胃液分泌にかんする臨床的ならびに実験的研究 特にCl⁻の変動を中心として

大阪医科大学内科学教室（指導 岩田繁雄教授）

朝 倉 晃

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY ON SECRETION OF GASTRIC JUICE, PARTICULARLY ON VARIATION OF Cl⁻

Akira ASAKURA

Department of Internal Medicine, Osaka Medical College
(Director: Prof. Shigeo Iwata)

概要 胃液内電解質の動態，各電解質間の相互関係ならびに体液との関係についてCl⁻濃度を中心に検討し，胃液内電解質代謝機序の解明を試みんとし，臨床例302例，動物実験（イヌ）65例の胃液ならびに血液をhistamine dihydrochloride刺激により採取し測定した．血液Cl⁻濃度はhistamine刺激前後で有意の変動を示さず，一方胃液Cl⁻濃度はhistamine投与量に比例して変動を示した．また刺激前胃液Cl⁻濃度と刺激後胃液Cl⁻濃度も比例して変動を示し，刺激前Cl⁻濃度の高いものは刺激後も高い傾向を認めた．histamine刺激後Cl⁻最高反応値は十二指腸潰瘍が高く，胃癌で最も低い傾向を認めた．また胃粘膜の萎縮の程度（胃カメラ）により，胃液Cl⁻濃度の推移をみると，萎縮性胃炎高度のものでは胃液Cl⁻濃度も低い傾向にある．胃液内各成分をCl⁻最高反応時値について検討すると，Cl⁻は酸度，遊離塩酸度とほぼ同様の変動を示すのに対し，Na⁺は酸度，遊離塩酸度と逆の変化をみる．電解質の転送に関係があるといわれる各種薬物（acetazolamide, chlorthalidone, prednisolone, spironolactone, ouabain, 水銀利尿薬）のCl⁻濃度に及ぼす影響を検討したが，水銀利尿薬，chlorthalidone投与で血漿Cl⁻濃度は減少し，胃液Cl⁻濃度はacetazolamide, ouabain, 水銀利尿薬投与で減少を認め，Cl⁻-transportになんらかの影響を及ぼすことが推察できた．

I. 緒 言

胃液中に塩酸をはじめ，種々の成分の存在が認められているが，胃壁各腺細胞の分泌機構ならびに吸収機構の有無について種々の説がある．

胃液の大部分をしめる塩酸の分泌機構にかんしては，19世紀に胃液中に塩酸の存在が認められ，一方Heidenhain, Langleyらにより壁細胞よりの塩酸分泌が唱えられた．また塩酸構成分子のH⁺にかんしては，壁細胞の炭酸脱水素酵素（以後CAと略す）が関与している事を1938年にDavenport¹⁾が明らかにし，胃壁細胞の細胞生理解明の

糸口となつた．今日一般的に認められている塩酸分泌のmechanismは代謝性CO₂とH₂OがCAの関与によりH₂CO₃となり，H₂CO₃のH⁺が特異的にある運搬体（carrier）と結合し，壁細胞小管部に運ばれ，別のmechanismで運ばれて来たCl⁻と結合し，HClとして胃液中に分泌されたとしたものである．しかしCl⁻の血液より胃壁への移動のmechanismおよび胃壁における移動にかんしては未解決の点が多い．

血液および胃液Cl⁻濃度の関係については，古くからRosemann²⁾, Cahn, Pollandらの報告がみ

られ、本邦においても三神、梅野、村松らの知見が認められる。また近年放射性同位元素の発達とともに胃壁の分泌、吸収の研究にisotopeを使用した、Hogben³⁾、Heinz、Cooperstein⁴⁾らの知見が認められるが、腺細胞の分泌機構そのものの解明には至っていない。

最近腎を含む腺細胞の電解質代謝がかなり解明されるに至つて、消化管の電解質の動態に注目され始めた。そこでわれわれは胃液内電解質の変動、各電解質間の相互関係、体液間の動態ならびに各種酵素の活性と電解質との関係、さらに胃粘膜像と電解質の関係を臨床的ならびに実験的に検討し、胃液分泌機序の解明を試みんとした。

本研究では胃液総Cl⁻濃度を中心とし、血液Cl⁻濃度、ならびに酸度、遊離塩酸度、Na⁺、K⁺等胃液内成分との相互関係について検討した。

II. 研究対象、項目ならびに方法

昭和38年10月より昭和40年9月まで、本学附属病院に入院した各種疾患々者、胃潰瘍 108例、胃癌43例、十二指腸潰瘍24例、その他胃疾患(胃炎、胃良性腫瘍等) 32例、貧血19例、腎疾患21例、肝・胆道疾患16例、肺炎、動脈硬化、寄生虫疾患、内分泌疾患等16例に正常23例を加えて計 302例を臨床実験の対照とした。

胃液採取は前日より薬物の投与を中止し、早朝空腹時に刺激薬として 0.1% histamine dihydrochloride (以後histamine刺激と略す) 0.01mg/kg, 0.02mg/kg, 0.03mg/kg, 0.04mg/kgのいずれかを皮下注射し、注射前15分(以後前液、前1と仮称す)、注射直前(以後基礎分泌液、前2と仮称す)胃液を採取し、注射後は15分間隔に120分間の胃液をRehfuss管を用いて採取し、胃液分泌量、総酸度、遊離塩酸度、Cl⁻、Na⁺、K⁺の測定に供した。また基礎分泌時ならびにhistamine刺激15分後の肘静脈血と、胃液採取終了後の股動脈血を、heparin添加注射器に採取し、全血はTungsten酸法で除蛋白したものを、血漿は遠心分離したものをCl⁻濃度の測定に供した。

一方、対照としてhistamine刺激を加えずに 135

分間胃液を分画採取し、血液は第2回目ならびに第3回目胃液採取時の肘静脈血と胃液採取終了後の股動脈血を測定に供した。

体液電解質の転送に関係があるといわれている各種薬物の胃液ならびに血液Cl⁻濃度への影響をみるために、胃潰瘍患者を主体に40名の患者に対し1週間の間隔を置いて2回胃液の採取を行なつた。第1回目は薬物投与を行なわずに胃液ならびに血液を採取し、対照とした。第2回目は各種薬物をあらかじめ投与し、第1回目同様に胃液および血液を採取した。なお薬物の胃液基礎分泌への影響をみるために原則としてhistamine刺激前120分間(以後基礎分泌期と仮称す)の胃液も採取した。

使用した薬物、投与量、投与方法は次のごとくである。

1) acetazolamide

a) acetazolamide 500mg 午前0時、5時の2回に分服

b) acetazolamide 1000mg 午前0時、5時の2回に分服

2) spironolactone; spironolactone 100mg 午前0時、5時の2回に分服

3) chlorthalidone; chlorthalidone 150mg 前日午後9時、当日午前0時、5時の3回に分服

4) prednisolone; prednisolone 30mg 前日午後9時、当日午前0時、5時の3回に分服

5) 水銀利尿薬; chlormerodrin 1筒(有機水銀利尿薬 130mg) 午前5時に筋注

動物実験は5~15kgの成犬にpentobarbital sodium麻醉下で胃瘻を作製し、刺激薬として、histamine 0.1mg/kgを注射し、histamine刺激前2回、刺激後は90分までの胃液を持続分画採取し、測定に供した。

血液は股動脈より、基礎分泌時、histamine刺激後15分、45分、75分にheparin添加注射器にて採取し、それぞれ全血、血漿に分離し、測定に供した。動物実験では薬物の影響をみるためにhistamine単独使用10例を対照とし、各種薬物とhistamine併用群(1群5例)と比較した。本動物実験に使用

した薬物、投与量、投与方法は次の如くである。

1) acetazolamide; acetazolamide 1000mg を胃液採取 180分前に皮下注射

2) 水銀利尿薬; Igrosin 1 筒(有機水銀利尿薬 100mg) を胃液採取60分前に静脈内注射

3) prednisolone; prednisolone 50mg (水溶性) を胃液採取60分前に静脈内注射

4) ouabain; ouabain 0.075mg を胃液採取60分前に静脈内注射

測定方法

血液および胃液Cl⁻濃度はSchales and Schales法を、総酸度ならびに遊離塩酸度はTöpfer-Michaelis法により、Na⁺、K⁺濃度はColeman21型炎光光度計にて21-207 Na-filterおよび21-203 K-filterを用い測定した。

なお本研究には推計学的検討を試みたが、測定値の表示には、平均値±標準偏差を用い、差の有意性、相関係数の有意性の検定は、有意水準5%を用いt検定を行なった。

III. 研究成績

1) histamine刺激による血液ならびに胃液Cl⁻濃度の変動

従来、胃液分泌機能の検査には種々の刺激薬が使用されており、中でもKatsh u. Kalkが発表したcaffeineによる刺激法が多く用いられていたが、胃液そのものが得られ、また刺激力の点で注射による方法に変わりつゝある。注射による刺激法としてはinsulin法、imidaline法、histamine法、acetylcholine法、histalog法等があるが、中でもhistamineは刺激力が強く、神経因子を除外して腺細胞の働きそのものを表現し得るという点で最も良く使用されている。Kay⁵⁾らの報告するmaximal acid outputといわれるhistamine刺激量と腺細胞の反応態度について日本人胃液ではどのような反応を示すか、また胃液としての水分分泌、電解質分泌、酵素分泌、粘液分泌等をつかさどる胃壁の障害の範囲、程度により、胃液成分にどのような影響を及ぼすかを知ることが、胃液分泌を理解する上に重要である。

表1. 血液ならびに胃液Cl⁻濃度の変動(無刺激) 単位mEq/l

	胃液Cl ⁻ 濃度	血漿Cl ⁻ 濃度	全血Cl ⁻ 濃度
直後	111.1±19.0		
15'	105.8±3.1	100.2±9.0	75.7±10.0
30'	107.5±18.0	100.7±7.1	77.3±11.0
45'	111.2±13.0		
60'	102.5±20.0		
75'	98.3±28.0		
90'	100.1±31.0		
105'	91.2±52.3		
120'	96.1±36.8		
135'	94.9±33.2	104.5±8.6	73.7±6.7

表2. Histamine刺激による血液ならびに胃液Cl⁻濃度の変動 単位mEq/l

	胃液Cl ⁻ 濃度	血漿Cl ⁻ 濃度	全血Cl ⁻ 濃度
前 ₁	90.5±21.8		
前 ₂	98.2±20.0	105.2±10.0	75.8±11.0
15'	105.5±23.0	103.1±6.1	74.4±6.8
30'	107.7±42.7		
45'	114.2±25.0		
60'	109.9±24.0		
75'	106.5±24.0		
90'	102.8±20.0		
105'	99.1±28.1		
120'	98.4±22.0	106.1±14.0	77.4±4.6

A) 胃ゾンデ挿入による血液ならびに胃液Cl⁻濃度への影響(表1)

胃腺細胞のhistamineによる反応態度を検討する前に対照として、胃ゾンデ挿入後、刺激薬投与を行わずに135分間胃液を分画採取し、血液Cl⁻濃度ならびに胃液総Cl⁻濃度(以後胃液Cl⁻濃度と略す)の推移を観察した。

血液Cl⁻濃度はゾンデ挿入中、ならびに抜去後とも変動を認めない。胃液Cl⁻濃度はゾンデ挿入直後111.1±19.0mEq/l、挿入後45分間はやゝ高値を示し、以後漸減し挿入後105分で91.2±52.3mEq/lを示す。最高平均値と最低平均値との間で推計学的検討を行なったところ、両者の間に有意の差を認めない($t_{0.05(18)}=1.18$)。

B) histamine刺激による血液ならびに胃液Cl⁻濃度の変動(表2)

胃液Cl⁻濃度は前液95.0±21.8mEq/l、基礎分泌時98.2±20.0mEq/lを示し、histamine刺激により急激に増加し、刺激後45分で114.2±25.0mEq/lと最高値を示し、以後なだらかに減少し、刺激後120分で98.4±22.0mEq/lと基礎分泌値まで低下する。

基礎分泌時ならびにhistamine刺激15分後の血液Cl⁻濃度の変動を検討すると、平均値では、血漿、全血とも刺激15分後で減少を認めたが、推計学的に検討したところ、血漿 ($t_{0.05(122)}=1.00$)、全血 ($t_{0.05(122)}=0.14$)、とも有意差を認めない。

Kay⁵⁾らの実験によるとリン酸ヒスタミン0.04 mg/kg 投与で胃液分泌の最大反応値を認めており、教室においてもhistamine投与量を変えて胃液内成分の反応様相を観察した忠田⁶⁾の報告でもhistamine 0.04mg/kgで最大反応値を認めている。そこでhistamine投与量と胃液Cl⁻濃度の分泌様相との関係を検討した(表3)。

Histamine 0.01mg/kg 投与例の胃液Cl⁻濃度は基礎分泌値92.0±16.0mEq/l、histamine刺激後30分で108.9±30.2mEq/lに達し、以後急激に減少し、刺激後120分で75.0±59.7mEq/lを示す。histamine 0.02mg/kg 投与例では基礎分泌89.0±17.0mEq/l、最高値は刺激後45分で101.2±23.0mEq/lを示し、刺激後120分で93.2±23.0mEq/lを示す。histamine 0.03mg/kg 投与例では基礎分泌102.5±22.0

mEq/l、最高値は刺激後45分で118.4±33.8mEq/lに達し、刺激120分後で100.6±12.0mEq/lを示す。histamine 0.04mg/kg投与例では基礎分泌101.2±20.0mEq/l、最高値は刺激後45分で120.0±23.0mEq/lに達し、刺激後120分で100.2±28.3mEq/lを示す。一方Cl⁻最高反応値と基礎分泌値の差(以後Cl⁻変動幅、 Δ Cl⁻と仮称)について推計学的に検討を行なった。

Histamine 0.01 mg/kg投与群では Δ Cl⁻=12.8±26.8mEq/lで有意の変動を認めない ($t_{0.05(18)}=1.06$)。

Histamine 0.02 mg/kg投与群 Δ Cl⁻=18.7±16.0 mEq/l ($t_{0.05(72)}=7.69$)。histamine 0.03mg/kg投与群 Δ Cl⁻=20.7±17.5mEq/l ($t_{0.05(88)}=8.16$)。histamine 0.04 mg/kg 投与群 Δ Cl⁻=25.7±19.0 mEq/l ($t_{0.05(90)}=9.17$)を示し、それぞれ基礎分泌値に比べ変動を認めた。また Δ Cl⁻をhistamine投与群別に比較すると、histamine 0.01 mg/kgとhistamine 0.03 mg/kg ($t_{0.05(51)}=2.12$)、histamine0.04 mg/kg($t_{0.05(52)}=2.94$)、histamine 0.02mg/kgとhistamine 0.04mg/kg ($t_{0.05(103)}=2.01$)の間に有意差を認め、histamine0.03mg/kgと0.04mg/kgの間に差を認めない ($t_{0.05(103)}=1.07$)。

小括。対照として刺激薬投与を行わずにCl⁻濃度の推移を検討したが、胃液、血液ともに有意の変動を認めず、ゾンデ挿入による影響は少ないものと思われる。histamine刺激で胃液Cl⁻濃度は増加し、刺激45分後で最高値に達し以後漸減する。血液Cl⁻濃度はhistamine刺激後15分で血漿、全血とも平均値で減少を認めたが、推計学的に有意の差を認めない。

Histamine投与量別にCl⁻変動幅について検討した。histamine0.01mg/kg投与群では変動少なく、基礎分泌値に比べ変動を認めず、histamine0.02 mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kg投与群では変動を認めた。その反応態度は刺激量に比例して大となるが、一方histamine0.03mg/kgと0.04mg/kgの間に有意の差を認めず、したがって以後histamine0.03

表3. Histamine量別胃液Cl⁻濃度の変動
単位mEq/l

	Histamine 0.01 mg/kg	Histamine 0.02 mg/kg	Histamine 0.03 mg/kg	Histamine 0.04 mg/kg
前 ₁	92.1±16.0	89.7±18.0	100.6±22.0	94.2±23.0
前 ₂	92.0±16.0	89.0±17.0	102.5±22.0	101.2±20.0
15'	105.9±25.2	96.0±20.0	107.5±24.0	111.4±23.0
30'	108.9±30.2	99.2±25.7	116.8±23.0	119.7±15.0
45'	100.6±29.9	101.2±23.0	118.4±33.8	120.0±23.0
60'	83.7±28.4	95.6±22.0	114.8±21.0	116.6±23.0
75'	80.6±32.4	94.0±17.0	108.6±26.7	113.8±22.0
90'	85.6±28.7	94.2±2.7	104.7±20.0	107.3±26.4
105'	66.0±33.8	90.6±27.2	104.5±21.3	102.9±26.5
120'	75.0±59.7	93.2±23.0	100.6±12.0	100.2±28.3

mg/kg, 0.04mg/kg投与群を主体にして検討を行なうことにした。

2) 胃液Cl⁻濃度による分類

胃液Cl⁻濃度は胃ゾンデ挿入の影響をほとんど受けないことがわかったが, Lambing⁷⁾は彼の分画Bが胃腺の感受性を表現していると報告した。そこで本実験で胃液基礎分泌値ならびに刺激後の胃液Cl⁻濃度との関係, 血液と胃液Cl⁻濃度の関係について検討した。

A) 胃液基礎分泌値Cl⁻濃度による分類

基礎分泌値Cl⁻濃度により, A群(Cl⁻: 110 mEq/l以上), B群(Cl⁻:85.0~ 109.9mEq/l), C群(Cl⁻:84.9mEq/l以下)に分け胃液ならびに血液Cl⁻濃度の推移について検討した。

基礎分泌時血液Cl⁻濃度はA群で血漿 108.5±8.9mEq/l, 全血69.7±10.0mEq/l, B群で血漿108.1±12.0mEq/l, 全血80.7±6.2mEq/l, C群で血漿107.3±4.5mEq/l, 全血80.7±6.2mEq/lで, 各群の間に血漿, 全血とも有意の関係を認めなかった。胃液Cl⁻濃度は(図1の如く)A群では基礎分泌 122.6±12.6mEq/l, 刺激後急激に増加し45分で最高値 136.3±16.7mEq/lに達し, 以後急激に減少する。B群では基礎分泌95.5±10.0mEq/l, 刺激後30分で最高値 109.7±30.2mEq/lに達し以後漸減する。C群では基礎分泌74.2±17.0mEq/l, 刺激後45分で最高値 93.1±22.8mEq/lに達し以後なだらかに減少する。

B) Cl⁻濃度最高反応時値による分類

Histamine刺激後胃液Cl⁻最高反応時値により, A群(Cl⁻: 130mEq/l以上), B群(Cl⁻: 100.0~ 129.9mEq/l), C群(Cl⁻: 99.9mEq/l以下)に分け胃液Cl⁻濃度の推移を検討した(図2)。A群では基礎分泌112.4±33.0mEq/l, 刺激後45分で最高値 134.3±9.6mEq/lに達し, 以後急激に減少する。B群では基礎分泌 92.0±20.4mEq/l, 刺激後30分で最高値 105.6±10.2mEq/lに達し, 以後なだらかに減少する。C群では基礎分泌 79.6±35.6 mEq/l, 刺激後もCl⁻濃度は増加せず, 刺激15分後 79.7±9.8mEq/lを示し以後漸減の傾向を示し

図1. 胃液Cl⁻濃度の変動 (Cl⁻基礎分泌による分類)

図2. 胃液Cl⁻濃度の変動 (Cl⁻最高反応時値による分類)

た。C群に属すものはhistamine刺激に対し抵抗型を示すものであり, その疾患分布をみると, 胃潰瘍73例中15例(15%), 胃癌22例中6例(27%), 正常15例中2例(13%), その他胃疾患19例中3例(15%), 消化管以外では貧血12例中3例(25%)が認められ, 十二指腸潰瘍では認められなかった。

小括. 血液Cl⁻濃度と基礎分泌胃液Cl⁻濃度との間には有意の関係を認めない。一方胃液Cl⁻濃度のhistamine刺激前後の関係を検討し, 基礎分泌値の高いものでは刺激後も高く, 基礎分泌値の低いものでは刺激後も低い傾向を認めた。

3) 胃液H⁺濃度による分類 (図3, 4)

基礎分泌値とhistamine刺激後の胃液Cl⁻濃度とは比例して変動することがわかった。そこで酸度とCl⁻濃度との関係をみるために基礎分泌H⁺濃

図 3. 胃液Cl⁻濃度の変動 (H⁺濃度の基礎分泌による分類)

図 4. 胃液Cl⁻濃度の変動 (H⁺最高反応時値による分類)

度によりA群(H⁺: 50mEq/l以上), B群(H⁺: 20~49mEq/l), C群(H⁺: 19mEq/l以下)の3群に分け胃液Cl⁻濃度の推移をみると, H⁺濃度の高いものはCl⁻濃度も高く, H⁺濃度の低いものはCl⁻濃度も低い傾向を認めた. 一方胃液H⁺濃度最高反応時値により, A群(H⁺: 90mEq/l以上), B群(H⁺: 50~89mEq/l), C群(H⁺: 49mEq/l以下)の3群に分け, 胃液Cl⁻濃度の推移をみた. H⁺濃度最高反応時値の高いものでは基礎分泌値, 刺激後ともにCl⁻濃度は高く, H⁺濃度の低いものではCl⁻濃度も低い傾向を認めた.

4) histamine刺激による各種疾患の胃液Cl⁻濃度の変動

Histamine刺激により胃液Cl⁻濃度は変動を示し, その変動はH⁺濃度の高いものではCl⁻濃度も高く, H⁺濃度の低いものではCl⁻濃度も低い傾向

表 4. 各種疾患における胃液Cl⁻濃度の変動
単位mEq/l

	正常	胃潰瘍	胃癌	十二指腸潰瘍	十二指腸癌	肝疾患	腎疾患	貧血	糖尿病
前₁	98.5±24.0	95.5±30.4	93.7±17.0	120.4±16.0	93.8±17.0	89.1±26.2	89.3±18.0	90.5±16.0	93.8±12.0
前₂	97.5±25.4	100.5±19.0	91.4±20.0	110.0±16.0	96.9±37.6	92.9±23.0	96.8±28.9	89.7±18.0	104.2±16.0
15'	103.5±45.1	106.6±22.0	96.0±22.0	126.7±21.0	114.8±26.5	104.6±18.0	106.3±27.5	100.0±20.0	119.7±30.5
30'	112.1±19.0	112.2±24.0	106.1±23.3	135.0±16.0	112.9±25.4	120.5±12.0	117.0±23.0	104.7±21.0	127.4±40.0
45'	109.9±26.3	113.3±30.7	110.5±19.0	132.1±20.0	110.6±25.2	121.4±19.0	117.0±25.6	105.8±27.4	127.3±77.4
60'	106.1±21.0	107.5±25.7	103.4±22.0	121.5±24.1	112.4±23.0	119.2±16.0	113.3±28.3	104.5±28.0	126.1±33.9
75'	95.9±22.0	104.9±26.5	102.2±21.0	121.2±27.2	107.1±26.3	111.9±24.0	106.4±26.1	103.1±30.7	120.7±22.0
90'	91.2±32.0	98.9±23.0	102.5±18.0	106.7±32.6	103.1±25.8	113.7±19.0	108.6±24.0	92.1±28.7	119.7±22.0
105'	82.4±30.7	100.1±28.1	99.9±30.6	103.0±26.8	100.4±30.1	112.3±24.0	106.2±24.0	91.0±23.0	115.0±16.0
120'	85.1±32.2	100.4±24.0	99.6±28.0	97.0±34.9	96.8±29.6	103.3±29.9	109.3±23.0	73.1±24.0	116.8±21.0

を認めた. そこで胃液酸度に変化をもたらすといわれている各種疾患の胃液Cl⁻濃度について検討してみた.

A) 疾患別胃液Cl⁻濃度の変動 (表 4)

疾患別に胃液Cl⁻濃度の平均値をみると, 十二指腸潰瘍が高く, ついで胃潰瘍, 正常, その他胃疾患, 胃癌の順に低下し, それ以外の疾患では貧血, 腎疾患の低値が認められるが例数および原疾患の多様性のために除外し, 十二指腸潰瘍, 胃潰瘍, 胃癌, 正常例についてのみ推計学的検討を加えた. 基礎分泌値Cl⁻濃度について各疾患間で推計学的に検討したところ, 平均値で最高の十二指腸潰瘍と最低の胃癌との間にも有意差を認めない ($t_{0.05(27)}=1.36$). histamine刺激後も十二指腸潰瘍ではCl⁻濃度は高く, 変動も激しい. 一方胃癌では低い傾向をみる. そこでCl⁻最高反応時値について各疾患間を検討した. 十二指腸潰瘍 (123.8~158.8 mEq/l, 平均値 141.3±14.6 mEq/l) は最も高く, ついで正常 (81.0~151.8 mEq/l, 平均値 132.4±12.0 mEq/l), 胃潰瘍 (63.2~179.4 mEq/l, 平均値 128.7±16.0 mEq/l) の順に低下し, 胃癌 (82.9~136.3 mEq/l, 平均値 111.5±21.0 mEq/l) は最も低い傾向を認めた. 各疾患間について検討したが, 胃癌と胃潰瘍 ($t_{0.05(47)}=3.72$), 胃癌と正常 ($t_{0.05(22)}=4.78$), 胃癌と十二指腸潰瘍 ($t_{0.05(21)}=7.01$) の間に有意差を認めた.

B) 随伴性胃炎と胃液Cl⁻濃度

図5. 随伴性胃炎と胃液Cl⁻濃度(胃潰瘍)

胃疾患の種類により胃液Cl⁻濃度の反応態度に差のあることがわかった。しかし同一疾患でもhistamine刺激に対して必ずしも同一の反応態度を示すとはいえず、本研究においても、胃潰瘍の15%にhistamine抵抗型を認めた。そこで腺細胞の分布する胃粘膜の状態を胃カメラ像から求め、胃潰瘍患者における随伴性胃炎と胃液Cl⁻濃度の推移を検討した(図5)。

胃カメラで萎縮性胃炎の範囲ならびに程度の高度のものでは胃液Cl⁻濃度は基礎分泌 96.3 ± 15.0 mEq/l、刺激後最高値は45分で 113.0 ± 14.0 mEq/lに達する。萎縮性胃炎軽度で範囲も狭いものでは基礎分泌 108.1 ± 15.0 mEq/l、刺激後45分で最高値 120.6 ± 21.0 mEq/lに達する。表在性胃炎像を示すものは、基礎分泌 116.1 ± 30.4 mEq/l、刺激後15分で最高値 151.5 ± 30.4 mEq/lに達する。

一方Cl⁻変動幅について随伴性胃炎各像を検討したところ、萎縮性胃炎高度のものは $\Delta Cl^- = 20.4 \pm 10.0$ mEq/l、萎縮性胃炎軽度のものは $\Delta Cl^- = 23.6 \pm 21.0$ mEq/l、表在性胃炎では $\Delta Cl^- = 25.7 \pm 16.0$ mEq/lになり、萎縮性胃炎高度のものでは基礎分泌値、最高反応時値ならびにCl⁻変動幅とも低い傾向を認める。

小括. 各種疾患と胃液Cl⁻濃度の関係を検討したところ、基礎分泌では疾患により差を認めず、刺激後Cl⁻最高反応値においては、十二指腸潰瘍が最も高く、ついで正常、胃潰瘍、胃癌の順に低くなり、胃癌と他の疾患の間に有意差を認めた。ま

た胃潰瘍の随伴性胃炎と胃液Cl⁻濃度の関係もみたが、萎縮性胃炎高度のもので基礎分泌、Cl⁻変動幅とも低く、表在性胃炎では高い傾向を認める。

5) 胃液Cl⁻濃度と胃液内各成分の関係

胃液内電解質はCl⁻、HCO₃⁻等陰ionとH⁺、Na⁺、K⁺等陽ionとの間に互いに影響を受けながら分泌されるといわれているが、必ずしも各電解質のhistamineに対する反応態度が同じであるとはいえない。この事は腺細胞の分泌能ならびに吸収能を論ずるに重要な意味を有するものと思われる。そこで基礎分泌とCl⁻最高反応時の差で胃液内各成分の動態を検討した。

A) Histamine刺激による胃液各成分の変動

胃液各成分はhistamine刺激により変動し、その変動をCl⁻変動幅で検討したが、胃液量 $\Delta Cl^- = 24.2 \pm 21.3$ ml、Cl⁻濃度 $\Delta Cl^- = 22.1 \pm 18.0$ mEq/l、H⁺濃度 $\Delta Cl^- = 30.9 \pm 39.3$ mEq/l、遊離塩酸度(以後F-HClと略す) $\Delta Cl^- = 39.1 \pm 34.0$ mEq/l等は刺激後増加し、Na⁺濃度 $\Delta Cl^- = -16.7 \pm 20.0$ mEq/lと減少し、K⁺濃度 $\Delta Cl^- = 0.01 \pm 0.7$ mEq/lは有意の変動を示さなかった。

一方histamine投与量別にその変動を検討したが、胃液量はhistamine投与量に比例して変動幅も増加し、Cl⁻濃度と一致した変動を示し、H⁺とNa⁺濃度の変動幅はhistamine 0.01 mg/kg投与群で最も大であり、F-HCl濃度はhistamine 0.02 mg/kg投与群で変動幅が最も大である(表5)。

B) 各疾患による胃液各成分の変動(表6)

疾患別に胃液各成分の変動を基礎分泌とCl⁻最高反応時値の差で検討した。胃液量はCl⁻濃度と同様の傾向を示し、十二指腸潰瘍が最も変動著明で、ついで胃潰瘍、正常、胃癌の順で低くなる。H⁺濃度は正常が最も変動し、ついで十二指腸潰瘍、胃潰瘍、胃癌の順で低下し、F-HClでは、胃潰瘍が最も変動し、ついで正常、十二指腸潰瘍、胃癌の順に低下した。Na⁺濃度では十二指腸潰瘍が変動大きく、ついで胃潰瘍、胃癌、正常の順に低下した。K⁺濃度は変動が少なく平均値ではNa⁺と同様の順で低下した。

小括。胃液内各成分は histamine 刺激後変動を示したが、基礎分泌を原点とし、Cl⁻最高反応時

表5. 胃液内各成分の変動 (Cl⁻最高反応時値—基礎分泌値)

	Cl ⁻	胃液量	H ⁺	F-HCl	Na ⁺	K ⁺
単位	mEq/l	ml	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l
Histamine 0.01mg/kg	12.8 ± 26.8	0.1 ± 24.0	38.8 ± 39.5	22.4 ± 29.4	-26.7 ± 12.0	1.1 ± 2.4
Histamine 0.02mg/kg	20.3 ± 16.0	0.2 ± 15.0	21.9 ± 31.8	42.2 ± 40.9	-12.7 ± 23.0	-0.6 ± 3.1
Histamine 0.03mg/kg	20.7 ± 17.0	10.5 ± 26.3	34.6 ± 23.0	37.7 ± 29.8	-13.0 ± 18.0	-0.4 ± 3.9
Histamine 0.04mg/kg	25.7 ± 19.0	11.3 ± 18.0	30.5 ± 41.7	39.8 ± 33.7	-23.0 ± 28.7	0.3 ± 3.7

表6. 疾患別胃内各成分の変動 (Cl⁻最高反応時値—基礎分泌値)

	Cl ⁻	胃液量	H ⁺	F-HCl	Na ⁺	K ⁺
単位	mEq/l	ml	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l
正常	23.0 ± 6.1	3.7 ± 12.0	40.2 ± 22.0	40.1 ± 35.4	-5.2 ± 18.0	0.1 ± 1.5
十二指腸潰瘍	31.0 ± 14.0	12.4 ± 24.0	34.5 ± 24.9	32.2 ± 24.9	-21.2 ± 5.8	-1.3 ± 18.0
胃潰瘍	24.8 ± 22.0	6.6 ± 25.3	32.6 ± 31.6	40.5 ± 33.8	-21.0 ± 18.0	0.6 ± 4.0
胃癌	22.9 ± 17.0	0.7 ± 21.0	31.2 ± 28.8	27.3 ± 24.0	-15.1 ± 22.0	0.6 ± 3.6

表7. 胃液内各成分の相関性

	Cl ⁻ 最高反応時値	Cl ⁻ 変動幅
Cl ⁻ :H ⁺	+0.64°	+0.48°
Cl ⁻ :F-HCl	+0.82°	+0.46°
Cl ⁻ :Na ⁺	-0.22	-0.28
H ⁺ :Na ⁺	-0.45°	-0.89°
F-HCl:Na ⁺	-0.90°	-0.85°
F-HCl:H ⁺	+0.86°	+0.69°

°有意水準5%にて有意のもの

値の胃液内各成分の変動幅について検討したが、各成分は必ずしもCl⁻濃度変動と一致した態度を示さなかった。この事は忠田⁶⁾によっても論じられているように、刺激に対する各成分の反応態度が異なるためと解釈できる。

6) 胃液内各成分の相関

胃液内のCl⁻は各陽ion濃度の態度により結合態度が異なつて来るものと考えられる。そこで胃液内各成分の相関をCl⁻最高反応時値ならびにCl⁻変動幅について検討した(表7)。

A) Cl⁻最高反応時値における各成分の相関

Histamine刺激後Cl⁻最高反応時においてCl⁻とH⁺(図6), Cl⁻とF-HCl(図7), H⁺とF-HCl(図8)は正の相関を認め、Na⁺とH⁺(図9), Na⁺とF-HCl(図10)は負の相関を認め、Cl⁻とNa⁺もまた負の相関の傾向を認めるが推計学的に有意性は認めなかった(図11)。H⁺, Cl⁻およびF-HCl濃度の間の相関係数を比較したが、それによると、Cl⁻はH⁺よりF-HClと高い相関を示し、F-HClとH⁺, F-HClとCl⁻の相関係数の間に有意差を認めなかった。

B) 基礎分泌値とCl⁻最高反応時値の変動幅における胃液内各成分の相関

基礎分泌値を原点にとり、刺激後Cl⁻最高反応時との変動幅で各成分の分泌態度について相関性を検討した(表7)。

Cl⁻とH⁺, Cl⁻とF-HCl, H⁺とF-HClは正の相関を認め、Na⁺とH⁺, Na⁺とF-HClは負の相関を認める。Cl⁻とNa⁺は負の相関の傾向を認めるが、推計学的に有意性は認められなかった。つぎにH⁺, Cl⁻, F-HCl濃度の増加度およびNa⁺濃度減少度にかんして、Na⁺とH⁺, Cl⁻, F-HClの関係についてみた場合、Na⁺とF-HCl, Na⁺とH⁺の相関係数の間に有意の差を認めない。一方Cl⁻についても同様に検討したが、Cl⁻とF-HCl, Cl⁻とH⁺の相関係数の間に有意差を認めず、H⁺についてはF-HClと最も高い相関を認めた。

C) 各疾患における胃液内各成分の相関

Histamine刺激による各成分の動態を疾患別に

図 6. Cl^- と H^+ の相関性 図 7. Cl^- と F-HCl の相関性 図 8. H^+ と F-HCl の相関性 図 9. H^+ と Na^+ の相関性 図 10. Na^+ と F-HCl の相関性 図 11. Cl^- と Na^+ の相関性

表 8. 胃液内各成分の相関性 (疾患別)

	正 常	胃潰瘍	胃 癌	十二指腸潰瘍
$\text{Cl}^-:\text{H}^+$	+0.63°	+0.24	+0.16	+0.47°
$\text{Cl}^-:\text{F-HCl}$	+0.61°	+0.24	+0.35	+0.42°
$\text{Cl}^-:\text{Na}^+$	-0.36	-0.06	-0.37	-0.45
$\text{Na}^+:\text{H}^+$	-0.23	-0.59°	-0.04	-0.86°
$\text{Na}^+:\text{F-HCl}$	-0.65°	-0.66°	-0.62°	-0.87°
$\text{F-HCl}:\text{H}^+$	+0.83°	+0.79°	+0.85°	+0.88°

°有意水準5%にて有意のもの

基礎分泌と Cl^- 最高反応時値の変動幅で検討した(表8)。

H^+ とF-HClは各疾患とも正の相関を認め、 Na^+ とF-HClも負の相関を認めた。一方 Cl^- 濃度変動の比較的低い、胃癌、胃潰瘍で Cl^- は H^+ 、F-HClと相関を認めない。

小括. 胃液内成分の相関を検討した。刺激後の各成分の分泌動態をみるために Cl^- 変動幅について検討したが、 Cl^- と H^+ 、 Cl^- とF-HClの相関係数

図12. H^+ と Cl^- 濃度比 (histamine投与量別)

の間に有意差を認めず、 Na^+ と H^+ 、 Na^+ と $F-HCl$ の相関係数の間に有意差を認めない。一方 Cl^- 最高反応時における各成分濃度分布の相関をみたが Cl^- は $F-HCl$ と高い相関を示し、 Na^+ も $F-HCl$ と高い負の相関を認めた。 $F-HCl$ と H^+ 、 $F-HCl$ と Cl^- の相関係数の間に有意差を認めなかった。

疾患別に各成分の相関を検討したが、 Cl^- 変動幅の比較的低い胃癌、胃潰瘍では Cl^- と H^+ 、 $F-HCl$ の間に相関は認められなかった。

7) Cl^- と H^+ 濃度比の変動

胃液 Cl^- 濃度と H^+ 濃度の間に相関を認めた。そこで Cl^- と H^+ 濃度比 (H^+/Cl^-) の推移を経時的に検討した。

A) Histamine投与量による変動 (図12)

Histamine投与量別に H^+/Cl^- 比を検討した。

Histamine 0.02mg/kg投与群では基礎分泌 0.39 ± 0.14 、刺激後やや増加し、刺激30分後に最高値 0.53 ± 0.08 に達し、以後減少する。histamine 0.03mg/kg投与群では、基礎分泌 0.39 ± 0.08 、最高値は刺激後45分で 0.59 ± 0.08 に達する。histamine 0.04

図13. H^+ と Cl^- 濃度比 (H^+ 最高反応時値による分類) 図14. H^+ と Cl^- 濃度比 (胃潰瘍、胃癌)

mg/kg投与群では基礎分泌 0.35 ± 0.06 、最高値は刺激後45分で 0.62 ± 0.06 に達する。histamine投与量別各群においてその基礎分泌と最高値の間を検定したが、いずれも有意差を認めず、また各投与群間の最高値および基礎分泌間に有意差を認めない。

B) H^+ 最高反応時値による分類

H^+ 最高反応時値の分類で H^+/Cl^- 比を検討した (図13)。 H^+ 濃度の高いA群では基礎分泌 0.52 ± 0.30 、最高値 0.73 ± 0.22 を示し最もその比が大である。 H^+ 濃度の低いC群では基礎分泌 0.21 ± 0.15 、最高値 0.33 ± 0.20 で3群中最も低く、B群は基礎分泌 0.28 ± 0.17 、最高値 0.55 ± 0.13 でA群、B群の中間を占める。各群最高値はA群とB群 ($t_{0.05(102)} = 4.98$)、B群とC群 ($t_{0.05(71)} = 5.72$)の間に有意差を認める。

C) 胃潰瘍、胃癌における変動 (図14)

胃潰瘍、胃癌について H^+/Cl^- 比を検討した。胃癌では基礎分泌 0.30 ± 0.17 、最高値 0.55 ± 0.14 は刺激後45分で基礎分泌に比べ増加を認める ($t_{0.05(20)} = 3.72$)。胃潰瘍では基礎分泌 0.34 ± 0.47 、最高値 0.63 ± 0.67 は刺激45分後に達し、基礎分泌との間に有意の差を認めない ($t_{0.05(56)} = 1.68$)。また両疾患の基礎分泌値 ($t_{0.05(36)} = 0.45$)、最高値

図15. $F-HCl$ と Cl^- 濃度比 (histamine投与量別)

図16. F-HClとCl⁻濃度比 (H⁺最高反応時値による分類)

($t_{0.05(40)}=1.17$) の間に有意差を認めない。

8) Cl⁻とF-HCl濃度比の変動

胃液Cl⁻濃度とF-HCl濃度比 (F-HCl/Cl⁻) の推移をH⁺/Cl⁻比同様に検討した。

A) Histamine投与量による変動 (図15)

Histamine 0.02 mg/kg投与例胃液F-HCl/Cl⁻比は基礎分泌 -0.33 ± 0.52 , 最高値 0.18 ± 0.41 は刺激後60分に認め, 基礎分泌に比べ増加を認める ($t_{0.05(67)}=2.71$).

Histamine 0.03mg/kg投与例では基礎分泌 0.06 ± 0.33 , 最高値 0.37 ± 0.30 は刺激45分後に認め, 基礎分泌に比べ増加を示した ($t_{0.05(86)}=5.61$). histamine 0.04mg/kg投与例では基礎分泌 0.07 ± 0.33 , 最高値 0.34 ± 0.35 は刺激45分後に認め, 基礎分泌に比べ増加を示した ($t_{0.05(98)}=9.01$).

各群最高値間を推計学的に検討した. histamine 0.02mg/kgと0.03mg/kg ($t_{0.05(82)}=2.71$), histamine 0.02mg/kgと0.04mg/kg ($t_{0.05(86)}=2.91$) の間に有意差が認められ, histamine 0.03mg/kgと0.04mg/kg ($t_{0.05(98)}=0.42$) の間に有意差を認めない。

B) H⁺最高反応値による分類 (図16)

H⁺最高反応値分類にしたがってF-HCl/Cl⁻比を検討した. H⁺濃度の高いA群ではF-HCl/Cl⁻比は基礎分泌 0.11 ± 0.45 , 最高値 0.51 ± 0.41 は基

図17. F-HClとCl⁻濃度比 (胃潰瘍, 胃癌)

礎分泌に比べ増加を認める ($t_{0.05(108)}=5.21$). H⁺濃度の低いC群では基礎分泌 -0.39 ± 0.54 , 最高値 0.21 ± 0.34 は基礎分泌値に比べ増加を認めた ($t_{0.05(48)}=2.63$). B群は基礎分泌 -0.13 ± 0.31 , 最高値 0.21 ± 0.34 は基礎分泌値に比べ増加を認める ($t_{0.05(96)}=5.01$). 各群最高値間を検討したところA群とB群($t_{0.05(107)}=4.62$), B群とC群 ($t_{0.05(77)}=7.57$) の間に有意差を認めた。

C) 胃潰瘍, 胃癌における変動 (図17)

胃癌では基礎分泌 -0.17 ± 0.24 , 最高値 0.19 ± 0.31 は基礎分泌に比べ増加を認めた ($t_{0.05(20)}=3.06$).

胃潰瘍では基礎分泌 -0.03 ± 0.96 , 最高値 0.39 ± 0.88 は基礎分泌に比べ増加を認めた ($t_{0.05(56)}=6.03$).

両疾患の基礎分泌値 ($t_{0.05(36)}=1.47$) 間に有意差を認めず, 最高値 ($t_{0.05(42)}=2.02$) で有意差を認めた。

小括. H⁺/Cl⁻比はhistamine刺激後も変動は少なく, F-HCl/Cl⁻比はhistamine刺激後増加を認めた. 一方H⁺/Cl⁻比, F-HCl/Cl⁻比ともH⁺濃度の高いものではその比も高く, H⁺濃度の低いものではその比も低い傾向を認めた. histamine投与量別ではhistamine 0.02mg/kgとhistamine 0.03mg/kg, 0.04mg/kgの間にF-HCl/Cl⁻比で有意差を認め, H⁺/Cl⁻比で差を認めない. 胃潰瘍と胃癌の間では最高値でF-HCl/Cl⁻比に有意差を認め, H⁺/Cl⁻比で差を認めない. すなわちH⁺/Cl⁻比がほぼconstantであるのに対し, F-HCl/Cl⁻比の変動を認めたことはF-HClが他のアルカリ金属の影響を受ける結果と考える。

9) 胃液Cl⁻絶対量

胃液Cl⁻濃度について検討して来たが, 胃腺細胞の分泌機能を考える上で忘れてならないものに水分泌がある. すなわち水分泌量により, 各濃度は変動し, したがって絶対量について検討する必要がある. 胃液量は基礎分泌値 16.4 ± 3.6 ml, Cl⁻濃度最高反応時で 24.2 ± 3.6 mlと増加を示す. しかし胃液採取にかんしては, 被検者の胃の

図18. Histamine刺激による胃液Cl⁻絶対量の変動 図19. 胃液Cl⁻絶対量の変動 (Histamine投与量別) 図20. Cl⁻絶対量疾患別変動

位置、形態、tonus、胃粘膜の状態に問題があり、また、あらゆる手段を講じたが、採取法自体が盲目的行為であるため、採取した胃液量を絶対的なものと信じ難く、したがって本研究ではCl⁻絶対量にかんして量的傾向を検討するに止めた。

A) Histamine投与による胃液Cl⁻量の変動(図18)

Histamine投与により胃液Cl⁻量は増加し、刺激60分間はほぼ同量の分泌様相を呈し、以後急激に減少を示した。

B) Histamine投与量による変動(図19)

Histamine 0.02mg/kg投与群では刺激後Cl⁻量の変動は少なく、histamine 0.03mg/kg, 0.04mg/kg投与群では刺激後増加し、histamine 0.03mg/kg投与群

表9. 薬物投与によるヒト血液Cl⁻濃度の変動 (単位mEq/l)

	血漿Cl ⁻ 濃度		全血Cl ⁻ 濃度	
	薬物投与群	対照	薬物投与群	対照
Acetazolamide 500mg	106.0±13.0	104.8±6.7	75.4±3.3	78.2±5.2
Acetazolamide 1000mg	103.6±1.4	101.9±2.7	81.4±3.4	76.1±2.0
Spironolactone	102.1±3.9	100.3±7.1	74.1±8.6	67.9±8.2
Chlorthalidone	104.3±5.0	109.6±4.0	79.6±6.2	85.9±3.0
Prednisolone	97.5±2.0	103.5±6.8	83.7±3.0	83.9±8.8
水銀利尿薬	97.3±4.2	100.1±2.5	82.6±7.8	83.0±4.2

○有意水準5%で変動を認めるもの

では刺激後60分に、histamine 0.04mg/kg投与群では刺激後15分に最高値を認めた。

C) 疾患別胃液Cl⁻絶対量の変動(図20)

胃液Cl⁻量を各疾患について検討した。十二指腸潰瘍、胃潰瘍では刺激後急激に増加し、45分後に最高値に達し以後減少する。胃癌、正常例では刺激後に潰瘍例に比べ変動少なく、胃癌では刺激後15分に、正常では30分後に最高値に達した。

小括. 胃液Cl⁻量はCl⁻濃度とほぼ一致した変動を示した。疾患別では潰瘍例では水分分泌が多く変動が大である傾向を認めた。

10) 薬物投与による血液ならびに胃液Cl⁻濃度の変動

体液電解質代謝に影響を及ぼすと考えられる各種薬物を投与し、血液ならびに胃液Cl⁻濃度について検討した。

A) 臨床例 (表9, 10)

a) acetazolamide 500mg

血液ならびに胃液Cl⁻濃度は対照に比べ有意の変動を示さない。

b) acetazolamide 1000mg

血漿 ($t_{0.05(14)}=3.46$), 全血 ($t_{0.05(14)}=8.41$) と対照に比べ増加し、胃液Cl⁻濃度は平均値で減

表10. 薬物投与による胃液内Cl⁻濃度の変動(薬物投与例一対照例) (単位mEq/l)

	Acetazolamide 500mg	Acetazolamide 1000mg	Spironolactone	Chlorthalidone	Prednisolone	水銀利尿薬
前 ₁	4.6 ± 16.0	17.9 ± 29.2	6.5 ± 21.0	17.9 ± 38.0	14.7 ± 38.1	6.6 ± 17.0
前 ₂	-3.5 ± 10.0	11.4 ± 33.4	7.6 ± 27.6	1.1 ± 15.0	1.5 ± 15.0	-3.8 ± 17.8
前 ₃		4.7 ± 19.0	20.7 ± 16.3	10.7 ± 33.2	2.7 ± 13.0	-4.1 ± 7.4
前 ₄		7.1 ± 27.9	10.4 ± 33.9	2.9 ± 10.7	0.4 ± 33.8	-1.7 ± 11.0
前 ₅		-2.5 ± 21.0	14.2 ± 19.0	13.0 ± 23.7	3.5 ± 17.0	2.2 ± 22.6
前 ₆		4.0 ± 3.0	7.4 ± 17.0	16.2 ± 27.5	1.9 ± 18.0	-6.0 ± 15.4
15'	7.7 ± 14.0	-5.9 ± 12.0	-1.7 ± 14.0	9.0 ± 11.0	16.0 ± 32.4	-6.4 ± 11.4
30'	10.2 ± 24.7	-4.5 ± 12.0	3.1 ± 25.6	6.1 ± 22.0	18.6 ± 33.3	1.0 ± 13.0
45'	3.3 ± 23.0	2.6 ± 9.8	4.7 ± 25.7	-11.7 ± 35.3	20.7 ± 49.2	-2.9 ± 12.6
60'	4.7 ± 24.0	-2.1 ± 10.0	7.7 ± 24.0	-13.3 ± 38.3	9.1 ± 26.0	-2.0 ± 4.7
75'	-2.4 ± 19.0	-1.9 ± 23.0	10.2 ± 15.0	-11.2 ± 28.2	4.9 ± 31.8	5.4 ± 12.8
90'	13.7 ± 20.0	3.0 ± 17.0	-6.3 ± 27.9	-19.7 ± 42.5	1.3 ± 37.3	5.2 ± 11.0
105'	7.2 ± 18.0	-6.5 ± 17.0	3.1 ± 19.0	2.0 ± 17.0	2.2 ± 44.7	0.2 ± 13.0
120'	10.9 ± 12.0	4.8 ± 15.0	-1.1 ± 26.6	3.6 ± 17.0	7.3 ± 25.3	3.3 ± 4.8

表11. イヌ血液ならびに胃液Cl⁻濃度の変動(単位mEq/l)

	胃液Cl ⁻ 濃度	血漿Cl ⁻ 濃度	全血Cl ⁻ 濃度
前 ₁	133.3 ± 32.2		
前 ₂	142.1 ± 26.2	114.5 ± 8.5	85.9 ± 8.1
15'	151.0 ± 23.0	113.6 ± 5.2	84.3 ± 8.1
30'	162.6 ± 16.0		
45'	164.2 ± 17.0	110.9 ± 2.7	86.3 ± 7.3
60'	167.1 ± 17.0		
75'	164.1 ± 15.0	114.1 ± 3.9	84.6 ± 5.8
90'	155.4 ± 16.0		

少の傾向を示したが、推計学的に有意差を認めない。

c) spironolactone

血液、胃液Cl⁻濃度は平均値で増加の傾向を示すが、推計学的に有意差を認めない。

d) chlorthalidone

表12. イヌ血液Cl⁻濃度の薬物による影響(単位mEq/l)

	血漿Cl ⁻ 濃度		全血Cl ⁻ 濃度	
	刺激前	刺激後15分	刺激前	刺激後15分
対照	114.5 ± 8.5	113.6 ± 5.2	85.9 ± 8.1	84.3 ± 8.1
Acetazolamide	106.5 ± 5.0	105.2 ± 5.5	78.5 ± 4.1*	80.9 ± 6.4
Quabain	106.4 ± 10.0	106.8 ± 11.0	89.5 ± 11.0	89.2 ± 13.0
Prednisolone	105.2 ± 5.8*	104.4 ± 5.5*	87.0 ± 6.8	87.1 ± 4.1
水銀利尿薬	97.4 ± 5.4*	96.0 ± 5.5*	81.9 ± 4.7	78.9 ± 5.3

* 有意水準5%にて有意の差を認めない

図21. 薬物投与による胃液Cl⁻濃度の変動(イヌ)

血漿Cl⁻濃度 ($t_{0.05(12)} = -6.16$) は減少し、全血ならびに胃液Cl⁻濃度は平均値で減少の傾向を認めたが、推計学的に有意差を認めない。

e) prednisolone

胃液Cl⁻濃度はhistamine刺激後増加の傾向を示したが、推計学的に血液ならびに胃液Cl⁻濃度に有意差を認めない。

f) 水銀利尿薬

胃液Cl⁻濃度に有意差を認めず、血漿Cl⁻濃度は減少した ($t_{0.05(10)} = -3.63$)。

B) 動物実験例

i) 対照 (表11)

各種薬物の胃液ならびに血液Cl⁻濃度への影響をみるために5~15kgの成犬にhistamine 0.1 mg/kgを投与し、経時的に胃液ならびに血液Cl⁻濃度を検討した。イヌ胃液Cl⁻濃度はhistamine刺激で急激に増加し、刺激45分後に最高値に達する。血液Cl⁻濃度は血漿、全血ともhistamine刺激前ならびに刺激15分後、45分後、75分後で有意差を認めない。

ii) 薬物投与による血液ならびに胃液Cl⁻濃度の変動 (表12, 図21)

a) acetazolamide

血液Cl⁻濃度は基礎分泌時全血で減少し ($t_{0.05(15)} = -2.26$)、血漿では有意の変動を示さなかった。胃液Cl⁻濃度を対照群との差で示すと図20の如くで、著明なCl⁻濃度の減少を認めた。すなわち基礎分泌値 $104.8 \pm 39.9 \text{ mEq/l}$ (対照 $142.1 \pm 26.2 \text{ mEq/l}$)、 $t_{0.05(15)} = -9.65$ 、刺激後45分で対照との差が最も著明で $132.6 \pm 27.1 \text{ mEq/l}$ (対照 $162.6 \pm 16.0 \text{ mEq/l}$)、 $t_{0.05(15)} = -26.93$ を示した。

b) ouabain

血液Cl⁻濃度に有意差を認めない。胃液Cl⁻濃度はhistamine刺激後著明な減少を示す。基礎分泌値 $133.7 \pm 27.8 \text{ mEq/l}$ (対照 142.1 mEq/l)、 $t_{0.05(13)} = -5.30$ 、刺激後15分で対照との差が最も著明で $120.8 \pm 6.5 \text{ mEq/l}$ (対照 $150.1 \pm 23.0 \text{ mEq/l}$)、 $t_{0.05(15)} = -4.29$ を示した。

c) prednisolone

血漿Cl⁻濃度はhistamine刺激前後とも対照に比べ減少を示した。胃液Cl⁻濃度は基礎分泌は $131.3 \pm 29.4 \text{ mEq/l}$ (対照 $142.1 \pm 26.2 \text{ mEq/l}$)、 $t_{0.05(18)} = -6.31$ で減少し、histamine刺激75分後より増加の傾向を認めたが、刺激後75分、90分の例数不足のため有意検定より除外した。

d) 水銀利尿薬

血漿Cl⁻濃度はhistamine刺激前後とも減少し

た。一方全血Cl⁻濃度には有意差を認めない。

胃液Cl⁻濃度は基礎分泌 $138.0 \pm 19.0 \text{ mEq/l}$ (対照 $142.1 \pm 26.2 \text{ mEq/l}$)、 $t_{0.05(12)} = -2.51$ 、刺激後60分で $156.8 \pm 3.9 \text{ mEq/l}$ (対照 $167.1 \pm 17.0 \text{ mEq/l}$)、 $t_{0.05(12)} = -13.48$ とともに減少を示した。

小括. Acetazolamide: acetazolamide 500 mg投与例では胃液、血液Cl⁻濃度に変動を認めず、1000 mg投与例でも胃液で減少の傾向を認めるが有意差はなく、血液では増加を認める。動物例では全血ならびに胃液Cl⁻濃度の減少を認めた。

Chlorthalidone: 血漿Cl⁻濃度は減少を認め、胃液Cl⁻濃度は平均値で減少の傾向を認めたに過ぎない。

水銀利尿薬: 臨床例、動物例とも血漿Cl⁻濃度は減少し、胃液Cl⁻濃度は動物例で減少した。

Prednisolone: 動物例で血漿Cl⁻濃度は減少し、胃液Cl⁻濃度は刺激後増加の傾向を認める。

Spironolactone: 血液、胃液Cl⁻濃度に変動を認めない。

Ouabain: 胃液Cl⁻濃度は減少を認めた。

IV. 結括ならびに考察

総Cl⁻濃度を中心に血液および胃液内電解質を測定しhistamine刺激前後の電解質の推移について述べた。

胃液成分は主として壁細胞から分泌されると推定される塩酸、体部主細胞からのpepsin、被覆上皮細胞、腺頸部主細胞からの粘液等である。胃液はこれら腺分泌機能の総和であり、胃腺細胞の器質的および機能的障害の結果生じた胃分泌機能の異常を知る上に重要である。

本実験ではCl⁻のhistamine刺激前後の血液および胃液内における推移を追及し、胃壁の状態によりどのように変動し、また他の胃液内成分とどのような関係を示すか検討した。

血液Cl⁻濃度はhistamine刺激15分後で全血、血漿の平均値での低下を認めたが、推計学的に有意差は認めず、変動は少ないようである。また血液と胃液Cl⁻濃度の関係を基礎分泌について検討したが、胃液Cl⁻濃度は血液Cl⁻濃度の変動と有意の

関係を認めなかつた。

胃液Cl⁻濃度はhistamine刺激により増加し、刺激後45分で最高値に達し、以後漸減の傾向を示した。histamine投与量を変えてみたが胃液Cl⁻濃度はhistamine投与量が増すにしたがい、その変動も大となつたが、histamine0.03mg/kgと0.04mg/kg投与群の間に有意差を認めない。Kay⁵⁾はリン酸ヒスタミンについて0.01~0.12mg/kgまで投与量を変えて投与し、0.04mg/kgがmaximal acid outputの最小刺激量であることを報告し、日本人についても、大井⁸⁾、忠田⁶⁾、和田⁷⁾がhistamine0.04~0.05mg/kgを極大値と認めており、Cl⁻濃度にかんしてはhistamine0.03~0.04mg/kgが極大値と思われる。そこでhistamine0.03mg/kg、0.04mg/kg投与例を主体にして検討を行なつた。

Histamine刺激前後の胃液Cl⁻濃度の関係を検討するために、基礎分泌Cl⁻濃度により3群に分け検討したところ、基礎分泌Cl⁻濃度の高いものは刺激後Cl⁻濃度も高く、基礎分泌値の低いものは刺激後も低い傾向を認めた。また刺激後Cl⁻濃度最高反応時値により3群に分けてみても、Cl⁻最高反応時値の高いものでは基礎分泌値も高く、その変動も大であり、最高反応値の低いものは基礎分泌値、変動幅ともに低い傾向を認める。このことは腺細胞の分泌能の高いものでは、刺激前よりすでに分泌能の低いものよりCl⁻分泌が多いことを示唆しているものと思われ、Lambling⁷⁾の分画Bが胃粘膜の感受性を表現しているという報告がCl⁻についても同意できるものと考えられる。

一方H⁺濃度によつて3群に分けて検討した場合でも、H⁺濃度の高いものではCl⁻濃度は常に高く、H⁺濃度の低いものではCl⁻濃度も低い傾向を認めたので、従来いわれていたH⁺濃度と各種疾患との関係をCl⁻濃度についても検討した。基礎分泌Cl⁻濃度は各種疾患間に有意差を認めず、刺激後Cl⁻濃度最高反応値では、十二指腸潰瘍が最も高く、ついで正常、胃潰瘍、胃癌の順で低下し、胃癌と各種疾患の間に有意差を認めた。Hirschowitz⁹⁾は胃癌と胃潰瘍の鑑別診断としてH⁺80

mEq/l、Cl⁻135mEq/lを境に良性と悪性に分けているが、本実験でも胃癌例では140mEq/lを越すものは認められなかつたが、胃潰瘍例ではその分布範囲が広く、後述の如く、Cl⁻濃度は癌、潰瘍等の病巣の影響は二次的には受けてもあくまで腺細胞の分泌能力に依存すると考えられるので、Hirschowitz⁹⁾のような所見は得がたいものと考えられる。

大井⁸⁾は各種疾患の胃壁細胞の分布密度を調べ十二指腸潰瘍は正常と変りなく、胃潰瘍では潰瘍を焦点とした分布密度の減少を認め、胃癌でも腫瘍を中心に壁細胞の減少を認め、その減少度は、胃癌、胃潰瘍とも、その随伴性胃炎の広さおよび程度に比例すると報告しており、湯川もまたhistamine0.02mg/kg投与無酸潰瘍例で胃カメラ上軽度あるいは中等度萎縮性胃炎を認めた。本実験でもX線あるいは胃カメラで明らかに良性潰瘍と認められる胃潰瘍例について、内視鏡の随伴性胃炎像を、表在性胃炎、萎縮性胃炎軽度、萎縮性胃炎高度に分け、胃液Cl⁻濃度の推移を検討した。萎縮性胃炎高度のものでは基礎分泌値、最高反応値、Cl⁻変動幅とも低く、表在性胃炎を呈するものでは高い傾向を認めた。この事より胃液Cl⁻濃度は病巣自体の影響は二次的には受けるにしても、胃粘膜の様相、すなわち壁細胞個々の状態ならびに分布状態によつて左右されるものと推察する。

Cl⁻は胃液中で大部分HClの形で存在するが、その外にNa⁺、K⁺、Mg⁺⁺、Ca⁺⁺と結合しているものもある。そこでこれら各成分が胃液内でどのような変動を示すかを、Cl⁻最高反応時値ならびにCl⁻変動幅について検討した。

Cl⁻変動幅における各成分はF-HClが最も変動激しく、ついでH⁺、Cl⁻の順に低下し、Na⁺は刺激後減少した。そこでこれら各成分の分泌態度を相関係数で検討したところ、Cl⁻とH⁺、Cl⁻とF-HClの相関係数の間に有意差を認めず、Na⁺とH⁺、Na⁺とF-HClの相関係数の間にも差を認めない。一方H⁺はF-HClと高い相関性を認めた。Cl⁻最高反応時における各成分の分布状態を相関係数で

検討したところ、 Na^+ および Cl^- はF-HClと最も高い相関を認め、 Cl^- と Na^+ に相関は認めず、 H^+ はF-HClと高い相関を認めた。一方、F-HClと H^+ 、F-HClと Cl^- の各相関係数の間に有意差を認めなかった。疾患別に各相関係数を検討したが、 Cl^- 濃度変動の比較的低い胃癌、胃潰瘍では Cl^- と他の成分の間に相関を認めず、 Na^+ とF-HCl、 H^+ とF-HClは全疾患に相関性を認めた。このことから胃液内において Cl^- と Na^+ は H^+ ならびにF-HClに影響を及ぼし、とくに Na^+ 消長がF-HClと高い負の相関を認めたことは、Hollander¹⁰⁾、和田らによる総 Cl^- はHClと、中性 Cl^- は Na^+ と一致した変動を認めた知見と考え合わせ、F-HClの低い状態では胃液中にNaClが増加するものと考えられる。

胃液内で Cl^- は H^+ ならびにF-HClと相関を認めたので、これら各成分濃度比を検討した。 H^+/Cl^- 比はF-HCl/ Cl^- 比に比べ比較の変動が少なく、histamine刺激前後で有意の変動を示さないのに反し、F-HCl/ Cl^- 比ではhistamine刺激後増加を示し、 Cl^- 濃度変動の比較的低いhistamine 0.02 mg/kg投与群ではその比も低く、胃癌においても低値を示したことは、F-HClの変動に Cl^- だけでなく Na^+ 等が関与しているためと考えられる。

胃液 Cl^- 濃度を中心として、胃液内各成分について述べて来たが、これら溶質分泌とともに、溶媒としての水分分泌についても注目する必要がある。histamine刺激後胃液量は増加し、したがって胃液内各成分は希釈される。そこで胃液内成分の消長を論ずる場合には絶対量が必要になつて来る。しかし如何なる手段を講じても胃液採取法が盲目的である限り、採取胃液量を分泌総量と信じられないため、本研究では Cl^- 絶対量について単に傾向について述べた。histamine刺激後 Cl^- 量は増加し、刺激後60分間はほぼ一定量の分泌傾向が認められた。

Histamine投与量別に検討したが、histamine 0.02 mg/kg投与群で Cl^- 量の変動は低く、histamine 0.03 mg/kg、0.04 mg/kg投与群ではほぼ同様の変動を示した。疾患別では潰瘍例の変動が著

明で胃癌では低い傾向を示した。

Cl^- の胃への分泌機序については、CAの働きにより代謝性 CO_2 が H_2CO_3 になり、その H_2CO_3 の H^+ がcarrierと結合し、代謝エネルギーによつて分泌膜面に運ばれるとする H^+ 分泌のmechanismにつれ Cl^- がpassiveに分泌されるというHollander¹⁰⁾、Conway¹¹⁾、Davies¹²⁾、Nielsen¹³⁾らの唱えるpassive transport説、また Cl^- は胃粘膜が酸分泌を行なっていない時でも胃粘膜への取り込みが行なわれていること、また実際に負の電荷を有する Cl^- が、負の電位の粘膜面に運ばれることはpassive transport説で考えられない面より Cl^- active transport説を唱える学者もある。

Conway¹¹⁾は H^+ の粘膜面への輸送に要するenergy源は呼吸系の細胞内酸化還元反応により得られるとするredox theoryを明らかにし、またDavies¹²⁾は H^+ は漿膜側近くで $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ の関与により H_2O より H^+ が生成され、これがcarrierにより H_2O の形で輸送され、分泌小節管において再び H^+ となり Cl^- とともに分泌される。分泌小節管内の電子はFeを介して漿膜側に運ばれるとするelectron cycle説、ならびにNielsen、Rosenberg¹³⁾らの H^+ 分泌に高エネルギー磷酸化合物が直接関与しているとする有機磷酸説等は、いずれも Cl^- はpassiveに輸送されるとする説である。Obrink¹⁴⁾は漿膜側の Cl^- を Br^- に置換し、粘膜側へのHBrの分泌様相を検討し、Brに親和性の強いcarrierの存在を推定し、Hogben⁸⁾¹⁵⁾は Cl^- の漿膜面より粘膜面へのfluxがその反対方向のfluxより大であり、また Cl^- fluxは胃粘膜の電気伝導度より計算した値より常に大であることから、 Cl^- の移動を容易ならしむなんらかのcarrierの存在を示唆した。Rehm¹⁶⁾もまた膜電位により H^+ ならびに Cl^- のfluxが変ることから Cl^- active transport説を唱えた。Cooperstein⁴⁾は Cl^- transportに三つの異なつたsystem、すなわち、1) active transport、2) exchange diffusion、3) passive diffusionがあり、1)と2)にcarrierが関与し、その阻害薬としてstrophanthidinを挙げている。以上の

如く胃液分泌機序にかんする説は多岐にわたり未解決の点が多い。

本実験ではCl⁻分泌機序解明の目的で、電解質の転送に影響を及ぼすといわれている各種薬物を投与し、血液ならびに胃液Cl⁻濃度に及ぼす影響を検討した。

AcetazolamideはH⁺転送に関与するCA阻害薬といわれている。Janowitz¹⁷⁾らはHeidenhain Pouches犬に20mg/kg投与し、HClの減少を認め、胃液Cl⁻、Na⁺、K⁺の変動は認めなかった。Texter, McGowanもHClの減少を報告し、最近ではDurbin¹⁸⁾は胃液Cl⁻をacidic Cl⁻とnone acidic Cl⁻に分け、acetazolamide投与によりこれらが阻害されることよりCl⁻ transportをも阻害すると報告した。本実験では臨床例でacetazolamide 500mg投与で胃液および血液Cl⁻濃度に影響を認めず、acetazolamide 1000mg投与で血液Cl⁻濃度の増加を認め、胃液Cl⁻濃度は減少の傾向を認めたにすぎない。動物実験では胃液Cl⁻濃度は減少を示した。すなわち充分なacetazolamideの投与で胃液Cl⁻濃度は減少を示すものと思われる。

Cl⁻がH⁺分泌になんら干渉を受けずに別のbehaviorにより輸送されるものと仮定すれば、CA阻害薬によりCl⁻分泌は影響を受けないはずであり、本実験結果とは一致をみない。すなわちCA阻害薬によりCl⁻分泌は影響を受け、それがH⁺分泌阻害によりCl⁻のpassive diffusionの阻害にあるものか、あるいはDurbin¹⁸⁾のいうようにCl⁻のactive transportの阻害作用がacetazolamideにあるのかは明らかでない。

Chlorthalidone投与により血液Cl⁻濃度は減少し、胃液Cl⁻濃度は平均値で減少の傾向を示したにすぎず、Cl⁻分泌への影響は明らかでない。

CoopersteinはstrophanthidinでCl⁻、H⁺ carrierを阻害することを報告し、Orloff¹⁹⁾もstrophanthidinでH⁺、Cl⁻の抑制を報告した。本実験でouabain投与により胃液Cl⁻濃度の減少を認め、血液Cl⁻濃度に変動を認めない。このことからouabainが胃液のCl⁻分泌になんらかの抑制作用を示すこ

とが推察される。

腎におけるCl⁻再吸収抑制を認める水銀利尿薬について検討したが、血漿Cl⁻濃度は臨床例、動物例とも減少し、胃液Cl⁻濃度は動物例で減少を示した。すなわち水銀利尿薬投与により血漿ならびに胃液Cl⁻濃度とも減少を示したので、胃液への影響は明らかでない。

副腎皮質ホルモン薬投与により、胃、十二指腸潰瘍よりの出血、増悪化が報告されるようになり、副腎と胃液分泌機能の関連性について注目を浴びるようになった。本実験でprednisolone投与により一過性にglucocorticoid過剰状態を作り、胃液および血液Cl⁻濃度に対する影響を検討した。血液Cl⁻濃度は減少の傾向を示し、胃液Cl⁻濃度はhistamine刺激後増加の傾向を認めた。

Welbournは幽門結紮ラットにcortisone 20mg 11日間投与でpH、分泌量の増加を、cortisone 1mg長期間投与で減少を報告し、石田²⁰⁾はprednisoloneを幽門結紮ラットに1.5mg 6日間、0.5mg 2回投与し、10時間の胃液分泌量、酸度の低下を認めた。

Kyleはラットに対しcortisoneを投与し、胃液分泌に影響を及ぼさないと報告した。これら実験はすべて幽門結紮ラットで7～18時間の胃液の総和についての報告で、必ずしも投与後の胃液の経時的動態を論じたものではない。

電解質代謝をつかさどるといわれるmineral-corticoidに対して拮抗作用を有するspironolactoneについて検討したが、血液ならびに胃液Cl⁻濃度には影響を及ぼさないようである。

V. 結 論

血液および胃液総Cl⁻濃度にかんして健康正常者23例を含め各種疾患々々者302例につき、histamine刺激による態度を検討し、併せて各種薬物による影響を臨床的ならびに実験的に検討した。

1) 血液Cl⁻濃度はhistamine刺激前および刺激15分後の間で有意の変動を示さない。また基礎分泌時血液Cl⁻濃度と胃液Cl⁻濃度の変動に有意性を認めない。

2) histamine刺激により胃液Cl⁻濃度は増加

し、その変動はhistamine投与量に比例して増加するが、一方histamine 0.03mg/kgと0.04mg/kg投与群の変動に有意差を認めなかつた。

3) 基礎分泌値 Cl^- 濃度と刺激後 Cl^- 濃度は比例して変動し、基礎分泌値の高いものでは刺激後 Cl^- 濃度も高い傾向を認めた。

4) histamine刺激後 Cl^- 最高反応時 Cl^- 濃度で十二指腸潰瘍が最も高く、ついで正常、胃潰瘍、胃癌の順で低下し、胃癌と他の疾患の間に差を認めた。

5) 胃カメラで胃潰瘍随伴性胃炎を3群に分け胃液 Cl^- 濃度を検討した。萎縮性胃炎高度のものは胃液 Cl^- 濃度低く、萎縮性胃炎軽度、表在性胃炎の順で高くなつた。

6) 胃液 Cl^- は H^+ 、 F-HCl と正の相関を、 Na^+ は H^+ 、 F-HCl と負の相関を認め、 Cl^- と Na^+ との間には相関を認めなかつた。

7) 胃液 H^+/Cl^- 比は刺激前後で有意の変動を示さず、 H^+ 濃度の高いものでは比は高く、 H^+ 濃度の低いものは比も低い。

8) 胃液 $\text{F-HCl}/\text{Cl}^-$ 比は刺激後増加し、 H^+ 濃度の高いものでは比も高く、 H^+ 濃度の低いものでは比も低く、胃潰瘍と胃癌の間に差を認めた。

9) 胃液 Cl^- 絶対量は Cl^- 濃度とほぼ同様な変動を示した。疾患では潰瘍例の変動が激しく胃癌で低値を示した。

10) acetazolamide投与で胃液 Cl^- 濃度は動物例で減少し、臨床例では血漿 Cl^- 濃度の増加を認めた。

11) chlorthalidone投与で血漿 Cl^- 濃度は減少し、胃液 Cl^- 濃度はhistamine刺激後減少の傾向を

認めた。

12) prednisolone投与で胃液 Cl^- 濃度はhistamine刺激後増加の傾向を認めた。

13) 水銀利尿薬投与で動物例、臨床例とも、血漿 Cl^- 濃度は減少し、胃液 Cl^- 濃度は動物例で減少を認めた。

14) ouabain投与で胃液 Cl^- 濃度は減少した。

15) spironolactone投与で血液ならびに胃液 Cl^- 濃度に変動を認めなかつた。

参考文献

- 1) Davenport, H.W.: J. Physiol. (Lond), 97 : 32, 1939. —2) Rosemann, R.: Pflügers Arch. ges. Physiol., 118 : 467, 1907. —3) Hogben, C. A.M.: Amer. J. Physiol., 180 : 641, 1955. —4) Cooperstein, I.L.: J. gen. Physiol., 42 : 1233, 1959. —5) Kay, A.W.: Brit. med. J., 11 : 77, 1953. —6) 忠田守喜: 日消誌, 62 : 957, 1965. —7) Lambling, A. et Bernier, J.: J. Arch. Mal. Appar. dig., 42 : 57, 1953. —8) 大井実: 最新医学, 11 : 297, 1956. —9) Hirschowitz, B.I. et al.: J. Lab. clin. Med., 50 : 447, 1957. —10) Hollander, F.: Fed. Proc., 11 : 706, 1952. —11) Conway, E.J.: Science, 113 : 270, 1951. —12) Davies, R.E. and Ogston, A.G.: Biochem. J., 46 : 324, 1950. —13) Nielsen, S.O. and Rosenberg, T.: Compt. rend. d. trav. du. Lab. Carlsberg. serie chim., 27 : 437, 1951. —14) Obrink, K. J.: Acta physiol. scand., 16 : Suppl. 53, 1948. —15) Hogben, C.A.M.: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 38 : 13, 1952. —16) Rhem, W.S.: Fed. Proc., 9 : 105, 1950. —17) Janowitz, H.D., Colcher, H., and Hollander, F.: Amer. J. Physiol., 171 : 325, 1952. —18) Durbin, R.P. and Heinz, E.: J. gen. Physiol., 41 : 1035, 1958. —19) Orloff, J. and Burg, M.: Amer. J. Med., 25 : 129, 1958. —20) 石田哲哉: 岡山医学会雑誌, 71. B : 1509, 1959.