

幼若乳児に ACTH を負荷した際の 尿中 Na 排泄量の推移について

昭和42年11月22日 受付

信州大学医学部 小児科学教室

(主任: 吉田 久教授)

鈴木 宏 平

Urinary Sodium Excretion in the Early Infancy Following the Administration of Adrenocorticotropin

Kohei Suzuki

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. H. Yoshida)

I 緒 言

幼若乳児の副腎皮質が年長児や成人に比べて形態的に異なることはよく知られた事実である。従ってその機能の面においても何らかの差があるのではないかとして従来から多くの検討が行はれてきているが、その一つとしてこの時期の副腎皮質からは Na 排泄を促進するホルモンが分泌されるらしいという問題がある。即ち1951年 Klein^①は副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を負荷して尿中の Na 排泄量を調べたが、幼若乳児では年長児や成人と異って負荷後直ちに摂取量を越す積極的な排泄をえた。彼は自己のえたこの所見につき考察を加えた結果、幼若乳児においてこのような特有の所見をえた機序の一つとして生後間もない乳児期における副腎皮質の未熟性を重視し、幼若乳児の副腎皮質からは年長児や成人には存在しない特有のホルモンが分泌されているのではないかと考えた。このような特有のホルモン、即ち salt-losing hormone^②、あるいは Natrium diuretische Faktor^③の存在については、その後現在にいたるまで幼若乳児あるいは先天性副腎皮質過形成におけるそれぞれ特有の電解質代謝と結んで大きな関心が持たれ、Klein^{④⑥}自身の他にも多くの論及があるが、これに賛成する人^{③④⑦}と反対する人^{⑧-⑩}とあって、未だ意見の一致をみていない。そこで今回著者は幼若乳児を2群に分ち、1群は無処置のまま、他の1群は予め NaCl を投与した後、それぞれ ACTH を負荷して、その際の Na 排泄量の推移を数日間にわたって検索し、えられた結果につき二三の考察を加えたので、以下に報告する。

II 研究対象及び方法

1) 研究対象

対象は出生直後当科に収容された乳児合計20例 (実人員として13名、何れも男児) である。その生下時体重は 1560g~3900g で全例研究期間中には特別の異常所見を認めなかった。これらの20例のうち15例を2群に分け1群は無処置のまま他の1群はあらかじめ NaCl を投与した後、それぞれ ACTH を負荷して尿中 Na 排泄量の推移を検索した。他の5例は NaCl のみを投与して対照とした。研究は哺乳開始後嘔吐なく便通も正常と認められた後に開始され、その時の日令は生後5日乃至32日である。対象の大多数 (18例) は粉乳による人工栄養であり、一部 (2例) は搾乳した母乳との混合栄養である。これらの栄養方法の細部は従来からの当科の方法に準じた^⑪。

2) 研究方法

(i) Na の測定法 EPF-2型日立燐光々度計を用い燐光々度法によって測定した。1日の摂取量は実際に哺乳した乳の一部をとって、上記方法により実測して求めた。排泄量は1日の蓄尿の一部につき同様に行って求めた。これらは原則として6日乃至8日間連続して測定された。

(ii) 哺乳量の測定法 毎回計量したミルクを哺乳瓶に容れて哺乳し、残量のあった場合は計量後控除した。母乳を併用した際は搾乳した母乳を使用した。午前9時より翌日の同時刻までを1日量とした。

(iii) 尿量の測定法 トルオールを添加、ポリエチレン容器に蓄尿し氷室に保存した。上述と等しく午前9時より翌日の同時刻までを1日量とした。

(iv) 体重の測定法 天秤式台秤 (感度1g) によ

り、午前9時に測定した。

(v) ACTH の負荷法 ACTH-Z 20 単位/m² を筋注により午前9時に1回負荷した。無処置でACTHのみを負荷した場合は、あらかじめ2日間の対照期をとった後に負荷した。ACTH 負荷前に NaCl を投与した場合は NaCl 投与後第2日目に負荷した。

(vi) NaCl の投与方法 乳に混じて経口的に1日間投与した。投与量は0.5g/m/kg/日である。ただし1例では投与後軽度の発熱を認めた(37°5'~38°C)ので0.25g/m/kg/日に止めた(症例1)。

III 研究成績

I) 無処置で ACTH のみを負荷した乳児における成績 各対象における各測定値は表1に示す如くであった。

(1) Na 摂取量 1日のNa摂取量を図示すれば図1に示す如くになった。ACTH 負荷前に約2mEq増加した1例を除き観察中一般には著明な変動を示さなかった。

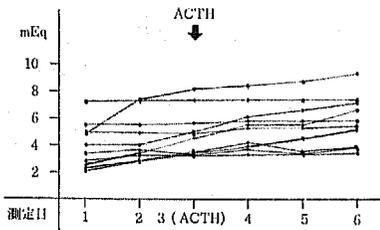


図1. ACTHのみを負荷した乳児におけるNa摂取量(日)

(2) 尿中 Na 排泄量 1日の尿中 Na 排泄量を図示すれば図2に示す如くになった。排泄量の変動は摂取量に比べて一般に大きかったが、ACTH 負荷前には増減相半し一定の傾向を示さなかった。しかし AC-

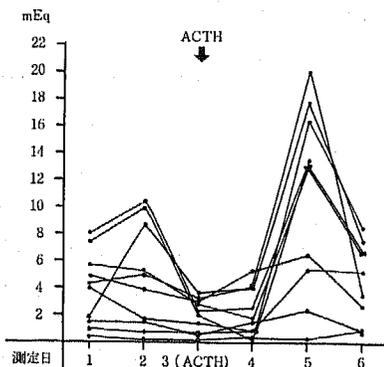


図2. ACTHのみを負荷した乳児における尿中Na排泄量(日)

TH 負荷当日はその前日に比べて不変1例を除き10例中9例が減少した。翌日(ACTH 負荷後第1日)の値は一般にその前日と大差なく著明な変動を示さなかったが、ACTH 負荷後第2日には軽度減少1例を除き9例が増加し、一部の増加は甚だ明らかだった。而してACTH 負荷後第3日には大多数の値が再び減少して負荷前の値に戻った。

(3) Na 摂取量と尿中排泄量の差 両者の差を各例につき求めて図示すれば図3に示す如くになった。ACTH 負荷前日には6例が正、4例が負を示したが、負荷当日には軽度の負の1例を除き9例が正の値を示し、翌日も同様であった。しかしACTH 負荷後第2

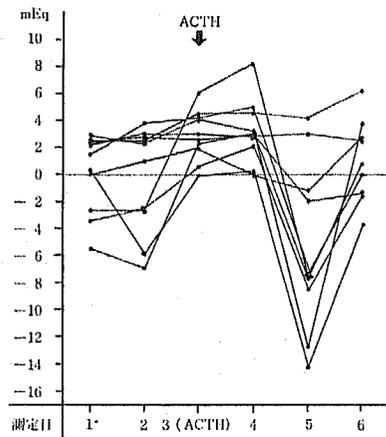


図3. ACTHのみを負荷した乳児におけるNa摂取量と尿中排泄量の差(日)

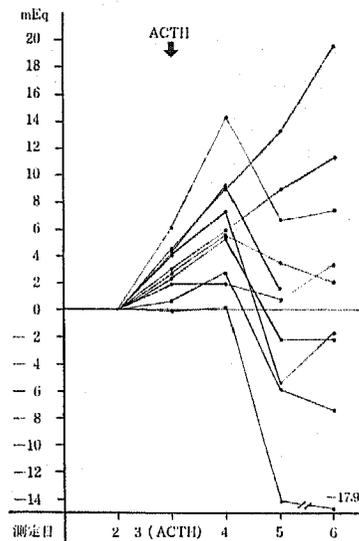


図4. ACTHのみを負荷した乳児におけるNa摂取量と尿中排泄量の差の累積値

表 1 ACTH のみを負荷した乳児における各測定値

症例 (日令)	測定日	Na (mEq)			尿量 (ml)	体重 (g)	症例 (日令)	測定日	Na (mEq)			尿量 (ml)	体重 (g)
		摂取量	排泄量	摂取排泄差 量との					摂取量	排泄量	摂取排泄差 量との		
1 (12日)	1	3.4	1.0	2.4	93	1304	6 (6日)	1	2.5	8.0	-5.5	170	2628
	2	3.6	0.8	2.8	118	1369		2	3.4	10.4	-7.0	241	2608
	3 (ACTH)	3.3	0.7	2.6	94	1395		3 (ACTH)	4.5	2.2	2.3	126	2561
	4	3.7	0.8	2.9	102	1423		4	5.5	2.5	3.0	291	2673
	5	3.4	5.4	-2.0	136	1428		5	5.5	13.0	-7.5	386	2721
	6	3.8	5.2	-1.4	135	1422		6	6.6	6.6	0	243	2705
2 (5日)	1	2.3	5.7	-3.4	102	1929	7 (6日)	1	4.0	1.5	2.5	101	3663
	2	2.8	5.3	-2.5	138	1918		2	4.0	1.5	2.5	110	3679
	3 (ACTH)	3.4	2.8	0.6	125	1907		3 (ACTH)	5.0	0.5	4.5	42	3710
	4	3.9	1.8	2.1	135	1927		4	6.1	1.5	4.6	148	3785
	5	4.5	13.1	-8.6	200	1952		5	6.6	2.4	4.2	204	3795
	6	5.1	6.6	-1.5	174	1949		6	7.1	0.9	6.2	242	3794
3 (5日)	1	2.8	0.4	2.4	53	1955	8 (15日)	1	5.5	4.0	1.5	256	1928
	2	3.2	0.2	3.0	85	1974		2	5.5	1.7	3.8	183	1916
	3 (ACTH)	3.2	0.2	3.0	51	1979		3 (ACTH)	5.6	1.4	4.2	201	1999
	4	3.3	0.4	2.9	110	2023		4	5.8	0.8	5.0	178	2001
	5	3.3	0.3	3.0	83	2014		5	5.8	13.4	-7.6	264	2047
	6	3.4	0.9	2.5	65	2023		6	5.8	—	—	—	2007
4* (5日)	1	2.1	1.8	0.3	51	2258	9 (32日)	1	4.9	4.9	0	253	2529
	2	2.8	8.7	-5.9	147	2251		2	4.9	3.9	1.0	199	2544
	3 (ACTH)	3.5	3.6	-0.1	81	2222		3 (ACTH)	4.9	3.0	1.9	291	2563
	4	4.2	4.0	0.2	160	2238		4	5.3	5.3	0	264	2546
	5	3.5	17.8	-14.3	254	2240		5	5.3	6.5	-1.2	271	2558
	6	3.8	7.5	-3.7	230	2260		6	5.4	2.7	2.7	212	2556
5* (5日)	1	4.8	7.4	-2.6	151	—	10 (28日)	1	7.2	4.3	2.9	296	3593
	2	7.4	10.0	-2.6	204	2451		2	7.3	5.0	2.3	323	3688
	3 (ACTH)	8.1	2.0	6.1	150	2420		3 (ACTH)	7.3	3.2	4.1	286	3766
	4	8.4	0.2	8.2	112	2390		4	7.3	4.1	3.2	299	3758
	5	8.7	16.3	-7.6	250	2417		5	7.3	20.1	-12.8	362	3793
	6	9.3	8.5	0.8	244	2348		6	7.3	3.5	3.8	330	3795

*: 混合栄養例

日には反対に2例のみが正、8例が負の値を示し、一部の値は大きな負を示して排泄量は当日の摂取量を上廻った。而して ACTH 負荷後第3日には再びほぼ負荷前の値に戻った。これらの関係をさらに累積値からみると図4に示す如くなった。即ち各例につき ACTH 負荷前日の値を仮に0にとり、各日の摂取量と排泄量の差の累積値を求めると、負荷当日は前述のように1例が負、9例が正であったが、翌日には全例が正の値を示した。また ACTH 負荷後第2日と第3日に

は6例又は5例が正であったが、両日とも4例はこの累積値においても明らかな負の値を示し、これらの例では負荷後の蓄積を上廻る排泄が認められた。

(4) 尿量と体重 (i) 尿量: 各例の1日尿量につきそれぞれ前日の値との差を求めてみると図5に示す如くなった。ACTH 負荷前日には正のもの(前日に比べ増加したもの)8例、負のもの(減少したもの)2例であったが、負荷当日には8例が負、2例が正の値を示し大多数の例の負荷当日の尿量は減少し

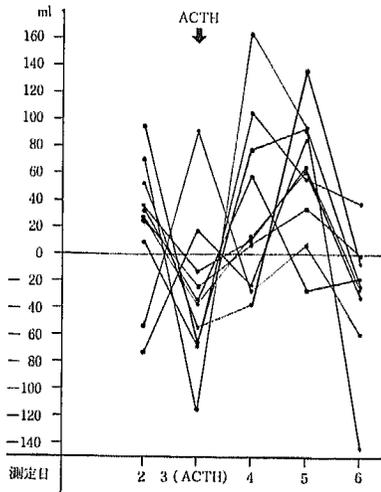


図 5. ACTH のみを負荷した乳児における尿量の変動 (日)

た。しかし翌日は3例が負、7例が正の値を示し、さらに ACTH 負荷後第2日には1例を除く9例が正の値を示して尿量は再び増加した。而して ACTH 負荷後第3日目には反対に1例を除く9例が負の値を示して著明な尿量の増加は消失した。(ii) 体重: これらの対象における体重は生理的体重減少の時期に一致して減少しつつあるものと、これを過ぎて増加しつつあるものがあったが、各例につき前日の値との差を求めてみると図6に示す如くなった。ACTH 負荷前日には正のもの(前日に比べ増加していたもの)6例、

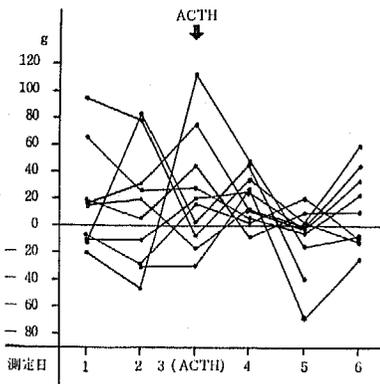


図 6. ACTH のみを負荷した乳児における体重の変動 (日)

負のもの(減少していたもの)4例であったが、負荷当日には3例が負、7例が正の値を示し、翌日には1例を除く9例が正の値を示して、体重は一般に増加し一部の増加は著明であった。しかし ACTH 負荷後

第2日には反対に7例が負、3例が正の値を示し大多数の体重は減少に転じた。而して ACTH 負荷後第3日には負荷前とほぼ等しく再び正のもの5例、負のもの4例となった。

Ⅱ) あらかじめ NaCl を投与した後 ACTH を負荷した乳児における成績 各対象における各測定値は表2に示す如くであった。

(1) Na 摂取量 1日の Na 摂取量を図示すれば図7に示す如くなった。図中実線は NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児、破線は対照乳児 (NaCl のみ投与) に関するものである。何れの場合の摂取量も NaCl 投与当日の著明な増加を除いて観察期間中ほぼ一定であった。

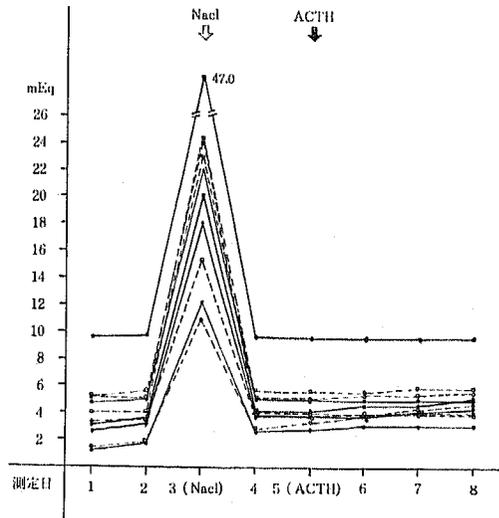


図 7. NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児における Na 摂取量 (日)

—●—: NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児
 ---○---: 対照乳児 (NaCl のみ投与)

(2) 尿中 Na 排泄量 1日の尿中 Na 排泄量を図示すれば図8に示す如くなった。この場合も前述の場合と同じく排泄量の変動は摂取量に比べて一般に大きかったが、NaCl 投与当日乃至翌日の排泄量は例外を除いて増加した。NaCl 投与後第2日に ACTH を負荷するとその日の排泄量は非負荷の例と等しく一般に減少したが、その後の推移は ACTH 負荷の有無により異なった。ACTH 非負荷乳児の排泄量が次第に減少していったのに反して、負荷乳児5例中4例では負荷翌日あるいは第2日に明らかな排泄増加を示し他の1例では NaCl 投与後4日間にわたってほぼ同程度の著明な排泄を示した。而してこれらの乳児の排泄量も ACTH 負荷後第3日には非負荷乳児とほぼ等しくな

表 2 NaClのみを投与した乳児並びに NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児における各測定値

NaCl のみ投与群							NaCl 投与後 ACTH 負荷群							
症例 (日令)	測定日	Na (mEq)			尿 量 (ml)	体 重 (g)		症例 (日令)	測定日	Na (mEq)			尿 量 (ml)	体 重 (g)
		摂取 量	排泄 量	摂取 量との 差						摂取 量との 差	摂取 量	排泄 量		
1* (7日)	1	1.4	1.1	0.3	39	1931	6 (6日)	1	1.2	2.5	-1.3	69	1462	
	2	1.9	1.3	0.6	62	1949		2	1.7	1.6	0.1	52	1455	
	3 (NaCl)	10.9	2.2	8.7	74	1965		3 (NaCl)	12.2	3.8	8.4	47	1473	
	4	2.8	3.6	-0.8	134	2007		4	2.6	3.4	-0.8	73	1511	
	5	3.3	3.1	0.2	141	1980		5 (ACTH)	2.8	0.9	1.9	119	1524	
	6	3.8	4.4	-0.6	152	2000		6	3.1	0.3	2.8	91	1534	
	7	4.3	3.5	0.8	191	2032		7	3.1	5.9	-2.8	169	1547	
	8	4.7	3.6	1.1	203	2041		8	3.1	5.6	-2.5	170	1550	
2 (16日)	1	3.3	1.0	2.3	160	1607	7 (6日)	1	2.6	3.3	-0.7	113	2061	
	2	3.5	0.7	2.8	139	1614		2	3.1	5.4	-2.3	123	2080	
	3 (NaCl)	15.3	1.2	14.1	99	1670		3 (NaCl)	18.1	3.1	15.0	74	2069	
	4	3.7	2.2	1.5	152	1728		4	3.8	5.6	-1.8	153	2261	
	5	3.8	2.5	1.3	190	1768		5 (ACTH)	3.8	2.4	1.4	185	2161	
	6	4.0	2.3	1.7	163	1798		6	3.8	4.6	-0.8	185	2162	
	7	4.1	1.8	2.3	151	1836		7	4.1	15.7	-11.6	275	2158	
	8	4.1	2.0	2.1	192	1899		8	4.4	3.7	0.7	192	2161	
3 (17日)	1	5.1	3.4	1.7	257	2447	8 (8日)	1	3.1	2.7	0.4	94	2237	
	2	5.1	1.9	3.2	183	2444		2	3.6	2.6	1.0	102	2232	
	3 (NaCl)	24.1	5.4	18.7	125	2509		3 (NaCl)	20.2	3.6	16.6	96	2280	
	4	5.1	12.3	-7.2	254	2553		4	4.1	6.2	-2.1	174	2367	
	5	5.1	5.4	-0.3	202	2540		5 (ACTH)	4.1	6.5	-2.4	180	2353	
	6	5.4	4.4	1.0	267	2582		6	4.6	5.9	-1.3	180	2375	
	7	5.4	4.2	1.2	271	2555		7	4.6	6.4	-1.8	176	2364	
	8	5.6	3.1	2.5	229	2577		8	5.1	3.2	1.9	214	2375	
4 (22日)	1	5.2	2.7	2.5	272	2274	9 (14日)	1	4.7	3.6	1.1	203	2041	
	2	5.6	2.4	3.2	274	2260		2	5.0	2.9	2.1	206	2051	
	3 (NaCl)	23.1	5.2	17.9	190	2320		3 (NaCl)	22.1	4.5	17.6	150	2052	
	4	5.6	7.1	-1.5	269	2428		4	5.0	7.3	-2.3	270	2160	
	5	5.6	3.0	2.6	261	2453		5 (ACTH)	5.0	3.5	1.5	220	2151	
	6	5.6	3.0	2.6	265	—		6	5.0	2.9	2.1	140	2215	
	7	5.9	3.1	2.8	288	2509		7	5.0	8.9	-3.9	280	2237	
	8	5.9	2.1	3.8	237	2526		8	5.0	3.9	1.1	238	2162	
5 (31日)	1	4.0	4.3	-0.3	340	2404	10 (25日)	1	9.6	5.4	4.2	386	4265	
	2	4.0	2.7	1.3	272	2430		2	9.7	7.1	2.6	380	4309	
	3 (NaCl)	24.5	4.3	20.2	208	2466		3 (NaCl)	47.0	18.6	28.4	293	4396	
	4	4.0	6.2	-2.2	329	2553		4	9.6	18.7	-9.1	420	4517	
	5	4.0	3.0	1.0	202	2521		5 (ACTH)	9.6	7.3	2.3	363	4498	
	6	4.0	2.9	1.1	288	2610		6	9.6	15.8	-6.2	319	4519	
	7	4.0	2.4	1.6	289	2597		7	9.6	8.2	1.4	414	4569	
	8	4.0	1.7	2.3	274	2611		8	9.6	4.3	5.3	399	4566	

* : NaCl 0.25 g/kg 投与例

り、NaCl 投与前の値と著しい差を示さなくなった。

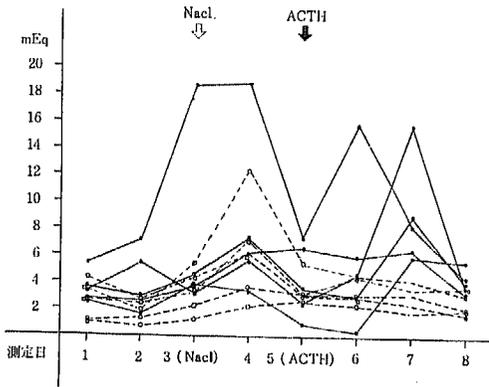


図 8. NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児における Na 排泄量 (日)
 —●— : NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児
 - -○ - - : 対照乳児 (NaCl のみ投与)

(3) Na 摂取量と尿中排泄量の差 両者の差を各例につき求めて図示すれば図9に示す如くなった。大多数におけるこの値は、NaCl 投与前から正の値を示していたが、投与当日には全例が著しく大きい正の値を示した。しかしその翌日には1例を除き10例中9例が負の値を示した。NaCl 投与後第2日には負荷の有無に関せず大多数が再び正の値を示したが、その後の推移は ACTH 負荷の有無により異なった。ACTH 非負荷乳児の値が例外を除いて引続き正の値を示したのに反して、負荷乳児5例中4例では負荷翌日あるいは第2日に明らかな負の値を示し、他の1例では NaCl 投与後4日間にわたってつねに負の値を示して排泄量は当日の摂取量を上廻った。而してこれらの乳児の値も ACTH 負荷後第3日には1例を除いて非負荷の乳児とはほぼ等しい正の値を示し、NaCl 投与前と著しい差を示さなくなった。これらの関係をさらに累積値からみると図10に示す如くなった。即ち各例につき NaCl 投与前日の値を仮に0にとり、各日の摂取量と排泄量の差の累積値を求めると、投与当日は前述のように全例が著しく大きい正の値を示し、その翌日の値は一般にやや減少し、その後も引続き正の値を示した。NaCl 投与後第2日には ACTH 負荷の有無に関せず大多数がやや増加したが、その後の推移は ACTH 負荷の有無により異なった。ACTH 非負荷乳児の値が全例次第に増加したのに反して、負荷乳児では負荷の翌日あるいは第2日において減少を示した。ただし前述した予め NaCl を投与せず ACTH のみ

を負荷した場合と異って負の値にはならず、従って NaCl 投与後の蓄積を上廻る排泄は認めなかった。而してこれらの乳児の値も ACTH 負荷後第3日には非負荷の乳児と等しく1例を除いて再び増加に転じた。

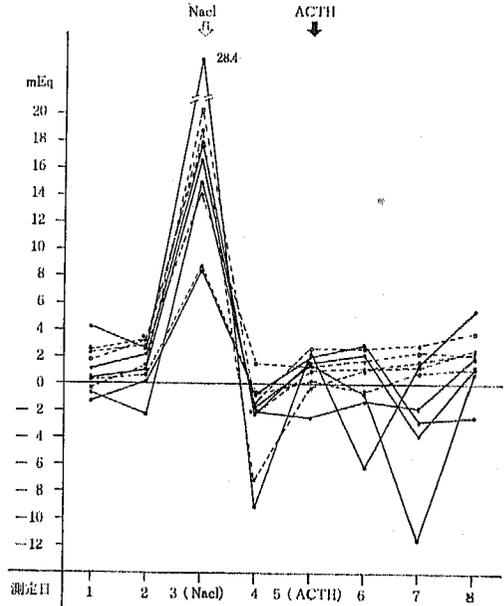


図 9. NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児における Na 摂取量と尿中排泄量の差 (日)
 —●— : NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児
 - -○ - - : 対照乳児 (NaCl のみ投与)

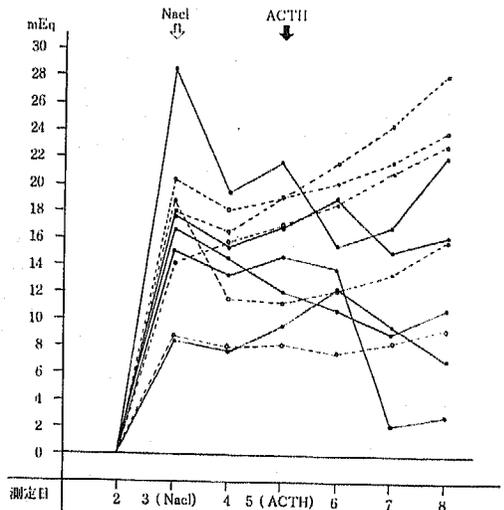


図10. NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児における Na 摂取量と尿中排泄量の差の累積値
 —●— : NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児
 - -○ - - : 対照乳児 (NaCl のみ投与)

(4) 尿量と体重 (i) 尿量: 各例の1日尿量につき前日の値との差を求めてみると図11に示す如くなった。NaCl 投与当日は正のもの(前日に比べて増加したもの)1例, 負のもの(減少したもの)9例で, 尿量は一般に減少した。翌日には全例が正の値を示して増加した。NaCl 投与後第2日には ACTH 負荷の有無に関せず正又は負の値を示したが, その後の推移

は ACTH 負荷の有無により異り, 非負荷乳児では直ちに再び正の値を示すものが多かったのに反して, ACTH 負荷乳児では負荷の翌日も3例が明らかな負の値を示した後負荷後第2日に4例が大きな正の値を示して尿量は再び増加した。而してこれらの乳児の値も ACTH 負荷後第3日には非負荷の乳児と著しい差を示さなくなった。(ii) 体重: これらの対象の体重につき同様に前日の値との差を求めてみると図12に示す如くなった。NaCl 投与当日の値は全例正を示し, かつ一部の値は著しく大きく前日の体重に比べて増加した。翌日の体重は2例を除き減少した。NaCl 投与後第2日には ACTH 負荷の有無に関せず全例が再び正の値を示して増加したが, その後の推移は ACTH 負荷の有無により異り, 非負荷乳児では引続き増加を続けるものが多かったのに反して, 負荷乳児の負荷後第2日あるいは第3日における増加は一般に著しくなく, 一部では反って減少した。

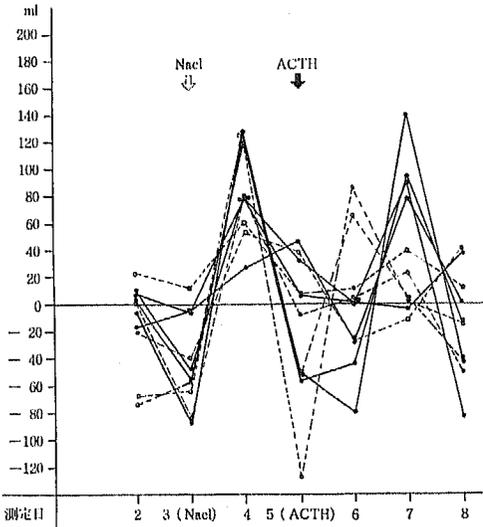


図11. NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児における尿量の変動(日)

—: NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児
 - - - : 対照乳児 (NaCl のみ投与)

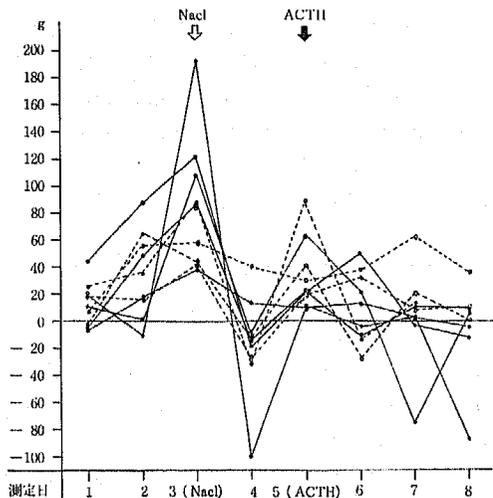


図12. NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児における体重変動(日)

—: NaCl 投与後 ACTH を負荷した乳児
 - - - : 対照乳児 (NaCl のみ投与)

IV 考 按

幼若乳児の副腎皮質が Na を排泄する特有のホルモン又は因子 (salt-losing hormone, Natrium diuretische Faktor) を分泌するか否かについては従来から論議が行われてきた。緒言中に述べた Klein^① について Lanman^②, Bierich^③ らは幼若乳児に ACTH を負荷した自己の成績が Klein のそれとほぼ一致したところより, その副腎皮質ではこのような特有のホルモンの分泌が期待されると考えているようである。ただしこれらの実験成績は何れもはなはだ少数例を対象としたもので批判の余地がないではない。藪田^④ は新生児期における電解質代謝につき詳細な検討を行った結果, Na は K などと異って負の出納を示すことに注目し, その機序としてこのホルモンの関与が考えられるとしているが詳細はいまだ不明であるとしている。Neher ら^⑤ は Na 喪失という点で新生児と相似の関係のみられる Na 喪失型副腎皮質過形成の患者の尿を材料として, その排泄増加即ち Na 利尿作用 (natruresis) を示す有効因子をとり出そうと試みた。paperchromatography によりこの作用を持つと思はれる分画をとり出し sodium excreting factor と呼び, その本態は 3, 16-dihydroxy, 20-ketopregnane と考えた。しかし本物質を再合成してラットやヒトに投与しても Na 利尿はみられなかったという^{⑥⑦}。その他 Rosenberg ら^⑧ もその自験成績より, この作用を呈する物質として 17-a pregnenolone などを想定したが何れも一般の承認はえられていない。一方 George ら^⑨ は幼若乳児に ACTH を負荷した際 Na

利尿がたとえ認められるとしても、これは臓器性 ACTH 中の混在物質、例えば vasopressin によっても説明しようと述べ、New^⑩らもこのような特有のホルモンが分泌されることには懐疑的である。このようにその存否をめぐる見解は現在なお賛否両論にわかれているが、前述のように多数の幼若乳児に ACTH を負荷して実際に尿中への Na 排泄を測定した成績は未だはなほだ少なかった。そこで著者は今回対象を比較的多くとり、一部には NaCl をあらかじめ投与して Na 蓄積の状態を作った後にそれぞれ ACTH を負荷し尿中への Na の排泄状態の推移を負荷前の対照期、あるいは NaCl のみを投与し ACTH は負荷しなかった対照例と比較した。この際従来における排泄量の検討が何れも当日の摂取量のみと対比してあったのにかんがみて、観察期間中の摂取量と排泄量の累積値の見地からも検討を加えた。その結果は本文中に述べた如く、ACTH 負荷後の尿中 Na 排泄量は、NaCl 投与の如何にかかわらず、対象の大多数において増加した。しかしこの際における排泄の推移 (pattern) は両群で異り、無処置で ACTH を負荷した場合の排泄量は NaCl 投与例と異って大多数が多少ともまず減少してこの一過性の排泄抑制に続いて排泄量の増加を認めた。又累積値からみると累積値が負となり観察期間中における排泄量が摂取量を明らかに上廻ったと認められたものは、無処置群のうちの約半数 (9 例中 4 例) であった。以上の成績からみると幼若乳児に ACTH を負荷した際に尿中 Na 排泄増加の認められることは事実であるが、この利尿作用は従来一部の人々が強調したような強力なものとは認め難いと思う。何となれば従来の先人は ACTH 負荷後の Na 排泄量を単にその当日の摂取量と対比して論じているが、著者の本成績の一部、即ち無処置で ACTH を負荷した場合は例外をのぞいて一過性の排泄抑制を明らかにし、観察期間中の摂取量と排泄量の累積値においても負の出納を明らかにしえたのは、対象の約半数に限られていたし、又他の一部、即ちあらかじめ NaCl を投与してその蓄積状態を作った後に負荷した場合の累積出納は全例が正の値を示したからである。

次にここにえられた尿中への Na 排泄増加の機序につき二、三の考察を加えたい。周知のように ACTH の生体に対する作用は二つに大分することができる。その一つは副腎に対するものであり、他の一つは副腎外におけるものである。これらのうち後者は最近次第に注目をされ、脂質、糖質、アミノ酸に対する作用などが論ぜられているが、電解質に対する作用は一般に認められていないと考えられている^⑭のでここには一

応除外し他の目をまつこととしたい。之に反して副腎に対する作用には種々のものが考えられる。即ち、mineralcorticoids, glucocorticoids, androgens など種々の副腎皮質ホルモン、その precursors あるいは metabolites に及ぼす影響が考えられる。Kleinらの主張する salt-losing hormone もその一つと呼ぶことができよう。形態的にみると胎児や出生直後の新生児の副腎皮質は foetal zone を主とし、そのステロイドホルモン生成にも種々の特長がみられることは、ことに最近において諸家の注目するところである^{⑮-⑰}。なかんづく 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 活性が低く、16 α -hydroxylation 活性の高いことは多くの人の一致して述べるところである。例えば Reynolds^⑱は各月令の多数の乳児を対象として尿中 16-OH-pregnenolone, 16-OH-dehydroepiandrosterone を測定し生後3ヶ月ぐらいまでの値の高いことを報告しているが、上述した foetal zone の大部分の退縮には出生後少くとも数ヶ月間を要し、permanent cortex のみとなるまでにはおよそ1年間の日時を必要とする^⑳とされるところからみても、幼若乳児、ことにこれに何らかのストレスが加った際におけるその副腎皮質ホルモンの生成、あるいは体内代謝が、質的又は量的に年長児や成人と差を来すことは十分に期待しうる。従って幼若乳児に ACTH を負荷した際の Na 利尿がこのような機序に基く可能性は否定しえないと思う。前述したようにその本態は未知であるが、このような物質は現在多くの人が考えているように pregnenolone や progesterone の16又は17の位置に OH 基がついた物質であるかもしれない^{⑰⑱⑲⑳}。しかしながら著者が本編でえた成績はこのような特有のホルモンの存在を想定することのみによって、初めて説明されるのであろうか。次にこの点について一、二の考察を試みたい。副腎皮質から生理的に分泌されるホルモンの電解質に対する作用機序にはまだ不明の点も少くないが、現在考えられている主なものとしては次のようなものがある^{㉑-㉓}。その1は aldosterone によって代表される腎細尿管におけるイオン輸送に関するもので、Na を貯留し K を排泄する。aldosterone と拮抗するものが自然に副腎皮質から分泌されているか否かは未確定であるが、上述した Na 利尿ホルモンが存在するとすれば、その本態はこの拮抗作用に帰されるかもしれないとされる。副腎皮質ホルモンにつき現在考えられている電解質作用の機序の2は腎血流量、糸球体濾過値 (GFR) の維持と増加作用である。その他 ADH に対する拮抗作用、ことに cortisol などによって代表される異化促進に

伴うKの排泄作用などがある。著者はACTHを負荷して上述の成績をえたのであるゆえ、この成績がaldosteroneによるとすればいわゆる“escape”現象がまず考えられるが、この現象は大量長期のACTH又は本剤の投与後に初めて認められるとされるし²⁶⁾、あらかじめNaClを投与してACTHを負荷してもその分泌亢進のおこりにくい状態を作った後にもNa排泄は増加していたので、著者の成績がこの現象に基いた可能性は比較的少ないと思う。しかしながら、ACTHを負荷したときの副腎皮質からはaldosteroneばかりでなく他のホルモンの分泌も増加する。幼若乳児ではaldosteroneの分泌亢進が相対的に弱いということはないだろうか。幼若乳児にACTHを負荷したときのaldosteroneの推移についての詳しい報告はまだ見られていないが、もしそのようなことがあるとすれば、Na利尿はこのACTH負荷によるホルモン相互のバランスの乱れに基くとも考える。この場合もしsalt-losing hormoneの存在を仮定するならば、このものは各年齢を通じて分泌されていてよく、実際にこの現象が起るか否かはaldosterone分泌亢進程度の如何によって左右されることとなろう。このことはdesoxycorticosterone などについてもほぼ同じと考えられる。次にcortisol, corticosteroneについてはどうであろうか。当教室の成績でみると乳児におけるACTH負荷後のこれらの増加は年長児に比べてむしろ著るしいと考えられる²⁶⁾²⁷⁾。これらの物質のNa貯溜作用はaldosteroneなどに比べて少いがGFRは増加させる²⁶⁾²⁷⁾というので著者のえたNa利尿の機序としても興味深い。glucocorticoidsを成人に投与した成績をみると、例えばImirieら²⁸⁾はもし投与量が大きければNaの排泄は抑制されるが生理的用量では促進されると述べているが、Pechetら²⁹⁾はcortisone, cortisolを含む数種のglucocorticoids製剤をAddison氏病の患者などに投与した結果、大量の投与によって著るしいGFRの増加を招来したときのNaの排泄は反って抑制を上廻って増加を来するという。彼らはその説明として糸球体におけるNaの排泄と細尿管における再吸収のバランスの乱れ(glomerulotubular imbalance)を考えている。先にあげた生理的に分泌される副腎皮質ホルモンの電解質に対する作用のうちglucocorticoidsに関してみるとADHに対する拮抗に基く機序はADHによるNaの再吸収²⁴⁾²⁶⁾がヒトにおいては直接証明されていないので考えにくい。一方著者の成績を尿量と体重についてみると、Na排泄との関係は必ずしもつねに平行はしなかったが、Na排泄の最も明らかなACTH負荷

後第2日における前者は概して増加し、後者は減少している。従って著者のえたNa利尿の成績もこのglucocorticoids、ことにcortisolの増加に伴う腎のNa排泄と再吸収の関係、換言すればGFR増加に伴うNa再吸収の相対的な低下に基く可能性は大きいと思う。著者の成績においてあらかじめNaClを投与しなかった際には一過性の排泄抑制を認めた後、初めて排泄の増加を認めた。この点は従来全く指摘されていなかったようであるが、これもNa利尿の機序に関連して興味ある事実と思う。Na貯溜作用の大きいaldosteroneの分泌はNa摂取量の少い場合により著明であるとされるので、前述のようにたとえACTHの負荷によって仮にsalt-losing hormoneが分泌されてもNaの摂取量が少いとき、少なくとも当初はこのaldosteroneの強力な貯溜作用に打消されてしまうことがあるのではあるまいか。又もしこの現象を上述したcortisolの作用のみによって説明しようとするならば糸球体におけるNa排泄と細尿管における再吸収のバランスに及ぼすcortisolの作用は、体内のNa蓄積状態の多少によって異ってくるのではあるまいか。Kleinの前述の成績が著者のそれと異って排泄抑制の時期を明らかにしなかったのは彼等との実験条件の差のうちこのNa摂取量が彼の場合により多かった(著者の2~3倍)こととも関係があるのかもしれない。以上、著者は自己のえた成績につきsalt-losing hormone, glucocorticoidsなかんづくcortisol, mineralcorticoidsなかんづくaldosteroneの分泌と関連して考察を加えてきたが、幼若乳児にACTHを負荷した際のNa排泄増加の機序は従来からの多くの先人の検討にもかかわらず、なお解決されていないのが現状である。この解決には内分泌の見地からのみならず、幼若乳児期のKを含む電解質、水分、窒素代謝の特異性、ことに腎機能の未熟性からの面の検討も必要と思う。今後機会をえてさらにこれらの点についても検討をつづけてその解決に努めたい。

V 結 語

幼若乳児15例(生後5日乃至32日)を2群に分け、1群は無処置のまま他の1群はあらかじめNaClを投与した後、それぞれACTHを負荷して尿中Na排泄量の推移を日を追って検索した。

1) ACTH負荷後における尿中Na排泄量は、上記両群の何れを問はず一般に増加した。

2) ACTH負荷後における尿中Na排泄の推移(pattern)を両群で比べると、無処置群では、あらかじめNaClを投与した場合と異って、ACTH負荷後

まず一過性の排泄抑制を認めた後に排泄量の増加を認めた。

3) ACTH 負荷後における尿中 Na 排泄量を観察期間中における累積値でみると、摂取量を上廻る排泄を明らかにしたものは無処置群のうちの約半数であった。

4) 上述の成績からは次のように考えられる。

(i) 幼若乳児に ACTH を負荷した際に認められる Na 利尿作用は強力とは認め難い。

(ii) この利尿を起す機序として Klein らの主張する salt-losing hormone の関与は否定しえないが cortisol, aldosterone の関与についてもさらに考慮すべきである。

稿を終るに臨み御指導と御校閲を頂いた吉田久教授、御教示、御助力を頂いた川勝岳夫講師に厚く感謝します。本稿の要旨は第68回日本小児科学会総会(昭和40年)、第40回日本内分泌学会総会(昭和42年)、第2回日本新生児学会総会(昭和41年)などにおいて発表した。

文 献

- ①Klein, R.: Adrenocortical control of sodium and potassium excretion in the newborn period, *J. clin. Invest.*, **30**: 318, 1951 ②Klein, R.: Evidence for and against the existence of a salt-losing hormone, *J. Pediat.*, **57**: 452, 1960 ③Bierich, J. R. und Grüttner, R.: Beiträge zur hormonalen Regulation des Wasserhaushaltes, *M Schr. Kinderheilk.*, **106**: 101, 1958 ④Klein, R., Taylor, P. M., Papadatos, C. & Laron, Z.: Sodium losing material in urine, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **98**: 863, 1958 ⑤Klein, R., Taylor, P. M., Hays, P. & Masquelier, U.: Response of female premature newborn infants to SU 4885, *J. Pediat.*, **61**: 79, 1962 ⑥Lanman, J. T.: Function of adrenal cortex in premature infants, *Pediatrics*, **11**: 120, 1953 ⑦Lanman, J. T.: The adrenal gland in the human fetus, *Pediatrics*, **27**: 140, 1960 ⑧Coppage, W. S. & Liddle, G. W.: Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte in man by chemical inhibitor of 11- β hydroxylation, *J. clin. Invest.*, **38**: 2101, 1959 ⑨Coppage, W. S. & Liddle, G. W.: Metabolic study with a steroid isolated from the urine of patients with "salt losing" con-

- genital adrenal hyperplasia, *J. clin. Endocr.*, **20**: 729, 1960 ⑩New, M. L., Miller, B. & Peterson, R. E.: Aldosterone excretion in normal children and in children with adrenal hyperplasia, *J. clin. Invest.*, **45**: 412, 1966 ⑪George, J. M., Saucier, G. & Bartter, C.: Is there a potent, naturally occurring sodium-losing steroid hormone? *J. clin. Endocr.*, **25**: 621, 1965 ⑫高津忠夫: 小児科治療指針, 5 版, 診断と治療社, 1967, 東京 ⑬藪田敬次郎: 未熟児の新生児期ならびに乳児期における電解質 (Na, K, Cl) 代謝に関する研究, 第1編 新生児期に於ける Na, K, Cl 出納について, *日見誌*, **67**: 593, 1963 ⑭Neher, R., Meystre, Ch. & Wettstein, A.: Neue 16 α -Hydroxysterioide aus menschlichem Urin und aus Schweine-Nebennieren. Isolierung, Konstitution, Synthesen, *Helv. Chim. Acta*, **42**: 132, 1959 ⑮Rosemberg, E., Dufault, F., Bloch, E., Budnitz, E., Butler, P. & Brem, J.: The effects of progressive reduction of sodium intake on adrenal steroid excretion and electrolyte balance in a case of congenital adrenal hyperplasia of the salt-losing type, *J. clin. Endocr.*, **20**: 214, 1960 ⑯Leboviz, H. E. & Engel, F. L.: Relationship between the structure and biological activities of corticotropin and related peptides, *Metabolism*, **13**: 1230, 1964 ⑰Villee, C. A. & Loring, J. M.: Synthesis of steroids in the newborn human adrenal in vitro, *J. clin. Endocr.*, **25**: 307, 1965 ⑱Reynolds, J. W.: Excretion of two Δ^5 -3 β -OH, 16 α -hydroxysteroids by normal infants and children, *J. clin. Endocr.*, **25**: 416, 1965 ⑲Eberlein, W. R.: Steroids and steroids in umbilical cord blood, *J. clin. Endocr.*, **25**: 1101, 1965 ⑳Nakayama, T., Arai, K., Satoh, K., Nagatomi, K., Tabei, T. & Yanaiharu, T.: The formation of estriol from estradiol-17 β by the fetal adrenal tissue, *Endocr. jap.*, **13**: 153, 1966 ㉑Klevit, H. D.: Fetal-placental-maternal interrelations involving steroid hormones, *Pediat. clin. N. Amer.*, **13**: 59, 1966 ㉒松本圭史・虎頭 廉・遠藤 広: 胎児一胎盤系における性ホルモンの生合成と代謝, *代謝*, **4**: 644, 1967 ㉓Dhom, D.: Die Nebennierenrinde im Kindesalter, 1965, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York ㉔川勝岳夫: 新生児の副腎皮質機

能と電解質代謝 -paradoxical natriuresis について, 信州医誌, 12: 395, 1963 ②⑥森脇 要・五十嵐暢・菅瀬 透・長谷川恭一・西川光夫: 抗アルドステロンスteroid及び下垂体・副腎抑制剤, 綜合臨牀, 16: 911, 1967 ②⑦Williams, R. H.: Textbook of Endocrinology, 3.ed., pp.1076-1086, 1962, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London ②⑧Williams, P. C.: Hormones and the kidney, pp.3-13, 1963, Academic Press, London and New York ②⑨諸家: 腎機能とホルモン, ホルモンと臨牀, 12: 8号, 1965 ③⑩August, J. T., Nelson, D. H. & Thorn, G. W.: Response of normal subjects to large amounts of aldosterone, J. clin. Invest., 37: 1549, 1958 ③⑪吉田久: 小児期における下垂体副腎皮質機能, 日本小児科学会第68回総回特別講演, 日児誌, 66: 698, 1965

③⑫渡辺卓二: 尿中総 17-Hydroxycorticosteroids を指標とする小児の副腎皮質予備能に関する研究, 第1編 健康小児に ACTH を連続負荷した際の尿中総 17-Hydroxycorticosteroids 排泄量, 日内分泌誌, 43: 407, 1967 ③⑬Imrie, M. J., Mills, J. N. & Williamson, K. S.: Circadian variation in renal and adrenal function: Are they connected?: in ③⑭ ③⑮Pechet, M. M., Bowers, B. & Bartter, F. C.: Metabolic studies with a new series of 1, 4-diene steroids I and II, J. clin. Invest., 38: 681, 691, 1959 ③⑯清水倉一: ADHに対する腎の反応, ホルモンと臨牀, 15: 125, 1967 ③⑰吉田尚: 水代謝, ホルモンと臨牀, 12: 379, 1964 ③⑱伊藤真次: 生理学大系 第八卷 (内分泌の生理学), pp.722-733, 1966, 医学書院, 東京