

犬の体液酸塩基平衡変動時における 尿所見について

金沢大学医学部第1生理学教室(主任 齋藤教授)

荻 野 修

(昭和32年1月29日受付)

Changes in Urine Compositions due to the Disturbance of Acid-Base Balance in Dogs

Osamu Ogino

The First Department of Physiology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director : Prof. Dr. K. Saito)

〔I〕 緒 言

先に著者は人体について諸種の方法で酸塩基平衡を変動せしめ、この際における腎機能の変化、就中酸排泄機能の変化を観察した。¹⁾しかし人体においては実験的に起しうる酸塩基平衡異常には限度があつて、より強度の異常に関する知見をうることは困難である。

本研究は犬を用いて比較的強度の酸塩基平衡異常時における腎機能の変化を観察する目的で行つた。その結果、犬の酸塩基平衡異常に対する腎の反応は人の場合と稍々異なる所のあることを見出した。

〔II〕 実 験 方 法

実験動物にはすべて雑種の牝犬(7.5~12kg)を用いた。実験に際しては、Dial-urethane 溶液を体重1kg当り0.5~0.8cc宛、腹腔内に注入して麻酔した。

実験動物には、実験前日の午後1時以後水分以外は何も食物を与えなかつた。実験当日は、午前8時30分前後にDial-urethane 溶液を注射した。麻酔した犬は、体重を正確に測定後すべて背位に固定した。

採尿にはNelaton-catheter (No.3~No.5)を用い、腔前壁に開口する外尿道口よりCatheterを挿入し膀胱尿を得た。Catheterを挿入し難い場合には腔切開術を行つた。挿入したCatheterは皮膚に固定し留置した。Catheterの外端は流動パラフィンを入れた容器内に放置し、膀胱尿を流動パラフィン下に採取できるようにした。

採血には、股動脈を露出しこれより分岐する小動脈にsiliconateした注射針を挿入固定して行つた。採

血は必要に応じDead-spaceに2% 蔴酸カリを充し、内壁に薄くVaselinを塗つた2ccの注射器を用いて、0.5ccの動脈血を採つた。採取後空気に接触しないように密栓して充分混和し氷室内に保存して、齋藤・本田の微量用ガラス電極法²⁾により室温における血液pHを測定し、37°Cの値を算出した。同様に尿pHの測定を行つた。

尿量、滴定酸度、NH₄、総酸度、D反応値の測定は、前報¹⁾と同様な方法によつた。尿蛋白質の測定はKingsbury-Clark法によつた。

体液酸塩基平衡の変動を発現するには次の方法を選んだ。

- 1) 塩化アンモン投与による代謝性 Acidosis
- 2) CO₂ 8.2~9.8%含有空気吸入による呼吸性 Acidosis
- 3) Diamox 投与による Acidosis と Alkaluria

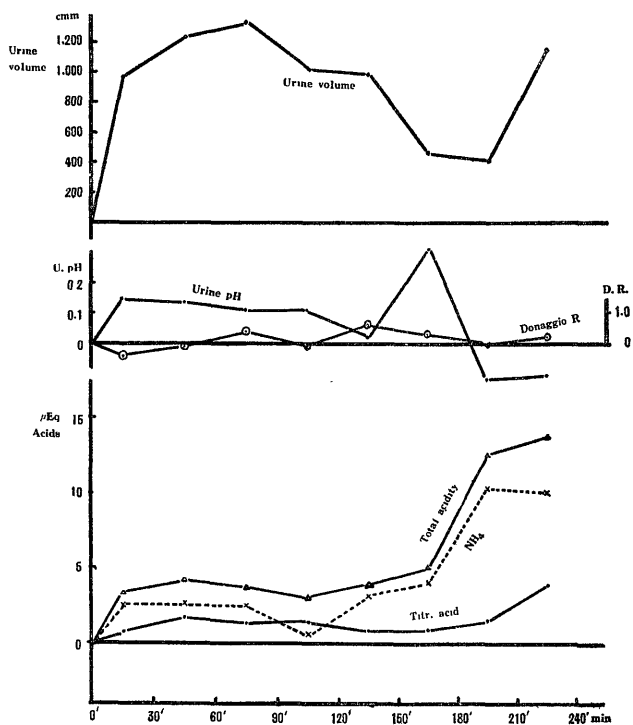
〔III〕 実験成績及び考按

a) 水分投与の影響

麻酔した犬を背位に固定し、Nelaton-catheter を挿入後対照として1時間の尿を採り、胃管を用いて水を大量に(800~1000cc)分割投与した。その後30分毎に採尿し、大量水分投与による利尿が尿量、尿 pH 及び単位時間に排泄される遊離酸(滴定酸度)、NH₄、総酸量に及ぼす影響を観察し他の実験の対照とした。

本実験に用いた犬にあつては尿量極めて少なく、又500cc以下の水の経口投与では容易に利尿が現われない。従つてある場合には予め若干の水を与え、ある程度尿量が増加した所で対照観察を行い、その後の利尿に伴う尿性状の変化を観察した。従つて実験例によつて水投与量、投与方法、対照の取り方に差異がある。第1図はその大要を見る便宜のため、対照値を基準とし実験経過中の増減の平均を图示したもので、3例の平均値である。この図から大略の傾向だけは読み取ることができる。(以下第4図までこれと同様の増減曲線である。)

第1図 水分大量投与実験



尿量；利尿が始まると60~90分にて尿量は著増し

た。しかし165~195分を経過すると尿量は一旦減少し、水分再投与の如何に拘らず、再び尿量は増加した。

この一時的な尿量の減少の発現する機序は明らかでないが、脳下垂体後葉の抗利尿 Hormone の分泌増加による腎尿細管の水分細吸収の増大によるものではないかと推測する。

尿 pH；尿量の増加と共に尿 pH は上昇し、+0.15 pH の増加を来たしたが、一旦尿量の減少した195分後は、尿量が再び増加しても尿 pH は-0.11 pH の低下を示した。これらは人体実験では見られなかつた現象で、尿量の一旦減少する事実と共に興味ある事実と考えられる。

尿の分時遊離酸排泄量；水分投与による利尿と共に僅かに増加し、尿 pH は上昇しても反つて増加した。

尿の分時 Ammonia 排泄量；利尿の時間経過と共に増加した。尿量一旦減少した195分以後は、尿 pH

の低下と尿量の増大と共に影響されて分時 Ammonia 排泄量は著増した。

尿の分時総酸排泄量；分時遊離酸排泄量と分時 Ammonia 排泄量との和である。前者の変化は後者の増加に比して軽微のため、分時総酸排泄量の増減は分時 Ammonia 排泄量の変化に略々並行し実験時間中漸増した。

Donaggio 反応；尿量の増加の割には比較的変動が少なかつた。即ち、桜井の実験³⁾の如く、尿量の増加は Donaggio 反応値に対し比較的影響は少ないが、僅か乍ら増大の傾向を示すものと認められる。

尿蛋白質；尿量の増減に影響され、利尿の最も著しい時よりも反つて尿量の減少した時期に増加した。

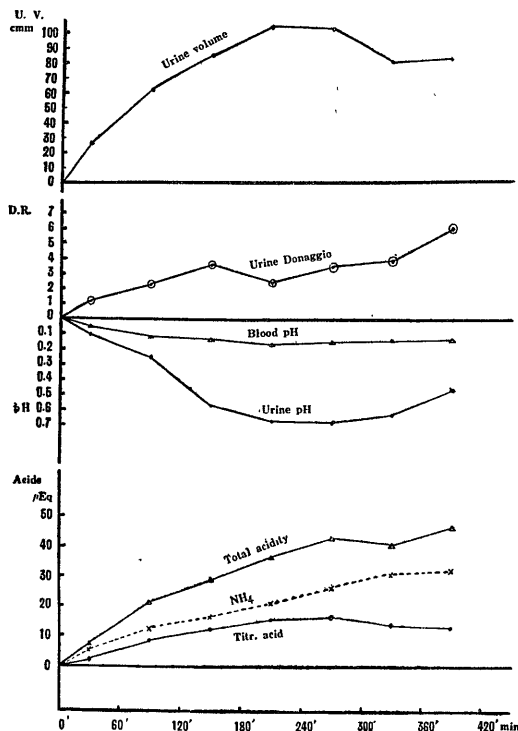
b) 塩化アンモン投与の影響

採尿開始後120分間の尿を対照として観察後、体重1kg 当り 0.45~0.65g の塩化アンモンを水 200~400cc と共に胃管を用いて投与し、

以後60分毎に採尿観察した。対照としては、塩化アン

モン投与前60分の尿の値をとつた。実験成績は第2図に示し、4例の平均値をとつた。

第2図 塩化アンモン投与実験



血液 pH ; 塩化アンモン投与後、血液 pH は漸次低下し 210 分にて最低 (-0.17pH) となり強い Acidosis を来たし、以後実験終了まで回復の傾向を示さなかつた。

尿量 ; 塩化アンモン投与に際して水 200~400cc を用いたが、実験 (a) の単独に水分を大量に投与した場合に比して強い利尿の起るのを認めた。利尿は 210~270 分で最大となり、毎分 102.7~104.9 cmm の高い値を示し、実験終了まで大して回復しなかつた。

尿 pH ; 塩化アンモンの投与により、尿 pH は低下し、270 分で最低 (-0.68pH) となり後多少回復の傾向を示すが、投与後 390 分を経てもなお -0.45 pH の低下を認めた。

酸排泄量

分時遊離酸排泄量 ; 塩化アンモンの投与により増加し、比較的尿 pH の増減経過によく並行し、270 分にて最大 +16.9 μEq/min の増加を来たした。

分時 Ammonia 排泄量 ; 塩化アンモンの投与によ

り Ammonia 排泄量は増加の一途をたどり、390 分にて最大 (+32.4 μEq/min) となり、尿 pH は多少回復の傾向を示しているのに Ammonia 排泄量は反つて増加している。

分時総酸排泄量 ; 分時 Ammonia 排泄量の増大の傾向によく一致し、390 分後にもなお +46.4 μEq/min の増大を認めた。

本実験における利尿は、水摂取量少なきため実験 (a) の利尿に比して遙かに軽微であるが、実験 (a) においては 500cc の水投与によつて利尿が現われなかつたのに反し、本実験では僅か 200~400cc の水投与で著明な利尿を見たのはこの点もなく塩類利尿によるものである。

この成績において尿 pH と遊離酸排泄量の変動が略々平行しているは当然として、Ammonia の排泄増加が極めて緩徐に増加し、尿 pH が正常値に向つて回復しつつある後半においてなお増加しつづける点は人体の場合と著しい対照を示すといわなければならぬ。犬にあつては Ammonia 排泄機序は発動が遅鈍であるが、一面において Acidosis に対し容易に順応して Ammonia 生成量を増大し得る能力を有するものと思われる。

Donaggio 反応 ; Acidosis の進行と共に漸増し 390 分にて最大となり +6.1 点の増加を認めた。

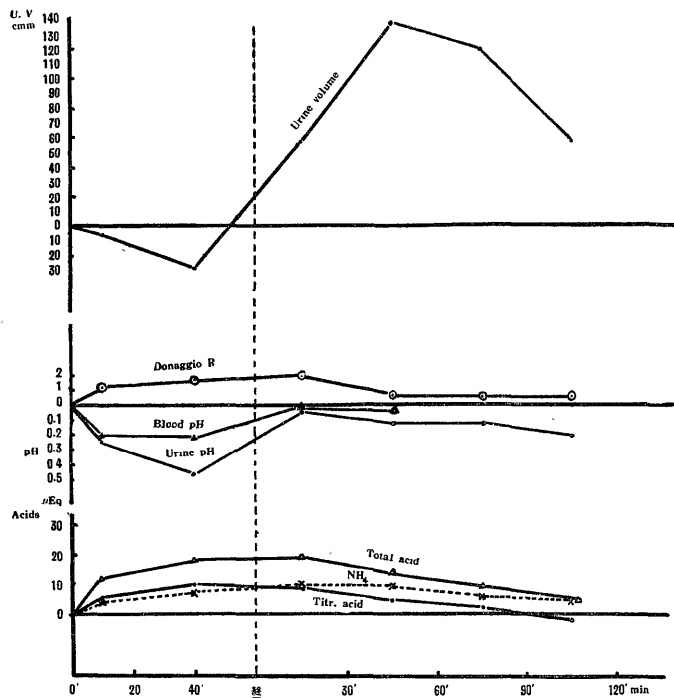
尿蛋白質 ; 実験動物の犬では、対照尿において既に尿蛋白の陽性の例が多かつた。対照尿に蛋白陰性の例を求め、これに塩化アンモンを投与してみると、Acidosis の進行と共に尿蛋白質の出現を来たした。又、対照尿に蛋白陽性の例でも尿蛋白質量は Acidosis の進行と共に増加した。下川⁴⁾、下川等⁵⁾は、運動性蛋白尿の一因が Acidosis であることを実験的に推論したが、この実験の如く血液 pH の低下が著しい場合には、Acidosis が主因となつて蛋白尿を来たす場合があると考えられる。

c) CO₂ 吸入実験

麻酔犬に CO₂ 混合空気を吸入させるには Rubber-cuff 付気管内チューブを用いた。このチューブは CO₂ 吸入を開始する 1 時間以上前に予め気管内に挿入し、空気を呼吸させて対照の尿を採取した。1000 立入大型ゴム嚢に CO₂ 混合空気 (CO₂ 6.9~9%) を調製し、呼吸弁を介してその混合空気を犬に吸入させた。実験成績は第 3 図に示し、5 例の平均値をとつた。

血液 pH ; CO₂ の吸入を開始すると、血液 pH は

第3図 CO₂ 吸入実験



急激に低下し -0.22 pH の低下を観察した。吸入を終了すると血液 pH の低下は比較的速かに回復した。即ち、人体実験と同様に呼吸性 Acidosis の発現も消失も非常に早かった。

尿量； CO₂ 混合空気の吸入によつて尿量は一時減少し、 -29 cmm/min の減少を認めたが、吸入を終ると反つて著増し、45分後には $+136$ cmm/min の増加を来し105分後にも完全に回復しなかつた。

尿 pH； CO₂ 吸入を開始すると、尿 pH は漸次低下して -0.47 pH の低下を認めた。吸入を終了すると、血液 pH の経過と同様に比較的速かに回復の徴候を示したが、後再び減少して回復しなかつた。即ち、105分後にもなお -0.20 pH の低下を認めた。しかし、塩化アンモン投与による Acidosis の場合と比較すると、血液 pH の低下の割合に尿 pH の減少の割合は遙かに少ない。

酸排泄

分時遊離酸排泄量； CO₂ 混合空気呼吸によつて遊離酸排泄量は漸増し ($+10.7$ μEq/min), 105分後には尿 pH はなお -0.20 pH の低下を示しているに拘らず遊離酸の排泄は回復した。

分時 Ammonia 排泄量； CO₂ 混合空気吸入と共に漸増し、吸入終了後に反つて最大の増加 ($+9.6$ μEq/min) を来し、遊離酸が回復した後もなお $+5.7$ μEq/min の増加を認めた。即ち、尿量増加が吸入後著明であつたこの実験では、遊離酸よりも反つて尿 Ammonia 排泄量が尿 pH の増減と並行した。

総酸排泄量； CO₂ 混合空気吸入により増大し、吸入終了後15分に最高 ($+18.8$ μEq/min) となり、遊離酸排泄の消長に略々並行して吸入終了後105分には殆んど回復した。

CO₂ 吸入時における尿所見は、人体実験の場合と著しく異なる。先ず尿量は CO₂ 吸入中は低下し、吸入中止後著しい増加を示す点は人体実験の場合と全く逆である。CO₂ 吸入後の利尿は Ammonia 排泄、従つて又総酸排泄量に影響を与え、CO₂ 吸入中止後これらの排泄を比較的長時間にわたつて増加せしめたものと考えられる。

尿 pH の変動も亦この利尿の影響を受けて複雑な変動を示したものである。

Donaggio 反応； CO₂ 混合空気呼吸により増加し ($+1.8$ 点), 吸入後15分の尿では $+2.0$ 点の増加を来したが、45分後には殆んど回復した。しかし、Donaggio 反応値の増大は血液 pH の低下の割合に顯著でなく、塩化アンモン投与の場合より遙かに少ない。

尿蛋白質； CO₂ 混合空気の吸入開始後40分にて尿蛋白質排泄量は最大となり $+135.2$ μg/min の増加を来し、吸入終了後15分にてなお $+86.8$ μg/min の増量を認めた。

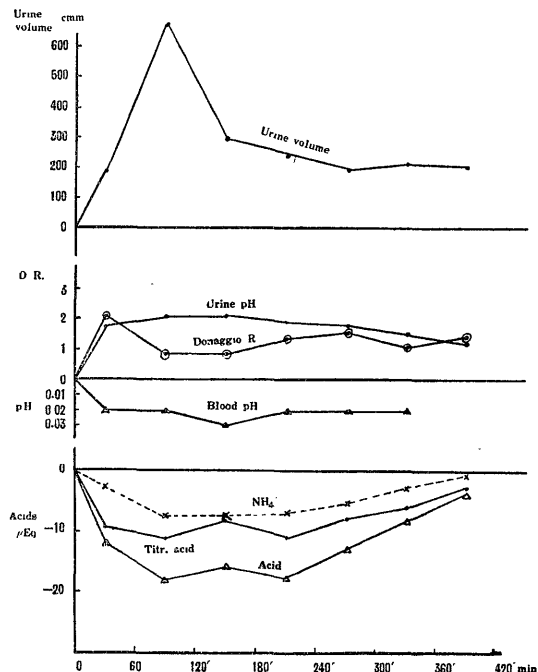
d) Acidosis と Alkaluria

2-Acetyl-amino-1, 3, 4-thiadiazole-5-sulfonamide, Diamox は Carbonic anhydrase 阻害剤として知られ、その服用により血液 pH の低下 (Acidosis) と尿 pH の上昇 (Alkaluria) とを来すことは周知のことである。

著者は、大量の Diamox の投与が尿酸排泄並びに尿 Mucoprotein の排泄に如何に影響するかを検討し

ようとした。即ち、Diamox の 1g を水 50~300cc と共に胃管を用いて投与するか、錠剤より結晶分離した Diamox の Na_2CO_3 溶液 (Diamox を溶解するに必要な最小量の Na_2CO_3 を用いた) を調製し、股静脈内に体重 1kg 当り 100mg の割合いで注入し、酸塩基平衡と Donaggio 反応値の変動を観察した。実験成績は第 4 図に示し、6 例の平均値をとった。

第 4 図 Diamox 投与実験



血液 pH ; Diamox を投与すると血液 pH は、Acidosis に傾き、150分後に -0.03pH の低下を来たし軽度の Acidosis (平均 -0.02pH) の状態が持続した。

尿量 ; Diamox の投与による利尿は非常に著明で、投与後90分では最大 $+676\text{ cmm/min}$ の増大を来たし利尿は長く持続し、390 分後にもなお回復しなかつた。これは Diamox が尿細管細胞内の炭酸脱水酵素を不活性化するため、 Na^+ の逆吸収が障碍される

結果、 Na 利尿が起ると一般に考えられている。この点については別報で考察する。

尿 pH ; Diamox の投与により著明な Alkaluria を来たし、投与後 90 分では $+2.07\text{pH}$ の増大を来たし、実験終了まで Alkaluria は回復しなかつた。

酸排泄

分時遊離酸排泄量 ; 尿 pH の増大と共に著しく減少し、投与後 390 分では殆んど回復の傾向を示し、その向きは逆でも比較的尿 pH の増減傾向に並行した。

分時 Ammonia 排泄量 ; Diamox の投与による尿 pH の増大と共に減少したが、 $\text{pH}8.0$ 附近まで多少の Ammonia 排泄を認め、150分後に $-7.8\mu\text{Eq/min}$ の減少を認め、390分後には殆んど旧に復した。

総酸排泄量 ; Diamox の投与により著しく減少し $-18.9\mu\text{Eq/min}$ の減少を認め、Ammonia 排泄量の変動よりもむしろ遊離酸排泄量の変動経過に並行した。又、実験の後半において酸及び Ammonia の排泄量が次第に減少しているに拘らず利尿はなお継続している。

Donaggio 反応 ; Diamox の投与により多少増加し $+2.1\sim 0.9$ 点の増大を認めた。即ち、軽度の Acidosis と強度の Alkaluria の状態においても D 反応値は増大することが分る。

前報及び上述の Acidosis と Donaggio 反応値の関係を観察した実験ではつねに Aciduria を伴うため、Donaggio 反応値の増大がはたして Acidosis によるものか、Aciduria によるものか明瞭に鑑別することは不可能であつた。しかし、本実験においては Acidosis と Alkaluria の状態の下で Donaggio 反応値の上昇を認めている。故に、Donaggio 反応値増大を来たす直接原因は Acidosis であつて Aciduria ではないと推測される、実験 b の所見、運動性尿蛋白の所見よりして Acidosis により腎糸球体の透過性が高まり、先づ血漿 Mucoprotein の濾過量を増しつゝには血漿蛋白をも透過せしむるに至るものと考えられる。

尿蛋白質 ; D 反応値と同様に増加したがその程度は低く $+2\mu\text{g/min}$ の増加にすぎなかつた。

〔IV〕 要

麻酔犬について塩化アンモン投与、 CO_2 吸入、Diamox 投与により Acidosis をおこさしめ、この際

約

に見られる腎の水及び酸排泄、Donaggio 反応陽性物質排泄等をしらべ次の成績を得た。

1) 犬では人にくらべて水利尿がおこりにくい。且つ水利尿の経過中に一過性に尿量減少を来たす時期がある。

2) 塩化アンモンや CO₂ による Acidosis 時の尿所見は大体において前報の人体実験における所見と一致する。しかし CO₂ 吸入時には尿量減少し、吸入中止後に利尿を認める点は人体所見と逆である。又 Acidosis に対する Ammonia 排泄の経過は人体に比して緩慢である。

3) Donaggio 反応陽性物質の排泄増加は Acidosis に伴つておこり、Aciduria とは直接関係なきものと推測しうる成績を Diamox acidosis の実験で得た。

4) 塩化アンモン Acidosis では尿 Donaggio 反応値の上昇の外、蛋白尿を屢々認めた。Acidosis は腎糸球体の透過性を高めるものと推測する。

稿を終るに当り、終始御懇篤な御指導、御核閱を賜つた齋藤教授に深謝します。

文 献

- | | | | |
|----------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------|
| 1) 萩野修：十全医学誌に発表予定。 | 2) | 1011, (1953). | 4) 下川末夫：体力科学, |
| 齋藤幸一郎・本田良行：日新医学, 42 ; 167, | | 3 ; 64, (1953). | 5) 下川末夫等：日本 |
| (1955). | 3) 桜井昭光：十全医学誌, 55 ; | | 生理学誌, 17 ; 1, (1955). |