

精神分裂病患者における心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) とアルギニンバゾプレッシン (AVP) の分泌に関する研究

奈良県立医科大学精神医学教室

大澤 弘 吉

A STUDY ON ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE (ANP) AND ARGININE-VASOPRESSIN (AVP) SECRETION IN PSYCHOTIC PATIENTS

HIROYOSHI OHSAWA

Department of Psychiatry, Nara Medical University

Received March 31, 1992

Summary: The present study was designed to elucidate the manner of atrial natriuretic peptide (ANP) and vasopressin (AVP) secretion, which involves the development of water intoxication in patients with chronic psychosis. Plasma ANP level and plasma AVP level to plasma osmolality were measured before and after oral water loading in fifteen psychotic patients and in fifteen normal controls.

- 1) In the patient group, plasma AVP was detected even below 270 mOsm/kg. Sensitivity of AVP secretion to osmolality was lower in the patient group than in the control group.
- 2) The level of ANP was higher in the patient group than in the control group before and after water loading. There was a negative exponential correlation between ANP level and plasma osmolality in the patient group.
- 3) From these results, we infer that water intoxication in schizophrenic patients might be 'hypovasopressinemic antidiuresis' (one type of SIADH), linked with ANP secretion.

Index Terms

schizophrenia, water intoxication, arginine-vasopressin, atrial natriuretic peptide, SIADH

緒 言

慢性の精神疾患患者、特に慢性の精神分裂病患者において水中毒が生じることは、多数報告されている。この死に至りうる症候群の中核をなす症状は、強迫的多飲によって急速に生ずる低 Na 血症である。しかしながら単なる多飲だけで重篤な低 Na 血症を惹起することは稀有と考えられるので、水中毒へと進展するための何等かの付随する欠陥が想定される。1963年 Hobson & English¹⁾は、抗利尿ホルモン分泌不適合症候群(SIADH)が、慢性の精神分裂病患者で水中毒を引き起こすということを示唆した。それ以来、水中毒の患者において、抗利尿ホルモンすなわちアルギニンバゾプレッシン

(AVP)が、果たす役割について多大なる関心が寄せられてきた。そのような患者において最初の血清 AVP の測定が、Raskind et al²⁾によって報告された。彼らは、うつ病で低 Na 血症を呈する患者において、AVP の不適切な高値を見だし、その後の経緯から、一過性の SIADH を推察した。Fowler et al³⁾もまた、精神分裂病患者の多飲を呈した一症例において、その患者は明らかに一過性の SIADH を呈していたと報告している。Vieweg et al⁴⁾は、多飲を呈する精神障害者において血漿浸透圧と AVP との間に関連を認めない不適切に高い AVP 値を見いだしたと報告した。Ragavan et al⁵⁾は、多飲と低 Na 血症を呈する患者では、"reset osmostat" の AVP 分泌パターンを呈していると結論した。その結

果は Hariprasad et al⁹⁾の結果を支持するものであった。Inoue et al⁹⁾は、けいれん発作を誘発する程の低 Na 血症を呈している時点で、血漿 AVP 値の上昇を認めた 2 人の患者が、後には AVP は正常化したと報告した。Bourgeois et al¹⁰⁾は、低 Na 血症に起因するけいれん発作を呈した 2 症例では、不適切に高い AVP 値を呈しており、その後のテストにおいて、そのうちの 1 人は "reset osmostat" の分泌パターンを呈していたと報告をしている。Hamazoe et al¹¹⁾は、16 人の多飲を示した精神分裂病患者のうち 3 人に SIADH を認め、それらの患者において水負荷試験後血清 AVP 分泌の不十分な抑制を観察し、また 5 年以上の期間多飲を呈した患者において、水分排泄障害を認めたと報告している。Goldman et al¹²⁾は、同一の精神障害者(1 人を除いて全て精神分裂病)で多飲を示していない患者に比べて、多飲を示している患者では、AVP 分泌に対する浸透圧閾値の低下を示し、多飲の患者は低 AVP 値に対して腎の感受性は明らかに亢進していると報告した。われわれ¹³⁾は水分排泄の障害が、AVP 分泌の不十分な抑制によるものであり、浸透圧に対する AVP 分泌の感受性が、低 Na 血症の存在の有無にかかわらず、精神分裂病の患者において低下していることを観察した。われわれは、これらのことから osmoreceptor の一次的な低感受性と AVP に対する二次的な腎の感受性の亢進が、"hypovasopressinemic antidiuresis" と称されている SIADH の Type D を引き起こすと報告している。Delva et al¹⁴⁾は、一次的な多飲を伴う 12 人の慢性の精神障害者において 9 人に不適切な AVP 値の高値を認め、SIADH の病態を呈していたと報告した。以上のごとく、水中毒の AVP の分泌異常は、SIADH と関連づけられている。

心房の伸展に反応して分泌¹⁵⁾¹⁹⁾され、強い Na 利尿、水利尿、血管壁の弛緩作用¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾を有する心房性ナトリウム利尿ホルモン (ANP) が、人の心房組織から単離され、その完全なアミノ酸配列が決定された²⁰⁾。近年、血漿 ANP は、SIADH を含む種々の疾患を伴う患者において測定されている。多くの研究者は、正常者においてより SIADH の患者において血漿 ANP 値が高かったと報告している。それは水中毒の発生に関連があるかもしれないと推察されるが、精神分裂病の患者では ANP 分泌動態に関する研究報告はいまだ見られない。水中毒の発生における ANP と AVP の役割を明らかにするために、われわれは慢性の精神病の患者における ANP と AVP の分泌動態を調査した。

臨床研究

<対象>

奈良医大附属病院および関連 2 施設に入院中の精神分裂病患者 13 名、分裂感情病患者 2 名の計 15 名(男性, 平均年齢 32 歳)および健常対照者 15 名(男性, 平均年齢 27 歳)である。その臨床概要を Table. 1 に示す。対象患者のうち最近 1 ヶ月以内に低 Na 血症(134 mEq/l 以下)の既往のある患者は 7 名である。診断は DSM-III-R に拠った。全ての患者において、研究 1 ヶ月前より投与中の薬剤は変更せずに継続した。なお、起立性低血圧および心、腎、肝、内分泌疾患の認められる者は、対象に含めていない。対象者には研究の趣旨を説明し同意を得た。

<方法>

1. 採血

採血 90 分前より喫煙を禁じ、また採血 30 分前より臥床安静を保った。対象患者及び健常対照者共に、午後 5 時(負荷前)及び同 5 時 45 分(負荷後 30 分)に採血した。また水負荷(20 ml/kg 体重)は、経口的に行い 15 分かけて摂取した。採血後直ちに、血液の一部(約 5 ml)を氷冷した EDTA-2 Na を含む遠沈管に移し、4℃、3000 回転、20 分間遠沈した。得られた血漿を ANP、AVP、浸透圧(Posm)の測定に供する迄 -20℃ で保存した。一方、残りの血液(約 1 ml)をヘマトクリット(HCT)と血清 Na(SNa)の測定に供した。また採血時、自動血圧計(OMURON-413 C)を用いて血圧と脈拍を測定した。

2. 測定方法

Posm は新鮮血漿を Fiske オズモメーター OS 型を用いて氷点降下法で測定した。血清 Na 濃度は日立炎光光

Table 1. Clinical data on the patients and healthy subjects, served for the present study

| Patients (N=15) | |
|--|--|
| Age (yr) | 32.2 ± 9.6 |
| Sex (M/F) | 15/0 |
| Diagnosis | Schizophrenia (N=13) Schizoaffective Disorder (N=2) |
| Neuroleptic dosage (mg of chlorpromazine equivalent per day) | 1230.3 ± 820.2 |
| Duration of illness (yr) | 11.4 ± 10.3 |
| Duration of hospitalization (yr) | 4.8 ± 7.6 |
| Controls (N=15) | |
| Age (yr) | 27.3 ± 3.6 |
| Sex (M/F) | 15/0 |

度計 205 型を用いて蛍光光度法にて測定して、血漿 AVP と ANP の測定はラジオイムノアッセイにて、採血後 1 ヶ月以内に行った。Waters Sep-Pak C₁₈ カートリッジで抽出された検体より、AVP は三菱油化製キットにて、ANP は三菱油化から提供された抗 ANP 血清にて測定した²¹⁾²²⁾。

平均動脈圧は、拡張期血圧に脈圧の 2/3 を加えることによって計算した。

〈結果〉

1. 水負荷の影響

Table. 2 に示すように、飲水前後でヘマトリックは健常群、患者群ともに有意な変化を示さなかった。平均動

脈圧は患者群においてほとんど変化は認められなかったが、健常群において水負荷後有意な低下を認めた。血清 Na、血漿浸透圧は両群で水負荷後有意な低下を示した。血漿 AVP は、健常群で負荷後有意な低下を示したが、患者群では有意な変化を認めなかった。血漿 ANP は、健常群で負荷後有意な増加を示したが、患者群では有意な変化を認めなかった。患者群と健常群の比較では、Fig. 1, 2 に示しているように、飲水前後ともに患者群のほうが健常群より有意に高値を示した。

2. 血漿浸透圧と血清 Na 濃度の関係

血漿浸透圧と血清 Na 濃度との関係について得られた結果を Fig. 3 に示す。血漿浸透圧とその主要な寄与成分

Table 2. Effect of water loading on hematocrit (HCT), mean blood pressure (MBP), serum sodium (SNa), plasma osmolality (POsm), plasma vasopressin (PAVP) and plasma atrial natriuretic peptide (PANP) in the patients and healthy subjects

| | Control Time (min) | | Patient Time (min) | |
|----------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-----------|
| | 0 | 30 | 0 | 30 |
| HCT (%) | 44.4±2.7 | 44.0±2.8 | 42.2±3.9 | 41.8±3.8 |
| MBP (mmHg) | 100±7 | 96±6* | 101±9 | 101±12 |
| SNa (mEq/l) | 142±2 | 136±4** | 136±8 | 133±8* |
| POsm (mOsm/kg) | 286±4 | 280±5** | 272±13 | 266±13** |
| PAVP (pg/ml) | 1.50±0.51 | 0.87±0.35** | 0.66±0.17 | 0.62±0.25 |
| PANP (pg/ml) | 4.87±6.24 | 8.11±7.37* | 19±20.6 | 26.1±27.3 |

All values are expressed as mean ±SD

*p<0.05 and **p<0.01 vs the basal values before water loading.

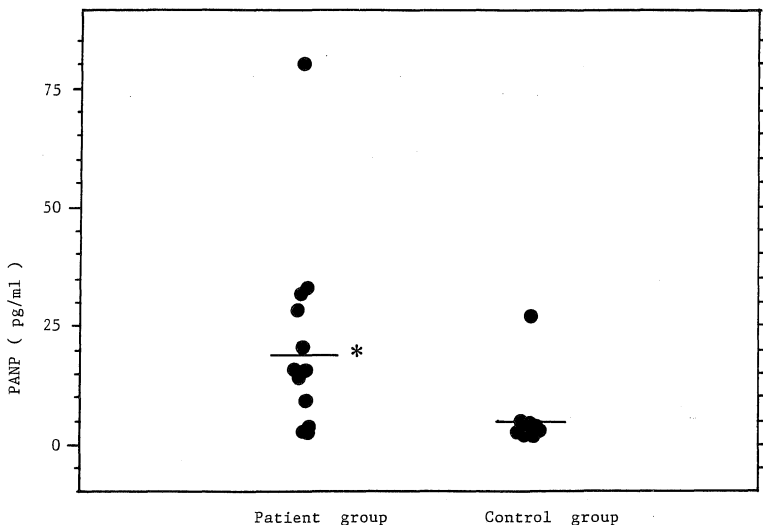


Fig. 1. Comparison of plasma ANP levels in the patient group with those in the control group before water loading.

The solid line represents the mean of each group.

*p<0.05 compared with the control group.

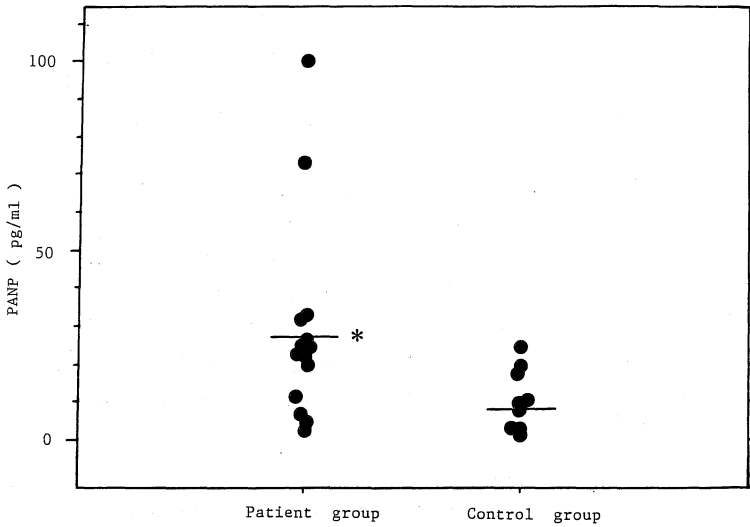


Fig. 2. Comparison of plasma ANP levels in the patient group with those in the control group after water loading. The solid line represents the mean of each group. *p<0.05 compared with the control group.

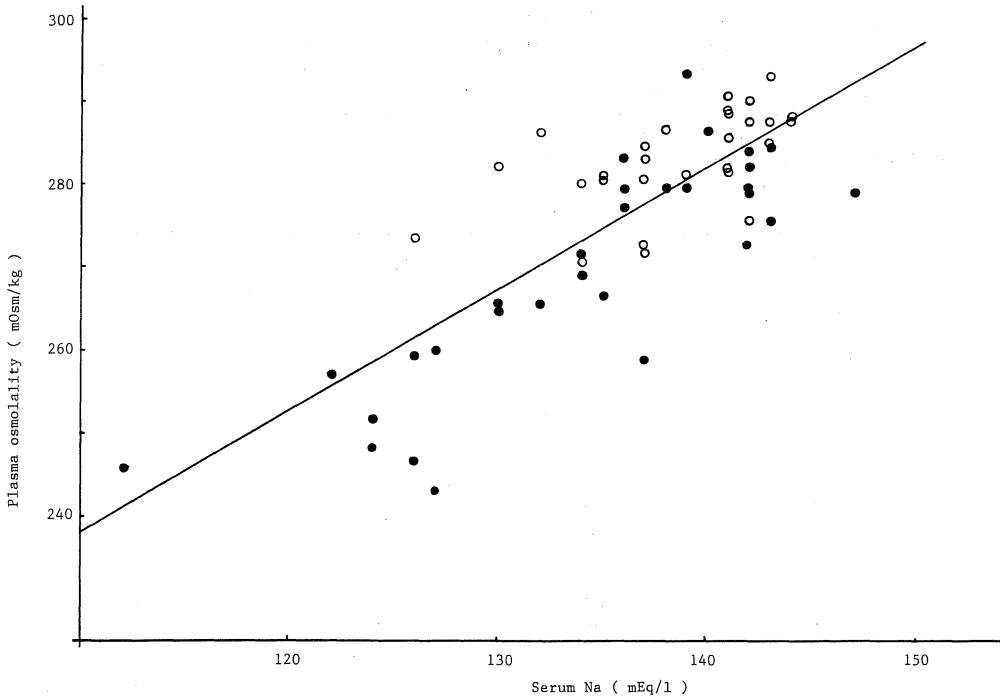


Fig. 3. The relationship of plasma osmolality (Y) to serum sodium (X). ○ : controls, ● : patients. Regression line (Y=1.448(X+54.4)) was drawn.

とされる血清 Na 濃度との間には、患者群と健常群のいずれにおいても有意な正の相関が得られ、血漿浸透圧は血清 Na 濃度によって規定されていることが確認された。

3. 血漿 AVP と血漿浸透圧の関係

健常群、患者群での血漿浸透圧に対する血漿 AVP 分泌動態について得られた結果を Fig. 4 に示す。健常群では、水の経口負荷により血漿 AVP は血漿浸透圧の低下とともに減じて、血漿浸透圧 (X mOsm/kg) と血漿 AVP (Y pg/ml) との関係は有意な正の相関関係 ($r=0.46$, $P<0.05$) を示し、その回帰直線は $Y=0.047(X-259)$ で表された。患者群でも、血漿浸透圧と血漿 AVP との関係は有意な相関関係 ($r=0.46$, $p<0.05$) を示し、回帰直線は $Y=0.007(X-186)$ で表された。血漿浸透圧が健常群の正常下限値 (270 mOsm/kg) 以下の低域でも、患者群では血漿 AVP の分泌を認め、血漿 AVP が患者群において不適切に分泌されている可能性が示唆された。さらに、回帰直線の勾配は浸透圧の変化に対する AVP の分泌感度を示し、X 切片は AVP 分泌始動浸透圧閾値を示すと考えられる。回帰直線の X 切片から、患者群では AVP 分泌始動浸透圧閾値が低下している可能性が示唆された。また回帰分析を行うと、患者群の回帰直線の勾配は健常群のそれよりも有意に小さかった。患者群の血漿浸透圧の変化に対する血漿 AVP の分泌感度は、健常群に比して有意に低いことが明らかにされた。

4. 血漿 ANP と血漿浸透圧の関係

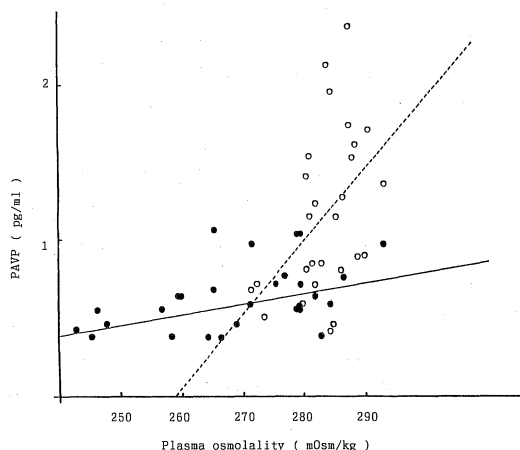


Fig. 4. The relationship of plasma AVP level (Y) to plasma onmolality (X). ○ : controls, ● : patients. Regression lines for the controls (---, $Y=0.047(X-259)$) and the patients (—, $Y=0.007(X-186)$) were drawn.

健常群、患者群での血漿浸透圧に対する血漿 ANP 分泌動態について得られた結果を Fig. 5, 6 に示す。健常群 (Fig. 5) では、血漿 ANP (Y pg/ml) と血漿浸透圧 (X mOsm/kg) との間に特に有意な相関関係は認められなかった。患者群 (Fig. 6) では、水負荷により血漿 ANP は血漿浸透圧の低下とともに増加した。即ち血漿 ANP と血漿浸透圧との間に有意な負の相関関係 ($r=0.53$, $p<0.05$) が認められ、その指数回帰曲線は $Y=1.68 \times 10^6$

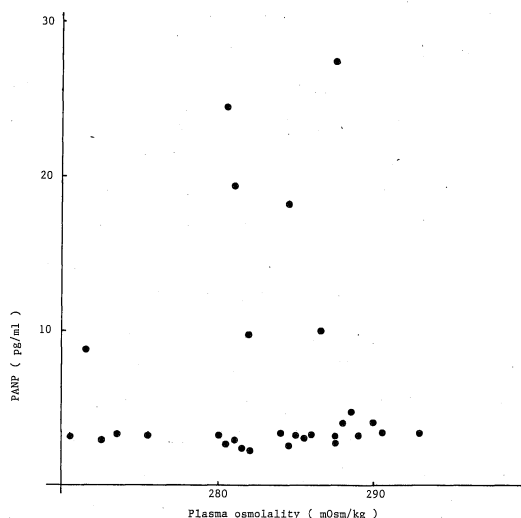


Fig. 5. The relationship of plasma ANP level to plasma osmolality before and after water loading in the control group. No definite correlation was observed.

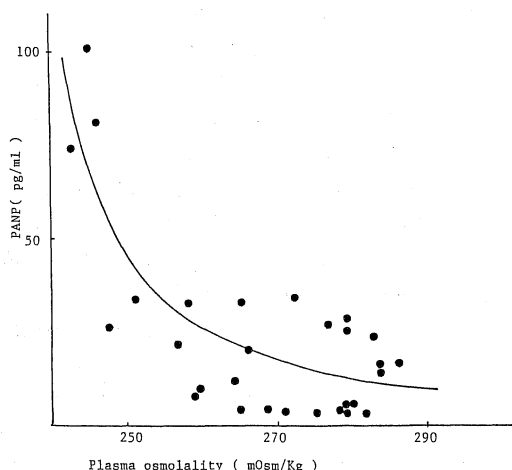


Fig. 6. The relationship of plasma ANP level (Y) to plasma osmolality (X) before and after water loading in the patient group. Exponential regression ($Y=1.68 \times 10^6 e^{-0.04X}$) was shown.

$e^{-0.04X}$ で表わされた。

考 察

多飲を呈する精神障害の患者において、ANPとAVP両方の分泌動態に関する研究報告は、今までになされていない。われわれの行った以前の研究において、AVPの分泌動態に関して低Na血症を伴う精神分裂病患者と低Na血症を伴わない精神分裂病の患者の間で、有意な差異は認め得なかつた¹³⁾ので、今回の研究において、それらの2つのグループ間の比較研究を行わなかつた。

今回の研究で、AVP分泌動態に関してわれわれが以前に報告したものと同様の結果を得た。すなわち患者群において血漿AVP値は非常に小さかつたけれども、正常下限270 mOsm/kg以下の低血漿浸透圧閾においても、血漿AVPは測定可能値を示し、血漿浸透圧に対するAVP分泌感度は、正常群より患者群において有意に低いということを観察した。今日までに多飲や水中毒を引き起こす何らかの欠陥が、時にSIADHと関連があるとされている。さらに、AVP分泌異常の原因を探求するために、多くの研究がなされている。幾人かの研究者は、多飲や低Na血症を呈する多くの精神疾患患者は、“erratic change”浸透圧の変化とは関係なくAVPが過剰に分泌される病態、あるいは“reset osmostat”浸透圧変化に対するAVP分泌反応は維持されたまま、その分泌始動域閾値が低浸透圧域に再設定されている病態によって特徴づけられる不適切なAVP分泌を認めたと報告している。しかしDelva et al¹⁴⁾は、これらの研究における条件設定は不完全なものであり、それらの方法の特徴も多様であると指摘している。Goldman et al¹²⁾は、多飲や低Na血症を呈している精神疾患患者において、血漿あるいは尿の浸透圧と血漿AVPとの関係からAVP分泌に対する浸透圧閾値は低下しており、血漿AVPの低値に対する腎の感受性は明らかに亢進していると報告した。Delva et al¹⁴⁾は、多飲を呈する患者では、血漿浸透圧に比しAVPの値は不適切に高く、AVPに対する腎の感受性は低下していると報告している。われわれ¹³⁾は、精神分裂病患者でのAVP分泌動態に関して、精神分裂病群の血漿浸透圧—AVP分布の回帰直線の勾配は対照群より小さく、分泌感度が低いという結果を報告した。今までのところ、このように単一に共通する異常は見出だされていない。

血漿ANPの分泌動態に関して、Kamoi et al²³⁾は、健常群で血漿ANPと浸透圧値との間に有意な正の指数相関関係があると報告した。今回われわれは、健常群で血漿ANPと浸透圧値との間には、有意な相関関係はない

という結果を得た。また、患者群において血漿ANPと浸透圧値との間には有意な負の指数相関関係があることを明らかにした。ここで健常者では生理的範囲において、有意な相関関係のないことを指摘したい。しかし、浸透圧とANPの相関関係がKamoi et al²³⁾の結果と異なつた事は、実験方法が異なっていることによる可能性もある。すなわちわれわれは、健常者及び精神分裂病患者における水負荷試験におけるデータからこの研究結果を得たが、しかし彼らは、健常群で高張食塩水やマンニトールの投与に基づくデータから得た結果である。さらに、比較検討された血漿浸透圧の範囲の違いもまた、これらの異なつた結果に影響を与えているのではなからうか。

健常群において、HCTはほとんど変動を認めなかつたが、血清Naと血漿浸透圧は水負荷後有意に低下していた。血漿AVPの分泌は、血漿浸透圧の低下に伴い二次的に有意に抑制された。血漿ANPは、有意に増加しており、それは体液量の増加と関連があると考えられる。平均動脈圧はANP分泌に伴い、二次的に低下した。

患者群では健常群とは対照的に、水負荷後血清Naと血漿浸透圧は有意な低下を示したけれども、血漿AVPに関して有意な変化を認めなかつた。これはosmoreceptorの感受性の低下による血漿AVP分泌に対する抑制の欠如の結果であるとわれわれは推察する。血漿ANPは増加しており、それは体液量増加による二次的なものと考えられる。

加えて、水負荷前後にかかわらず、HCT値、血清Na値、血漿浸透圧や血漿AVP値は、健常群より患者群において低く、ANPの値が加齢により増加する²⁴⁾ということを検討しなければならないが、血漿ANP値は健常群より患者群のほうが高いという結果を得た。心不全や腎不全を伴う患者は、水分の排泄障害や慢性的な体液貯留の増加を認めるが、それに伴い血漿ANPも高値を示すことが報告されている²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾。ANPやAVPの分泌に関する種々の所見より、多飲や不適切なAVP分泌によって引き起こされる水分貯留の増加が、血漿ANPの分泌を刺激し、そして血漿ANP値の増加によるNa利尿の促進が、低Na血症や血漿浸透圧の低下の増悪に寄与しているのであり、その結果水中毒に至りうるとわれわれは推察する。

近年、ANPはSIADHを含む種々の疾患患者で調べられてきている。血漿ANP濃度は、正常者よりSIADHの患者で高く²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³³⁾³⁴⁾、また、水制限後血漿浸透圧の上昇に反して逆に減少する³¹⁾³⁴⁾と報告されている。さらにSIADHの病態を呈する患者で、血漿浸透圧に比し不適切なAVP濃度の上昇を認めずに、ANPの異常高値が示

されたという報告³²⁾³³⁾もある。以上のごとく、多飲を伴う精神疾患患者における低 Na 血症や低血漿浸透圧、それに続く水中毒の発生を引き起こす機序に寄与しているかもしれない SIADH において、血漿 ANP は重要な役割を演じている可能性があるということが示されてきた。精神分裂病患者における AVP 分泌動態に関するわれわれの過去の報告から、一次的な osmoreceptor に対する低感受性とそれに応じて二次的に生じた腎の AVP に対する感受性亢進が、SIADH(Zerbe et al⁷⁾による分類 Type D)に関連づけられる水中毒の発生に、重要な役割を演じているかもしれないとわれわれは推察している¹³⁾。また、今回の研究結果から、多飲を示す精神分裂病患者における水中毒のあるタイプは、血漿 ANP の分泌を伴ったところの血漿 AVP は低値ながら、抗利尿反応と低 Na 血症が持続する病態“hypovasopressinemic antidiuresis”(Zerbe et al の SIADH 分類 Type D)を惹起していることが確かめられた。

水中毒は SIADH の一つのタイプと関連づけられるけれども、osmoreceptor の異常な感受性の低下の原因は明らかでない。精神分裂病患者における osmoreceptor の感受性の低下は、遺伝的な要因によって決定されるかもしれない。

しかしながら、抗精神病薬、タバコあるいは多飲がその感受性を変化させてしまうという可能性もある。進行性に増悪する低 Na 血症に加えて、多飲は水中毒の発生に不可欠な要因の一つである。多飲の原因は定かではないが、精神病治療薬³⁷⁾³⁸⁾、精神疾患の関与¹⁾³⁵⁾³⁶⁾、精神分裂病型分類の Crow⁴¹⁾の二分法 II 型と一致する脳の構造的欠陥³⁹⁾⁴⁰⁾、ドーパミン系における異常²⁾⁴²⁾⁴³⁾あるいは、内因性オピオイドペプチドの飲水行動への関与の可能性⁴⁴⁾⁴⁵⁾等が考えられる。

免疫組織化学的研究により、脳において特に AV 3 V 領域を含む視床下部や中隔が、ANP の主な存在部位であることが示されている。この部位は水や電解質の代謝と血圧の調節に重要な関係がある。Nakao et al⁴⁶⁾は、脳室内への ANP の投与が、中隔や視床下部においてアンギオテンシン II によって引き起こされたドーパミン濃度の上昇を抑制することを示している。さらに、中枢に投与された ANP は、アンギオテンシン II の脳室内投与や SHR を使用した昇圧反応⁵⁰⁾、AVP⁴⁸⁾と ACTH⁴⁹⁾の分泌増加、飲水行動⁴⁷⁾や食塩嗜好性の増強等⁵¹⁾に対して抑制を示すことが観察されている。しかし、脳脊髄液中の ANP 濃度と血漿 ANP 濃度との間に相関関係はなかった⁵²⁾という報告もある。脳由来の ANP が、水や電解質の代謝の調節にどのような役割を演じているのか十分に解明

されておらず、加えて精神症状や精神病治療薬が、ANP の分泌動態や作用に影響を与えるのかどうかについても今後の究明課題である。

過去の研究報告において、当教室の岸本は osmoreceptor の感受性が抗精神病薬に対する反応性の良否を予測する可能性や、予後の有効な指標となる可能性を指摘している。著者も今回の研究結果から同様の可能性を推察する。さらに今回の研究結果より著者は次のことも指摘する。

精神分裂病患者において、ANP が多飲による低 Na 血症および水中毒の発生、進展に重要な役割を果たしており、それらの病態が SIADH の亜型(Zerbe et al⁷⁾の分類 Type D)であることが確かめられた。今迄の中枢における研究結果より、中枢における ANP の役割は多飲や低 Na 血症の進展を抑制するという結果が示されている。この様に ANP の末梢および中枢での役割における違いについては、今後の研究を待たなければならないが、精神分裂病患者、特に多飲や水中毒を呈する患者において、ANP の病態生理の解明は、それらの発生の予防、患者の病状の把握や治療に関して臨床的に有意義であろうと思われる。

結 語

精神科領域における水中毒発生機序の解明のために、次のような臨床研究を行った。

精神分裂病圏の患者 15 名(7 名は低 Na 血症の既往がある)、健常対照者 15 名に水を経口負荷(20 ml/kg 体重)し、血漿アルギニンバゾプレッシン(AVP)と血漿心房性 Na 利尿ペプチド(ANP)の分泌動態を検討した。

1) 健常群、患者群のいずれにおいても、血漿浸透圧と血漿 AVP の間に正の相関関係があったが、患者群では血漿浸透圧に対する AVP の分泌感度が有意に低下していた。

2) 健常群の下限値以下の低血漿浸透圧域(270 mOsm/kg 以下)で、患者群に AVP の分泌が認められた。

3) 水負荷前後ともに、患者群では健常群に比して有意に高い ANP 分泌を認めた。

4) 健常群では、血漿浸透圧と血漿 ANP との間に相関関係はなかったが、患者群では、血漿浸透圧と血漿 ANP との間に有意な負の相関関係があった。

以上、血漿 ANP は低 Na 血症の進展と水中毒の発生に重要な役割を果たしていることが示された。またそれらの病態は、ANP 分泌を伴ったところの血中 AVP は低値ながら抗利尿反応が持続する病態“hypovasopressinemic antidiuresis(SIADH)”を惹起するところによ

るものであるということが確かめられた。さらに多飲や水中毒を呈する精神疾患患者における ANP 測定の有用性が示唆された。

本論文の要旨は、第 33 回日本神経化学会(1990 年 10 月、広島)および第 5 回世界生物学的精神医学会(1991 年 6 月、フローレンス)において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師井川玄朗教授、ならびに御校閲、御教示を賜りました第 2 生理学教室榎 泰義教授、薬理学教室中嶋敏勝教授に深く感謝致します。また、直接の御指導、御鞭撻を賜りました平井基陽前助教授、岸本年史講師、ならびに御協力を賜りました教室諸兄姉に深く感謝致します。

文 献

- 1) Hobson, J. A. and English, J. T. : *Ann. Intern. Med.* 58 : 324, 1963.
- 2) Raskind, M. A., Orenstein, H. and Christopher, G. : *Am. J. Psychiat.* 132 : 907, 1975.
- 3) Fowler, R. C., Kronfol, Z. A. and Perry, P. J. : *Arch. Gen. Psychiat.* 34 : 1097, 1977.
- 4) Vieweg, V., Rowe, W., David, J. and Spradlin, W. : *Am. J. Psychiat.* 141 : 1258, 1984.
- 5) Vieweg, W. V. R., Rowe, W. T., David, J. J., Curnow, R. T. and Spradlin, W. W. : *Psychiatric Medicine* 4 : 277, 1987.
- 6) Ragavan, V., Verbalis, J., Wood, M., Randels, P., French, G. and Robinson, A. : *Excerpta Medica* 652 : 1182, 1984.
- 7) Zerbe, R., Stropes, L. and Robertson, G. : *Ann. Rev. Med.* 31 : 315, 1980.
- 8) Hariprasad, M. K., Eisinger, R. P., Nadler, I. M., Padmanabhan, C. S. and Nidus, B.D. : *Arch. Intern. Med.* 140 : 1639, 1980.
- 9) Inoue, K., Tadai, T., Kamimura, H., Miki, H., Hashimoto, H. and Nakajima, T. : *Folia. Psychiat. Neurol. Jpn.* 39 : 121, 1985.
- 10) Bourgeois, P., Leys, D. and Petit, H. : *Br. J. Psychiat.* 147 : 323, 1985.
- 11) Hamazoe, K., Hazama, H. and Nishikawa, M. : *Jpn. J. Psychiat. Neurol.* 40 : 595, 1986.
- 12) Goldman, M. B., Luchins, D. J. and Robertson, G.L. : *N. Engl. J. Med.* 318 : 397, 1988.
- 13) Kishimoto, T., Hirai, M., Ohsawa, H., Terada, M., Matsuoka, I. and Ikawa, G. : *Jpn. J. Psychiat. Neurol.* 43 : 161, 1989.
- 14) Delva, N. J., Crammer, J. L., Lawson, J. S., Lightman, S. L., Sribney, M. and Weir, B. J. : *Br. J. Psychiat.* 157 : 703, 1990.
- 15) de Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veres, A. T. and Sonnenberg, H. : *Life Sci.* 28 : 89, 1981.
- 16) Garcia, R., Cantin, M., Thibault, G., Ong, H. and Genest, J. : *Experientia* 38 : 1071, 1982.
- 17) Currie, M. G., Geller, D. M., Cole, B. R., Boylan, J. G., Yusheng, W., Holmberg, S. W. and Needleman, P. : *Science* 221 : 71, 1983.
- 18) Lang, R. E., Thölken, H., Ganten, D., Luft, F. C., Ruskoaho, H. and Unger, T. : *Nature* 314 : 264, 1985.
- 19) Raine, A. E. G., Erne, P., Bürgisser, E., Müller, F. B., Bolli, P., Burkart, F. and Bühler, F. R. : *N. Engl. J. Med.* 315 : 533, 1986.
- 20) Kangawa, K. and Matsuo, H. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 118 : 131, 1984.
- 21) Kimura, T., Abe, K., Ota, K., Omata, K., Shoji, M., Kudo, K., Matsui, K., Inoue, M., Yasujima, M. and Yoshinaga, K. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62 : 1003, 1986.
- 22) Kimura, T., Shoji, M., Iitake, K., Ota, K., Matsui, K. and Yoshinaga, K. : *Endocrinology* 114 : 1426, 1984.
- 23) Kamoi, K., Sato, F., Arai, O., Ishibashi, M. and Yamaji, T. : *Acta Endocrinologica(Copenh)* 118 : 51, 1988.
- 24) Haller, B. G.D., Züst, H., Shaw, S., Gnädinger, M.P., Uehlinger, D. E. and Weidmann, P. : *J. Hypertension* 5 : 551, 1987.
- 25) Saito, Y., Nakao, K., Nishimura, K., Sugawara, A., Okumura, K., Obata, K., Sonoda, R., Ban, T., Yasue, H. and Imura, H. : *Circulation* 76 : 115, 1987.
- 26) 平田恭信 : 腎と透析 22 : 987, 1987.
- 27) 丸茂文昭, 黒川信悟 : 腎と透析 22 : 1001, 1987.
- 28) Shaw, S. G., Weidmann, P. and Saxenhofer, H. : *Int. J. Artif. Organs* 13 : 138, 1990.
- 29) Kojima, T., Hirata, Y., Umeda, Y., Sato, Y., Fukuda, Y., Matsuzaki, S., Iwase, S. and Kobayashi, Y. : *Acta Paediatr. Scand.* 78 : 793, 1989.
- 30) Cogan, E., Debieve, M. F., Philipart, I.,

- Peppersack, T. and Abramow, M. : N. Engl. J. Med. 314 : 1258, 1986.
- 31) Kamoi, K., Ebe, T., Kobayashi, O., Ishida, M., Sato, F., Arai, O., Tamura, T., Takagi, A., Yamada, A., Ishibashi, M. and Yamaji, T. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 70 : 1385, 1990.
- 32) 鴨居久司, 江部達夫, 佐藤富士夫, 清水マチコ, 保住 功, 高頭秀吉, 岩木久司, 金子 博, 石橋みゆき, 山路 徹 : 臨床水電解質 7 : 107, 1987.
- 33) Yamamoto, N., Kuwayama, A., Miyamoto, N., Seo, H. and Matsui, N. : Neurol. Med. Chir. 29 : 255, 1989.
- 34) Cogan, E., Debieve, M. F., Peppersack, T. and Abramow, M. : Am. J. Med. 84 : 409, 1988.
- 35) Rosenbaum, J. F., Rothman, J. S. and Murray, G. B. : J. Clin. Psychiat. 40 : 287, 1979.
- 36) 山岡功一, 関谷 紫, 成瀬梨花, 友田桂子, 福田守男, 松井 博 : 精神医学 31 : 757, 1989.
- 37) Rao, K. J., Miller, M. and Moses, A. : Ann. Intern. Med. 82 : 61, 1975.
- 38) Smith, W. D. and Clark, M. L. : Am. J. Psychiat. 137 : 1055, 1980.
- 39) Kirch, D. G., Bigelow, L. B., Weinberger, D. R., Lawson, W. B. and Wyatt, R. J. : J. Clin. Psychiat. 46 : 179, 1985.
- 40) Peterson, D. T. and Marshall, W.H. : Ann. Intern. Med. 83 : 675, 1975.
- 41) Crow, T. J. : TINS. 5 : 351, 1982. :
- 42) Dourish, C. T. : Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. 7 : 487, 1983.
- 43) Shen, W. W. and Sata, L. S. : Psychiatr. J. Univ. Ottawa 8 : 154, 1983.
- 44) Vieweg, W. V. R., David, J. J., Rowe, W.T., Wampler, G.J., Burns, W. J. and Spradlin, W. W. : J. Nerv. Ment. Dis. 173 : 161, 1985.
- 45) Sanger, D. J. and McCarthy, P. S. : Psychopharmacology 74 : 217, 1981.
- 46) Nakao, K., Katsuura, G., Morii, N., Itoh, H., Shino, S., Yamada, T., Sugawara, A., Sakamoto, M., Saito, Y., Eigyo, M., Matsushita, A. and Imura, H. : Eur. J. Pharmacol. 131 : 171, 1986.
- 47) Katsuura, G., Nakamura, M., Inouye, K., Kono, M., Nakao, K. and Imura, H. : Eur. J. Pharmacol. 121 : 285, 1986.
- 48) Yamada, T., Nakao, K., Morii, N., Itoh, H., Shiono, S., Sakamoto, M., Sugawara, A., Saito, Y., Ohno, H., Kanai, A., Katsuura, G., Eigyo, M., Matsushita, A. and Imura, H. : Eur. J. Pharmacol. 125 : 453, 1986.
- 49) Makino, S., Hashimoto, K. and Ota, Z. : Brain Res. 501 : 84, 1989.
- 50) Shimizu, T., Katsuura, G., Nakamura, M., Nakao, K., Morii, N., Itoh, Y., Shiono, S. and Imura, H. : Life Sci. 39 : 1263, 1986.
- 51) Itoh, H., Nakao, K., Katsuura, G., Morii, N., Shiono, S., Sakamoto, M., Sugawara, A., Yamada, T., Saito, Y., Matsushita, A. and Imura, H. : Circ. Res. 59 : 342, 1986.
- 52) Masuda, T., Ando, K. and Marumo, F. : Neurosci. Lett. 88 : 93, 1988.

