

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

原 著

| | |
|--|----|
| 辻岡俊明・福屋正史・土屋和道； ω アミノ酸の血圧に対する影響について | 63 |
| 土屋和道・福屋正史・辻岡俊明； ω アミノ酸の抗痙攣作用について | 70 |
| 莊 司 栄 徳；チフスワクチンによるガマの白血球増多反応 | 75 |
| 齋 藤 重 敏；食塩排泄周期性の機序について | 80 |
| 木 村 勉；食塩排泄・昼夜比の年齢変化 | 86 |
| 木 村 勉；食塩過剰摂取と血圧 | 91 |

Originals

| | |
|---|----|
| TSUJIOKA-Toshiaki・FUKUYA-Masashi・TSUCHIYA-Kazumichi；Effect of ω -amino acids on the blood pressure | 63 |
| TSUCHIYA-Kazumichi・FUKUYA-Masashi・TSUJIOKA-Toshiaki；On the anticonvulsant action of some ω -amino acids | 70 |
| SHOZI-Yoshinori；Leucocytotic response in toad on administration of typhoid vaccine | 75 |
| SAITO-Sigetosi；On the mechanism of Diurnal rhythm in NaCl excretion | 80 |
| KIMURA-Tsutomu；Day-night ratio of chloride excretion in relation to age | 86 |
| KIMURA-Tsutomu；Excessive salt intake and blood pressure | 91 |

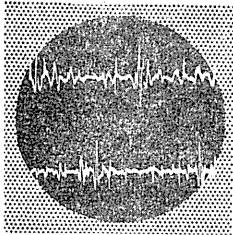
附：日本生理学会々費納入のお願い

日本生理誌21巻総索引

日 本 生 理 学 会

Physiological Society of Japan

新製品



筋電計 テープレコーダー付

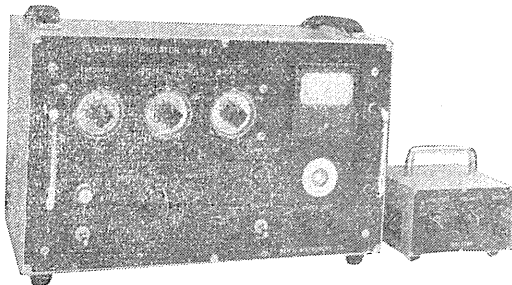
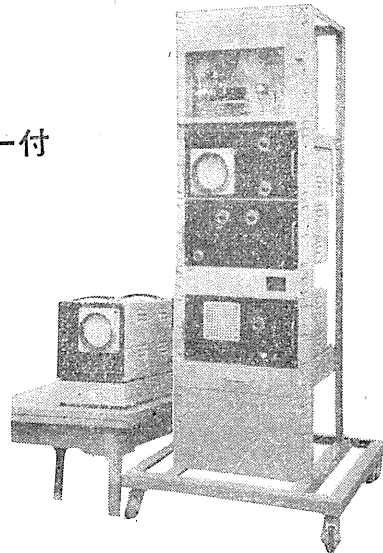
筋電図のほか脳波、心電図などの生体電気現象を2組同時に観測と写真撮影ができる——

筋電図の2現象を同時にテープレコーダーで録音できる——

スタートストップ方式のトリガー掃引回路を使用しているので

- ・刺激装置などの外部同期信号と掃引のスタート時間の遅れがない
- ・単掃引撮影のときフィルム面かぶらず鮮明に写真がとれる

掃引速度は0.1ms/cm～1sec/cmの直読目盛方式



新製品 電気刺激装置

ES-103型

—— 生理実験に 誘発筋電図等による臨床検査に ——

- ・単・複パルスと単発・反覆はツマミ一つで切換えられる
- ・マジックアイを併用して出力を監視できる
- ・波形は正確・安定
- ・アイソレーターを採用してアーチファクトの防止と取扱容易を考慮
- ・周波数の混乱防止機構を備えている

主要製品

脳波計・脳波分析装置
万能記録装置・筋電計
ブラウン管連続撮影装置
麻酔監視装置・電気刺激装置
電気衝撃治療器・光刺激装置
インク書きオシログラフ・電磁オシログラフ・直流増巾器

三栄測器株式会社

本社 東京都新宿区柏木 1-95 TEL (371) 7117-8 8114-5
工場 武蔵野市吉祥寺 1635 TEL (022) ② 4941・7825

ωアミノ酸の血圧に対する影響について 612.14:612.014.469

Effects of ω-amino acids on the blood pressure

辻岡俊明・福屋正史・土屋和道
(TSUJIOKA-Toshiaki・FUKUYA-Masashi・TSUCHIYA-Kazumichi)*

Ⅰ. 緒言

著者の1人辻岡は猫についてγアミノ酪酸(GABA)及びγアミノβオキシ酪酸(BOGABA)の脊髄反射にたいする効果を調べたが, closed arterial injection でこれらの物質を与える場合にその血圧に対する影響を調べておく必要があった。当時すでに飯野¹⁾により, 一連のωアミノ酸の血圧降下作用についての報告があったけれども, BOGABAの作用は知られていなかった。そこでGABAに比してどの程度の減圧作用を有するかを調べたところ, 全然その作用が認められなかったので, その旨を報告したのであるが²⁾, その後これら一連のωアミノ酸についてその薬理作用を調べて行くうちに, BOGABAにも血圧降下作用のあることが明らかになった。そこで本報告はその訂正をかねて, 高橋およびその協同研究者³⁾のとりあげていないOH基, CH₃基を有するωアミノ酸の効果及び吾々の行った摘出腸片やザリガニのstretch receptorに対するこれらωアミノ酸の薬理作用に拮抗作用を示した薬物の効果について記述したものである。

て用い, 猫についても若干の実験を行なった。

血圧の測定は総頸動脈に挿入した血管カニューレを介して水銀血圧計によって, また呼吸の測定は気管カニューレの側管に連結したMareyのTambourによってKymographに描記した。

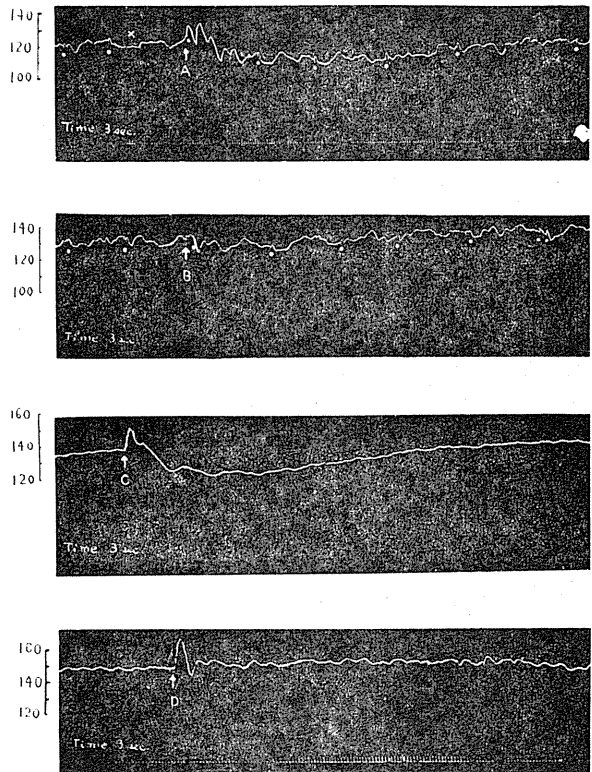


Fig. 1.

The changes of blood pressure induced by GABA and BOGABA. Cat (3.0 kg) under nembutal anaesthesia. The spinal cord was transected at the level of Th. 10. A and B; 1.0 ml 1% GABA and BOGABA were administered with closed arterial injection into the abdominal aorta. Further administration of Nembutal. C and D; 1.0 ml of 1% GABA and BOGABA were injected. White dots were indicated the deep respiration.

Ⅱ. 実験方法

実験動物には Urethane (1mg/kg) を腹腔内に又は Nembutal (25mg/kg) を静脈内に投与して麻酔した家兎を主とし

* 神戸医科大学第1生理学教室 (井上章教授)
〔昭和34年10月15日受付〕

薬物はすべて温血用 Ringer 液に溶解して pH 6.8 に調整し、その適当量をつベルクリン注射器により外頸静脈に投与した。尙試料投与前に对照として Ringer 液を同様な方法で投与して血圧及び呼吸に何らの変化の生じないことを確認した。薬物の判然とした減圧効果を得るために、通常その 1% 溶液 0.5~2.0 ml を使用し、最大量として 2.0~2.5 ml 静脈投与しても効果のない場合は一応無効とした。

GABA は富田雅次博士より、BOGABA は林巖教授より、 ϵ -アミノカプロン酸は阪大理学部化学教室の山本泰男氏より、 δ -アミノ吉草酸は久野宗氏より御恵贈を受けたものである。他のアミノ酸類は市販の純品と称するものを使

用した。光学異性体のあるものはすべて DL 体である。

Ⅲ. 実験結果及び考察

本報告の発端となった実験、即ち所謂脊髄への closed arterial injection として、lumbar artery 以外の動脈枝を腎動脈分岐部の高さまで結紮した腹腔大動脈内へ polyethylene tube で GABA 或いは BOGABA の 1% 溶液を注入した記録の 1 例を示すと Fig. 1 の如くである。1 ml を 2~3 秒で急激に注入すると、頸動脈部で記録している血圧はその back pressure で一時上昇するが(約 5~15 mmHg) GABA ではやがて低下してこれが約 5 分持続する。BOGABA

ではこれが殆んど表われない。しかも GABA の効果は麻酔の深い時に顕著であった。このような事実は、GABA の血圧降下作用が単に急激な注入による血圧上昇のために惹起されたものでないと考えて良い様に思われるが、事実頸静脈内に徐々に注射してもこの効果は表われる。しかし BOGABA では減圧作用が見られなかった。又この場合 GABA では摘出した家兎腸片に対しても抑制効果を示したが、BOGABA は何らの効果もなかった。そこで吾々は BOGABA にはこれらの末梢作用を有しないものと考えたわけである。ところがその後イソセリン等を用いて実験を行なってみた所、弱いながらも減圧作用があることを見たので再び新しく林教授より御恵贈頂いた標品により BOGABA についても実験を行なってみた所、Fig. 2 に示すように、これら OH 基をもった ω アミノ酸もそれらのない GABA、 β -アラニンに比して効果は弱いが生じ、家兎摘出腸片の自働運動を一過性に抑制し、又ザリガニの stretch receptor に対する効果も Elliott & Florey らと同程度の抑制効果を示すことが判明した。従って恐らく前に報告²⁾したのが誤りであったと考

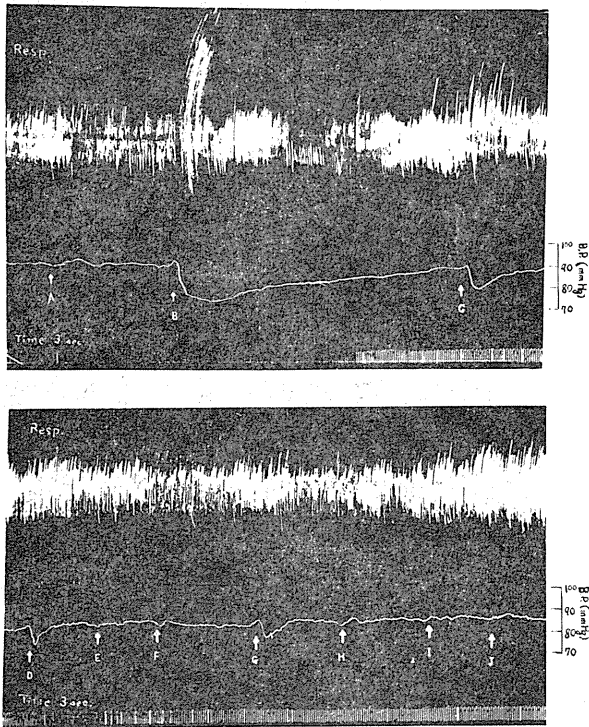


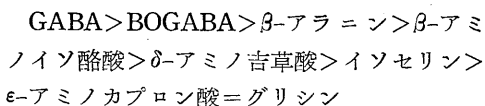
Fig. 2.

A comparison of the effectiveness of GABA and its related compounds lowering the blood pressure of anaesthetized rabbit. Rabbit (2.3 kg) under urethane anaesthesia. A; ϵ -amino caproic acid. B; GABA. C; BOGABA. D; β -alanine. E; Isoserine. F; β -amino butyric acid. G; β -amino iso butyric acid. H; δ -amino valeric acid. I; α -alanine. J; α -amino butyric acid. Each drug was administered by intravenous injection (0.5 ml of 1%).

えられる。その原因は試料の保存に誤りがあったのか、或いは試料自身の純度が充分でなかったのか、明らかでない。

GABA は投与後約10秒位で著明な血圧低下を生じ、投与量により数分より時には数十分間持続し、徐々にもとの血圧の水準に恢復した。尚呼吸も GABA 投与後、多くの場合短時間の呼吸の抑制或いは呼吸の停止が認められ、ついで著明な頻度と振幅の増加が認められた。この呼吸促進は血圧低下と共に必ず認められるが、その持続時間は血圧低下の持続時間に比べると短かく一般に呼吸が正常に恢復した後にも尚若干の血圧低下が残っているのが通例であった。血圧及び呼吸に対する同様な変化は程度の差はあるが GABA について BOGABA, β -アラニン, β -アミノイソ酪酸, δ -アミノ吉草酸, イソセリンおよび β -アミノ酪酸の強さの順で認められ, α -アラニン, α -アミノ酪酸, セリン及び ϵ -アミノカプロン酸は血圧及び呼吸に対して使用した量では何らの影響も認められなかった。これらの結果は 1%, 2ml 与えた時の実験例につき総括したのが Table 1 であって、表中の \equiv は 20 mmHg 以上の血圧低下を見たもので, \equiv は 10~20 mmHg の血圧低下, $+$ は 10 mmHg 以下であるが, 低下が認められず不変であったものを一とし, 数字は夫々の例数を示し, 最後の欄はこれらの効果の表示を夫々 3, 2, 1, 0 としして大体の血圧降下作用の強さの平均を求めて作用の強弱の定性的な比較を行なったものである。

以上の実験結果から ω アミノ酸に関しては作用の強さは;



の順であった, GABA, β -アラニン, δ -アミノ吉草酸, α -アラニン及び ϵ -アミノカプロン酸についての飯野¹⁾, Takahashi et al.³⁾ の血圧と呼吸に対する実験結果と一致している。これらの結果を整理すれば, 次のように言うことが出来る。

Table 1.

A comparison of the effectiveness of ω -amino acids lowering the blood pressure of the anaesthetized rabbit.

| CHEMICAL NAME | STRUCTURAL | NUMBER OF C | POSITION OF NH ₂ | OTHER GROUP | DEPRESSOR EFFECT | | | | | MEAN |
|---|--|----------------|-----------------------------|-------------|------------------|----|---|---|---|------|
| | | | | | +++ | ++ | + | - | 0 | |
| <i>E</i> -amino caproic acid | NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH | C ₆ | ϵ (w) | — | — | — | — | — | 5 | 0 |
| <i>S</i> -amino valeric acid | NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH | C ₅ | δ (w) | — | — | — | — | — | 5 | 1 |
| γ -amino butyric acid | NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH | C ₄ | γ (w) | — | 14 | 6 | — | — | — | 2.7 |
| <i>trans</i> - β -hydroxybutyric acid | NH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₂ COOH | C ₄ | γ (w) | β OH | 2 | 4 | 4 | — | — | 1.8 |
| β -amino butyric acid | CH ₃ CH(NH ₂)CH ₂ COOH | C ₄ | β | β Me | — | — | 4 | 1 | — | 0.8 |
| α -amino butyric acid | CH ₃ CH ₂ CH(NH ₂)COOH | C ₄ | α | — | — | — | — | — | 5 | 0 |
| β -amino isobutyric acid | NH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)COOH | C ₃ | β (w) | α Me | 1 | 4 | — | — | — | 1.2 |
| α -amino isobutyric acid | CH ₃ (NH ₂)CH(CH ₃)COOH | C ₃ | α | α Me | — | — | — | 3 | — | 0 |
| β -alanine | NH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH | C ₃ | β (w) | — | — | — | 3 | 7 | — | 1.3 |
| isoserine | NH ₂ CH ₂ CH(OH)COOH | C ₃ | β (w) | α OH | — | — | — | 4 | 1 | 0.8 |
| serine | CH ₂ (OH)CH(NH ₂)COOH | C ₃ | α | β OH | — | — | — | — | 5 | 0 |
| α -alanine | CH ₃ CH(NH ₂)COOH | C ₃ | α | — | — | — | — | — | 5 | 0 |
| glycine | CH ₂ (NH ₂)COOH | C ₂ | α (w) | — | — | — | — | — | 2 | 0 |

1. 炭素数が C₃~C₅ の ω -アミノ酸が血圧降下作用を示し, そのうちで GABA (C₄) が最も強く, 炭素数の1個の増減でその作用は可成り減弱し, C₂, C₆では吾々の用いた量に於いて殆んどその効果を認め得ない。換言すれば飯野等の言う様に ω アミノ酸の作用は NH₂ 基と COOH 基の間の距離に密接に関係している。

2. この様な関係は吾々の用いた C₄ 系列に於いても成立している。即ちその作用の強さは, GABA (γ) > β -アミノ酪酸 (β) > α -アミノ酪酸 (=0) の様な関係にある。しかし単に NH₂ 基と COOH 基の間の距離のみが関係するならば β -アラニンと β -アミノ酪酸とは同程度の作用が期待されるが, 後者の方が遙かに弱く, ω 位の NH₂ 基が問題であることを示している。

3. OH 基が ω 位の NH₂ 基に接して入っている場合には, GABA/BOGABA=1.5, β -アラニン/イソセリン=1.3 とその作用度は約70% 減弱している。

4. CH₃ 基の影響は C₃ 系列での比較から見ると, β -アラニン > β -アミノイソ酪酸 (α 位) > β -アミノ酪酸 (β 位) > α -アミノイソ酪酸 > α -アラニン=0 であって, やはり β -アラニンの効果を弱めているが, α 位の方が大なる血圧降下作用を有する様に見受けられるのは, 恐らく作用点に働く場合の立体的な関係かと考えられ

る。

5. イソセリンと β -アミノイソ酪酸とは α -位に夫々 OH 基と CH_3 基が入っているが、その作用効果はほぼ等しいから、OH 基及び CH_3 基の ω アミノ酸の血圧降下作用に対する影響は大きな差がないものと考えられる。

家兎、モルモットの摘出腸片或いはザリガニの stretch receptor に対する GABA 等の ω アミノ酸の作用が Atropine, LSD 及び Dibenamine

或いは Picrotoxin 等の痙攣剤により抑制されるので (土屋, 辻岡⁴; 福屋⁵; 井上, 福屋, 辻岡, 土屋⁶), あらかじめ Atropine (5~10mg/kg) 或いは Dibenamine (5~10mg/kg) を耳静脈より投与した家兎について GABA および BOGABA の作用を調べてみた。しかし Fig. 3 に例示した如く、依然血圧低下が見られ、血圧に関しては Atropine 及び Dibenamine は ω アミノ酸に対して拮抗作用を有しないものよう

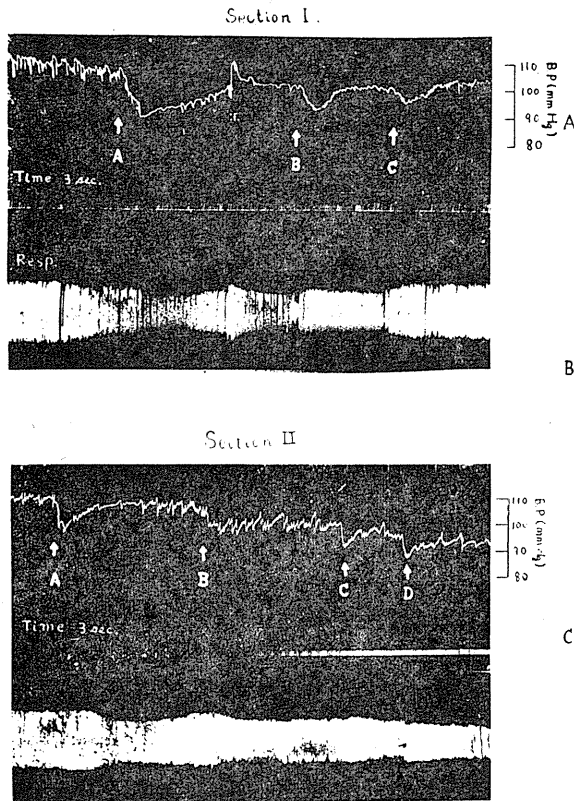


Fig. 3.

The effect of GABA on the blood pressure following atropine and dibenamine administration. Rabbit (2.5 kg) under urethane anaesthesia.

Section I. A; Atropine (20 mg) was injected into the auricular vein. B and C; 0.5 ml of 1% GABA was injected into the external jugular vein at 8 min. and 12 min. after atropine injection. *; Kymograph was stopped for 2 min.

Section II. A; 0.5 ml of 1% GABA was injected into the external jugular vein. B; Dibenamine (20 mg) was injected into the auricular vein. C and D; 0.5 ml of 1% GABA was injected into the external jugular vein at 5 min. and 8 min. after dibenamine injection.

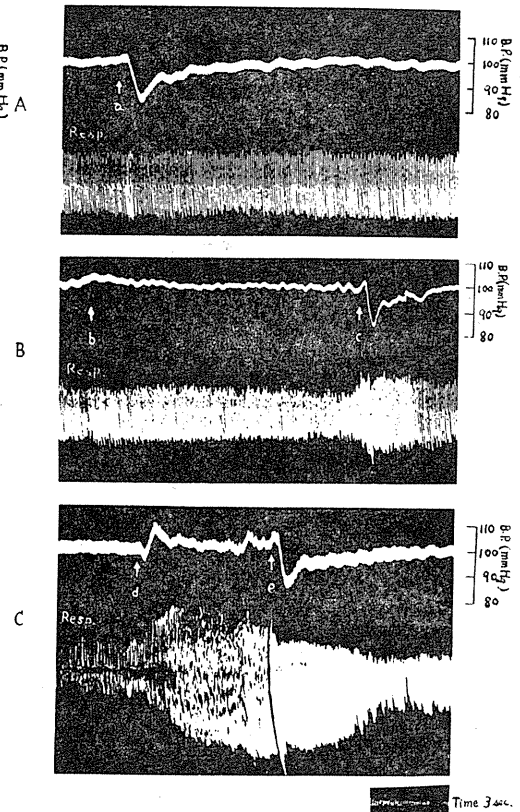


Fig. 4.

The effect of GABA on the blood pressure following metrazol administration. Rabbit (2.5 kg) under urethane anaesthesia. A; 0.5 ml of 1% GABA was injected into the external jugular vein. B; Metrazol (12.5 mg) was injected into the external jugular vein. C; GABA was injected intravenously at 14 min. after metrazol injection. D; Additional metrazol injection (12.5 mg) causes a slight convulsion. E; GABA was injected intravenously at 3 min. after the second metrazol injection, which inhibited convulsive state, but its depressant effect was still observed.

である。

又 Strychnine (1 mg/kg), Metrazol (5 mg/kg) 及び Picrotoxin (1 mg/kg) を静脈内に投与した後は GABA 及び一連の ω アミノ酸を投与すると, Fig. 4 及び 5 に示す様に GABA は著明な血圧低下と軽度の呼吸促進を生じ, この

効果は subtetanic な状態下でも認められた. 唯血圧低下の持続時間は GABA 単独を投与した場合に比してかなり短かくなっている. 従って摘出腸片或いは Stretch receptor で認められた Picrotoxine 或いは Metrazol の ω アミノ酸に対する拮抗作用も Atropine 及び Dibenzamine

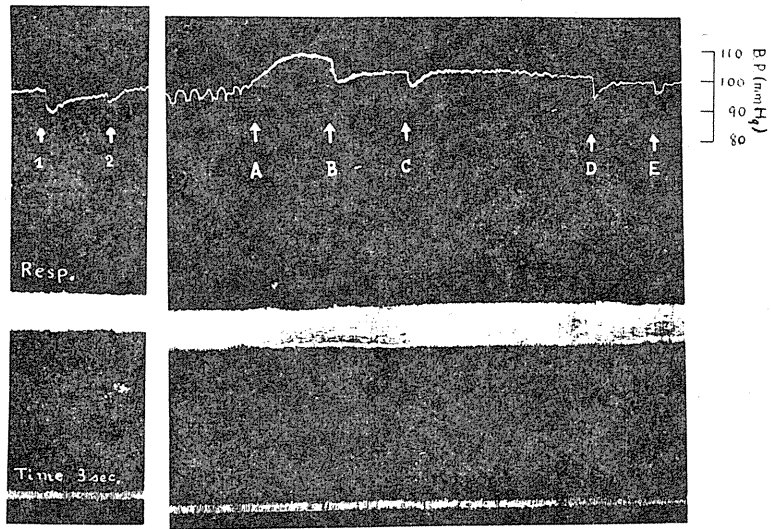


Fig. 5.

The effects of GABA and BOGABA on the blood pressure following picrotoxin administration. Rabbit (2.0 kg) under urethane anaesthesia. 1 and 2; 0.5 ml of 1% GABA and BOGABA was injected into the external jugular vein. A; Picrotoxin (2.5 mg) was injected intravenously. B; GABA, 6 min. after picrotoxin injection, was injected intravenously. C; BOGABA, 10 min. after picrotoxin injection, was injected intravenously. D; GABA was injected intravenously at 18 min. after picrotoxin injection. E; BOGABA was injected intravenously at 22 min. after picrotoxin injection.

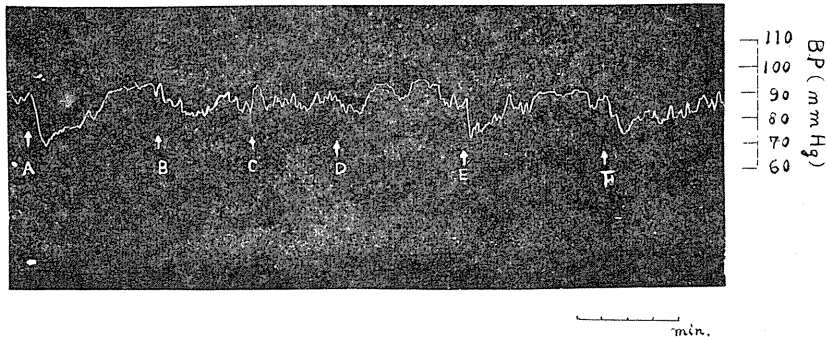


Fig. 6.

The effect of GABA on the blood pressure following LSD administration. Rabbit (2.3 kg) under urethane anaesthesia. A; 0.1 ml of 1% GABA was injected into the external jugular vein. B; 0.5 ml of 10^{-5} LSD was injected into the auricular vein. C, D, E and F; 0.1 ml of 1% GABA was injected intravenously at 2, 5, 10, and 15 min. after LSD injection.

と同様に血圧に関しては認められないものといえる。

しかし Lysergic acid diethylamide (LSD) をあらかじめ家兎の外頸静脈に (10^{-5} , 0.5 ml) 投与した場合には, Fig. 6 に示す様に LSD 投与 2~3 分後より GABA の血圧降下作用は減弱又は消失し, この効果は10~15分間持続し, LSD は GABA の血圧降下作用に対して拮抗作用を有することが認められた。

Takahashi et al.⁷⁾ の最近の報告によると GABA の血圧降下作用は延髄内の depressor point に作用するために生ずると言われているが, しかし GABA 等の ω アミノ酸の末梢作用にたいして拮抗作用を有する Atropine 或いは Dibenamine 又は Picrotoxin 等の痙攣剤が上述の様に血圧作用に関しては拮抗性を有しないのは, 目下のところ作用部位の receptor の相違と考えるほかはないであろう。又 LSD の拮抗作用はその持続時間も短かく, 延髄性のものか否かは本実験結果のみからでは断定出来ない。

IV. 結 論

家兎及び猫を用いて一連の ω アミノ酸の血圧に対する減圧作用を調べ, つぎの様な結果を得た。

1) α -アミノ酸 (C_2 - C_5) はすべて血圧に対しては無効であったが, ω アミノ酸 (C_3 - C_6) は ϵ -アミノカプロン酸を除いては血圧降下作用を示した。

2) ω アミノ酸の静脈内投与による血圧降下作用は GABA (C_4) が最も強く, 炭素数の増減によりその作用は弱くなり, 炭素数 C_2 及び C_6 は無効であった。

尙 ω アミノ酸 (C_2 又は C_4) の α 及び β 位に OH 基又は CH_3 基が入った場合には血圧降下作用は減少した。

3) 上述の結果から ω アミノ酸の血圧降下作

用は次の順序で増加した。

グリシン = α -アミノ酪酸 = ϵ -アミノカプロン酸 < β -アミノ酪酸 = イソセリン < δ -アミノ吉草酸 < β -アミノイソ酪酸 < β -アラニン < BOGABA < GABA

4) モルモットの摘出腸片, 蛙の脊髄反射及びザリガエの stretch receptor で認められた ω アミノ酸の抑制作用に対する LSD の拮抗作用は血圧に対しても同様に認められた。

5) ω アミノ酸の作用に対する Atropine, Dibenamine 及び数種の痙攣剤の拮抗作用は血圧では認められなかった。

終始御懇切な御指導並びに御校閲を頂いた井上章教授に厚く御礼申し上げます。

本稿脱稿後, Elliott, K. A. C. & F. Hobbiger; Gamma amino butyric acid: circulatory effects in different species; reinvestigation of the anti-strychnine action in mice. J. Physiol. (1959), 146, 70-80 の発表をみた。同報文中高橋等の結果に見るような呼吸の一過性抑制は家兎において見られぬとしているが, 吾々の成績は高橋等の成績にほぼ一致するものであった。

文 献

- 1) 飯野 貢 (1955) γ アミノ酪酸及び類縁物質の血圧-呼吸に対する作用 日本生理誌 17, 766-773
- 2) 井上 章・千葉康則・辻岡俊明 (1958) γ アミノ酪酸及びその近縁物質の作用に就いての 2, 3 の実験 (第35回日本生理学会) 日本生理誌 20, (8号)
- 3) Takahashi, H., M. Tiba, M. Iino and T. Takayasu (1955) The effect of γ -aminobutyric acid on blood pressure. Jap. J. Physiol. 5, 334-341
- 4) 土屋和道・辻岡俊明 (1958) ω アミノ酸の摘出腸片に対する作用 日本生理誌 21, 856
- 5) 福屋正史 (1958) ω アミノ酸の stretch receptor に対する作用 日本生理誌 21, 856
- 6) 井上 章・辻岡俊明・福屋正史・土屋和道 (1959) GABA の薬理的作用の 2, 3 について (第36回日本生理学会) 日本生理誌 21, (8号)
- 7) Takahashi, H., M. Tiba, T. Yamazaki and F. Noguchi (1958) On the site of action of γ -aminobutyric acid on blood pressure. Jap. J. Physiol. 8, 378-390

Summary

Depressor action of γ -amino butyric acid (GABA) and some other ω -amino acids were studied on rabbits and cats, results obtained being summarized as follows;

1) All α -amino acid tested (C_2 - C_5) were found ineffective, while ω -amino acid (C_3 - C_5) were more or less depressant except ϵ -amino caproic acid (C_6).

2) Effectiveness in blood pressure lowering action of intravenously administered ω -amino acid was found highest in GABA (C_4 acid), and it was reduced when number of C atom increases or decreases, C_2 and C_6 acid being ineffective.

When OH- or CH_3 -group was introduced into α - or β -position of C_3 or C_4 ω -amino acid, their depressor action was also depressed.

3) As a consequence, it was found that the blood pressure lowering effect of ω -amino acid tested increases in the following order; (glycine and α -amino acid), ϵ -amino caproic acid < β -amino butyric acid = isoserine < δ -amino valeric acid < β -amino iso butyric acid < β -alanine < BOGABA < GABA.

4) Antagonism between LSD and ω -amino acids could also be confirmed in blood pressure lowering just as in inhibitory action of these acids on excised guinea pig ileum, frog spinal reflex and on stretch receptor of cray fish.

5) But antagonistic action of atropine, dibenamine and some convulsants against ω -amino acid, which proved on above mentioned inhibitory actions, could not found in their blood pressure lowering activity.

(1st Department of Physiology, Kobe Medical School)

ωアミノ酸の抗痙攣作用について 612. 825. 3-064:612. 014. 469

On the anticonvulsant action of some ω-amino acids

土屋 和道・福屋 正史・辻岡 俊明
(TSUCHIYA-Kazumichi・FUKUYA-Masashi・TSUJIOKA-Toshiaki)*

温血動物の大脳より Florey¹⁾ が抽出した所謂 Factor I は種々な抑制作用を有しているが、更に抗痙攣作用をも有するものと言われ²⁾、また Factor I の有効成分は γ -aminobutyric acid (GABA) であるとの見解も報ぜられている³⁾。然し Factor I と GABA とはその作用がすべての点で一致するとは言い難いことをその後 McLennan⁴⁾ も認めているが、彼が Factor I のみならず GABA (及び BOGAB) もマウスの Strychnine 痙攣による致死を防止すると言うのに対して Brockman & Burson⁵⁾ はその様な作用は GABA にはないとしている。他方林⁶⁾⁷⁾ は生理的な中枢の抑制物質は β -hydroxy- γ -aminobutyric acid (BOGAB) であり、その投与により痙攣発作を抑制することが可能であるとしているが、田中⁸⁾ は GABA および BOGAB の何れにも抗痙攣作用は認められないと報じている。

吾々は GABA 及びこれと近縁の ωアミノ酸の薬理作用に就いて従来から若干の実験を行なってきたので、以上のような従来報告された成績の一致しないことから、吾々の実験の一環として之等の ωアミノ酸の抗痙攣作用を調べる簡単な実験を試みて見た。その結果をまとめたのがこの報告である。

1. 実験材料及び方法

用いたアミノ酸は GABA, BOGAB を含めて、第1表に示したような、 α , β 及び ωアミノ酸である。その中 BOGAB は林謙教授の御厚意により御恵与頂いたもので、 δ アミノヴァレリアン酸は在米中の久野宗氏の御好意により

入手した純品である。実験動物として体重約 15g の健康な成熟マウスを用い、5匹を1群として、各群に薬物を投与し、同時に必ず対照群として Tyrode 液のみを注射したものを選んで観察した。

薬物はその投与量が 0.1~0.5ml 中に含まれるように Tyrode 液に溶解し、腹腔内注射により与え、注射後10分に下記の方法によって痙攣を起させその効果を判定した。

抗痙攣作用の判定には最大電気痙攣法 (MES 法)⁹⁾¹⁰⁾ を先ず用いてみた。即ち菅¹¹⁾ に倣って作製した刺戟装置を用い、角膜に電極を密着せしめ、80mA の電流を 0.2sec 間通じた。之は対照群のすべてのマウスに常に Supra maximal seizure を起させて死に到らしめるに足る電流量であった。この痙攣は強直性屈曲 (TF), 強直性伸展 (TE), 間代性期 (CL) の3期を経るが、抗痙攣剤により TE が鋭敏に消失すると言われ¹²⁾、抗痙攣作用効果判定には極めて有効な方法⁹⁾¹⁰⁾ とされているので、特に TE について注意して観察した。又 TE の消失と動物の生存とは殆んど一致する¹¹⁾ とも言われているので、MES を施して後12時間以上生存するものの例数を調べた。用いた方法の有効な事を確める為に抗痙攣性の著明な Myanesin についての観察も同時に行なった。尙一方に於いて MES 法と比較し得る 38mg/kg の Metrazol を静脈内に注射して maximal seizure を起す Metrazol 法 (MMS 法)¹³⁾ についても調べて見た。この場合には最初に CL が表われ、最後の CL がみられない。更に比較のために純系 (DDS 系マウス) についての Picrotoxin 及び Strychnine による痙攣についての福屋の成績をも加えた。

* 神戸医科大学第1生理学教室 (井上章教授)
〔昭和34年10月15日受付〕

II. 実験結果と考察

MES法によって得られた結果は第1表に示す如くである。表中の TE は TE の判然と抑制消失した例数を, Surv. は MES 法の後6時間乃至は翌日迄生き残った例数を被験動物数に対する比として示したものであって, GABA, BOGAB, 或いは β -amino-iso 酪酸 (BAIB) では5匹1群のテストを繰返したものの総計を示したものである。

比較の為に行なった Myanesin 投与では, 明らかに TE が抑制せられたマウスは生存し, 0.5~1.5mg/10g 体重の大量投与で明らかな痙攣抑制作用を示しているが, アミノ酸投与時には僅かに, GABA の1乃至 10mg/10g 体重の大量投与時に TE の抑制が見られるに過ぎない。従ってこのような観点からすれば, GABA, BOGAB 等の ω アミノ酸は抗痙攣作用がないと言わねばなるまい。これは田中の述べている事実と一致している。しかし TE の消失が認められなくとも死より免がれる場合が可成り見られるのであって, しかも大部分は少なくとも翌日迄生存している。表中には生存数が40%以上の場合を枠内に囲んであるが, 之等の場合はすべて, ω アミノ酸の場合に限られている。投与

量との関係は明らかでなく, 0.001mg 程度の投与では殆んど認められないが 10mg/10g の大量を投与しても 0.1mg投与時に比して特に顕著な効果があるとは限らず, BAIB の場合にはその毒性の為か, 注射後10分以内に全部斃死した。

これ丈の実験例数からは的確なことは言い得ないけれども, 生存動物数から見ると, α アミノ酸は殆んど何等の効果も有せず, GABA が最も顕著で, 次にその有効度の差は明らかでないが BOGAB, β -alanine, BAIB の3種が有効で, δ -アミノヴァレリアン酸では β -アミノ酪酸と同程度で α アミノ酸に近いと言うことが出来るよう。

このような ω アミノ酸の効果の順序は大体に於いて, ザリガニの Stretch receptor¹⁴⁾, 蛙の脊髄反射¹⁵⁾, 或いはモルモットの摘出腸片に対する抑制作用¹⁶⁾, 家兎の血圧降下作用¹⁷⁾に於ける序列と同一であって, 同様の化学構造に基づく作用と推測する事が出来, 偶発的なものとは考え難い。

Myanesin の場合には TE の消失と生死とが完全に平行しており, 又従来からも生死と抗痙攣作用は平行するものと考えられている¹¹⁾のに対して吾々のテストでは此の両者が分離している理由は明らかではない。Goodman¹³⁾等はMES

Table 1.
Anticonvulsant effect of GABA and allied amino acid.
Dose in mg/10g body weight

| Amino acid tested | 0.001 | | 0.01 | | 0.1 | | 1.0 | | 10.0 | |
|--|-------|-------|------|-------|---------|-------|---------|-------|-----------------------|-------|
| | TE | Surv. | TE | Surv. | TE | Surv. | TE | Surv. | TE | Surv. |
| α -alanine | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 |
| α -aminobutyric | ... | ... | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 |
| α -aminoisobutyric | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 1/5 |
| β -aminobutyric | ... | ... | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 1/5 | 0/5 | 1/5 | 0/5 | 1/5 |
| β -alanine | 0/5 | 1/5 | 0/5 | 2/5 | 0/5 | 3/5 | 0/5 | 3/5 | 0/5 | 2/5 |
| β -aminoisobutyric | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 2/5 | 0/10 | 5/10 | 0/15 | 5/15 | (all died after inj.) | |
| γ -aminobutyric | 0/10 | 2/10 | 0/10 | 6/10 | 0/10 | 6/10 | 2/10 | 6/10 | 3/10 | 6/10 |
| γ -amino- β -hydroxybutyric | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 2/5 | 0/15 | 8/15 | 0/15 | 5/15 | 0/5 | 3/5 |
| δ -amino valeric | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 1/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 2/5 | 0/5 | 1/5 |
| | | | | | (0.5mg) | | (1.0mg) | | (1.5mg) | |
| Myanesin | ... | ... | ... | ... | 3/5 | 3/5 | 4/5 | 4/5 | 5/5 | 5/5 |

N. B.: TE=Number of animals indicating no sign of tonic extensor cramp/number of animals tested.
Surv.=Number of animals survived after MES-test/number of animals tested.

法に於いて電撃電流を小にした方が薬物による痙攣の pattern の変化がより小量でよりよく認め得ると述べていることを考えると、吾々が生死による判別を考慮して 80mA の強い刺戟を用いた点に問題があるかも知れない。しかし Myanesin では明白な TE の消失を認め得たから、若し GABA に強い抗痙攣作用があるならば、吾々の方法でも認め得たであろう。尤も TE の強弱の判定は甚だ主観的であるから、Myanesin 投与の場合のような判然とした抑制消失を見得なかったと言う意味で殆んど動物にマイナスの判定を下してはいるが、 ω アミノ酸投与時に TE が若干抑制せられたと思われるような例が

Table 2.

Effects of ω -amino acids on the maximal metrazol seizure produced by intravenous administration of 38 mg/kg metrazol.

| Drugs | CL | TF | TE | animals survived animals tested |
|-------------------|---------------|-----|----------------|---|
| Control | 0/5 (24 sec.) | 1/5 | 0/5 (10 sec.) | 1/5 |
| α -alanine | 0/5 (23 sec.) | 0/5 | 0/5 (9 sec.) | 1/5 |
| β -alanine | 0/5 (16 sec.) | 2/5 | 3/5 (7.5 sec.) | 3/5 |
| BOGAB | 0/5 (14 sec.) | 3/5 | 3/5 (9 sec.) | 3/5 |
| GABA | 0/5 (14 sec.) | 2/5 | 4/5 (5 sec.) | 4/5 |
| Myanesin | 2/5 (8 sec.) | 4/5 | 4/5 (2 sec.) | 5/5 |

* The results are expressed by the ratio: number of animals prevented from the spasms or survived/number of animals tested. The values given in parentheses indicate mean values of duration of the clonic or tonic extensor spasms. Drugs were administered intraperitoneally (10mg/kg).

Table 3.

Effects of ω -amino acids on picrotoxin convulsion (10mg/kg, intraperitoneally).

| Drugs* | Duration of seizure component(sec) | | | animals survived animals tested |
|-------------------------------|------------------------------------|----------------------|--------------------------|---|
| | Initial clonus | Recurrent convulsion | Response of hindleg (TE) | |
| Control | 12.8±2.1(5/5) | ## | 6.0±1.7(5/5) | 0/5 |
| α -amino butyric acid | 10.6±2.6(5/5) | ## | 8.0±3.1(5/5) | 0/5 |
| β -alanine | 11.4±3.5(5/5) | ## | 1.2±0.8(2/5) | 3/5 |
| β -aminoisobutyric acid | 8.2±2.3(5/5) | ## | 1.6±0.6(2/5) | 3/5 |
| BOGAB | 9.0±3.7(5/5) | + | (0/5) | 4/5 |
| GABA | 2.8±2.7(3/5) | + | (0/5) | 5/5 |
| Myanesin | 10.6±2.0(5/5) | + | (0/5) | 5/5 |

* The intraperitoneal administration of ω -amino acids (10mg/kg).

なかった訳ではない。唯予備実験に於いてこの判別が困難であったのに対して生存動物が見られたので、以上のような強電流を使用して生死に注目した訳である。

Goodman 等¹³⁾は 38mg/kg の Metrazol をマウスの尾部静脈に注射する MMS 法と MES 法を抗痙攣作用の screening test として比較して調べているので、吾々も一応彼等の方法に倣って 10mg/kg の ω アミノ酸投与の Metrazol 痙攣に対する効果を調べてみた。その成績は第 2 表の如くである。即ち α -alanine 投与では対照群と殆んど同一の pattern を与えるのに対して、 β -alanine, BOGAB 及び GABA の投与群では initial clonus の完全な抑制は見られぬがその持続時間は短縮し、TE を示さぬ動物が 60-80% も見られ、之等の動物はいずれも翌日迄生存し、GABA に於いてその効果が最も強いように見受けられる。厳密な方法ではないけれども ω アミノ酸処理群として、 β -alanine, BOGAB, GABA の 3 群を pool し、そうでないものとして対照群及び α -alanine 群を合せたものを対比して χ^2 -test を行なえば $Pr < 0.05$ で有意の差があるといえる。従って ω アミノ酸は或程度 Metrazol に対して抗痙攣作用を有するものと考えてよいであろう。

同様に Picrotoxin 痙攣 (10mg/kg 腹腔内投与) に対する ω アミノ酸 (10mg/kg 腹腔内投与) の効果は第 3 表のようになり、更に判然とした抗痙攣作用が認められた。GABA は Picrotoxin 投与量 8~12mg/kg に互って常にこのような効果がうかがわれ、殊に 12mg/kg 投与時には対照群及び α アミノ酸群で総べての動物が 20分以内に死亡する場合にも GABA は 5 頭中 3 頭 (BOGAB では 5 頭中 1 頭にすぎない) に於いて TE の出現を抑制し、翌日迄生存した。

之に対して Strychnine 痙攣 (0.8-1.5mg/kg, 腹腔内投与) に対しては 100mg/kg の GABA の投与によっても殆んど影響がみられなかった。Strychnine 1.0mg/kg の場合を第 4 表に例示してある。即ち Brockman & Burson⁵⁾ の結果と同様で、McLennan⁶⁾ の報告と一致しない。

之等の Picrotoxin, Metrazol 痙攣に対する効果から見た ω アミノ酸の抗痙攣作用の強弱の順位も、観察数が少なく系統的でないから、統計的に厳密なことはいえないが、大体に於いて MES 法に於いて死を免れしめる効果の場合と殆んど同一と考えて良いように思われる。従ってこれらの効果も ω アミノ酸の抗痙攣作用によるものと考えて良いであろう。

既に GABA 或いは BOGAB が犬の皮質刺激による全身性の痙攣を抑制することは林及びその協同研究者によって強調せられていることであり¹⁸⁾¹⁹⁾、皮質に作用せしめた場合之等の dendritic potential に対する抑制作用についての分析を行なわれていて²⁰⁾²¹⁾、Metrazol 及び Picrotoxin がその excitatory synapses を抑制する作用を消失せしめるが、Strychnine にはその効果がない事が報ぜられている。他方 Curtis & Phillis²²⁾ は脊髄の神経細胞に対して GABA が非特異的な抑制作用を有し、これにたいして Strychnine は効果のないことを証明している。GABA の作用機転がどのようなものであるにせよ又 GABA の Blood-brain barrier の通過には問題があるけれども、之等の報告の結果から考えて GABA 或いはその他の ω アミノ酸がマウスの Picrotoxin, Metrazol 及び電撃による痙攣に対して抗痙攣作用を有しても、あながち不合理ではない。特に Picrotoxin は GABA に対して強い拮抗性を有するが Strychnine にはそのような作用がみられぬことはザリガニの Stretch-receptor¹⁴⁾、蛙の脊髄反射¹⁵⁾、或いは摘出腸片¹⁶⁾に於いても証明されていることを考慮に入れると、Picrotoxin 痙攣に対して最も強い抗痙攣作用を示し、Strychnine 痙攣に対して殆んど効果のないことは ω アミノ酸の抗痙攣作用が脊髄その他に対するのと似た形式によるものである可能性を暗示している。

殊に GABA 等には抗 5HT 作用が著明で且つ 5HT に対する拮抗剤 (例えば LSD, Atropine, Dibenzylin) により Picrotoxin 或いは Metrazol によると同様に GABA の抑制作用が block されることは¹⁴⁾¹⁵⁾²³⁾ 5HT の中枢中に於ける役割

Table 4.

Effects of ω -amino acids on the convulsion of mice produced by the intraperitoneal administration of 1mg/kg strychnine nitrate.

| Drugs* | onset of convulsion (min) | onset of final heavy convulsion (min) | animals survived animals tested |
|----------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Control | 2.5 (1.5-3.5) | 3.5 (1.5-5.5) | 0/5 |
| -alanine | 2.6 (2.2-3.0) | 2.7 (2.5-3.0) | 0/5 |
| -alanine | 2.7 (2.0-3.5) | 3.1 (2.2-4.1) | 0/5 |
| BOGAB | 2.2 (1.5-3.0) | 2.4 (1.7-3.1) | 0/5 |
| GABA | 4.0 (2.5-5.5) | 4.2 (2.7-5.2) | 0/5 |
| Myanesin | 3.1 (2.5-3.7) | | 4/5 |

* The intraperitoneal administration of ω -amino acids in 0.1ml Tyrode solution (100mg/kg).

について尙不明の点が多いけれども何等かの働きをしていることが考えられている現在、注意を惹く点である。併し抗痙攣剤の作用機転については甚だ多くの議論のある所であり (例えば Goodman et al.²⁴⁾ Toman et al.²⁵⁾), このような現象的な面からの類似又は類推文では断定的なことを言い得ないことは明らかである。

IV. 要 約

最大電気痙攣法及び Picrotoxin, Metrazol, Strychnine 投与によるマウスの痙攣に対する GABA 及び若干の ω アミノ酸の抗痙攣作用を調べた。その結果 ω アミノ酸は Picrotoxin (8~12mg/kg, 腹腔内投与) 及び Metrazol (38mg/kg, 静脈内投与) による痙攣並びに電撃による痙攣 (80mA, 0.2sec) に対しては或る程度抗痙攣作用を有するが、Strychnine (0.8~1.5mg/kg, 腹腔内投与) に対しては殆んどその作用を認め得ず、又 α -アミノ酸はいずれの痙攣に対しても効果はなかった。このような抗痙攣作用は γ -アミノ酪酸に於いて最も強く、 β -オキシ γ -アミノ酪酸、 β -アラニン、 β -アミノイソ酪酸の順に弱くなり、概略に於いてザリガニの stretch-receptor、蛙の脊髄反射、摘出腸片等に対する ω アミノ酸の抑制効果の強弱の順位と一致する。

本稿脱稿後, Elliott, K. A. C. & F. Hobbiger; Gamma amino butyric acid: circulatory effects in different species: reinvestigation of the anti-strychnine action in mice. J. Physiol. (1959)

146, 70-84の発表をみた。同報文に於いてGABAの抗ストリキニン痙攣作用のないことを述べ、その一因として blood-brain barrier を通りにくい事を挙げているが、上述の様に Picrotoxin 痙攣に対して判然たる抗痙攣作用を有すること、又stretch-receptor等に於いてもPicrotoxinとの拮抗がみられるが Strychnine にはその作用がないことから、之文に帰することは出来ないように思われる。

本報文に関して、御懇切な御指導、校正を頂いた井上章教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Florey, E. (1953) Über einen nervösen Hemmungsfaktor in Gehirn und Rückenmark. *Naturwissenschaften*, **40**, 295-296
- 2) Florey, E. & McLennan, H. (1955) Effect of an inhibitory factor (Factor I) from brain on central synaptic transmission. *J. Physiol.* **130**, 446-455
- 3) Bazemore, A. W., Elliott, K. A. C. & Florey, E. (1957) Isolation of Factor I. *J. Neurochem.* **1**, 334-339
- 4) McLennan, H. (1957) A comparison of some physiological properties of inhibitory factor from brain (Factor I) and γ -aminobutyric acid and related compounds. *J. Physiol.* **139**, 79-86
- 5) Brockman, J. A. & Burson, S. L. (1957) Multiple nature of inhibitory factor (Factor I) from brain. *Proc. Soc. exper. Biol., N. Y.*, **94**, 450-452
- 6) 林 謙 (1955) 医学のあゆみ, 別集IV 物質代謝 2
- 7) Hayashi, T. (1958) Inhibition and excitation due to γ -aminobutyric acid in the central nervous system. *Nature*, **182**, 1076-1077
- 8) 田中 潔 (1956) 基礎医学最近の進歩 薬理編 67-80
- 9) Woodbury, L. S. & Davenport, V. D. (1952) Design and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch. int. Pharmacodyn.* **92**, 97-107
- 10) Brown, W. C. (1953) Properties and alteration of electrically induced seizure in mice. *Epilepsie*, **2**, 127
- 11) 菅 敬二郎 (1956) 合成抗痙攣薬に関する研究 第7報 *日本薬理誌* **52**, 93-98
- 12) Toman, J. E. P., Swinyard, E. A. & Goodman, L. S. (1946) Properties of maximal seizure, and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents. *J. Neurophysiol.* **9**, 231-239
- 13) Goodman, L. S., Grewal, S. M., Brown, W. C. & Swinyard, E. A. (1953) Comparison of maximal seizure evoked by pentylentetrazol (metrazol) and electroshock in mice, and their modification by anticonvulsants. *J. Pharmacol. exp. Therap.* **108**, 168-176
- 14) 福屋正史 (1958) *日本生理誌* **21**, 856
- 15) 辻岡俊明・福屋正史 (1959) *日本生理誌* **22**, 57
- 16) 土屋和道・辻岡俊明 (1958) *日本生理誌* **21**, 856 会に報告
- 17) 辻岡俊明・福屋正史・土屋和道 (1959) ω アミノ酸の血圧に対する影響について *日本生理誌* **22**, 63
- 18) Hayashi, T. & Nagai, K. (1956) Action of ω -amino acids on the motor cortex of higher animals, especially γ -amino- β -hydroxybutyric acid as the real inhibitory principle in brain. *Abstr. XX. int. Physiol. Congr.* 410
- 19) Hayashi, T. (1959) The inhibitory action of β -hydroxy γ -aminobutyric acid upon the seizure following stimulation of the motor cortex of the dog. *J. Physiol.* **145**, 570-578
- 20) Purpura, D. P., Girado, M. & Grundfest, H. (1957) Selective blockade of synapses in the cat brain by γ -aminobutyric acid. *Science*, **125**, 1200-1201
- 21) Iwama, K. & Jasper, H. (1957) The action of γ -aminobutyric acid upon cortical electrical activity in the cat. *J. Physiol.* **138**, 365-380
- 22) Curtis, D. R. & Phillis, J. W. (1958) Gamma-amino-n-butyric acid and spinal synaptic transmission. *Nature*, **182**, 323
- 23) 井上 章・福屋正史・土屋和道・辻岡俊明 (1959) (第35回日本生理学会総会に報告) *日本生理誌* **20**, (8号)
- 24) Goodman, L. S., Toman, J. E. P. & Swinyard, E. A. (1949) Anticonvulsant drugs. *Arch. int. Pharmacodyn.* **78**, 144-162
- 25) Toman, J. E. P. (1949) The neuropharmacology of anticonvul EEG. *clin. Neurophysiol.* **1**, 33-44

Summary

The anticonvulsant action of GABA and some ω -amino acids was examined on convulsion in mice. The results obtained were summarized as follows:

1. The ω -amino acids tested could more or less protect the mice from picrotoxin (8~12mg/kg, intraperitoneally) and metrazol (38mg/kg intravenously) convulsions as well as supramaximal electroshock seizure (80mA, 0.2sec.) when administered intraperitoneally (1100mg/kg) 10min. prior to the convulsion tests, while they fail to prevent the strychnine convulsion (0.8~1.5mg/kg, intraperitoneally).

2. GABA is most potent in such an effect among the ω -amino acids tested, the order of their effectiveness in preventing convulsions seems, roughly speaking, to be almost identical with that found on their inhibitory actions on crayfish stretch-receptor, perfused frog's spinal cord and guinea pig intestine.

3. all α -amino acids related to these inhibitory compounds were found ineffective in preventing the convulsions tested.

(1st Department of Physiology, Kobe Medical School)

チフスワクチンによるガマの白血球増多反応 612. 112. 8: 612. 019. 76: 616. 927-085. 371

Leucocytotic response in toad on administration of typhoid vaccine

莊 司 栄 徳 (SHOZI-Yoshinori)*

Ⅰ. 序 言

チフスワクチンが発熱並びに著明な白血球増多反応を来すことは、温血動物について古くより観察され来た。しかし両者の機序に就いては、最近 Atkins and Wood¹⁾²⁾ 及び福田・松本³⁾⁴⁾ がそれぞれ別個の体内性発熱及び白血球増多因子の形成に基き招来されることを明らかにしてようやく解明の途についた。この様な細菌性内毒素に対する生体反応が、ひとり温血動物のみならず、冷血動物に於いても観察されるか否かは、これ等反応の生物学的意義を明らかにする上にも重要と考えられる。西田⁵⁾⁶⁾⁷⁾ 等 (1950~1952) はワクチンをガマの股静脈内に注射し、軽度の発熱を観察し、それは冬期に明らかであるが夏期には明白でないを報告、環境温度に注目した。しかし冷血動物に於いて発熱反応を期待することは無理なことであり、白血球数にみる反応こそ、その存在如何が問題となろう。しかしながらこれに関する報告は見当らない。著者はチフスワクチンの皮下投与がガマに於いても温血動物と全く同様の白血球反応を来すことをみ、よってここにこれを報告し、その機序が温血動物と同様体内性白血球増多因子形成に基くか否かを検討した次第である。

Ⅱ. 実験方法

実験動物としてはヒキガエル (*Bufo bulgaris japonica*) を用い、深いコンクリート流しに伏せたガラス箱内に飼育し、水道水を常時箱上に流し、その環境温度をほぼ一定 (18~20°C) に保った。低温実験ではガマを冷蔵庫に収め、10~11°C を保った。長期飼育に際してはガマ

の肝切片を与え、栄養に留意した。

チフスワクチンは千葉血清研究所製を使用し、1匹当たり 0.1~0.2cc を胸部の皮下リンパ腔に投与した。輸血清の際は投与量が 2~4cc となるので、胸部の他、腹部の皮下リンパ腔にも注入した。

本実験にあっては採血法の如何は最も重要な問題である。当初は心穿刺を行なったが、体循環と肺循環の両血液の混合比が影響するものの如く、採血ごとに心内血の酸素飽和度に著しい差をみ、白血球数にも変動が多く、且つ短時間内の反復採血は一般状態にも影響を及ぼし、その実施には種々の不便を感じた。幸い Nöller⁸⁾ (1959) の示した *vena angularis* の穿刺による採血法が的確であることを知り、全実験を本採血法でやり返し、ここにはじめて自信のある成績を得るに至った。

白血球数算定は赤血球用 *melangeur* を用い、生理的食塩水により 100 倍稀釈とし、Bürker-Türk の計算盤を以て行ない、赤血球及び紡錘細胞も同時に算定した。通常の如く、Türk 氏液を以て10倍稀釈すると、赤血球の核が染色されて残存するために、白血球の算定が殆んど不能となる。よって前述の稀釈法をとったが、本法では各種血球が計算室内に適度に分散し、赤血球・白血球及び紡錘細胞はそれぞれの形態により明らかに見分けられる。*melangeur* および計算盤は個体ごとに一定にし、計器誤差を避けた。算定は4回行なって平均値をとったが、変異は9%であった。又白血球の染色は *Giemsa* 液を以て行なった。

下垂体前葉の剔出は Hogben⁹⁾ の方法に準じたが、当教室の鈴木¹⁰⁾ と同様、麻酔は行なわず、口蓋より *os parasphenoid* の骨瓣を作成して剔出し、脳組織の傷害を極力避けた。剔出

* 千葉大学医学部第2生理学教室 (福田篤郎教授)
〔昭和34年11月6日受付〕

後の生存は長く、3~5週間にも達した。

副腎の焼灼は urethane 麻酔 (20%, 2cc, 皮下注射) の下に側腹切開により腎を露出し、腎

を傷害しない様注意して行なった。

Ⅲ. 成績

A. チフスワクチンによる白血球増多反応

チフスワクチンを皮下リンパ腔内に投与した際の白血球数変動の時間的経過は図1に示す如くである。白血球数は一般に注射後数時間で増加し始め、約10時間後には最高となる。この際、好中球の絶対数並びにその比率の増加が観察される。この白血球増加に対し減少が先行することがあるが、特に白血球増加が余り著しくない場合に見られる。白血球増多の程度は最も著明な時は $3 \times 10^4 / \text{cmm}$ にまで達するが、これは正常値の3倍にも当る。白血球数最高に達して後は徐々に減少し、40~80時間で完全に恢復する。ここにみる白血球増多反応の閾値は凡そ 0.005 cc/kg であり、ウサギの場合とほぼ等しい。

ワクチンに対する白血球増多反応は環境温度 $15 \sim 30^\circ \text{C}$ の範囲で、年間を通じて観察される。温度の低下は反応を減退させ、 13°C 以下 (低温ガマ) では図示の如く観察されなくなる。従って以下の実験は特に条件を明記したものを除き、チフスワクチン投与量 0.5 cc/kg 、環境温 $18 \sim 20^\circ \text{C}$ で行なった。

B. 白血球増多反応の輸血清実験

上述の白血球増多反応が投与されたチフスワクチンの直接作用によるものか、それともチフスワクチンにより産生を促された体内性白血球増多因子の媒介に依るものかを決定するため、輸血清実験を行なった。ワクチン投与後2時間及び10時間の血清をとり、その2~4ccを皮下リンパ腔に投与した。図2に示す如く、2時間後の血清を投与した例では投与後20時間に互り白血球数に何等の変動を見ず、10時間後の血清を用いた例では急速に白血球増加し、4~5時間で最高となり、以後減少し始め、ワクチンによる正常の反応よりも迅速な経過をとる。

以上の実験によりガマに於けるチフスワクチンによる白血球増多反応は、ウサギの場合と同様、体内性白血球増多因子の産生によるもので

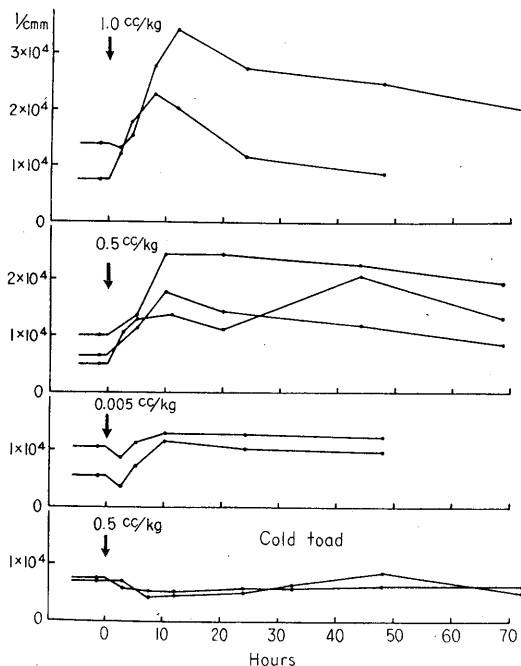


Fig. 1.

Leucocytotic response to typhoid vaccine administered subcutaneously.

Environmental temperature: $18 \sim 20^\circ \text{C}$

In case of cold toad: $10 \sim 11^\circ \text{C}$

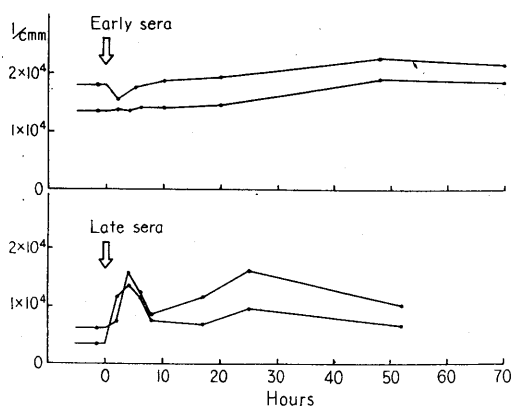


Fig. 2.

Differences in the effects of early and late sera drawn from normal donors inoculated with vaccine on passive transfer.

Early sera drawn at 2 hours and late sera at 10 hours after inoculation.

あることが確められた。

次に問題となるのは 13°C 以下の低温では反応が見られなくなることである。これが増多因子の産生が欠如するためであるか、又は増多因子に対する反応性を失なうためかを決定すべく輸血清実験を行なった。図 3 に示す如く、低温飼育のガマにワクチンを投与した後、その血清を通常温飼育のガマに輸血清するも、何等の反応がみられない。これに対し常温飼育のガマにワクチンを投与し、白血球増多因子を含む血清を低温飼育のガマに輸血清すれば、速かな白血球増多をみる。ここに低温ガマのワクチンに対する無反応性は体内性白血球増多因子の生産が行なわれないためであり、増多因子それ自体に対する反応性は失なわれていない事を知った。

C. 下垂体前葉別出の影響

ウサギに於いては、体内性白血球増多因子の産生は副腎皮質の存在を前提とすることで、福田・松本³⁾⁴⁾によって示されている。よって一応ガマに於いても副腎欠損の影響を検討することとした。実験方法の項で述べた如く、焼灼により副腎を破壊するに、翌日既にワクチンに対する白血球増多反応の消失することを知った。この様なガマに Cortisone (2mg/kg, 皮下) 前処置を行なうも、反応は軽度に恢復するに過ぎず、ガマは数日内に死亡する。ガマにあっては副腎が腎に密着すると云う特殊な解剖学的関係があるため、副腎焼灼の完全を期すれば腎の副損傷は避け難く、実験条件は不完全なものとならざるを得ない。よって下垂体前葉別出を行ない、ワクチンに対する反応性変化を観察することとした。

下垂体前葉別出後、白血球増多反応は減弱し、数日後には殆んど消失すること、図 4 に示す如くである。この様な無反応性ガマに Cortisone (2mg/kg, 皮下) 前処置を試みるに、反応の恢復することを知った。然し反応は完全とは言えず、この点については後に論ずることとする。

更に図 4 に示す如く、前葉別出ガマに対し輸血清実験を行ない、白血球増多因子により完全な反応がみられるのを観察し、前葉別出ガマに

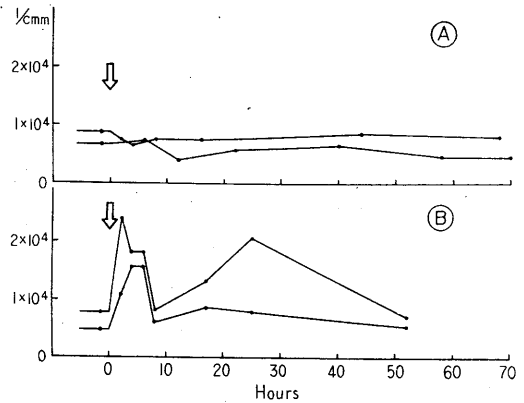


Fig. 3.

Transfer experiments indicating that absence of the leucocytotic response in cold toad to vaccine is due to failure of forming the transferable leucocytosis-inducing factor.

A. Transfer of serum from cold toad inoculated with vaccine to normal recipients.

B. Transfer of serum from normal donor inoculated with vaccine to cold toad.

In each case serum was drawn from the donor at 10 hours after the inoculation.

The amount of subcutaneously transferred serum was 2cc.

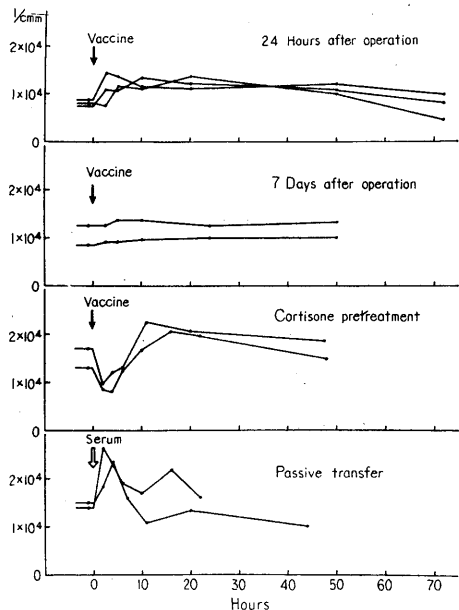


Fig. 4.

Leucocytotic response in anterior hypophysectomised toads. Explanations in the text.

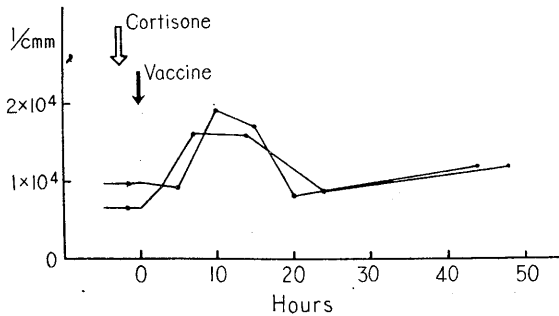


Fig. 5.

Recovery of the leucocytotic response to vaccine in cold toad by cortisone pretreatment.

於ける反応消失は白血球増多因子の産生不能に因ることを明らかにし得た。

D. 低温飼育ガマに於ける白血球増多反応の恢復と副腎皮質ホルモン

既述の如く、低温ガマでは体内性白血球増多因子の産生能力が減退する。この際はCortisone前処置により反応は十分に恢復すること図5に示す如くである。ここに見られた糖質ステロイドの意義については考察に於いて述べることにする。

IV. 考 察

チフスワクチンの投与による著明な白血球増多反応が冷血動物に於いても見られたことは全く注目すべき事実である。ガマに於いて発熱反応を観察することは、諸種の条件により容易でなく、又これら変温動物ではさして意義を持つとは考え難い。従って温血動物についてAtkins and Wood¹⁾²⁾により示された体内性発熱物質が、冷血動物に於いても生成されるか否かに就いては決着が容易ではない。これに対し、白血球増多反応が極めて明白に観察されたことは、それがより基本的・原始的な内毒素に対する生体反応としての意義を有することを推測させるものである。更に本実験により、チフスワクチンで惹起される白血球増多反応の機序はガマに於いてもウサギと全く同様であることを知り、且つ体内性白血球増多因子の形成が下垂体前葉の存在によるものであることを明らかにするこ

とが出来た。しかし、ウサギの場合の様に副腎皮質ホルモンが体内性白血球増多因子の形成に関し主要な役割を演ずること(福田・松本³⁾⁴⁾, 1959)を明確に示すことは出来なかった。これは下垂体前葉別出が生体に対し多角的影響を及ぼすことにもよるものであろう。即ち哺乳類に於いて知られている下垂体と他の内分泌器官との関連の他、メラノホーレンホルモンの過剰分泌も前葉別出後に必発して体色が常に黒変する等、下垂体前葉別出効果を単に副腎皮質機能低下と解することが出来ぬ事情が存し、副腎皮質ホルモン補給の結果が思わしくなかったものと考えられる。

しかし下垂体前葉別出後白血球増多反応の消失には数日を要することが観察されたが、これは稲富¹¹⁾がウサギについて得た結果と同様、前葉欠損それ自体の影響ではなく、それに基づく2次的効果であると考えさせるに充分である。低温ガマに於いてCortisone前処置により白血球増多反応が恢復したことは、ガマに於いても副腎の糖質ステロイドが体内性白血球増多因子の形成に重要な関連を有することを思わせるのに充分であろう。しかしながら、ガマの原始的な副腎の所謂皮質機能が果して哺乳類のそれと同様なものであるか否かの明らかにされていない今日、温血動物での結論をそのまま適用することには充分注意しなければならないと思われる。

V. 結 論

ガマもチフスワクチンに対し温血動物と全く同様な白血球増多反応を示す。初期の白血球減少に続き、著明且つ長時間に亙る白血球増加がみられる。白血球増多は体内性白血球増多因子の形成によることが輸血清実験で示され得る。増多因子の形成には環境温度、内分泌も関係する。

擱筆するに当り、終始御懇篤な御指導と御鞭撻を頂き、且つ御校閲を賜った恩師福田篤郎教授に対し深く感謝致します。尚併せて教室員諸氏の御援助に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Atkins, E. and W. B. Jr. Wood (1955) Studies on the pathogenesis of fever. *J. Exp. Med.* **102**, 499
- 2) Wood, W. B. Jr. (1958) Studies on the cause of fever. *New England J. Med.* **258**, 1023
- 3) Fukuda, T. and O. Matumoto (1959) Endogenous factors concerning the febrile and the leucocytotic response to bacterial endotoxin in relation to the adrenal cortex. *Jap. J. Physiol.* **9**, 274
- 4) 松本 修 (1959) チフスワクチンによる白血球増多反応と副腎皮質 *日本生理誌* **21**, 825
- 5) 西田 敬・田中正寿 (1950) パイロジェンテストに対する一新法 *日本薬理誌* **46**, 312
- 6) 西田 敬・田中正寿・徳永友喜子 (1951) 蛙並に食用蛙に於ける Pyrogen Test に就て *日本薬理誌* **46**, 1752
- 7) 西田 敬・田中正寿 (1952) 蟻に於ける肝臓性発熱について, パイロジェンテストの研究 (第4報) *日本薬理誌* **48**, 1372
- 8) Nöller, H. G. (1959) Eine einfache Technik der Blutentnahme beim Frosch. *Pflügers Arch.* **269**, 98
- 9) Hogben, L. T. & F. R. Winton (1924) The pigmentary effector system colour response in the hypophysectomised frog. *Proc. Roy. Soci. London XCY*
- 10) 鈴木董三 (1954) メラノホーレンホルモン分泌機序に関する研究 *日本生理誌* **16**, 518
- 11) 稲富敏男 (1957) 白血球調節神経と下垂体副腎皮質系との相関関係についての研究 *東京医大誌* **15**, 42

Summary

Subcutaneous administration of typhoid-vaccine in toads induces a quite similar leucocytic response as in mammals. The initial leucopenia was followed by a pronounced and prolonged leucocytosis. By passive transfer technic the leucocytosis was found to be due to the formation of endogenous "leucocytosis inducing factor". The significance of glycocorticoids in relation to the formation of this factor was discussed.

(2nd Department of Physiology, Chiba University School of Medicine)

食塩排泄周期性の機序について 612.461.6

Oo the mechanism of diurnal rhythm in NaCl excretion

齋藤重敏 (SAITO-Sigetosi) *

I. 序 言

人の尿中塩・水分排泄には顕著な周期性が存し、早朝尿はアルカリ性に傾き所謂alkaline tideとして同時に塩・水分の排泄増加をみることは古くより着目され来た事実である¹⁾。酸・塩基平衡の移動の説明としては呼吸中枢の活動周期に基くであろうとの考えが支配し、夜間、特に睡眠中は肺泡 CO_2 張力の増力をみ、覚醒後はそれが減少し、この様な呼吸中枢の CO_2 感受性の変化が体液、従って尿の酸度に反影するというのである。Stanbury & Thomson²⁾ は夕刻尿の酸度の上昇し始める頃深呼吸により CO_2 の過剰呼出を計れば、尿の酸度は減じ、Na, Kの排泄も増加することをみ、酸・アルカリ平衡に由来して塩類排泄周期性が招来されるものと推定した。しかしその後 Longson & Mills³⁾ は逆に早朝尿の酸度漸減期に CO_2 を吸入し、肺泡 CO_2 含量を増加せしめるに、尿の酸度上昇、Na, Kの排泄減少といった夜間相を来し得ず、かかる考え方も放棄されるに至った。

一方当教室吉見⁴⁾ は塩・水分排泄の周期を体液量の動きに伴う塩利尿の消長に基くものとして、代謝・循環機能の周期性との関連を重視した。排泄周期が体温周期に一致することを食塩排泄を主体に観察し得たことは、従来この種の観察が腎機能にのみこだわりのみ、全体観を失し勝ちであった事に反省を与えたものといえよう。しかしここに取上げられた体温・代謝の現象は当然呼吸機能とも密に関連し、古くより着目された呼吸中枢機能と排泄周期についても再び検討する必要性が感ぜられる。即ちイギリス生理学者の取った方法とは別に呼吸中枢の機能を菓

物的に変化せしめることも必要であらう。又食塩排泄が特殊飲水条件を除けば等張をやや上廻る一定濃度⁵⁾ で排泄され、且つ心不全者にみる如く心搏出量、糸球体濾過量に明らかに支配される場合を考えれば、体液濾過としてここに従来等閑視された糸球体濾過量の変化にも注目しななければならない。特に代謝量-心搏出量-濾過量の密接な相互関係を考慮すれば代謝と食塩排泄周期を関連せしめる因子としての糸球体濾過量が当然取上げられねばならない。よってこの観点からしての検討をも行なうこととした。腎血行力学的因子が無視され来て、事柄を専ら尿細管再吸収機序のみに帰着せしめようとしている現在の傾向には根本的反省を要する事は近時 Selkurt⁶⁾ (1954) も指摘する如くである。これ等の問題については考察に於いて検討する。

II. 実験方法

被検者には19~36才の健康成人男子を選び、一般には安静臥床の条件下に時間的採尿を行ない逐時的観察を行なった。Na及びKは尿についてはそれぞれ Kramer-Gittleman および Kramer-Tisdall 法、血液については Flame-photometer によった。アンモニヤは Follin-Bell の permutit 法⁷⁾ により、pH 測定には硝子電極法、滴定酸量は Henderson 法 (松本氏変法)⁸⁾ により測定した。Creatinine は尿はピクリン酸法、血液は Van Pilsun の O-nitrobenzaldehyde 法⁹⁾ で測定した。なお代謝量はフクダ無水式基礎代謝率計兼呼吸計で測定した。

III. 実験成績

A. 深呼吸の食塩排泄周期に及ぼす影響

序言にも述べた如く Stanbury & Thomson は夕刻の酸排泄増加、Na, K 排泄の減少期に

* 千葉大学医学部第2生理学教室 (福田篤郎教授)
(昭和34年11月12日受付)

深呼吸を行なえば、早朝のalkaline tideと同様な状態を招来せしめ得るといふ。よって先ずこれを再検するに成績は図1に示す如くである。

即ち pH の上昇、滴定酸度の減少、NH₃排泄の減少こそ観察されるが、尿量、Na 排泄量の増加はみられず、alkaline tideとは本質的の相異のあることを知る。ただK排泄のみはその間増加を示す。しかしこれが深呼吸に伴う筋運動のためか、血中CO₂の呼出に伴う尿細管イオン交換機序の変動かは直ちに

結着され得ない。何れにしても早朝のalkaline tideが単に呼吸機能の高まりによるCO₂呼出に基くものでないことは確かである。

B. 呼吸中枢刺激及び麻痺剤の食塩排泄周期に及ぼす影響

食塩排泄周期に伴う酸排泄の周期的変動をも考えるに当っては一応呼吸中枢機能の変動を

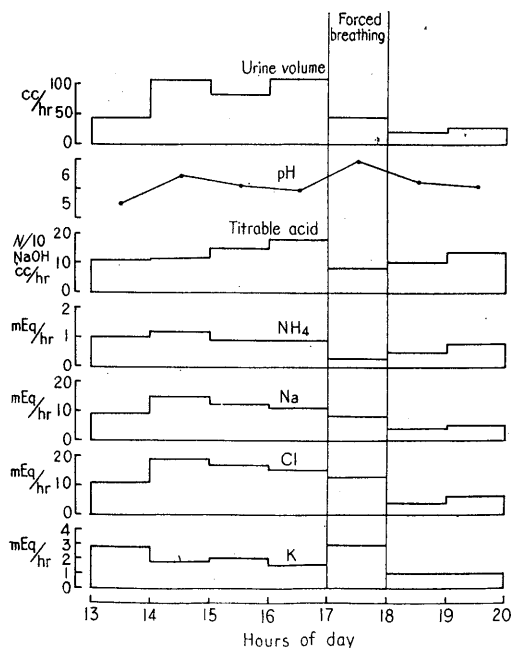


Fig. 1. Effect of forced breathing.

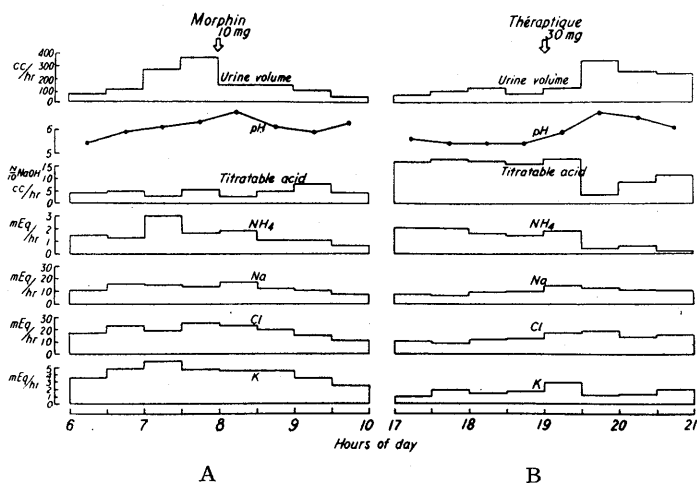


Fig. 2. Effect of morphin and theraptique upon the urinary excretory rhythm.

考えねばならぬが、それは単なるCO₂の蓄積・呼出によるものでないことを知ったので、ここに呼吸中枢の興奮性を支配する薬物としてtheraptique及びmorphinを取上げ、それらがそれぞれ夕刻及び早朝の食塩・酸排泄の特有な変化に及ぼす影響を検討した。

即ち図2Aにみる如く早朝のmorphin投与(10mg皮下注射)は尿量の減少、pHの低下、滴定酸度量の減少を来し、これにNa, K, Clの排泄低下を伴うこと夕刻の排泄周期相が急速に招来された観を与える。これに対し同図Bにみる如く夕刻のtheraptique投与(30mg筋肉注射)は夕刻相を早期相に転換せしめ、利尿食塩排泄と共に尿のアルカリ化を来す。

即ちここにCO₂の呼出、吸入とは別に呼吸中枢の興奮性を低下或いは高めることにより容易に食塩排泄相を転ずることを知った。

さてこのような薬剤による食塩排泄相の転換が如何にして招来されるかの問題であるが、morphinが代謝量の減少、体温低下を来し、theraptiqueが逆にそれ等の上昇を来すことは既に知られた事実¹⁰⁾¹¹⁾であり、これに応じて糸球体濾過量もmorphinにより減少、theraptiqueにより増加するものと推測されるのでここに両薬剤のcreatinine排泄量並びにそのclearanceを一応検討してみた。得られた成績は図3に示

す如くであり、creatinine 排泄量並びに Cl が morphin で減少し、theraptique で一過性増加をみた。特に濾過量変動は食塩排泄に直接関与しうる事柄であり、ここに常時の食塩排泄周期が、この様な代謝量（体温）変化に基き、おそらく心搏出量を介し糸球体濾過量変化を伴うか否かの問題が生ずる。よってこれ等を次節で検討することとした。

C. 糸球体濾過量変化と食塩排泄周期

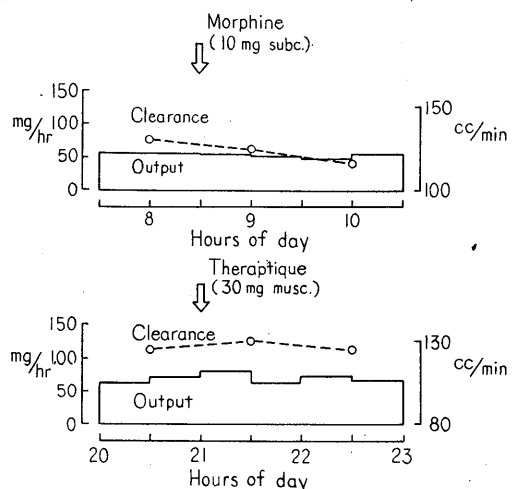


Fig. 3.

Effect of morphin and theraptique upon the urinary creatinine excretion.

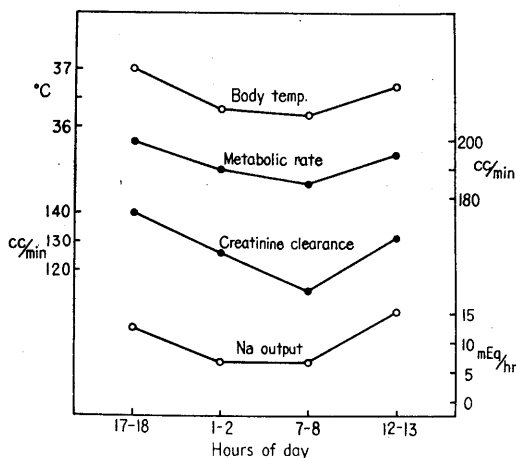


Fig. 4.

Diurnal variation of NaCl excretion in relation to metabolic rate and creatinine clearance.

腎血行力学の昼夜変動に関しては Sirota等¹²⁾ (1951) の成績に基き、RPF 及び GFR の何れも昼夜の差が極めて軽微とされている。これ等は点滴注入条件でそれぞれ昼夜に測定されたもので、いわば特殊条件下の成績といわざるを得ない。なお氏は inulin clearance と内因性 creatinine clearance とは殆んど一致することを示した。

ここに著者は自然状態に於ける糸球体濾過量の検討には内因性 creatinine clearance を以てすべきと考え、Sirota 等の定量法よりも更に特殊性の高い O-nitrobenzaldehyde 法による血清 creatinine の定量を行ない、本問題を検討した。

昼夜周期の上で最大変化を示す時刻及びその中間の時刻を選び、1時間横臥安静時の体温、代謝量、血圧、脈搏、creatinine clearance、Na 排泄を3名の被検者について検討した。

図4にしめすごとく既述の体温、Na 排泄量の平行的変化を結ぶ因子と推測される代謝量、creatinine clearance の何れもが Na 排泄と周期を一にすることが分る。この様な条件に於ける creatinine clearance の昼夜変化は30%にも達し、それが当然尿管管再吸収能の限界を越え Na 排泄量を支配し得ることも相像に難くない。急速濾過に際し重炭酸の再吸収が間に合わねば Na 排泄増加が同時に尿アルカリ化を来すこととなり、この点については考察で述べる。

なお creatinine clearance を支配する因子としては同図にみる如く血圧変化特に脈圧により推測される心搏出量変化との関連が密であることは既述の代謝量-心搏出量-糸球体濾過量の一連の変化が Na 排泄を支配するとの想定を裏書きするに充分である。

D. 体位の糸球体濾過量及び食塩排泄周期に及ぼす影響

体位変化が脈圧変化を伴ない、尿の食塩排泄の変動を来すことは既知の事実である¹³⁾。ここに横臥位が当然脈圧増加、利尿、食塩排泄量の増加を来すのに、常時この体位を取る夜間の排泄相がこの予測に反することは、今日まで糸球

体濾過量の食塩排泄周期に対する役割が軽視され来た由縁の一因ですらある。そこで本問題を再検すべく早朝排泄相が立位により如何に影響されるか、夕刻排泄相が臥位により如何に左右されるかをみた。

図5Aにみるごとく、早朝相の立位は creatinine ならびに clearance の減少に伴ない既述の alkaline tide を抑制する。

しかしここに注意すべきは2時間以上を経過すれば creatinine 排泄並びに clearance は再び増加し、それに伴ない早朝相が再び擡頭することである。即ち立位による抑制は一過性のものであり、昼夜周期を抑圧し得る強力のものでないことが分る。なおこの様な調節現象は同図に見る如く循環調節の結果脈圧も再び回復するためと解せられる。

同様なことは夕刻の立位よりの横臥位への転換により観察される(図5B)。本例に於いては横臥位による creatinine 排泄量, clearance の一過性増加が極めて顕著であり、それに伴ない利尿, 食塩排泄増加, アルカリ化も極めて明白である。しかし何れも一過性の現象で2時間前後で自然の大勢に再び支配されるに至る。

以上の成績より著者は従来の体位転換実験が¹³⁾、その影響が急速に招来されるためか、短時間で反復され、そこに得られた成績があたかも持続性のものと解され、従って食塩排泄周期が生活様式に支配されず成立する事実と矛盾するとして、糸球体濾過量による食塩排泄の周期性の説明が軽視されるに至ったものとする次第である。

E. 脊髄損傷患者に於ける食塩排泄周期

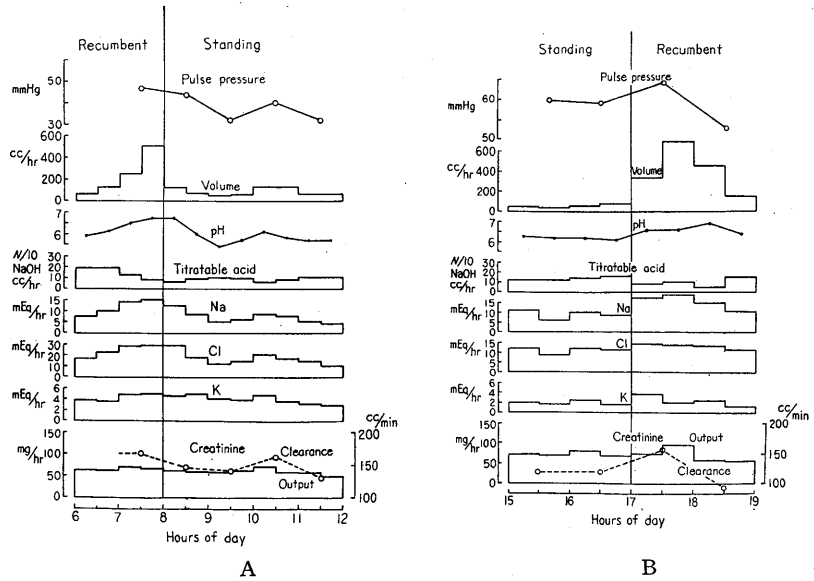


Fig. 5. Effect of posture upon the urinary excretory rhythm.

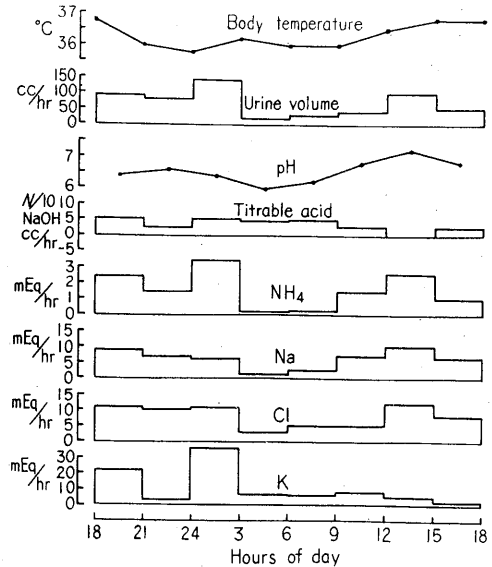


Fig. 6. Urinary excretory rhythm in case of complete spinal lesion.

以上の如き、おそらく代謝量に支配されての糸球体濾過性消長は体位による一過性影響を凌駕し、最終的に食塩排泄周期を決定するものと考えたのであるが、ここに糸球体濾過量に関しては腎神経の支配をも考える必要があり、それを介

しての直接中枢支配も検討されるべきであろう。著者は幸い数名の潜水夫病患者で脊髄上位(D₈~D₉)の完全切断者を被検対象とすることが出来、この様な中枢神経系と離断された腎についての観察を行なう事が出来た。

成績は図6に示す如くである。体温の顕著な昼夜変動に平行して尿量、Na、Cl、Kの排泄量の変化をみ、それがpH、滴定酸度変動を伴なうこと健常者の場合と全く同様である。従ってここに腎神経の中枢よりの離断は何等の影響なく、糸球体濾過量の消長にも神経支配は関与せぬと考えられる。

なお注目すべきはNH₃排泄量が必ずしもpH或いは滴定酸量と平行しないことであり、これは他の例に於いても観察され得た。即ちこの様な腎に於いては必ずしもその機能(特に尿細管のそれ)が健常者のそれと全く同様であるとは解せないのである。

脊髄傷害者では膀胱神経支配の障害によって尿失禁を示し、尿路感染を起し易く、その際には尿酸度は著しくアルカリ化し且つ固定的となる。曾って著者等は一応の尿細菌検査より感染を否定し、脊髄傷害者では尿酸度の周期的変化が消失乃至は不規則となり、これを神経支配の脱落と解し報告したことがある¹⁴⁾。しかしこれは判断の誤りであり、持続的強力な抗生物質による完全治療後には尿酸度の周期性も全く健常と変らぬこと前述の如くであることを特に附記する。

IV. 考 察

本研究により著者は教室吉見⁴⁾により指摘された体温周期と食塩排泄周期を関連せしめる因子として代謝量-心搏出量-糸球体濾過量の周期変動を指摘し、体位による心搏出量-糸球体濾過量の変動は一過性のものとして大勢に影響を与え得ないことを明らかにした。

この様な結論に際し、特に考察すべきことは糸球体濾過量に関することである。著者は内因性 creatinine clearance を以てすることが最も理想的であり、持続点滴を要する現行の方法は

この様な自然観察には不適であると考える。問題は1つに血清 creatinine の定量に関し、ここに行なった O-nitrobenzaldehyde 法に関しては教室小山が特にこれを吟味し、現在に於いては最も信頼するものと考えられる。血清 creatinine 値はほぼ一定値をとり、その動揺は軽微であった。著者は横臥位に於いても creatinine clearance に著明な周期変動のあることを指摘し得、それに伴う食塩利尿には尿アルカリ化が必然に起ることを認めた。昼夜変動に際しての尿アルカリ化に際しては重炭酸の排泄増加をみることは吉村門下の浅田¹⁵⁾に於いて既に指摘するところであり、Na 排泄増加が重炭酸排泄増加を伴なうこと自体、本文記載の如く糸球体濾過量が食塩排泄量を決定する最大の因子であることを裏書きする。

なお現今の食塩排泄周期性の成立機序に関する一般の見解は糸球体濾過量の昼夜の差が軽微であるとする Sirota 等の特殊条件の成績を過信し、尿細管再吸収機構に関する近時の知見を重視し、或いは aldosterone の如き電解質ステロイド効果にすべてを期待せんとする状態である。電解質ステロイドが全く特殊なものであり、広く一般生理作用を支配するものでない事は、長年副腎摘除実験を重ねて来た当教室主任の福田¹⁶⁾の示すところである。近時 aldosterone の定量がようやく成功するに至って得られた知見は、それが日常生活に於いて規則正しい排泄周期を示さず、従って Na 排泄の相関も考えられず、立位、運動により排泄増加をみるとの事である。ここに aldosterone による説明もその可能性が失われた次第である。かかる現状に於いて著者及び教室の糸球体濾過量変化を主体に食塩排泄周期性が成立するであろうとの作業仮定は唯一の解明の緒を与えるものではないかと考える。

V. 総 括

食塩排泄の昼夜周期性は体温、代謝量と密接に関連し、それが心搏出量-糸球体濾過量を介し食塩排泄量を支配することを示した。体位に

よる糸球体濾過量変化は一過性のものであり、大勢は代謝量のそれに支配される。これ等の関係は脊髄上位切断患者についてもみられ、特に腎神経を介する神経性因子を要しない。

本研究にあたり御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師福田篤郎教授に深く感謝の意を表すると共に御協力下された教室員諸氏並びに研究の場を与えて下された千葉労災協会病院・国立下志津療養所・陸上自衛隊高射学校衛生課の諸氏に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Jores, A. (1935) Physiologie und Pathologie der 24 Stund-Rhythmik des Menschens. Erg. inn. Med. u. Kinderheilkund **48**, 574
- 2) Stanbury, S. W. and A. E. Thomson (1951) Diurnal variation in electrolyte excretion. Clin. Sci. **10**, 267
- 3) Longson, D. and J. N. Mills (1953) The failure of kidney to respond to respiratory acidosis. J. Physiol. **122**, 81
- 4) 吉見健幹 (1959) 尿中食塩排泄の周期性に就いて 日本生理誌 **21**, 981
- 5) 木村 勉 (1960) 食塩排泄・昼夜比の年令変化 日本生理誌 **22**, 86
- 6) Selkurt, E. E. (1954) Sodium excretion by the mammalian kidney. Physiol. Rev. **34**, 287
- 7) Folin, O. and R. D. Bell (1917) Application of a new reagent for the separation of ammonia. I. The colorimetric determination of ammonia in urine. J. Biol. Chem., **29**, 329
- 8) 松本武一郎 (1930) 尿の水素イオン濃度・酸量及び2, 3尿成分の時刻的動揺 十全会誌 **35**, 2133
- 9) Van Pilsum, J. F., R. P. Martin, E. Kito, and J. Hess (1956) Determination of creatine, creatinine, arginine, guanidinoacetic acid, guanidine, and methylguanidine in biological fluids. J. Biol. Chem., **222**, 225
- 10) 陳 景崧 (1940) 塩酸 Morphine / 家兔基礎代謝ニ及ボス影響 日薬物誌 **28**, 212
- 11) D. Bargeton, C. Krumm-Heller, Sallesse, M.-E. Tricaud, M. Eonere Jousse (1955) Principales Propriétés Pharmacologiques D'un Analeptique, N-N'-Di-N-Butylethylenediamine N-N'-Dicarboxylismorpholide (1064 th). Arch. int. pharmacodyn., **4**, 416
- 12) Sirota, J. H., D. S. Baldwin, and H. Villarreal (1950) Diurnal variation of renal function in man. J. Clin. Invest. **29**, 187
- 13) White, H. L., Rosen, I. T., Fischer, S. S. & Wood, G. H. (1926) The influence of posture on renal activity. Am. J. Physiol., **78**, 185
- 14) 福田篤郎・吉見健幹・齋藤重敏 (1958) 腎排泄周期と神経系 日本生理誌 **20**, 652
- 15) 浅田照夫 (1958) ヒト尿に現れる溼潮の原因について 日新医学 **45**, 31
- 16) 福田篤郎 (1955) 家兔副腎欠損症状について 内分泌 **2**, 207

Summary

It has been demonstrated that there exist a close correlation of the diurnal rhythm of NaCl excretion to that of the endogenous creatinine clearance.

(2nd Department of Physiology, Chiba University School of Medicine)

食塩排泄・昼夜比の年齢変化 612.461.6

Day-night ratio of chloride excretion in relation to age

木村 勉 (KIMURA-Tsutomu)*

I. 序 言

尿中電解質排泄の顕著な周期性に関しては古くより着目され (Jores¹⁾、食塩排泄は昼間に増量夜間に減少し、酸排泄と逆相関し、これが或程度覚醒・睡眠、或いは摂食と無関係に行なわれることも周知の事実である。それが説明は種々論ぜられて来たが今日なお結論を得ず、当教室吉見²⁾は血圧・体温との相関を指摘し、代謝にみる消長に対応した体液量の動きと推定した。

さて従来の排泄周期性の研究は専ら青壮年層を対象として行なわれ、中年以降の様相は明らかでない。腎機能の年齢的消長をも考慮に入れると事柄は必ずしも青壮年代と同様とは思われない。特に夜間尿的傾向を示す場合には如何様になるであろうかは臨床的にも興味ある問題であり、本研究の主題として取上げ検討した次第である。

II. 実験方法

電解質排泄の周期性の逐時的検査は45才以上の初老期者を対象として排尿障害者を除外し、終日安静条件の下で行なった。昼夜尿比較は日常生活のままで行ない、昼間尿(8~20時)夜間尿(20~8時)として蓄尿した。又何れの採尿観察も発汗期を避けて実施した。尿成分定量に関してはそれぞれ Kramer-gittlmann³⁾ 及び Kramer-Tisdall⁴⁾ 法、Cl は Mohr 法⁵⁾、クレアチンは Jaffe 法⁶⁾ によった。又 pH 測定には濾紙法および比色系列法⁷⁾ を併用し、滴定酸量は Henderson 法 (松本氏変法⁸⁾) により測定した。

* 千葉大学医学部第2生理学教室
〔昭和34年11月13日受付〕

III. 実験成績

A. 初老期に於ける NaCl 排泄の昼夜変動

12名中の被検対象中、既知の若年者にみられる顕著な周期性(昼間>夜間)を示したものは2名に過ぎず、他は何れも様相を異にする事を知った。6名に於いては殆んど周期性をみない事図1に示す如くである。残りの4名は夜間に排泄増加を示すこと図2及び図3のごとくである。図3の被検者は被検当夜睡眠障害が顕著であり、それに伴って図示の如き成績が得られたので特に附記した。以下これ等の図について周期性の変化の由縁を検討する。

図1の成績に於いて Na, Cl には明白な周期性はみられないが夜間早期に多少の排泄増加を

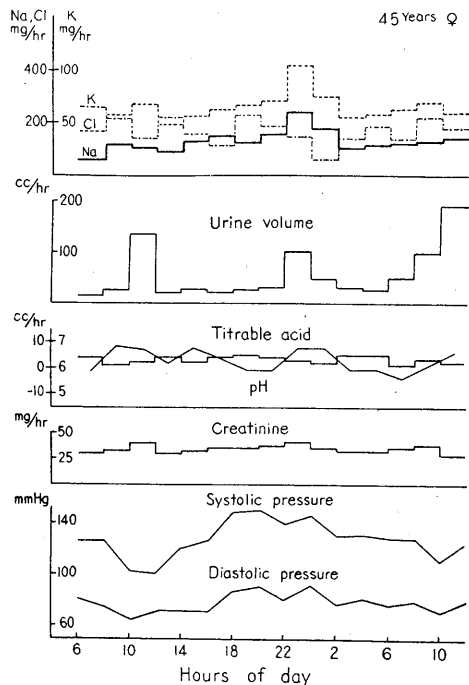


Fig. 1.

Diurnal Rhythm in Urinary Excretion of Electrolytes,

みる。この期に於いてはクレアチニンの排泄を増し、尿 pH の増加、滴定酸度の減少も伺われる。又血圧に於いては夜間の Na, Cl 排泄増加に先行して上昇をみ、脈圧の増加が目立つ。K の排泄は Na, Cl とは関係ないものの如く昼間増量夜間減少の正規の周期性傾向を示す。

図 2 の成績はいわば図 1 の早朝、夜間の現象がより顕著にみられたものと解され、ここに Na, Cl 排泄については明白な 2 周期が 24 時間に存する如く見える。夜間の増量は 22 時に始まり、早朝のアルカリ潮 (Alkaline tide⁹) が夜間に反復された感がある。本例に於いてもその際クレアチニン排泄増加をみるも血圧 (本例は高血圧) は午後より漸増の傾向をみせ、むしろ夜間の Na, Cl 排泄増加が早期に消退する際に顕著な下降を示した。本例の睡眠状態は特に障害されたわけではないが常時浅いのが特徴である。なお K の排泄も前例と同様 Na, Cl とは全く無関係に夜間減少の周期性を示した。

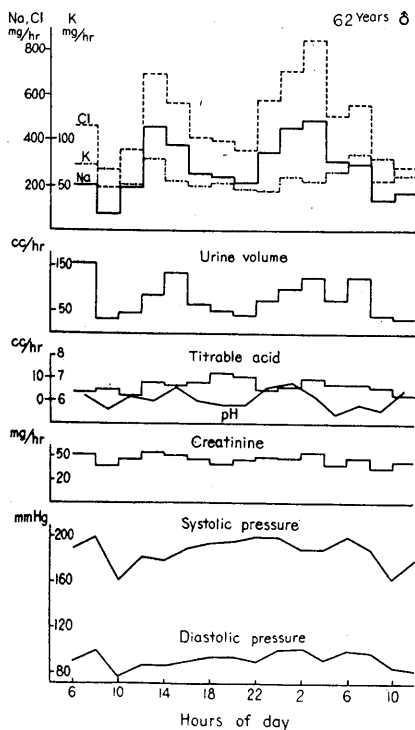


Fig. 2.

Diurnal Rhythm in Urinary Excretion of Electrolytes.

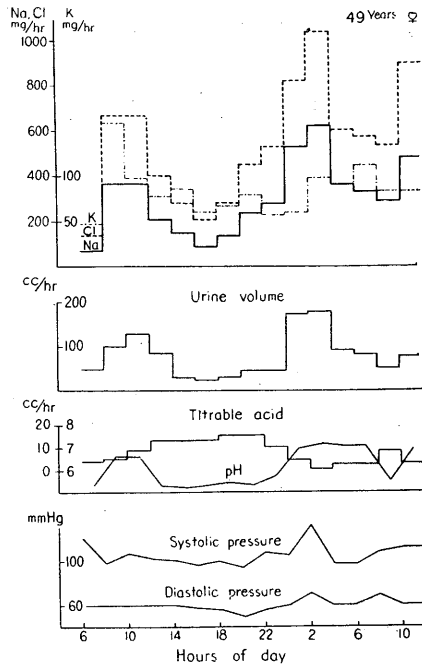


Fig. 3.

Diurnal Rhythm in Urinary Excretion of Electrolytes.

図 3 は検査当夜 22 時より翌朝 6 時まで殆んど睡らずに過した例で、他日再検査で良好な睡眠を示した場合には夜間の Na, Cl 増加をみなかったものである。即ち夜半の目ざめに応じ明白なアルカリ潮をみ、血圧はこの際に上昇を示した。

以上の観察を総合すると無周期性、2 峰性周期の両型とも睡眠障害に伴う現象と質的には同じで、唯程度の差のみと考えられる。従っておそらくは睡眠の不完全さに基いてみられる現象であり、年齢と共に睡眠深度の浅くなることによるものと推測される。何れの場合も夜間の睡眠期に先行して Na, Cl の排泄増加をみることは何等かの意味での興奮が既に先行しているものと思われる。食塩排泄増加がクレアチニン排泄増加に伴なわれることは糸球体濾過の増加によると考えられ、且つ血圧・脈圧の増加をみる事は循環機能の亢進ともいえよう。吉見²⁾が若年者食塩排泄の周期性について始めて指摘した事柄がここに於いても認められ得た次第である。

B. 食塩排泄の昼夜比の年齢変化

前述の如く初老期以降、従来指摘されて来た食塩排泄に於ける昼夜の周期性の乱れるに当っては、夜間の排泄減少が認められなくなり、或

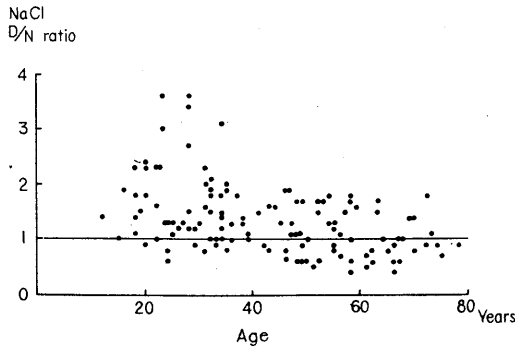


Fig. 4.

Day/Night Ratio of NaCl Excretion in Relation to Age.

Table 1.

Day/Night Ratio of NaCl Excretion in Relation to Age.

| Age | Number | D/N Ratio (S.D.) |
|-------|--------|------------------|
| ~29 | 33 | 1.92±0.14 |
| 30~39 | 28 | 1.73±0.10 |
| 40~49 | 20 | 1.45±0.09 |
| 50~59 | 21 | 1.41±0.03 |
| 60~ | 23 | 1.13±0.02 |

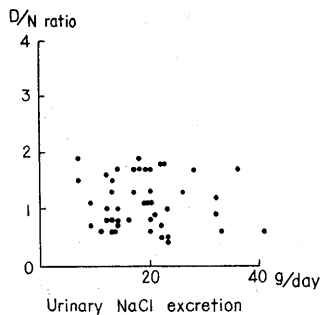


Fig. 5.

D/N Ratio of NaCl Excretion in Relation to NaCl Excretion.

Table 2.

D/N Ratio of NaCl Excretion in Relation to Blood Pressure (Age 45-65 Years).

| Blood pressure | Number | D/N Ratio (S.D.) | |
|----------------|--------|------------------|-----------|
| Normal | 23 | 1.43±0.03 | |
| Hyper-tension | slight | 7 | 1.29±0.17 |
| | severe | 14 | 1.28±0.03 |

いは逆に昼間尿をしのぐに至る夜間の排泄増量がみられるのである。この際特別な飲水の行なわれぬ限り水利尿はみられず、尿量も Na 及び Cl の排泄と並行し塩利尿¹⁰⁾の形で消長をみるのである。周知の如く初老期以降夜間尿、即ち夜半の尿意・排尿の頻度が増すものであり、若しこれが特別な摂水によらざる限り塩利尿としての食塩排泄の夜間増量と解され得る。よってここに Cl 排泄の昼夜比を求めればそれが 1.0 より大なれば若年者にみる排泄周期性を、1.0 に近いが、1.0 以下になれば前記の如き排泄周期の変調の存在を知ることが出来る。かかる見地より排泄周期の障害の年齢的推移の様相を Cl の昼夜比より求めんとした次第である。特に摂水による夜間の尿量増加をみる場合も Cl を基準にとれば除外され得、従って尿量の昼夜比とは別の意味をも持ち得るわけである。

20才前後より70才前後の被検者 125 名についての成績を一括すれば図 4 の如くである。20~30才代に於いては殆んどのが Cl の昼夜比 1.0 以上を示し 40才代、50才台と年齢の進むにつれその値が 1.0 或いはそれ以下に低下する様相が伺われる。年代別に平均値として示せば表 1 の如くである。即ち 50才前後より過半の者は排泄比 1.0 以下となり、前述の如き食塩排泄にみる昼夜の周期性の障害をみるに至ることが推測される。

前記成績に於ける中年以上の被検者に高血圧をも含めてあり、今その影響の有無を 45~65 才の年齢範囲に於いて検討するに表 2 の如くである。即ち高血圧の存在は全く無関係と考えられる。

なお食塩摂取量の多寡もその排泄昼夜比に影響をみないこと図 5 にみられる如くである。

C. 腎機能低下と食塩排泄昼夜比の関係

一般に中年以降食塩排泄比の減少することに関し、先ず臨床的に考えられることは腎機能の低下に伴う夜尿の傾向である。本対象には心臓性浮腫をみる者は加えてないので、それによる周期性逆転は考えられない。一方腎排泄機能に関する各種クリアランス値が年齢と共に低下

することについては幾つかの報告¹¹⁾をみ、著者等も既に本被検対象と同一地区居住(秋田県)の多数例(776名)につきフェノールスルホンフタレーン(PSP)排泄能の年齢的消長に対する高血圧の影響を報告した¹²⁾¹³⁾。しかしその成績は集団検診に於いて実施したものであり、採尿時間、残留尿に関し多少の誤差の介入を否定し得ない。よってここに改めて本実験対象者を含めて精密に再検を行なった。183名について得られたPSP 30分間排泄%を年齢別血圧に分類して図示すれば図6の如くである。既報の成績とほぼ同様にPSP排泄能は40才代より低下し始め、以後年齢の進むにつれ低下度が増す。高血圧の存在は多少その度を強めるが正常血圧者といえども排泄能低下は加齢現象として顕著にみられる。今この様なPSP排泄能低下と食塩排泄昼夜比の関係をみるに(図7)両者の間に多少の関連をみ、PSP排泄45%以上の者40名の昼夜比平均 1.33 ± 0.02 (S.D)に対し、PSP排泄45%未満の者13名のそれは 1.03 ± 0.03 (S.D)と平均値に於いては低下を示すことを知る。しかし相関は図7にみる如く絶対的のものでない。

IV. 考 察

以上の成績に於いて著者は食塩排泄の昼夜周期性の乱れを主として睡眠障害によるであろうと推論し、それに基くと考えられる食塩排泄の昼夜比の年齢的变化は多少加齢現象に基く腎排泄機能低下も関連するであろうとの結論を得た。今食塩排泄昼夜比の1.0以下を示す中年以降の者28名について就床時の状況を調査し臨床検査を行なうに、腎機能低下者(PSP 35%以下)は約1/5、これに対し睡眠障害者は1/2の多きにのぼることを知る。就床時の自覚症状としては下肢の冷えが1/3にみられることが特徴である。従って冷え症、睡眠障害が中年以降の食塩排泄周期変動の主因と考えて差支えないであろう。この推論を確かめるべく就床時の保温或いは睡眠剤(プロパリン)投与を試み食塩排泄の昼夜比が1.0以上に増加するか否かを検するに保温では9例中5例に、睡眠剤では16例中5例

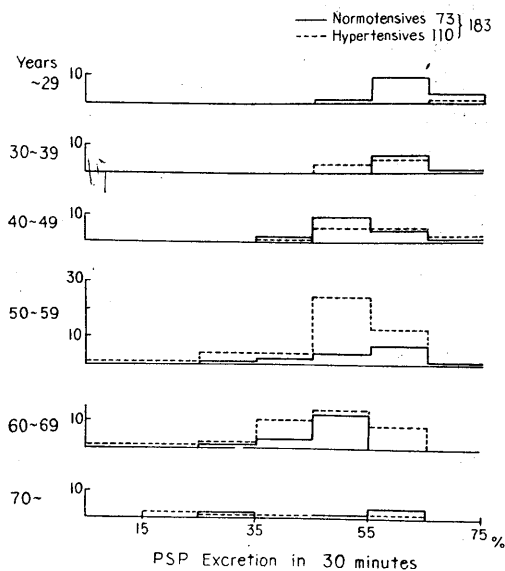


Fig. 6.
Frequency Distribution of PSP Excretion Rate
(Percentage Excretion in 30 Minutes).

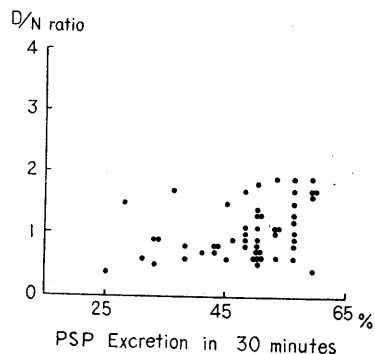


Fig. 7.
D/N Ratio of NaCl Excretion and PSP Excretion
Rate (40-60 Years).

に有効であった。即ち保温により有効性を認めるのであり、冷えと睡眠障害の密接な関連性を考えると、冷えによる寒冷利尿が夜間の食塩排泄増加の主因とも推測され得る。寒冷利尿は塩利尿により、且つKの排泄を伴わない事は¹⁴⁾ここに観察された事実とよく一致する。若年者に於いては昼夜転倒生活も容易に排泄リズムを逆転し得ない事情との相違もかくして理解され得るであろう。

尿中食塩排泄周期の中年以降の乱れに際しK

排泄は多く正規の周期性を示すことは注目すべき事実であり、Na 及び K 排泄周期の独立性が認められる。最近 Lewis 及び Lobban¹⁵⁾が22時間を単位とする生活を6週間続けるもK排泄のみは固有の24時間周期を維持することを報告していることは、ここに観察された現象とも関連深いと思われる。又食塩排泄は吉見が指摘した如く血圧、クレアチニン排泄量との関連深く、主として腎血管性変化に伴なう糸球体濾過量に支配されると考えられる。なお Na 排泄周期性を尿細管再吸収由来と考え aldosterone 分泌との関連¹⁶⁾を求めんとするくわだては一般に認められないことは吉見も述べる如くである。

尿中電解質排泄周期の逆転¹⁰⁾に関しては心不全時、肝硬変の如き門脈圧亢進時について報告され、体位と静脈還流量の関連、浮腫液の動員が指摘され、又血圧との関係については立位性低血圧者ではベッドの端を40cm 挙上することによっても持続的水、食塩の排泄が30%低下すること、且つその際Kの排泄減少は僅かでありその周期性も乱れないことも報告されている。

本実験の対象には排尿障害或いは心不全の傾向ある者は除外してあるので周期性の乱れ、夜間尿的傾向にはそれ等の病的条件を考慮せずともすむのであるが、特に夜間の排泄増加が就床時に先行してみられる場合の如きは潜在性心不全に際する静力学的の循環状態変化としては説明され得ない現象である。

食塩排泄昼夜比の1.0以下の者では夜間の排尿回数が1回以上の者が約半数を占める。老人の夜間頻尿を直ちに腎機能低下と考えるべきでないことは既に知られた事実であり、血圧と夜間頻尿との間にも明瞭な関係はないとされている¹⁷⁾。又胃下垂との関連をみるとの考えもあるが、著者の検討した中年の胃下垂者12例について食塩排泄昼夜比を求めるに、年齢因子を考慮して特に排泄比低下の事実はみとめられなかつた。

た。

V. 総 括

尿中電解質の排泄周期性は中年以降に於いては一般に不規則となり、食塩の昼夜排泄比は年齢と共に低下し夜間の排泄増加をみるに至る。この夜間尿的傾向は主として冷え、睡眠障害による。

本研究にあたり御懇篤な御指導と御校閲を賜わった恩師福田篤郎教授に深く感謝致しあわせて御協力下さった教室員諸兄姉並びに秋田県横手保健所長児島三郎博士の御協力を厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Jores, A. (1935) *Physiologie und Pathologie der 24-Stunde-Rhythmik des Menschens. Erg. inn. Med. Kinderheilkund* **48**, 574
- 2) 吉見健幹 (1959) 尿中食塩排泄の周期性に就いて *日本生理誌* **21**, 981
- 3) Kramer, B. and J. Gittlmann (1923) An iodometric method for the determination of sodium in small amount of serum. *J. Biol. Chem.*, **62**, 353
- 4) Tisdall, F. F. and B. Kramer (1921) Methods for the direct quantitative determination for sodium, potassium, calcium and magnesium in urine and stools. *J. Biol. Chem.*, **48**, 1
- 5) 藤井暢三 (昭和31年) 生化学実験法定量篇 P 96
- 6) 藤井暢三 (昭和31年) 生化学実験法定量篇 P 304
- 7) 東洋濃紙株式会社 (東京) Toyo 水素イオン濃度 (pH) 比色測定器及び "Toyo" pH Test paper
- 8) 松本武一郎 (1930) 尿の水素イオン濃度・酸量及び2, 3尿成分の時刻的動揺 *十全会誌* **35**, 2133
- 9) 浅田照夫 (1958) ヒト尿に現れる潮潮の原因について *日新医学* **45**, 31
- 10) Borst, J. G. G. and L. A. De Vries (1950) The three types of "Natural" diuresis. *Lancet* **2**, 6618
- 11) Davies, D. F. and Shock, W. W. (1950) Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult mals. *J. Clin. Invest.* **29**, 496
- 12) 福田篤郎・高木一男・木村 勉 (1953) 本態性高血圧の腎機能と E.K.G. *日循誌* **17**, 320
- 13) 福田篤郎・その他 (1952) 秋田県農村の高血圧調査第6報 PSP 排泄試験 *秋田県医師会誌* **4**, 187
- 14) 磯山健一; 寒冷曝露時の塩水分代謝 (*日本生理誌* **22**, (4号) に掲載の予定)
- 15) Lewis, P. R. & Lobban, M. C. (1956) Patterns of electrolyte excretion in human subjects during a prolonged period of life on a 22 hour day. *J. Physiol.* **133**, 670
- 16) Muller, A. F. (1958) An international symposium on aldosteron. London. J. and A. Churchill
- 17) Seymour, W. R. & Nagel, H. (1951) Nocturia in the aged. *Am. J. Med. Ass.* **147**, 840

Summary

Day-night ratio of chloride excretion decreased with advancing ages. This tendency of nocturia was found to be closely related with sleepdisturbances.

The regular excretory rhythm of chloride excretion was rarely observed in aged people.

(2nd Department of Physiology, Chiba University School of Medicine)

食塩過剰摂取と血圧 612.14:612.461.6

Excessive salt intake and blood pressure

木村 勉 (KIMURA-Tsutomu)*

I. 序 言

食塩摂取の制限が当初浮腫に次いで高血圧の治療¹⁾に応用されるに至り、逆に食塩過剰摂取は高血圧を招来するであろうとの推測のもとに多くの試みが動物及び人体で行なわれたが、飲水制限或いは鉱質ステロイド作用下という特殊条件を除いてはすべて予想に反し高血圧の発生を来し得なかった(福田²⁾。

著者等は嘗て寒地農村(秋田県)での食塩摂取量を尿中 Cl 排泄量より推定し平均 26.3g, 最大 50g 余にも達する事を報告し、常識に従いそれを同地方の高血圧多発(福田³⁾)の原因の1つに挙げた。この様な考えは同地方高血圧多発に関心を持つ研究者、中沢等⁴⁾によっても既に発表され、近時佐々木等⁵⁾も同様意見を述べている。しかしこれ等は高血圧多発地帯がたまたま食塩過剰摂取地帯であった可能性もあり、その間に因果関係を認め得るか否かは別問題である。因果関係は一般条件下では短期観察期間で否定的であることは前述の福田の指摘するところである。しかし近時 Dahl は食卓塩使用量の多寡と血圧の高低の間には相関をみるとの報告をなし、長期にわたる習慣的食塩過剰摂取の高血圧発生にたいする疫学的意義を強調している。ここに於いて著者は氏にならい日常の食塩摂取量と血圧の相関を前記の秋田県居住者について調べ、且つ福田の指摘する特殊条件が認められ得るかを検討した次第である。

II. 実験方法

被検対象は高血圧多発並びに食塩大量摂取地帯に属する秋田県横手市及びその近在居住者と

した。蓄尿による食塩排泄量測定は無発汗期に24時間採尿により行ない、Cl 測定は Mohr 法⁶⁾によった。血清 Na, K 定量は Flame-photometer により、尿 Na 及び K は夫々 Kramer-Gittlmann⁷⁾ 及び Kramer-Tisdall⁸⁾ 法によった。

III. 実験成績

A. 日常の食塩摂取量と血圧の関係

年代別に血圧(縮期圧及び弛期圧)と尿中 Cl 排泄量の関係を検討した成績は図1の如くである。縮期圧の関係のみ図示したが弛期圧についても全く同様であり、食塩排泄量との間には相

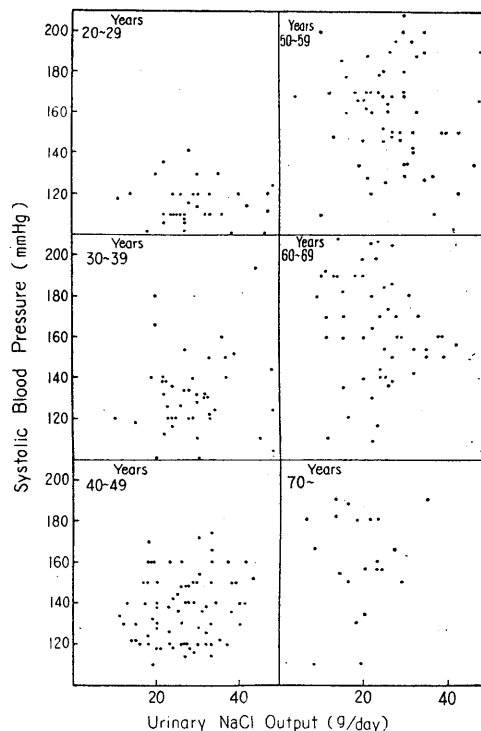


Fig. 1.

Relation of Systolic Blood Pressure to Urinary NaCl Output.

* 千葉大学医学部第2生理学教室
〔昭和34年11月13日受付〕

関がみられない。従って日常の習慣的食塩摂取量の多寡と高血圧発生との関連はこの様な検討からしては認めることは出来なかった。しかし本対象の食塩摂取量の最低値は1日 10g であり、これ以下の食塩量では関係は必ずしも同一ではなからうが、この値以上の摂取量では日常の摂取量と血圧値の間に関連がないといえよう。

B. 尿中食塩排泄濃度

蓄尿に於ける Cl 濃度を尿量-Cl 排泄量の関

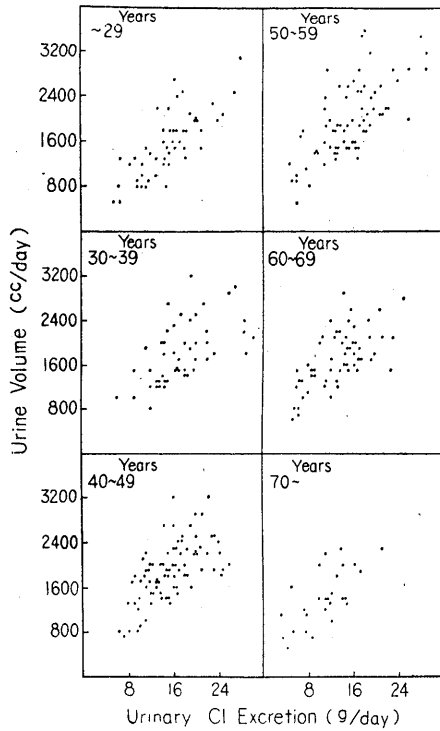


Fig. 2.

Correlation of Urine Volume with Urinary Cl Excretion.

Table 1.

Age Changes in Urinary Cl Concentration (Urine for 24 Hours).

| Age | Number | Mean±S.D. |
|-------|--------|-----------------|
| ~29 | 54 | 10.20±0.34mg/cc |
| 30~39 | 49 | 9.96±0.37 |
| 40~49 | 88 | 8.47±0.17 |
| 50~59 | 73 | 8.01±0.24 |
| 60~69 | 59 | 7.94±0.27 |
| 70~ | 27 | 7.71±0.44 |

係で年代別に示せば図2の如くである。1日尿量が食塩排泄量と高い正の相関を示すことは既に知られており⁹⁾、ここに示す成績もそれを裏書きする。ただここに新しく観察されえたことは尿量-Cl 排泄量関係を示す直線の傾斜、即ち Cl濃度は年令の進むにつれて低下の傾向を示すことである。今各人の Cl 濃度を年令別に平均すれば表1の如くである。食塩濃度に換算すれば若年代で 1.7% が高年に至れば 1.3% に低下し等張に近づく。この際高血圧の存否は何等関係を示さない。何れにしても食塩摂取量の多寡に関せず食塩排泄濃度がほぼ一定しており、平均して等張よりやや高い濃度で排泄されていることは興味ある事実であり、これを24時間内で時間的に追求した吉見¹⁰⁾の成績もほぼ同様であることは、日常生活に於ける利尿には水利尿なく、尿量は1つに食塩摂取量に支配されることを教える。

食塩摂取量とは別に食塩排泄濃度が年令と共に次第に低下することは如何に解釈すべきであろうか。食塩に比し水分をより摂取する傾向のみられる理由として、食塩排泄能、腎機能の変

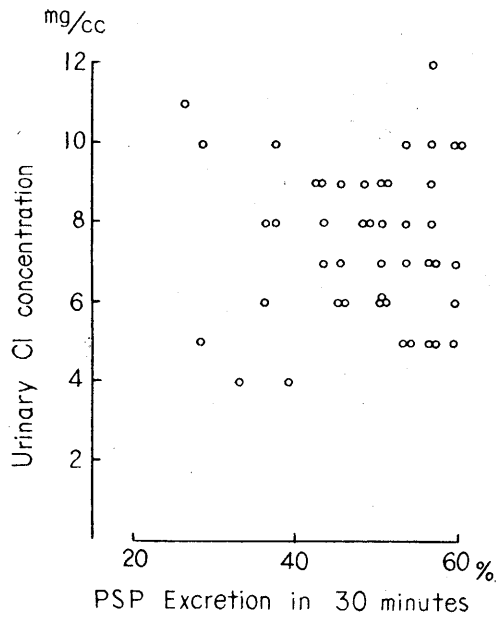


Fig. 3.

Urinary Cl Concentration (24 Hour Urine) and PSP Excretory Power.

化が先ず考えられる。腎血流量の年令的減少との関連を検すべく、PSP 排泄能と蓄尿 Cl 濃度の関係をみるに、図3に示す如く何等の関連がない。食塩排泄濃度は尿細管での塩・水分の再吸収の比率に支配されることを考えれば事柄は簡単でなく、又腎外性因子も考慮されねばならない。これについては後に考察する。

C. 食塩頓用実験

以上の如く日常の食塩摂取は味覚の要求に応じて行なわれ、喝感に従って水分が補給され、その結果食塩は摂取量の多寡に関せずほぼ一定濃度で排泄され、不感蒸散を考慮すれば摂取はほぼ等張で行なわれることを知った。従って食塩摂取は単なる体液増加として処理され、そこに Na⁺ 或いは Cl⁻ に基く特殊作用は期待されないわけである。食塩自体が特異作用を呈するとすれば、この様な機構に障害をみるか、それが水を伴わずして与えられる場合に限られると考えられる。よってここに食塩 10g を可及的

Table 2.

Effect of NaCl Ingestion upon Serum Na Level and Blood Pressure.

| Age | Sex | Blood Pressure | | Serum Na | | Side Effects | |
|-----|-----|----------------|-------|----------|---------|--------------|--------|
| | | Before | After | Before | After | Heartburn | Nausea |
| | | | | mEq/L | mEq/L | | |
| 70 | ♂ | 133 | 148 | 120~70 | 140~70 | - | - |
| 62 | ♂ | 142 | 150 | 180~84 | 220~98 | + | + |
| 55 | ♀ | 141 | 153 | 154~92 | 186~100 | + | + |
| 55 | ♀ | 136 | 146 | 128~74 | 156~90 | - | - |
| 32 | ♀ | 142 | 148 | 108~68 | 120~70 | + | + |
| 32 | ♀ | 138 | 142 | 118~80 | 120~64 | + | + |
| 32 | ♀ | 135 | 140 | 110~64 | 116~64 | - | - |
| 22 | ♀ | 144 | 146 | 112~66 | 112~66 | + | + |
| 18 | ♀ | 134 | 135 | 126~84 | 126~80 | - | - |

少量の水で摂取する実験を試みた。幸い大量食塩摂取に馴れた被検者は高々 50cc の水をこれを15分間になめることが出来、その後の血圧、血液、尿成分の消長をみる事が出来た。

図4Aは食塩頓用により血圧の上昇をみ、これに対し同図Bは血圧に何等の影響のみられなかった例である。これ等の血清 Na 濃度をみるにAでは明らかに上昇し、Bでは不変である。尿量及び尿中 Na 排泄を比較するにBはAに比し利尿に伴ない Na の急速排泄の行なわれる事を知る。この際 Na 濃度はBに於いては増大、Aに不変であり、高濃度食塩排泄も関与することを知る。ここに食塩頓用に際してもこれが急速に排泄される場合には血清 Na 濃度並びに血圧の上昇もみられないと一応解することが出来る。昇圧並びに血清 Na 濃度の上昇関係を更に他の被検者でみるに表2の如くである。血清 Na 濃度上昇顕著な者では昇圧も明白にみられる。その間に因果的な関係のある如くに見えるが、この様な食塩頓用に際しては胸やけ、嘔気を来し易く、表記以外の例で遂に嘔吐をみ、おそらく食塩吸収の行なわれないのかかわらず血清 Na 濃度、血圧共に顕著に上昇したのをみた経験がある。従って事柄は必ずしも簡単でないと思われる。10g の食塩が一気に吸収されるとしても、細胞外液相(体重の約20%)で稀釈され、次で細胞内液相(体重の約50%)と滲圧平衡を来すとすれば、それが血清 Na 濃度を明白に上昇させるに到ると考え難く、昇圧例の成績も何等かの調節異常に基くものと推測される。これを要するに急性に食塩を負荷してその影響をみ

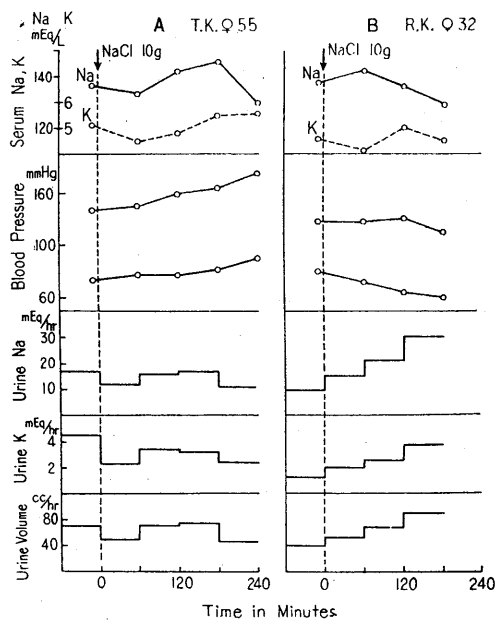


Fig. 4. Effect of NaCl Ingestion.

ることは実験条件としては適切でなく、その様な条件に於ける成績の判断には注意を要するであらう。

D. 食塩大量摂取者の血清 Na 及び K の濃度について

食塩摂取が昇圧と明白に關係を示し得るのは所謂 DCA 性昇圧に際してである。この場合には血清 Na 濃度の上昇及び血清 K 濃度の低下がみられ、それは亦 Aldosteronism の特徴とされる。ここに著者は食塩大量摂取地帯に高血圧が多発することに直接因果關係を認め得るか否かを検すべく、その様な電解質代謝異常の有無を調べた。即ち本被検対象中高血圧を呈する者の血清 Na 及び K の濃度を検するに 81 名中異常値を呈する者 1 名もなく、その平均値は Na: 138.0 ± 2.1 mEq/L (S.D.), K: 4.8 ± 0.34 mEq/L (S.D.) であつた。即ち食塩が特殊条件の附帯により昇圧を来しているという証拠を挙げ得なかつた。

E. 食塩大量摂取と汗食塩濃度

人体の食塩代謝に関して常に問題となるのは発汗による食塩の喪失である。ここに食塩摂取量と汗食塩濃度との關係を検討する事とした。それは大量発汗に際する汗による食塩喪失量が食塩摂取量の制限に応じて減少するか、即ちそこに体内食塩保有に対する調節作用がみられるか否かを知るためである。

周知の如く汗の食塩濃度は発汗速度に支配され¹¹⁾、又近時それが aldosterone 分泌にも影響されるとされている¹²⁾。又食塩禁断によつては

かなり減少することがみられているが¹³⁾、食塩摂取量との最大発汗時の汗食塩濃度の關係については調べられていない。よつて著者は 2, 3 の被検者を対象に日常の食塩摂取量を種々に変え、入浴時の流汗に際し、体幹の流汗を採集しその Cl 濃度を調べた。成績は図 5 に示す如くである。個人差が少ないため同一記号で記入してあるが、尿中食塩排泄量が 10g/日 を越えて増大すると汗の Cl 濃度は不変にとどまり、それが 10g/日 以下になれば始めて減少の傾向をとることを知つた。即ち汗 Cl 濃度調節による汗よりの食塩喪失調節は食塩摂取量が 10g/日 以下になって始めてみられることを知つた。今 25g/日 摂取者が 10g/日 と食塩制限を行なつても、発汗に際する食塩喪失調節は行なわれず、従つて食塩欠乏を来す可能性は充分に存することになる。この事柄は現実問題として大量の発汗をみる肉体労働に関し重要と考えられる。

IV. 考 察

本研究によつて著者は大量の食塩摂取を日常行なう対象について、統計学的に或いは血清 Na, K 濃度の検討よりして所謂食塩性昇圧のみられないことを結論するに至つた。ここに問題となることは高血圧者に対し食塩制限療法或いは近時登場した chlorothiazide 剤 (Chlotride: 1957) の効果を如何に解にするかである。食塩制限療法の有効性は嚴重な制限 (1日摂取量 1g 以下) に於いて始めてみられ、且つ高々被検対象の 25% にしか認められないのがアメリカに於ける経験である¹⁴⁾¹⁵⁾。臨床的降圧効果の判定には血圧の動揺性その他安静等の諸条件、心理的影響も考慮されねばならず注意を要する。Fishberg もその著書¹⁶⁾に於いて食塩と血圧の直接の關係を疑い、1日 2g 程度の抑制は浮腫には有効であるが血圧には影響を及ぼさないと述べている。chlorothiazide の高血圧症に対する有効性も本邦では約 50% 近いといわれるが、その降圧作用は Na 排泄作用が他の降圧剤の作用を増強せしめるに過ぎず、単独では降圧効果を現わさないとする説¹⁷⁾すらも存し、今後更に検

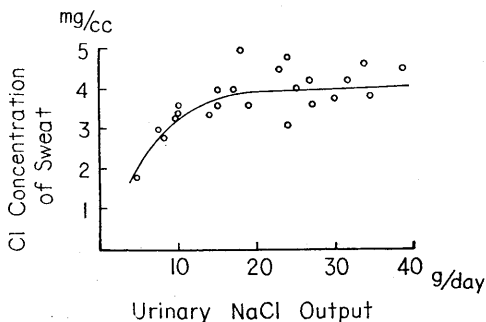


Fig. 5.

Maximal Cl Concentration of Sweat in Relation to Urinary NaCl Output.

討されねば結論的なことはいえないであろう。

一方食塩負荷 (20~30g/日) を約1週間行なうも、血液量・静脈圧・細胞外液相量を増すが健康者に対しては明らかな血圧上昇をみないという報告もある (Grant 及び Reischsmann¹⁸⁾ 緒方等¹⁹⁾。次に福田等²⁰⁾も食塩連日負荷に際して基礎代謝の亢進をみるも、福田等はそれが夏期にはみられないことを報告し、且つ基礎代謝亢進と血中ビタミンC濃度の低下の関連性を指摘した。基礎代謝亢進はそれに伴う軽度の昇圧をみるもビタミンC投与によって両者低下する等、食塩代謝の直接昇圧効果はここにも考えられ難い。以上文献的考察も本研究結論に矛盾を感じしめないことを知る。

V. 結 論

1日平均食塩摂取量 26.3g という大量摂取を行なう秋田県居住者について食塩摂取量と血圧との相関を検するに何等の関連をみる事が出来なかった。又血清 Na および K 濃度も食塩性 (DCA 性) 昇圧の関与せぬことを示した。汗の食塩濃度も食塩摂取量が数 g 以下にならねば減少せず、軽度食塩制限では汗による食塩喪失の危険性あることを指摘した。

本研究にあたり御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師福田篤郎教授に深く感謝致しあわせて御協力下さった教室員諸兄姉並びに秋田県横手保健所長児島三郎博士の御協力を厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Allen, F. M. and Sherill, J. W. (1922) The treatment of arterial hypertension. *J. Metab. Res.* **2**, 429
- 2) 福田篤郎 (1959) 高血圧の疫学 高血圧 (1) 成因, IV, 535頁 日本の医学の1959年 (第15回日本医学会総会学術集会記録)

- 3) 福田篤郎 (昭和29年) 高血圧発生機転に就いて 千葉医学会誌 **29**, 399
- 4) 中沢房吉 (昭和26年) 高血圧 日内会誌 **40**, 487
- 5) 佐々木直亮・三橋禎詳・福土 襄 (1959) 秋田県農民の血圧におよぼすリンゴ摂取の影響 医学と生物学 **3**, 103
- 6) 藤井暢三 (昭和31年) 生化学実験法定量篇 p96
- 7) Kramer, B. and I. Gittlmann (1923) An jodmetric methode for the determination of sodium in small amount of serum. *J. Biol. Chem.*, **62**, 353
- 8) Tisdall, F. F. and B. Kramer (1921) Methods for the direct quantitative determination for sodium, potassium, calcium and magnesium in urine and stools. *J. Biol. Chem.*, **48**, 1.
- 9) 井上寿明 (昭和29年) 食塩代謝に関する研究殊に発汗時に於けるそれと口渴との関係について 体質医学研究所報告 **4**, 143
- 10) 吉見健幹 (1959) 尿中食塩排泄の周期性に就いて 日本生理誌 **21**, 981
- 11) 久野 寧 (昭和21年) 汗 養徳社
- 12) William Locke, Nathan B. Tablot, Helen S. Jons, and Jame Worcester (1951) Studies on the combined use of measurment of sweat electrolyte composition and rate of sweating as an index of adrenal cortical activity. *J. Clin. Invest.* **30**, 325
- 13) 伊藤真次 (1953) 汗の化学 医学書院 (東京)
- 14) Kempner, W. (1948) Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am. J. Med.* **4**, 545
- 15) A. C. Corcoran, Robert, D. Taylor, and Irvine, H. Page (1951) Controlled Observation on the Effect of Low Sodium Diettherapy in Essential Hypertension. *Circulation* **3**, 1
- 16) Fishberg, A. M. (1954) Hypertension and Nephritis. Lea & Febiger, Philadelphia
- 17) Charles Heider and Edward Dennis (1958) Chlorothiazide Potentiation of Ganglionic Blockade in Patient with Hypertension. *Ann. New York Acad. Sc.* **71**, 456
- 18) Grant, H. and Reischsmann, F. (1946) The effect of the ingestion of large amount of sodium chloride on the arterial and venous pressure of normal subjects. *Am. Heart J.* **32**, 704
- 19) 緒方維弘・那須典完・原田一寿・嶋田正治 (1952) Influence of a large amount of sodium chloride ingestion on the basal metabolism and on resistance to cold and frost-bite. *Jap. J. Physiol.* **2**, 230
- 20) 福田篤郎・土井弘正・入江紀文 (1953) Effect of sodium chloride intake upon blood ascorbic acid level. *Jap. J. Physiol.* **3**, 322

Summary

No correlation was observed between daily NaCl excretion and blood pressure, in the range of customary salt intake 10-50g per day.

The urine volume showed a close correlation with the chloride output, the concentration of chloride being lower with advancing ages.

(2nd Department of Physiology, Chiba University School of Medicine)

日本生理学会々費納入のお願い

昭和35年度会費（第22巻）1,000 円お払込み下さい。

御手数でもお払込みは必ず振替又は書留でお願い致します（振替用紙を本号に挿入しました。御利用下さい）。

尙教室所属の方は教室員をまとめて御払込みいただければ好都合です。

前年度会費未納の方は至急お納め下さいますよう重ねてお願い致します。

東京都文京区本富士町（本郷局区内）

東京大学医学部生理学教室内

日 本 生 理 学 会

振替口座 東京 86430 番

電話 921局 {3151} 構内 6325
{2121}