kühns, K. & Weber, H. : Ergebn. inn. Med., Kinderheilk., 10 : 185, 1958.
- 110) Schwab, M. & Kühns, K. : Die Störungen des Wasser und Elektrolytstoffwechsels, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.
- 111) Cort, J. H. & Fencle, V. : Physiologie der Körperflüssigkeiten. Japan, 1958.
- 112) Bland, J. H. : Störungen des Wasser-und Elektrolythaushaltes. Diagnostik und Therapie. Stuttgart, 1959.
- 113) Elkinton, J. R. et al. : J. Clin. Invest., 30 : 381, 1951.
- 114) Harris, J. E. et al. : Am. J. Med., 16 : 595, 1954.
- 115) Swan, R. C. & Pitts, R. F. : J. Clin. Invest., 34 : 205, 1955.
- 116) Tobin, R. B. : Am. J. Physiol., 186 : 131, 1956.
- 117) Tobin, R. B. : ibid., 195 : 685, 1958.
- 118) Carter, N. W. et al. : J. Physiol., 196 : 919, 1959.
- 119) Jones, E. S. : Experimentia, 14 : 72, 1958.
- 120) Jones, E. S. : Clin. Sci., 17 : 309, 1958.
- 121) Riecker, G. & von Bubnoff, M. : Klin. Wschr., 36 : 556, 1958.
- 122) Cooke, R. E. et al. : J. Clin. Invest., 31 : 1006, 1952.
- 123) Darrow, D. C. et al. : J. Clin. Invest., 27 : 198, 1948.
- 124) Schröder, E. & Wetzels, E. : In : Aktuelle Probleme der Hämodialyse und der chronischen Niereninsuffizienz. Ed. by v. Dittrich, P. 95. Urban & Schwarzenberg. München-Berlin-Wien, 1965.
- 125) Dulce, H. J. & Günther, Th. : Neunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmac., 238 : 368, 1960.
- 126) Tscherwinski, A. A. et al. : Zschr. für Urol., 60 : 27, 1967.
- 127) Bernard-Weil : 126) Tscherwinski, A. A. et al. より引用.
- 128) Agna, W. & Knowles, H. C. Jr. : J. Lab. Clin. Med., 51 : 359, 1958.
- 129) 川村 : unpublished data.
- 130) Thron, G. W. & Forsham, P. H. : Recent Progr. Hormone Research, 4 : 229, 1948.
- 131) Sprague, R. G. et al. : Arch. Int. Med., 85 : 199, 1950.
- 132) Pearson, O. H. & Eliel, L. P. : Recent

- Progr. Hormone Research, **6**: 373, 1951.
- 133) Fourman, P. et al.: J. Clin. Invest., **29**: 1462, 1950.
- 134) Streeten, P. D. H. & Solomon, A. K.: J. Gen. Physiol., **37**: 643, 1954.
- 135) Wilbrand, W.: J. Pharmacy and Pharmacol., **11**: 65, 1959.
- 136) Jahrmärker, H.: In: Transport und Funktion intracellulärer Elektrolyte. Ed. by Krück, F. p. 118, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1966.
- 137) Smith, M. J.: Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass., **2**: 300, 1965.
- 138) Thölen, H.: unveröff. Untersuchungen, Med. Klinik. Basel, 1966. Zit. nach Dittrich, P. et al.: Hämodialyse und Peritonealdialyse. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1969.
- 139) Deck, K. A.: Klin. Wschr., **45**: 1006, 1967.
- 140) 川村：泌尿紀要へ投稿中.
- 141) Deck, K. A. et al.: Verh. dtscg. Ges. inn. Med., **74**: 1195, 1968.
- 142) Pavone-Macaluso, M. et al.: Trans. Amer. Soc. artif. int. Organs, **10**: 285, 1964.
- 143) Sorrentins, F.: Chir. Path. sper., **5**: 179, 1957.
- 144) Amerio, A. et al.: Bull. Soc. ital. Biol. sper., **38**: 1111, 1962.
- 145) Amerio, A. et al.: Minerva nefrol., **10**: 12, 1963.
- 146) 川村：人工透析研究会会誌, **4**: 25, 1971.
- 147) Knopp, E. et al.: Klin. Wschr., **48**: 1243, 1970.
- 148) Bliss, E. L. et al.: J. Clin. Invest., **32**: 818, 1953.
- 149) Crabbé, J. et al.: Acta Endocr., **22**: 119, 1956.
- 150) Doe, R. P. et al.: J. Clin. Endocr., **16**: 196, 1956.
- 151) Migeon, C. J. et al.: ibid., **16**: 662, 1956.
- 152) Reddy, W. J. et al.: ibid., **16**: 380, 1956.
- 153) Perkoff, G. T. et al.: ibid., **19**: 432, 1959.
- 154) Eik-Nes, K. et al.: ibid., **18**: 764, 1958.
- 155) Orth, D. N. et al.: ibid., **27**: 549, 1967.
- 156) Pincus, G.: ibid., **3**: 195, 1943.
- 157) Hetzel, B. S. et al.: ibid., **15**: 1057, 1955.
- 158) Laidlow, J. C. et al.: J. Clin. Invest., **33**: 950, 1954.
- 159) Forsham, P. M. et al.: Ciba Foundation Colloq. Endocr., **8**: 279, 1955.
- 160) Masson, J. W.: Am. J. Physiol., **196**: 44, 1959.
- 161) Hokfelt, B. et al.: Acta Endocr., **32**: 177, 1959.
- 162) Krieger, D. T. et al.: J. Clin. Endocr., **26**: 929, 1966.
- 163) Fortier, C.: In: Nervous control of ACTH secretion in the pituitary gland. Vol. 2, p. 195. Ed. by Harris, G. W. & Donovan, B. T.: Butterworth, London, 1966.
- 164) Harris, G. W.: Neural control of the pituitary gland. Edward Arnold, London, 1955.
- 165) 諸治ら：精神神経学雑誌, **68**: 1421, 1966.
- 166) Flink, E. B. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **100**: 498, 1959.
- 167) Mills, J. N. et al.: J. Physiol., **174**: 217, 1964.
- 168) Pekkarinen, A. et al.: Acta Endocr., **30**: 343, 1959.

(1971年11月29日受付)