

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

原 著

足 立 明：化学調味料添加の味覚効果に関する神経生理学的研究	347
桑 田 努：幼犬の酸塩基平衡調節機構に関する研究	356
吉村寿人・桑田 努・豊木 実・箭田正輝：Acidosisに際する腎機能の酵素的適応	378
吉村寿人・豊木 実・桑田 努・藤本富次郎：Acidosisに対する犬腎臓の適応機能	386

Originals

ADACHI-Akira：Neurophysiological study on taste effectiveness of seasoning	347
KUWADA-Tsutomu：Studies on acid-base regulation in puppy	356
YOSHIMURA-Hisato・KUWADA-Tsutomu・TOYOKI-Minoru・YATA-Masateru：Enzymatic adaptation in kidney after acidosis	378
YOSHIMURA-Hisato・TOYOKI-Minoru・KUWADA-Tsutomu・FUJIKI-Tomijiro：Adaptative change in dog's kidney after acidosis	386

附：会 報

第41回日本生理学会評議員会	398
日本生理学会昭和38年度決算報告	400
The Japanese Journal of Physiology 1963年度収支決算	400
第23回国際生理科学会議（1965）シンポジウム及び招待講演案	401
第41回日本生理学会総会（第2報）	402
正誤表（第26巻4号）	401

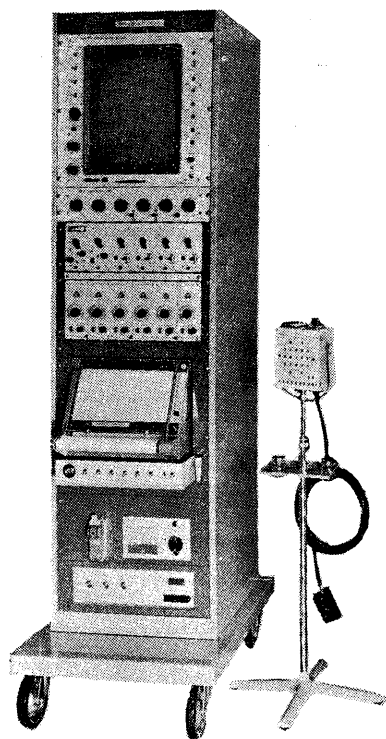
日 本 生 理 学 会

Physiological Society of Japan

医学に最高水準のエレクトロニクスを

ポリグラフ

PG-602形



ポリグラフは

脳波、心電図、血圧、心音、呼吸曲線、体温、脈波など多種類の生理現象を6素子まで同時に観測記録する総合的な監視装置です。

観測には残光性の16"モニターオシロスコープを用い、記録器には直記式のインク書きオシログラフ、無現像電磁オシログラフなどが組み込まれ、増幅器はプラグイン式で測定対象に応じて種々の組み合わせができます。



三栄測器株式会社

東京都新宿区柏木1-95 TEL (371) 7117~8・8114~5

肝・副腎障害・結核薬の副作用防止

→ V.B群を大量添加して
効果の確実化を期した ←

パントテン酸製剤

パンカルG

☆組成(1g中)	パントテン酸カルシウム	100mg
	ビタミ ン B ₂	3mg
	ビタミ ン B ₆	30mg
	ニコチン酸アミド	15mg

☆薬価基準	1g	15円70
-------	----	-------



第一製薬
東京・日本橋

(包装) 顆粒 25g 100g 500g 1Kg

(外にパンカル散・注あり)

—文献進呈—

化学調味料添加の味覚効果に関する神経生理学的研究 612.819.7

Neurophysiological study on taste effectiveness of seasoning

足 立 明 (ADACHI-Akira)*

Monosodium glutamate and sodium inosinate are useful taste adjuncts and they serve to enhance flavor appeal. This experiment was performed to solve such taste effectiveness of these chemicals.

Various kind of test solutions were applied to the surface of the tongue of a cat and integrated responses of the whole chorda tympani nerve were recorded. It was detected that the mixed solution of Na-Inosinate and Na-Glutamate induced more dominant response than that of the single solution either of Na-Inosinate or Na-Glutamate. The response of salt solution was also enhanced when Na-Inosinate or Na-Glutamate was added to the solution, while the responses of the nerve to quinine or sucrose solution were depressed when either of Na-Inosinate or Na-Glutamate was added to these solutions. The pH of the acetic acid solution was increased by blending of Na-Inosinate or Na-Glutamate, however, the response of this mixed solution did not decrease any more from that of the single acetic acid solution, in spite of pH increasing.

I. 緒 言

著者ら¹⁾²⁾は、先きに猫の味覚神経線維について行った実験から、次の諸点を報告した。すなわち、舌表面に蔗糖溶液を滴下した場合特異的に反応し、impulseを生じる鼓索神経線維(糖線維)の中に、化学調味料として広く用いられているグルタミン酸ソーダ(以下MSGと略す)およびイノシン酸ソーダ(以下IMPと略す)に対しても同様に反応を示すものがあること、また、塩に対して特異的に反応する神経要素(塩線維)の中にMSGに対しても反応するものがあること、更に、上記の糖線維、塩線維以外の水、酸、苦みなどの諸神経要素はMSGおよびIMPに対して何ら反応しないことなどを明らかにした。

本実験はこれらの所見をもとにして、更に化学調味料の種々な味覚生理作用を明らかにするため行ったものである。特に、これら化学調味料を基本的味物質溶液に添加した場合、あるいは

は異種の化学調味料を混合した場合、味覚神経活動にいかなる変化が生じるかを記録し、化学調味料が食品味覚に対して示す増強効果の生理的機序について考察を加えた。

II. 実験方法

実験には雌雄成熟猫15匹を使用した。動物をオウロパンソーダ(methyl hexabital sodium 50 mg/kg腹腔内注射)麻酔下で背位に固定し、気管カニューレを挿入し、自然に呼吸を行わしめた。実験中、動物の麻酔深度は、気管カニューレを介しエーテルを吸入させ、比較的一定に保った。

前報²⁾とほぼ同様な方法で鼓索神経幹を露出し、できる限り中枢側で切断し、Ringer液を満したガラス製小容器に導き、手術用双眼実体顕微鏡で観察しながら神経幹を包む結合組織を十分に剝離した。鼓索神経幹の電気的活動は白金線電極を用い、CR結合5段増巾器を介してインテグレーター(電気活動積分計)に導き、神経活動の振巾および放電数を積分しインク書きオシログラフにより記録した。各味物質が生じさせる反応の大きさの評価には次の方法をとった。すなわち、0.2Nの酢酸溶液に対する神

* 大阪大学歯学部口腔生理学教室(河村洋二郎教授)
Dept. of Oral-Physiol., Dental School, Osaka Univ.

[昭和39年3月18日受付]

経反応の積分曲線の高さを基準に選りこれを100とし、各試験液に対する反応の大きさを反応係数 (response coefficient) として数値で表わした。0.2 N 酢酸溶液に対する反応を基準にとった理由は、この溶液の反応が最も著明で、且つ他の試験液の反応と等モル濃度で比較しやすいためである。

化学調味料の試験液は各種濃度の MSG およびIMPを生理的食塩水に溶解させて調製した。基本的4味物質の試験液としては0.2 N および0.1 N 酢酸水溶液、0.5 M 食塩水、1 M 蔗糖水、

0.01 M および 0.005 M 塩酸キニーネ水溶液を用いた。なお、IMP あるいは MSG を添加した実験では IMP が 0.005 M, MSG が 0.05 M 濃度になるよう調製した。

これら試験液はすべて 25°-35°C に保ち、鼓索神経中の温線維あるいは冷線維の反応の混入をさけ、舌前半中央表面に滴下した。1つの試験液についての実験が終了した後、生理的食塩水で十分に舌表面を洗い流し、鼓索神経の電気活動が自発性活動 (background activity) のレベルに復帰してから約5分後に次の試験液について実験を行った。

Ⅲ. 実験結果

舌表面に試験液を滴下し、鼓索神経幹から記録した電気活動の積分曲線は図1に示した如くであった。この曲線の最高点の高さ(基線から最高点までの垂直距離)を反応の大きさとした。0.2 N 酢酸溶液にたいする反応の大きさを100として求めた各試験液の反応係数は、0.2 M 食塩水では25, 0.2 M MSG 溶液では35, 0.2 M IMP 溶液では40であり、等モル濃度では酢酸溶液が最も高い神経活動を示し、食塩水が最低の値を示した。

図2は酢酸、食塩、MSG、IMPの4試験液につき濃度と上記の方法で求めた反応の大きさとの関係をグラフに表わしたものである。

0.05 N 酢酸溶液の反応係数は25, 0.1 N では50, 0.2 N が100, 0.5 N が107となった。また、0.1 M の食塩水の反応係数は5, 0.2 M では25, 0.5 M が40, 1 M では60, 2 M では70であった。しかし、IMP溶液の反応係数は0.002 M で3, 0.005 M で20, 0.01 M で30, 0.02 M では37, 0.05 M では45, 0.1 M で40, 0.2 M の溶液では40であった。また、MSG 溶液では0.02 M のものが反応係数5, 0.05 M では15, 0.1 M で20, 0.2 M では35, 0.5 M の溶液では38であっ

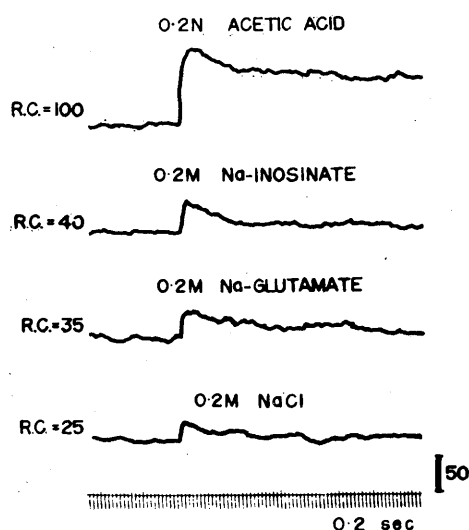


Fig. 1.

Integrated response from whole chorda tympani nerve of cat to the basic test solutions. Response coefficient (R. C.) in arbitrary units and calibration scale are adjusted to 100 units for the response to 0.2 N acetic acid.

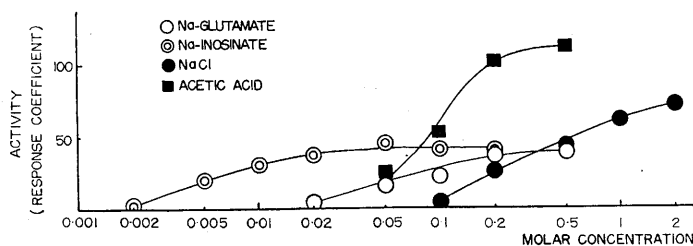


Fig. 2.

Relation between integrated response and concentration of test solutions. Ordinate in arbitrary units is adjusted to 100 units for the response to 0.2 N acetic acid.

Abcissa: Concentration of test solution (mole)

た. 以上の如く酢酸溶液および食塩水に対する反応は濃度の上昇に伴い急激に増加したのに対し, MSG および IMP では濃度の上昇に対する味覚神経活動の増加は比較的緩慢な経過をたどった. また, 神経活動が到達しうる最高の反応も反応係数50以下で, 酢酸溶液, 食塩水のそれが70以上に達するのに比べ低い数値をしめした. しかし, 神経活動を誘発さすに必要な試験液の閾値濃度は, IMP が $0.002 M$ で最も低く MSG については $0.02 M$ であった.

図3 Aは $0.005 M$ IMP 溶液および $0.05 M$ MSG 溶液をそれぞれ単独に舌表面に滴下した時の神経活動と同濃度の IMP と MSG を混合した試験液に対する神経活動とを比較したものである. 図3 BはAに示したそれぞれの反応の大きさを棒グラフに表わしたものであり, IMPおよびMSGをそれぞれ単独で与えた時の反応の和とそれをあらかじめ加え合わせた試験液に対する反応の大きさを比較したものである. $0.005 M$ IMP溶液および $0.05 M$ MSG 溶液はそれぞれ単独で与えた場合ほぼ等しい大きさの反応を生じ反応係数は共に17であった. しかし両者をあらかじめ加え合わせた溶液に対する反応は反応係数45で, それぞれ単独で与えた時の反応の大きさを算術的に加え合わせたものよりもやや高い値を示した. なお, 図Aでは同一試験液に対する神経活動の大きさが常にほぼ一定であることを確認するため同一実験を3回行い, それらの記録を重ねて表わしてある.

図4は閾値下の濃度の IMP と MSG 溶液を混合した場合の味覚反応である. $0.001 M$ IMP および $0.01 M$ MSG は図に示した如く, それ

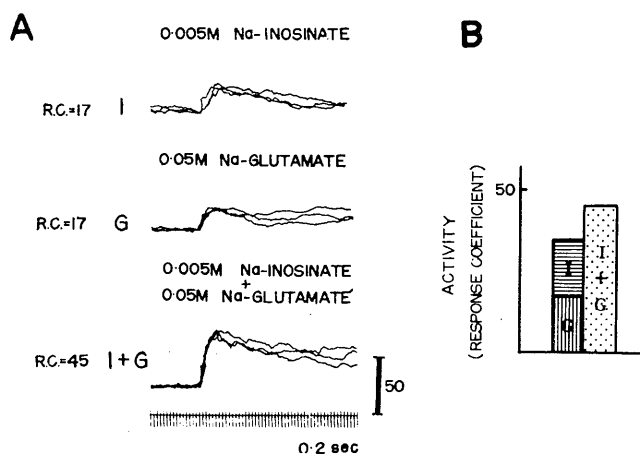


Fig. 3.

A : Integrated response from whole chorda tympani nerve of cat to $0.005 M$ Na-Inosinate, $0.05 M$ Na-Glutamate and to the mixed solution of $0.005 M$ Na-Inosinate and $0.05 M$ Na-Glutamate. Calibration scale is adjusted to 100 units for the response to $0.2 N$ acetic acid. Records formed by superposition of three recordings.

B : Histogram showing comparison of whole nerve activities in Fig. A.

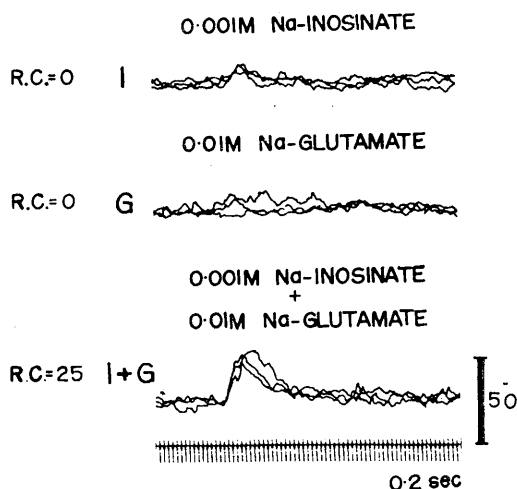


Fig. 4.

Integrated response from whole chorda tympani nerve of cat to $0.001 M$ Na-Inosinate, $0.01 M$ Na-Glutamate and to the mixed solution of $0.001 M$ Na-Inosinate and $0.01 M$ Na-Glutamate. Calibration scale is adjusted to 100 units for the response to $0.2 N$ acetic acid. Records formed by superposition of three recordings.

ぞれ単独ではともに鼓索神経に認むべき反応を誘発しなかった. しかし両者を混合した試験液は著明に反応を誘発し, その反応係数は25であ

った。すなわち、閾値濃度以下のIMPとMSGを混合させた溶液は、味覚受容器を発火させ味覚神経に反応を起さすことが確認された。

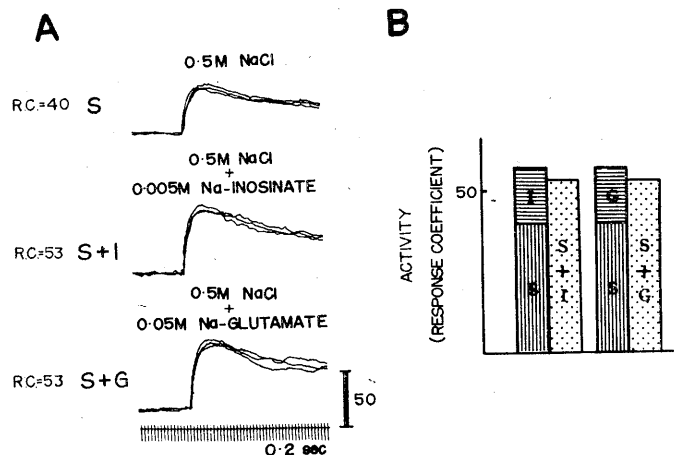


Fig. 5.

A: Integrated response from whole chorda tympani nerve of cat to 0.5 M NaCl, 0.5 M NaCl+0.005 M Na-Inosinate and to 0.5 M NaCl+0.05 M Na-Glutamate solution. Calibration scale is adjusted to 100 units for the response to 0.2 N acetic acid. Records formed by superposition of three recordings.

B: Histogram showing comparison of whole activities in Fig. A.

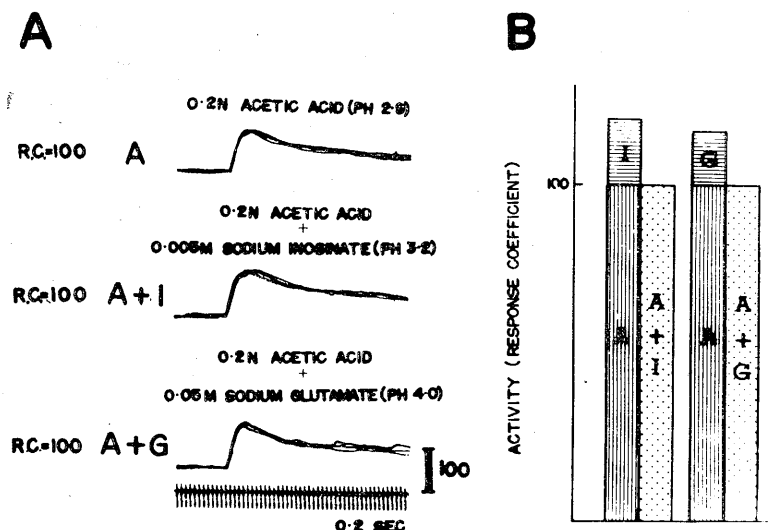


Fig. 6.

A: Integrated response from whole chorda tympani nerve of cat to 0.2 N acetic acid, 0.2 N acetic acid+0.005 M Na-Inosinate and 0.2 N acetic acid+0.05 M Na-Glutamate solution. Calibration scale is adjusted to 100 units for the response to 0.2 N acetic acid. Records formed by superposition of three recordings.

B: Histogram showing comparison of whole nerve activities in Fig. A.

図5は、0.5 M 食塩水に 0.005 M IMP および 0.05 M MSG を添加した場合の反応とそれらの大きさを比較したものである。0.5 M 食塩

水、0.005 M IMP 溶液、および 0.05 M MSG 溶液を、それぞれ単独で舌表面に適用した時の反応の大きさは、食塩水については反応係数40、IMPおよびMSGについては共に17であった。しかし、IMPおよびMSGを0.5 M 食塩水に添加した試験液の反応は共に反応係数53となった。図5Bに示したごとく、この値は0.5 M 食塩水を単独で与えた時に誘発される反応の大きさ(反応係数40)より明らかに大であったが、IMP、MSGを単独で与えた時に誘発される反応の大きさ(反応係数17)と食塩水に対する反応の大きさとを加算した値(反応係数57)より

りはやや小であった。

いずれにしても、食塩水にIMPやMSGを添加した場合、食塩水のみで誘発される反応よりいずれも大きい反応が誘発された。

図6および図7は酢酸溶液に化学調味料を添加した場合の味覚反応である。図6のAは0.2 Nの酢酸に対する反応、図6のA+Iは0.2 N酢酸に0.005 M IMPを添加した溶液に対する反応である。両者の反応形はほぼ同じで、反応係数は100であった。しかし、最大活動の持続時間が酢酸

単独の場合に比してやや長い傾向が認められた。0.2 N 酢酸に 0.05 M MSG を添加した時の反応も反応係数 100 で前二者と等しかった。なお、0.2 N 酢酸の pH は 2.9 であるが酢酸にこれら化学調味料を添加した際、その緩衝作用により pH 値は上昇し、25°C で酢酸に IMP を加えた場合は pH 3.2, 酢酸に MSG を加えた場合は pH 4.0 となった。

0.2 N の酢酸に対する鼓索神経の反応は図 1 から明らかなごとく、ほぼ極大値に近い反応である。従って、0.2 N の酢酸に化学調味料を加えても、もはや反応増強効果を示し得ないことが考えられるので、より低い濃度の酢酸溶液について IMP および MSG の添加効果を検討した。0.1 N の酢酸溶液は 25°C で pH 3.0 であり、0.2 N の場合よりわずかに低い酸度を示したが、その反応の大きさは反応係数 50 で、0.2 N の溶液の 1/2 の

活動を誘発した。0.1 N 酢酸溶液に 0.005 M IMP を添加した試験液は pH 3.3 で反応の大きさは反応係数 60 であり、0.05 M MSG を添加した試験液は pH 4.2 で反応の係数は 50 であった。0.1 N 酢酸溶液単独に与えた場合よりわ

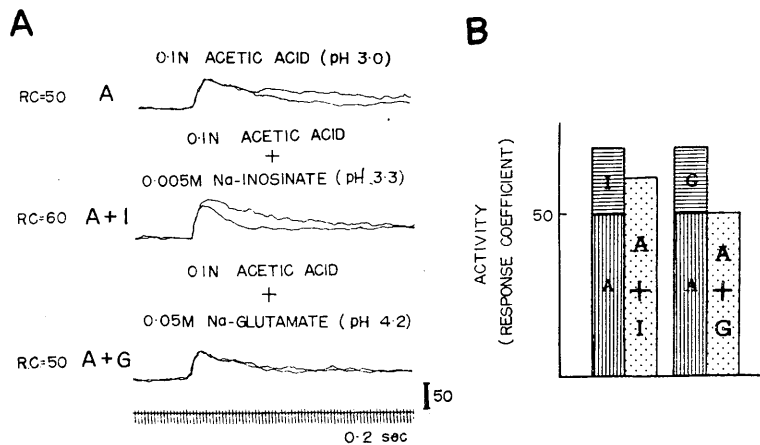


Fig. 7.

A: Integrated response from whole chorda tympani nerve of cat to 0.1 N acetic acid, 0.1 N acetic acid+0.005 M Na-Inosinate and 0.1 N acetic acid+0.05 M Na-Glutamate solution. Calibration scale is adjusted to 100 units for the response to 0.2 N acetic acid. Records formed by superposition of two recordings.

B: Histogram showing comparison of whole nerve activities in Fig. A.

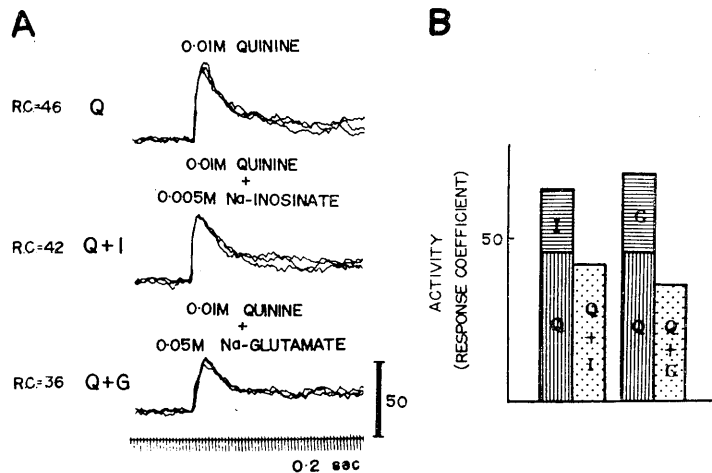


Fig. 8.

A: Integrated response from whole chorda tympani nerve of cat to 0.01 M quinine, 0.01 M quinine+0.005 M Na-Inosinate and 0.01 M quinine+0.05 M Na-Glutamate solution. Calibration scale is adjusted to 100 units for the response to 0.2 N acetic acid. Records formed by superposition of three recordings.

B: Histogram showing comparison of whole nerve activities in Fig. A.

ずかに反応が増強され、しかも 0.2 N 酢酸溶液の場合と同様反応曲線のピークの持続時間が酢酸溶液単独の場合に比べてやや長い傾向が認められた。しかし、MSG ではかかる反応増強現象は明確でなかった。

このように酢酸に化学調味料を添加した際その水素イオン濃度は低下するにもかかわらず、誘発される神経活動の大きさは対照とほぼ同様かむしろ増強することから、この際の反応増強が酸の味に関係する pH の変化によるものでない

ことは明らかである。

次に、塩酸キニーネ溶液に IMP および MSG を添加した場合、味覚神経の反応は塩酸キニーネ単独適用の場合より減少抑制された。図 8 に示した如く、0.01 M キニーネ溶液に対する反

応は反応係数 46 であった。このキニーネ溶液に 0.005 M IMP を添加した場合反応係数は 42, 0.05 M MSG を添加した場合の反応係数は 36 で塩酸キニーネ単独溶液の場合に比べ共に反応が抑制された。0.01 M キニーネ溶液は極めて濃度が高い。すなわち、前記操作は“苦み”の受容器が最大限に活動している状態に化学調味料を添加したことになる。故に、これより遙か低濃度の 0.005 M キニーネ溶液について同様な実験を行い、化学調味料の作用を更に検討した。

図 9 に示した如く 0.005 M キニーネ溶液に対する反応は 0.01 M の場合より著明に弱くなり、反応係数は 28 であった。0.005 M IMP を添加した場合の反応係数および 0.05 M MSG を添加した場合の反応係数は共に 20 でその反応形は両者類似しており、キニーネ溶液単独の場合に比べていずれの場合も低い値を示した。以上の如く、キニーネ溶液の場合には化学調味料を添加することにより誘発される神経活動の大きさがかえって減少した。

次に、1 M 蔗糖溶液に対する化学調味料の作用は、図 10 に示したごとく、キニーネ溶液の場合と同様抑制的であった。1 M 蔗糖溶液に対する反応は反応係数 40 であったが、0.005 M IMP

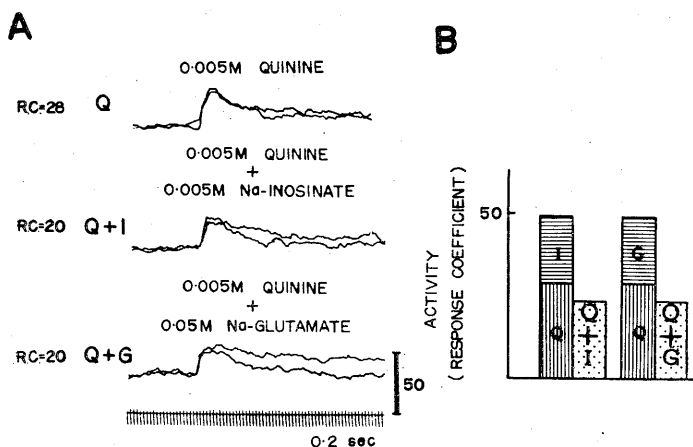


Fig. 9.

A: Integrated response from whole chorda tympani nerve of cat to 0.005 M quinine, 0.005 M quinine + 0.005 M Na-Inosinate and 0.005 M quinine + 0.05 M Na-Glutamate solution. Calibration scale is adjusted to 100 units for the response to 0.2 N acetic acid. Records formed by superposition of two recordings.

B: Histogram showing comparison of whole nerve activities in Fig. A.

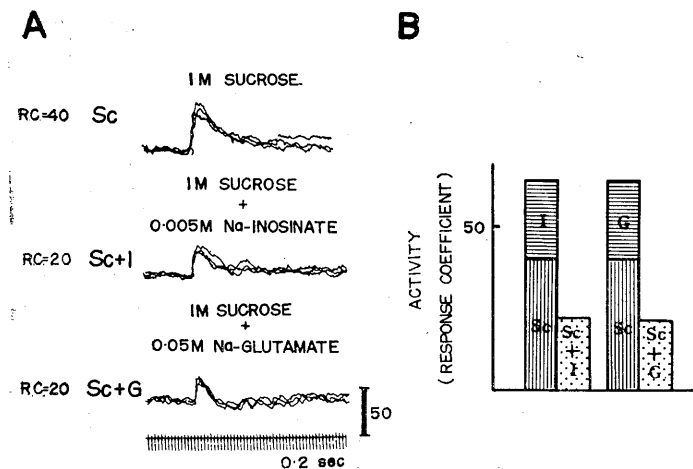


Fig. 10.

A: Integrated response from whole chorda tympani nerve of cat to 1 M sucrose, 1 M sucrose + 0.005 M Na-Inosinate and 1 M sucrose + 0.05 M Na-Glutamate solution. Calibration scale is adjusted to 100 units for the response to 0.2 N acetic acid. Records formed by superposition of three recordings.

B: Histogram showing comparison of whole nerve activities in Fig. A.

を蔗糖溶液に添加した場合、および 0.05 M MSG を添加した場合共に反応係数は20に減少した。

Ⅳ. 考 察

Zotterman ら³⁾ は、猫・鼓索神経中、食塩に対して反応する“塩線維”の閾値濃度が 0.1 M であることを報告している。本実験で得た食塩水の閾値濃度も 0.1 M であったことから、ここに得た各物質に対する味覚神経反応は猫の反応としては標準のものと考えてよい。

猫の鼓索神経幹の電気活動積分曲線から得た化学調味料の反応閾値濃度は、IMP で 0.002 M (0.07%)、MSG については 0.02 M (0.37%) であった。しかし、前田⁴⁾ が味覚官能試験で得た人の IMP 味覚閾値濃度は 0.025%、MSG は 0.03% である。故に、IMP の閾値濃度が MSG のそれよりも低いことは、人も猫も同じであるが、猫では人に比べ IMP では約3倍、MSG で約10倍の高濃度でなければ味覚受容器が発火しないことが推察される。しかも人では、IMP 溶液、MSG 溶液の閾値濃度の差が小さいのに対して、猫では両者の閾値濃度に大きな差が存在した。このように動物種属によって味物質の反応に差の生じる機序を究明することは、その味物質の生理作用自体を解く足がかりとなるのであって注目すべき問題である。

味覚神経活動の面から、等モル濃度では酢酸溶液が他の溶液に比べ最も著明な反応をしめした。このことは酸に反応する味覚受容器の信号を伝える味覚神経線維の直径が太いこと以外に、他のものに比べて多く存在していることを示唆している。従来、酸に反応する単一味覚神経線維の実験から、酸に対する反応は比較的記録しやすいことが知られていた。これはおそらく、上記の如く酸線維が味覚神経中に多く含まれるためと考えるとよい。

IMP および MSG に対する鼓索神経幹の最大反応は、共に酢酸もしくは食塩のそれに比し約 1/2 にすぎなかった。故に、これら化学調味料の味覚を伝達する神経線維は全鼓索神経中に

含まれている数が比較的少く、またそれら線維の直径も酸線維、塩線維に比し細いことが考えられる。

次に、池田ら⁵⁾ の官能試験結果から、人について、MSG に IMP を添加した場合の呈味作用は IMP の配合比が30%になるまでは単独の場合に比べ呈味性が増大し、70%を越えると低下することが知られている。本実験で用いた MSG・IMP 混合試験液の配合比は15%であったが、それぞれの物質を単独に与えた場合に比べはるかに大きな味覚神経活動が記録された。このことは味覚神経活動の面から人についての味覚官能試験で得られた両物質混合物の呈味増強作用の本体を明らかにしたものといえよう。MSG に IMP を添加した溶液による神経活動の大きさは、これら物質をそれぞれ単独に与えた場合の反応を加算したものより大であった。著者らは先に、猫の鼓索神経中にそれぞれMSGのみに反応する要素、IMP のみに反応する要素、およびその両者に反応する要素があることを報告した。おそらく、混合溶液の反応が2つの単独溶液の反応を加算したものより大きいことの機序は、その背後にこれら関係要素の活動参加様相や組み合わせが関係しているものと考えられる。しかし、この面だけからはその機序はまだ充分説明できない。

Pilgrimら⁶⁾ は、から味は 0.2% MSG 添加で増強されることを報告している。また、一般に閾値濃度の食塩溶液に MSG を加えたらから味が増す。しかし、食塩含量の高い食品の場合は MSG を加えることにより、逆にから味は減少するとの報告も存在する⁴⁾。このように従来から化学調味料がから味に対し、いかに作用するかにはなお多少の問題があった。本実験で用いた食塩水は 0.5 M (3%) であった。故に、化学調味料が猫の場合も人と同じ方向の効果を現わすとすれば、両者混合の溶液は味覚神経の反応を減少することが予想される。しかし、本実験結果は、食塩水に IMP もしくは MSG を添加した場合、誘発される反応が食塩水のみの場合に比べいずれも明らかに増大することを明らか

にした。これは人と猫での相違といえる。しかし、人についての官能試験の結果も、MSG が食塩水のから味を減弱さすとは言い切っておらず、から味を“丸める”との表現がとられている。すなわち、から味が純粹のから味でなく、他の要素の干渉を受け変化することを推察させる。このような場合、味覚神経の活動を指標とすれば、関与する神経線維の数や活動量が増加していることも考えられる。故に、官能試験で得られた人についての結果と動物の味覚神経反応とをすべてについて同列に論じることは不可能であり、なお今後の研究が必要であろう。

IMP もしくは MSG 溶液を単独に与えた場合の反応係数と、食塩水に対する反応係数とを加算した値より、両者を混合した溶液の反応係数は小さかった。猫の鼓索神経中の塩線維のあるものは、塩の一種である MSG および IMP に対しても反応する。従って、混合試験液構成成分のいずれにも反応する要素がダブルため、それに相当するだけ混合試験液に対する反応の大きさが算術的加算値より低く現われたものであろう。

官能試験からは MSG (0.05-0.5%) がすっぱ味を減少させることが知られている⁷⁾。本実験で酢酸溶液に IMP あるいは MSG を添加した場合、それらの緩衝能によって pH 値は上昇したから、水素イオンの減少が酢酸の味を減少させたとも考えられる。しかし、酸味の強さは水素イオン濃度のみによっては決定されないし、本実験からも pH そのものの変化では誘発される味覚神経反応には著変を認めなかった。

キニーネ溶液あるいは蔗糖溶液に IMP あるいは MSG を添加した場合、誘発される味覚神経反応は、キニーネあるいは蔗糖の単独溶液を適用した場合の反応に比べ減少した。これは食塩水にこれら化学調味料を配合した場合反応が増強したのと良い対照を示している。

Funakoshi and Zotterman⁸⁾ は、犬の鼓索神経中蔗糖に特異的に反応する線維の反応が、前もって 0.5 M 食塩水を適用しておくくと完全に抑制されることを報告している。IMP, MSG も

塩であることを考慮すれば、食塩水と同様の機序で糖溶液に対する反応を抑制する可能性が考えられる。しかし、その抑制機序の本態は不明である。

キニーネ溶液の反応が MSG の添加によって減少したことは、苦味が MSG によって減少する日常経験と良く一致している⁹⁾。

いずれにしても官能試験による酸溶液、糖溶液、キニーネ溶液あるいは塩溶液に化学調味料を添加した場合の味覚効果の判定は、研究者によりその結果が必ずしも一致しておらず、なお多くの疑点がある。人の内省により答を求める官能検査は自ずから一定の制約を受け、また結果判定の正確度も一定の限度があるといえよう。現段階において、官能試験で得た人についての味覚現象を動物の味覚神経で得た結果から解釈するのは極めて危険であり、更に慎重な基礎実験を必要としている。しかし、いずれにしても本実験の結果は、化学調味料添加の食品味覚に与える効果が、味覚受容器のレベルでの機序であることを示している。また、食品味覚の検定に生理学的判定法を取り入れることが極めて有意義なことを示したものと見えよう。

本実験では一応単に味覚神経幹の反応の大きさ（電気活動積分曲線の高さ）のみを評価の対照としたが、反応曲線の高さのみならず、反応形および反応量を考慮すれば、よりつき進んだレベルで判定結果を解釈できるはずである。

V. 総 括

化学調味料が示す味覚効果の生理的機序を明らかにするため、猫の舌表面に各種化学調味料を適用し、鼓索神経に誘発される神経活動の積分曲線を記録した。

IMP 溶液あるいは MSG 溶液は、それぞれを単独に与えた場合より両者を混合して与えた場合、遙かに味覚神経反応が増強された。

食塩水に IMP および MSG を添加した溶液は食塩水単独の場合に比べ味覚神経反応を増大した。

逆に、キニーネおよび蔗糖溶液ではこれら化

学調味料を加えることにより、それぞれ単独の場合より反応が減少した。

酢酸では IMP, MSG の添加により pH が上昇するにも拘らず、誘発される味覚神経反応には著明な変化を認めなかった。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った河村洋二郎教授に対し、衷心より謝意を表し、併せて本実験を行うに当り種々御協力を得た味の素株式会社ならびに同社食品研究室に対し厚く感謝する。

文 献

- 1) 河村洋二郎・足立 明 (1962) 日本生理誌 **24**, 333
- 2) 足立 明 (1962) 日本生理誌 **24**, 607-613
- 3) Cohen, M. J., S. Hagiwara and Y. Zotterman (1955) Acta Physiol. Scand. **33**, 316-332
- 4) 前田清一 (1961) 生活衛生 **5**, 73-77
- 5) 池田真吾・小原正美 (1963) Japan Food Science **4**, 27-31
- 6) Pilgrim, F. J., H. G. Schutz and D. R. Peryam (1955) Food Research **20**, 4
- 7) Sjöström, L. B., S. E. Cairncross and J. F. Caul (1955) MSG Symposium, Chicago, 31-38
- 8) Funakoshi, M. and Y. Zotterman (1963) Acta Physiol. Scand. **57**, 193-200
- 9) 池田菊苗 (1909) 日本化学会誌 **30**, 820-912

幼犬の酸塩基平衡調節機構に関する研究 612.463

Studies on acid-base regulation in puppy

桑 田 努 (KUWADA-Tsutomu) *

With puppies of one and three months after birth, ability to regulate acid-base balance in body fluid was investigated by examining effects of isotonic HCl solution (2 mM-8 mM/kg).

Outlines of the results obtained are as follows.

A) Neutralization of acid with intracellular fluid buffer is much less in one month puppies than in three months puppies and adult dogs. Thus, in one month puppy infused acid remained in extracellular fluid for long time and the acidosis initiated by acid load is severer and lasted longer than in adult dog.

B) In three months puppy, the intracellular fluid could exert the buffer action to almost the same extent with that of adult dog, and the infused acid is almost completely neutralized by intracellular buffer 24 hours after acid infusion.

C) With one month puppy, excretion of excess acid by kidney appears 24 hours after acid infusion and it takes 7 days on average to complete acid excretion, while the completion of acid excretion is effected in 3 days with adult dog.

Excess acid is excreted mainly in the form of titratable acidity and production of excess ammonium salt due to acidosis is not appreciable, while it is the main form by which the excess acid is excreted in urine with adult dog.

The facts indicate that the kidney function to manipulate excess acid in body fluid is immature.

D) In three months puppy, the ammonia excretion appears as much as that in adult dog, but the completion of excess acid excretion takes a little longer time, and sometimes it exceeds over the amount of acid infused. Thus the adjustment of acid-base regulation is not so good in three months puppies as that in adults.

E) Thus it is concluded that one month puppy after birth is inferior to adult dog to regulate acid-base balance after acid load.

Moreover, it is verified experimentally that the lowest level of survival is higher in one month puppies than in adult with respect to pH decrease and CO₂ deficit in blood due to acid load.

Thus it is concluded that the resistance to acid load as well as to acidosis is weak in young dogs as compared with adults.

I. 緒 言

成熟動物に於ける酸塩基平衡調節機構はすでに古くから L. Henderson¹⁾, Van Slyke²⁾³⁾, Hasselbalch⁴⁾, を始めとして研究されて居り, 更に近年に至って Pitts⁵⁾⁶⁾, Berliner⁷⁾⁸⁾, Schwarz⁹⁾, Darrow¹⁰⁾¹¹⁾, らのアメリカ学派によりその知識が急速に拡大されるに至った。即ち生体の酸塩

基平衡に乱れが生じると, 血液及び組織液よりなる細胞外液と細胞内液との体液による緩衝作用が働いてその pH を維持すると共に呼吸機能及び腎臓機能によって体内に過剰に生じた酸又は塩基を排出処理して体内酸塩基平衡が一定に調節されることが明かにされ, 又その個々の調節機能に就いても詳しく論ぜられて来ているのである。又吾々が教室の奥村¹²⁾は acidosis に於けるこれら各々の調節機構を総括的に検討し, 体内に負荷された過剰酸の処理に対し細胞外液緩衝作用, 細胞内液緩衝作用, 腎臓に於ける処理機能の間には時間的に一定のずれのあること

* 京都府立医科大学第1生理学教室

1st Dept. of Physiol., Kyoto Prefectural School of Med.

[昭和39年 3月21日受付]

を解明し、3段階調節の機構を提唱して酸塩基平衡に対する研究の進歩に一飛躍を齎している。

而して以上明かにされたものは成熟動物に於けるものであるが、斯かる動物は發育成長をかさねてこの様な調節機構を備えるに至ったのである。一方幼若動物に対する研究も既に古くから為されて居り、特にその腎臓機能に対する知見は McCance¹³⁾¹⁴⁾ らによって可成の進歩を遂げ、成熟動物に比しその腎臓機能の未熟な点が強調されている。また酸塩基平衡に関しては McCance¹⁵⁾ は生後数日の仔犬に塩化アンモンを負荷して acidosis を起さしめた後、主にその腎臓に於ける反応を追求した結果、体内に負荷された過剰酸の腎臓に於ける処理は成犬に比し可成り弱いことを認めて居り、更に Gordon¹⁶⁾ らは幼犬に於ける acidosis を観察し、幼児では未だ腎尿細管の發達の悪いことを指摘している。併し又一方幼児が酸塩基平衡調節作用の弱いのは腎臓機能の未發達な為許りでなく細胞内に於ける metabolism の未熟なことも亦これに関与しているのではないかと推論しているに過ぎないのである。

要するに幼弱動物に於ける酸塩基調節の機構は充分に究明せられていないのである。

そこで著者は生後1ヶ月及び3ヶ月の幼犬を用いて、曾って奥村等¹²⁾が行った様に、これに等張性塩酸を持続的に体内に注入することにより代謝性 acidosis を惹起せしめ、その後負荷酸にたいする細胞外液緩衝作用、細胞内液緩衝作用、呼吸による調節作用、腎臓に於ける処理機能を観察し、これを奥村等の行ったと同じ方法を用いて分析し、成犬の成績と比較対照することにより幼若動物の酸塩基平衡調節の機構を系統的に究明し、幼若動物が acidosis に弱い原因を追求せんとしたのである。

そこで研究はこれを2段に分ち、第1段に於いては幼若犬に $2\text{ mM}-8\text{ mM/kg}$ の等張性 HCl を注入し、その成績を成犬と比較して幼犬の酸にたいする抵抗性や酸処理機構を成犬と比較した。第2段に於いては acidosis に際し成犬では

腎臓が ammonia や滴定酸度を増して適応するのであるが、その原因は腎臓組織の glutaminase や, carbonicanhydrase の増加が起る為とせられている。そこで果してこれと同様の酵素適応が幼犬の腎臓に於いても起るかどうかを検討し、酸処理機能の未熟の原因を究明せんとしたのである。本論文にかかげる所のものは、このうちの第1段の研究成績である。

II. 実験方法

実験には生後1ヶ月及び3ヶ月の幼犬を雌雄の別なく用いて、その血管内に一定量の酸を注入し、酸注入後 acidosis の回復する迄に体液並びに尿の酸塩基平衡の変動を測定したのである。

実験動物は第1図に示した様な教室で設計した代謝測定箱中で飼育し、排泄せられた尿はこ

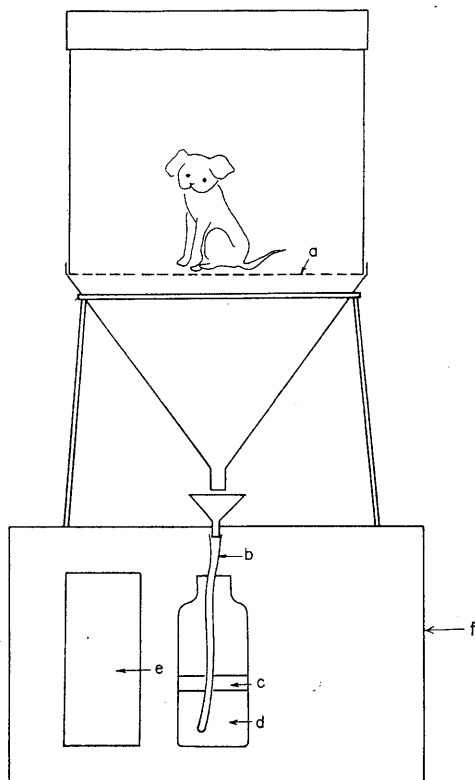


Fig. 1.
Method of collecting the diurnal urine of puppy.
a: wire netting. b: tube. c: paraffin. d: urine.
e: ice. f: ice box.

とごとく採尿瓶に集める様に工夫した。斯様にして犬に一定食質、一定量の食餌を投与して酸塩基根や水分の代謝の変動を防ぎ、一方採集せる1日尿の組成を毎日分析し、酸塩基根の代謝が略一定となったのを確かめた後に酸注入実験を行った。酸注入実験に於いては酸注入中の体液酸塩基平衡の変化は勿論、注入終了後も動物をさきの代謝箱中にて飼育して、酸負荷後の体液緩衝作用、腎臓による酸処理機構を観察した。

以下実験方法を項を分けて述べる事にする。

A) 実験食飼について

実験食飼は吾が教室の岩波¹⁷⁾が報告せる方法に従って予め食品の酸価、アルカリ価を測定して中性食飼の献立を作り、その食飼投与量は予め幼犬が全部食べ切れる量を見定めた上で一定量を朝夕2回にわけて一定時間に与えた。又幼犬では水分需要量が大なる為に食飼と共に一定量(50 cc/kg)の水を与えた。

B) 尿採集法

1日尿の採集に当っては代謝測定用飼育箱の下に流動パラフィンの入った瓶を置き尿をその中に集める。斯くすれば尿中のCO₂の脱出を防ぎ得る。又尿素分解による ammonia の生成を防ぐ目的で少量のキノン粉末を採尿瓶に入れ(1日全尿に対し約 10 mg)更に採尿瓶全体をアイスボックス内に納めて尿の腐敗を防止した。尚酸注入実験中は犬を代謝測定箱から出して実験台に固定するのであるから、その間の尿は幼犬の外尿道口皮膚に直径 7 mm のビニール管の導尿カテーテルを縫着し、そのビニール管の一端を流動パラフィンの入った瓶中に導いて採尿を行った。

C) 酸注入法と血液の採集

酸注入実験に際しては先ず幼犬に 0.04 g/kg のチクロパンソーダの静脈注射によって全身麻酔を行い、しかる後教室で設計製作せる持続注入器を用いて 0.16 N-HCl (等張性) を 0.025-0.055 mEq/kg/min の速度で 60-100 分間にわたって大腿静脈より注入した。その注入酸量は 2-8 mM/kg である。尚酸注入前、注入後、及

びその後 30 分毎に 2 時間後迄 6 回にわたり頸静脈より血液を流動パラフィン下に採集し、又酸注入 24 時間後、48 時間後、72 時間後、7 乃至 10 日後にも同様採血して、これらを用いて後述の如く血清イオン濃度の測定を行った。

D) 細胞外液量の測定

酸負荷による細胞外液量の変動を経時的に測定する為に、HCl 注入直前、注入直後、酸負荷 24 時間後、2 日後、3 日後に細胞外液量(以下 E.C.F. と略記する)を inulin space により測定した。その測定法の詳細に就いては既に吉村等¹⁸⁾の報告に明らかな所であって、1 回注射法と Dean らの持続注入法¹⁹⁾とがある。而してその両方法は一長一短があるが、吾が教室で 1 回注射後 1 時間値と持続注入法 1 時間値に大差の認められない事を確かめているから、著者は実験目的に応じてその何れかを採用することにした。即ち酸注入直前、酸負荷 24 時間後、2 日後、3 日後の測定には 1 回注射法を以て行い、酸注入直後の値をとる場合には持続注入法を用いた。けだし持続注入法を用いる時には犬を麻酔しておく必要があるが、酸注入実験に際しては前述の如く麻酔を行ってあり且つ酸を持続注入するのであるから、これに inulin を混ざるのみにて目的を達し得るから丁度都合が良い訳である。これに反して 1 回注射法は無麻酔下で測定が行える利点があるわけである。次に具体的に inulin space の測定実験の方法を述べると、酸注入直前に於ける測定には、前項の HCl 注入前に対照用として 1 回採血した後、10% inulin 200 mg/kg を頸静脈より一度に注入し、30 分及び 60 分後に採血して、その時間に於ける血中の inulin 濃度を測定する。所が注入する inulin は若干量尿中に排泄せられるからその排泄量に就いての補正を行わなければ正しい inulin space は求められない。そこで尿中に排泄せられる inulin 量を測定するのであるが、それには inulin 注入後 30 分及び 60 分経過後の尿量とその時の尿中の inulin 濃度とよりこの時間中に排泄せられた inulin の量を算出すればよい。次に HCl 注射直後の E.C.F. の測定には前記の如く

持続注入法を用いたのであるが、HCl注入前に行った inulin 200 mg/kg の負荷を初回注射とし、0.16 N-HCl 注入に際しその HCl 中に 50 mg/kg/dl の割合に inulin を溶解せしめておいて、HCl の持続注入と共に inulin の持続注入を行うのである。斯くして酸注入終了直後採血採尿して夫々の inulin 濃度を測定し、尿に於いては尿量より inulin 排泄量を算出し、酸負荷直後の E. C. F. を求めたのである。

尚酸負荷24時間後、2日後、3日後にも酸注入前の E. C. F. 測定と同じ様に1回注射法を用いて inulin space を測定した。

又 inulin の定量は血液も尿も共に Schreiner²⁰⁾ 氏法を用い波長 420 m μ にて比色定量した。

E) 呼吸ガス代謝の測定

一般に酸負荷時には呼吸機能が促進せられて CO₂ の呼出が増加し、一部過剰酸の処理に与えるのであるから、ガス代謝を測定してその代謝量を求めた。ガス採集の為に用いられる気管カテーテルの挿入は幼犬では困難であるから第2図の如き装置を考案して用いることとした。即ち幼犬の頭部及び顔面（頸部以上）を充分に包んで尚稍余裕のある程度のビニールの袋を用意しその袋の両端に孔をあけて夫々硝子管を挿入しその部を充分に接着する。而してこの袋の一方の管からは室外空気を導入して、他方の硝子管は死腔を出来るだけ少なくしてこれに小型の rotary pump を接続し、吸引せる空気と呼吸の

混合気をことごとく Douglas bag 中に導くのである。斯くして犬が呼出せる呼吸が頸部を通して袋の外の外氣中に放散することを防ぐ為に袋は頸部まですっぽりかぶせ且つ軽く頸部でしばっておく。而してこの場合更に吸引ポンプで幼犬の呼吸量を2-3倍の速度にて空気を吸引すれば呼吸が外氣中に放散する心配はない。

斯くして酸注入前、注入中、注入後を通じて採集された呼吸を Douglas bag に集めて湿式 gass-meter にてガス量を計量した後、その一部を取って労研式ガス分析器²⁰⁾により CO₂、O₂ 濃度を測定し、この混合気を呼吸と同様に取扱ってその N₂ 濃度を算出し、これと外氣中の N₂ 濃度の比より吸入せられた空気量を求め、これより常法に従って O₂ 吸収量 CO₂ 呼出量を算出した。

F) 血液及び尿組成の測定

既に述べた如く血液及び尿試料はすべて流動パラフィン下に採集保存し血液及び尿中の CO₂ の放散を防いだ。而して血液は採取後速やかに遠沈して血清に就いて諸測定を行った。測定した項目は血清に就いては pH、総 CO₂ 濃度、Na⁺、K⁺、Cl⁻、phosphate の測定であるが、尿についてはその外に滴定酸度、ammonia 濃度の測定も行った。

血清及び尿の pH は吉村式注射器型硝子電極²²⁾により測定し、総 CO₂ 濃度は斎藤式微量ガス分析法²³⁾によって定量した。而してその pH

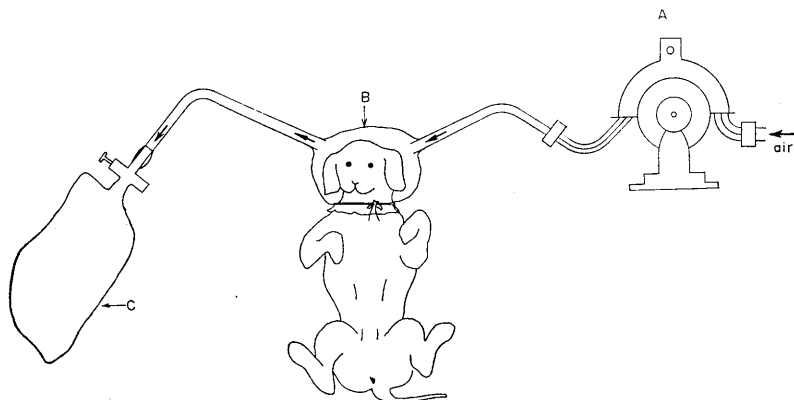


Fig. 2. Method for measuring respiratory metabolism of puppy.
A : rotary pump. B : vinyl bag. C : Douglas bag.

及び総 CO_2 濃度から Henderson-Hasselbalch の式を用いて血清及び尿の Pco_2 及び HCO_3^- 濃度を計算した。但しこの場合 Bunsen 吸収率は血清では $\alpha=0.550$ とし、尿に就いては、 $\alpha=0.565$ とした。又 pK' は血清では 6.10, 尿については $\text{pK}'=6.33-0.5\sqrt{\mu}$ より計算した。この場合 μ は尿のイオン強度であって、

$$\mu = \frac{1}{2}$$

より算出した。

次に血清及び尿の Na 及び K の測定は Lange 氏 flame photometer²⁴⁾ により測定し、Cl は Schales and Schales 法の Brun 氏変法²⁵⁾を用い、P の測定は Rockstein 法²⁶⁾によった。更に

血清比重を硫酸銅法²⁷⁾により測定し、これより次の福山・佐藤の式²⁸⁾を用いて血清水分量を計算した。

$$\begin{aligned} & \text{血清水分量 (\%)} \\ &= \frac{100 - 386 (\text{血清比重} - 1.000) - 1.39}{\text{血清比重}} \end{aligned}$$

而して先に測定した血清水の Na^+ , K^+ , HCO_3^- , Cl^- , HPO_4^{--} の各イオン濃度と E.C.F. 及び陰・陽イオンの Donnan factor から次式に従って細胞式液中各イオン総量を求めた。

陽イオンの場合

$$\frac{\text{血清中陽イオン濃度}}{\text{血清水分量 (\%)}} \times 0.95 \times (\text{E} \cdot \text{C} \cdot \text{F})$$

陰イオンの場合

$$\begin{aligned} & \frac{\text{血清中陰イオン濃度}}{\text{血清水分量 (\%)}} \\ & \times 1.05 \times (\text{E} \cdot \text{C} \cdot \text{F}) \end{aligned}$$

又尿中 ammonia 濃度は Conway の微量拡散法²⁹⁾を用いて測定し、尿滴定酸度は吉村氏滴定用硝子電極³⁰⁾を使用して定量した。

III. 実験成績

本研究は生後 1 ケ月及び 3 ケ月の幼犬に就いて連日の酸塩基根代謝の状態を観察すると共に、途中で一定量の塩酸を注入して幼犬の acidosis に於ける体液酸塩基平衡を追求したものである。

そこで本実験に於ける成績を、(A) 酸注入実験に於ける成績、(B) 酸注入による日々の酸塩基根代謝の変化、(C) 体液イオン分布の変化の 3 項目に分って述べる。

A) 酸注入実験に於ける成績

1) 血液及び呼吸の変化

生後 1 ケ月及び 3 ケ月の幼犬に等張性塩酸を持続的に一定時

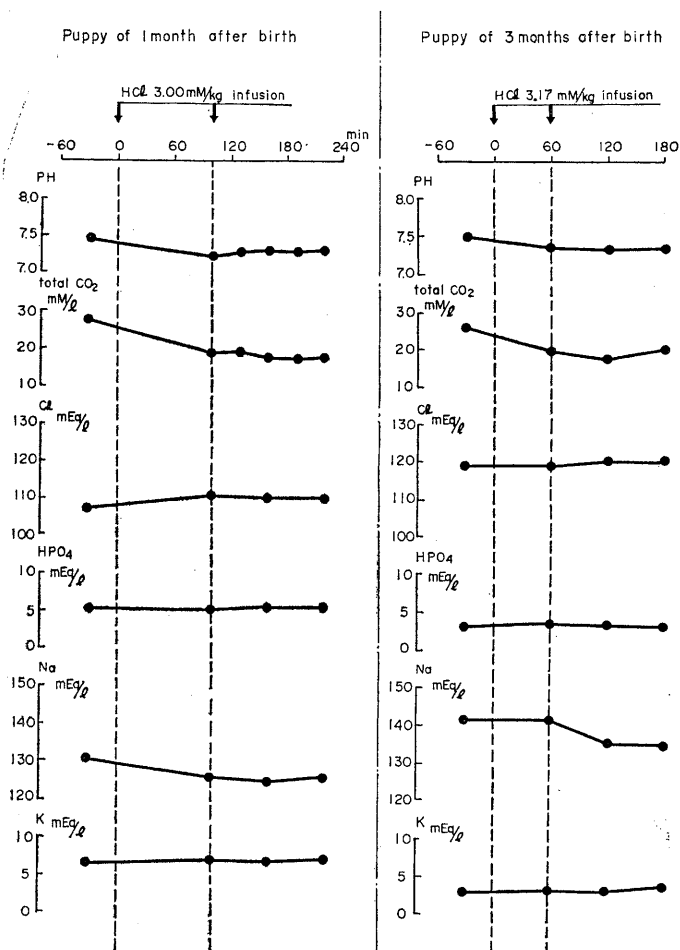


Fig. 3.

Changes of acid-base balance in blood of puppies during acid infusion.

間注入し、その際に於ける血液の変化に就いて、此処にその各々の代表例を取り挙げて比較観察してみる。

第3図の左図は3.0 mM/kgの0.16N-HClを注入した際の生後1ヶ月の幼犬の血液の変化をしめたものであり、右図は3.17 mM/kgの0.16N-HClを注入した生後3ヶ月の幼犬のそれである。これをみると、生後1ヶ月、3ヶ月の両者共に酸注入直後に於いて血液pH及び血清総CO₂濃度は減少し明かに塩酸の負荷によって代謝性acidosisに陥っていることを示している。しかしながら生後1ヶ月、3ヶ月の幼犬共に体重1kg当り略同量の塩酸を注入しているにも拘らず血液pH及び血清総CO₂濃度の減少度は生後1ヶ月の幼犬の方が生後3ヶ月のものより大である。即ち図に示される如く生後1ヶ月の幼犬では酸注入直後に於いて血液pHは正常時(酸注入前)より約0.2の低下を示しているが、生後3ヶ月では約0.1の低下が見られるに過ぎず、後者の低下は前者の約1/2に過ぎない。この事は同量の酸を負荷しても生後1ヶ月の幼犬の方が生後3ヶ月の幼犬よりも重篤なacidosisを来すということである。酸注入後は血液pH及び血清総CO₂濃度は漸次上昇するが注入後3-4時間後に至るも未だ正常時の値まで回復をしていない。

次に血清Cl濃度の変化を見るに、生後1ヶ月及び3ヶ月共に注入後増加を来たしている。これはHClを注入したのであるから当然の事である。又血清Na濃度は注入後減少しているがこれはHCl注入によって細胞外液が増加する為に希釈された事もその一因と考えられる。しかるに血清K及びHPO₄の濃度をみるに、

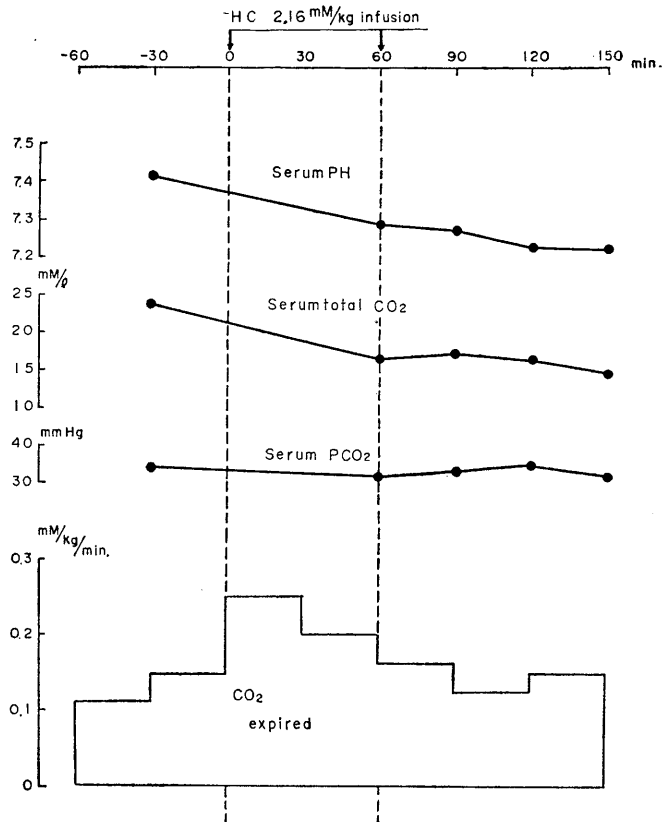


Fig. 4.

Effects of acid infusion on acid-base balance in serum and respiration.

Naと同様にHCl注入による希釈の為にそれらの濃度も低下する可きであるのに拘らず、逆に注入後には増加しているのが第3図に示されている。この原因に就いては別項「体液イオン分布の変化」の項に於いて詳述するが、これは細胞内液(以下I.C.F.と記す)及び、細胞外液(E.C.F.と記す)に於けるイオン分布が酸注入により変化すると考えなければ理解することは出来ない。所で生体に酸を負荷した際その血液pHが低下してacidosisを来たと呼吸機能が促進してそのCO₂の呼出量を増すことにより体液酸塩基平衡を調節することは既によく知られており、教室の奥村¹²⁾は成犬に対する酸注入実験を行って、呼吸による調節は成犬では充分に発達していることを確かめている。本研究に於いても幼犬での呼吸による調節作用を調べ

た。此処にその1例を図示して説明すると、第4図は生後1ヶ月の幼犬に 2.16 mM/kg の塩酸を注入した際の血清 CO_2 含量及び呼出 CO_2 量の変化を示した成績である。これによると血液 pH、血清 CO_2 濃度は第3図と同様に酸注入直後には低下し acidosis を来たしている。そこでその時の CO_2 呼出量をみると、酸注入の開始と共に幼犬の CO_2 呼出量は増加を来し注入前正常時の呼出量の約2倍に達し酸注入終了と共に次第に正常時呼出量に復している。即ち生後1ヶ月の幼犬でも acidosis に際し呼吸による調節は成犬と殆ど同程度に働いていることがわ

かる。

2) 尿の変化

先に第3図に示した生後1ヶ月と3ヶ月の幼犬の酸注入実験中の尿の変化を第5図に示したが左側が生後1ヶ月の、右側が生後3ヶ月のそれである。そこでこの図に従って生後1ヶ月及び3ヶ月の幼犬での酸注入に対する尿への影響を両者に就いて比較観察することにする。

左側の生後1ヶ月の幼犬では酸注入に従って尿の pH は急速に低下し、総 CO_2 濃度及びその1分間当りの体重 1 kg 当り総排泄量の減少も著明である。しかるに右側の生後3ヶ月の幼犬をみると尿 pH の低下、総

CO_2 濃度及び1分間当り体重 1 kg 当りの排泄量の減少が認められはするが生後1ヶ月のもの程著明ではない。即ち酸性尿の生成は生後3ヶ月より1ヶ月の幼犬の方に強く認められるのである。更に生後1ヶ月では尿 pH の低下と共に尿滴定酸度の濃度及びその1分間、体重 1 kg 当りの排泄量は増加しているが尿 ammonia 濃度及びその1分間当り、体重 1 kg 当り排泄量には殆ど何の反応もなく正常時即ち酸注入前と殆ど同じ値を維持している。しかるに生後3ヶ月に至ると第5図の右側の図で明らかな如く酸の注入と共に尿滴定酸度、尿 ammonia 何れも濃度、1分間体重 1 kg 当り排泄量共に増加を来している。即ち生後1ヶ月の幼犬では酸注入によく反応して尿の酸性化は強く行われるが ammonia の排泄量が増加しない点が生後3ヶ月犬と異なる点である。図にはこの外に ammonia 排泄による

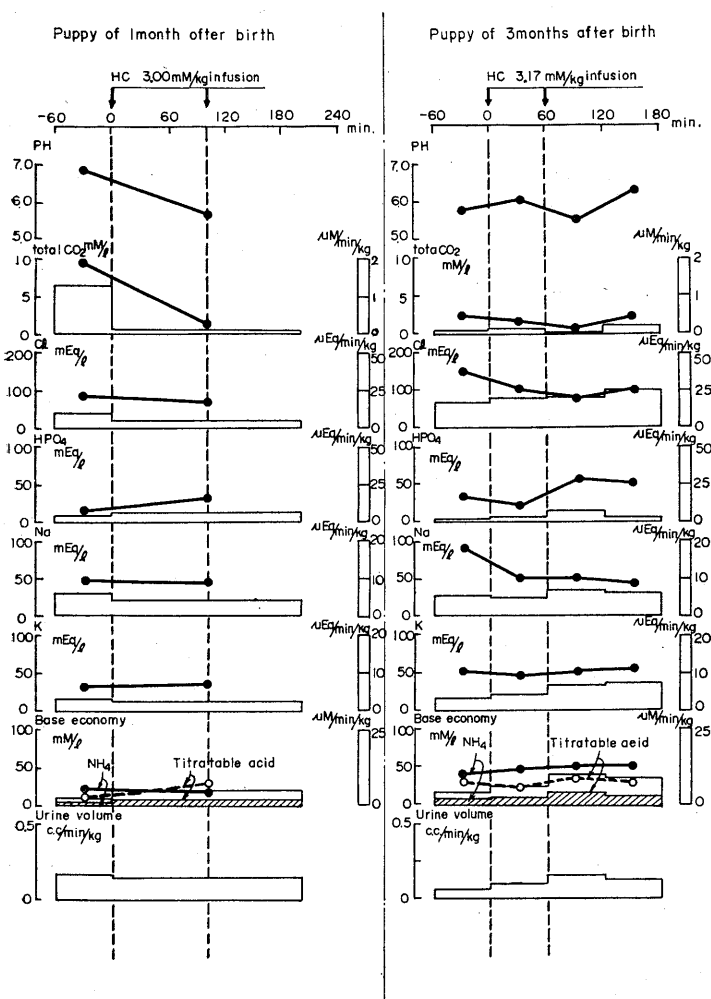


Fig. 5.

Changes of urinary excretion during acid infusion.

酸根の除去と滴定酸度による酸根除去の2つを合わせてアルカリ経済量としたが、その酸注入時の増加量はammonia排泄をもつ3ヶ月犬の方が顕著である。

次に尿への各種酸塩基根排泄の変化をみると、生後1ヶ月では塩酸を注入しているのにも拘らずClの排泄増加が認められず却て減少の傾向さえみられているのである。更に又Naの排泄は多少減少はしているが著明な変化はなく、 HPO_4 , K, の排泄にも殆ど変化が認められていない。即ち生後1ヶ月の幼犬では酸の負荷に対して腎臓の反応の未熟であることが考えられるのである。所が第5図右側の図で明らかな如く幼犬も生後3ヶ月に至ると成犬と同様にHClの注入と共にClの排泄、 HPO_4 , K, の排泄量が増加し、Naは排泄量が減少の傾向を示している。即ち生後3ヶ月の腎臓機能は充分発達し、酸の負荷によく反応して成犬と殆ど変りない成績が得られているのである。

B) 酸注入による日々の酸塩基根代謝の変化

1) 血液の変化

今迄は酸注入時に於ける幼犬の酸塩基平衡の乱れをその血液と尿について観察したのであるが、次いでこの酸塩基平衡の乱れが酸負荷後日を経るにつれ如何に変化し、又如何なる恢復過程をたどって行くのかを同様に生後1ヶ月、3ヶ月の幼犬の各代表例を取り出しその血液と尿に就いて観察してみた。

第6図は生後1ヶ月と3ヶ月の幼犬に酸を負荷した後約10日間にわたり、その血液の変化を日を追って観察したものであり、左側は生後1

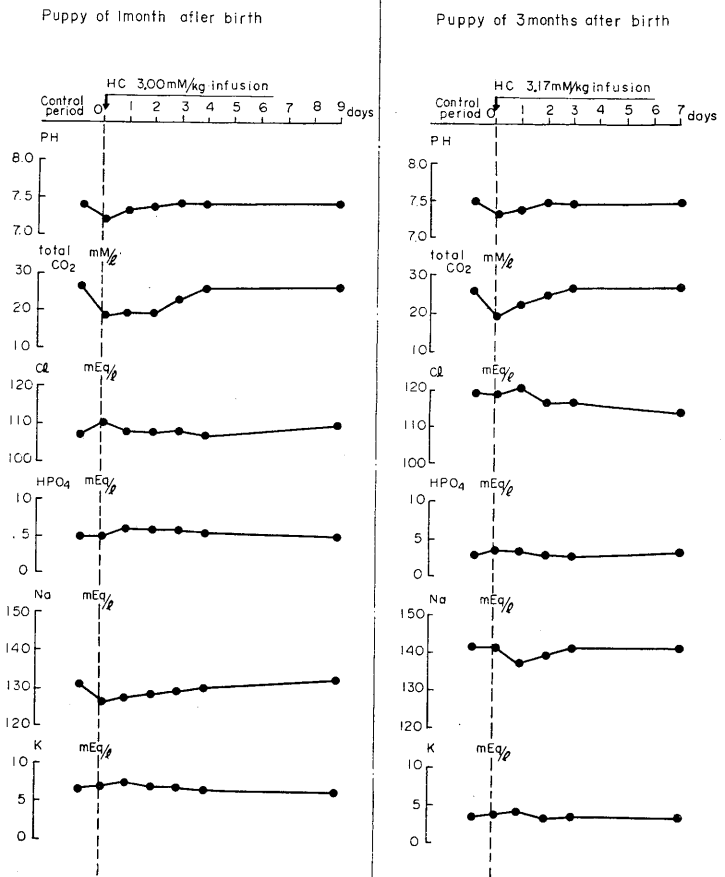


Fig. 6.

Diurnal changes of acid-base balance in blood after acid infusion.

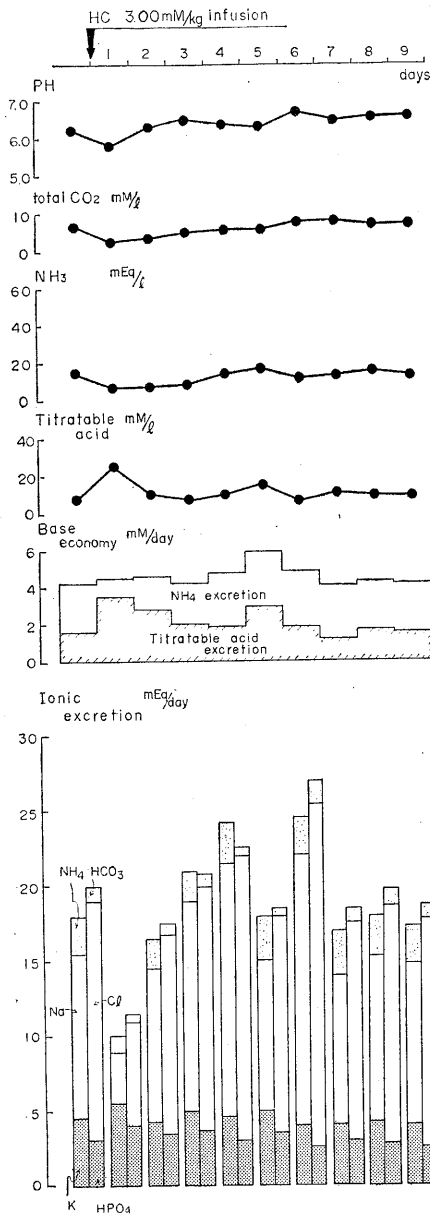
ヶ月のもの、右側は生後3ヶ月の幼犬の成績である。そこでこの両者を比較対照し乍ら検討することにする。先ず血液pH及び血清総 CO_2 濃度に就いてみると生後1ヶ月の幼犬では酸注入の翌日即ち図では第1日目には血液pH、血清総 CO_2 濃度は注入直後に比し稍増加してはいるが未だに注入前の正常値に迄恢復して居らず、酸注入の後3日目になって漸く正常値に復しているのがわかる。又右側の生後3ヶ月の幼犬に就いての成績を見るに、酸を負荷した翌日は血液pH及び血清総 CO_2 濃度は生後1ヶ月と同様未だ低値を示しacidosisの状態を呈しているが2日目には完全に正常値に恢復しているのである。即ち以上の結果より生後1ヶ月では

acidosis にたいする体液調節作用が未熟な為、acidosis の回復も遅いと考えられる。

次に血清中の電解質濃度をみるに、生後1ヶ月及び3ヶ月の両幼犬共に略同様の傾向をしめし、酸注入の翌日、2日目、3日目頃迄 Na 濃度の低下、Cl, HPO_4 , K 濃度の上昇が認めら

れるが4日目乃至5日目には注入前の値に戻っている。これについては「体液イオン分布の変化」の項で詳述する。更に又第6図でわかる様に生後1ヶ月の幼犬も生後3ヶ月の幼犬も共に酸を負荷した日から約10日後には血液 pH, 血清総 CO_2 濃度、電解質濃度の変化は全て正常

Puppy of 1month after birth



Puppy of 3months after birth

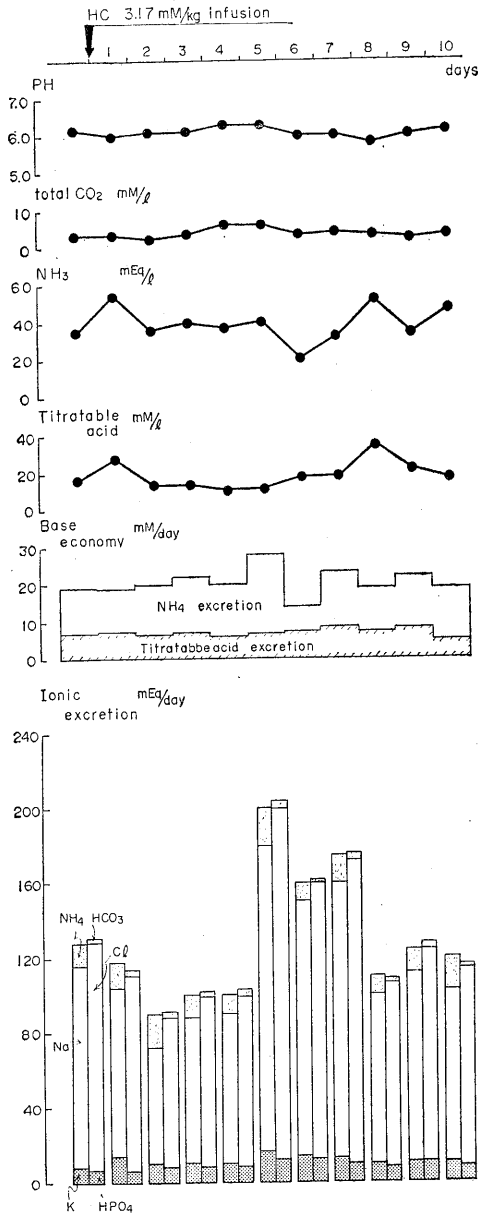


Fig. 7. Diurnal alteration in urine after acid infusion.

状態を示しているのである。

2) 尿の変化

第6図で示した2例の幼犬と同じ幼犬について酸注入後の尿の変化を連日観察した成績を第7図に揚げたのであるが、これによって酸塩基平衡の腎臓での調節機構を血液の場合と同様に比較観察してみる。

第7図に於ける左側の図は生後1ヶ月の幼犬の尿変化の成績であるが、これによると酸を注入した翌日には既に尿のpHは低下し尿の酸性化は著明に行なわれて居り、又尿中の総 CO_2 濃度の減少も著しい。左側の図の下段には毎日の尿への各イオンの総排泄量を棒図にてしめしたが HCO_3^- に総排泄量も酸注入後に減少している。所で第7図の右側の図に示されている生後3ヶ月の幼犬でも酸注入の翌日には尿は酸性化され、生後1ヶ月のそれと大差はない。所が酸を負荷した後の尿滴定酸度及び ammonia の排泄状況を比較してみると、両者の間には著明な差が認められている。即ち生後1ヶ月の幼犬では酸を負荷した後尿に於ける ammonia 濃度は4乃至5日後に稍上昇はしているが殆ど変化がみられず、その日々の総排泄量も酸注入後2日目位までは正常時に於ける1日の平均排泄量(正常時5日間に於ける日々の総排泄量の平均)より減少している程である。しかるに滴定酸度の濃度の変化をみるに、酸注入の翌日にはその濃度、排泄量共に著明な増加を示しているのである。

所で第7図右側の生後3ヶ月の幼犬の成績をみると、酸注入翌日尿中 ammonia 濃度は著明に上昇し、その日々の総排泄量も酸注入の2日後あたりから次第に増加し5日後頃にその排泄量は最高となっている。更に生後3ヶ月の幼犬の尿滴定酸度の変化に就いてみるに酸を注入した後増加している傾向は認められるが左程著明ではない。即ち以上の成績から生後1ヶ月の幼犬と3ヶ月の幼犬とでは acidosis に際して腎臓での過剰酸の処理機構に全く異った様相を見るのである。即ち酸注入時のこれら幼犬の尿の変化に就いての成績でも知られた如く、幼犬の腎

臓は生後1ヶ月では未だ ammonia 分泌機構が不十分である為に負荷された酸は主として滴定酸度により排泄されているのであって、酸を負荷すると第7図に於ける下段左側の棒図で明らかな如く HPO_4 及びKの排泄が増加して来ているが、これは負荷された過剰酸は主に KH_2PO_4 として排泄されるのであり、滴定酸度の増加する所以は此所にあるのではないかと考えられるのである。しかし生後3ヶ月に至ると ammonia の分泌機構も充分に発達し、成犬と同様に過剰の酸を主に NH_4Cl として排泄処理していくものの様である。

又生後1ヶ月では前記の如く負荷した過剰のHイオンは KH_2PO_4 として排泄される為に、 HCl として負荷したClイオンは生後3ヶ月或は成犬に於ける如く NH_4^+ イオンに伴って排泄されることはないわけである。即ち第7図の下段左側の棒図にみられる如く、Clイオンは体内に過剰になっているにも拘らず酸注入の後数日はNa及びClの排泄が減少している。即ち負荷されたClはNaの蓄積に伴ってむしろ一時体内に残り、その後次第に NaCl として排泄されているのである。

以上述べた如く生後1ヶ月の幼犬に酸を負荷して acidosis を生ぜしめた際にその腎臓はその過剰酸の処理を行うのではあるがその機構に関しては成犬と全く異った態度をとる。この事が前記の如く生後1ヶ月犬の acidosis より回復のおそい理由であろう。しかるに生後3ヶ月に至ると腎臓は成犬と同様の酸処理機構を具えるに至るのである。

C) 体液イオン分布の変化

既に吾が教室の奥村らは成犬の acidosis の際に於ける負荷酸の処理機構に関し次の如き三段階調節説を提唱している。

- 1) 細胞外液による緩衝作用
- 2) 細胞内液による緩衝作用
- 3) 腎臓による処理作用

即ち以上の如き諸作用によって三段階に分れて遂次体内の過剰酸を処理し排出することが明らかにされたのである。所で幼犬に於いては、

腎臓による処理機能に就いては既に前項でその成績を観察したので、此处で細胞内外液即ち体液によって、負荷された酸が如何に緩衝されてゆくかを、酸注入前後、及び注入24時間後の体液に於けるイオン分布の変化を観察し、これを奥村らの成犬のそれと比較することにより追求せんとしたのである。

第1表は生後1ヶ月の幼犬で塩酸注入直後に於ける E. C. F. の各イオン総量の変化と、それらより推測された I. C. F. による酸緩衝量を示したものであるが、先ず表の上段に掲げられた数値は酸注入前並びに注入直後に実測せる inulin space と各イオンの血清水分中の濃度から各々のイオンの E. C. F. 中の総量を計算し更に酸注入前後に於けるそれぞれの総量の差を求めたもので、増加したものは (+) (+符号は略す) 減少は (-) 表わしたものである。但し Cl の場合には注入せる Cl 総量を E. C. F.

の増加量より差引いてある。所でこの場合酸の注入に際し尿への排泄量には変化なきものと仮定して計算している。そこで幼犬の正常時5乃至7日間に於ける各イオンの尿への排泄量の平均値を求め、これより単位時間当りの平均排泄量を算出し、これに酸注入前より注入直後の時間を乗じて、その間の正常排泄値を求め、これと実測の排泄量の差を計算したのが中段の成績である。所でこの数値が正の場合にはそのイオンが酸注入中正常対照値よりも過剰に尿中に排泄された事を示し、又負の場合には体内にその量だけ蓄積されたと考えられる。故に先に計算した E. C. F. に於けるイオンの変化量に対しこの値を補正しなければ、細胞内外のイオン分布の変化をさぐる訳には行かないのである。そこで上段の E. C. F. に於けるイオンの変化量に中段の尿への排泄過不足量を補正して得られた各イオンの数値が下段に示されてある。こ

Table 1.
Changes of ion distribution in body fluid of 1 month puppy at the end of acid infusion.

Puppy	M	A	G	I	Q	E	C	P	K	Y	W	Z	H	F	Mean	Adult mean
Total acid load (mEq/kg) (A)	2.55	2.74	3.00	3.07	3.07	3.11	3.12	3.20	3.47	4.24	3.13	4.51	4.59	5.24	--	--
E. C. F. before acid infusion (ℓ)	0.355	0.463	0.414	0.342	0.808	0.519	0.357	0.312	0.539	0.305	0.416	0.330	0.344	0.353	--	--
Changes in E. C. F. after acid infusion	Increase of E. C. F. (ℓ)	0.038	0.038	0.029	0.029	0.176	0.038	0.046	0.059	0.029	0.035	0.032	0.058	0.045	--	--
	Increase of Na (mEq/kg)	0.72	1.54	0.97	1.13	3.53	0.47	2.27	4.38	0.40	0.62	0.54	0.81	0.50	1.32	2.05
	Increase of K (mEq/kg)	0.20	0.30	0.21	1.29	0.51	0.41	0.16	0.35	-0.24	0.43	0.25	0.30	0.40	0.36	0.14
	Increase of Cl (mEq/kg)	0.22	0.95	0.77	0.93	3.22	0.02	1.94	3.52	-0.06	0.29	0.36	0.19	0.21	-0.09	0.89
	Increase of HPO_4 (mEq/kg)	0.24	0.31	0.05	0.12	0.76	0.34	0.07	0.43	0.06	0.52	0.30	0.43	0.30	0.50	0.32
	Increase of HCO_3 (mEq/kg)	-2.00	-2.11	-2.50	-2.81	-2.64	-2.75	-2.68	-2.80	-3.07	-3.91	-2.88	-3.94	-4.10	-4.65	-3.06
Changes of excretion in urine after acid infusion	Increase of Na (mEq/kg)	-0.74	-1.10	-0.31	-0.28	-3.30	-0.05	-1.41	-3.98	-0.18	-0.32	-0.36	-0.31	-0.17	-0.89	0.06
	Increase of K (mEq/kg)	0.17	-0.06	-0.03	-0.14	-0.26	0.01	0.12	-0.17	0.23	-0.02	-0.08	0.10	-0.04	-0.003	0.06
	Increase of Cl (mEq/kg)	-0.69	-1.14	-0.37	-0.38	-3.59	-0.06	-1.51	-3.80	-0.15	-0.37	-0.46	-0.40	-0.24	-0.93	0.08
	Increase of HPO_4 (mEq/kg)	-0.03	0.03	0.04	-0.12	-0.12	0.01	0.36	0.15	0.18	-0.02	-0.05	0.16	-0.02	0.18	0.05
	Increase of HCO_3 (mEq/kg)	-0.04	-0.06	-0.06	-0.04	-0.05	-0.01	-0.07	-0.08	-0.10	-0.02	-0.02	-0.03	-0.02	-0.05	0.08
Sum of changes in E. C. F. and of excretion in urine	Increase of Na (B ₁) (mEq/kg)	-0.02	0.44	0.66	0.85	0.23	0.42	0.86	0.40	0.22	0.30	0.18	0.50	0.33	0.63	2.11
	Increase of K (B ₂) (mEq/kg)	0.03	0.24	0.18	0.15	0.25	0.42	0.28	0.18	-0.01	0.41	0.17	0.40	0.36	0.55	0.26
	Increase of Cl (C) (mEq/kg)	-0.47	-0.19	0.40	0.50	-0.37	-0.04	0.43	-0.28	-0.21	-0.08	-0.10	-0.21	-0.03	0	-0.05
	Increase of HPO_4 (D) (mEq/kg)	0.21	0.34	0.09	0.26	0.64	0.35	0.43	0.58	0.24	0.50	0.25	0.59	0.28	0.68	0.39
	Increase of HCO_3 (E) (mEq/kg)	-2.04	-2.17	-2.56	-2.85	-2.69	-2.76	-2.75	-2.88	-3.17	-3.93	-2.90	-3.97	-4.12	-4.70	-3.11
Excess alkali shifted from I. C. F. (mEq/kg) [(B ₁ +B ₂)-(C+D)]=F	0.27	0.53	0.35	0.24	0.21	0.53	0.28	0.28	0.18	0.29	0.20	0.52	0.44	0.50	0.34	1.86
% Neutralization by I. C. F. buffer (F _A)	10.6	19.3	11.7	7.8	6.8	17.0	9.0	8.8	5.2	6.8	6.4	11.5	9.6	9.5	10.0	44.6
% Neutralization by E. C. F. buffer (F _B)	80.0	79.1	85.3	92.8	87.6	88.7	88.1	90.0	91.4	92.7	92.7	88.0	89.8	89.7	88.3	41.4
% Neutralization due to Cl shift into I. C. F.	18.4	6.9	-13.3	-16.3	12.1	1.3	-13.8	8.8	6.1	1.9	3.2	4.7	0.7	0	2.2	-10.9

Remarks ; E. C. F. : Extracellular fluid. I. C. F. : Intracellular fluid.

れが実際に塩酸の注入による細胞内外でのイオンの動きを示しているわけで、この値が正であればそのイオンは I. C. F. から E. C. F. に移動したのであり、負の場合には逆に E. C. F. より I. C. F. に入って姿を消したものである。そこで生後1ヶ月の幼犬に就いてこの成績を第1表に於いて観察する。

先ず E. C. F. に於けるアルカリ量の変化を見るに $\text{Na}(\text{B}_1)$, $\text{K}(\text{B}_2)$ 共に或例に於いては減少しているものもあるが一般に増加して居り、更に総アルカリ量の変化 ($\text{B}_1 + \text{B}_2$) を計算してみると全例に於いても増加しているのである。次いで Cl の変化量 (C) は既に注入塩酸量 (A) を差し引いてあるが、これによると Cl は E. C. F. に於いて増加するものもあり、減少するものもあり一定の傾向を示して居らず而もその増減の量はわずかである。即ち酸注入直後に於いては

Cl イオンは E. C. F. に於いて一定した変化を示していない。所で HPO_4 イオン (D) も酸の注入によってその体液に於ける分布の様相に変化を示して居り、全例に於いて I. C. F. から E. C. F. へ移動していることがわかる。斯くの如く酸注入直後には各種陰陽イオンが細胞内外を移動して変化しているが E. C. F. に於いて量的に変化した陽イオンの総量と陰イオンの総量とを比較してみると何れも過剰の陽イオンが I. C. F. から E. C. F. へ移動しているのが認められる。

今、 $[\text{B}_1 + \text{B}_2 - (\text{C} + \text{D})] = \text{G}$ を計算するとここに得られる G は I. C. F. より游出したアルカリの内 phosphate や Cl と平衡しないもの即ち多分 bicarbonate と平衡したと思われるアルカリ即ち予備アルカリ量を示す。この予備アルカリは細胞外液中の予備アルカリと一緒になっ

Table 2.
Changes of ion distribution in body fluid of 3 months puppy at the end of acid infusion.

Puppy		T	S	V	U	L	R	B	Mean	Adult mean
Total acid load mEq/kg (A)		2.45	2.67	2.99	3.17	3.32	3.64	7.04	—	—
E.C.F. before acid infusion (I)		0.819	0.835	0.743	0.734	0.953	0.727	0.691	—	—
Changes in E.C.F. after acid infusion	Increase of E.C.F. (I)	0.083	0.125	0.054	0.089	0.113	0.073	0.045	—	—
	Increase of Na (mEq/kg)	2.56	3.40	1.23	4.25	1.66	1.38	0.89	2.20	2.05
	Increase of K (mEq/kg)	0.20	0.04	0.28	0.16	0.86	0.40	0.31	0.32	0.14
	Increase of Cl (mEq/kg)	1.16	1.11	0.10	0.78	-0.53	-0.13	-1.97	0.07	0.37
	Increase of HPO_4 (mEq/kg)	0.56	0.52	0.31	0.22	0.34	0.25	0.32	0.36	—
	Increase of HCO_3 (mEq/kg)	-1.27	-0.63	-1.60	-1.24	-0.69	-1.66	-3.96	-1.58	-1.79
Changes of excretion in urine after acid infusion	Increase of Na (mEq/kg)	-1.40	-1.58	-0.39	-1.48	-1.35	-0.24	-0.56	-1.00	0.06
	Increase of K (mEq/kg)	-0.11	-0.12	-0.11	-0.15	0.26	0.003	-0.19	-0.006	0.06
	Increase of Cl (mEq/kg)	-1.44	-1.73	-0.49	-1.65	-0.78	-0.26	-0.74	-1.01	0.08
	Increase of HPO_4 (mEq/kg)	-0.10	-0.08	-0.07	-0.14	0.07	-0.01	-0.10	-0.06	—
	Increase of HCO_3 (mEq/kg)	-0.01	-0.04	-0.05	-0.01	-0.03	-0.02	-0.04	-0.03	0.08
Sum of changes in E.C.F. and of excretion in urine	Increase of Na (B_1) (mEq/kg)	1.16	1.82	0.84	2.77	0.31	1.14	0.33	1.20	2.11
	Increase of K (B_2) (mEq/kg)	0.09	-0.08	0.17	0.01	1.12	0.43	0.12	0.27	0.20
	Increase of Cl (C) (mEq/kg)	-0.18	-0.62	-0.39	-0.87	-1.31	-0.39	-2.71	-0.92	0.45
	Increase of HPO_4 (D) (mEq/kg)	0.46	0.44	0.24	0.08	0.41	0.24	0.22	0.30	—
	Increase of HCO_3 (E) (mEq/kg)	-1.28	-0.67	-1.65	-1.25	-0.72	-1.68	-4.00	-1.61	-1.71
Excess alkali shifted from I.C.F. (mEq/kg) ($[\text{B}_1 + \text{B}_2] - (\text{C} + \text{D}) - \text{E}$)		0.97	1.92	1.16	3.57	2.33	1.72	2.94	2.09	1.86
% Neutralization by I.C.F. buffer F/A		39.6	71.9	38.8	112.6	70.2	47.3	41.8	60.3	44.6
% Neutralization by E.C.F. buffer E/A		52.2	25.1	55.2	39.4	21.7	46.2	56.8	42.4	41.4
% Neutralization due to Cl shift into I.C.F. G/A		7.3	23.2	13.0	27.4	39.5	10.7	38.5	22.8	-10.9

Remarks ; E. C. F. : Extracellular fluid. I. C. F. : Intracellular fluid.

て酸の中和に与ったと思われる。或は又奥村が考えた様に負荷されたHイオンの中、この過剰アルカリと等量だけが I. C. F. に入り過剰のアルカリは HCl の Cl と中性塩を形成し酸の中和によっているとも考えられる。何れにしてもこのアルカリ游出量が I. C. F. にて中和せられた酸量に相当するのである。そこでその値と酸注入量 (A) との比率を (G/A) を求めると平均10%になっている。一方 E. C. F. 中の HCO_3 の減少量を計算すると表記の如く E の値が得られるが、この値は何れも負であって酸中和によって HCO_3 が消滅したことを物語っている。この値は酸注入量に対する割合を計算すると (E/A), その値は平均して88%である。つまり酸注入の直後に於いては、この酸は約90%は E. C. F. の緩衝剤によって、残り約10%は

I. C. F. の緩衝作用により中和せられることになる。

そこでこの成績を奥村らの成績に比較するに、成犬では酸注入直後に於ける計算では、38%の酸が I. C. F. により中和せられている。従って生後1ヶ月犬では I. C. F. による緩衝作用は成犬に比し極めて弱いことが分る。もっとも成犬の場合には、酸注入に1-3時間を要し、幼若犬では1-1.7時間であるから、多少幼若犬の方が短時間に経過している。併しこの程度の時間の差が10%と40%のひらきを生じたものとは考え難いから、幼犬では I. C. F. の緩衝作用が容易に現われない様に出来ているのである。次に生後3ヶ月の幼犬に就いて第1表と同様に酸注入直後に於ける体液のイオン分布の変化を第2表に示したがこれによると酸注入に

要した時間には大差なきに拘らず I. C. F. から E. C. F. へ游出した総アルカリ量 (B_1+B_2) (何れも正) も多く又 Cl は生後1ヶ月犬と異り全例に於いて E. C. F. から I. C. F. へ移動している (表中では負値となっている)。そこで第1表と同様に E. C. F. に於ける過剰のアルカリ量 ($B_1+B_2-(C+D)=G$) を計算すると、その量は平均して注入酸量の60%に当り、これより細胞内液による緩衝作用は生後3ヶ月に至ると却って成犬よりも大きく現われる事になる。ここで前記と同様に E. C. F. 中の HCO_3 の減少量より E. C. F. による酸中和量を求めると、それは平均して酸注入量の42%に当たって

Table 3.

Changes of ion distribution in body fluid of 1 month puppy at 24 hours after acid infusion.

Puppy	M	A	G	E	C	H	Mean	Adult mean
Total acid load (mEq/kg) (A)	2.55	2.74	3.00	3.11	3.12	4.59	--	--
E.C.F. before acid infusion (l)	0.355	0.463	0.414	0.519	0.357	0.344	--	--
Changes in E.C.F. of 24 hours after acid infusion	Increase of E.C.F. (l)	0.042	0.095	0.091	0.060	0.102	0.058	--
	Increase of Na (mEq/kg)	1.333	6.72	8.18	3.19	1.138	3.96	7.79
	Increase of K (mEq/kg)	-0.37	0.41	0.74	0.35	1.52	0.57	0.54
	Increase of Cl (mEq/kg)	12.82	7.50	6.22	1.92	11.98	2.95	7.23
	Increase of HPO_4 (mEq/kg)	-0.74	0.74	0.84	0.41	0.62	0.52	0.40
	Increase of HCO_3 (mEq/kg)	-0.86	-1.33	-0.73	-1.30	-0.77	-3.36	-1.39
Changes of excretion in urine at 24 hours after acid infusion	Increase of Na (mEq/kg)	-1.134	-7.20	-6.50	-1.51	-11.03	-2.24	-6.64
	Increase of K (mEq/kg)	0.10	2.52	0.07	0.41	0.46	0.06	0.60
	Increase of Cl (mEq/kg)	-1.335	-8.00	-6.74	-2.23	-11.98	-2.97	-7.75
	Increase of HPO_4 (mEq/kg)	1.77	1.37	0.87	0.81	0.49	0.71	1.00
	Increase of HCO_3 (mEq/kg)	-0.59	-0.26	-0.64	-0.16	-0.89	-0.27	-0.47
Sum of changes in E.C.F. and of excretion in urine	Increase of Na (mEq/kg) (B_1)	1.99	-0.48	1.68	1.68	0.35	1.72	1.16
	Increase of K (mEq/kg) (B_2)	-0.27	2.93	0.81	0.76	1.98	0.63	1.14
	Increase of Cl (mEq/kg) (C)	-0.53	-0.50	-0.52	-0.31	0	-0.22	-0.31
	Increase of HPO_4 (mEq/kg) (D)	1.03	2.11	1.71	1.22	1.11	1.23	1.40
	Increase of HCO_3 (mEq/kg)	-1.45	-1.59	-1.37	-1.46	-1.66	-3.63	-1.86
HC buffered by I.C.F. (mEq/kg) ($(B_1+B_2)-(C+D)=F$)	1.22	0.84	1.30	1.53	1.22	1.14	1.21	3.20
% Neutralization by I.C.F. (F/A)	47.8	30.7	43.3	49.2	39.1	24.8	39.2	77.5
% Neutralization by Cl shift into I.C.F. (C/A)	20.8	18.2	17.3	10.0	0	0.4	12.8	--
% Neutralization by E.C.F. (E/A)	56.9	58.0	45.7	46.9	53.2	79.1	56.6	1.5
Calculated buffering by I.C.F. (mEq/kg) (G)	1.37	0.67	1.38	1.64	0.61	0.95	1.10	3.20
G/A %	53.7	24.5	46.0	52.7	19.6	20.7	36.2	77.5

Remarks ; E. C. F. : Extracellular fluid. I. C. F. : Intracellular fluid.

る。従って I. C. F. にて大凡60%, E. C. F. にて約40%の酸が中和せられる計算になる。所でここに求めた I. C. F. による酸中和量は $[B_1+B_2-(C+D)]$ として計算したがCの値が負である関係上細胞内に入った Cl 量が加算せられている。即ちこの I. C. F. による中和量は一部は H^+ とアルカリとの交換又は細胞内予備アルカリによる中和であるが一部は HCl が直接細胞内に侵入し、細胞内液中の蛋白等の緩衝作用により中和せられたものと理解せられる。今この I. C. F. 中に侵入せる Cl 量と注入酸量の比率 (C/A) を求めると平均 22.8% となる。仮りに Cl が全部 HCl として H^+ を伴って入った Cl^- であるとする、60%の I. C. F. の中和量の 1/3 は HCl が直接に細胞内に入る為であり、2/3 はアルカリの細胞外游出の為である。

以上酸注入直後に於ける E. C. F. 及び I. C. F. での酸緩衝作用を生後1ヶ月及び3ヶ月に就いて観察し、これを成犬の成績と比較したのであるが、酸を負荷してから24時間を経過した場合に生後1ヶ月及び3ヶ月の幼犬では細胞内外での緩衝作用が如何に推移するかを検討することにする。

先ず生後1ヶ月犬に就いて、酸注入24時間後に於ける体液中のイオン分布の変化を第1表と同じ様な計算を行ってこれを第3表に示した。この成績によると酸を注入してから24時間後には細胞内よりのアルカリ游出量は注入直後に比し増加している。それ故に H^+ とアルカリとの交換或は細胞内予備アルカリの細胞外游出による注入酸の緩衝量も増大していることが考えられる。又 Cl イオンの変化量 (C) をみるに、全例に於いて減少している。即ち注入直後には一定した傾向を示さなかった HCl 直接の細胞内侵入による細胞内緩衝作用も24時間後には全例に於いて現われて来ているのである。此処で注入直後に於ける計算と同様に Cl の変化量 (C) と注入酸量 (A) との比率 (C/A) をとってみると生後1ヶ月犬では平均して注入酸量の 12.8% に当たっている。この値は酸注入直後には平均

2.2% であったのであるから、24時間後には細胞内への HCl 侵入の増したことが判る。所で此等の機構による酸注入24時間後の細胞内液による緩衝量 $[(B_1+B_2)-(C+D)=F]$ として計算され、この F と注入酸量 (A) との比率を求めると平均39%となり注入直後の夫 (10%) に比し大となっている。又 E. C. F. に於いて酸の中和の為に消費されたと考えられる HCO_3^- の減少量 (E) と A との比は平均して 56.6% である。即ち生後1ヶ月の幼犬では酸注入24時間後には注入酸の約半分は E. C. F. に於いて中和せられ、約 13% の酸が塩酸として細胞内に入り、細胞内の緩衝物質により中和され、約27% が細胞内アルカリ游出により緩衝され、結局 I. C. F. による緩衝量は注入酸の約40%に当たっていると考えられるのである。而もこの細胞内液による緩衝量 F と、E. C. F. に於ける HCO_3^- の減少量と酸注入後24時間に於ける尿中への排泄酸量とを注入酸量から差引いて細胞内液によって中和されたと考えられる値 C とを比較すると略一致しているのである。所がこの生後1ヶ月の幼犬に於ける酸注入24時間後の細胞内液緩衝作用を成犬に於ける成績と比較すると、成犬では酸注入24時間後には I. C. F. からのアルカリの游出による酸中和は注入直後を除いては消失して酸は殆ど全部 (約80%) が細胞内侵入により中和せられている。E. C. F. による中和量も殆ど無く血清 HCO_3^- 濃度は正常値に回復しているのである。これに対し生後1ヶ月の幼犬では細胞内液による緩衝作用は未だ注入酸量の約40%に過ぎず、而もその中の尚 2/3 以上は注入直後同様にアルカリの細胞外游出によるものであって、HCl の細胞内侵入による中和作用は約10%前後のわずかなものである。この様に生後1ヶ月犬が酸のまま細胞内に入り難い現象は何によるか不明であるが、発育中の細胞としてそれはむしろ都合の良い事であろうと考えられる。

次に第4表で生後3ヶ月犬の酸注入24時間後に於ける成績を示した。この表で明らかな如く細胞内液による緩衝量は平均して注入酸量の

85%に当り、成犬の約80%と大差はない。所でここに求めた細胞内液による酸中和量は細胞内より E. C. F. に游出したアルカリ 過剰より E. C. F. 中に過剰に増した Cl や phosphate らの anion 量を引き去った値 $[(B_1+B_2)-(C+D)]=F$ に相当し、このアルカリは HCO_3 と平衡して細胞外に出て HCl を中和したと仮定して計算したのである。所が実際に表の数値を見ると細胞外に出た (B_1+B_2) の過剰アルカリ量が負値をとるものがある。この事は犬によっては逆にアルカリが細胞内に入った事を示す。又この場合に Cl^- と phosphate 量の和を求めてみると、これは負になるものもあるのである。それ故にこの場合にはアルカリが細胞内より anion を伴って細胞外に游出したとの仮定は成立たないのであってむしろ E. C. F. の anion が一部のアルカリを伴って I. C. F. に侵入したと考える

可きである。そしてこの際侵入した anion 量の方が入ったアルカリ量より多いとすれば、それは H^+ を伴った酸として細胞内に入ったものであるから、結局 E. C. F. 中の過剰の酸が I. C. F. 中に入って、ここで細胞内 buffer により中和せられたものと考えられる。この様な I. C. F. 中に侵入した酸量は、 $[(C+D)-(B_1+B_2)]=F$ により与えられるから、結局計算としては同じことになる訳であり、又何れにしても I. C. F. による中和量である点に於いては間違いない。只その符号が正となるか負となるかに従って細胞内からアルカリが出たか、細胞内に酸が侵入したかを判断する外はない。而してこの場合の計算では puppy T と L のみは (B_1+B_2) が負であって、他はこれが正であるからこの 2 例のみはむしろ酸が細胞内に入ったと判断す可きであろう。又事実この 2 例では $(C+D)$ は負値であ

って細胞内に anion が過剰に侵入している。併し $(C+D)$ が負で (B_1+B_2) が正のものがあるが、これは一部はアルカリ游出により、一部は酸侵入によって I. C. F. による中和が行なわれたと判断せられる。そこで今注入酸量より E. C. F. による中和量 (bicarbonate 減少量より計算) を差引いたもの (G) と、ここに求めた I. C. F. による中和量 (F) (何れも注入酸量に対する比率にて示す) との関係を表によってみるに両者は大体平均して略一致している事が認められる。ただし場合によっては F/A が 127% という大きい値を示すものがあるが、これは実験誤差が重なり合った為で

Table 4.

Changes of ion distribution in body fluid of 3 months puppy at 24 hours after acid infusion.

Puppy		T	S	V	U	L	R	Mean	Adult mean
Total acid load (mEq/kg) (A)		2.45	2.67	2.99	3.17	3.32	3.64	--	--
E.C.F. before acid infusion (L)		0.819	0.835	0.734	0.734	0.953	0.727	--	--
Changes in E.C.F. at 24 hours after acid infusion	Increase of E.C.F. (L)	0.094	0.210	0.066	0.118	0.050	0.069	--	--
	Increase of Na (mEq/kg)	7.32	10.29	5.69	4.85	5.01	3.74	6.15	1.80
	Increase of K (mEq/kg)	0.29	0.32	0.28	0.32	0.19	0.21	0.27	-0.04
	Increase of Cl (mEq/kg)	1.14	6.95	2.47	2.64	0.29	-0.03	2.25	-1.96
	Increase of HPO_4 (mEq/kg)	-0.07	-0.03	0.45	0.29	0.11	0.25	0.17	--
	Increase of HCO_3 (mEq/kg)	-0.36	0.63	0.50	-0.11	0.11	-0.15	0.10	0.06
Changes of excretion in urine of 24 hours after acid infusion	Increase of Na (mEq/kg)	-14.97	-7.56	-4.58	-3.86	-6.55	-2.99	-6.99	-5.24
	Increase of K (mEq/kg)	1.05	0.28	0.40	0.66	1.33	0.55	0.71	-0.10
	Increase of Cl (mEq/kg)	-9.92	-10.08	-4.85	-5.65	-5.10	-2.63	-6.54	-4.81
	Increase of HPO_4 (mEq/kg)	1.09	4.04	1.94	0.68	2.42	1.18	1.89	--
	Increase of HCO_3 (mEq/kg)	-0.15	-0.80	-1.30	-0.13	-0.28	-0.29	-0.49	0
	Increase of H_2O (mEq/kg)	-0.15	-0.80	-1.30	-0.13	-0.28	-0.29	-0.49	0
Sum of changes in E.C.F. and of excretion in urine	Increase of Na (mEq/kg) (B)	-7.65	2.73	1.11	0.99	-1.54	0.75	-0.83	-3.42
	Increase of K (mEq/kg) (B)	1.34	0.60	0.68	0.98	1.52	0.76	0.98	-0.14
	Increase of Cl (mEq/kg) (C)	-8.78	-3.13	-2.38	-3.01	-4.81	-2.66	-4.30	-6.76
	Increase of HPO_4 (mEq/kg) (D)	1.02	4.01	2.39	0.97	2.53	1.43	2.06	--
	Increase of HCO_3 (mEq/kg) (E)	-0.51	-0.17	-0.80	-0.24	-0.17	-0.44	-0.39	-0.06
	H.C. buffered by I.C.F. (mEq/kg) $[(B_1+B_2)-(C+D)]=F$	1.45	2.45	1.78	4.01	2.26	2.74	2.45	3.20
% Neutralization by I.C.F. (F/A)		59.2	91.8	59.5	126.5	68.1	75.3	80.1	77.5
% Neutralization by E.C.F. (E/A)		20.8	6.4	26.8	7.6	5.1	12.1	13.1	1.5
Calculated buffering by I.C.F. (mEq/kg) (G)		1.45	2.46	2.54	3.12	1.84	2.93	2.39	3.20
%A %		59.2	92.1	84.9	98.4	55.4	80.4	78.4	77.5

Remarks ; E. C. F. : Extracellular fluid. I. C. F. : Intracellular fluid.

あろう。従ってここに求めた細胞内液による酸中和は一部は酸の侵入により、又一部はアルカリの游出によって行われると考える。

扱ってここで生後1ヶ月の仔犬と3ヶ月の犬とにつき酸注入24時間後の体液による酸中和の状況を比較するに、1ヶ月犬では I. C. F. による酸中和量は負荷酸量の40%に過ぎないに拘らず、3ヶ月犬では既に85%にも及び成犬では80%である。従って生後1ヶ月の仔犬では I. C. F. による酸中和能が充分現われない事がここにも見られるのである。而して細胞内液による、酸の緩衝作用には、注入酸の H^+ と細胞内液中のアルカリイオンとの交換による H^+ 中和、或は細胞内予備アルカリの細胞外游出による中和と、更に HCl の細胞内直接侵入の為の細胞内の

蛋白等による緩衝作用の二つの機構があるのであって、酸注入直後には、1ヶ月犬ではこの細胞内液緩衝作用の量は少なく未だ大部分の酸が E. C. F. に留まっている。しかるに生後3ヶ月に至ると細胞内液による緩衝作用は大となり却って成犬より強く現われているのである。更に注入24時間後の成績に就いても同様の事が認められる。

以上の事から生後1ヶ月の幼犬では acidosis に陥った場合細胞内液による緩衝作用が弱い為同一負荷酸量に対する acidosis の現われ方が生後3ヶ月及び成犬に比し重篤となると考えら

れるのである。

IV. 考 案

以上著者は生後1ヶ月及び3ヶ月の幼犬に等張性塩酸を注入し、それらの体液、呼吸、腎臓に於ける変化を1ヶ月犬と3ヶ月犬で比較すると共に、既に奥村らの報告した成犬に於ける同様の変化とも比較観察したのである。所で前述した成績で知られる如く、生後1ヶ月犬と3ヶ月犬に略同量の塩酸を注入した場合、注入直後に於ける血液 pH の低下度は生後1ヶ月の幼犬の方が大であり重篤な acidosis に陥っている。

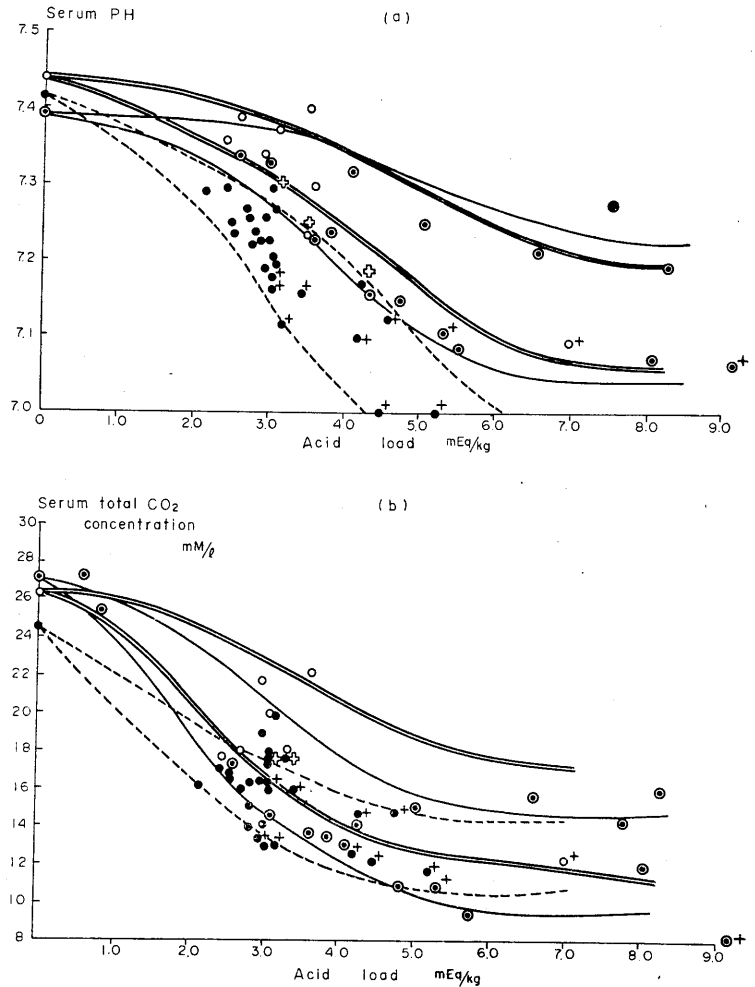


Fig. 8.
Acid load and serum pH and total CO_2 concentration.

そこで今酸注入直後の状態に於いて各種の酸注入量に対し低下した血液 pH および血清総 CO_2 濃度を生後 1 ヶ月犬、3 ヶ月犬、成犬（奥村の成績を借用）の三者に就き比較したのが第 8 図 (a) 及び (b) であり、(a) が酸負荷量と血液 pH、(b) が負荷酸量と血清総 CO_2 濃度との関係を示したものである。図の酸負荷量零点の血液 pH 及び血清総 CO_2 濃度は夫々正常値の平均をしめし、2 本の実線は成犬に就いての酸負荷量と pH 或は総 CO_2 濃度との関係を目測にて曲線にしたものであって、酸負荷量に対しては犬によって弱いものと強いものとがあり、上の線はその強いものについての点を綴り合わせたもの、下の線は弱いものの限界線である。又点線は生後 1 ヶ月の幼犬に就いて同様にして引いた血液 pH-負荷酸曲線及び血清総 CO_2 濃度-負荷酸曲線である。又二重線として引いたものは生後 3 ヶ月犬についての成績（例数が少ないので上下限界を求めることは困難）を綴り合わせたものである。そこで先ず第 8 図 (a) に示される如く、生後 1 ヶ月の幼犬では酸注入量に対しその血液 pH は成犬に比し可成の低値を示していることが認められるのである。即ち一定の酸負荷によって強い acidosis を来たしているのであって、その理由は細胞内液の緩衝作用が充分に現われない為であることは明白である。

所が生後 3 ヶ月になると既に細胞内液緩衝作用が発動する様になるから、この注入酸量に対する血液 pH の低下は成犬の夫の範囲内に入っている。次いで第 8 図 (b) に示した酸注入直後に於ける血清総 CO_2 濃度を観察するに、生後 1 ヶ月の幼犬に於ける幼犬の酸注入後の血清総 CO_2 濃度の低下は酸負荷量 4 mM/kg 以上では成犬と著明な差はないが負荷酸が $0-4 \text{ mM/kg}$ までの所では成犬よりもその低下は大である。これは注入酸量が大きくなれば成犬でも血液予備アルカリによる酸中和が極度に進行する為に幼犬の場合と大差なきに到る。然もこの場合に血液 pH の低下が成犬に於いて少なかったのは成犬ではこの血液緩衝作用の他に細胞内液による中和が働く為である。又負荷酸量の少ない範

围で成犬の予備アルカリ減少が少ないのは、この範囲でも細胞内液による緩衝作用が働いて血液予備アルカリの消耗をセーブするからである。これに対し生後 3 ヶ月に至ると図示の如く殆ど成犬と変りはない。

更に第 8 図 (a)、(b) では酸を注入した直後に死亡した例には + 印を、注入後 24 時間以内に死亡した例に就いては $\times$ 印を付したのであるが、それによると 3 mM/kg 以上の酸を負荷した生後 1 ヶ月の幼犬に於いては死亡例が多く、而も第 8 図 (a) にみられる如くそれら死亡例の血液 pH は 7.2 以下を示しているのである。しかるに成犬に於いては負荷酸量が 4 mM/kg 以上で始めてその血液 pH が 7.2 以下を示す例が認められているが、 7.2 以下の pH でも生存している例も多くその致死限界の pH は 7.1 とせられている。而して更に多量の酸を ($6 \text{ mM/kg} - 9 \text{ mM/kg}$) 負荷した犬に於いても血液 pH が 7.2 より高い値を維持しているものもあるものであって、成犬は酸の負荷によって生後 1 ヶ月の幼犬の様には容易にその血液 pH は低下しないのが認められるのである。次に第 8 図 (b) で血清総 CO_2 濃度と生死との関係を観察すると、生後 1 ヶ月犬では既にその CO_2 濃度が $15 \text{ mM/kg} - 18 \text{ mM/kg}$ の値で死亡例が認められており、而も 14 mM/l を限界としてそれ以下の値をしめすものは殆ど全例に於いて死亡しているのである。しかるに成犬ではその様な濃度では死亡するものは認められず致死限界の濃度は 11 mM/l とされているのである。

要するに生後 1 ヶ月犬に於いて致死限界である血液 pH は 7.2 、血清総 CO_2 濃度は 14 mM/l であり成犬の致死限界の値である血液 pH 7.1 、血清 CO_2 濃度 11 mM/l に比し高い値である。この事は結局成犬では多量の酸を注入してもその血液 pH を維持する能力が強く、且つその上に低い pH に対しても生存する能力があり、この点幼犬より acidosis に対し強いと言える。而して acidosis による死因は呼吸中枢の麻痺であるから、呼吸中枢が成犬では低い pH も耐えられるということである。

今この負荷酸量に対する抵抗性の強さを生後1ヶ月の幼犬と成犬とで比較検討する為に第5表(3ヶ月犬は例数が少ない為に除いた)に酸注入後10日以内に死亡したものを酸負荷による死亡と判断して酸負荷量と生死の関係を示したが、注入酸量 3.0 mM/kg 迄は幼犬、成犬共に死亡例はなく、更に成犬では 5 mM/kg までの注入酸量に対し全例が生きている。しかるに生後1ヶ月犬では 3.1 mM/kg – 4.0 mM/kg の負荷酸量で9例中6例が死亡しているし、又酸負荷量が 4.1 mM/kg を超えると死亡例のみで生存例はみとめられない。即ち生後1ヶ月の幼犬では 3 mM/kg を限界としてこれ以上の酸の負荷にたいしては抵抗し得ず死に至ると考えられるのである。所が成犬に於いては注入酸量が 5.1 mM/kg – 6.0 mM/kg の範囲で1例の死亡例を認めるが2例が生きており、而も 6.1 mM/kg – 9.0 mM/kg の間では生存例のみであり、 9.0 mM/kg を超えて始めて死亡しているのである。即ち成犬では酸に対する抵抗性が強く多量の酸の負荷に対して良くこれを中和処理して行くものと思われる。

以上生後1ヶ月犬では成犬よりも酸負荷に対し抵抗性の弱い事が判明したわけであるが、これには前記の如く幼犬に於いては細胞内液緩衝作用が十分に現われ難く、主に E. C. F. による緩衝作用によって中和せられるに過ぎない為に強い acidosis の発生する事、及び血液 pH の低下自身に対する呼吸中枢の抵抗性が弱い事等が相重って原因となっていると思われる。而してこの場合には酸注入後10日迄に死亡したものを加算しての判断であるから腎臓の負荷酸処理能についてもその原因と考えなければならないであろう。そこでこの関係を更に明確にする為に奥村に従って注入せられた酸が注入後の時間の経過と共に、どの様に処理中和せられるかを分析してみたのが第9図であり、又分析された細胞外液、細胞内液による中和量及び尿への過剰酸排泄量の負荷酸量に対する比率(%)を求め、これらを全例について平均したものが第6表である。第9図には縦軸には注入酸量並びに

Table 5.
Resistance against acid load in puppy and adult dog.

Acid load (mM/kg)	Puppy (1 month)		Adult dog	
	Surviving cases	Dead cases	Surviving cases	Dead cases
0 ~ 2.0	— —	— —	2	0
2.1 ~ 3.0	1 2	0	1	0
3.1 ~ 4.0	3	6	3	0
4.1 ~ 5.0	0	5	3	0
5.1 ~ 6.0	0	1	2	1
6.1 ~ 7.0	— —	— —	1	0
7.1 ~ 8.0	— —	— —	1	0
8.1 ~ 9.0	— —	— —	2	0
9.1 ~ 10.0	— —	— —	0	1

細胞外液、細胞内液による中和量及び腎臓よりの ammonia、滴定酸度による排泄量を示し、横軸には酸注入後の時間経過を示してある。尚腎臓よりの酸排泄量は正常時5-7日間の排泄量から24時間当りの平均排泄量を求めこれに対し酸注入後の日々の酸排泄量の過不足を計算して、それを積算していったものである。図は生後1ヶ月犬、3ヶ月犬及び成犬に就いて示したが、生後1ヶ月犬では 3.12 mM/kg の塩酸を、3ヶ月犬では 3.17 mM/kg 、成犬では 3.60 mM/kg の塩酸を注入した例であり何れも体重 1 kg 当りに就いて略同量の塩酸が負荷されたと見做して差し支えないものと考えられる。そこでこれらと比較するに、生後1ヶ月の幼犬では塩酸の注入を開始してから1時間後には注入酸量 3.25 mM の中約 0.5 mM が細胞内液によって中和されているに過ぎず、大部分は細胞外液で中和されている。第6表はこれらの計算の結果を6例について平均した成績であるが、ここに示された様に酸注入直後に於ける細胞内液による中和量は負荷された酸の13.1%、細胞外液による中

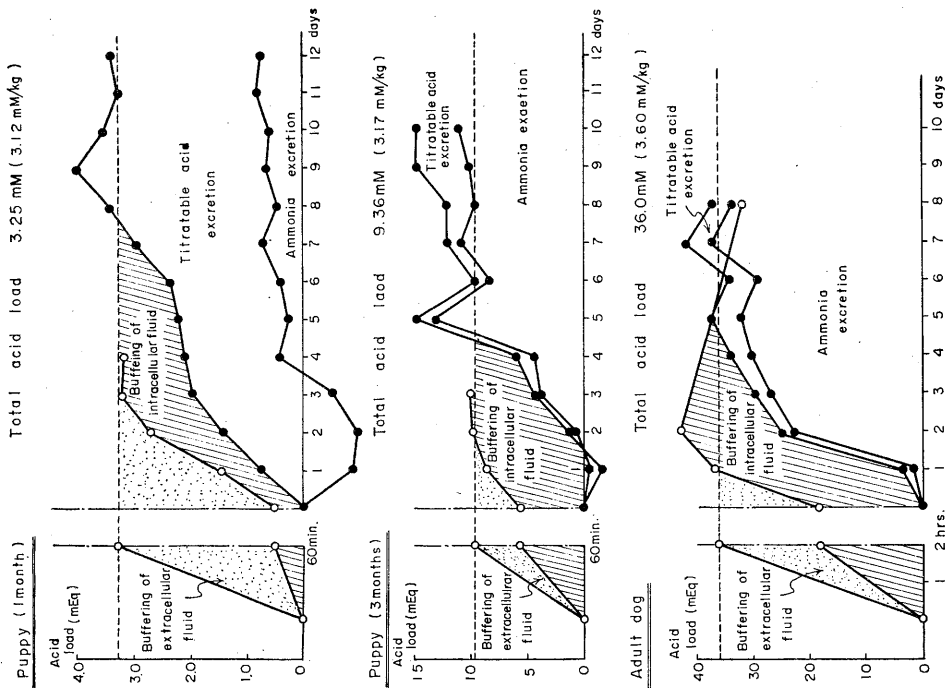


Fig. 9.
Regulation of acid-base balance in body fluid after acid infusion.

Table 6.
Neutralization and excretion of acid infused.

Time after acid infusion	Neutralization and excretion of acid	Puppy (1 month) (Acid load 2.5~8.0 mM/kg)	Puppy (3 month) (Acid load 20~8.0 mM/kg)	Adult dog (Acid load 0.6~9.2 mM/kg)
End of acid infusion	Neutralization by E.C.F. (%)	87.7	41.2	63.2
	Neutralization by I.C.F. (%)	13.1	62.0	35.0
	Neutralization by E.C.F. (%)	63.4	13.1	— 1.0
	Neutralization by I.C.F. (%)	31.0	78.4	113.3
	Ammonia excretion (%)	-24.9	-13.5	-10.5
24 hours	Titration acid excretion (%)	21.9	22.2	— 1.8
	Total acid excretion (%)	— 3.0	8.7	-12.3
	Neutralization by E.C.F. (%)	24.7	— 7.5	—
	Neutralization by I.C.F. (%)	49.5	88.4	—
II day	Ammonia excretion (%)	-46.1	-2.3	48.3
	Titration acid excretion (%)	52.5	32.1	— 2.3
	Total acid excretion (%)	6.4	29.8	46.0
	Neutralization by E.C.F. (%)	— 2.8	2.1	—
III day	Neutralization by I.C.F. (%)	64.5	61.6	—
	Ammonia excretion (%)	-45.9	25.6	64.2
	Titration acid excretion (%)	62.5	32.6	0.4
	Total acid excretion (%)	16.6	58.2	64.6
	Days after infusion	7	.6	3
Completion of loaded acid excretion	Ammonia excretion (%)	14.8	102.4	101.6
	Titration acid excretion (%)	91.0	17.2	— 1.8
	Total acid excretion (%)	105.8	119.6	99.8

Remarks ; E. C. F. : Extracellular fluid. I. C. F. : Intracellular fluid.

和量は87.7%である。この事は既に前節に述べた所である。所が酸を負荷した翌日、即ち酸を注入して24時間を経過すると腎臓に於ける処理排泄機能が働き出し、特に尿に於ける滴定酸度の排泄量の増加が著明となり、既に注入酸の中、約0.8 mMが腎臓より体外に排出されている。しかしながらこの図でわかる如く酸注入24時間後の腎臓よりの ammonia 分泌は悪く、その排泄量は正常時より却て減少しているものもあり、第6表に見られる如く此等を平均すると酸の排泄は24時間後には未だ増加していないのである。更に又酸負荷24時間後には尚多量の酸が細胞外液にあり細胞内液による中和量の増加もわずかであるが、その後日を経るにつれて細胞内液による中和量も増し、殊に尿への酸排泄が増して来る為に細胞外液による酸中和量は減少してゆき、酸注入後3日目には注入酸は細胞外液中から姿を消し、第6表にもみられる如く全例を平均して注入酸の64.5%が細胞内液により中和され、而も尿中には16.6%の酸が過剰排泄されているのである。

斯くして体内に入った酸が完全に体外に出されてしまうには、第9図に示した例では約8日間を要しており、又全例を平均すると7日間である。しかもその酸排泄は成犬の様に ammonia 塩として出すのではなく、滴定酸度の増加により出しているのであるが、第9図の例では8日目以後になってもこの滴定酸度の増加が急にやむ事がない為に、多少酸の過剰排泄を行っている。併し11日目にもなればこれも減じて結局注入せる酸量に丁度相当した滴定酸度が体外に出されて体内酸塩基平衡が正常状態に復する。

今これを成犬と比較するに成犬では第9図の例及び第6表でも明らかな如く酸注入24時間目には既に細胞外液より酸根は姿を消し、細胞内液がこれを中和してしまう。そして腎臓は過剰酸を主として ammonia 塩の状態にて排泄し、第9図の例では注入後6日目には既に完全に体外に排出し尽くしている。而して第6表の平均値では注入酸の排泄完了は負荷してから3日以後となっているから、結局成犬は生後1ヶ月犬

よりも腎臓の酸処理作用が可成り早いと言うことが言えるであろう。

さらにまたこれに近い経過は生後3ヶ月犬に於いても見られるが、これでは増加した尿の ammonia 塩の過剰排泄が容易に回復せず、酸根の過剰が負荷酸量を越えて排泄せられ、むしろ酸根不足状態がしばらく続いているのである。要するにここでも未だ腎臓の酸塩基調節が未熟で正確ではないと言えるであろう。

以上を要するに生後1ヶ月犬では成犬に比し細胞内液による緩衝作用が不充分であるのみならず、腎臓による酸根処理も滴定酸度増加によるのみであって、ammonia塩としての排泄が不充分である為に酸処理が成犬よりおくれる傾向にあると言えよう。従ってこの事が前記の如く生後1ヶ月犬が酸負荷に弱かった一因を為すと考えても差し支えないであろう。

所でこの第9図に於ける生後1ヶ月犬、3ヶ月犬、成犬に於いての夫々の細胞内液緩衝作用と、尿への ammonia 排泄増加の時間的關係から気付くのであるが生後1ヶ月の幼犬では酸負荷3日後に体内にある注入酸は細胞外液による中和から細胞内液による中和に完全に移行し、而もその翌日からわずかではあるが ammonia 排泄増加の傾向が認められている。又生後3ヶ月犬及び成犬でも酸注入後の翌日或は2日目に酸は全部細胞内液に移行しており、尿 ammonia の著明な増加がその翌日より現われている。即ち尿 ammonia の増加に大小はあるが、これは何れの場合に於いても負荷酸の中和が細胞内液によって行なわれる様になってから始めて尿に於ける ammonia による過剰酸の排泄が行なわれているのである。而も細胞内液緩衝作用の不充分な生後1ヶ月犬では ammonia の増加も著明でない。即ちこのことから酸に対する細胞内液緩衝作用と尿 ammonia による過剰酸排泄との間に何らかの關係がある様に思われるが、尿細管細胞に於ける ammonia 生成は glutaminase の作用によるとせられ、酸注入後この activity の増加する事がねずみについて証明せられている。

又第2報に述べる如く1ヶ月の幼犬では酸注入後の glutaminase 活性の増加はみとめられない。即ち酸注入後の ammonia 生成の増加は腎細胞の glutaminase activity が増して来るのである。この様な glutaminase 活性増加の原因に就いては今日全く不明であるが、本研究の成績より考えられることは、これは負荷酸が尿細管細胞内に入って細胞内 pH を低下せしめることが glutaminase activity を増す原因となるのであるまいかと言うことである。最近 Pitts 門下の Cade³¹⁾ 等は CO₂ 吸入時に尿への ammonia 排泄の少ない理由に就き研究し、これが尿細管細胞の pH を低下せしめて、free ammonia 濃度を減じ、その為に diffusion にて分泌せられる ammonia 量が減じる為と理解した。しかしながらその様な考えよりすれば細胞内 pH の低下を ammonia 分泌増加の原因と考える事は矛盾している様に思える。併し Pitts の ammonia 拡散説については少しも温血動物に於いては確証はなく、CO₂ 吸入による ammonia 分泌の減少については吉村等はむしろ血中 glutaminase 濃度減少によると述べ必ずしも Pitts の考え方は正しいとは言えない。勿論此等のことに就いては尚今後の研究にまたねばならない。又何故に生後1ヶ月犬では細胞内液緩衝作用が現われ難いのか、幼犬では細胞内組成が成る可く細胞外液の変化により影響せられない様に特殊な機構を具えているのかどうか、それらの事も今後に残された問題である。

V. 総 括

本研究に於いては生後1ヶ月及び3ヶ月の幼犬に等張性塩酸をその静脈内に一定時間持続的に注入した後、体液、腎臓による負荷酸の処理排泄作用を観察し、幼犬の酸塩基平衡調節機構を成犬のそれと比較検討した、その結果は次の如く総括せられる。

A) 負荷酸に対する体液の緩衝作用に就いては、生後1ヶ月の幼犬は成犬に比し細胞内液の緩衝作用が極めて弱く、その為に注入酸は長時間細胞外液に留まって居り、その為に一定の負

荷酸により生ずる acidosis は成犬に比し強く現われる。而もこの低下した pH が正常値に回復するのは成犬では酸注入24時間後であるのに対し生後1ヶ月では3日を要するのである。これは幼犬でもこの頃には細胞内液による負荷酸の中和が漸次進行する結果である。

B) しかしながら生後3ヶ月の幼犬になると細胞内液緩衝作用も充分に現われて居り、成犬と全く同様に酸注入24時間後にはその負荷酸は完全に細胞によって中和され、血液 pH の低下もこの頃には回復する。

C) 生後1ヶ月の幼犬の静脈内に等張性塩酸の持続注入を開始すると、呼吸による CO₂ 呼出量は直ちに増加し、酸注入終了と共に正常状態に戻っている。即ち生後1ヶ月も呼吸機能による酸塩基平衡調節機構は成犬と同程度まで充分に発達しているのである。

D) 注入酸の尿中への酸根排泄は、生後1ヶ月の幼犬に於いては早いものでは既に酸注入24時間後から現われ始め、遅いものでも3日後より認められるがその負荷酸の排泄完了には平均して7日間を要して居り、成犬よりも稍おくれている。

而してこの腎臓に於ける酸排泄は生後1ヶ月犬では ammonia 塩としての排泄は極めて弱く、殆どが滴定酸度の増加によって注入酸の体外への排泄を行っているのであって、成犬の如く負荷酸が殆ど ammonia 塩として排泄せられるのとは全くその様相を異にしている。これは生後1ヶ月犬の腎臓に於ける ammonia 分泌機構の未発達な為であるが要するに幼犬に於いては腎臓に於ける酸処理機能の未熟である事が窺い知れるのである。

しかして生後3ヶ月の幼犬では過剰酸は成犬と同様殆ど ammonia 塩として排泄し、腎臓に於ける ammonia 分泌機構も充分発達して来ていることが認められるが、併し負荷酸の排泄完了には成犬よりも稍時日を要し、而も注入酸量以上の酸根を排泄して却て体内に酸根不足の状態を惹起する為、その調節の未熟さが伺える。

以上の如く生後1ヶ月の幼犬では acidosis に

際し、細胞内液緩衝作用と腎臓に於ける処理作用が弱い為に、体液酸塩基平衡の乱れも大きくなり然も血液 pH 低下に対する抵抗力が弱く容易に死に至ることが認められた。即ち生後 1 ケ月犬では 3 mM/kg 以上の塩酸負荷が死の限界値で、その血液 pH 及び血清総 CO₂ 濃度の致死限界値は夫々 7.2 と 14 mM/l である。これに対し成犬に於いては血液 pH の致死限界値は 7.1, 血清総 CO₂ 濃度のそれは 11 mM/l であって何れも幼犬より高く acidosis に対する抵抗性が幼犬よりも強く、それ故に 4 mM/kg までの負荷酸では死亡するものではなく、6.1 mM/kg-9.0 mM/kg の注入酸量でも尚生存している例も多いのである。即ち生後 1 ケ月の幼犬は発育途中にある為に酸負荷に対し極めて抵抗の弱いことが明らかにされたのである。

尚本研究に対し、終始御懇篤なる御指導と、御校閲の労を賜った恩師吉村寿人教授に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Henderson, L. J. (1908) Am. J. Physiol. **21**, 427
- 2) Van, Slyke D. D. and G. E. Cullen (1917) J. Biol. Chem. **30**, 289
- 3) Van Slyke, D. D. and Neil (1924) J. Biol. Chem. **61**, 523
- 4) Hasselbalch L. J. (1908) Am. J. Physiol. **21**, 427
- 5) Pitts, R. F. et al. (1949) J. Clin. Invest. **28**, 423
- 6) Pitts, R. F. et al. (1950) Am. J. Med. **9**, 356
- 7) Berliner, R. W. et al. (1950) Am. J. Physiol. **162**, 348
- 8) Berliner, R. W. et al. (1951) Am. J. Med. **11**, 274
- 9) Schwarz, W. B. et al. (1954) J. Clin. Invest. **33**, 587
- 10) Darrow, D. C. et al. (1954) Am. J. Med. **17**, 180
- 11) Darrow, D. C. et al. (1958) Am. Rev. Physiol. **38**, 144
- 12) 奥村 修 (1958) 日本生理誌 **20**, 966
- 13) R. A. McCance (1950) Am. J. Med. **9**, 929
- 14) R. A. McCance and M. A. Von Finck (1947) Arch. Dis. Childh. **22**, 200
- 15) J. H. Cort and R. A. McCance (1954) J. Physiol. **124**, 358
- 16) Harry, H. Gordon and Helen McNamara and Helen, R. Benjamin (1948) Pediatrics **2**, 290
- 17) 岩波真佐夫 (1958) 生化学 **30**, 337
- 18) Hisato Yoshimura, Mamoru Fujimoto, Osamu Okumura, Junichi Sugimoto, Tsutomu Kuwada (1961) The Japanese Journal of Physiology **11**, 109
- 19) Method in Medical Research (1952) Vol. 5 159
- 20) Schreiner, G. E. Smith, H. W.: Principles of Renal Physiology, New York, Oxford 209
- 21) 鈴木慎次郎 (1949) 労働のエネルギー原則 (建文館)
- 22) 吉村寿人 (1948) pH の理論及び測定法 (丸善版)
- 23) 斎藤幸一郎 (1937) 日本生理誌 **2**, 213
- 24) 井上太郎 (1959) 日新医学 **46**, 1
- 25) Brun, C. Smith, H. W. (1956) Principles of Renal Physiology, New York 214
- 26) Rockstein (1953) J. B. C. **202**, 675
- 27) 吉川春寿 (1950) 硫酸銅法 (文光堂版)
- 28) 福山富太郎・佐藤徳郎 (1949) 医学と生物学 **11**, 400
- 29) Conway, E. J. (1950) Microdiffusion Analysis and Volumetric error
- 30) 浅田照夫 (1956) 日新医学 **43**, 513
- 31) Robert Cade, Robert J. Shalhoub and Klaus Hierholzer (1961) Am. J. Physiol. **200**, 881

Acidosis に際する腎機能の酵素的適応 612.463

Enzymatic adaptation in kidney after acidosis

吉村 寿人・桑田 努・豊木 実・箭田 正輝
(YOSHIMURA-Hisato・KUWADA-Tsutomu・TOYOKI-Minoru・YATA-Masateru)*

Enzymatic adaptation in kidney to acidosis was studied with frogs which were living in tank water at 25°C and 18°C, by determining glutaminase and carbonic anhydrase activity of frog kidney after acidosis.

Outlines of experimental results are as follows.

A) Glutaminase activity in kidney of normal frog heat at 25°C is higher than that at 18°C, while carbonic anhydrase activity in kidney of two groups of frog is not different from each other.

Excretion of ammonia is also higher from the kidney of frog at 25°C than that at 18°C.

B) The increase of glutaminase activity in frogs kidney at 25°C was verified three days after acid infusion and accompanied the increase of ammonia excretion, while in frogs kidney at 18°C, glutaminase activity did not only increase but also not accompany the ammonia excretion.

C) The carbonic anhydrase activity in kidney was not increased in acidosis in both groups of frogs and thus the titrable acidity was not increased in acidosis.

1. 緒 言

吾が教室の箭田¹⁾²⁾は食用蛙を実験動物として両棲類に於ける体液酸塩基平衡調節作用を比較生理学的に追求し、その結果蛙は犬に比して酸負荷に対する抵抗性が弱く、而も体液中に過剰酸根が負荷せられた場合に犬はこれを NH_4Cl として体外に排泄してしまうが、蛙では NH_4Cl の生成が認められず、為に過剰酸排泄能力が弱い。然もこの蛙の過剰酸排泄能の少ない事は多分に副腎皮質機能の未発達によるものであって、glutaminase 活性には犬と大差のない事を明らかにした。一方桑田³⁾は成犬と幼犬とについて酸負荷時の腎臓の酸処理能を比較し、幼犬ではアンモニア生成能が弱い為、酸処理能が低い事、又これは glutaminase 活性の少ない事に基く事を証明した。所が箭田は同一種類の蛙に酸を注入して acidosis を起さしめてその腎

臓に於ける過剰酸処理機能を観察した際、高温(25°C)にて飼育した場合と低温(18°C)で飼育した場合とでは前者に於いては犬と同様に酸負荷後アンモニア排泄の増加が現われるのであるが、後者の場合には過剰酸のアンモニア塩による排泄が認められないことを見出している。即ち両棲類に於いては環境の変化に従ってその酸塩基平衡調節作用も異ってくるのである。箭田¹⁾はこれは低温時に glutaminase 活性が低い為、アンモニア生成が減ずる結果であると推論したが、併し果して温度の直接影響によって説明す可きものか、又はこの場合に腎臓に於ける glutaminase 含量に差がなかったかどうかについては何ら研究を進めていない。

そこで著者等はこの様な温度差による蛙の腎臓に於ける酸根処理機構の変化が如何なる機構に基くものであるかを追求し、これを解明することが生体に於ける酸塩基平衡調節機構に於ける腎臓の役割、殊に acidosis に対する適応現象を分析する上に甚だ重要であろうと考えたのである。

そこで本研究に於いては食用蛙を予め25°C及

* 京都府立医科大学第1生理学教室

1st Dept. of Physiol., Kyoto Prefectural School of Med.

[昭和39年3月21日受付]

び 18°C の温度の下に飼育しておいて、而る後にその各々に等張性塩酸を負荷して acidosis を起こさしめ、腎臓よりの酸根排泄に変化をみとめた際、その腎臓を摘出してその組織中の glutaminase および carbonic anhydrase (以下 C. A. と略記する) を同一実験条件下にて測定し、これらを正常時の活性と比較すると共に更に高温時飼育群と低温時飼育群に於けるこれらの酵素活性を比較して、温度差による腎臓の適応機能の差の原因を研究せんとしたのである。

Ⅱ. 実験方法

実験動物としては京都府木津附近にて採集した食用蛙を用い、これらを一定期間飼育してその生活条件を一定とした後に実験に供した。

実験にはこれら食用蛙を二群に分ち、第一群は水温を 18°C に調節した恒温槽にて飼育し、第二群は 25°C に調節せる恒温槽中で飼育した。斯くの如く二群に分けた食用蛙を上記の異った温度で 7 日間飼育し、夫々の温度環境に蛙が慣れた後 2 日間正常時 1 日尿を採集した。採尿方法は箭田の行った方法を用いた。

斯くして蛙に等張性塩酸を静脈内に注入し、その後更に各々の恒温槽内で飼育しつつ 1 日尿を採集して尿組成の変化を観察し、尿への酸根排泄増加の現われる頃と思われる酸負荷 3 日後に蛙を殺してその腎臓を摘出し、それらの glutaminase 及び C. A. の活性を測定したのである。更に又対照実験として 25°C 飼育群と 18°C の飼育群の各々の正常時の蛙についてもその腎臓を摘出して glutaminase 及び C. A. の activity を測定して、acidosis の無い場合の正常対照値とした。

以下これら実験の詳細を項を分けて述べる。

1) 酸注入実験

上記のごとく温度の異った水中で飼育しつつ正常時の尿を 2 日間採集した二群の蛙の夫々に 2 mM/kg の塩酸を注入したのであるが、その注入の方法は箭田¹⁾ が詳しく述べているからここでは省略する。

2) 採集尿の測定項目及び測定法

採集せる 1 日尿に就いては pH, 総 CO₂ 濃度, アンモニア濃度, 滴定酸度を測定したのであるが、それらの測定方法は pH は吉村式注射器型硝子電極⁴⁾ を用いて測定し、尿総 CO₂ 濃度は斎藤式微量ガス分析法⁵⁾ により、又アンモニア濃度は Conway の微量拡散法⁶⁾ を用い、滴定酸度は吉村式滴定用硝子電極⁷⁾ を用いて 25°C にて pH 7.4 迄滴定して定めた。

3) 腎臓内酵素活性の測定

酸を負荷した後の尿組成を観察し、25°C 飼育群にてアンモニア排泄量の増加の現われて来た 3 日目にその腎臓を摘出した (18°C 群ではアンモニア分泌の増加は現われないが 25°C 群の比較対照群の意味にて同じ日に処理した)。glutaminase 及び C. A. activity の測定を行うに当っては先ず蛙を仰臥せしめて四肢を固定した後腹壁を切開して腎臓を露出する。而る後腎動脈及び腎門静脈に直径 1 mm のポリエチレン管を挿入し、腎動脈側より等張性食塩水を注入して灌流を行ない、腎臓内の血液を完全に洗い流した。それは、C. A. は赤血球中に多量に含まれているから、これが少しでも残れば大きな誤差の原因となるからである。その為に灌流液が透明になり、腎臓中の血液が充分に食塩水によって洗い出される所まで続けた。

斯くして腎臓中の血液を完全に駆逐した後その腎臓を摘出し、先ずその重量を測定した後にこれを鉢にて細切し、等張性食塩水を加えてガラス製 homogenizer により擦り潰し、これに食塩水を適量に加えて 5% homogenate に調製した。而してこの homogenate を酵素活性測定のに供したのである。

A) glutaminase 測定法

腎臓内 glutaminase activity の測定は Rector⁸⁾ 等の行った方法により glutaminase I と glutaminase II の両方が混じて測定せられた。その詳細は箭田²⁾ の論文に詳述されているので省略するが、著者等の実験に於いては 18°C 飼育群も 25°C 飼育群も共に 37°C に保った試験管内に組織試料を一定量の L-glutamine と共に 30 分間 incubate して求めたものである。かくして

得たる *L*-glutmine の分解によるアンモニア産生量 (μM) を以て glutaminase 活性を比較するのである。活性値は1時間当り組織1g当りに換算した。この activity の値は腎組織中に含まれる glutaminase の比較量と考えられる。glutaminase 活性を比較する場合に、これが組織中の水分含量により影響を受けることを考慮し、その影響をさける為に、homogenate の総窒素量を半ミクロ Kjeldahl 法⁹⁾により測定し、glutaminase activity を組織の N 1mg 当りの値に換算して比較した場合もある。

B) C. A. の測定

C. A. の測定法の詳細に就いては岩崎¹⁰⁾の論文に記載されているので此処では省略するが、本研究に於ける腎組織内の C. A. は Alschule 法¹¹⁾を若干改良した方法により測定した。尚こ

こでは C. A. は無稀釈検体 1g 当りの重曹溶液中に於ける CO_2 脱出反応の速度恒数 E を以て表わし、更に又腎臓組織の窒素量から上記 E の値を N 1mg 当りに換算して表わす事も出来る。

III. 実験成績及び考按

1) 酸注入による尿の変化

18°C と 25°C の水温に飼育した二群の蛙に夫々 2.0 mM/kg の等張性塩酸を60分に亘り持続的に注入し、その前後2乃至3日間に於ける尿の変化を観察した成績は第1, 2図に示されている。

第1図は 18°C 水温群中の1例について酸負荷による尿性状の変化の成績を示したが他の7例に就いてもこれと略同様の傾向をしめしてい

る。即ち尿 pH は酸の負荷によっても多少低下はするものの著明な変化は認められず、又総 CO_2 濃度の変化も著しくない。次いで尿アンモニア及び滴定酸度を1日当りのヒストグラムに直して図の下段に示したが、これらは殆ど酸注入前に比し増加していないのである。結局 18°C の低温で飼育されつつ酸を負荷された蛙の腎臓では殆ど何の反応も来さないのである。これは既に箭田が明らかにしている所であって、彼はこの原因を蛙の腎臓の酸処理機能が未熟な為と考えている。

次に第2図に示した 25°C 水温群に於ける1例に就いての酸注入による尿変化の成績を見るに、尿 pH は酸注入後は若干上昇の傾向を示し、それと殆ど平行して総 CO_2 濃度も増加して来ている。又尿アンモニア濃度及びその各1

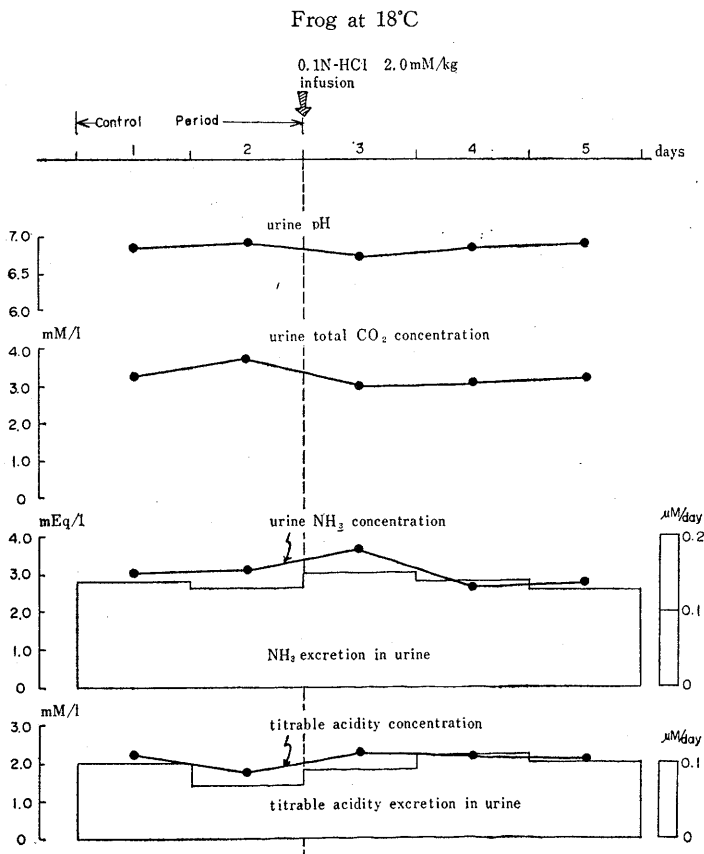


Fig. 1.

Diurnal changes in acid-base balance in urine.

日の総排泄量も酸注入2日後より著明な増加をしめしている。この尿に於ける変化は第1図に示した18°C群の蛙とは著しく異って居り、25°Cの高温の環境の下にある蛙ではacidosisに際してよく反応してアンモニア塩としてその過剰酸を排泄しているのである。而して又蛙がacidosisに際し、哺乳動物である犬の如く尿pH、総CO₂濃度の低下が見られず、反対に増加し、これと殆ど平行して尿アンモニア排泄増加の認められる事に就いては、箭田は蛙の如き両棲類では過剰酸をNH₄Clとして処理排泄するのではなくNH₃が尿細管細胞より拡散により尿細管腔に游出して尿中のCO₂と反応しNH₄HCO₃となって排泄される為であると結論している。

2) 酸注入による酵素活性の変化

前項の成績によって蛙ではacidosisの際に於ける腎臓の酸処理機能がその飼育温度の差により異なることが知られた。そこで著者等はこれを腎臓アンモニアおよび遊離酸生成に関係の深いglutaminase及びC. A. に原因を求めて、25°C飼育群に於いて丁度アンモニア排泄の増加の現われて来た酸注入3日後に25°C及び18°Cの各温度飼育群に就いて夫々glutaminaseおよびC. A. 含量を測定したのである。

a) glutaminase 含量の変化

第1表は夫々18°Cの水温及び25°Cの水温にて飼育した正常な蛙の腎臓内のglutaminase含量を示したもので、左側が18°C水温群、右側が25°C水温群の成績である(但し18°C群は箭田¹⁾の成績を引用)。この表によるとこの両群に於けるglutaminase activityの間には既に

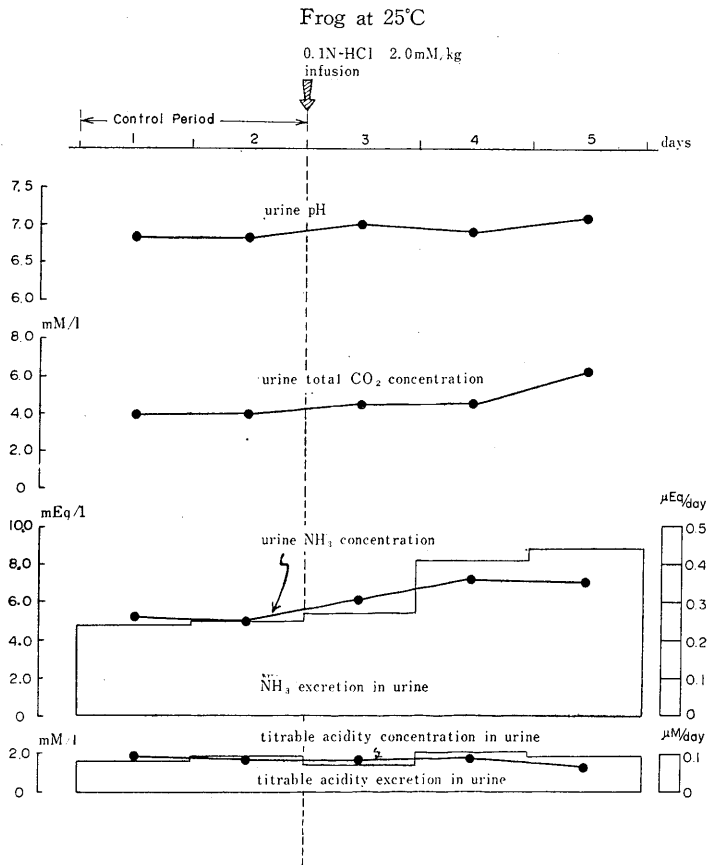


Fig. 2.
 Diurnal changes in acid-base balance in urine.

正常時に於いて差が認められ、25°C飼育群の方が高い活性を示し推計学的にも1%以内の危険率を以て有意の差が認められるのである。

斯くの如く正常時に於いて蛙の飼育温度を高くすると腎臓のglutaminase含量が増加するのであるから、高温飼育群と低温飼育群の間には既に正常時に於いてそのアンモニア排泄量に差が認められるかも知れない。そこで18°C飼育群と25°C飼育群の各例について、1日尿のアンモニア排泄量を第2表に示し、これを両群に就いて比較してみると、18°C飼育群よりも25°C飼育群に於ける方がアンモニア排泄量は大きであってこの両群の各8例の平均値を比較すると推計学的にも1%以内の危険率を以て有意の差と判定せられ、明らかに25°C飼育群の排泄量の方が大である。結局先の推定通りに蛙に

於いては正常時でもその温度差によって腎臓の glutaminase 含量が変化するために、その尿へのアンモニア排泄量も異ってくるのでありこのことから腎臓に於けるアンモニア分泌に glutaminase の影響の大なることが知られる。

所でこの glutaminase が acidosis に対して如何に適応するかを観察する為に、18°C 飼育群

と 25°C 飼育群の蛙の酸注入3日後に於ける腎臓 glutaminase 含量を第3表に示した。これによると 25°C 飼育群に於ける glutaminase 含量は正常対照値に比して著しく高くなり、その平均値と第1表の正常時平均値を比較すると N 1 mg 当りの activity に於いて 130%, 生組織重量当りとして 140% に増加している。又この

Table 1.
Maximum glutaminase activity in normal frog.

(at 18°C)

No. of subj.	Glutaminase activity	
	$\mu\text{M}/\text{Kidney/g/hr.}$	$\mu\text{MNH}_3/\text{Nmg/hr.}$
1	4 1 6	2 0. 3
2	3 5 9	1 7. 6
3	4 1 7	1 8. 1
4	6 9 1	2 9. 6
5	3 4 6	1 5. 1
6	3 5 0	1 4. 0
7	4 8 0	2 1. 9
8	3 1 2	1 5. 3
9	2 6 5	1 3. 9
10	7 1 6	2 9. 6
11	9 2 4	2 0. 4
Mean (S.D.)	4 8 0 (± 197)	1 9. 6 (± 5.4)

(at 25°C)

No. of subj.	Glutaminase activity	
	$\mu\text{MNH}_3/\text{Kidney/g/hr.}$	$\mu\text{MNH}_3/\text{Nmg/hr.}$
1	6 5 9	4 3. 3
2	1 0 0 7	4 8. 6
3	7 5 9	4 6. 4
4	6 4 2	3 8. 6
5	6 8 8	4 3. 9
6	7 3 6	5 2. 5
7	7 2 5	4 7. 3
8	7 8 3	4 4. 6
Mean (S.D.)	** 7 5 0 (± 107)	** 4 5. 7 (± 3.8)

** is statistical significant difference as compared with value of frog at 18°C.

Table 2.
Urinary excretion of ammonia and titrable acidity in normal frog.

(at 18°C)

No. of subj.	Ammonia excretion (mEq/kg/day)	Titrable acidity excretion (mM/kg/day)
1	0. 5 7	0. 3 5
2	0. 7 5	0. 2 0
3	0. 5 2	0. 1 7
4	0. 2 9	0. 1 3
5	0. 6 2	0. 3 9
6	0. 9 7	0. 2 5
7	0. 7 3	0. 4 2
8	0. 9 8	0. 3 7
Mean (S.D.)	0. 6 8 (± 0.22)	0. 2 9 (± 0.10)

(at 25°C)

No. of subj.	Ammonia excretion (mEq/kg/day)	Titrable acidity excretion (mM/kg/day)
1	1. 5 5	0. 2 5
2	0. 9 8	0. 2 2
3	0. 6 7	0. 1 0
4	1. 3 2	0. 3 0
5	1. 4 0	0. 3 4
6	0. 9 8	0. 3 5
7	1. 4 4	0. 4 8
8	1. 7 5	0. 2 9
Mean (S.D.)	** 1. 2 6 (± 0.33)	0. 2 9 (± 0.10)

** is statistical significant difference as compared with value of frog at 18°C.

差を推計学的に検定すると 1% 以内の危険率にて有意であることがみとめられる。所が 18°C 群に於ける成績をみると第 1 表の正常時の glutaminase 含量より acidosis には高い値を示してはいるが推計学的に検定すると、この差は有意とは認め難いのである。結局 18°C 飼育群では酸を負荷してもその glutaminase activity は著明な増加を来たさないと判定せられる。つまり 25°C 飼育群には acidosis に際する尿アンモニア排泄の増加があり、18°C 飼育群にはこれがないのは、腎の glutaminase が acidosis に適応して増加する反応が 18°C では不完全であり、25°C でははっきり現われて来るからであろうと思われる。

然らば何故に低温環境下にて腎の glutaminase 活性が低いか、又何故に acidosis に対して適応しないかの理由が問題となるが、ここでは多分それは温度が低い時には腎尿細管細胞の新陳代謝が低い為に glutaminase の産成能力が弱く、正常時でもその活性が弱い、acidosis が現われてその産成能が刺激せられてもこれにたいし充分に反応し得ないためと考える外はない。併し何れにしても低温飼育蛙の酸負荷時にはその acidosis が 25°C 飼育群よりも強く現われ且又長く続くことは箭田の成績に明らかであり、且箭田が指摘した様に低温蛙は酸に対し 25°C 飼育

群よりも弱い事実は acidosis の場合の酸塩基平衡調節作用に対する腎臓に於ける glutaminase による適応機構の意義が如何に大なるかを立証したものと言えよう。

b) C. A. activity の変化

次に腎臓に於ける游離酸排泄に関係の深い蛙の腎臓内 C. A. activity に就いて、温度環境による影響及び acidosis に対する適応の様相を観察してみる。

第 4 表には 18°C 飼育群と 25°C 飼育群の正常な蛙の腎臓 C. A. を測定した成績を示したのであるが、C. A. は glutaminase の如く環境温度の差による activity の変化は認められないのである。この原因に就いては尚追求の余地があるが、ここには第 2 表にみられる如く、飼育温度が変化しても尿適定酸度には変化がない事実を指摘しておきたい。

腎臓よりの游離酸排泄は犬では尿細管細胞と尿細管腔との間のイオン交換により行なわれるが、蛙では尿細管細胞よりの拡散によるものである事が吉村・箭田等によって立証せられている。従って C. A. が飼育温度により変化がないとすれば飼育温度が高くなっても游離酸の排泄増加は起らないのは当然であろうと言えよう。

而して蛙は游離酸による過剰酸排泄は 18°C の水温の場合でも又 25°C の水温の場合でも極め

Table 3.
Maximum glutaminase activity in frog kidney after acid infusion (0.1 N-HCl 2.0 mM/kg).
(at 18°C) (at 25°C)

No. of subj.	Glutaminase activity	
	$\mu\text{MNH}_3/\text{Kidney/g/hr.}$	$\mu\text{MNH}_3/\text{Nimg/hr.}$
1	7 6 1	4 5 8
2	6 8 3	5 1 4
3	7 6 5	4 4 6
4	5 3 3	3 2 3
5	4 5 0	3 0 0
6	4 9 0	2 7 3
7	3 9 8	2 7 0
8	4 2 6	2 6 1
Mean (S.D.)	5 6 3 (± 1.4)	3 5 6 (± 0.4)

No. of subj.	Glutaminase activity	
	$\mu\text{MNH}_3/\text{Kidney/g/hr.}$	$\mu\text{MNH}_3/\text{Nimg/hr.}$
1	1 0 0 3	5 4 8
2	7 6 1	4 5 1
3	1 4 8 8	7 9 5
4	1 0 6 9	6 1 7
5	8 8 4	4 9 8
6	1 2 1 3	6 6 8
7	1 2 5 3	6 3 5
8	1 0 6 6	5 3 6
Mean (S.D.)	** 1 0 9 2 (± 2.1)	** 5 9 4 (± 10.2)

** is statistical significant difference as compared with value of normal frog.

て弱く acidosis に際しても特にこれが増加する事は認められなかった事は既に述べた通りである。そこで第5表に酸負荷3日後に於ける腎臓 C.A. activityの測定成績を示したが、ここに明らかな如く18°C飼育群及び25°C飼育群共に glutaminase の如き activity の増加は認められず、むしろ正常対照値よりも夫々の平均値は減少しているのである。桑田等¹²⁾は成犬と幼犬とに就いて酸負荷前後に於ける腎臓 glutaminase 及び

C. A. の activity の変化を追求した実験から、腎臓よりの游離酸による過剰酸排泄には C. A. よりむしろ副腎皮質ホルモンの影響の大なることを主張している。アンモニア排泄に基く過剰酸処理の適応機構は充分具えられている25°C飼育群の蛙に於いても游離酸排泄による適応機構の認められない理由は結局蛙では副腎皮質機能の未熟なこと及び C. A. 活性の適応の現われない事に原因するものと考えられる。

Table 4.
Carbonic anhydrase activity in normal frog kidney.

(at 18°C)

No. of subj.	Carbonic anhydrase activity	
	E/kidney lg	E/N lmg
1	0.929	0.0614
2	0.913	0.0476
3	0.974	0.0674
4	0.910	0.0426
5	1.104	0.0596
6	0.886	0.0500
7	1.091	0.0442
8	1.113	0.0489
9	1.040	0.0488
Mean (S.D.)	0.996 (±0.087)	0.0523 (±0.0079)

(at 25°C)

No. of subj.	Carbonic anhydrase activity	
	E/kidney lg	E/N lmg
1	1.302	0.076
2	0.947	0.051
3	0.728	0.044
4	0.846	0.054
5	0.733	0.043
6	0.821	0.047
7	1.003	0.055
8	0.886	0.047
Mean (S.D.)	0.908 (±0.173)	0.052 (±0.010)

Table 5.
Carbonic anhydrase activity in frog kidney after acid infusion. (0.1 N-HCl 2.0 mM/kg)

(at 18°C)

No. of subj.	Carbonic anhydrase activity	
	E/kidney lg	E/N lmg
1	0.866	0.053
2	0.745	0.056
3	0.900	0.053
4	0.922	0.056
5	0.936	0.063
6	0.711	0.040
7	0.686	0.046
8	0.832	0.051
Mean (S.D.)	0.825 (±0.093)	0.052 (±0.006)

(at 25°C)

No. of subj.	Carbonic anhydrase activity	
	E kidney lg	E N lmg
1	0.532	0.029
2	0.705	0.042
3	0.861	0.046
4	0.735	0.042
5	0.734	0.041
6	0.691	0.038
7	0.882	0.050
8	0.821	0.048
Mean (S.D.)	0.745 (±0.104)	0.042 (±0.006)

IV. 総 括

飼育温度の異なる二群の蛙に等張性塩酸を負荷した後、その腎臓内 glutaminase 及び C. A. の activity を測定し、これを正常時のそれらと比較して acidosis に際しての腎臓に於ける酵素的適応を追求すると共に、更に飼育温度の差による正常時の蛙の酵素含量の変化を比較観察した。

その結果を次に総括する。

1) 蛙は高温環境の下に飼育せられた場合には低温飼育の場合に比して glutaminase activity は高く、1日尿に於けるアンモニア排泄量も大である。しかるに C. A. は飼育温度の差による変化は認められないし、又尿への遊離酸排泄にも飼育温度の影響はない。

2) 酸を負荷して蛙に acidosis を起さしめると 25°C 飼育蛙では過剰酸をよくアンモニア塩として排泄処理するが、低温飼育蛙はアンモニアによる過剰酸処理機能が極めて弱い。このことは腎臓 glutaminase activity の acidosis による増加は飼育温度が 25°C にては明らかに認められるが、18°C 群では殆ど認められない事実

によって説明する事が出来る。

3) 蛙は飼育温度の如何を問わず acidosis に際し、その過剰酸を遊離酸として排泄処理する機能は非常に弱い。この事は腎臓 C. A. の活性は acidosis に適応して全くみられないことと、蛙の副腎皮質の発達が不充分であって acidosis による分泌の変化が現われないことによるものであろう。

文 献

- 1) 箭田正輝 (1961) 日本生理誌 **23**, 39
- 2) 箭田正輝 (1961) 日本生理誌 **23**, 22
- 3) 桑田 努 (未掲載)
- 4) 吉村寿人 (1948) pH の理論及び測定法 (丸善版)
- 5) 斎藤幸一郎 (1937) 日本生理誌 **2**, 213
- 6) Conway, E. J. (1950) Microdiffusion Analysis and Volumetric Error. London
- 7) 浅田照夫 (1957) 日新医学 **44**, 674
- 8) Floyd C. Rector JR., Donald W. Seldin and John H. Copenhaver (1954) Am. J. Physiol. **179**, 353
- 9) 藤井暢三 (1956) 生化学実験法 定量篇 (南山堂)
- 10) 岩崎隼太 (1957) 日本生理誌 **19**, 1234
- 11) Alschule, M. D., and H. D. Lewis (1949) J. Biol. Chem. **180**, 557
- 12) 吉村寿人・豊木 実・藤本富次郎・桑田 努 (未掲載)

Acidosis に対する犬腎臓の適応機能 612.463

Adaptative changes in dog's kidney after acidosis

吉村 寿人・豊木 実・桑田 努・藤本 富次郎
(YOSHIMURA-Hisato・TOYOKI-Minoru・KUWATA-Tsutomu・FUJIMOTO-Tomijiro)*

The authors investigated the adaptative function of kidney to acidosis by observing the changes of enzymes activity in kidney with normal adult dog as well as puppy before and after acid infusion.

Morphological and histological examination were also made with their kidney specimens. Results are summarized as follows.

A) In normal puppy, in which urinary ammonium does not increase in acidosis, the glutaminase activity in the kidney is very low as compared with that of normal adult dog.

By morphological examination, it was demonstrated that the medulla occupies the greater part of kidney tissue, and the glutaminase activity is lower in medulla than in cortex. This is the reason of lower glutaminase activity in puppy's kidney.

The carbonic anhydrase in puppy's kidney is the same as that in adult dog's, and the production of free acids is effected in puppy's kidney equally well as in adult one.

B) In acidosis, the glutaminase activity in adult dog's kidney was demonstrated to have increased 3 days after acid infusion, while it did not increase in puppy's kidney. It follows that the increased ammonia excretion in acidotic adult dog is due to the increased glutaminase activity, and it is due to the inability of kidney to increase of glutaminase activity in adaptation to acidosis that the urinary ammonia does not increase in acidotic puppy.

It was demonstrated that the carbonic anhydrase activity does not increase in acidosis both with adult and young dogs. Accordingly, it is presumed that the increase of free acids excretion in acidosis is due to the acceleration of ion exchange between Na^+ and H^+ in renal tubule under increased activity of adrenocortical hormone in acidosis.

I. 緒 言

生体が acidosis により酸根の過剰を生ずると、腎臓がその過剰酸を排泄して生体酸塩基平衡調節作用の一環を担っていることは既に Pitts¹⁾²⁾³⁾ らにより明らかにされている所である。即ち腎臓は acidosis に際して尿中の滴定酸度及びアンモニアの排泄を増加せしめて体内の過剰酸を処理排泄して行くのであるが、吾が教室の奥村⁴⁾ は成犬にたいする酸注入実験によって、酸塩基平衡調節作用が3段階に分れていることを見出し、腎臓はその最終段階として過剰酸根の体外への排泄の役割を果していることを

明らかにした。更に又桑田⁵⁾ は生後1ヶ月の幼犬に等張性塩酸を注入した場合、それら幼犬では負荷酸の排泄は成犬よりも遅く、而も成犬の如くアンモニア排泄増加による負荷酸の処理は殆ど認められず、注入酸の殆どが遊離の酸として排泄せられ、滴定酸度の増加となって現われること、従って acidosis に対する腎臓の適応機構が成犬と幼犬とは全くその様相を異にしている事を見出した。

而してこの様な過剰酸の排泄が腎臓の如何なる機構に基くものであるかに就いては多くの議論があり、未だ充分解明されていないのであるが、この酸排泄に関与する尿アンモニアや遊離酸は腎臓尿細管細胞内に於いて、前者は glutaminase により、後者は carbonic anhydrase (以下 C. A. と略記する) によって生成されていることは既に Pitts⁶⁾, Rector⁷⁾⁸⁾, Goldstein⁹⁾ によ

* 京都府立医科大学第1生理学教室
1st Dept. of Physiol., Kyoto Prefectural School of Med.

[昭和39年3月21日受付]

り明らかにせられている。而して問題はこれらの排泄が acidosis に際して増加し、acidosis に適応して調節作用を強化する事実が知られているが、その機転は何によるかということである。そこでこの acidosis に際しての腎臓に於ける適応機構にこれら酵素の関与していることも十分考えられることである。とくにアンモニア排泄増加機転にたいする glutaminase に関しては既に多くの研究がなされており、Rector, Seldin, Copenhaver⁷⁾ はラットに於いては代謝性 acidosis に際し、尿へのアンモニア排泄量の増加と共に glutaminase activity の増加しているのを認め、アンモニア排泄増加のメカニズムとしての glutaminase による適応機構の存在を主張した。しかるに Rector, Orloff¹⁰⁾ らは犬に於いては尿アンモニア排泄が増加しているにも拘らず glutaminase activity の増加していないことを示し、acidosis に対する酵素による適応機構を否定しているのである。斯くの如く過剰酸の処理排泄に対する腎臓内酵素の関与機構に対しては未だ定説が存在していないのである。

そこで著者等は acidosis に際し腎臓に於ける過剰酸排泄の様相を異にする成犬と生後1ヶ月の幼犬に等張性塩酸を注入して acidosis を起さしめ酸負荷前後の腎臓組織中の glutaminase 及び C. A. の activity の変化を求め、更に成犬と幼犬との腎臓組織を比較することによって、生体に於ける acidosis に対する腎臓の適応機構を解明せんとしたのである。

Ⅱ. 実験方法

実験動物には体重 8 kg 乃至 10 kg の雑種成犬及び体重 0.9 kg 乃至 1.5 kg の生後1ヶ月の雑種幼犬を何れも雌雄の別なく用いた。

実験に当っては腎臓内酵素の食餌による影響を防ぐ目的で約1週間予め一定食（中性食）を以って飼育しておいた。斯くして先ず成犬と幼犬それぞれを8乃至10匹づつ2群に分ち、1群は対照として正常のままチクロパンソーダ麻醉下に腎臓を摘出し、これを食塩水にて洗って、

その glutaminase および C. A. を測定した。他の1群は acidosis 犬とし、酸の注入によって acidosis の状態におき、これを3日間観察した後に正常犬群と同様にチクロパンソーダ麻醉下に腎臓を摘出した上、その酵素を測定した。この様に腎臓摘出を酸注入3日後としたのは、本研究の目的が acidosis に際して腎臓がアンモニア及び滴定酸度の排泄量を増加することにより過剰酸を排泄して適応するその機構を追求せんとする為であるからである。

以下これらの実験を項を分けて詳述することにする。

A) 酸注入実験

前記の如く一定量の一定食餌を以って成犬及び生後1ヶ月の幼犬を約1週間飼育すると共にこれらの犬は代謝測定箱の中に入れ、排泄された尿はことごとく採尿瓶に集められる様にし、各1日尿を採集したのであるが、その採集に際しては尿中 CO₂ の脱出を防ぐ為に採尿瓶中には流動パラフィンを重ねた外、又尿中尿素の分解によるアンモニアの発生を妨げる目的を以ってキノン粉末を成犬では1日全尿にたいし約 0.2 g、幼犬では 10 mg を入れ、更に採尿瓶全体をアイスボックス内に納めて尿の腐敗を防いだ。又採集せる尿に就いては pH, CO₂, NH₃, 滴定酸度を測定した。

斯くして約1週間飼育後これらの犬をチクロパンソーダにて麻醉を行い（成犬では 0.075 g/kg、幼犬では 0.04 g/kg）四肢を固定した後、等張性 (0.16 N) HCl を 2 mM/kg 乃至 4 mM/kg を持続注入器を使用して、成犬では大伏在静脈より、幼犬では大腿静脈より細いポリエチレン管を介して1時間にわたり等速度を以って注入した。酸注入終了後は犬が麻醉から覚醒するまで暖かい部屋に保護しておき、快復後飼育箱に戻した。

尚酸注入直前及び直後に成犬では大腿静脈、幼犬では頸静脈より血液を流動パラフィン下に採集し、速かに遠心分離器によって血清を分離し、その血清に就いて pH 及び総 CO₂ 濃度の測定を行ったのである。

更に酸注入後3日間は酸注入前と同様代謝測定箱にて飼育しつつ採尿を行い、又その間毎日血液を採集して血清を分離し、それらの採集せる血清に就いては pH, 総 CO_2 濃度を、又尿に就いては pH, 総 CO_2 濃度, アンモニア, 滴定酸度を測定した。斯くの如くにして酸を負荷してより3日後に於いては尿への滴定酸度やアンモニア排泄が著明に増加して来るから、ここで腎臓を摘出し、その腎臓内酵素の活性を測定した。

血液及び尿試料の諸測定に就いては、血液、尿の pH は吉村式注射器型硝子電極¹¹⁾を用いて測定し、総 CO_2 濃度は斎藤式微量ガス分析法¹²⁾により定量した。又尿中アンモニア濃度は Conway の微量拡散定量法¹³⁾を用いて測定し、尿滴定酸度は吉村式滴定用硝子電極¹⁴⁾により測定した。

B) 腎臓組織の酵素活性の測定

1) 腎臓試料の調製

腎臓内酵素活性測定の為の腎臓試料の調製に際しては先ず成犬及び幼犬を酸注入実験の際と同様にチクロパンソーダにて麻酔を行った後開腹して、一側(右側)腎臓を露出し、腎臓に出入する血管はことごとく結紮した。しかる後腎動脈及び腎静脈にビニール管を挿入し、腎動脈に挿入したビニール管には等張性食塩水を満たしたイルリガートルを接続した。而してこのイルリガートルを高所に装置し、その落差を以って腎臓内に生理的食塩水を流入せしめた。この様にして腎臓を生理的食塩水で灌流し血液を完全に流し出し、腎臓が白色に変化した後に念の為に更に成犬では 500 cc, 幼犬では 100 cc の食塩水を以って灌流を続けた。

斯くして灌流が終わった後、その腎臓を剔出し、重量を計測した後、腎門中心部を通る矢状切開及び横切開を加えて腎臓を四分し、その上部腹側の 1/4 をとり、これを全腎組織に於ける glutaminase 及び C. A. の酵素活性の測定に用いた。次いで残った腎臓の 3/4 の部分から皮質及び髓質をそれぞれ約 1 g 分離し、それぞれに就いて glutaminase 活性を測定した。

此等の切出した組織はこれを鉋で細切した後、等張性食塩水を加え、homogenizer を用いて氷水中で冷却しつつ腎組織を粉碎し、食塩水を加減して 5% の homogenate に作製した。

斯くのごとくにしてつくった試料について glutaminase 及び C. A. の活性を測定したのである。

2) glutaminase 活性の測定法

上記の如く調製した腎組織の homogenate を以って glutaminase を測定したわけであるが、その測定方法は殆ど Rector⁷⁾らの行った方法と同じである。その測定方法の詳細に就いては箭田¹⁵⁾の論文を参照されたい。但しこの場合には基質の pH は 8.0 として行っている。glutaminase には I と II の二種類があり、その各々の至適 pH は I が 8.8, II が 7.4 である。故に著者等の行った方法では glutaminase の I と II の両方が混合して測定せられているわけである。

斯くして測定した glutaminase activity は 1 時間当り組織 1 g 当りの *l*-glutamine よりアンモニア産生量 (μM) を以って比較した。又これら homogenate 中の窒素を半マイクロ Kjeldahl 法¹⁶⁾により測定し、これより各組織 1 g 当りの総窒素量を計算し、これより組織 N 1 mg 当り、1 時間当りのアンモニア産生量にも換算し、共に $\mu\text{M}/\text{min}/\text{mg}$ 単位にて示した。

3) C. A. 測定法

腎組織内の C. A. の測定は Alschule¹⁷⁾法を若干改良して行ったが、その方法の詳細は岩崎¹⁸⁾の論文に記載されているので省略する。尚 C. A. は無稀釈検体 1 g 当りの反応速度恒数 E を以って表わし、更に glutaminase の場合と同様に組織の窒素量から上記 E の値を N 1 mg 当りに換算して表わした。

C) 腎臓組織の形態学的観察

成犬と幼犬との腎機能の差の原因を追求する為には、腎臓を形態学的に比較観察することが大切である。それ故に本研究に於いては腎臓の肉眼標本をつくと共にその組織切片の検鏡も行った。

1) 腎臓の肉眼標本

正常犬及び生後1ヶ月の幼犬をクロロパンソーダにて麻酔しておき、前記酵素活性測定のための腎臓試料調製時と同様に開腹して腎臓を露出し、更にその腎臓を生理的食塩水にて灌流して腎臓内の血液が完全に洗い出されてから腎臓を剔出し、腎門部を通る矢状切開を加えてその縦断面をエクタクロームを使用して撮影し、成犬と幼犬に就いて肉眼的に比較観察した。

2) 顕微鏡標本

更に別な成犬と幼犬とにクロロパンソーダ麻酔下に腎臓を剔出し、直ちに10%ホルマリン溶液の中に入れて固定した後、ヘマトキシリンエオジン染色を行い検鏡した。又その組織像はオリンパス顕微鏡用光源を用い、エクタクロームを使用し倍率45倍で撮影した。

Ⅲ. 実験成績及び考按

A) 酸注入実験

著者等は成犬と生後1ヶ月の幼犬の acidosis に際しての腎臓に於ける酵素活性の変化を追求する為に、先ずこれらの犬に1時間にわたり等張性塩酸の持続注入を行い、その前後の血液、尿に就いての変化を観察したのであるが、第1図は成犬に就いて、又第2図は幼犬に就いて、その際の血液及び尿の pH、総 CO_2 濃度、尿のアムモニア、滴定酸度の濃度及び1日の総排泄量を示したものである。図の control period に於ける値は血液では酸注入直前に採集したものの測定値であり、又尿では酸注入前5日間、連日採尿した各1日尿に於ける測定値を平均したものである。酸注入の時期は縦の点線を以て示され、そのすぐ右側に plot された点は酸注入直後の値を示している。

所で第1図に見られる如く成犬では 3.31 mM/kg の HCl の注入によって、その酸注入の直

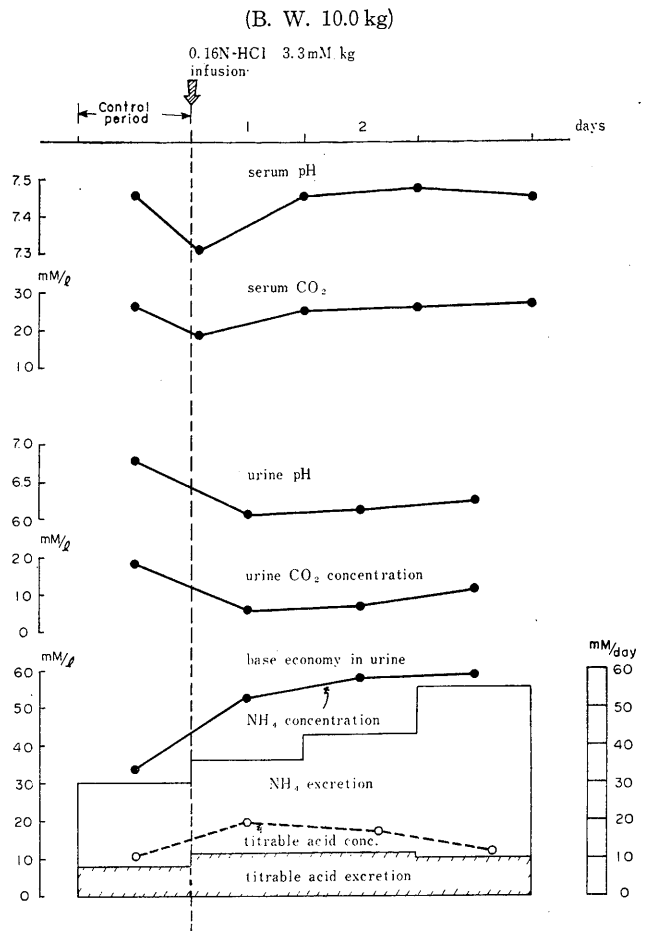


Fig. 1.

Diurnal alteration of acid-base balance in blood and urine after acid infusion of adult dog.

Remarks ; B. W. is body weight.

後には血液 pH、血清総 CO_2 濃度が低下し acidosis を来しているのが認められる。更に尿に於いては酸を負荷した翌日より pH、総 CO_2 濃度は低下し、酸性尿の生成がみられ、アムモニア排泄は酸注入24時間後に於いて既に若干増加を示している。更に酸注入3日後になるとその排泄量は著明な増加を来している。しかるに尿滴定酸度の排泄量に於いては酸注入後若干増加するも、アムモニア排泄の如き著明な増加は認められず、結局成犬ではアチドーシスに際して過剰酸を主としてアムモニア塩として腎臓より排泄すると主張する奥村の成績とよく一致しているのである。

次いで第2図に於ける生後1ヶ月の幼犬に就いての同様の成績をみると、この例では 2.84mM/kg の塩酸を負荷したものであって、酸注入量は第1図に示した成犬例より少ないのであるが血液 pH、血清総 CO_2 濃度の低下は幼犬の方が著しく、而も成犬では酸注入24時間後には血液 pH、総 CO_2 濃度共に正常値に快復しているが幼犬ではその快復は遅く、酸注入3日後に至り漸くほぼ正常値に近い値となっている。即ち幼犬では成犬より酸負荷量は少ないにも拘らず、そのアチドージスは却って成犬より重篤なのであって、この事に就いては既に前報にて指

摘した。

又幼犬に於ける酸注入による尿の変化をみると、尿 pH 及び CO_2 濃度が減少し尿が酸性化されているのは成犬と同様である。しかるに最下段に示した尿アンモニア及び滴定酸度の排泄状況は第1図に示した成犬のそれとは全くその様相を異にしている。即ち幼犬では酸を負荷してより3日を経過してもアンモニアの排泄は成犬の如き著明な増加は全く認められない。しかるに滴定酸度の排泄は酸注入24時間後より既に著しい増加を来し、3日後にも尚対照値より高い値を示している。この事は桑田が明らかに

した如く、生後1ヶ月の幼犬では腎臓に於ける酸処理機構が未熟であり特にアンモニア分泌機構が未発達な為に、過剰酸は成犬と異なり主に遊離酸として排泄することを示していると考えられるのである。

B) 腎臓の glutaminase 及び carbonic anhydrase 活性

所で腎臓に於けるアンモニアの生成には glutaminase の関与が大きく、又滴定酸度として尿で測定される遊離酸形成には C. A. の存在が影響することが既によく知られている。故に著者等は前記の如く酸処理機構が幼犬で未熟な原因を追求せんが為に、先ず正常な生後1ヶ月の幼犬と成犬とから腎臓を摘出し、その glutaminase 及び C. A. の活性を測定して成犬と幼犬とに就いて比較観察したのである。

第1表は健康な成犬及び幼犬での腎臓全体に於ける glutaminase の活性を示したものであるが、この表によると幼犬では1時間当りで腎臓組織 1g 当りにしても又腎臓組織の窒素 1mg 当りにしても、成犬に比し可成低い活性を示しており、推計学的にも1% 以内の危険率を以て有意の差が認められるのである。

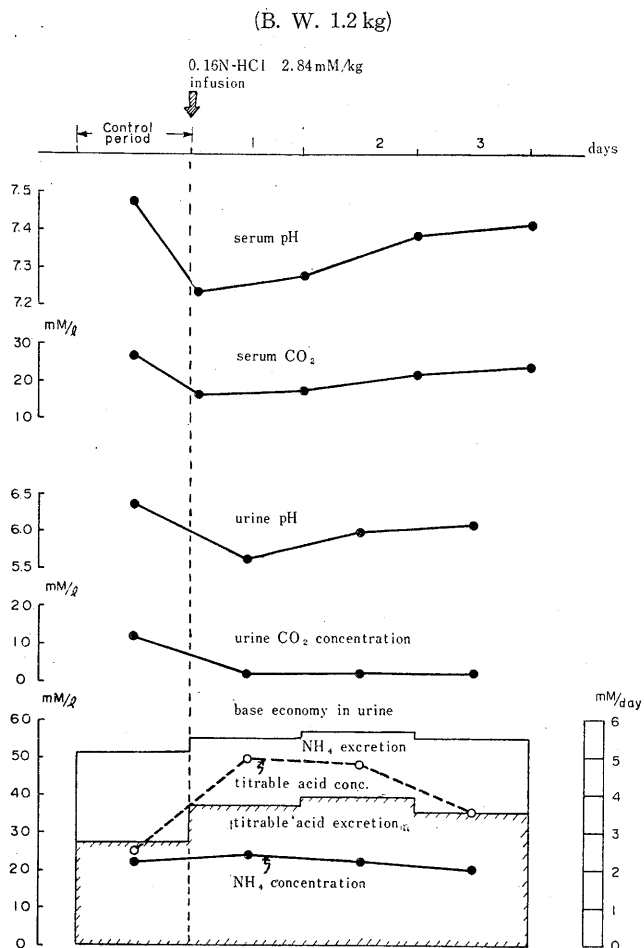


Fig. 2.

Diurnal alteration of acid-base balance in blood and urine of puppy at 1 month after birth after acid infusion.
Remarks ; B. W. is body weight.

而してこの腎臓組織を皮質と髄質に分離し、
その各々に就いて glutaminase の活性を測定し
てみると、第 2 表に見られる如く皮質では却っ

て幼犬の方がその値が大であり、殆ど成犬の 2
倍近い活性を有している。しかしながら第 3 表
に正常犬及び幼犬の髄質内 glutaminase 活性量

Table 1.
Maximum glutaminase activity in total kidney of normal adult dog and puppy.
(adult dog) (puppy)

No. of subj.	Body weight(kg)	Kidney weight(g)	Glutaminase activity	
			$\mu\text{MNH}_2/\text{hr.}$	$\mu\text{MNH}_2/\text{Nmg/hr.}$
1	6.1	20	659	31.9
2	7.6	24	471	22.9
3	6.7	21	458	19.9
4	8.4	26	259	13.7
5	6.0	19	265	16.7
6	7.3	26	319	21.2
7	6.5	21	540	27.6
8	6.5	22	552	27.4
9	4.8	20	392	23.1
10	6.5	21	596	30.6
11	7.7	22	501	25.0
12	7.6	24	384	18.7
13	6.0	20	338	17.6
Mean (S. D.)	— —	— —	441 (± 122)	22.8 (± 5.3)

No. of subj.	Body weight(kg)	Kidney weight(g)	Glutaminase activity	
			$\mu\text{MNH}_2/\text{hr.}$	$\mu\text{MNH}_2/\text{Nmg/hr.}$
1	1.3	9.0	224	20.6
2	0.8	5.9	125	11.1
3	0.8	7.2	221	27.9
4	0.8	8.2	290	29.9
5	1.2	8.4	144	9.0
6	1.3	7.0	144	9.5
7	1.2	8.6	288	19.3
8	1.7	7.2	320	20.1
9	1.5	7.8	207	16.2
Mean (S. D.)	— —	— —	**218 (± 67)	**18.2 (± 7.1)

** means statistical significant difference as compared with adult dog's value.

Table 2.
Maximum glutaminase activity in kidney cortex of normal adult dog and puppy.
(adult) (puppy)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Glutaminase activity	
			$\mu\text{MNH}_2/\text{hr.}$	$\mu\text{MNH}_2/\text{Nmg/hr.}$
1	6.1	20	571	27.6
2	7.6	24	471	22.9
3	6.7	21	458	19.9
4	8.4	26	319	21.2
5	6.6	28	425	18.9
6	7.0	23	489	28.3
7	6.5	24	790	33.8
8	6.0	20	393	17.3
9	7.0	23	650	30.6
10	6.5	25	427	21.4
Mean (S. D.)	— —	— —	499 (± 130)	24.2 (± 5.2)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Glutaminase activity	
			$\mu\text{MNH}_2/\text{hr.}$	$\mu\text{MNH}_2/\text{Nmg/hr.}$
1	1.3	9.0	867	26.5
2	0.8	5.9	491	18.5
3	0.8	7.2	1032	34.4
4	0.8	8.2	1284	40.5
5	1.2	8.4	382	19.4
6	1.3	7.0	1031	47.1
7	1.2	8.6	998	42.4
8	1.7	7.2	1077	52.8
9	1.5	7.8	1014	56.3
Mean (S. D.)	— —	— —	**904 (± 268)	**37.5 (± 6.1)

** means statistical significant difference as compared with adult dog's value.

Table 3.

Maximum glutaminase activity in kidney medulla of normal adult dog and puppy.

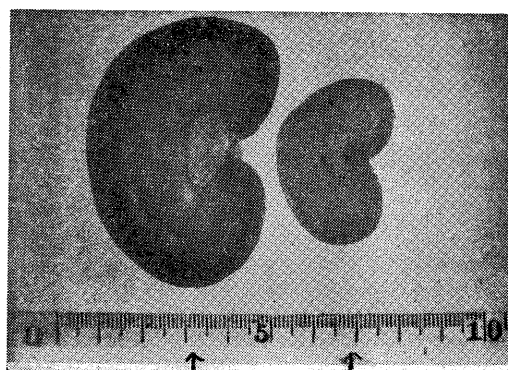
(adult dog)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Glutaminase activity	
			μMNH_2 % hr.	μMNH_2 Nmg/hr.
1	6.1	20	263	38.0
2	7.6	24	140	15.4
3	6.7	21	116	10.3
4	8.4	26	162	23.8
5	6.6	28	140	16.9
6	7.0	23	112	11.8
7	6.5	24	304	25.9
8	6.0	20	150	17.8
9	7.0	23	208	20.5
10	6.5	25	139	13.3
Mean (S.D.)	— —	— —	173 (±61)	19.4 (±9.8)

(puppy)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Glutaminase activity	
			μMNH_2 % hr.	μMNH_2 Nmg/hr.
1	1.2	8.4	57	3.9
2	1.3	7.0	14	1.4
3	1.2	8.6	125	7.9
4	1.7	7.2	97	12.4
5	1.5	7.8	58	5.2
Mean (S.D.)	— —	— —	** 70 (±38)	** 6.2 (±3.8)

** means statistical significant difference as compared with adult dog's value.



(adult)

(puppy)

Photo. 1.

Photograph of adult dog's and puppy's kidney.

を示したが、この表によると幼犬も成犬も共に髄質の glutaminase 活性は皮質のそれよりもはるかに低い。殊に幼犬では低いのである。そして幼犬の髄質 glutaminase は成犬のそれに比して極めて低い活性を示すことが認められる。即ち以上の成績から生後1ヶ月の幼犬では腎臓全体としての glutaminase の活性は成犬より低く、これが幼犬に於いて尿へのアンモニア分泌の弱い一因と考えられるのであるが、皮質のみに就いてみると逆にその活性度は高く、一見矛

盾しているかの如く思われる。

そこでこの原因を追求せんが為に、成犬及び幼犬の腎臓の中心部を通る矢状断面を肉眼的に比較観察してみたのである。写真1に掲げたのがその写真であるが、幼犬の腎臓では髄質の層が極めて厚く、皮質は腎臓表面を薄く掩っているに過ぎない。これに反して成犬ではこの矢状断面でみると、皮質の層は表面側に1/3以上を占めており、幼犬に比し可成厚い層を形成しているのである。即ち幼犬では未だ皮質層の発達が不十分なことが知れる。而してこの成犬と幼犬の腎臓皮質の組織標本作製し、その顕微鏡写真を写真2に示した。これによると、幼犬では成犬に比し腎糸毬体が非常に密に存在しており且血管も非常に豊富の様に認められる。

即ちこれらの腎臓の肉眼的及び組織的標本の観察と、皮質及び髄質、更に腎臓全体としての glutaminase activity から考按するに、幼犬の腎皮質は成犬に比し腎糸毬体密集し、血管も多くその機能の旺盛なことが考えられるのであり、それ故に皮質に於ける glutaminase の活性が成犬より高いことも肯けるのである。しかしながら腎臓全体として幼犬では皮質の層が極めて少

なく、髓質が大部分を占めているのであり、腎臓全体として非常に不均衡な機構を形成しているものと思われる。而も幼犬の glutaminase 活性量は成犬に比し髓質では極めて少ないのであるから、腎臓全体としての glutaminase 活性も弱く、腎臓でのアンモニア生成の少ない主因をなすものであろう。

所で腎臓に於けるアンモニア生成の部位に就いての最近の Ullrich¹⁹⁾ 等の研究によれば、これは集合管にてつくられると言うが、もしそれが正しいとすれば glutaminase は集合管即ち髓

質に多くあって然る可きだと思われる。しかしこれが皮質に多くあることはアンモニア生成が従来いわれた様に主として第2曲尿細管に於いて行われる事を支持する。

次に成犬と幼犬の正常なるものに就いて腎臓の C. A. の活性を比較してみると、第4表に示される如く成犬に就いて行った10例の平均ではその活性は1.007 E/kidney 1g, 0.0524 E/N 1mg であり、又幼犬では8例平均であるが0.971 E/kid. 1g, 又腎臓窒素 1mg 当りでは0.0645 Eの活性を示し、何れの場合に於いても C. A. の活

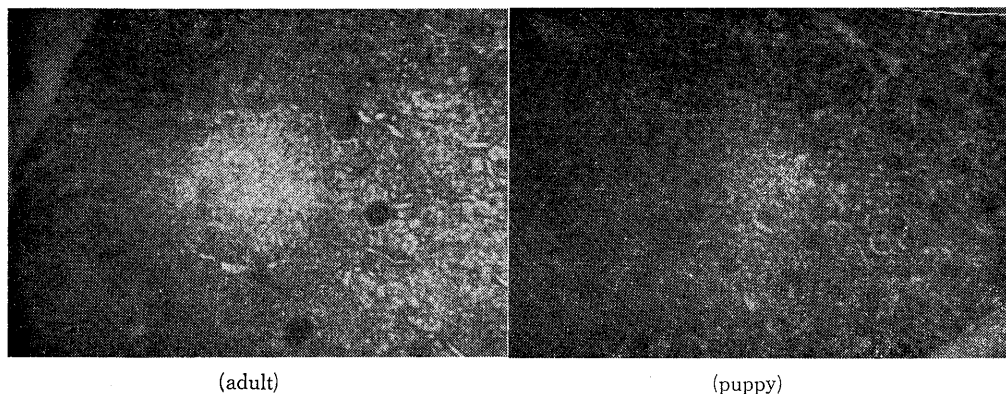


Photo. 2.

Microphotograph of cortex in adult dog's and puppy's kidney.

Table 4.

Carbonic anhydrase activity in kidney of normal adult dog and puppy.

(adult dog)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Carbonic anhydrase activity	
			E/g	E/N 1mg
1	6.7	22	0.925	0.0343
2	8.4	26	1.223	0.0737
3	7.3	26	0.958	0.0511
4	6.0	19	0.905	0.0501
5	6.5	22	1.197	0.0605
6	4.8	20	0.762	0.0448
7	6.5	21	0.943	0.0489
8	7.7	23	0.845	0.0425
9	7.6	24	1.171	0.0578
10	6.0	20	1.145	0.0599
Mean	—	—	1.007	0.0524
S.D.	—	—	(±0.155)	(±0.0105)

(puppy)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Carbonic anhydrase activity	
			E/g	E/N 1mg
1	1.2	7.3	0.710	0.0600
2	0.9	8.2	0.774	0.0475
3	1.1	7.6	1.215	0.0651
4	1.3	8.6	1.189	0.0828
5	1.0	7.3	1.132	0.0731
6	0.9	7.0	0.947	0.0706
7	1.2	8.3	0.828	0.0648
8	1.0	7.2	0.976	0.0519
Mean	—	—	0.971	0.0645
S.D.	—	—	(±0.207)	(±0.0107)

性量は成犬と幼犬との間には著しい差はなく、推計学的にも有意の差は認められない。

次に成犬及び幼犬が acidosis に際して全く異った過剰酸排泄の様相を示す機構に関して論じたい。前報に明らかにした如く、成犬ではアチドーシスに際する体液中の過剰酸の殆どがアンモニアとして排泄されるのに反し幼犬では遊離酸による排泄が主である。そこでこの成犬と幼

犬との異った適応機構を腎臓酵素活性の面から追求せんが為に酸を注入した成犬と幼犬の3日後に測定した腎臓 glutaminase 及び C. A. の成績を観察し、これを正常時と比較すると共に成犬と幼犬との間についても、それらの変化を比較してみる。

先ず第5表は成犬と幼犬各8例に 2 mM/kg-4 mM/kg の塩酸を負荷した後3日目に摘出し

Table 5.

Maximum glutaminase activity in total kidney of adult dog and puppy after acid infusion (acid load 2 mM/kg-4 mM/kg).
(adult dog)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Glutaminase activity	
			$\mu\text{MNH}_2/\text{hr.}$	$\mu\text{MNH}_2/\text{Nmg/hr.}$
1	10.0	22	543	29.6
2	9.4	25	717	35.4
3	9.3	19	739	38.3
4	8.3	26	558	20.6
5	8.7	22	647	36.7
6	9.5	23	607	27.3
7	9.2	25	529	29.6
8	8.3	20	562	27.0
Mean (S.D.)	—	—	** 613 (± 75)	** 30.6 (± 5.5)

(puppy)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Glutaminase activity	
			$\mu\text{MNH}_2/\text{hr.}$	$\mu\text{MNH}_2/\text{Nmg/hr.}$
1	1.0	7.0	283	20.7
2	1.2	7.2	269	16.0
3	1.3	7.8	294	14.7
4	1.5	7.0	266	17.3
5	1.3	7.6	275	18.1
6	1.0	7.2	231	13.4
7	1.1	8.1	226	16.7
8	0.9	7.0	183	22.3
Mean (S.D.)	—	—	253 (± 35)	17.4 (± 2.8)

** means statistical significant difference as compared with value of normal adult dog.

Table 6.

Maximum glutaminase activity in kidney cortex of adult dog and puppy after acid infusion (acid load 2 mM/kg-4 mM/kg).
(adult)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Glutaminase activity	
			$\mu\text{MNH}_2/\text{hr.}$	$\mu\text{MNH}_2/\text{Nmg/hr.}$
1	10.0	22	665	38.7
2	9.4	25	855	43.4
3	9.3	19	896	46.2
4	8.3	26	772	39.8
5	8.7	22	808	44.0
6	9.5	23	814	37.2
7	9.2	25	665	33.3
8	8.3	20	713	31.4
Mean (S.D.)	—	—	** 553 (± 124)	** 39.3 (± 4.9)

(puppy)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Glutaminase activity	
			$\mu\text{MNH}_2/\text{hr.}$	$\mu\text{MNH}_2/\text{Nmg/hr.}$
1	1.0	7.0	839	29.7
2	1.2	7.2	527	19.6
3	1.3	7.8	1244	36.0
4	1.5	7.0	733	25.1
5	1.3	7.6	1226	43.6
6	1.0	7.2	1145	42.4
7	1.1	8.1	500	27.0
8	0.9	7.0	944	29.3
Mean (S.D.)	—	—	895 (± 278)	31.6 (± 7.9)

** means statistical significant difference as compared with value of normal dog.

た腎臓に於ける glutaminase activity を示したものである。この表を成犬と幼犬とに就いてそれぞれ、第1表の正常時の glutaminase の活性と比較してみると、成犬ではその平均値は、正常時は腎組織 1g 当りでは $441 \mu\text{MNH}_3/\text{hr.}$ 、腎窒素 1mg 当りでは $22.8 \mu\text{MNH}_3/\text{hr.}$ であり、酸注入後は腎組織 1g 当り $613 \mu\text{MNH}_3/\text{hr.}$ 、窒素 1mg 当り $30.6 \mu\text{MNH}_3/\text{hr.}$ となり、何れの場合に於いても酸注入後の腎臓に於いて増加しており、推計学的にも 1% 以内の危険率で両者の間に有意の差が認められるのである。しかるに幼犬の場合には正常時 9 例平均 $218 \mu\text{MNH}_3/\text{kidney 1 g/hr.}$ 、 $18.2 \mu\text{MNH}_3/\text{N 1 mg/hr.}$ 、酸負荷後の 8 例平均は $253 \mu\text{MNH}_3/\text{kidney 1 g/hr.}$ 、 $17.4 \mu\text{MNH}_3/\text{N 1 mg/hr.}$ であり、酸注入前後の間にその活性には全く変化が認められないのである。次に第6表に、酸注入後に於ける第5表にかかげたものと同じ腎臓での皮質内の glutaminase の活性量を示したが、これを第2表の正常時のものと比較すると、成犬では皮質に於いても酸注入後はその活性を増加しているのに反し、幼犬では増加の傾向すら認められず、その各平均値は対照より却って低い値を示しているのである。更に又第7表には同様の髄質に於ける酸負荷3日後の腎臓 glutaminase 活性を示

したが、この場合も皮質の場合と同様で成犬では増加するが、幼犬では却って減少の傾向さえ認められるのである。

結局成犬では酸を負荷してから3日後には腎皮質、髄質の何れにもその glutaminase の活性は増加を来し、腎臓全体としてもそれは著明に増加している。而もこの際に尿へのアンモニア排泄量は著明な増加が認められているのであるから、この acidosis に際する尿へのアンモニア分泌の増加は尿細管に於ける glutaminase 活性の増加に基づくアンモニア生成の増加によることが明らかである。これに反し幼犬では酸注入後3日に至るも尿アンモニア排泄量に変化がみられないが、その時の glutaminase activity にも全く変化を認めていないのである。それ故に幼犬では acidosis に対し腎臓が glutaminase activity を増加する適応機能が欠ける事が、このアンモニア生成増加の現われない重要な理由と思われる。而してこの acidosis に於けるアンモニア排泄増加の現われない理由として McCance²⁰⁾ らは幼犬では正常時に於いて既にアンモニア生成能は maximum の状態にあり、この為に acidosis に於いてもその排泄が増加を来さないと考えているが、本研究に於ける幼犬が acidosis に際して腎臓の glutaminase 活性が増加しない成績が

Table. 7

Maximum glutaminase activity in kidney medulla of adult dog and puppy after acid infusion (acid load 2 mM/kg – 4 mM/kg).

(adult dog)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Glutaminase activity	
			$\mu\text{MNH}_3/\text{g/hr.}$	Nmg/hr.
1	10.0	22	272	21.5
2	9.4	25	327	23.3
3	9.3	19	344	28.6
4	8.3	26	392	29.7
5	8.7	22	318	22.2
6	9.5	23	216	18.3
7	9.2	25	183	20.6
8	8.3	20	270	22.4
Mean (S.D.)	—	—	** 290 (± 64)	23.3 (± 3.7)

(puppy)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Glutaminase activity	
			$\mu\text{MNH}_3/\text{g/hr.}$	Nmg/hr.
1	1.0	7.0	50	8.2
2	1.2	7.2	48	7.3
3	1.3	7.8	49	8.1
4	1.5	7.0	63	11.4
5	1.3	7.6	54	8.6
6	1.0	7.2	35	4.2
7	1.1	8.1	62	12.3
8	0.9	7.0	27	2.6
Mean (S.D.)	—	—	49 (± 10)	7.8 (± 3.1)

** means statistical significant difference as compared with value of normal dog.

Table 8.
Carbonic anhydrase activity in kidney of adult dog and puppy after acid infusion.
(acid load 2 mM/kg-4 mM/kg)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Carbonic anhydrase activity	
			E/g	E/Nmg
1	10.0	22	1.037	0.0465
2	9.4	25	1.508	0.0705
3	9.3	19	1.145	0.0606
4	8.3	26	0.936	0.0490
5	8.7	22	0.923	0.0451
6	9.5	23	0.774	0.0331
7	9.2	25	1.106	0.0625
8	8.3	20	1.306	0.0726
Mean (S.D.)	—	—	1.092 (±0.232)	0.0550 (±0.0105)

(puppy)

No. of subj.	Body weight (kg)	Kidney weight (g)	Carbonic anhydrase activity	
			E/g	E/Nmg
1	1.0	7.0	1.044	0.0768
2	1.2	7.2	1.309	0.1119
3	1.3	7.8	1.007	0.0932
4	1.5	7.0	0.844	0.0654
5	1.3	7.6	1.197	0.0914
6	1.0	7.2	1.086	0.0944
7	1.1	8.1	1.014	0.0852
8	0.9	7.0	1.033	0.0975
Mean (S.D.)	—	—	1.067 (±0.136)	0.0895 (±0.0107)

らもこの主張は考えられることである。

次いで glutaminase の場合と同様に酸負荷 3 日後に成犬と幼犬とで測定した腎臓 C. A. の活性を第 8 表に示し、これを第 4 表に於ける正常時のものと比較してみると、成犬に於いては酸注入を行っていない正常犬 10 例の平均は腎組織 1g 当りでは 1.007 E、腎室素 1mg 当りでは 0.0524 E であるのにたいし、酸負荷後は腎組織 1g 当り 1.092 E、腎室素 1mg 当り 0.055 E をしめし、正常犬及び acidosis 犬の間にはその活性に殆ど差が認められない。更に幼犬に就いての同様の变化を観察するに、正常時での 8 例平均は 0.971 E/kidney 1g, 0.0645 E/N 1mg の活性を示しており成犬と大差はない。又酸注入 3 日後には、1.067 E/kidney 1g, 0.0895 E/N 1mg となり、幼犬に於いても acidosis によって著明の変化は認められない。唯腎室素 1mg あたりの活性は酸注入後は正常時に比し稍高まっているのである。しかしこの変化は推計学的には有意ではない。而して幼犬に於いては acidosis に際しその過剰酸の大部分を遊離酸として排泄するのであるが酸性犬の C. A. の増加は到低この尿中の遊離酸排泄増加を説明し得る程に著明でないことは確かである。何故に幼犬では C. A. は成犬と変りがなく又 acidosis になっても変化しないに拘らず酸性尿生成が acidosis 幼

犬に於いては特に増加するかの原因に就いては将来更に追求の余地があるが、結局幼犬では前記の如くアンモニア分泌機構が弱い為に、酸排泄は遊離酸による他なく、その為何らか別の mechanism が幼犬に強く働いて幼犬の腎臓の酸生成がおおくなったと思われる。所で acidosis による酸性尿の生成増加は acidosis による stress により副腎皮質ホルモンの分泌が増し、これによって尿細管細胞膜の Na^+ と H^+ の交換過程が促進せられる結果であることは藤本²¹⁾の研究に明らかである。然るに前報に述べた如く、幼犬は酸負荷に弱く、同一量の酸負荷により成犬よりも強い acidosis を招来する。従って幼犬に於いては同一酸負荷量により生ずる尿酸性化は成犬よりも強くなるの理である。

要するに生後 1 ケ月の幼犬では既に正常時に於いて C. A. の活性が成犬と大差のないこと、及び glutaminase の活性が低く而も acidosis に際して成犬の如く glutaminase 活性の増加しない為に過剰酸はアンモニア塩として排泄する事が出来ずに主として遊離酸生成によって排泄を行うものと考えられるのである。

即ち以上の成績により acidosis に対する腎臓の適応機構と酵素との関係には尚未だ不明な点が多いが、acidosis に際しての過剰酸の処理排泄機構に腎臓酵素の大きく影響していること及

び acidosis に際する過剰酸の排泄の増加は腎臓に於ける酵素活性が適応により増加する事に基く事を明らかにした。

Ⅳ. 総 括

著者等は正常成犬及び生後1ヶ月の幼犬の腎臓を形態学的に比較観察すると共に、その glutaminase 及び C. A. の酵素活性を測定し、更に又これら成犬及び幼犬に 2 mM/kg 乃至 4 mM/kg の等張性塩酸を静脈内に注入して acidosis を起さしめた後、3日後に各々の腎臓内 glutaminase 及び C. A. の活性を測定し、これを正常時のものと比較して、acidosis に対する腎臓の適応機構を追求したのである。その結果を次に総括する。

A) 正常成犬および幼犬に於ける腎臓 glutaminase activity は皮質に就いては幼犬の方が高く、これは幼犬の皮質は成犬に比較し腎糸球体が密に存在し、血管も豊富であり、その機能も盛んな為と思われるが、腎臓全体として幼犬では皮質の部分は非常に少なく殆ど大部分が髄質で、非常に不均衡な形成を為している。而も髄質に於ける glutaminase activity は皮質よりも低い。殊に幼犬ではその活性は低いのである。それ故に腎臓全体としての glutaminase の活性も幼犬に於いて低く、アンモニア生成能の未熟なことが知れるのである。又この glutaminase が皮質におおく髄質に少ない事実はアンモニア生成が従来いわれた様に主として第2曲尿細管でつくられることを支持する。

B) 正常成犬及び幼犬の腎臓の C. A. には殆ど大差はなく、遊離酸排泄機能は幼犬に於いても成犬同様充分に発達しているものと考えられる。

C) 酸を負荷して後アンモニア或は滴定酸度の尿中への排泄量の増加の認められた3日後に於ける成犬と生後1ヶ月の幼犬の glutaminase activity は成犬では正常時に比し著明に増加し、acidosis に際するアンモニア排泄量の増加

は glutaminase 活性の増加による事がしめされる。これに対し幼犬では glutaminase 活性は増加しない。これが幼犬では acidosis に際し尿アンモニア排泄量が増加しない原因と思われる。

D) 同様に酸負荷後3日目の C. A. 活性は成犬幼犬共に正常時に比し大差が認められない。従って acidosis に際する遊離酸排泄の増加は C. A. 活性の変化によるものではない。然るに幼犬では acidosis に際し遊離酸の排泄が著明に増加するが、その原因は幼犬では同一負荷酸量に対し成犬よりも強い acidosis を招来する為に acidosis による stress が強く、これが副腎皮質ホルモンの分泌を強く刺激し、尿細管に於ける Na^+ と H^+ の交換過程を促進する為であろう。

文 献

- 1) Pitts, R. F. (1948) Federation Proc. **7**, 418
- 2) Pitts, R. F. et al. (1949) J. Clin. Invest. **28**, 423
- 3) Pitts, R. F. (1950) Am. J. Med. **9**, 356
- 4) 奥村 修 (1958) 日本生理誌 **20**, 966
- 5) 桑田 努 (未掲載)
- 6) Pitts, R. F. (1945) Science **102**, 49
- 7) Floyd C. Rector, JR., Donald W. Seldin, John H. Copenhagen (1955) J. Clin. Invest. **34**, 20
- 8) Floyd C. Rector JR., Donald W. Seldin and John H. Copenhagen (1954) Am. J. Physiol. **179**, 353
- 9) Leon Goldstein, R. Richterich-van Baerle, and Earle H. Dearborn (1956) Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **93**, 284
- 10) Rector, F. C. JR. and J. Orloff (1959) J. Clin. Invest. **38**, 366
- 11) 吉村寿人 (1948) pH の理論及び測定法 (丸善版)
- 12) 斎藤幸一郎 (1937) 日本生理誌 **2**, 213
- 13) Conway, E. J. (1950) Microdiffusion Analysis and Volumetric error. London
- 14) 浅田照夫 (1957) 日新医学 **44**, 674
- 15) 箭田正輝 (1961) 日本生理誌 **23**, 39
- 16) 藤井暢三 (1956) 生化学実験法 定量篇 (南山堂)
- 17) Alschule, M. D., and H. D. Lewis (1949) J. Biol. Chem. **180**, 557
- 18) 岩崎隼太 (1957) 日本生理誌 **19**, 1234
- 19) K. J. Ullrich, H. H. Hilger, and J. D. Klümper (1958) Pflügers Archiv. Bd **267**, 244
- 20) N. Hatemi and R. A. McCance (1961) Lancet **1**, 293
- 21) 藤本 守 (1961) 日本生理誌 **23**, 293

会 報

第41回日本生理学会評議員会

昭和39年4月7日、千葉市・千葉大学医学部旧大講堂において当番幹事鈴木正夫君が議長となり、下記の事項につき報告および協議が行なわれた。

1. 庶務・会計報告 (松田・内菌幹事)

昭和38年度庶務報告並びに決算報告 (昭和38年度決算報告は399頁に掲載)、これを承認した。

2. 日本生理学雑誌編集報告 (戸塚編集長)

昭和38年度第25巻の編集報告。

戸塚武彦君から、日本生理学雑誌の創刊以来30年間に亘り編集に携わってきたが、この際新しい編集企画で若い方々に編集を代って貰いたい趣旨弁明があり、編集委員会の結成並びに編集企画の世話人として既に選ばれている内菌幹事から、今秋 (次回幹事会) までには編集委員会の構成及び編集企画の草案を作る予定である旨報告があり、一同これを了承した。

3. Japanese Journal of Physiology 編集並びに会計報告 (久野編集長)

(1963年度決算報告は400頁に掲載)。

4. 生理学振興委員会報告 (内山委員長)

5. 日本生理学史編集委員会報告 (浦本委員長)

6. 生理学学生実習改善委員会報告 (本川委員長)

7. 文部省科学研究費審議会委員からの報告 (松田委員)

昭和39年度の科学研究費予算額及び配分の概要につき説明、本年度より特定研究として脳研究の枠ができ、本委員とは別の特定委員 (生理学関係では本川、勝木、時実各幹事が参加) がその審査に当ることになっている旨を報告。

なお本川幹事から特定研究につき補足説明があった。

8. 第23回国際生理科学会議に関する報告 (加藤委員長)

本会議の運営等の詳細なる報告は明8日に開催の総会の折に報告、なお同会議のプログラム小委員会の委員長松田幸次郎君からプログラム委員会の経過報告があった (同会議のアナウンスメント

については本誌第26巻4号に所載の分も参照)。プログラム案の現状については400頁に掲載。

9. 生理学大学教授候補者推薦委員会報告 (本川委員長)

昭和38年度は1校から生理学教授候補者の推薦方の依頼があり、本委員会は適任の候補者を推薦した。

次に同委員会に附託せられた評議員候補者の詮衡については下記の諸氏が夫々適格の旨報告、評議員会はこれを承認した。

その結果新たに評議員に委嘱された方々は次の通りである。

新評議員31名 (五十音順)

飯塚 恒次君	慈恵医大内科・助手
石川 友衛君	神戸医大生理・助手
上田 英雄君	東大医学部内科・教授
内 田 孝君	京都府立医大生理・助教授
江橋 節郎君	東大医学部薬理・教授
小川 哲朗君	東北大医学部生理・助手
小村 京子君	東邦大医学部生理・講師
片岡 喜由君	京大医学部生理・助手
菅野 義信君	東京医歯大医学部生理・助手
喜 多 弘君	順天堂大体育学部運動生理・講師
木村 栄一君	日本医大内科・教授
草 野 皓君	東京医歯大医学部生理・助手
小林 龍男君	千葉大医学部薬理・教授
品川 嘉也君	京大医学部生理・講師
渋谷 達明君	群馬大医学部生理・助手
杉 晴 夫君	東大医学部生理・助手
高 田 充君	阪大歯学部生理・助手
高 橋 宏君	札幌医大生理・助教授
塚原 仲晃君	東大医学部生理・助手
難波 良司君	岡山大医学部生理・講師
西山 明德君	東北大医学部応用生理・助手
蓮村 成子君	金沢大医学部生理・助手
八田 博英君	脉管学研究所・所員
深 見 安君	京大医学部生理・助手
藤田 紀盛君	東京女子医大生理・講師
藤 本 守君	京都府立医大生理・助手
本間伊佐子君	東京女子医大生理・講師
元木沢文昭君	北大医学部中央検査部・助手

本山十三生君 日本医大生理・助手
遊佐 清有君 横浜市立大体育・講師
吉川 春寿君 東大医学部栄養・教授

10. 特別会員推薦の件

次の4名の方が39年度より特別会員に推薦することを決定した（特別会員は会費免除）

東 龍太郎君
小 玉 作 治君
林 香 苗君
山 極 一 三君

11. 昭和39年度生理学大学教授候補者推薦委員会委員（3名）の改選の件

常任幹事会において互選の結果、勝木保次君、松田幸次郎君、本川弘一君（五十音順）が当選、一同これを承認した。

12. 久野 寧君に日本生理学会から記念品を贈る件

同君が過般文化勲章を受賞されたので本会から記念品（銀盃）を贈ることを承認した。記念品は庶務会計幹事がこれを調達準備する旨了承を得た（この贈呈式は翌8日の総会の開催劈頭に行われた）。

13. 日本生理学会会費の値上の件及び昭和39年度予算の件

会誌の印刷費等の値上り及び新しい編集企画の諸経費を見越して、39年度より300円値上して会費1ヶ年1,500円とする件、これを承認した。併せて会費値上による39年度の収支予算も承認した。

14. 日本生理学会の記念品（楯）を作る件

諸外国から来朝の生理学者（本会で招聘又は講演依頼者）及び本会に多年功労のあった方に贈るため日本生理学会の記念品を制定する件を承認した。なおこの記念品のデザインを選定するための世話は庶務・会計両幹事に委託することになった。

15. 第43回（昭和41年）日本生理学会総会の開催地及び当番幹事の件

上記の件は審議の結果松本市で次の如く開催する事に決定した。

開催地：松本市・信州大学

当番幹事：信州大学教授 和合卯太郎君

信州大学教授 宮川 清君

なおその際に同大学生理学教授が決ればその

方をも当番幹事に加えることを了解。

16. 第17回（名古屋）日本医学会総会に関する件

日本医学会総会準備委員長からの問合せのあった、日本医学会第3分科（生理学）会長推薦の件は名古屋地区幹事の協議の結果に委せることになった。又招聘の外国人学者・講演演題・シンポジウムの題名等、総会準備委員長からの諮問に関しては一切その会長の処置に一任することとなった。

追記：第17回（名古屋）日本医学会総会第3分科（生理学）会長に名古屋大学医学部生理学教室伊藤 竜教授が就任しました。

庶務報告

第42回日本生理学会総会予告

上記は下記の如く開催します。

会 場：岐阜市・岐阜大学

会 期：昭和40年5月26、27、28日（3日間）

当番幹事：岐阜大学教授 竹中 繁雄君

岐阜大学教授 田村 喜弘君

演題申込、旅館申込等下記へ御問合せ下さい。

岐阜市司町40 岐阜大学医学部第一生理学教室

竹 中 繁 雄

日本生理学会昭和38年決算報告

（自昭和38年1月1日
至昭和38年12月31日）

収 入		
昭和37年度より繰越高		1,861,365円
昭和38年度収入		2,926,291
(内訳) 会 費		1,403,800円
購 読 料		194,850
会 誌 分 冊 売		12,120
広 告 掲 載 料		249,840
論 文 掲 載 料		939,370
預 金 利 子		90,119
日本医師会奨励金		10,000
そ の 他 収 入		26,192
合 計		4,787,656
支 出		
昭和38年度支出		2,568,099円
(内訳) 発送料及通信費		256,033円

人件費	783,080
会合費	38,221
交通費	63,840
備品費	9,040
編集費	117,140
原稿費	0
印刷費	1,201,468
雑費	20,290
事務室費	20,447
総会費	42,160
職員健康保険費	16,380
渉外費	0

昭和39年度へ繰越高 **2,219,557**

振替預金	741,149
銀行預金	476,828
現金	1,580
基金(三菱信託銀行定期)	1,000,000

合 計 **4,787,656**

The Japanese Journal of Physiology

1963年度収支決算

(1963年4月-1964年3月)

(Vol. 13. 2-14. 1 : 6 冊)

収 入	
1) 文 部 省 助 成 金	280,000円
2) 会 費	1,160,780
内 訳 (Vol.13迄) (Vol.14)	
a) 日本生理学会会員	604,600 17,500
b) 国 内 機 関	351,640 10,000
c) 海 外 会 員	144,640 32,400
3) 海 外 販 売	1,228,401 116,640 1,345,041
4) バックナンバー売上	397,786
5) 1962年度繰越金	353,441
合 計	3,537,048

支 出	
1) 出 版 費	1,954,206円
2) 雑 誌 送 料	189,240
3) 通 信 費	51,000
4) 編 集 費	324,000
5) 人 件 費	179,420
6) 備 品 費	42,000
7) 消 耗 品 費	50,685
8) 旅 費	20,000
9) 雑 費	75,230
合 計	2,885,781
次年度繰越金	651,267

第23回国際生理科学会議 (1965年9月於東京)

シンポジウム及び招待講演案*

シンポジウム

題	目	Organizer	日本側世話人
1) Cardiovascular integration		M. B. Visscher	内 山 孝 一
2) Central and peripheral mechanisms involved in body temperature regulation		Y. Kuno	緒 方 維 弘
3) Homeostatic control of body fluid composition		R. F. Pitts	三 宅 儀
4) Excitatory and inhibitory mechanisms in sensory pathways		W. Rosenblith	勝 木 保 次
5) Electrophysiological basis of vision		H. K. Hartline	富 田 恒 男 (本 川 弘 一)
6) Neural control of pituitary hormone secretion		G. W. Harris	伊 藤 真 次
7) Neural mechanism of conditioned reflex and behavior		K. Lissák	吉 井 直 三 郎
8) Structure and function of muscle		A. F. Huxley	名 取 礼 二

- | | | |
|--|---------------|---------|
| 9) Transmitters in CNS and drugs affecting their release | H. Blaschko | 熊 谷 洋 |
| 10) Long-term medication and chronic toxicity | M. H. Seevers | 熊 谷 洋 |
| 11) Biophysics of excitable membrane | I. Tasaki | 林 麟 |
| 12) Active transport through cell membrane and tissues | A. K. Solomon | 吉 村 寿 人 |

* 1964, 2月7日 第5回プログラム委員会の結論

題目は仮のもので今後 Organizer と日本側世話人と協議の上変更することもある。

これらの Organizer 及び講演者には加藤組織委員会委員長, 松田プログラム小委員会委員長連名で公式に Organizing 及び講演引受方を日本人世話役を通じて要請中であり, 大多数は既に承諾して来ている。

招 待 講 演

題	目	講 演 者	日本側世話人
1) Electrophysiology of heart		S. Weidmann	松 田 幸 次 郎
2) Physiological rôles of fibrinogen and fibrin		L. Lorand	岡 本 彰 祐
3) Foetal physiology		H. Bartels	望 月 政 司
4) Central organization of respiratory control		O. A. M. Wyss	高 木 健 太 郎
5) Analysis of renal function by microtechniques		K. J. Ullrich	吉 村 寿 人
6) Photochemical basis of vision		G. Wald	富 田 恒 男 (細 谷 雄 二)
7) Subjectively observed sensory inhibitory processes		V. Békésy	勝 木 保 次
8) Excitation and inhibition in smooth muscle		E. Bülbbring	熊 谷 洋
9) Thyroid physiology		J. E. Rall	伊 藤 真 次
10) Postsynaptic inhibition at the higher levels of the central nervous system		J. C. Eeles	荒 木 辰 之 助
11) Intra-and extracellular circuit analysis of mechanisms in motor control		R. Granit	藤 森 聞 一
12) Problems of neuromuscular transmission		B. Katz	竹 内 昭
13) Space physiology		H. Strughold	杉 本 良 一
14) Mechanisms of drug action upon kidney		R. W. Berliner	酒 井 文 徳

正 誤 表 (第26巻4号)

頁	行	誤	正
194	Fig. 2. の説明 2, 3	$\alpha/\sin, 2 \cot/2$	$\alpha/\sin \alpha, 2 \cot \alpha/2$
195	5	$\alpha/l \sin \alpha$	$\alpha/\sin \alpha$
195	6	$2 \cot \alpha/2$	$2 \cot \alpha/2$
195	Fig. 3. の説明	acording	according

第42回日本生理学会総会案内(第2報)

昭和40年度第42回日本生理学会総会の開催期は本誌5月号(26巻第5号)の会報にて御報告しました。この第2報にて報告口演(Free communication)の演題および抄録の募集御案内をいたします。

開催地: 岐阜市

開催期: 昭和40年5月26日(水)から5月28日(金)まで3日間

ただしその前日25日(火)には常任幹事会(午後2時から夜まで)および学術研究懇談会(午前および午後2時まで)を予定しています。学術研究懇談会は従来の生理学若手グループ会合のために特に設けました。適宜の時に当番幹事まで御申出ください。

演題募集の開始および締切日:

1) 応募せられる報告口演の演題および抄録の受付は本年11月4日(水)開始, 11月28日(土)締切です。

2) 御申込の手続は申込用紙に演題名そのほか所定の事項を御記入のうえ, 800字以内の抄録(B5横書原稿用紙使用のこと)を添えて書留郵便にて下記あてにお送りください。

宛名: 岐阜市司町

岐阜大学医学部生理学教室内

第42回日本生理学会総会係

この申込用紙は各教室主任, 研究所主任, その他予め御請求の個人会員に10月初めに御送付いたします。また11月締切日までは御送付洩れ会員の御請求あり次第直ちに御届けいたします。

3) 報告口演時間には, a) 12分および, b) 9分の2種類がありますから, 申込用紙に御指定ください。討論時間については区別をしません。

4) 医学または歯学の生理学教育に従事する大学教室については, 出題数は原則として1教室に口演時間, a) 12分のもの1題, b) 9分のもの1題, 合計2題です。ただしシンポジウム副題目ま

たは特別講演御口演の教室にあっては御出題数を全部加算して2題といたします。かかる場合に例えばシンポジウム御口演の御教室にて報告口演を出題せらるる時には口演時間をa) 12分とします。また大きい研究所または大きい施設についても1研究室2題です。これらについて総会係から誤って1題分のみの申込用紙が到着しました場合には, 各自御注意のうえ御照会ください。なお特別の出題数増加の御要求に対してもできるだけ御便宜をお計らいします。ただし共著でなければ各個人会員は一般に2題は出題できません。

5) 明年9月のInternational Congress of Physiological Sciences開催に鑑み, 明年5月の日本生理学会総会の報告口演に余り未完成の研究報告が出題されることを避けたいと思います。しかし本誌5月号296頁会報欄の総会案内(第1報)の報告口演の項では, 「報告口演は完成した研究と重要な発見」の次に「未完成でもほぼ完成した研究」という文字が脱落したのであります。よって次の通りに訂正いたします。「報告口演は完成した研究あるいは未完成でもほぼ完成した研究と重要な発見に限るという事を希望いたします。」

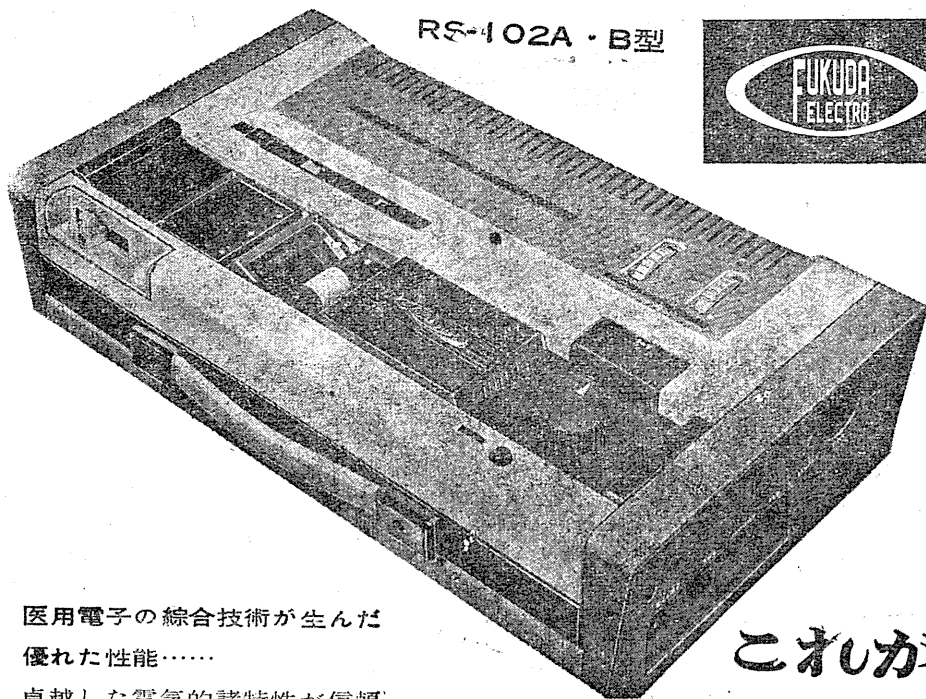
6) 上の中で特別講演ということを書きました。前例は台北にての生理学会総会にございます。今回はシンポジウムと報告口演演題を参照して数題を採択いたしたいと存じます。報告口演の御出題につきましては明年9月およびその前後の国際会議シンポジウムおよび報告口演(Free communication)への御出題と無関係に, 自由なお気持で多数御出題くださる様に希望いたします。ただ報告口演演題の分類その他については時間数の関係もあり当番幹事に御一任のほど願います。

第42回日本生理学会総会当番幹事

竹中 繁雄

田村 喜弘

RS-102A・B型

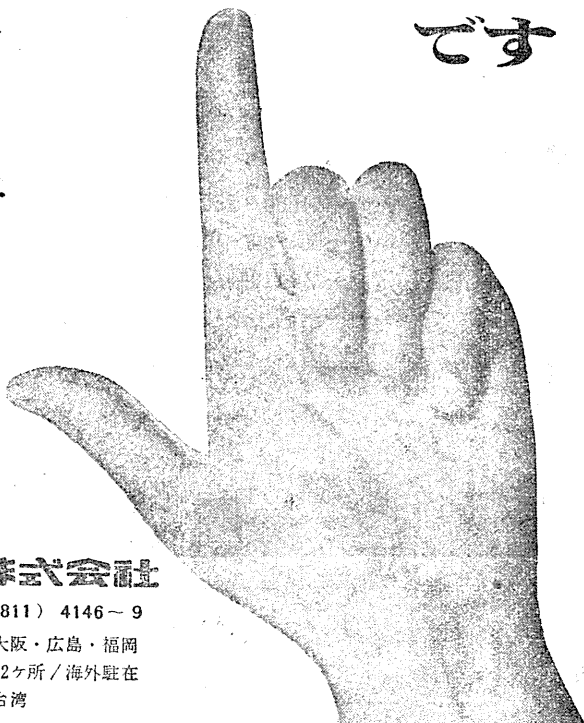


医用電子の総合技術が生んだ
優れた性能……

卓越した電氣的諸特性が信頼
性の高い波形を描記いたしま
す／専門的な器機的知識や複
雑な操作のいらない自動連動
機構／樹脂と金属とを特殊合
成し防錆耐薬の新材質採用／
洗練されたデザイン診療室に
調和する色彩／長期保証つき

オールプッシュボタン方式・極性切
換装置つき・セレクトーとインスト
の自動連動機構・感度切換装置つき
・自動的ペーパールーム・電氣的変
速機構・記録紙残量表示装置つき・
ブラウン管出力端子つき・その他諸
機構に創意工夫が数多く採用され操
作能率の著しい向上が本器により達
成せられました。

これが
ニュー
カルジオライト
です



福田エレクトロ株式会社

東京都文京区弓町2の34 / TEL (811) 4146-9

支店所在地 / 札幌・仙台・東京・名古屋・大阪・広島・福岡
高松 / 営業所・全国13ヶ所 / 出張所・全国12ヶ所 / 海外駐在
所・HAMBURG・NEW YORK・台湾



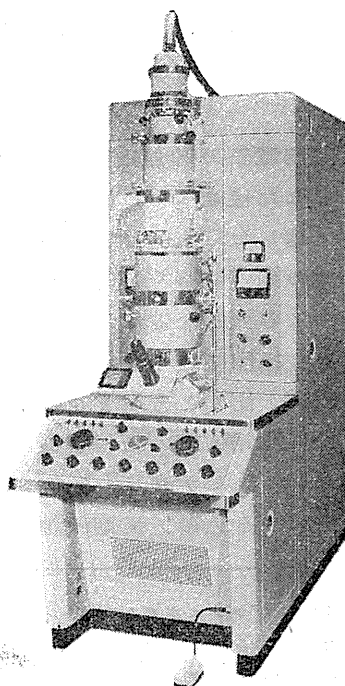
世界最高の分解能

4.5Å を保証!!

JEM-7 型 電子顕微鏡

世界の注目を浴びる JEM-7 型電子顕微鏡はパイロフィライト格子像(4.45Å)の撮影によって 4.5Å の高分解能を保証します。

安定した性能と操作のたやすさを特徴とし、医学・生物を始め金属・化学にいたる広範な分野での大きな活躍が期待されています。



● 仕 様

直接倍率..... $\times 600 \sim 250,000$

加速電圧.....50-80-100KV

加速電圧安定度... $2 \times 10^{-6}/\text{min}$

レンズ系.....三段集束・対物・中間・投影

● ご希望により各種付属装置の装着が可能です

日本電子株式会社

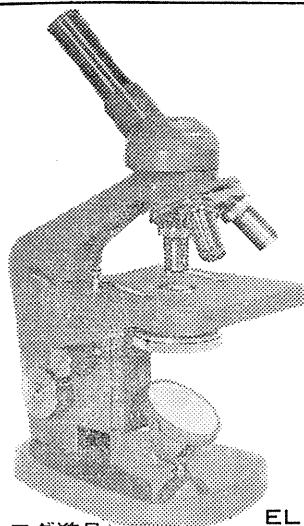
本 社	東京都昭島市中神町1418	TEL (0425) ④ 3111(代)
営業所	東 京	(211) 8 6 1 1
大 阪	(312) 2 2 2 8	名古屋 (55) 8 2 7 1
福 岡	(74) 6 7 6 0	広 島 (51) 1 1 5 1
札 幌	(22) 4 3 3 5	仙 台 (22) 3 3 2 4

世界に進出する島津顕微鏡

* 強じんな鏡基 / 故障しない微動装置

島津大形生物顕微鏡

EL形



〈カタログ進呈〉

EL-S 3形

島津大形生物顕微鏡の微動装置には摩擦摺動機構がありません。特殊に成形加工された鋼板バネで支えられたステージが、テーパローラの移動によって上下運動をする方式をとっています。従って故障するはずがなく、また今までのどのような微動装置よりも感度が敏感で、作動が円滑、しかもすばらしい耐久力をもっています。

鋼板バネ懸架・テーパローラ式微動装置 1.2 mm 作動

形 名	接眼レンズ	対物レンズ	集 光 器	拡 大 力	価 格
EL-S 1	H 10×	10×, 40×	固定式 N.A. 0.65 回転円板	100×~400×	¥ 24,000
EL-S 2	H10×, H15×	10×, 40× 60×	絞 り	100×~900×	¥ 29,300
EL-S 3	H5×, H10× H15×	10×, 40× H1100×	ヘリコイド式 N.A. 1.2 こう 絞 り	50×~1,500×	¥ 34,400

科学器械事業部 京都市中京区西ノ京桑原町18 京都81-1111
本 社 京都・支 社 東京・支 店 大阪・福岡・名古屋・広島・札幌

島津製作所

各科領域における

健保適用

37.10.1より

耐性

ブドウ球菌感染症に



医薬は萬有

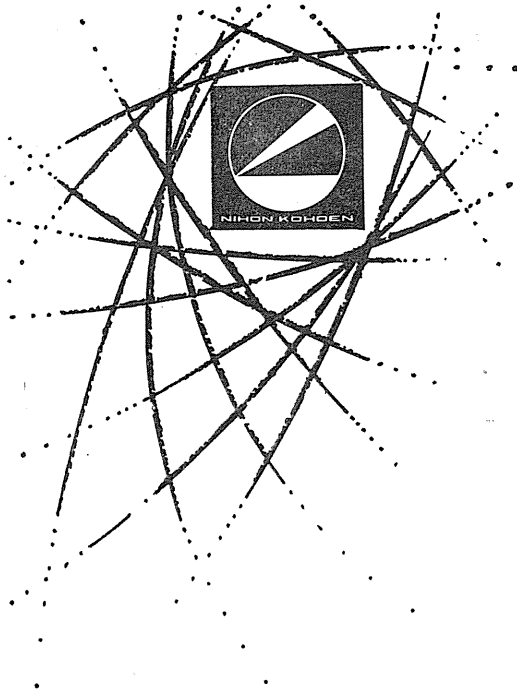
内服用・注射用・新合成ペニシリン

スタフシリン-V

STAPHICILLIN-V (メチルフェニルイソキサゾリルペニシリンナトリウム)

内服用 (錠剤・カプセル)・筋注用

製 造 発 売 元 萬 有 製 薬 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町 2-7



- *脳波計
- *電気・光・音刺激装置
- *筋電計
- *心電計
- *微細電極用増幅器
- *多用途監視記録装置
- *多用途2素子記録装置
- *磁気記録再生装置
- *C A T（電子計算機）
- *誘発反応計算機
- *ブラウン管オシロスコープ
- *直記式オシログラフ
- *学習・実験用諸装置

専門メーカーが誇る医用電子機器



日本光電工業株式会社

東京営業所 東京都新宿区角筈2-84 スタンダードビル TEL (371) 8241-5, 4864 仙台営業所 仙台市東3番丁70 山一會館 TEL (25) 1395
 大阪営業所 大阪市北区南森町1-1 第一ビル TEL (351) 2531-7 福岡営業所 福岡市浜小路 浜小路ビル TEL (3) 7931-4
 名古屋営業所 名古屋市千種区覚王山通り7-1 田代ビル TEL (75) 7068 札幌営業所 札幌市豊平三条3-12 美好ビル TEL (81) 5706

昭和三十九年六月二十日印刷

編集兼
発行人

東京大学医学部生理学教室内
戸塚武彦

印刷所

山形県鶴岡市馬場町甲三
中村作右衛門
鶴岡印刷株式会社

発行所

東京都文京区本富士町
日本生理学会

振替東京八六四三〇
定価百五拾円