

腎摘除後の電解質代謝に関する実験的研究

第Ⅲ編 両腎摘除後の遊離小腸管における電解質の態度

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

(指導：加藤篤二前教授*)

嶋 田 孝 宏

EXPERIMENTAL STUDIES ON ELECTROLYTES METABOLISM
AFTER NEPHRECTOMYPART III. SERUM ELECTROLYTES CHANGE OF BILATERALLY
NEPHRECTOMIZED DOGS UNDER PERFUSION OF
ISOLATED SMALL INTESTINE

Takahiro SHIMADA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)**(Instructed by Former Prof. T. Katō, M. D.)*

1) Uremic dogs were made and their isolated small intestines were intermittently perfused. Not only serum electrolytes, urea nitrogen and total protein but potassium, phosphorus, urea nitrogen and total protein in the irrigated fluid were determined. Removal of urea nitrogen was achieved to some extent, but the electrolytes unbalance was not corrected although hyperpotasemia was slightly reduced.

2) Movement of sodium and potassium across the intestinal mucosa of the uremic dogs was investigated with use of radioisotope technique. In normal condition, namely non-uremic, there was only absorption and almost no excretion of sodium through intestinal mucosa. Potassium movement was unremarkable. In uremic state, sodium absorption from the intestinal mucosa decreased and its excretion increased with gradually elevating excretion/absorption ratio by hours, reaching 2/1 at two hours. Active potassium transport was also observed across the mucosa, and the maximum excretion/absorption ratio was observed at thirty minutes of perfusion.

3) The effect of aldosterone on the sodium and potassium excretion into the intestine was investigated with radioisotope method. In uremic dogs, aldosterone inhibited excretion of sodium and promoted that of potassium.

I 緒 言

急性ないし慢性腎不全に際して、水分、電解質および酸・塩基平衡という homeostasis を維持する上に主役を演じる腎機能がはなはだしく低下した場合に、一時的な方法ではあるが体内

の代謝異常を改善する積極的な手段として人工透析法がある。これは人工腎を利用した体外循環による血液透析法と体内灌流法に大別できる。後者は生体自己臓器灌流法で、灌流に利用される臓器には腹腔、腸管、胃、肺、肋膜腔などがある。この中で臨床的に実施されたのは前者3者である。

* 現京都大学教授

腹膜の透析膜としての性質を利用した腹膜灌流法は、以前に行なわれた持続的灌流法の種々の技術上の難点が間歇的灌流法によって解決されると、操作が簡単で特別な器具や技術を要せず、しかも効果が優れていることから広く行なわれるようになった。現在の間歇的腹膜灌流法が確立するまでは胃、腸管灌流法も臨床的に実施されたことがあって、本邦では最近相馬²⁵⁾が慢性腎不全に対する長期間の治療法として遊離腸管灌流法の経験を発表している。

吉利²⁸⁾は腸管は吸収という機能を果たすことにより、腎とならんで内部環境を維持するのに重要な臓器であるとし、この homeostatic な機能はもちろん、形態学的にも代謝的にも腎尿管上皮細胞と腸粘膜上皮細胞とはかなりの相似点を有することを述べている。

このように腸粘膜は単純な半透膜ではなく、それ自体に選択的な吸収、分泌機能を有するために濃度差による透析とは本質的に異なるものである。

そこで著者は実験的尿毒症犬を作成して間歇的遊離腸管灌流法を行ない、放射性同位元素を利用して吸収と排泄の経時的変動を追究し、尿毒症における腸粘膜を介しての代謝状態を検討、さらに aldosterone 投与の影響を検索したので報告する。

Ⅱ 実験方法

1) 処置犬作成方法：8～13kg の成犬を用い Nembutal sodium を体重当り 0.5ml/kg 投与の静脈内麻酔下に腹部正中切開にて経腹膜的に両腎摘除後、小腸を腸間膜を付したまま約 1m 切断遊離し、この両端を腹壁外に出して固定し、これに Nelaton's catheter を挿入した。残された腸管は端々吻合した。

2) 間歇的遊離腸管灌流法：灌流液は Peri-Solita 液を使用し、体温に温めた後約 1m の高さより口側端に挿入している catheter より注入、60分滯液して肛門側端より排除した。

なお灌流開始前遊離腸管内を蒸留水にて洗浄した。灌流は尿毒症犬作成後24時間目より6時間にわたり3回施行した。

尿毒症犬作成後24, 26, 28, 30時間目に大腿静脈より採血し、その各試料より尿素窒素、血漿総蛋白、血清電解質について測定した。

また各回灌流液を回収して尿素窒素、総蛋白、K および P を測定し、灌流液中排除量を算出した。

なお測定は血清総蛋白(以下 TP と略記、日立 Refractometer)、尿素窒素 (diacetyl-monoxime 法)、電解質値 (第 I, II 編と同様の方法) にて測定した。

3) 放射性同位元素による小腸管での Na, K の吸収、排泄に関する実験方法：処置犬遊離小腸管内を蒸留水で洗浄後 Peri-Solita 液 200ml を留置し、大腿静脈に $^{24}\text{NaCl}$ 水溶液約 270 μCi 、 ^{42}KCl 水溶液約 220 μCi 静注後 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120 分経て遊離小腸管肛門側端よりそれぞれ 5ml づつ採液した。

さらに遊離小腸管口側端より Peri-Solita 液 200ml とともに $^{24}\text{NaCl}$ 水溶液約 270 μCi 、 ^{42}KCl 水溶液約 220 μCi を注入して 15, 30, 45, 60, 90, 120 分後に大腿静脈よりそれぞれ 5ml づつ採血した。

各試料については Well-type scintillation counter にて ^{24}Na 1,100 volt、 ^{42}K は 1,150 volt にて測定した。

4) Na, K の小腸管内への排泄に対する aldosterone の影響に関する実験方法：処置犬遊離小腸管内を蒸留水で洗浄後、aldosterone の作用発現までに 60～90 分の lag time が必要であるので、aldosterone 1mg を大腿静脈に注射後 1 時間目に Peri-Solita 液 200ml を遊離小腸管内へ留置し、大腿静脈に $^{24}\text{NaCl}$ 水溶液約 270 μCi 、 ^{42}KCl 水溶液約 220 μCi 静注後 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180 分経て遊離小腸管肛門側端よりそれぞれ 5ml づつ採液し、Well-type scintillation counter にて測定した。

Ⅲ 実験成績

1) 対照：非灌流群で処置犬作成後 24 および 30 時間目に血清中の Urea N, K, P, TP を測定した。

平均 Urea N は 61.8→91.7mg/dl (+29.9mg/dl), K は 5.2→6.2mEq/L (+1.0mEq/L), P は 4.2→4.6mEq/L (+0.4mEq/L), TP は 6.4→6.3g/dl (-0.1g/dl) と変動した (Table 1)。

2) 間歇的遊離腸管灌流群：

a) 血中濃度：TP は 7.5→7.4g/dl (-0.1g/dl), Urea N は 21.5→24.0mg/dl (+3.5mg/dl), K は 6.9→6.4mEq/L (-0.5mEq/L), P は 4.2→4.5mEq/L (+0.3mEq/L) と変動した。

灌流液中排除量：総量 1,400ml で灌流し、TP を 17.6g, Urea N を 413.5mg, K を 7.78mEq, P を 2.57mEq 排除した (Table 2, Fig. 1)。

b) 血中濃度：TP は 5.4→4.5g/dl (-0.9g/dl), Urea N は 42.5→50.5mg/dl (+8.0mg/dl), K は 7.7→6.7mEq/L (-1.0mEq/L), P は 4.1→4.4mEq/L (+0.3mEq/L) と変動した。

Table 1 両腎摘出犬の遊離腸管作成後の血清生化学的変動

		正常犬	遊離腸管作成後24時間目	遊離腸管作成後30時間目
Urea N (mg/dl)	I	21	82.5	130
	II	17	43	68
	III	18	60	77
	平均	18.7	61.8	91.7
K (mEq/L)	I	4.7	5.0	6.7
	II	4.5	5.1	6.1
	III	4.6	5.4	5.8
	平均	4.6	5.2	6.2
P (mEq/L)	I	3.8	4.3	4.7
	II	3.4	4.2	4.5
	III	3.6	4.1	4.5
	平均	3.6	4.2	4.6
TP (g/dl)	I	6.3	6.4	6.2
	II	7.0	6.1	6.2
	III	6.9	6.5	6.5
	平均	6.7	6.4	6.3

Table 2 腸管灌流時の血清，灌流液の生化学的変動（Ⅰ）

		24時間	26時間	28時間	30時間	前後差
		間	間	間	間	
血中濃度	TP (g/dl)	7.5	7.2	7.4	7.4	-0.1
	Urea N (mg/dl)	21.5	23.5	23.0	24.0	+3.5
	Na (mEq/L)	137	135	136	137	0
	K (")	6.9	6.6	6.6	6.4	-0.5
	Ca (")	6.6	6.2	6.3	6.1	-0.5
	Cl (")	86	82	86	87.2	+1.2
	P (")	4.2	4.5	4.4	4.5	+0.3
	HCO ₃ (")	17	14	15	12	-5.0
灌流液中排除量		24~26時	26~28時	28~30時	総量	
	TP (g)	8.5	5.5	3.6	17.6	
	Urea N (mg)	220	137.5	56	413.5	
	K (mEq)	3.0	1.95	0.83	5.78	
	P (")	1.44	0.68	0.45	2.57	
	灌流液量(ml)	500	500	400	1,400	

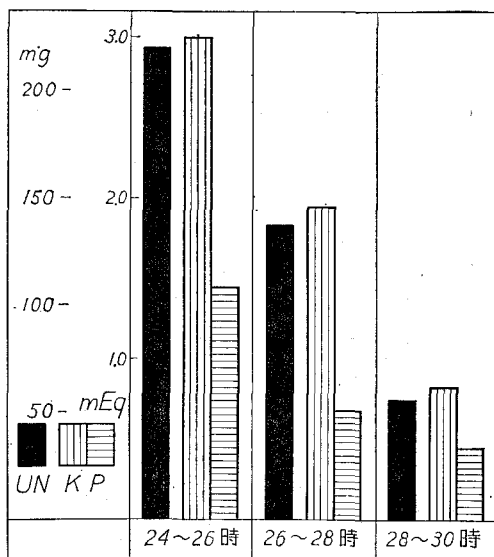


Fig. 1 腸管灌流液中排除量（Ⅰ）

Table 3 腸管灌流時の血清，灌流液の生化学的変動（Ⅱ）

		24時間	26時間	28時間	30時間	前後差
		間	間	間	間	
血中濃度	TP (g/dl)	5.4	4.8	4.8	4.5	-0.9
	Urea N (mg/dl)	42.5	45.5	47.5	50.5	+8.0
	Na (mEq/L)	133	133	133	131	-2.0
	K (")	7.7	7.0	6.4	6.7	-1.0
	Ca (")	6.5	6.2	6.5	6.5	0
	Cl (")	83.2	83.2	84.0	86.0	+2.8
	P (")	4.1	4.5	4.2	4.4	+0.3
灌流液中排除量	HCO ₃ (")	18	18	18	18	0
灌流液中排除量		24~26時	26~28時	28~30時	総量	
	TP (g)	2.5	1.6	1.6	5.7	
	Urea N (mg)	63.0	50.4	24.4	137.8	
	K (mEq)	0.8	0.49	0.2	1.49	
	P (")	0.2	0.1	0.2	0.5	
	灌流液量(ml)	250	200	200	650	

灌流液中排除量：総量 650ml で灌流し，TP を5.7 g，Urea N を 137.8mg，K を 1.49mEq，P を 0.5 mEq 排除した（Table 3, Fig. 2）。

c) 血中濃度：TP は 4.5→4.3g/dl (-0.2g/dl)，Urea N は 87→91mg/dl (+4.0mg/dl)，K は 8.1→7.0mEq/L (-1.1mEq/L)，P は 4.5→4.8mEq/L (+0.3mEq/L) と変動した。

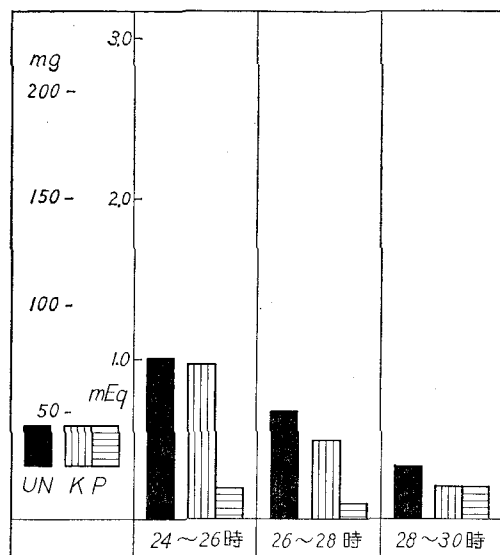


Fig. 2 腸管灌流液中排除量 (Ⅱ)

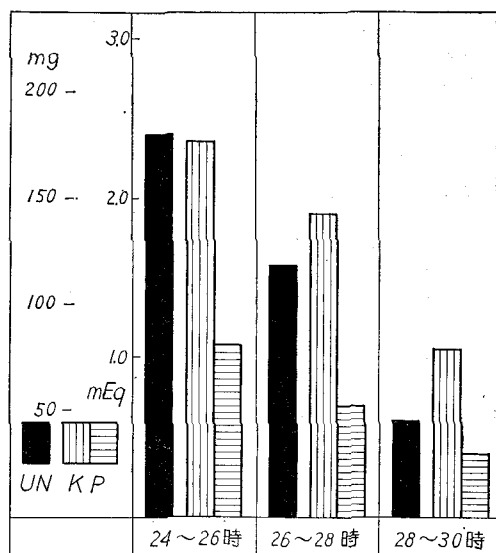


Fig. 3 腸管灌流液中排除量 (Ⅲ)

Table 4 腸管灌流時の血清、灌流液の生化学的変動 (Ⅲ)

		24時間	26時間	28時間	30時間	前後差
	濃度	間	間	間	間	
血中濃度	TP (g/dl)	4.5	4.5	4.5	4.3	-0.2
	Urea N (mg/dl)	87	87	89	91	+4.0
	Na (mEq/L)	136	134	139	136	0
	K (〃)	8.1	7.7	7.5	7.0	-1.1
	Ca (〃)	6.7	6.5	6.6	6.6	-0.1
	Cl (〃)	85	83	83	82	-3.0
	P (〃)	4.5	4.5	4.8	4.8	+0.3
	HCO ₃ (〃)	17	17	15	13	-4.0
灌流液中排除量	TP (g)	3.2	3.2	1.8	8.2	
	Urea N (mg)	180	118	45	343	
	K (mEq)	2.36	1.9	1.05	5.31	
	P (〃)	1.08	0.7	0.39	2.17	
	灌流液量 (ml)	400	400	300	1,100	

灌流液中排除量：総量 1,100ml で灌流し、TP を 8.2g, Urea N を 343mg, K を 5.31mEq, P を 2.17 mEq 排除した (Table 4, Fig. 3)。

d) 血中濃度：TP は 5.1→4.5g/dl (-0.6g/dl), Urea N は 61→66mg/dl (+5.0mg/dl), K は 7.9→7.1 mEq/L (-0.8mEq/L), P は 4.7→4.7mEq/L (±0) と変動した。

Table 5 腸管灌流時の血清、灌流液の生化学的変動 (Ⅳ)

		24時間	26時間	28時間	30時間	前後差
	濃度	間	間	間	間	
血中濃度	TP (g/dl)	5.1	4.9	4.9	4.5	-0.6
	Urea N (mg/dl)	61	61	63	66	+5.0
	Na (mEq/L)	133	131	134	134	+1.0
	K (〃)	7.9	7.8	7.5	7.1	-0.8
	Ca (〃)	6.6	6.4	6.4	6.5	-0.1
	Cl (〃)	87	84	86	89	+2.0
	P (〃)	4.7	4.9	4.8	4.7	0
	HCO ₃ (〃)	21	21	20	19	-2.0
灌流液中排除量	TP (g)	4.5	2.4	1.4	8.3	
	Urea N (mg)	81	48	24	153	
	K (mEq)	1.11	0.75	0.48	2.34	
	P (〃)	0.33	0.27	0.14	0.74	
	灌流液量 (ml)	300	300	200	800.0	

灌流液中排除量：総量 800ml で灌流し、TP を 8.3g, Urea N を 153mg, K を 2.34mEq, P を 0.74mEq 排除した (Table 5, Fig. 4)。

以上血中濃度では TP は灌流後平均 0.45g/dl 減少したが、対照とほとんど差はなかった。Urea N は灌流後平均 5.1mg/dl 増加したが、対照に比し血中での蓄積が抑制されている。K は灌流後平均 0.85mEq/L

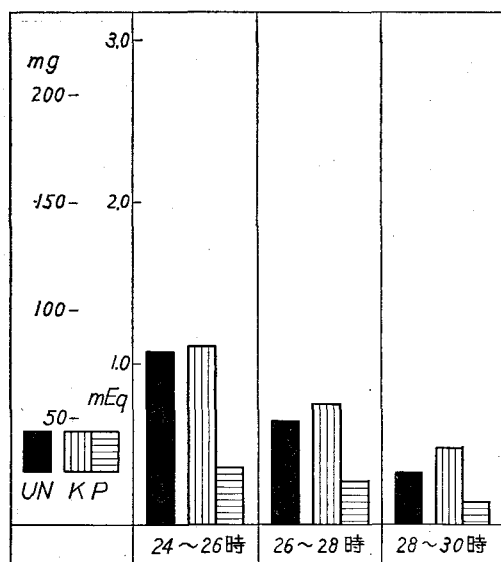
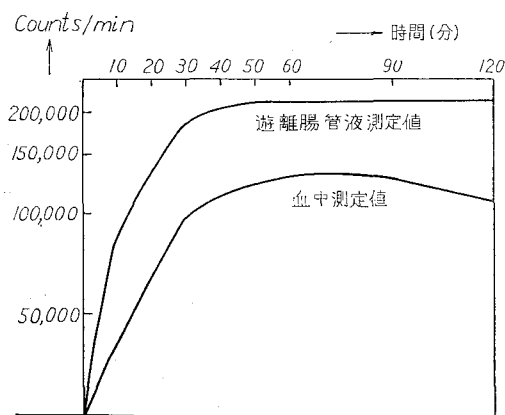


Fig. 4 腸管灌流液中排除量 (IV)

と減少し、対照に比し高K血症の程度が改善されている。Pは灌流後 0.3mEq/L 増加し、対照とほとんど差はなかった。

灌流液中排除量では灌流量 1ℓ で平均 TP を 9.95g, Urea N を 261.8mg, K を 3.73mEq, P を 1.5mEq 排除した。

3) 放射性同位元素による小腸管での Na, K の排泄, 吸収に関する実験成績

Fig. 5 両腎摘出犬の血中・遊離腸管液の²⁴Naの時間的推移

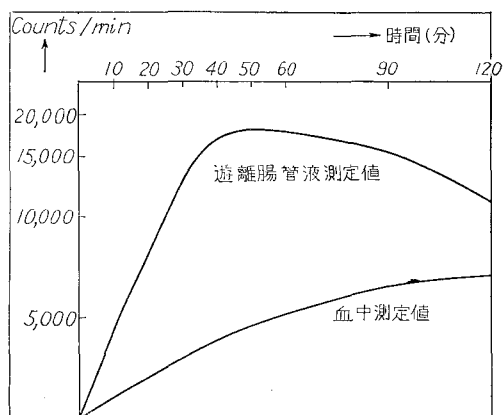
Na の排泄曲線は 30分まで急上昇し、以後は徐々に上昇して 50分後頃より最高となり、この状態が 120分後までいざんとして続いている。

Na の吸収曲線は 30分まで急上昇し、以後は徐々に

上昇し 60~90分後が最高で、120分後では多少下降している (Fig. 5)。

K の排泄曲線は 40分まで急上昇し、以後は徐々に上昇し 50分後が最高でその後は下降している。

K の吸収曲線は時間の経過とともに徐々に上昇している (Fig. 6)。

Fig. 6 両腎摘出犬の血中・遊離腸管液の⁴²Kの時間的推移Table 6 両腎摘出犬の血中・遊離腸管液の²⁴Naの時間的推移

血中測定値		遊離腸管液測定値	
時間	c.p.m./5ml	時間	c.p.m./5ml
15(分)	50,253	10(分)	86,444
		20	155,760
30	98,190	30	185,730
		40	202,380
45	118,443	50	212,648
		60	216,506
60	126,560		
		90	218,272
90	128,778		
		120	216,820
120	108,950		

Na の排泄：吸収比は 30分後で約 1.8 : 1, 45分後で約 1.7 : 1, 60分後で約 1.7 : 1, 120分後で約 2 : 1 である (Table 6)。

K の排泄：吸収比は 30分後で約 4.6 : 1, 45分後で約 4.3 : 1, 60分後で約 3.4 : 1, 120分後で約 1.7 : 1 である (Table 7)。

遊離腸管液中の Na : K 比は 60分後約 12.2 : 1, 120分後約 19.5 : 1 である。

Table 7 両腎摘出犬の血中・遊離腸管液の⁴²Kの時間的推移

血中測定値		遊離腸管液測定値	
時間	c.p.m./5ml	時間	c.p.m./5ml
15(分)	1,085	10(分)	4,429
30	2,590	20	7,565
45	4,112	30	12,021
60	5,192	40	17,164
90	6,237	50	18,340
120	6,664	60	17,690
		90	15,554
		120	11,121

4) Na, K の小腸管内への排泄に対する aldosterone の影響に関する実験成績

Na の排泄は aldosterone 投与後では低下し、60分後には対照の約1/1.6, 120分後には対照の1/1.2と減少している (Table 8, Fig. 7).

 Table 8 両腎摘出犬の遊離腸管液への²⁴Naの移行に対するアルドステロンの影響

時間	非投与例 (c.p.m./5ml)	アルドステロン投与例 (c.p.m./5ml)
10(分)	86,444	50,567
20	155,760	79,506
30	185,730	96,404
40	202,380	112,614
50	212,648	126,134
60	216,506	137,528
90	218,272	165,147
120	216,820	175,846
150		170,158
180		160,195

K の排泄は aldosterone 投与後では亢進し、60分後には対照の約1.2倍, 120分後には対照の約2.1倍と増加している (Table 9, Fig. 8).

遊離小腸管液中の Na : K 比は60分後約6.4 : 1, 120分後約7.5 : 1で対照に比して減少している.

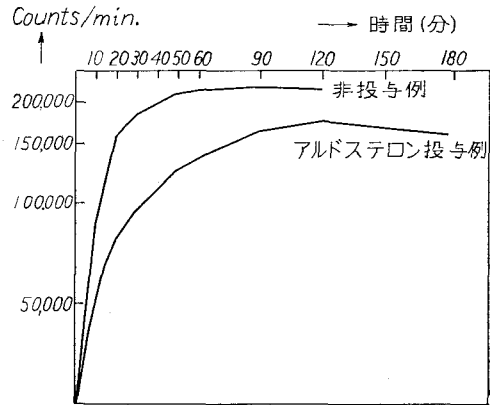
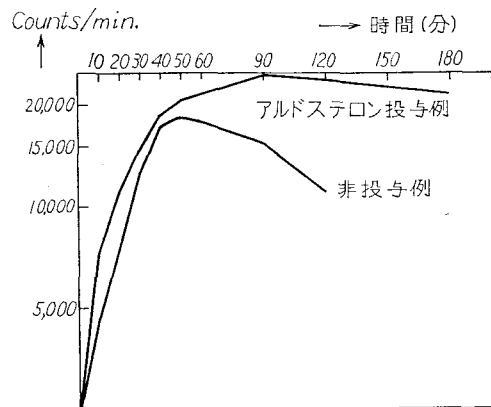

 Fig. 7 両腎摘出犬の遊離腸管液への²⁴Naの移行に対するアルドステロンの影響

 Table 9 両腎摘出犬の遊離腸管液への⁴²Kの移行に対するアルドステロンの影響

時間	非投与例 (c.p.m./5ml)	アルドステロン投与例 (c.p.m./5ml)
10(分)	4,429	7,268
20	7,565	10,836
30	12,021	14,605
40	17,164	18,518
50	18,340	20,261
60	17,690	21,516
90	15,554	24,409
120	11,121	23,553
150		22,586
180		21,337


 Fig. 8 両腎摘出犬の遊離腸管液への⁴²Kの移行に対するアルドステロンの影響

IV 考 按

体液の homeostasis を保ち、窒素代謝産物の排泄をつかさどる腎の機能障害によって尿毒症が発生した場合、腎機能の保全に努めるとともに窒素代謝産物の体外への除去と水分、電解質の平衡を保つことが腎不全治療の原則とされている。

泌尿器科的にも腎被膜剥離術、交換輸血、胸管ドレナージ、人工透析法などが検討され、最近においては腎移植術も試みられる段階となってきた。

吉利ら²⁸⁾は腸管は吸収という機能を果たすことにより腎とならんで内部環境を維持するのに重要な臓器であるとし、この homeostatic な機能はもちろん、形態学的にも代謝的にも腎尿管上皮細胞と腸粘膜上皮細胞とはかなりの相似点を有することを述べている。

そこで著者は実験的尿毒症犬を作成して間歇的遊離腸管灌流法を行ない、放射性同位元素を利用して吸収と排泄の経時的変動を追求し、尿毒症における腸粘膜を介しての代謝状態を検討、さらに aldosterone 投与の影響を検索したので順次考察を行なう。

Collman と Cytronberg (1925), Auquste (1929), Pendleton と West (1932)²¹⁾, Goud (1941) らによって尿毒症動物の腸より灌流によって尿素が排泄されることが報告され、治療法としての利用が考えられた。腸灌流の方法には Kelly, Hamberger ら¹²⁾の全腸管をそのまま用いるもの、Kolff^{14,15)}, Kolff と Twiss, Räsäner²²⁾, Clark⁴⁾ らによる遊離腸管灌流法、さらに Pateras ら²⁰⁾の用いた Y 吻合による灌流ルートと消化管ルートとの同時使用法などがある。

遊離腸管灌流は White と Harking (1947)²⁷⁾ らにより尿毒症犬を用い、また Kolff (1947)^{14,15)}, Kolff と Twiss (1951) らは慢性腎不全患者にこの方法を試みて以来多くの報告がある。

Clark (1962)⁴⁾ らは自験例 5 例を加えた 20 例の遊離腸管灌流症例の考察を加えており、本邦では相馬 (1966)²⁵⁾ がはじめて臨床例 4 例を報告

している。

著者の施行した灌流方法は、約 1 m の遊離小腸管を本来の腸管より離断してその両端をともに腹壁に開口させ、それぞれに Nelaton's catheter を挿入して固定した後、口側より体温に温めた灌流液を 100cm 水柱圧にて滴下しつつ注入後、60 分間滯留して肛門側端より排除する間歇的な方法をとった。

遊離腸管灌流の効果は灌流液の性状、液量、灌流速度、腸管の使用期間などにより異なると考えられる。とくに腸管灌流に際しては腸粘膜の特異性からして灌流液の性状が問題となる。今日までの報告にみられる灌流液も報告者によって種々である。

著者は Peri-Solita 液のみを使用した。腸管灌流の際には実施前より血清 Na, Cl 濃度がかなり低いことが多いので、Na および Cl 濃度を検討する必要があるのではないかと考える。

腸管灌流液中に排泄される尿素窒素の量は灌流液量、灌流速度、腸管の長さ、粘膜の状態、患者の全身状態などに関係する。Kolff と Twiss は 200cm の遊離腸管灌流で尿素の最大除去量は 400mg/hr, Clark⁴⁾ は 680mg/hr と述べている。相馬は 300mg/hr 程度で、灌流排除液中の最高排泄濃度は 74mg/dl, 1 日排液中全量は 3g 前後で Kolff の平均 8.6g よりは低かったと報告している。著者の成績では 100cm の遊離小腸管での尿素の最大除去量は 220mg/hr であった。

さらに Räsäner (1963)²²⁾ は 4 例の遊離腸管灌流を行ない、150~200cm の遊離回腸に 2~4 時間かけて 3,000~10,000ml の灌流液で灌流、残余窒素 780~2,800mg/day, creatinine 10~26mg/day 排泄されたと記載している。相馬²⁵⁾ は 80cm の遊離腸管で 2,000ml の灌流液による灌流で尿素 490mg が排泄されたと述べている。

著者の成績では 100cm の遊離腸管で 1 l の灌流で平均尿素窒素は 261.8mg 排除された。

以上述べた成績からみると腸管灌流による尿素的除去は比較的良好のようにみえるが、Parson と McCracken (1959)¹⁹⁾ によると非外

傷性無尿時の最小尿素産出量は 15g/day といわれ、腸管灌流のみでこのすべてを除去することは困難である。

長期にわたる腸管灌流法では、粘膜の萎縮、筋層の肥大をきたして灌流効果が低下することを Kolff^{14,15)}, Schloerb²³⁾, Nylander と Olernd¹⁸⁾, Clark⁴⁾ らは述べている。長期にわたらなくとも著者の間歇的腸管灌流法でも透析効率は初回が最大で、以後はかなりの減少がみられた。

その他、腸管灌流法の欠点としては尿毒症時に遊離腸管作成は決して小さな侵襲ではなく、後日腸管癒着や ileus などの問題も起こってくる可能性がある。また末梢神経炎、精神機能低下、末梢動脈不全の症状の出現なども報告されている (Pateras²⁰⁾)。

灌流前後の血清電解質濃度の変動をみると、灌流前の電解質不平衡を完全に是正するには至らなかったが、高K血症は多少改善傾向にあった。

Elikinton ら¹⁰⁾ に始まりイオン交換樹脂が高K血症の治療法として用いられてきている。相馬²⁵⁾ はイヌの遊離腸管灌流実験にてイオン交換樹脂 Amberlite IRP-64 を用いて血清K値を著明に減少させたと報告しているので、イオン交換樹脂の併用がK除去に効果的と考えられる。

つぎに放射性同位元素を用いて Na, K の排泄と吸収の経時的変動を追求し、尿毒症時における腸粘膜を介しての代謝状態を検討した。

水上ら¹⁷⁾ は一般に細胞は全表面に Na pump が存在して、細胞中の Na⁺ を汲み出し K⁺ を汲みいれているが、腸管においては腸粘膜上皮細胞をとおして塩類、水分を管腔より腸管周囲の血管へ一方的に送り込むのであるから、腸粘膜上皮細胞の粘膜側には Na pump が欠如しているか、その力が非常に弱いのではないかと述べ、ouabain sensitive site が基底膜側にあり粘膜側には存在しない²⁴⁾ ということは、この考え方を支持する一つの実験事実であるといっている。

腸管腔に存在する Na⁺ は腸粘膜上皮細胞内に侵入しやすい状態であり、一方腸粘膜上皮細

胞の血管側では Na pump がその侵入してきた Na⁺ を能動的に血管側に汲み出しているものと考えられると述べている。したがって正常時、腸粘膜側では Na に対する透過性が高く K に対しては低いので、Na は腸管腔から吸収のみ行なわれて排泄はほとんど行なわれず、腸粘膜側での K の交換はほとんど行なわれないうか、行なわれても非常にわずかなようである。

これが尿毒症時には、著者の実験成績によると腸粘膜からの Na の吸収は低下して排泄が亢進し、Na の排泄と吸収の比は時間とともに多少ずつ増加して120分後では約 2 : 1 であった。K も腸粘膜側での交換が行なわれるようになり、K の排泄と吸収の比は30分後が最大で以後は減少した。

さらに放射性同位元素を用いて腸管への Na, K の排泄にたいする aldosterone の影響を観察したので考察する。aldosterone は主として腎の遠位尿細管に作用して Na の再吸収と K の排泄を促進する hormone である。このような hormonal factor が腸管における電解質代謝に影響をおよぼすことは十分に考えられるところである。Vischer²⁶⁾ は副腎摘出したヒトは正常人に比べて Na の吸収が悪いといっているが、ヒトにおいては尿中に排泄される Na 量は少なく、変動しやすいので排泄量の変化を実際に証明することは困難である。しかし陽イオン交換樹脂を用い、尿中に排泄される Na の base line を高めることにより尿中 Na 排泄量の変化を証明することが可能である。Berger ら²⁾ はこの方法を用いて DOCA 投与において尿中 Na 量の減少を認めた。また aldosterone 分泌の増加している浮腫患者においては、正常人に比して尿中 Na 量はずっと少ない³⁾、salt retaining hormone 欠乏患者 (Addison's disease) においては尿中に多量の Na 量排泄をみるが、この患者に DOCA を投与するとその量は減少する¹¹⁾。Duncan ら⁸⁾ は尿中 aldosterone 量が増加しているヒトに尿中 Na 量の減少を認めた。Davis ら⁵⁾ は胸部下大静脈を結紮して腹水を起こしたイヌにおいては、尿中 Na 量は減少し K 量の増加を認めた。この尿中 Na/K ratio の減少は、

尿中 aldosterone 増加と相関関係を有し⁷⁾、この比の減少は副腎摘出により正常にもどる⁶⁾。また加藤¹³⁾は aldosterone の作用で尿中の Na 量は減じ、それより程度は少ないが K 量が増加すると述べている。

以上述べた事実は、尿中の Na 量および K 量は少なくとも一部は mineralocorticoids の存在によって control されていることを示すものであるが、この mineralocorticoids の作用機序についてはいまだ十分に解明されていない。

Barger ら¹⁾ はイヌの腎動脈に直接 aldosterone を注入したとき、その作用発現までに 30 分以上の lag time が必要であることを認めた。Edelman ら⁹⁾ はカエルの膀胱を使って実験を行ない次のような結論をえた。steroid free の medium で 12 時間 preincubate し、つづいて aldosterone を添加すると 60~90 分の lag time の後に Na の能動輸送の促進がみられる。

丸茂ら¹⁶⁾は aldosterone の作用は Na 輸送機構により多くの energy を送りこむという作用ではなく、促進輸送として Na をより多く組織に取り入れるように働らくことであり、それは粘膜側の Na を取り除いてしまうと aldosterone のすべての効果が抑えられてしまうと述べている。

著者の実験成績において尿毒症時における腸からの Na および K の排泄が aldosterone を作用させるといかに変化するかを観察してみると、aldosterone の作用が Na をより多く組織内へ取り入れるように影響するのであるから、Na の排泄は aldosterone 非投与時に比して低下し、K の排泄は非投与時に比して亢進していた。

V 結 語

1) 著者は実験的尿毒症のイヌを用いて小腸による間歇的生体灌流実験を行ない、それぞれについて血清電解質、尿素窒素、総蛋白および排液中の K, P, 尿素窒素、総蛋白を測定した。尿素窒素の除去は比較的良好的であったが、電解質は灌流前の不平衡を完全に是正するにはいたらなかった。高 K 血症は多少改善傾向にあった。

2) 放射性同位元素を用いて Na, K の排泄と吸収の経時的変動を追求し、尿毒症時における腸粘膜を介しての代謝状態を検討した。正常時では、腸粘膜側からは Na は吸収のみで排泄はほとんど行なわれず、K の交換はほとんど行なわれないが、行なわれても非常にわずかなようである。これが尿毒症時には、著者の実験成績によると腸粘膜からの Na の吸収は低下し、排泄が亢進して、Na の排泄と吸収の比は時間とともに多少ずつ増加して 120 分後では約 2 : 1 であった。K も腸粘膜側での交換が行なわれるようになり、K の排泄と吸収の比は 30 分後で最大で以後は減少した。

3) さらに放射性同位元素を用いて腸管への Na, K の排泄に対する aldosterone の影響を観察した。

著者の実験成績によると尿毒症時においては、aldosterone 非投与時に比して Na の排泄は低下し、K の排泄は亢進した。

(終るにあたり恩師加藤篤二前教授の御指導、仁平寛巳教授の御校閲を感謝致します。

なお本論文の要旨は第 9 回日本腎臓学会および第 55 回日本泌尿器科学会総会にて発表した。)

文 献

- 1) Barger, A. C., Berlin, R. D. and Tulenko, J. F. : *Endocrinology*, **62** : 804, 1958.
- 2) Berger, E. Y., Quinn, G. P. and Homer, M. A. : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **76** : 601, 1951.
- 3) Berger, E. Y. and Steele, J. M. : *J. Clin. Invest.*, **31** : 451, 1952.
- 4) Clark, J. E. : *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **8** : 246, 1962.
- 5) Davis, J. O. and Howell, D. S. : *Circulation Res.*, **1** : 171, 1953.
- 6) Davis, J. O., Howell, D. S. and Southworth, J. L. : *Circulation Res.*, **1** : 260, 1953.
- 7) Davis, J. O., Ball, W. C. Bahn, R. C. and Goodking, M. J. : *Am. J. Physiol.*, **196** : 149, 1959.
- 8) Duncan, L. E. Jr., Liddle, G. W. and Barter, F. : *J. Clin. Invest.*, **35** : 1299, 1956.

- 9) Edelman, I. S., Bogoroch, R. and Porter, G. A. : *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **50** : 1169, 1963.
- 10) Elikinton, J. R., Jarail, R. and Peters, J. P. : *J. Clin. Invest.*, **28** : 378, 1949.
- 11) Emerson, K. Jr., Kohn, S. S. and Jenkins, D. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **57** : 280, 1953.
- 12) Hamberger, J. et al. : *Soc. Med. des Hopitaux de Paris*, 1916, 1950.
- 13) 加藤：内分泌と代謝，**4**：169, 1963.
- 14) Kolff, W. L. : *Lancet*, **2** : 749, 1944.
- 15) Kolff, W. L. : *Lancet*, **2** : 749, 1944. Kolff, W. L. : *Am. J. Med.*, **12** : 667, 1952.
- 16) 丸茂・ほか：医学のあゆみ，**64**：720, 1968.
- 17) 水上・ほか：最新医学，**20**：2937, 1965.
- 18) Nylander, G. and Olernd, S. : *Acta Chir. Scand.*, **121** : 39, 1961.
- 19) Parson, F. M. and McCracken, B. H. : *Brit. Med. J.*, **1** : 740, 1959.
- 20) Pateras, V. R. : *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **10** : 292, 1964.
- 21) Pendleton, W. R. and West, F. E. : *Amer. J. Physiol.*, **101** : 391, 1932.
- 22) Räsäner, T. : *Acta Chir. Scand.*, **126** : 233, 1963.
- 23) Schloerb, R. P. R. : *J. Urol.*, **81** : 49, 1959.
- 24) Schultz, S. G. and Zalusky, R. : *J. Gem. Physiol.*, **47** : 567, 1964.
- 25) 相馬：泌尿紀要，**12**：727, 1966.
- 26) Vischer, M. : In intestinal absorption and secretion, pediatric research conference, potassium metabolism. (6th M and R), p. 14, Mand R. Laboratories, Columbus, Ohio.
- 27) White, B. H. and Harking, H. N. : *J. Lab. & Clin. Med.*, **32** : 1434, 1947.
- 28) 吉利ら：日本臨床，**23**：1039, 1965.

(1968年9月28日受付)