肺循環における電解質の態度について 特に血中 CO_2 分圧との関係

慶応義塾大学医学部内科教室 (石田二郎教授)

横 山 剛

STUDIES ON THE METABOLISM OF ELECTROLYTES IN PULMONARY CIRCULATION, WITH SPECIAL REFERENCE TO CO_2 PRESSURE IN BLOOD

BY

Takeshi Yokoyama

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keiō University

(Prof.: J. Ishida)

By using right heart catheterization, electrolytes concentrations in arterial and mixed venous plasma were measured on 43 cases in steady state. Bicarbonate ion concentration in mixed venous plasma was slightly higher than in arterial, but in other electrolytes no significant difference was found between arterial and mixed venous plasma.

In groups with markedly larger Pco_2 or pH difference between arterial and mixed venous blood (ΔPco_2 or ΔpH) than normal, sodium concentration in mixed venous plasma was statistically higher than in arterial.

When the venous blood was saturated with O_2 in vitro, decrease in Pco_2 and increase in pH were so great, but in electrolytes concentrations no significant change except chloride shift was noticed.

In 10 cases with chronic pulmonary emphysema, when hyperventilated with IPPB/I artificially, ΔPco_2 and ΔpH increased markedly, and sodium concentration in arterial plasma became lower than mixed venous.

From these results concerning ΔPco_2 or ΔpH and sodium concentration difference, I have presented a hypothesis stating buffer action of erythrocyte when pulmonary circulation is in abnormal state.

I 緒 言

肺循環の第一目的は勿論ガス交換であるが、これによつて同時に肺は腎とともに、生体の酸塩基平衡調節に最も重要な役割を演じている。即ち肺が炭酸として排泄する酸の量は1日約13,000mEq

にも達するといわれ、これに対して腎が固定酸として排泄する酸の量は1日40ないし80mEqである¹⁾。酸塩基平衡は当然電解質代謝と密接な関係を有するが、これ迄肺における電解質の態度に関しては、ガス交換に際して赤血球血漿間に行われ

るクロール移動 (chloride shift) が理解されていたに過ぎない。しかしながら近時電解質に関する研究は急速に発展し、細胞代謝の立場からするイオンの細胞内外移動、殊に酸塩基平衡障害時における細胞内緩衝作用としてのイオン、殊に陽イオンの態度が注目される様になった。著者はたまたま右心カテーテル法を利用して、臨床例について混合静脈血及び動脈血の電解質濃度を測定した際、Na 濃度と血中 CO_2 分圧及び pH との間に興味ある関係を認めたので、これに関する試験管内及び臨床実験的研究を行ない、新たな立場から考察を加えた。

II 実験 1, 混合動静脈血電解質較差について

1) 実験方法

重症肺結核 13 例, 中軽症肺結核 9 例 (肺結核の病型は N.T.A. の分類による), 肺癌 6 例, 心疾患 7 例, その他疾患 8 例合計 43 例を対象とした。これら症例に右心カテーテル法を施行し、安静時において混合静脈血を肺動脈本幹より、動脈血は上腕動脈または大腿動脈より採取した。混合静脈血採取に際しては、カテーテル内点滴注入液による影響を極力除外するため、点滴には Infusion pump にて 5% ブドウ糖液を使用した。Infusion pump による点滴速度は 1 時間約 10cc であり、カテーテル挿入後直ちに採血する場合には稀釈による影響を無視し得る。採取した血液はヘパリン添加後遠心沈澱により血漿を分離した。血漿電解質中 Na, K, Ca はベックマン DU 型分光光度計にて焰光分析により、Cl は Scharles & Scharles 法によつた。更に pH は Cambridge 型 pH メーターにて測定し (38°C に補正), ヘマトクリットを Wintrobe 法にて求め、Van Slyke Neill 法を用いて血液ガス分析を行ない、慶大及び Singer らのノモグラムにより CO_2 分圧, HCO_3^- その他酸塩基平衡諸量を算出した。

2) 実験成績

対象 43 例の血漿電解質 Na, K, Ca, Cl, HCO_3^- の混合動静脈値を比較してみると、図 1 (a) (b) の如く HCO_3^- は殆どすべて静脈側に高値を示し、

Fig. 1 (a). Electrolyte Difference in mixed Arterial and Venous Plasma

Fig. 1(b). Electrolyte Difference in mixed Arterial and Venous Plasma

Fig. 2. Hematocrit Difference in mixed Arterial and Venous Blood

$$\Delta = \text{mixed Venous} - \text{Arterial}$$

その差の平均は $1.16 \pm 0.95 \text{ mEq/L}$ であるが、その他の電解質は全例を対象とした場合にはいずれも動静脈間に有意の差を認め得なかつた。なおヘマトクリット (V_c) にも両者間に有意差はなかつた (図 2)。 HCO_3^- は肺循環の際に CO_2 排

Table 1. Na Concentration in far advanced pulmonary Tuberculosis

Name	Arterial Na mEq/L	mixed Venous Na mEq/L	ΔNa mEq/L (mixed Venous - Arterial)
	141.0	145.0	4.0
	141.0	143.0	2.0
	143.5	146.3	2.8
	137.9	140.7	2.8
	143.5	144.0	0.5
	143.5	143.5	0
	140.0	143.5	3.5
	135.0	140.0	5.0
	141.5	145.0	3.5
	138.0	140.0	2.0
	141.4	143.5	2.1
	144.1	147.7	3.6
	142.0	145.9	3.9

mean 2.74
S.D. ± 1.37
 $P < 0.001$

泄, O_2 摂取に伴なつて赤血球血漿間にクロール移動が起こり, その結果血漿中の HCO_3^- が血球内に入り, 代りに血球内から Cl^- が血漿中へ出てくるため, 動脈血化された血漿では Cl^- の増加と HCO_3^- の減少が見られるわけである. 著者のデータからは HCO_3^- の減少を認めたのみで, Cl^- の動脈血増加を認め得なかつたのはやゝ意外であるが, これは恐らく Cl^- の測定方法の誤差が大きいと考へられる. これについては考案の部において詳述する. さらに陽イオン諸値についてはいずれも動静脈間に有意の差を認め得なかつたが, 重症肺結核群のみを対象とすると, 表1の如く Na 濃度は明らかに混合静脈側に高値を示し, その差の平均は $2.74 \pm 1.37 \text{ mEq/L}$ で $P < 0.001$ にて有意であつた.

重症肺結核群にてこの様に Na 濃度が動脈側に比し混合静脈側に高値を示す理由は何であろうか. 著者はこの所見が果して重症肺結核に特異的な現象であるか, 或いはこの様な混合静脈側 Na 高値を来す何等かの因子が他に存在し, たまたまそれが重症肺結核に多く認められたのか否かを究明する目的で, 全症例を混合静脈側 Na 高値

Fig. 3. Relationship between ΔNa and ΔPco_2 Fig. 4. Relationship between ΔNa and ΔpH

群と然らざる群とに分ち (混合静脈血 Na 濃度 - 動脈血 Na 濃度 = ΔNa とすれば, $\Delta\text{Na} > 0$ 群と $\Delta\text{Na} \leq 0$ 群), この二群について肺循環諸量との間に何等かの有意の相違を認めるか否かを検討した. O_2 消費量, CO_2 排泄量, 全換気量, 有効肺胞換気率, 有効肺胞血流率, 動脈血 O_2 分圧, 動脈血 O_2 飽和度及び肺血量等との関係は, 両群に何等の差異を示さなかつた (図表省略す). しかしながら血中 CO_2 分圧 (Pco_2) の混合静動脈較差 (ΔPco_2) について両群を比較してみると, 図3の如く $\Delta\text{Na} > 0$ 群は ΔPco_2 平均 $10.52 \pm 3.8 \text{ mmHg}$ であるに対し, $\Delta\text{Na} \leq 0$ 群は平均 $5.42 \pm 2.92 \text{ mmHg}$ でこれは $P < 0.01$ で明らかに両群間に有意の差を

Fig. 5. Na Difference in Arterial and mixed Venous Plasma with reference to ΔP_{CO_2} Fig. 6. Na Difference in Arterial and mixed Venous Plasma with reference to ΔpH

示した。即ち $\Delta Na > 0$ 群は $\Delta Na \leq 0$ 群に比し、 CO_2 分圧混合動脈較差においてほぼ2倍に近い高値を示す所見が得られた。同様にpHの混合動脈較差 (ΔpH) について検討してみると、図4の如く $\Delta Na > 0$ 群は ΔpH 平均 0.0630 ± 0.035 であるに対し、 $\Delta Na \leq 0$ 群は平均 0.0403 ± 0.020 で、この場合にも $P < 0.001$ にて明らかに有意の差を示す結果が得られた。

以上の結果から著者は、全症例に対して疾患別なる考えをすて、 ΔP_{CO_2} 10mmHg以上の群とそれ以下の群、同じく ΔpH 0.06以上の群とそれ以下の群とに分けて、改めて混合動静脈 Na 濃度を検討した。この結果は図5、6に示す如くで、 ΔP_{CO_2} 10mmHg以下の群及び ΔpH 0.06以下の群では、Na 濃度の混合動静脈値には何等の有意な差異を見出し得ないが、 ΔP_{CO_2} 10mmHg以上の群では平均 $2.79 \pm$

1.54mEq/L 混合静脈側に高値を示し、これは $P < 0.01$ にて有意であつた。また ΔpH 0.06以上の群でも平均 2.31 ± 2.01 mEq/L 混合静脈側に高値を示し、これも $P < 0.01$ で有意であつた。このにおいて著者が最初に得た、重症肺結核群にて混合静脈側 Na 濃度が動脈側に比し高値を示した所見は、重症肺結核に特異的な所見ではなく、 ΔP_{CO_2} 或いは ΔpH が増大する例がたまたま重症肺結核群に多かつたものと理解すべきである。正常健康人の生理的数値は動脈血 P_{CO_2} 41mmHg, 混合静脈血 P_{CO_2} 46.5mmHg, 従つて ΔP_{CO_2} 5.5mmHg, 動脈血 pH 7.40, 混合静脈血 pH 7.376 で ΔpH 0.024 であるより、図5、6からも明らかな様に、混合静脈血 Na 濃度が動脈血に比し高値を示すもの（従つて肺循環の過程で Na 濃度減少を示すもの）は、生理的な範囲を越えた ΔP_{CO_2} 或いは ΔpH を示すものに見られる事実であると理解することが出来る。

III 実験2, CO_2 分圧と電解質に関する試験管内実験

1) 実験方法

臨床例による混合動静脈血電解質濃度を比較検討した結果、肺循環の過程で ΔP_{CO_2} 或いは ΔpH が異常に増大する例では、動脈血 Na 濃度は混合静脈血 Na 濃度に比し低値を示す成績が得られた。これは肺におけるガス交換の間に、血漿中の Na の一部が血漿より他の何処かへ移動または排出するものとするか、或いは血液中の血漿量が増加して相対的な濃度の低下を来たしたかのいずれかを考えねばならない。後者の場合は後に考察することとし、ここでは前者の場合について考察を進めてみる。肺からの Na の体外喪失は喀痰以外になく、しかも $2 \sim 3$ mEq/L の割で Na が循環血液から喀痰中に排出されることは到底考えられないから、以上の Na 較差の成績は Na の血管内における移動即ち赤血球への侵入か、或いは血管外へ遊出しリンパ道を介して静脈中に還流するかのいずれかを考えねばならない。著者は上述の所見がかりに血漿血球間にて行なわれる反応の結果であるとするならば、これを試験管内で実現

Fig. 7. Method of "in Vitro Experiment,,"

Fig. 8. Changes in Pco_2 , pH and Vc after O_2 -saturated $\Delta = \text{venous blood} - \text{O}_2\text{-saturated blood}$ Fig. 9. Changes in Electrolyte Concentration after O_2 -saturated $\Delta = \text{Venous Blood} - \text{O}_2\text{-saturated Blood}$

することも可能ではないかと考え、以下の如き実験を行なった。

図7に示す如く、末梢静脈血を約20cc嫌氣的に採取し、これを二分して一方は直ちにpHその他酸塩基平衡諸量及び血漿電解質諸値を測定し、他方はこれを空気中にて約20分間酸素飽和化させたのち同様な測定を行なった。酸素飽和化に伴って CO_2 分圧の異常な低下とpHの著明な増加を招来し得る。即ち血液サンプル(静脈血)を体外にとり出し、試験管内で ΔPco_2 及び ΔpH の極端な

増大をはかり、これによつて血漿中の電解質がいかに変化するかを検討した。採血はすべて健常成年男子より行ない実験例は10例である。

2) 実験成績

酸素飽和化に伴う Pco_2 , pH及びヘマトクリットの変化は図8に示す如くで、 Pco_2 は30乃至80mmHg低下し、pHは0.12乃至0.38上昇する。この様に大きな Pco_2 及びpHの変化は、生体における肺循環の過程では到底観察不可能な値である。なおヘマトクリットは酸素飽和化により僅かながら減少する傾向が見られるが、反対例が2例認められた。血漿電解質濃度の変化は図9に示す如くで、試験管内ガス交換の結果、極めて著しいクロール移動(chloride shift)が認められた。即ち HCO_3 の減少は8.0ないし17.9mEq/L平均13.44mEq/Lに達し、これに対してClは0ないし14.5mEq/L平均6.75mEq/L増加する。一方Na濃度はかゝる著明な Pco_2 低下、pH上昇を起させても、減少する例がやゝ多いだけで推計学的には両者間に有意の差を示さない。K濃度においても同様有意差を認めなかつた。

IV 実験 3, IPPB/I (吸気時間歇的陽圧呼吸) による実験

1) 実験方法

試験管内における CO_2 分圧変動の血漿電解質に及ぼす影響は、結局著明なクロール移動を見たほかは、Na 或いはKに期待された変化を認めることが出来なかつた。しかしながらこのことは、陽イオンの細胞内外移動が陰イオンのそれとは異なつて、細胞内代謝活動の結果生じたエネルギーを必要とする能動的転送(active transport)によるものである²⁾ことを考えれば、むしろ当然の結果と見るべきであろう。単に血液サンプルを体外に取り出して CO_2 分圧に変化を与えたのみでは、生体内におけると同様の細胞(赤血球)活動を再現させたものとはならない。そこで著者は、生体の肺循環の過程において混合静動脈 Pco_2 較差(ΔPco_2)の増大を図るため、比較的 Paco_2 高値を示す慢性肺気腫患者10例を選び、心カテーテ

Table 2. Changes in Plasma Electrolyte and P_{CO_2} after IPPB/I (Cases with Emphysema)

Name			Na ^{mEq/L}	K	Ca	Cl	HCO ₃	P _{CO₂} ^{mmHg}
	before	Art.	139.0	5.3	5.6	103.3	31.0	74.4
	m.V.	140.0	5.45	5.5	102.4	33.5	82.2	
IPPB 20'	Art.	139.5	4.65	5.4	102.4	24.2	42.0	
	m.V.	142.0	4.76	5.5	102.0	28.5	60.5	
	before	Art.	136.0	3.78	5.8	108.4	24.5	40.1
	m.V.	134.0	3.77	5.8	106.4	23.5	46.0	
IPPB 20'	Art.	132.0	3.96	5.8	108.4	23.0	43.0	
	m.V.	137.0	3.88	6.4	108.4	23.5	51.0	
	before	Art.	138.0	3.95	5.5	110.0	25.5	50.0
	m.V.	136.0	4.04	6.0	114.0	27.0	57.0	
IPPB 15'	Art.	138.0	4.01	5.5	111.6	26.5	32.5	
	m.V.	140.0	4.04	5.5	108.0	28.0	39.3	
	before	Art.	143.0	4.5	5.5	98.5	42.0	50.0
	m.V.	140.0	4.25	5.1	98.5	51.8	62.3	
IPPB 10'	Art.	136.0	4.52	4.6	104.0	51.8	62.3	
	m.V.	140.0	4.3	5.0	104.4	51.8	62.3	
	before	Art.	141.0	3.92	5.0	102.4	26.0	48.0
	m.V.	143.0	4.25	5.1	100.0	28.0	55.0	
IPPB 10'	Art.	143.0	4.25	5.2	101.7	25.0	45.0	
	m.V.	147.0	4.27	5.1	99.5	27.0	59.0	
Name			Na ^{mEq/L}	K	Ca	Cl	HCO ₃	P _{CO₂} ^{mmHg}
	before	Art.	137.0	4.5	4.8	94.5	31.0	68.0
	m.V.	139.0	4.27	5.0	92.3	31.5	78.0	
IPPB 10'	Art.	139.0	4.65	4.6	94.5	31.5	49.5	
	m.V.	143.0	4.25	4.8	94.0	31.5	61.0	
	before	Art.	146.0	4.02	5.3	109.4	24.0	38.5
	m.V.	145.0	4.0	5.3	107.9	27.5	46.0	
IPPB 5'	Art.	145.0	4.27	5.2	109.1	20.8	25.5	
	m.V.	145.0	4.3	5.3	109.4	26.5	42.5	
	before	Art.	143.0	3.92	4.6	104.2	28.2	45.3
	m.V.	138.0	4.05	4.3	104.9	28.3	54.5	
IPPB 10'	Art.	139.0	4.3	4.3	103.0	28.0	37.0	
	m.V.	138.0	4.4	4.1	104.9	29.0	45.0	
	before	Art.	140.0	4.22	5.9	100.0	32.0	61.0
	m.V.	142.0	4.25	5.5	99.1	33.0	65.0	
IPPB 5'	Art.	142.0	4.4	5.0	105.1	29.0	52.0	
	m.V.	146.0	4.2	4.9	104.9	30.0	64.5	
IPPB 10'	Art.	146.0	4.45	4.9	98.2	30.0	52.0	
	m.V.	149.0	4.45	4.9	102.9	30.7	63.0	
	before	Art.	138.0	4.15	5.7	109.7	22.2	53.5
	m.V.	140.0	3.9	4.9	108.3	24.0	60.0	
IPPB 10'	Art.	138.0	3.9	5.4	108.0	21.0	44.2	
	m.V.	142.0	3.7	5.7	111.0	23.0	52.0	

ル挿入後 Benett 型圧呼吸器を使用し、100%酸素または圧搾空気により人為的過剰換気を5分ないし20分間行なわせ、その間に混合動静脈血を前と同様に採血し、酸塩基平衡諸量、血漿電解質諸値

Fig. 10. Changes in CO₂-output, -content, P_{CO₂} and pH after IPPB/I Fig. 11(a). Changes in Plasma Electrolyte Concentration after IPPB/I
Δ=mixed Venous—Arterial Fig. 11(b). Changes in Plasma Electrolyte Concentration and Vc after IPPB/I
Δ=mixed Venous—Arterial

Fig. 12. Chloride Shift in Capillaries of Lung
(by Best & Taylor)

を測定した。

2) 実験成績

症例10例の IPPB/I 前後における混合動静脈血漿電解質 Na, K, Ca, Cl, HCO_3^- 及び Pco_2 の値を表2に示す。さらに図10に示す如く, IPPB/Iにより CO_2 排泄量は平均 97.64 cc/min/m^2 より $172.97 \text{ cc/min/m}^2$ に増大し, 全 CO_2 量の混合静動脈較差 $\Delta(\text{CO}_2)_b$ は平均 1.20 mM/L より 2.19 mM/L へ, 混合静動脈血 Pco_2 較差 (ΔPco_2) は IPPB/I 前平均 $7.3 \pm 1.74 \text{ mmHg}$ から IPPB/I 後 $10.9 \pm 4.02 \text{ mmHg}$ へと増加した。また pH 較差 (ΔpH) は IPPB/I 後逆に減少するもの2例を認めたが, 平均においては 0.033 ± 0.028 より 0.079 ± 0.018 と著明な較差の増大を認めた。この IPPB/I 後における ΔPco_2 及び ΔpH の値は実験1における $\Delta\text{Na} > \text{O}$ 群の ΔPco_2 10.52 mmHg 及び ΔpH 0.063 とほぼ一致することは注目すべきである。血漿電解質及びヘマトクリットの変化は図11 (a)(b) に示す如くで, ΔNa は IPPB/I 前においては $\Delta\text{Na} > \text{O}$ 及び $\Delta\text{Na} \leq \text{O}$ 群は相半ばし動静脈間に有意差を認めないが, IPPB/I 後においては2例の他はいずれも $\Delta\text{Na} > 0$ (即ち混合静脈血 $\text{Na} > \text{動脈血 Na}$) を示し, その平均は $2.86 \pm 1.78 \text{ mEq/L}$ でこれは $P < 0.02$ で有意となり, 明らかに IPPB/I 後 Na が動脈側で低下することを認めた。これに対して K, Ca, Cl 及びヘマトクリットには IPPB/I 前後において混合静動脈間にいずれも有意の差を示さない。 HCO_3^- は実験1と同様静脈側高値を示すが IPPB/I によつて有意の開きを見ることは出

来なかつた。

V 考 案

1) クロール移動 (Chloride shift) について
肺及び組織におけるガス交換に際して, 赤血球血漿間に図12に示す様なクロール移動 (chloride shift, Hamburger の現象³⁾) が見られるのは周知のことである。即ち肺においては, O_2 摂取, CO_2 排出の過程に赤血球内の Cl が血漿中に出て, その代りに血漿中の HCO_3^- は血球内に入り KHCO_3 を経て HHbO_2 と反応し, H_2CO_3 から赤血球内炭酸脱水酵素の作用により CO_2 を生じて肺胞へと出て行く。したがつて動脈血血漿においては静脈血に比し Cl の増加と HCO_3^- の減少を見るわけであるが, Henderson 及び Davenport⁴⁾ によると, 15 g/dl のヘモグロビンを含みヘマトクリット40%の動脈血 Cl 濃度は 99.32 mEq/L , 静脈血 Cl 濃度は 97.87 mEq/L , 動脈血 HCO_3^- 濃度は 25.38 mEq/L , 静脈血 HCO_3^- 濃度は 26.98 mEq/L であり, したがつて Cl は 1.45 mEq/L 動脈血中に高く, HCO_3^- は 1.6 mEq/L 静脈血中に高値を示すことになる。著者の成績では実験1に示した如くで, 43例の臨床例の安静時では HCO_3^- は平均 1.16 mEq/L 静脈側高値を示すが Cl には有意差なく, また実験3において10例の慢性肺気腫患者に IPPB/I を行なわせその前後の値を比較してみると, HCO_3^- はともに静脈側に高値を示すが IPPB/I 前後では有意の開きを示さず, Cl は前後ともに動静脈間に有意差を見ない。この結果は勿論肺循環におけるクロール移動を否定するものではなく, 著者は Cl の測定上の誤差が比較的大きいため, 上記 Henderson らによる 1.45 mEq/L 程度の僅かな差異を見出し得なかつたものと考え。Scharles and Scharles 法による Cl の測定は簡易かつ迅速なものではあるが, 著者らの場合その誤差は $\pm 2.36\%$ である。実験2は試験管内にとり出した静脈血に対して O_2 飽和化, CO_2 排出を行なわせたものであるが, この際の Pco_2 の減少, pHの上昇は極めて大きく, したがつてこれに伴う Cl, HCO_3^- の動きも著しいものがあつた。

更に CO_2 が血液中に入ると、赤血球内に滲透圧の上で活性を呈するイオンが比較的高濃度のまゝ残るので、赤血球と血漿との間に新たな滲透圧の平衡を生じ、そのため血球内にいくらかの水が入つてゆく。肺循環の場合は逆に CO_2 が放出されるから赤血球はいくらかの水を失うとされている³⁾。また Scribner⁵⁾ らは、犬で呼吸性アシドーシスを起こさせた際、血漿 HCO_3^- の増加と Cl^- の減少とともに全例にヘマトクリットの増加を認めている。動静脈のヘマトクリットを実際に比較検討した報告には未だ接しないが、著者の実験成績からは実験 1 においてもまた実験 3 においても、混合動静脈血のヘマトクリット値は有意の差を示さず、僅かに実験 2 の試験管内における極端な CO_2 放出によつて、やゝヘマトクリット値の減少傾向を認めたに過ぎない。 CO_2 の出入りによるかゝる水の移動はそれ程大きいものではないと考えられるが、更に実験を重ねて検討してみたい。

2) Na の態度について

著者は実験 1 において重症肺結核群に混合静脈血 Na 濃度が動脈血 Na 濃度に比し平均 2.74 mEq/L 高値を示す結果を得たが、その後の検討によりこれは重症肺結核に特異的な現象ではなく、 Pco_2 或いは pH の混合静動脈較差 ($\Delta\text{Pco}_2, \Delta\text{pH}$) が生理的な範囲を越えて大なる場合に認められるものと理解した。即ち図 5, 6 に示した如く、 ΔPco_2 10 mmHg 以上の群では平均 2.79 mEq/L, ΔpH 0.06 以上の群では平均 2.31 mEq/L 混合静脈側が動脈側に比し高値を示した。我々の Na 測定における誤差は $\pm 0.4\%$ であり、したがつてこれらはいずれも誤差範囲を越えたものである。かゝる Na 較差を生ずる機転を解明するため、著者はまずこれを血球血漿間の移動と仮定し、実験 2 として試験管内にとり出した静脈血に対し、 O_2 飽和化、 CO_2 分圧低下を起こさせてそれに伴う血漿電解質の動きを検討したが、著明なクロール移動を見たのみで陽イオンの動きは見られなかつた。そこでさらに実験 3 として、慢性肺気腫患者に IPPB/I を行なわせて、生体の肺循環の過程にお

いて $\Delta\text{Pco}_2, \Delta\text{pH}$ を増大させてみたところ、実験 1 と同様に Na の動脈側低下を認めることができた。この場合興味あるのは実験 1 において動脈側 Na 低下を見た群 ($\Delta\text{Na} > 0$ 群) の $\Delta\text{Pco}_2, \Delta\text{pH}$ 値と、実験 3 において IPPB/I により得た $\Delta\text{Pco}_2, \Delta\text{pH}$ 値とがほぼ一致することである。この様に実験 3 においては、人為的に $\Delta\text{Pco}_2, \Delta\text{pH}$ を増大させて実験 1 で得た結果を更に確認したわけである。

さて、赤血球及び血漿中の陰イオンの相対的な濃度はよく Gibbs-Donnan の法則に一致するけれども、陽イオンの相対的な濃度はこの式によつては現わし得ないことが知られている。これに対して以前は赤血球の膜は Cl^- と HCO_3^- は自由に通すが、Na と K とは通さないのであると仮定されていた。しかしその後には放射性同位元素の使用により赤血球の膜は K 及び Na を通すことが明らかにされ、赤血球内の電解質は絶えず入れ替つており、境界膜の内外の濃度勾配が維持されながらの一種の動的平衡にあることが証明された⁶⁾⁷⁾。したがつて赤血球内に K の濃度を維持するのも赤血球から Na を外に出すのにも、K を積極的に摂取したり Na を積極的に排出したりする機構に基づくものと考えられている。それらの機構に関しては多くの議論があるが、こうしたイオン勾配を維持するエネルギーは解糖によつて與えられると考えるものが多い。Solomon⁸⁾ はこれらの陽イオンが膜を通過する時には、恐らく或る担体と結合した非イオン化の形となつて通過するのであると推論し、更に Harris 及び Maizels⁹⁾ は Na^{24} を使用して人赤血球の透過性を検討した際、溶媒の pH が 7.0 から 7.5 の間にある時には Na に対する透過性は影響を受けないが、pH が 7.0 以下に下ると Na の赤血球内からの排出が多くなり、また pH が 7.5 から 7.8 まで上昇する時には逆に Na の排出は減少し、赤血球内にはより高濃度の Na を見る様になるという。即ち外界の pH が 7.0 以下に下つた時には赤血球内 Na の減少を、外界 pH が 7.5 ないし 7.8 に上昇した時には赤血球内 Na は増加

することを認めた。

こうした陽イオンの細胞膜通過に関連して興味をよぶのは, Cooke¹⁰⁾¹¹⁾, Darrow¹²⁾をはじめ, Pitts¹³⁾, Elkinton²⁾¹⁴⁾ 等に至る細胞内緩衝作用に関する研究である。即ち Cooke はラツテを使用し, アチドージスの際には筋肉細胞中の Na の $3/4$ が細胞外へ放出されるといふ, 更に Darrow らは筋肉以外の他の細胞及び支持組織においてもこうしたイオン交換が行われるとした。Giebisch 及び Pitts¹⁵⁾ 等は両側腎摘除を行なつて腎性の反応を除外した犬に対して, 呼吸性のアチドージスでは細胞外液中に Na , K 及び HCO_3^- の増加と Cl^- の減少を, 呼吸性のアルカローシスでは細胞外液中の HCO_3^- , Na , K が減少し Cl^- は増加するのを認め, この際の細胞外液中の Na の増減 (ΔNa mEq/L) と動脈血 Pco_2 との間には直線的な正相関関係を認め, ΔK mEq/L との間にもその程度は小さいけれどもやはり正相関を, ΔCl^- とは逆相関を見ている。Elkinton, Singer 等は人体実験で, 呼吸性のアルカローシスでは細胞内から H^+ が細胞外へ出, 代りに細胞外の Na が細胞内に入り, 呼吸性アチドージスでは細胞内より Na が外に出, 代りに細胞外液中の H^+ が細胞内へ入るといふ。代謝性の場合でも Swan¹⁶⁾, Schwarz¹⁷⁾, Singer¹⁸⁾ 等は同様のイオン移動を認めており, Schwarz は体内に NH_4Cl を注入した際, その43ないし69%までが細胞内液によつて緩衝されるとした。即ち急性の酸塩基平衡障害に際して, 血液中の緩衝系, 腎及び肺による調節の他, 細胞内緩衝作用として細胞内外のイオン交換が重視せられるに至つた。結局アチドージスの際にはそれが呼吸性の場合でも代謝性の場合でも, 増加した細胞外液中の H^+ が細胞内へ侵入し, 代りに細胞内から Na が細胞外液中に出て塩基の増加を来たし, 更にアチドージスが進行するのを防ぐのであろうと理解される。アルカローシスの場合にはこれと逆の反応が行なわれるわけである。また Nichols¹⁹⁾ は糖尿病性アチドージスの時に, 赤血球内の水分は正常であるが Na , K の濃度が減少

を示すと云つている。

更にこゝで注目すべきは Covino²⁰⁾ らの犬による冠動静脈血電解質に関する報告である。彼等は種々な場合における心筋の電解質の出納を研究していたが, この際 Na は殆どの例 (26例中25例) で, 実験操作前の安静時の値が静脈側に高値を示し ($P < 0.01$), こうした心筋の Na 負平衡は実際にその割合で常に心筋から Na が失われるものとは考えられないから, 他の何等かの説明が必要であろうとして疑問を提出している。著者は冠静脈洞より得る静脈血が, 他の静脈血に比して一段と O_2 飽和度低く Pco_2 の高いことゝ考え合せ, Covino 等の成績は臓器こそ違ふ著者の成績と軌を一にするものではなかろうかと考える。即ち冠動静脈の Pco_2 較差或いは pH 較差は他の動静脈に比しより大きいと考えられるからである。

さて著者は以上述べたところから, 著者の得た Na 較差の成績を一応次の様に解釈したい。肺からガス交換によつて排泄される CO_2 は莫大な量に達するが, 肺循環における Pco_2 の減少は通常5ないし6 mmHg程度であり, pH の上昇も0.02位のものである。これは CO_2 解離曲線によつて示される様な酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの CO_2 抱合能における相違と, 血球血漿間に行なわれるクロール移動等が関与する生体の巧妙な機構にはかならないが, この Pco_2 , pH の較差が異常に増大した場合の次の生体反応として, 赤血球内への Na 移動が生ずると考えるのである。この場合 pH は上昇してアルカローシスへの方向をとるから, 血漿中の Na が細胞内へ逃げて塩基過剰を緩衝しようとするのは前記諸報告に見るのと同じである。即ち異常な pH 上昇に対する一つの細胞内 (赤血球内) 緩衝作用の現われと見るのである。この場合, Na が Elkinton の云う様に H^+ と交換して移動するか, 或いは他の担体と結合した非イオン化の形となつて血球膜を通過するのかは不明であるし, 更に実際に赤血球内の電解質濃度がどの様に変化するか, またこうした陽イオンの移動に必要なとされるエネルギーは何処から供給

されるか等の未解決の問題を多くはらんでいる事は勿論である。上述の実験結果だけからは、直ちに Na の血球内移動と断定することは出来ないし、動静脈のヘマトクリット値に有意の差を認めなかつたとはいえ、血漿量の相対的増加についてもなお精細な検討を必要とするであろう。更に Na の血管外、例えばリンパ道への遊出も考えられないことではない。したがって実験 1 及び実験 3 によつて得られた、 ΔP_{CO_2} 及び ΔpH 大なる場合に混合動静脈血 Na 濃度に差を認めるという結果に対する解釈には、なおいくつかの仮説が存するわけである。しかし著者は、既述した様な赤血球膜を陽イオンも又通過可能であること、かつ Harris 等によつて pH 変動と赤血球内 Na の動きとが実験的に認められていること、急性のアチドージス、アルカロージスの際にはイオン、主として Na の移動による細胞内の緩衝作用が重要な役割をもつこと、更に Covino の犬冠動静脈血 Na 較差の成績等から、著者の得た一見理解に苦しむ Na 較差の成績を、肺循環における生体の一つの障害生理学的はたらきとして推論し、以上の如き仮説を提示した。

VI 結 論

1) 心カテーテル法により、臨床例 43 例の安静時混合動静脈血電解質濃度を比較検討したが、 HCO_3^- のみ平均 $1.16mEq/L$ 混合静脈側高値を見たほかは、いずれも有意の差を認めなかつた。

2) Cl^- 濃度に有意差を認めなかつたのは、測定誤差が比較的大きいためと考えられる。

3) CO_2 分圧の混合動脈較差 (ΔP_{CO_2}) 及び pH の混合動脈較差 (ΔpH) が、生理的な範囲を越えて大なる場合には、混合静脈側 Na 濃度は動脈側 Na 濃度に比し、それぞれ平均 $2.79mEq/L$ 及び $2.31mEq/L$ 高値を示す成績を得た。

4) 試験管内にとり出した静脈血に対して酸素飽和化を行い、著明な CO_2 分圧の低下、pH の上昇を来たさせても、血漿電解質には著しいクロール移動を見たほかは陽イオンに有意の動きを認めることが出来なかつた。

5) 慢性肺気腫患者 10 例に対し、100%酸素又は圧搾空気を 使用し IPPB/I により人為的過剰換気を起こさせて、 ΔP_{CO_2} 及び ΔpH の増大を図つた場合には動脈側 Na 濃度は混合静脈側に比し平均 $2.86mEq/L$ 低下するを認めた。

6) 以上の結果から、肺循環の過程において ΔP_{CO_2} 及び ΔpH が異常に増大する場合には、動脈血 Na 濃度は混合静脈血に比しやや低値を来す事実を認め、これを血球血漿間の Na 移動による一つの細胞内 (赤血球内) 緩衝作用と考える仮説を提示した。

(本論文の要旨は第 20 回並びに第 21 回日本循環器学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Comroe, J.H., Jr. et al.: The Lung, Clinical physiology and pulmonary function tests, The Year Book Publishers, Inc., Chicago, 1955. —
- 2) Elkinton, J.R. and Danowski, T.S.: The Body Fluids, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1955. —
- 3) Best, C.H. and Taylor, N.B.: The Physiological Basis of Medical Practice, 6th Ed., Wilkins, Baltimore, 1955. —
- 4) West, E.S.: Text Book of Biophysical Chemistry, 11th Ed. The Macmillan Company, New York, 1956. —
- 5) Scribner, B.H., Smith, K.F. and Burnell, J.M.: J. Clin. Invest., 34 : 1276, 1955. —
- 6) Mullins, L.J., Fenn, W.O., Noonan, T.R. and Haeger, L.F.: Am. J. Physiol. 135 : 93, 1941. —
- 7) Love, W.D. and Burch, G.E.: J. Lab. Clin. Med., 41 : 337, 1953. —
- 8) Solomon, A.K.: J. Gen. Physiol., 36 : 57, 1953. —
- 9) Harris, E. J. and Maizels, M.: Am. J. Physiol., 113 : 506, 1951. —
- 10) Cooke, R.E., Coughlin, F.R. and Segar, W.E.: J. Clin. Invest., 31 : 1006, 1952. —
- 11) Cooke, R.E. et al.: Yale J. Biol. Med., 25 : 2, 1952. —
- 12) Darrow, D.C., Cooke, R.E. et al.: J. Clin. Invest., 31 : 798, 1952. —
- 13) Pitts, R.F.: The Harvey Lectures, 1952-53, Series 48. —
- 14) Elkinton, J.R., Singer, R.B., Barker, E.S. and Clark, J.K.: J. Clin. Invest., 34 : 1671, 1955. —
- 15) Giebisch, G., Berger, L. and Pitts, R.F.: J. Clin. Invest., 34 : 231, 1955. —
- 16) Swan, R.C., Axelrod, D.R., Seip, M. and Pitts, R.F.: J. Clin. Invest., 34 : 1795, 1955. —
- 17) Schwarz, W.B. et al.: J. Clin. Invest., 33 : 587, 1954. —
- 18) Singer, R.B., Clark, J.K. et al.: Medicine, 34 : 51, 1955. —
- 19) Nichols, G. Jr. and Nichols, N.: J. Clin. Invest., 32 : 113, 1953. —
- 20) Covino, B.G. and Hegnauer, A.H.: Circul. Res., 3 : 575, 1955.