

体液中のイオンに関する一考察 (第五報)

—特にCl⁻について—

舟 木 行 雄

A consideration of Ions in the Body fluid (part 5) (especially about Cl⁻)

Yukio Funaki

人類がNaClによって食物を貯蔵したり調味をおこない始めて以来、他の動物と比較してNa⁺やCl⁻の摂取量は非常に多く、このことは、ヒトという動物は食生活と生理生化学的に見ても特殊な存在である^{1), 2)}。

ここで自然界におけるCl⁻の存在を考えると、まず火山ガス中にHClとしてわずかに存在するが、一般には塩類の形であり、鉱物としては、岩塩: NaCl, カリ塩: KCl, カーナル石: KCl·MgCl₂·6H₂O, 角銀鉱: AgCl, 塩素リン灰石: Ca₅(PO₄)₃Cl……などがある。それらは、深成岩に含まれていたClがHClとして放出され、おそらく塩類が二次的に生成し、塩化物は可溶性のものが多いため初期噴出物の多くは降水により運ばれ、河川を経て海洋にはいったのではないかと考えられる。したがって、地球上におけるCl⁻は海洋に集積され、位置によってその濃度は異なるが、海水のCl⁻濃度は約535mEq/lである。この海水が風の作用によって飛沫となり陸地に飛散させ、降水によって地表に分布され、さらに河川を経て海洋にもどることをくりかえしている。このようなことから、Cl⁻を含まない天然水は無いと考えてもよい程である。また、生体内にもNaClとして血漿中に、HClとして胃液中に存在していることは公知のことである。

Clの安定同位元素としては³⁵Clと³⁷Clが知られており、存在量は³⁵Clが75.4 atom%, ³⁷Clが24.6 atom%である。

これから体液中のCl⁻イオンについて述べるが、Cl⁻イオンは、Cl⁻, Cl¹⁵⁺およびCl¹⁷⁺であるが、体液中のCl⁻はほとんど遊離してCl⁻として存在しており、大部分は細胞外液中に行動している。細胞外液では組織間液でもリンパ液でもCl⁻の濃度は各々等しく血漿中の濃度とほぼ等しい。

体液中のCl⁻濃度については、第1報¹⁾および第2報

²⁾で述べたNa⁺およびK⁺の存在に関与している。それは血漿の各種イオンの濃度からみても明らかである(表一1)。ただ、細胞外液、組織間液およびリンパ液などの中に蛋白質が存在してそれが陰イオンとして行動している場合には蛋白質の濃度に応じてCl⁻の量にわずかの相違があることが知られている。

表1. 体液中のイオン組成 [mEq/l]

イオン	血 漿	組織間液	筋細胞内液
Na ⁺	142	144	10
K ⁺	4	4	160
Ca ²⁺	5	2.5	*
Mg ²⁺	3	1.5	35
計	154	152.0	205
Cl ⁻	103	114	2
HCO ₃ ⁻	27	30	8**
HPO ₄ ²⁻	3	3	140***
SO ₄ ²⁻			
有機酸根	5	5	
蛋白質	16		55
計	154	152	250

* Ca²⁺は微量なので省略した。

** 総CO₂濃度の極く一部は Carbamino化合物として存在するはずで、ここでは全部H₂CO₃とその解離によるHCO₃⁻と考えて扱った。

*** この内の主要なものは有機リン酸根である。

血液におけるCl⁻の分布は特異的であり、血漿中に%, 血球中に1/3の割合となっている。血球内相にCl⁻が含まれている点で他の組織細胞とは異なっている。これは赤血球膜が低分子の陰イオンに対しては無差別に透過

性であることが原因であろう。すなわち、血液中の Cl^- は血漿、血球内の界膜を自由に通過するものであるのに対して、界膜を通過しえないか、あるいはことさらに不均等に分布している他種の陰イオン、たとえばヘモグロビンや種々のスクレオチドなどの濃度に応じて界膜の内外の Cl^- の濃度比が Donnan's membrane equilibrium^{1), 3), 4)} の理論により決定されるのである。また、静脈血より分離した血漿中の Cl^- 濃度は動脈血より分離した血漿中のそれに比較して約 2 mEq/l 低い値である。これは CO_2 の運搬に由来するヘモグロビンの解離度の変動に基因するもので、上記の Donnan の理論にしたがって Cl^- が血球内に移動するいわゆる chloride shift である。体内においては、血液は平衡していたガス分圧も、体外にとり出された血液は、体内におけるガス分圧とは著しく異なった大気分圧のもとにあり、全血をそのまま大気に触れさせれば血球血漿間のガス量の変化にもなって chloride shift がおこなわれることは勿論のことである。

次に血漿中の HCO_3^- と Cl^- との関係をみると、血漿 Cl^- が低いと血漿 HCO_3^- は高くなる傾向があり、その逆も成り立つことは周知のことである。電気的中性の法則から、 Na^+ 量が HCO_3^- と Cl^- の和とほぼ一致するというので説明できても、この説明は、酸・塩基の生理学の理解や Na^+ 保有のための陰イオン再吸収の解釈には適当ではない。 Cl^- は再吸収されるということが (phosphate ion や再吸収されない陰イオンと対照的に) HCO_3^- の調整に役立っている。したがって、 Cl^- 欠乏時には尿管における再吸収過程で Na^+ を取り込むのに HCO_3^- が多く要求されるわけで、これが尿の酸性化を来す強力な原因となっている。 HCO_3^- の再吸収がこのように増加し、酸が尿中に K^+ と共に失われていく。そして、低 K 血症と結びついた alkalosis の補正は K^+ 欠乏を補うのでなく Cl^- を補給する意味で NaCl 液の点滴による方法で達成できる⁵⁾。

HCO_3^- 再吸収の減少の原因には次に述べるように点滴などによる細胞外液量の増大も影響する。すなわち、 NaCl の点滴が HCO_3^- の再吸収を低下させることは認められているが^{6), 7)}、 Cl^- が必ずしもこの原因ではないことが最近示された⁸⁾。しかし、それは NaHCO_3 の点滴でも NaCl と同様の効果をもたらすことが考えられているからである。細胞外液量の増大で HCO_3^- の吸収が減少し、したがって血漿 HCO_3^- 自身のレベルを低くする重要な刺激になることである。

血漿 Na^+ 濃度に対する HCO_3^- 濃度および Cl^- 濃度の

和との関係は次のような式が成り立つ。

$$\begin{aligned} \text{Na}^+ &= \text{HCO}_3^- + \text{Cl}^- + 12 \text{ mEq/l} \dots\dots(1) \\ [\text{Na}^+ &= 142 \text{ mEq/l}, \text{HCO}_3^- = 27 \text{ mEq/l}, \text{Cl}^- = 103 \\ &\text{ mEq/l}, 12 = \text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)] \\ \therefore 142 &= 27 + 103 + 12 \end{aligned}$$

すなわち、血漿の HCO_3^- と Cl^- の濃度がわかれば上式により Na^+ 濃度はこれら 2 つの数値から求められる (但し正常の場合)。

以上は体液中の Cl^- とそれに関係する他のイオンの概略を述べたが、次に胃液中の HCl について述べる。消化管の分泌液、尿、汗、浸出液および漏出液などは細胞外液の特殊な部分と考えられる。それは、もしこれらが喪失をおこすと著しい細胞外液の欠乏をおこし、また、これらが細胞外液に由来しているからである¹⁾。特に胃液は H^+ と Cl^- 濃度が特異的に高い存在である。

まず、胃液中の無機質と HCl について述べる。図-1 に血漿と各消化液中の Na^+ 、 HCO_3^- および Cl^- の濃度の比較を示す。

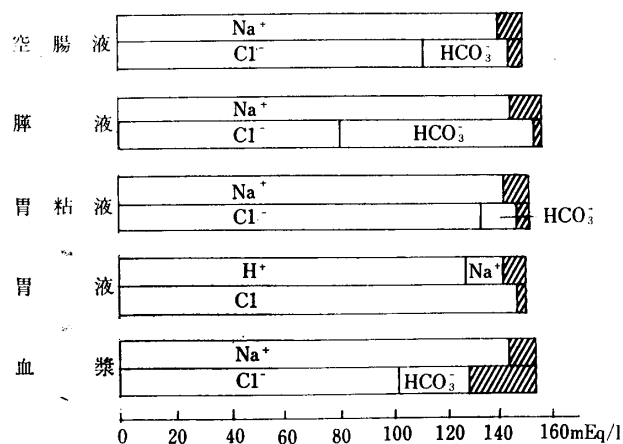


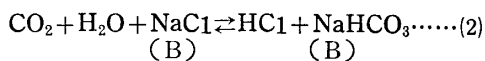
図1. 血漿と消化液の Na^+ 、 H^+ および Cl^- 、 HCO_3^- 濃度比較

(斜線の部分は Na^+ 、 H^+ または Cl^- 、 HCO_3^- 以外のイオン)

一般に胃液の分泌が促進すると HCl 濃度は高まり、反対に塩基性の分泌物の濃度は低くなる。 HCl が胃壁細胞から分泌された状態を直測定することは現在では技術上不可能に近いことであるが、中性 Cl^- (主として NaCl) と総酸度の関係から外挿的に計算すると、純粋な胃壁細胞の分泌物は $160 \sim 170 \text{ mEq/l}$ の HCl であると

推定できる⁹⁾¹⁰⁾。これは血漿の浸透圧濃度とはほぼ等しい値で、HCl が胃壁細胞から分泌されていることを示している。しかしながら実際に pouch〔胃液の分泌は主として食物を摂取した時に起こるから、胃液を採取する時には食物の一部が混入して純粋な胃液を得ることができない。そこで純粋な胃液を採取する方法が考案され、動物(特にイヌ)においては小胃法 pouch method が19世紀の終りに Pavlov, Heidenhain により確立され、それ以来今まで種々の経路をたどって技術的に進歩はしたが、日本語訳の小胃という用語は必ずしもあてはまらなくなっている、Pouch をそのまま用いた。〕から採取された胃液ではこのように推定した最高濃度を得ることは困難で、160mEq/l から 0mEq/l の状態までの異なった HCl 濃度の胃液が得られる。このように HCl 濃度の異なる理由として考えられることは、胃液の HCl 濃度は常に160~170mEq/l で一定であるが、低い濃度の場合、1種または数種の塩基性の分泌物により中和または希釈されたためであると考えられる。また、Cl⁻の濃度は一定に保たれているが、HCl として分泌されるか、あるいはアルカリ金属イオン B (主として Na) が HCl として分泌されるかは、胃壁細胞に与えた刺激の種類と強さによる細胞自体の活動の何如によるか、または、HCl が分泌された後に H⁺ が組織液中の B と交換されることも考えられる^{11),12)}。

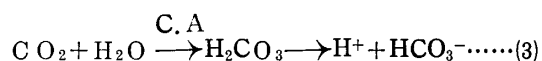
ここで HCl 生成の由来について考えると、HCl の生成に用いられる材料としては、Cl⁻ はもっぱら細胞外液中に多量に含まれていることから組織液に由来するものであると考えられる。一方、H⁺ の方は H-O-H の H⁺ か、または有機化合物よりの H⁺ がその由来と考えられるが、HCl という強酸ができるため、他方では OH⁻ が生じて細胞内を強塩基性にして細胞を破壊する。これを防止させるためには代謝性の CO₂ または血液中の CO₂ により HCO₃⁻ を作り、これを血液中に遊離させなければならない。事実、HCl を分泌している際の胃静脈血には、他の部位の血液より HCO₃⁻ の濃度は高く、結局 HCl が産出される量と等しい量の HCO₃⁻ が産出されることが考えられる¹³⁾。このように分泌された HCl と当量の塩基が静脈中に遊離されるために食後の尿の pH が上昇する Alkalitide が説明できる。この反応を式で表わすと、



となるわけであるが、この反応がおきるためには carb-

onic anhydrase (以下 C. A.) の作用が必要となる。

胃粘膜には他の消化管に比較して多量の C. A が存在していることが発見され、同時にこの酵素の阻害物質である thiocyanate によって HCl の分泌が阻害されることが解明されたので、式(2)の反応が HCl 分泌に不可欠であると考えられて来たが、その後 thiocyanate より強い阻害物質である sulfonamide では HCl 分泌を阻害できないことが解明され、計算では HCl が急速に分泌している場合でも胃粘膜中の C. A の 0.3% で十分その機能を果たせることが解明されている¹⁴⁾。これによると、生体 C. A 阻害物質のみの作用でとめるためには、胃の細胞の垢の C. A しかない赤血球での反応を完全にとめてしまうという結果になるわけである。しかし、さらに強力な C. A 阻害物質である diamox (2-acetylamino-1, 3, 4-thiadiazole-5-sulfonamide) を投与すると Heidenhain pouch¹⁵⁾ の HCl の分泌を抑制することを発見し¹⁶⁾、ふたたび C. A の HCl 分泌に対する役割を認めてきたが、これは単に Davenport¹⁷⁾ の考えていたような、



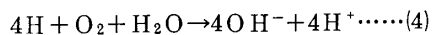
の反応によって H⁺ を産出するという事は疑問である。このことについては、40mEq/l 以上の HCl を安静時の胃粘膜に接触させておいて diamox を投与すると、この胃粘膜は次第に障害され HCl 濃度も次第に減少していくこと、また、胃粘膜に組織学的障害がみられないときでも中性 Cl が増加することが認められており¹⁸⁾、組織化学的研究から C. A は胃の粘膜、とくに粘膜上皮細胞には胃小窩中の細胞より多く存在する¹⁹⁾ ということと共に考えて、diamox はおそらく胃内の HCl に対して胃壁を障害から保護するための胃粘膜障の能力に関与する C. A に働いてその作用をかえるのではないかと考えるが、この C. A と HCl 分泌との関係はまだ不明なことが多々あり、現在ではまだ C. A の HCl 分泌に対する役割は解決されていない。

いずれにしても胃壁細胞が血漿と等浸透圧の HCl 約 160mEq/l を pH=7.4 の組織液から作り出すには、 $4F = RT \ln \frac{\text{C血漿}}{\text{C胃液}}$ (R: 気体定数, T: 絶対温度, C: H⁺ の濃度) から計算すると、1532cal のエネルギーを必要とする。すなわち 9650cal/H⁺ である。このエネルギーの供給には好氣的な代謝過程、とくに glycolysis が関係しており、azide や 2,4 dinitrophenol (DNP) を加えると H⁺ 分泌が抑制されることから高エネルギーリン酸化合物の仲介が必要であると考えられ

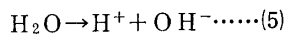
る²⁰⁾。したがって、高エネルギーリン酸化合物の生成には glycolysis または呼吸系のいずれからもおこなわれるため酸素が必要である。そこで必然的に酸素の欠乏によって HCl 分泌は低下する。

以上のように酸素と H⁺ 分泌との間に密接な関係があるが、ここで供給する酸素と分泌される H⁺ との比 [H⁺/O₂] について考えてみる。

HCl の分泌量と酸素消費量の関係をカエルの胃粘膜を使用して調べたことによると、H⁺/O₂ ≒ 2.15 であり、この際酸素分圧を減じていくと H⁺/O₂ ≒ 4 までになるが、それ以上にはならない⁷⁾。この H⁺/O₂ 値の増加は glycolysis によるものと考えられ、もしここに glycolysis が関係しないとすれば H⁺/O₂ 値は 2.15 より次第に小さくなることになる。また、カエルの胃粘膜の静止時の酸素消費量 (HCl 分泌に関係しない酸素消費量と考える) と histamine 投与後に増加する酸素消費量は 30% にも達し、その際は H⁺/O₂ = 7~13 に至る報告もある²¹⁾。D-glucose の酸化により生ずるエネルギーは 116000 cal/mole O₂ であるから、熱効率を 100% とすると、温血動物では H⁺ 分泌には 9650 cal/H⁺ を必要とするから H⁺/O₂ = 13.2 となる。このことは、カエルとヒツジの胃粘膜を phosphate Ringer 液につけて histamine を投与すると酸素消費量は増加するが、溶液の pH は変化しないことにより、酸と塩基が互いに、中和されていることを実験により観察した Davies¹³⁾ の考えと一致することになる。この H⁺/O₂ は H⁺ の供給源を考える際に重要な問題を与えるわけである。すなわち、H⁺ の供給源としての考えは、まず水素分子をもった有機化合物より水素分子を酸化して生じたもので、基本的には次の反応によって生じることが考えられる。



であるか、または水の解離によって生じたもの、



であろう。

式(4)の反応のみで H⁺ が供給されるとすれば、H⁺/O₂ ≤ 4 という値が出てくる¹⁷⁾。また式(5)の反応ではこのような制限は直接には存在しないことになる。いずれにしてもここでの H⁺/O₂ = 4 または H⁺/O₂ = 7~13 という値が出ているが、これは C. A 説では酸素 1 分子当たり 4 個以上の H⁺ を作るができないという点で考え

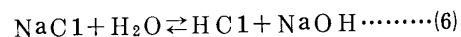
させられる問題である。

このように多方面にわたる HCl 分泌機構の考えがあるにもかかわらず、いまだに HCl 分泌の詳細なことは解明されていないことが実状である。

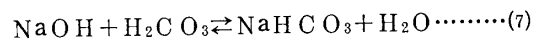
ここで歴史的にみた塩酸分泌に関する主な学説をみると、

1. Membrane hydrolysis theory

純粋な胃壁細胞よりの分泌液は等張性の HCl のみで他の陽イオン・陰イオンを含まないこと、また細胞形質は分泌時にも弱塩基性であるが、細胞内細管内は酸性を呈することにより細胞内細管の形質膜に H⁺ と Cl⁻ と水のみを通過させる選択的透過性があるという考えである²²⁾。Cl⁻ は血液の Cl⁻ に由来し、胃壁細胞はこれを主に NaCl として CO₂ および O₂ その他分泌時に必要な栄養される物質と共にとりこむ。この NaCl は細胞内細管の形質膜内で次のような式で加水分解されるわけである。



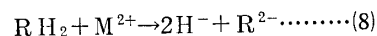
ここに生じた NaOH は主に H₂CO₃ によって中和される。



この NaHCO₃ は組織液中の NaCl と、あるいは単に HCO₃⁻ と Cl⁻ が交換されるという。

2. Redox pump theory

yeast が succinic acid を産出する機構と胃壁細胞が HCl を分泌する機構が類似していると考え、yeast の研究から HCl 分泌機構を解明しようとした。HCl の産出にはまず H⁺ を遊離するために Redox reaction がこれを仲介するという考えである²³⁾。すなわち、細胞内細管に金属性の触媒 M があってこれが代謝により生じた有機酸 RH₂ と反応し、flavine 酵素や cozymase などの Redox system を介して RH₂ より H をとって reduction される。



ここにできた H⁺ が細胞内細管内に分泌される。一方、細胞内に生じた還元型の金属酵素は別の Redox system を経てふたたび酸化型金属触媒 M にもどり、電子は最終的には酸素にとられる。

3. Davies's theory

Davies 氏²⁴⁾ は上記の redox pump theory を基にして、 H^+ の分泌には2つの機構が考えられることを発表した。これは機構が複雑であるので極く簡潔に述べると、第1機構においてはHClの H^+ は代謝性の H^+ に由来する。結果は酸素1分子当たり4個の H^+ が分泌されるという。一方、第2機構では H^+ は H_2O の H^+ に由来する。そして、 H^+/O_2 は H_2O の解離のための酵素系に要する酸素の量でまざる。

4. Cl^- -active transport theory

これまであげた学説はいずれも H^+ が能動輸送され Cl^- は電氣的に引かれて受動的に輸送されるように考えられていた。しかしながら Cl^- が単に受動的に輸送されると考えると矛盾がおきることが指摘された²⁵⁾。すなわち、負の荷電をもつ Cl^- は静電氣的に負の荷電をもつ粘膜側に受動輸送されることは考えられない。また酸が分泌されていない時でも胃粘膜に Cl^- がとりこまれていることを見出したためである。またさらにこの考えをおし進めて、 Cl^- と H^+ は別個の細胞より共に能動輸送されるという考えもある²⁶⁾。

これとは別に、アイソトープを用いた実験で漿膜側より粘膜側への Cl^- の flux は反応方向への Cl^- の flux より大きく、この net flux から H^+ の分泌量を引くと short circuit current の量に一致することより Cl^- が能動的に輸送されているという考えもある²⁷⁾。また、漿膜側の Cl^- を Br^- で置換すると、胃液の Cl^- がHBrの形で分泌され、しかもHClより1.5倍の速さで分泌されるという。このことは、ハロゲンが能動輸送され、HBrがHClより1.5倍早く分泌されるのは、 Br^- と Cl^- の carrier に対する親和性の差と考えられる。また近年、漿膜側の Cl^- を glucuronate または gluconate で置換して胃液分泌が停止することが認められている²⁸⁾。

以上の結果 Cl^- は受動的に H^+ にひかれて受動輸送されるのではなく、能動的に輸送されると考えざるをえない。しかし、これには H^+ の能動輸送を否定する事柄はなく、上記の Cl^- と H^+ は別個の細胞より共に能動輸送されるという説のように両方もが能動輸送されていると考えても矛盾は生じない。

5. Potential difference of gastric mucous membrane and HCl-fluid

1834年 Donne が胃壁に膜電位差があることを見出し、その電位差は粘膜側が負、漿膜側が正であり、その後この電位差は胃粘膜に存在することが明らかになっ

た。この膜電位差 (P. D) は温血動物では平均70mV、冷血動物では30mV の値をもっていることが報告されているが、この P. D は histamine や pilocarpine, mecholy 1 などHCl分泌を起こすものを与えると、温血動物で35mV、冷血動物では10~15mV の減少が起きる。また酸素欠乏、indoacetate, DNP, などでも極度の減少が起ることから起電力は高エネルギーリン酸化合物の仲介で好氣的な状態で生じたものと考えられる。すなわち、ここにHCl分泌と、P. D、呼吸系の3者が密接な関係にあることが理解されるわけであるが、呼吸系と関係なしにP. DとHCl分泌を変化させることができた実験例もある²⁹⁾。これはHCl分泌がある時のみで、HCl分泌準備期ではP. D変化がみられない。したがって、電氣的变化は生成された H^+ を粘膜表面に輸送する機構に関係するものと考えられる。

HCl分泌がある時にP. Dが低下することについては、粘膜自身のP. D変化ではなく、胃壁細胞のHClと周囲の medium の間に生じた拡散電位である²⁶⁾か、または、粘膜自身のP. Dが減少し、その減少分のエネルギーがHCl分泌に使用されていると考えられている³⁰⁾。

以上、胃液中のHClに関する諸問題は、初めてHClが胃壁細胞によって分泌されることを Claude Bernard (1813~1878) によって発見されて以来現在まで、上記以外にまだ多くの学説があり、さらに研究は進められているが、いまだ解決の域には達していない。

文 献

- 1) Funaki, Y. : The Faculty Journal of Komazawa Women's Junior College., 8, 9. (1974)
- 2) Funaki, Y. : The Faculty Journal of Komazawa Womn's Junior College., 9, 3. (1975)
- 3) Donnan, F.G. : Z. Elektro Chem. 17, 572 (1911)
- 4) Donnan, F.G. : Chem. Rev. 1, 73 (1924)
- 5) Kassirer, J.P., & Schwartz, W.B. : Amer. J. Med. 40, 19, (1966)
- 6) Pitts, R.F., & Lotspeich, W.D. : Amer. J. Physiol. 147, 139, (1946)
- 7) Hilton, J.G., Capeci, N.E., Kiss, G.T., Kruesi, O.R., Glaviano, V.V. & Wegria, R. : J. Clin. Invest. 35, 481, (1956)
- 8) Kurtzman, N.A. : J. Clin. Invest. 49, 586 (1970)
- 9) Hollander, F. : Science, 110, 57. (1947)
- 10) Pavlov, I.P. : Conditioned Reflex, Translated

- by Anrep, G. V., Oxford Univ. Press, (1927)
- 11) Hollander, F. : J. Biol, Chem., 97, 585. (1932)
 - 12) Teorell, T. : Skand, Arch. Physiol., 66, 226, (1933)
 - 13) Davies, R. E. : Biochem. J., 42, 609. (1948)
 - 14) Davies, R. E. & Roughton, F. G. M. : Biochem. J., 42, 618, (1948)
 - 15) Heidehain, R. : Pflüg. Arch. Ges. Physiol., 17, 1, (1878)
 - 16) Janowitz, H. D., Colcher, H. & Hollander, F : Am. J. Physiol., 171, 325, (1952)
 - 17) Davenport, H. W. : Fed. Proc., 11, 715(1965)
 - 18) Werther, J. L., Hollander, F. & Altimirano, M. : Am. J. Physiol., 209, 127, (1965)
 - 19) Boas, A. & Wilson, T. H. : Am. J. Physiol., 206, 783. (1964)
 - 20) Funaki, Y. : The Faculty Journal of Komazawa Women's Junior College., 10, 9. (1976)
 - 21) Crane, E. E. & Davies, R. E. : Biochem. J., 49, 169, (1951)
 - 22) Hollander, F. : Gastroenterol., 1, 401 (1943)
 - 23) Conway, E. J. : The Biochemistry of Gastric Acid Secretion, Spring field, Thomas. (1952)
 - 24) Davies, R. E. & Ogston, A. G. : Biochem. J., 46, 324, (1950)
 - 25) Heintz, E. & Öbrink, K. J. : Physiol. Rev., 34, 643, (1954)
 - 26) Rehm, W. S. : Gastroenterol, 14, 401 (1950)
 - 27) Hogben, C. A. M. : Proc. Nat. Acad. Sci. 38, 13, (1952)
 - 28) Durbin, R. P. : J. Gen. Physiol., 47, 735, (1964)
 - 29) Kitahara, S. : Kumamoto, Med. J., 12, 121, (1959)
 - 30) Crane, E. E., Davies, R. E. & Longmuir, N. M. : Biochem. J., 43, 321, (1948)