*From the Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine
(Director: Professor K. Ohmori.)*

Renal Function in Experimental Hypo- and Hyperpotassemia

By

TAKIJI SAWAFUJI

(Received for Publication, Jul. 27, 1959)

實驗的低および高カリウム血症と腎機能

澤 藤 瀧 治

慶應義塾大學醫學部内科學教室 (擔當 大森憲太教授)

INTRODUCTION

Recently many investigators have been interested in the relationship between the kidney and potassium, and have reported many studies and experiments on this problem. Among them clinical and experimental evidence that potassium deficiency produces significant alterations of renal function and structure is most interesting. To clarify the effects of hypo- and hyperpotassemia on renal function these experiments were made in dogs.

METHOD

Experimental hypopotassemia was produced in 6 dogs, weighing from 9 to 15 kg, by hemodialysis with artificial kidney of coil type, in which dialysing surface of cellophane-tubing was 5000 cm² and dead space was about 100 cc, and rate of blood flow was nearly 100 cc per minute.

Rinsing fluid used in the potassium depletion experiments contained no potassium. To know the direct effect of artificial kidney on renal function, control studies were done in 5 dogs adding 5 mEq/L of potassium to the above rinsing fluid. (Table 1)

Experimental hyperpotassemia was produced by injection of isotonic 1.12% potassium chloride solution at a rate of 2 cc per minute in 8 dogs from 10 to 13 kg in weight. Total amount of injected potassium were from 30 to 75 mEq.

Renal plasma flow (RPF) and glomerular filtration rate (GFR) were measured before and after dialysis and injection of potassium chloride solution respectively. Sodium, potassium and calcium were determined with flame photometer. Chloride was determined by the method of Kyoranyi-Rusznayak. RPF was calculated by PAH clearance, and GFR by endogenous creatinine clearance. Body surface of dogs were calculated from Meeh-Rubner's formula.

RESULTS

1. Changes of plasma potassium concentration by dialysis in experimental hypopotassemia.

By dialysis for about 2 hours average plasma potassium concentration decreased from 4.00 ± 0.39 to 2.66 ± 0.49 mEq/L. Particularly during first hour of dialysis there was a rapid fall to 2.81 mEq. (Fig. 1.) The average rate of potassium extraction from the body by the artificial kidney was 5.45 mEq per hour. Other plasma electrolytes showed no significant changes before and after dialysis: Sodium 150 ± 5.2 and 146 ± 9.1 mEq/L, calcium 5.02 ± 0.20 and 4.65 ± 0.49 mEq/L, chloride 102 ± 4.2 and 104 ± 7.2 mEq/L respectively. In control group plasma electrolytes including potassium showed no significant changes by dialysis.

2. Effect of the experimental hypopotassemia on renal function.

When experimental hypopotassemia was induced by dialysis, RPF decreased from 182 ± 22 to 99 ± 52 cc/min/m², and GFR decreased markedly from 43.1 ± 20.0 to 17.3 ± 7.8 cc/min/m², and FF also decreased from $23.5 \pm 9.0\%$ to $19.8 \pm 9.1\%$. (Table 3) On the other hand, in control group changes in renal hemodynamics were as follows; RPF from 199 ± 73 to 185 ± 67 cc/min/m², GFR from 40.4 ± 12.9 to 33.6 ± 7.3 cc/min/m², FF from 20.9 ± 3.3 to $19.3 \pm 8.2\%$ respectively. Marked drop of RPF and GFR were observed in experimental hypopotassemia.

3. Urine flow and water reabsorption rate in renal tubules.

In experimental hypopotassemia, urine flow

changed from 0.4 to 0.31 cc/min, water reabsorption rate from 98.3 to 97.4%, but both of them were not significant.

4. Effect of experimental hyperkalemia on renal function.

By the injection of 1.12% potassium chloride solution, average plasma potassium concentration of 8 dogs were elevated from 4.07 ± 0.42 to 7.55 ± 1.36 mEq/L, and other plasma electrolytes showed no significant changes. In experimental hyperkalemia, RPF showed no definite change, average value was 232 ± 64 cc/min/m² and 213 ± 74 cc/min/m². GFR dropped from 60.9 ± 14.5 to 41.7 ± 19.5 cc/min/m², and FF changed from 27.9 ± 7.7 to 21.3 ± 4.1 %. (Table 6)

第1章 緒 言

近年水および電解質代謝に関する研究の進歩にともない、Na, Cl に次いで K の代謝並びにその異常に対する関心が高まって来た。K は主として細胞内液にあつて身体の中で最も多量に存する陽イオンであるが、細胞内滲透壓維持、神経・筋の興奮傳導、心筋の収縮、糖代謝に関与するほか、細胞内の酵素反応の activator として細胞のエネルギー代謝にも関係している¹⁾。

生體がその機能を円滑に果して行くには體液バランスが正常に維持されていることが必要なことは論を俟たないが、體液バランスがくずれた場合生體の各器官の機能に異常が生ずることは當然豫想される。

腎は代謝終末物質の排泄と水および必要物質の保蓄によつて體液の量的および質的の恒常性維持に重要な役割を果している。腎不全の際に高 K 血症或いは Na, Cl, Ca 等の代謝異常がおこるし、またある種の腎炎で低 K 血症がおこることが知られている¹⁾³⁾。また逆に體液異常が急性腎不全の原因となり得ることも知られている⁴⁾。最近 Relman および Schwartz は低 K 血症の際に腎機能障害を伴い、尿細管細胞に組織學的變化をも認められた症例を報告している⁵⁾⁶⁾。

近年わが國でも電解質の測定が容易となり、漸く電解質代謝に対する関心も高まり、今迄見逃されていた電解質代謝異常例の把握される機会が多くなり、血清 K の異常を示す場合もまた稀でないことを知った。

高 Na または低 Na 血症の場合に腎機能は大きな影響をうけることについては、既に多くの研究があるが、血清 K 値の高低の腎機能に與える影響に關しての研究は未だ極めて少いので、私は人工腎臓を用いて低 K 血症を、また KCl 溶液点滴静注によつて高 K 血症をそれぞれ動

SUMMARY

In experimental hypokalemia by hemodialysis for 2 hours, plasma potassium decreased down to 2.66 mEq/L, and decreases of RPF and GFR were found. However, increase of urine flow was not observed, this must be related that efficiency of the artificial kidney was not enough to cause intracellular potassium deficiency due to short duration of dialysis.

In experimental hyperkalemia by injection of 1.12% potassium chloride solution, decrease of GFR was observed. In cases with decreased GFR, RPF was also diminished, and so the decrease of GFR may be associated with change of RPF in hyperkalemia.

物に發生せしめ、その際腎の機能が如何なる態度をとるかを研究した。

第2章 實驗的低K血症と腎機能

1) 實驗動物並びに實驗方法

實驗動物として體重 9~15 kg の雌成犬11頭を使用しうち6頭に人工腎臓を用いて低 K 血症發生實驗を試み、他の5頭は對照群としKを低下せしめず、人工腎臓使用が直接腎機能に影響するか否かを觀察した。麻酔はラボナール靜注にて行い、實驗中適宜追加し安定した状態を保つようつとめた。

麻酔後先ず人工腎臓による透析前の採血を行い、腎 clearance を測定した。尿採取はネラトンカテーテルを膀胱内に留置し、採取時には下腹部を壓迫し更に蒸溜水にて膀胱洗滌を行い正確に採取した。

透析前の検査完了後股動脈および股靜脈を露出し、heparin 2 mg/kg を靜注し、次いで股動靜脈にそれぞれ人工腎臓に接續するカニューレを挿入し、人工腎臓の運轉を開始した。透析中は1時間毎に採血し、heparin 5 mg を追加した。透析終了後再び採血および腎 clearance を測定した。實驗中は10分毎に心電圖を記録し血漿K濃度の變化を推定した。

人工腎臓は Coil 型人工腎臓⁷⁾⁸⁾⁹⁾ (Visking 製セロファンチューブを使用、透析面積 5000 cm²、血液容量約 100 cc) を使用し、セロファンチューブ内には豫めクロスマッチ試験を行つた他犬の血液を充當した。

灌流液の組成は表1の如くであり、低K血症發生實驗の際には KCl を除いた。血流速度は約 100 cc/min とし、灌流液の使用量は對照實驗では 20 l、低 K 血症發生實驗では 30 l とした。送血ポンプにはシグマポンプを使用した。犬血液は人工腎臓使用によつて2~3時間で溶血を

TABLE I COMPOSITION OF RINSING FLUID.

	G/L	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻ (mEq/L)
NaCl	6.0 =	102		102	
NaHCO ₃	2.5 =	30			30
KCl	0.4 =		5	5	
Total		$\frac{132+5}{137}$		$\frac{107+30}{137}$	
Total		274 mEq/L or 274 mEq/L			
Glucose	10.0.....	56 mOsm/L			
Urea	0.2.....	3 mOsm/L			

みることが多いので、本実験においては透析時間は2~2時間半とした。

採取した血漿および尿について、Na, K, Ca は Beckman 分光光度計にて焰光分析により Cl は Rusznayk 法により測定した。腎血漿流量 (RPF) は PAH clearance により、糸球體濾過量 (GFR) は内因性 creatinine clearance により測定した。また Na clearance (C_{Na}), Na 再吸収率 (R_{Na}) は次の如く算出した。

$$C_{Na} = \frac{U_{Na} \cdot V}{P_{Na}} \text{ (cc/min.)}$$

$$R_{Na} = 1 - \frac{U_{Na} \cdot V}{P_{Na} \times GFR} \times 100 \text{ (\%)}$$

P_{Na}.....血漿 Na 濃度 (mEq/L)

U_{Na}.....尿中 Na 濃度 (mEq/L)

V.....尿量 (cc/min)

K clearance (C_K), K 再吸収率 (R_K), および Cl clearance (C_{Cl}), Cl 再吸収率 (R_{Cl}) も同様に算出した。

なお各 clearance 測定値は, Meeh-Rubner の式により犬の體表面積を計算し, 體表面積 per m² に換算した。

水再吸収率は次の如く計算した。

$$\text{水再吸収率} = \left(1 - \frac{V}{GFR^*}\right) \times 100 \text{ (\%)}$$

V.....尿量 (cc/min)

* GFR.....實測値

2) 實驗成績

i) 透析による血漿 K 濃度の變化

各例の透析前後における血漿電解質の値は表2, 表3の如くである。即ち對照群の透析前後における血漿 Na, K, Ca, Cl の平均値はそれぞれ Na は 148±13.0 mEq/L および 144±10.6 mEq/L, K は 4.20±0.69 mEq/L および 4.04±0.54 mEq/L, Ca は 5.20±0.54 mEq/L および 4.96±0.47 mEq/L, Cl は 103±5.6 mEq/L および 104±5.2 mEq/L で變化を認めなかつた。

一方低 K 血發生群 (以下低 K 群と略す) においては表3の如く血漿 K 濃度は 4.00±0.39 mEq/L より 2.66±

TABLE II CONTROL GROUP.

No.	Sex	Body Weight (kg)	Before & After Dialysis	Serum Electrolytes (mEq/L)				Renal Function		
				Na	K	Ca	Cl	RPF (cc/min/m ²)	GFR (cc/min/m ²)	FF (%)
1	♀	15	B	130	3.7	5.1	97	144	39.5	27.4
			A	132	3.6	4.8	107	104	31.5	30.3
2	♀	11	B	151	4.7	5.9	104	170	23.4	13.7
			A	143	4.0	5.6	97	212	27.1	12.8
3	♀	13	B	157	4.6	4.7	108	209	51.0	24.8
			A	153	4.7	4.7	106	252	46.8	18.6
4	♀	15	B	153	4.5	5.2	107	296	47.0	15.8
			A	150	4.2	5.0	105	184	30.9	16.8
5	♀	13	B	150	3.5	5.1	101	181	41.0	22.6
			A	140	3.7	4.7	107	175	31.8	18.1
Average (α=0.05)			B	148±13.0	4.20±0.69	5.20±0.54	103±5.6	199±73	40.4±12.9	20.9±3.3
			A	144±10.6	4.04±0.54	4.96±0.47	104±5.2	185±67	33.6±7.3	19.3±8.2

TABLE III GROUP OF EXPERIMENTAL HYPOKALASSEMIA, CHANGES OF PLASMA POTASSIUM AND RENAL FUNCTION BY HEMODIALYSIS.

No.	Sex	Body Weight (kg)	Before & After Dialysis	Serum Electrolytes (mEq/L)				Renal Function		
				Na	K	Ca	Cl	RPF (cc/min/m ²)	GFR (cc/min/m ²)	FF (%)
1	♀	13	B	144	3.8	4.8	95	163	33.2	20.4
			A	134	2.3	4.3	92	37	10.8	29.2
2	♀	14	B	146	3.5	5.1	102	210	25.0	12.0
			A	144	2.3	4.4	105	182	17.9	9.8
3	♀	14	B	161	3.9	5.1	103	174	59.4	34.0
			A	159	3.0	4.7	104	123	30.5	24.8
4	♀	14	B	149	3.9	4.8	99	149	28.0	18.8
			A	140	2.3	4.1	106	92	10.0	10.9
5	♀	14	B	148	4.5	5.2	107	221	73.0	33.0
			A	149	3.2	5.2	111	69	19.4	28.1
6	♀	14	B	150	4.4	5.1	103	174	40.0	23.0
			A	150	2.9	5.2	105	95	15.3	16.1
Average (α=0.05)			B	150±5.2	4.00±0.39	5.02±0.20	102±4.2	182±22	43.1±20.0	23.5±9.0
			A	146±9.1	2.66±0.49	4.65±0.49	104±7.2	99±52	17.3±7.8	19.8±9.1

0.49 mEq/L に低下した。しかし Na は 150 ± 5.2 mEq/L および 146 ± 9.1 mEq/L, Ca は 5.02 ± 0.20 mEq/L および 4.65 ± 0.49 mEq/L, Cl は 102 ± 4.2 mEq/L および 104 ± 7.2 mEq/L と透析前後に変化を認めなかった。

Fig. 1. Duration of hemodialysis and changes in plasma potassium concentration.

透析による血漿 K 濃度低下の時間的推移をみると図 1 の如く最初の 1 時間に急激な下降を示し平均 4.00 mEq/L より 2.81 mEq/L に低下した。透析 2 時間では 2.77 mEq/L で下降の程度は緩やかとなり、透析後 clearance 測定時の血漿 K 濃度の平均は 2.66 mEq/L であった。低 K 群中の No. 2, No. 3, No. 5 の 3 例にて灌流液中への析出 K 量を測定したが、析出 K 量は図 2 の如く透析 1

Fig. 2. Duration of hemodialysis and changes in plasma potassium concentration and the amount of extracted potassium.

時間では各々 6.4 mEq, 5.4 mEq, 8.0 mEq で平均 6.6 mEq であり、透析 2 時間目は各々 4.8 mEq, 4.1 mEq, 4.2 mEq で平均 4.35 mEq であり、平均析出 K 量は 5.45 mEq/hour であった。また細胞外液量を体重の 20% とみなして細胞外液からの K 喪失量を計算すると、No. 2 では 3.2 mEq, No. 3 では 2.8 mEq, No. 5 では 2.5 mEq であり、灌流液中への析出量に比して少く細胞内の K 喪失もあることを示した。

ii) 実験的低 K 血症と心電図変化

低 K 血症発生実験中の心電図は第 2 誘導のみの所見であ

Fig. 3. a. Electrocardiographical changes in experimental hypokalemia by hemodialysis.

るが、図 3 a, b の如き変化を示した。即ち ST の低下は No. 6 を除き他の 5 例全てに認められた。その他 T の平低化 2 例 (No. 2, No. 6), T の 2 相化 1 例 (No. 4), U 波の出現 (No. 2), QT 延長 1 例 (No. 6), P の増高 1 例 (No. 5), 心房粗動と思われるもの 1 例 (No. 3) を認めた。しかし血漿 K 濃度と心電図所見には一定の関係を認めなかった。

iii) 実験的低 K 血症と腎血漿流量 (RPF), 糸球體濾過量 (GFR) および濾過率 (FF) の変化

対照群および低 K 群の透析前後における RPF, GFR, FF の成績は表 2, 表 3, 図 4 の如くである。

RPF は対照群では人工腎臓使用前後でそれぞれ 199 ± 73 cc/min および 185 ± 67 cc/min で変化を認めないが、低 K 群では透析前 182 ± 22 cc/min が低 K 血症発生によつて 99 ± 52 cc/min と減少の傾向を示した。しかし兩群間に明らかな有意差は認めなかった。 ($P > 0.05$)

GFR は対照群では人工腎臓使用前後においてそれぞれ 40.4 ± 12.9 cc/min および 33.6 ± 7.3 cc/min と多少の減少をみたが、低 K 群では透析前 43.1 ± 20.0 cc/min が

Fig. 3. b.

Fig. 4. Changes of renal function in experimental hypokalemia.

低 K 血症発生によつて $17.3 \pm 7.8 \text{ cc/min}$ と減少し、対照群との間に有意の低下を認めた。($P < 0.05$) しかし血漿 K 濃度の低下と RPF 並びに GFR の変化との間には相関を認めなかつた。(圖 5)

FF は対照群では人工腎臓使用前後で $20.9 \pm 3.3\%$ および $19.3 \pm 8.2\%$ と変化を認めず、低 K 群の透析前後の値は $23.5 \pm 9.0\%$ および $19.8 \pm 9.1\%$ で有意の変化ではなかつた。

Fig. 5. Correlation of the changes of RPF and GFR to that of plasma potassium concentration.

iv) 實驗的低 K 血症と腎における水電解質代謝

a) 電解質 clearance

表 4 の如く対照群、低 K 群各 3 例につき検討した。

Cna の人工腎臓使用前後の平均は対照群では 0.20 cc/min および 0.21 cc/min であり、低 K 群では 0.25 cc/min および 0.26 cc/min でいずれも低 K 血症発生による変化を認めなかつた。

CoI は各例とも Cna と同様の傾向を示し対照群では 0.21 cc/min および 0.31 cc/min であり、低 K 群でも透析前 0.24 cc/min 、透析後 0.09 cc/min であるが有意の

TABLE IV EXPERIMENTAL HYPOKALASSEMIA AND CHANGES OF Na, K, Cl CLEARANCES AND THEIR REABSORPTION RATE IN RENAL TUBULES.

	No.	Urine Flow (cc/min)	GFR (cc/min)	C _{Na} (cc/min)	C _K (cc/min)	C _{Cl} (cc/min)	R _{Na} (%)	R _K (%)	R _{Cl} (%)
Control	1	0.7	39.5	0.26	2.7	0.26	99.4	93.2	99.4
		1.0	31.5	0.32	9.8	0.36	99.0	69.0	98.9
	2	1.0	23.4	0.02	0.2	0.06	99.8	99.1	99.7
		0.4	27.1	0.07	8.7	0.10	99.7	67.6	99.6
	3	1.1	51.0	0.32	6.4	0.32	99.4	87.2	99.4
		0.7	46.8	0.24	17.6	0.45	99.5	62.4	99.0
Hypokalaemia	2	0.4	25.0	0.09	2.0	0.15	99.6	92.0	99.4
		0.2	17.9	0.09	6.4	0.03	99.5	64.0	99.8
	3	0.2	59.4	0.49	1.9	0.40	99.2	96.9	99.3
		1.1	30.5	0.45	6.9	0.14	98.5	77.2	99.5
	4	0.3	28.0	0.18	2.1	0.19	99.4	92.6	99.3
		0.1	10.0	0.24	2.8	0.12	97.6	71.6	98.8

変化ではなかった。

C_K は透析前後において、低 K 群では 2.0 cc/min および 5.35 cc/min であり、対照群でも 3.1 cc/min および 12.0 cc/min とともに増加傾向を認めた。

b) Na, K および Cl 再吸収率

人工腎臓による透析前後の尿細管における Na 再吸収率 R_{Na} は、対照群では 99.5% および 99.4% で変化を認めず、低 K 群でも 99.4% および 98.6% で有意差を認めなかった。

R_{Cl} は各例とも R_{Na} と同様の傾向を示し、対照群では 99.5% および 99.2% で変化なく、低 K 群でも 99.3% および 99.4% と変化が認められなかった。

人工腎臓による透析前後の R_K は対照群では 93.1% より 66.3% に低下し、低 K 群でも透析前 93.8% が透析後 70.9% と低下したが、C_K と同様に両群間に有意差は認められなかった。

c) 尿量および水再吸収率

人工腎臓による透析前後の尿量および水再吸収率は表 5 に示す如く、対照群では 0.80 cc/min および 0.50 cc/min であり、低 K 群では 0.40 cc/min および 0.31 cc/min といずれも有意差を認めなかった。

尿細管における水再吸収率は対照群では人工腎臓使用

前後において 96.7% および 97.8% であり、低 K 群でも透析前 98.3%、透析後 97.4% で両群とも有意の変化を認めなかった。即ち低 K 血発生によつて尿量の増加および尿細管における水再吸収率の低下は認められなかった。

第 3 章 実験的高 K 血症と腎機能

1) 実験動物並びに実験方法

実験動物として体重 10~13 kg の成犬 8 頭を使用した。麻酔はラボナール静注にて行い、麻酔後対照として處置前の採血並びに腎 clearance を測定した。次に股静脈を露出し等張 1.12% KCl 溶液の点滴静注を行った。注入速度は約 2 cc/min、注入総量は 200~500 cc、K として 30~75 mEq であった。

点滴静注中は 5 分毎に心電図を記録し、血漿 K 濃度を推定し、K 中毒による心搏停止を豫防した。点滴静注終了後再び採血および腎 clearance を測定した。

尿採取はポリエチレンチューブまたはネラトンカテーテルを膀胱内に留置し導尿した。

採取した血漿および尿の Na, K, Ca, Cl および RPF GFR は前章と同様の方法で測定した。

2) 実験成績

i) 実験的高 K 血症と RPF, GFR および FF

TABLE V EXPERIMENTAL HYPOKALASSEMIA AND WATER REABSORPTION RATE IN RENAL TUBULES.

	No.	Urine Flow (cc/min)		GFR (cc/min)		Water Re-absorption Rate (%)	
		Before	After	Before	After	Before	After
Control	1	0.7	1.0	39.5	31.5	97.4	95.5
	2	1.0	0.4	23.4	27.1	92.9	97.5
	3	1.1	0.7	51.0	46.8	96.6	97.6
	4	0.6	0.2	47.0	30.9	98.1	99.0
	5	0.6	0.2	41.0	31.8	98.5	99.4
	Avr.	0.80	0.50	40.4	33.6	96.7	97.8
Hypokalaemia	1	0.2	0.3	33.2	10.8	99.0	95.7
	2	0.4	0.2	25.0	17.9	97.5	98.3
	3	0.2	1.1	59.4	30.5	99.5	94.5
	4	0.3	0.1	28.0	10.0	98.0	98.0
	5	0.6	0.1	73.0	19.4	98.4	98.9
	6	0.7	0.1	40.0	15.3	97.1	98.9
	Avr.	0.40	0.31	43.1	17.3	98.3	97.4

TABLE VI EXPERIMENTAL HYPERKOTASSEMIA AND CHANGES OF RENAL FUNCTION IN DOGS.

No.	Sex	Body Weight (kg)	Before & After Injection	Serum Electrolytes (mEq/L)				Renal Function			injected K (Duration)
				Na	K	Ca	Cl	RPF (cc/min/m ²)	GFR (cc/min/m ²)	FF (%)	
5	♀	10	B	158	4.7	—	98	184	58.0	31.2	30 mEq (2 hours)
			A	155	7.4	—	111	63	10.7	17.5	
2	♀	11	B	140	4.2	4.5	96	195	52.5	26.8	30 mEq (2 hours)
			A	130	8.2	4.5	100	214	54.5	25.5	
3	♂	12	B	137	3.5	4.6	100	—	55.3	—	45 mEq (2 hours)
			A	137	7.2	4.4	99	—	29.0	—	
4	♂	13	B	138	6.2	4.5	101	—	11.2	—	50 mEq (2 hours)
			A	146	3.6	5.4	—	346	75.0	21.6	
5	♂	11	B	153	5.1	5.8	—	164	43.6	26.6	75 mEq (3 hours)
			A	150	7.1	5.8	—	200	40.4	20.2	
6	♂	11	B	146	3.6	5.4	—	228	92.5	40.5	45 mEq (2 hours)
			A	140	6.9	5.0	—	220	73.0	33.2	
7	♀	13	B	137	9.4	5.0	—	268	80.0	29.8	30 mEq (2 hours)
			A	134	10.4	4.6	—	222	43.6	19.7	
8	♀	13	B	158	3.8	5.4	—	311	47.9	15.4	45 mEq (2 hours)
			A	152	8.5	6.0	—	192	36.2	18.9	
Average (α=0.05)			B	156	4.5	5.2	101	200	50.8	25.4	30 mEq (2 hours)
			A	156	6.0	5.6	106	330	71.2	23.1	
8	♀	13	B	169	4.7	5.1	103	161	55.6	34.5	45 mEq (2 hours)
			A	169	10.8	4.6	103	210	61.9	29.6	
Average (α=0.05)			B	169	8.6	4.9	101	239	73.0	30.6	45 mEq (2 hours)
			A	151±8.9	4.07±0.42	5.08±0.34	100±3.3	232±64	60.9±14.5	27.9±7.7	
Average (α=0.05)			B	146±8.3	7.55±1.36	5.08±0.67	103±6.3	213±74	41.7±19.5	21.3±4.1	
			A								

1.12% KCl 溶液の点滴静注によつて表 6 の如く血 K 濃度は平均 4.07 ± 0.42 mEq/L より 7.55 ± 1.36 mEq/L に上昇した。K Cl 注入前後の Na, Ca, Cl の値は, Na は 151 ± 8.9 mEq/L および 146 ± 8.3 mEq/L, Ca は 5.08 ± 0.34 mEq/L および 5.08 ± 0.67 mEq/L, Cl は 100 ± 3.3 mEq/L および 103 ± 6.3 mEq/L で変化を認めなかつた。

KCl 溶液点滴静注による各例の心電図変化は圖 6 a, b の如く, 血漿 K $5 \sim 8$ mEq/L で T 波の増高, $7 \sim 9$ mEq/L で ST の低下および P 波の消失が認められ, 10 mEq/L で QRS の増幅, 脚ブロックの出現が認められた。

高 K 血発生前後の腎機能の変化は表 6, 圖 7 の如く, RPF は一定の傾向を示さず平均 232 ± 64 cc/min および 213 ± 74 cc/min と変化を認めなかつた。

GFR は KCl 注入前 60.9 ± 14.5 cc/min が高 K 血発生により 41.7 ± 19.5 cc/min に減少した。

FF KCl は注入前 $27.9 \pm 7.7\%$ が高 K 血発生により $21.3 \pm 4.1\%$ に低下した。

ii) 實驗的高 K 血症と腎における水電解質代謝

a) 電解質 clearance

表 7 の如く 5 例にて電解質 clearance を測定した。處置前および高 K 血発生時の CNa, CCl の平均はそれぞれ CNa は 1.18 ± 1.39 cc/min および 0.98 ± 0.58 cc/min であり, CCl は 1.26 ± 1.17 cc/min および 1.74 ± 0.56 cc/min と高 K 血発生によつていずれも有意の変化を認めない。一方 Ck は處置前 6.84 ± 5.92 cc/min であつたが高 K 血発生によつて 23.44 ± 17.33 cc/min と明かに増加した。特に No. 1 においては高 K 血発生によつて Ck は 12.5 cc/min となり GFR 10.7 cc/min を上まわつた。

b) Na, K および Cl 再吸収率

KCl 溶液注入前後における尿細管の電解質再吸収率をみると表 7 の如く, RNa は 97.9% および 95.7% と変化なく, RCl は 97.8% および 93.0% と低下傾向を示した。Rk は 87.5% より 31.2% と明かに低下した。前述の No. 1 においては糸球體で濾過された K 量の 117% におよぶ K が排泄され Rk は負となつた。

c) 尿量および水再吸収率

表 7 の如く尿量は高 K 血発生によつて増加したもの 4 例, 減少したもの 1 例をみた

Fig. 6. a. Electrocardiographical changes in experimental hyperkalemia.

TABLE VII EXPERIMENTAL HYPERKALEMIA AND CHANGES OF Na, K, Cl CLEARANCES AND Na, K, Cl AND WATER REABSORPTION RATE IN RENAL TUBULES.

No.	Before & After Injection	Urine Flow (cc/min)	GFR (cc/min)	C _{Na} (cc/min)	C _K (cc/min)	C _{Cl} (cc/min)	R _{Na} (%)	R _K (%)	R _{Cl} (%)	Water Re-absorption Rate (%)
1	B	1.5	58.0	2.4	10.0	2.3	95.9	83.0	96.0	94.6
	A	1.4	10.7	0.8	12.5	1.0	92.8	—17.0	90.6	74.2
2	B	0.7	52.5	0.2	13.3	0.2	99.6	74.6	99.6	97.6
	A	1.3	54.5	1.3	43.0	3.3	97.7	21.0	94.0	95.7
	A	0.8	47.4	0.4	40.8	1.7	99.1	14.0	96.4	96.9
3	B	2.1	55.3	1.7	4.4	2.2	97.0	92.0	96.0	93.6
	A	3.2	29.0	2.0	6.3	3.0	92.7	78.3	90.0	81.2
	A	2.0	11.2	1.1	7.1	1.8	90.0	35.0	84.0	69.8
4	B	1.1	75.0	—	—	—	—	—	—	97.6
	A	0.2	43.6	—	—	—	—	—	—	99.3
	A	0.2	40.4	—	—	—	—	—	—	99.2
5	B	0.5	92.5	—	—	—	—	—	—	99.0
	A	2.0	73.0	—	—	—	—	—	—	95.0
	A	2.1	80.0	—	—	—	—	—	—	95.2
	A	1.2	43.6	—	—	—	—	—	—	95.0
6	B	0.6	47.9	—	—	—	—	—	—	97.5
	A	1.1	36.2	—	—	—	—	—	—	94.5
7	B	0.9	50.8	0.6	1.3	0.6	98.7	97.5	98.7	97.2
	A	1.3	71.2	1.1	33.0	2.2	98.5	56.8	97.0	97.3
8	B	0.6	55.6	1.0	5.2	1.0	98.3	90.6	98.5	98.3
	A	2.0	61.9	1.1	12.5	2.7	98.1	79.6	95.7	94.9
	A	1.1	73.0	1.5	23.8	2.0	97.9	67.2	97.2	97.6
Avr.	B	1.0	60.9	1.18	6.84	1.26	97.9	87.5	97.8	96.9
	A	1.1	41.7	0.98	23.44	1.74	95.7	31.2	93.0	90.6

Fig. 6. b.

Fig. 7. Changes of renal function in experimental hyperpotassemia.

が、平均では 1.0 ± 0.46 cc/min および 1.1 ± 0.44 cc/min と変化を認めなかつた。

尿細管における水再吸収率は高K血症発生によつて 96.9 %より90.6%に低下した。

第4章 考 按

1) 實驗的低K血症と腎機能

i) 人工腎臓による實驗的低K血症の發生

低K血症發生の實驗方法としては、Kを殆ど含まぬ食餌を作製し、これを或る期間人或は動物に投與して低K血症を發生せしめる方法が最も多く試みられている。また陽イオン交換樹脂を服用せしめて低K血を發生する試みもなされている¹¹⁾。

食餌性の低K血症發生實驗は本邦でも鳥飼内科の報告¹²⁾があるが、未だ無K食餌を作ることは甚だ困難である。また副腎皮質ホルモンの連續投與ではNaの蓄積を伴ない純粹的低K血症とはいひ難い。

1944年 Kolf が初めて人工腎臓の臨床的應用に成功したが、この透析を利用し研究面への應用として特に電解質代謝の研究が期待された。透析によつて選擇的にKのみを除去し低K血症を發生せしめることが可能であるか

らである。

人工腎臓による低 K 血症発生実験は既に Weller¹³⁾ は rotating type を用い、Young¹⁴⁾ は Skeggs-Leonards type を用い、それぞれ犬に急性の低 K 血症を発生せしめて心電圖の變化を追究している。本邦では沖中¹⁵⁾らは Alwall 型人工腎臓を用いて犬に低 K 血症を発生せしめ、心電圖に低 K 血症の變化を認めるとともに体内水分相および各臓器の K に透析前後に有意の變化を認めなかつたことを報告している。Finkenstaedt¹⁶⁾ は人工腎臓によつて低 K 血症を発生せしめ、その際筋力の低下、acidosis とくに Pco_2 の増加があり、 HCO_3^- は不變であつたが、inulin clearance が有意の低下を示したことを報告している。

透析による血漿 K 濃度の低下は Weller¹³⁾ は毎時 10 mEq, Young¹⁴⁾ は毎時 13 mEq の K が灌流液中に析出され、血漿 K は透析開始後 1~2 時間は極めて急速に下降し透析 2 時間で約 2 mEq/L に達するが、その後は透析を續けても灌流液への K の析出はあつても血漿 K 濃度の低下は認められなかつたという。沖中¹⁵⁾の報告も同様であり、透析 1~2 時間で血漿 K は 2~3 mEq/L に低下するが、それ以上透析を續けても血漿 K は長時間同じ値を維持したという。

著者の実験では溶血を起すため長時間の透析は出来なかつたが、血漿 K は透析 1 時間で 4.00 mEq/L より 2.81 mEq/L に急速に低下した。約 2 時間の透析終了後には 2.66 mEq/L であつた。3 例において測定した灌流液への K 析出量は平均毎時 5.45 mEq であるが、これは Weller の 10 mEq, Young の 13 mEq の能率に比して約 $\frac{1}{2}$ 能率の透析であり、著者の装置の透析面積が 5000 cm^2 で Weller, Young らの使用した装置の約 $\frac{1}{2}$ であることによるものであろう。

なお 3 例について細胞外液からの喪失 K 量を算出すると、灌流液への K 析出量に比し非常に少い。これは細胞外液から析出された K 量は速かに細胞内より補給され、神経筋の興奮傳導並びに心筋の收縮等に重大な關係を有する血漿 K 濃度があるレベル以下に低下するのを防ぐ機構の存することを思ひしめる。

著者の実験においては透析時間が短いため高度の K 缺乏状態に到達出来なかつた。しかし人工腎臓による低 K 血症発生実験は、食餌による実験およびその他の方法に比して短時間に低 K 血症を発生せしめることが可能であり、且つ K 以外の電解質に變動を起さず K のみを低下せしめられる點で秀れた方法と言える。勿論急性の低 K 血症であるから、臨床的に經驗される低 K 血症とその病態を異にする點のあることは當然である。

ii) 實驗的低 K 血症と心電圖所見

低 K 血症の心電圖所見については既に幾多の解説があり、T 波の平低化または逆轉、ST の低下、大きな U 波の出現、QT の延長、期外收縮をおこし易い等の變化が認められている¹⁷⁾¹⁸⁾。人工腎臓を用いて急激に血漿 K を低下せしめた場合の心電圖所見については、Weller は血

漿 K 濃度が低下して行く透析初期には P の増幅、T の増幅平低化、P-R 時間の延長が認められ、K の喪失はあつても血漿 K 濃度が約 2 mEq/L に維持される時期では S-T の低下、QRS の増幅が認められ、全経過を通じて心搏数の増加、QRS 軸の變化がみられるが、心搏数の増加、P 波の増幅のため U 波は區別出来なかつたという。Young、沖中もほぼ同様の所見を報告している。著者の実験では ST の低下が 6 例中 5 例にみられ、しかも透析初期より認められ、また低 K 血症に特徴といわれる T 波の平低化、U 波の出現、QT 延長の他に心房粗動と思われる變化が 1 例に認められた。

現在低 K 血症の心電圖所見の發現機序は、血漿 K 濃度よりも細胞内 K 量に相關すると推定され、また細胞内外の K 比率を重視するものもある¹⁷⁾。本実験においても心電圖所見と血漿 K 濃度との間には、一定の關連は認められなかつた。

iii) 實驗的低 K 血症と腎機能

最近 K 缺乏症或は低 K 血症の際に腎機能の異常をともなうことが注目されて來たが、著者の実験では低 K 血症の發生により、RPF は $182 \pm 22 \text{ cc/min}$ より $99 \pm 52 \text{ cc/min}$ に減少し、GFR は $43.1 \pm 20.0 \text{ cc/min}$ より $17.3 \pm 7.8 \text{ cc/min}$ に減少した。FF は $23.5 \pm 9.0\%$ より $19.8 \pm 9.1\%$ と低下した。對照群では RPF, GFR いずれも殆ど變化がみられなかつた。

諸家の低 K 血症患者或は動物實驗による低 K 血症における腎機能の成績をみるに、Relman & Schwartz¹⁹⁾ は 5 例の低 K 血症患者で、内因性 creatinine clearance, PAH clearance および EPAH の低下、pitressin 抵抗性低張尿および多尿が認められたことを報告している。更に最近の彼らの報告²⁾では尿細管における水再吸収能の低下が低 K 血症腎の特徴であるという。また Kleeman²⁰⁾ は下劑の連用による低 K 血症患者で 1 日 9 l におよぶ多尿があり、5% NaCl 溶液の點滴靜注で尿濃縮がおこらず、vasopressin 注射に反應のみられた例を報告し、低 K 血症にみられる Diabetes insipidus 様の多尿が neurohypophyseal system の障礙によるものもあることを暗示している。

GFR は下痢による低 K 血症患者では中等度の低下をみたが、aldosteronism の低 K 血症患者では變化を認めなかつたといわれ、低 K 血症の發生誘因によつても腎機能の態度が異なることを示している²⁾。

動物實驗でも K 缺乏によつて尿細管機能に最も著明な變化がみられ、Hollander²¹⁾ は K 缺乏ラットで組織内 K 缺乏の程度に比例して濃縮力の減退がみられたことを報告し、Muntwyler²²⁾ はラットで K 缺乏によつて内因性 creatinine clearance が低下したことを報告している。

低 K 血症の腎には、病理組織學的に尿細管に著明な變化がみられている。即ち低 K 血症患者の biopsy 或は剖檢所見で最も特有な所見は convoluted tubules の上皮細胞に空泡形成が認められ、その他 cytoplasm の顆粒

状または泡沫状腫張，尿細管上皮細胞の變性更には壊死が認められている⁽⁶⁾⁽²³⁾。

ラッテによる實驗では糸球體および血管系には變化がみられず，尿細管特に集合管上皮に腫張，顆粒變性，上皮細胞の萎縮による尿細管腔および集合管腔の擴張が認められている⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾。集合管に最も著しい變化のあることは，現在尿濃縮の機序が集合管において行われると考えられていることと関連して興味あることである。但し人間の低K血症では集合管に著明な變化は認められていない⁽²⁾。

ラッテの實驗では低K食餌投與後數日で腎の腫大が認められ，時に2倍にも達するといわれる。組織學的變化は實驗開始後1週間で近位および遠位尿細管上皮細胞の原形質内に空泡形成，核の膨大が認められている⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁷⁾。

以上諸家の報告から著者の實驗成績に考察を加えると著者の實驗では低K血症に最も著明な所見といわれる尿細管における濃縮力の障碍および多尿が認められず，RPF, GFRの減少が認められた。濃縮力の障碍および多尿の認められないのは，透析時間が短く血漿Kは低下したが細胞内のK喪失は少く十分なK缺乏状態に到達出来なかつたためと考える。

低K血症にみられるRPF, GFR減少の機序は未だ明かにされていないが，低K血症發生によつて心電圖にST低下，Tの平低化等の變化を認め，低K血症患者に血壓低下，心肥大，心雑音の出現することがあり⁽²⁸⁾，また動物の低K血發生實驗で著明な血壓低下を認めた報告⁽³⁵⁾等から，低K血發生によつて心搏出量の減少，血壓の低下があつてRPFの減少を來したものと考えられる。

しかし低K血症の際にEPAHの低下も認められており⁽¹⁹⁾，PAH clearanceの減少は眞のRPFの減少よりもEPAHの低下があるためとも考えられている。Taggart⁽²⁹⁾は兎の腎 slice で組織内Kが正常の時にPAH蓄積が最大になることを認めており，PAH轉送機構に細胞内Kが關與することを暗示している。

著者の實驗でGFRの減少を認めたのであるが，一般に低K血症腎で糸球體に組織學的變化は認められていない。しかし低K血症でGFRが低下し高窒素血症を來した報告もある。GFR減少の機序もRPFと同様に心搏出量の減少，RPFの減少などの血液動態の變化によるものと解している。

iv) 實驗的低K血症と腎における水電解質代謝

著者の實驗では前述の如く多尿および濃縮力の障碍は認められなかつた。腎における電解質の處理については3例の觀察にすぎないが，低K血症においてNa, Clの處理には變化を認めなかつた。CkおよびK排泄量の増加が認められたが，現在糸球體で濾過されたKは近位尿細管で再吸収され，尿中に出るKは遠位尿細管においてNa⁺およびH⁺と交換に分泌されたものであり，K排泄量は尿細管細胞内のK量に關係するといわれる⁽³⁰⁾。本實驗では3例においてK排泄量の増加傾向をみたが，對照

群においても増加しているので，低K血症の影響か，操作のためであるか判定は困難である。

2) 實驗的高K血症と腎機能

腎機能障碍が高度となり腎不全に陥いるとしばしば高K血症をとまなうことは周知のことである。腎のK排泄能力は相當の幅を有し，高K血症のみられるのはGFRが高度に障碍された場合である。Schwartz⁽³¹⁾は健康者に0.5mEq/kgのKを内服せしめた場合血清Kは上昇せず，1mEq/kgの投與では1mEq/L程度の上昇を認め，2.0~2.5mEq/kgの投與では血清Kは6~8mEq/Lに達し心電圖にも變化を認めたことを報告している。しかし健康者では投與したKの50%は2~3時間で排泄され何ら障碍はないが，腎機能が障碍されている場合は，Kを投與すればK排泄遅延を來し容易に血清Kの上昇を來す。

一方K過剰の腎機能に及ぼす影響については，Keith⁽³¹⁾は7人の健康者に一度に80~100mg/kgのKを経口投與してCk, inulin clearance, 尿素 clearanceの變化をみているが，5例ではCkの増加があつたが，inulin clearance および尿素 clearance は不變であり，他の2例ではCkの増加はみられたが，inulin clearance, 尿素 clearance はともに30%低下したことを報告している。

著者の成績では溶液1.12% KCl 點滴靜注により，心電圖には血漿K 5~8mEq/LでT波の増高，7~8mEq/LでSTの低下，P波の消失，10mEq/LでQRSの増幅，脚ブロックの出現が認められ，これはWinkler⁽³²⁾の成績とほぼ同様である。

高K血發生によつてRPFは7例中低下したものの3例(No. 1, No. 4, No. 6)，増加したものの3例(No. 2, No. 7, No. 8)，不變のもの1例(No. 5)で一定の傾向は認められなかつた。

GFRは高K血發生によつて 60.9 ± 14.5 cc/minより 41.7 ± 19.5 cc/minと有意の減少を認めた。しかし表8の如くGFRの低下した3例ではいずれもRPFの減少があり，GFRの低下はRPFの變化に影響されるものと考ええる。このことは臨牀的に腎不全の高K血症の際に，高K血症によつてGFRは更に低下し，腎不全の進展に拍車をかけ，惡循環を來たす可能性のあることを暗示している。

なおKCl溶液投與によつて尿量は 1.0 ± 0.46 cc/minおよび 1.1 ± 0.44 cc/minと變化が認められなかつた。水再吸収率は96.9%より90.6%に低下した。

高K血症發生によつて腎におけるNa, Clの處理には變化を認めなかつた。KについてはCkの増加，K排泄量の増加が認められ，とくにNo. 1においてはCkがGFRの117%に達し，K排泄量が糸球體におけるK濾過量を超えている。これはBerliner⁽³¹⁾，Mudge⁽³²⁾の實驗成績と同様であり，Kが尿細管において分泌されることを示すものである。

TABLE VIII CHANGES OF GFR AND THAT OF RPF IN EXPERIMENTAL HYPERKALASSEMIA.

No.	Serum K (mEq/L)	RPF	GFR
1	4.7 7.4	↓	↓
2	4.2 8.2 6.2	↑	~
3	3.5 5.1 7.1	~	↓
4	3.6 5.1 7.1	↓	↓
5	3.6 6.9 9.4 10.4	~	↓
6	3.8 8.5	↓	↓
7	4.5 6.0	↑	↑
8	4.7 10.8 8.6	↑	↑

第5章 結 語

低および高K血症が腎機能におよぼす影響を明かにする目的をもつて Coil 型人工腎臓を用いて6頭の犬に低K血症発生実験を試み、また8頭の犬に1.12% KCl 溶液を点滴静注によつて実験的高K血症を発生せしめ、同時に腎 clearance を測定して次の結果を得た。

1) 約2時間の透析により血漿Kを 4.00 ± 0.39 mEq/Lより 2.66 ± 0.49 mEq/Lに低下せしめた。血漿Kの低下は初めの1時間に急激に下降し、次の1時間はKの析出が續いたにも拘らず、血漿K濃度の低下が更に進行することは認められなかつた。

2) 低K血症発生による心電図所見は、ST低下が6例中5例に認められ、その他Tの平低化および2相化、Uの出現、QTの延長、Pの増高、Pの平低化、心房粗動の出現が認められたが、血漿K濃度と心電図所見との間には一定の関連はみられなかつた。

3) 低K血症発生によつて腎血漿流量は減少傾向を示し、糸球體濾過量は明かに低下した。しかし血漿K濃度の變化との間には相関を認めなかつた。

4) 人工腎臓の透析による急性低K血症では、尿細管における水再吸収率の低下は認められなかつた。

5) 1.12% KCl 溶液点滴静注による高K血症発生によつて、腎血漿流量の變化は一定の傾向を示さず、糸球體濾過量は減少の傾向を示した。しかし糸球體濾過量の減少は、腎血漿流量の減少に影響されたものと考える。

6) 実験的高K血症発生によつてK clearance の増加を認めた。とくに1例にてK排泄量が糸球體におけるK濾過量を上まわり尿細管においてKが分泌されることを示した。

7) 低および高K血症によつて糸球體濾過量が減少することは、Na, Clと同様にKの代謝異常もまた腎機能を低下せしめることを示している。

本論文の要旨は第13回日本循環器學會關東地方會において發表した。御指導御校閲を賜つた恩師大森教授に深甚なる謝意を表し、終始御指導御鞭撻を頂いた淺野講師に感謝致します。また實驗にあたり御助言を頂いた加藤一博士、御協力を得た山崎昭吉學士に感謝致します。

REFERENCES

- 1) Elkinton, J. R. & Danowski, T. S., Body Fluids, P. 179, 203, Williams & Wilkins, 1955.
- 2) Relman, A. S. & Schwartz, W. B., *Am. J. Med.* **24**: 764, 1958.
- 3) Asano, S., *J. Jap. Soc. Int. Med.* **46**: 912, 1957.
- 4) Smith, H. W., *The Kidney*, p. 754, Oxford Univ. Press, 1951.
- 5) Relman, A. S. & Schwartz, W. B., *J. Clin. Invest.* **32**: 258, 1953.
- 6) Relman, A. S. & Schwartz, W. B., *New Eng. J. Med.* **255**: 195, 1956.
- 7) Kolff, W. B., *J. Lab. & Clin. Med.* **47**: 967, 1956.
- 8) Asano, S., Yamazaki, S., Sawafuji, T. and Iwasa, M., *Saishin-Igaku* **11**: 3092, 1957.
- 9) Asano, S., Yamazaki, S., Sawafuji, T. and Iwasa, M., *Jap. Circulation J.* **21**: 219, 1957.
- 10) Russo, H. F., *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **80**: 736, 1952.
- 11) Black, D. A. K., *Lancet* **262**: 244, 1952.
- 12) Miyano, K., Suzuki, H. et al, announced in 23th Annual Meeting of Jap. Circulation Soc., 1959.
- 13) Weller, J. M., *Circulation* **11**: 44, 1955.
- 14) Young, J. V. & Daugherty, G. W., *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic* **31**: 347, 1956.
- 15) Okinaka, S., Kuroyanagi, T., Sibata, S. et al. *Jap. Circulation J.* **21**: 216, 1957.
- 16) Finkenstaedt, J. T., *Clinical Science* **16**: 171, 1957.
- 17) Igaku no Doko, No. 9 p. 231, Kinbara Schippan Co., 1957.
- 18) Hinohara, S., *Nihonrinsho* **16**: 431, 1958.
- 19) Relman, A. S. & Schwartz, W. B., *J. Clin. Invest.* **34**: 959, 1955.
- 20) Kleeman, C. R. & Haxwell, M. H., *New Eng. J. Med.* **260**: 268, 1959.
- 21) Hollander, W. JR. et al. *Am. J. Physiol.* **189**: 557, 1957.
- 22) Muntwyler, E. & Griffin, G. E., *Am. J. Physiol.* **173**: 145, 1953.
- 23) Conn, J. W. & Johnson, R. D., *Am. J. Clin. Nutrition* **4**: 523, 1956.
- 24) Spargo, B., *J. Lab. & Clin. Med.* **43**: 802, 1954.
- 25) Oliver, J., MacDowell, M., Welt, L. G., et al, *J.*

- Exper. Med.* **106**: 503, 1957.
- 26) Smith, H. W., Principles of Renwl Physiolgy, p. 122. New York, Oxford Univ. Press. 1956.
- 27) Tauxe, W. N., Wakin, K. G. & Baggenstoss, A. H., *Am. J. Clin. Path.* **28**: 221, 1957.
- 28) Surawicz, B., *Am. J. Med. Sci.* **233**: 603, 1957.
- 29) Taggart, J. V., Silverman, L. & Trayner, E. M., *Am. J. Physiol.*, **173**: 345, 1953.
- 30) Schwartz, W. B., *New Engl. J. Med.* **253**: 601, 1955.
- 31) Keith, N. M., Osterberg, A. E. & Burchell, H. B., *Ann. Int. Med.* **16**: 879, 1942.
- 32) Winkler, A. W., Hoff, H. E. & Smith, P. K., *Am. J. Physiol.* **124**: 478, 1938.
- 33) Berliner, R. W. & Kennedy, T. J. JR., *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **67**: 542, 1948.
- 34) Mudge, G. H., Foulks, J. & Gilman, A., *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **67**: 545, 1948.
- 35) Freed, S. C. and Friedman, M., *Science* **788**: 112, 1950.

投稿規定

1. 原著論文は循環器並びに之に關聯する血液及び泌尿器に關するもので他の雜誌に未發表のものに限ります。
2. 實地臨床に關する記事の投稿を歓迎致します。
3. 投稿者は日本循環器學會會員(會費1,000圓)でなければなりません。
4. 寫眞版、凸版、附表組代は實費をいただきます。
5. 別刷は實費をいただきます。部数は100部を1單位としそれ以上何單位でも御希望に應じます。希望數を豫め原稿表に朱書して下さい。
6. 原稿については下記の事項を注意して下さい。
 - (イ) 外國の人名の下にはアンダーラインを引き、人名及び地名は原字を、藥品名は片假名又は原字を、其他の文には平假名を用いること。
 - (ロ) 句讀點は特に「，」「，」「，」を明かにすること。
 - (ハ) 挿圖。凸版は白紙又は青色方眼紙に明瞭な黒色にて約2~3倍の大きさに描き、鉛筆にて一連番號を付けた上總計圖何枚と原稿表に朱書して下さい。
 - (ニ) 寫眞は變色のない鮮明な焼付にて約2~3倍の大きさにした上、B5版以上の白紙の中央に上下を明瞭に指示する様に貼付し、鉛筆で一連番號を付し、總計寫眞何枚と原稿表に朱書して下さい。
 - (ホ) 寫眞・圖表等の説明は夫々寫眞・圖表と切り離して別紙に歐文(出來ればタイプ)で記入の上、本文に挿入せんとする箇所のあたりへ、本文と共に綴じるか、又は本文に貼付して下さい。
 - (ヘ) 文献の書式は Index Medicus. に従うこと。
 - (ト) 單位は m. cm. mm. kg. g. mg. l. cc. 等を用いること。
 - (チ) 圖表の説明及び文献は歐文にて、日本語名はなるべくローマ字にて記載のこと。
 - (リ) 原著は歐文抄録を下記に従い各報毎に提出して下さい。
 - a) 題目、著者名、著者所屬名の歐文譯
 - b) 和文にして2500字内外の歐文抄録(タイプにて)にて、目的、方法、成績、考案及び結論の各項目にわけ、この順序で記して下さい。
7. 文の體裁術語は雜誌統一の都合上編集者に於て多少變更させて戴くことがあります。
8. 掲載料は當分の間、最初の4頁は無料です。第5頁目より1頁(2500字收容)あたり700圓です。従つて要する費用は(頁-4)×700圓+寫眞版・凸版代+附表組代+別冊代となります。

〔日本循環器學誌〕

第23卷・第6號

昭和34年10月15日印刷

昭和34年10月20日發行

誌代年 1500圓(送料共)

1冊 125圓(送料共)

編集兼發行人

平 川 顯 名

京都大學醫學部內科學第三講座

印刷所

河北印刷株式會社

京都市南區唐橋門脇町二八

發行所

京都大學醫學部內科學第三講座

日本循環器學會

電話 京都 ⑦4111 番

振替 京都 { 6119 番

大阪 { 76966 番

入會申込は發行所へ