



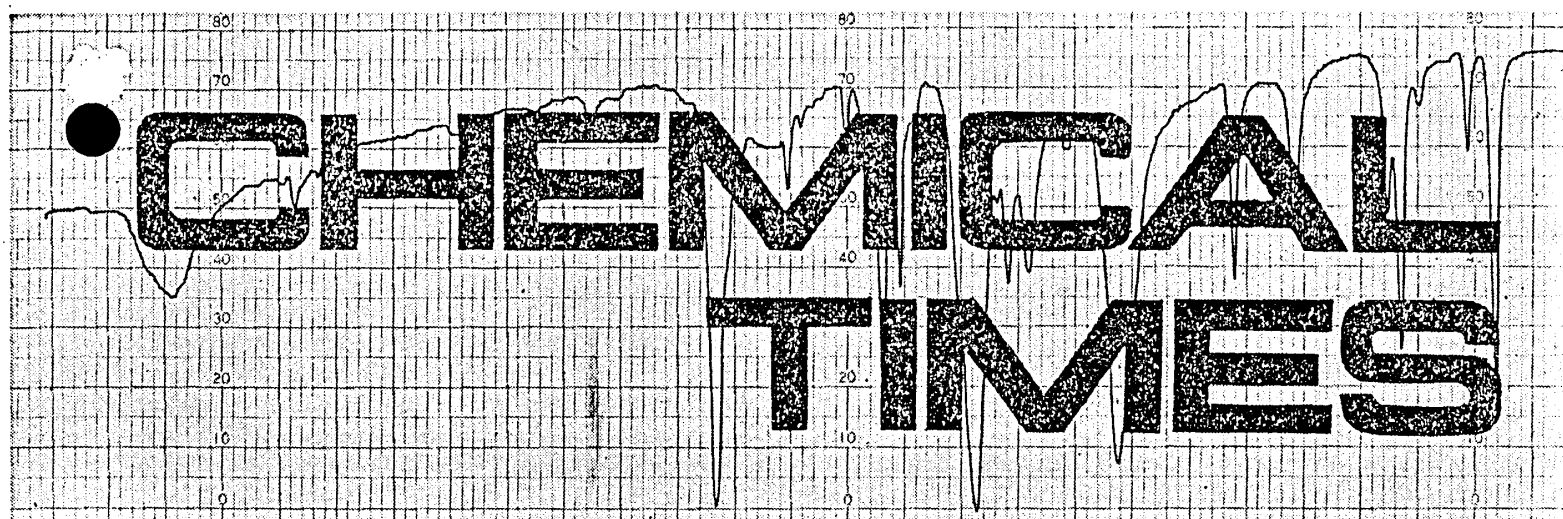
昭和四十年七月一日 発行

1965 No. 3

(通巻第 37 号)

発行者 関東化学株式会社

ケミカルタイムス編集委員会



目 次

(通巻ページ)

工業分析化学随説(IX)	東北大学教授 理学博士	加藤多喜雄	614
抽出反応における協同効果(III)	東北大学助教授 理学博士	武井 信 典	
血圧症の医学知識(1)	関東理信病院長	佐々貫之	616
最近の“降雨”の研究から 一氷晶核となる有機物等について一	東京大学理学部地球物理学教室	山下 晃	618
関東化学製 NADH 試薬を用いる血清乳酸脱 水素酵素(LDH)活性測定に関する検討成績	札幌医科大学附属病院中央検査部 生化学部門主任 助教授 医学博士・理学博士	佐々木 禎 一	621
薬物代謝(I)	科学警察研究所 警察庁技官 化学研究室 医学博士	丹羽口 徹 吉	625
原子吸光分光分析法(III)	東京都衛生局薬務部 技 師	坪 川 忠	626
編集後記			628

KANTO CHEMICAL CO., INC.

工業分析化学随説 (IX)

抽出反応における協同効果 (3)

東北大学 教授 理学博士 加 藤 多 喜 雄
東北大学助教授 理学博士 武 井 信 典

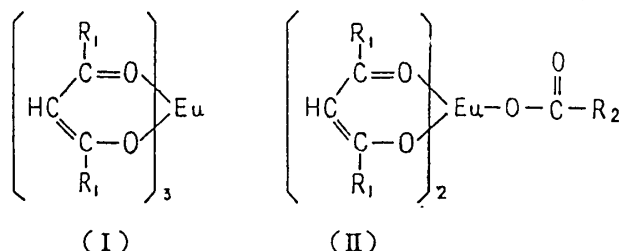
適当な抽出剤の二種類を混合して金属イオンの抽出を行なうと各抽出剤を単独に用いたときより大きな抽出率が得られるいわゆる協同効果が、酸性有機リン化合物-中性有機リン化合物混合系、及び thenoyltrifluoroacetone (TTA) - 中性有機リン化合物混合系について詳細に検討されていることは既に本随説Ⅶ、並にⅧにおいて紹介した。この協同効果が電気的に中性な金属キレートに配位している水分子が中性化合物で置換された結果、キレートがより疎水性となり、有機溶媒への分配比が増加したためとする Irving 等の説 (本随説Ⅶ参照) によれば協同効果を示す混合溶媒系は限定されたものではなく、広い範囲にわたって存在するものと予想されるが、実際にも TTA, acetylacetone (AA) 等の β -diketone をキレート化剤として用いる抽出系を中心として数種類の混合系が協同効果を示すことが知られている。

本稿においてはそうした混合系について紹介する。

I β -ジケトン-酢酸系

金属イオンの抽出法は水溶液における金属錯体の生成定数を求めるための有効な方法としてしばしば用いられるが、Day 等¹⁾ が Th^{4+} の TTA による抽出反応を利用して、 Th^{4+} の F^- , IO_3^- , BrO_3^- , ClO_3^- , NO_3^- , Cl^- 等との錯体の生成定数を求めた際、酢酸、ギ酸を加えると Th^{4+} の抽出率が逆に増加し、 Th^{4+} の酢酸及びギ酸イオンとの錯体の生成定数はこの方法では求められないことを明らかにした。その後 Goldstein 等²⁾ は Th^{4+} - TTA - 酢酸系の反応を詳細に検討し、いわゆる不活性溶媒として四塩化炭素を用いるとき、酢酸添加による Th^{4+} の抽出率の増加は $\text{Th}(\text{TTA})_4 \cdot \text{HAcO}$, $\text{Th}(\text{TTA})_4 \cdot (\text{HAcO})_2$ の生成によるものとし、各錯体の生成定数も求めている。尚、溶媒として methyl isobutyl ketone (hexone) を用いても類似した結果が得られるが、溶媒自体の影響が大きく、測定結果はより複雑であるといわれる。これに関連して、Charles³⁾ は Eu^{3+} の dibenzoylmethane キレート (I) の生成を酢酸、プロピオン酸、あるいは安息香酸イオン共存下で行なわしめると、(II) で示される錯体得られるとし、3価金属イオンの β -diketone キレート生成に際し、酢酸系 pH 緩衝溶液を用いるのは注意を要するとしている。

尚、錯体(II)では Eu^{3+} の配位数は5となっているが、

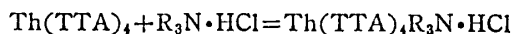


R_1 : フェニル基 R_2 : CH_3^- , C_2H_5^- またはフェニル基

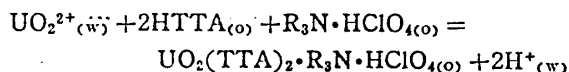
この点については Charles は Eu^{3+} は配位している酸イオン、あるいは別の錯体の酸イオンのカルボニル基の酸素との結合により配位数を満しているものとしており、後者、即ち錯体の重合の可能性が強いとしている。

II TTA - 高分子アミン系

Newman 等⁴⁾ は TTA による Th^{4+} の抽出に対し通常陰イオン交換液として用いられている高分子アミン tri-n-octylamine が協同効果を示すことを見出し、この系における反応を詳細に検討している。まず Newman 等は TTA - アミン (R_3N) - HCl 系においては $\text{R}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$, R_3NHTTA (HTTA : 非解離状の TTA), $\text{R}_3\text{NHCl} \cdot \text{HTTA}$ の生成を認め、更に、 Th^{4+} - TTA 系に対する協同効果は $\text{R}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ により行なわれ、その反応は



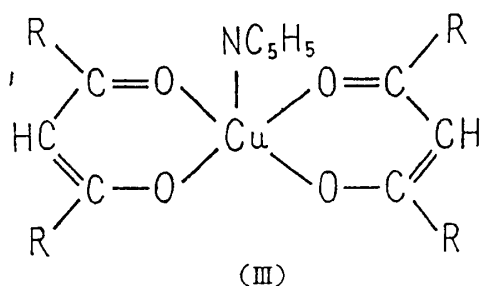
で示されるとし、不活性溶媒としてベンゼンを用いたときの上記錯体の生成定数を求めている。また、Newman 等は錯体の構造についても触れ、 $\text{R}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ は錯体 $\text{Th}(\text{TTA})_4$ 中の TTA と結合しているものと推定している。その後著者等⁵⁾ もこの混合系について検討し、 UO_2^{2+} の抽出に際しても同様に協同効果を示すことを認め、過塩素酸酸性溶液からの UO_2^{2+} の抽出反応は



で示されることを明らかにし、ベンゼン溶媒におけるこの反応の平衡定数も求めた。更に著者等は Newman 等が述べているような $\text{R}_3\text{N} \cdot \text{HTTA}$, $\text{R}_3\text{N} \cdot \text{HClO}_4 \cdot \text{HTTA}$ で示される錯体の生成も検討したが、上記の抽出反応条件においてはそのような結果は得られなかった。

III β -diketone - heterocyclic base 系

種々の β -diketone の Cu^{2+} キレートが非水溶媒中で pyridine 等の heterocyclic base と組成比 1 : 1 の錯体をつくることを見出した Graddon⁹⁾ は更に β -diketone として acetylacetone, benzoylacetone, ethyl-acetoacetate を, また, heterocyclic base として pyridine, 2-methyl pyridine, 4-methyl pyridine, 2, 6-dimethyl pyridine を用い, クロロホルム, アセトン及びベンゼン中における Cu^{2+} 錯体の生成定数を求め, β -diketone, base 及び溶媒の生成定数に及ぼす影響を検討している⁷⁾. そして同一 β -diketone 及び溶媒における錯体の安定度は配位する base により 4-methyl pyridine > pyridine > 2-methyl pyridine > 2, 6-dimethyl pyridine の順で, base 中の electron donor atom となる窒素の電子密度の大なる程安定な錯体をつくることを認め, また, 2 及び 2, 6 位にメチル基を持つ base が塩基性が強いにもかかわらず錯体の安定度の低いのは 2 位のメチル基が錯体をつくるのを立体的に妨害するためと推定している. 更に溶媒についてはベンゼン > アセトン > クロロホルムの順に生成定数を低下し, これが溶媒の双極子能率, 透電恒数の順と一致しないことより Cu^{2+} - β -diketone キレートに対する base の溶媒とエネルギーにおける溶媒の影響を推定している. 次で Graddon 等は各 base 中で再結晶せしめて得た Cu^{2+} - β -diketone 錯体には base の附加数が 0, 1 及び 2 の錯体のあることを認め, base が 2 個付加した錯体においては 1 個の base は単に結晶格子の空隙を満たしているだけで, Cu^{2+} に配位しているものではないとしている. また, 結晶の赤外スペクトルにより錯体の構造は (III) であり,



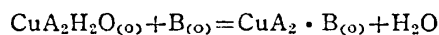
Cu^{2+} の配位数は 5 であるとしている.

以上のような Graddon 等の結果に基づき Irving 等³⁾ は acetylacetone - 4-methyl pyridine 混合系による Cu^{2+} の抽出を検討し, 適当な条件では協同効果を生ずることを認めている. 但し, 4-methyl pyridine の濃度が acetylacetone の濃度に比し著しく低い場合は Cu^{2+} の抽出率が減少する反協同効果が認められており, これについては Irving 等は水層において Cu^{2+} が base (B) と CuB_j^{2+} ($j = 1 \sim 4$) で示される水溶性錯体を生じ, 水和

Cu^{2+} の濃度が減少するためとしている. 抽出反応機構は生成する錯体の安定度が低いために明らかになし得ていないが, Graddon 等が述べているような $\text{Cu}(\text{AA})_2\text{B}$ で示される錯体が生成するものと推定している.

IV dimethylglyoxime - base 系

Dyrssen 等⁹⁾ は Cu^{2+} の dimethylglyoxime (A) との錯体 CuA_2 の生成定数が Ni^{2+} 錯体のそれより高い ($\log K_1 K_2(\text{Cu}) = 18.24 \pm 0.06$, $\log K_1 K_2(\text{Ni}) = 17.24 \pm 0.07$, $K_1(\text{Cu}) \ll K_2(\text{Cu})$) にもかかわらずクロロホルムへの抽出率が著しく低い ($\log [\text{MA}_2]_0 / [\text{MA}_2]_w : \text{CuA}_2; -0.93 \pm 0.05$, $\text{NiA}_2; 2.51 \pm 0.10$) のは Cu^{2+} 錯体においては Cu^{2+} の配位数は 5 で, $\text{CuA}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の組成を有し, 配位水を持つのに対し, Ni^{2+} の配位数は 4 で, 錯体中に配位水を持たぬためにクロロホルムに対し大きな溶解度を持つからとしている. しかしながら, この抽出系に対し, quinoline, dodecylamine のような base を加えると Cu^{2+} の場合は



の反応により配位水がより疎水性の base により置換されるため溶媒に対する溶解度を増し Cu^{2+} の抽出率は増加する一協同効果を示すが, Ni^{2+} の場合は上に示したような反応を生じ得ないため, 抽出率に変化を生じないと述べている.

Cu^{2+} - dimethylglyoxime 錯体と同様の現象は Umland 等¹⁰⁾ により Mg^{2+} , Sr^{2+} の oxine 錯体の不活性溶媒への抽出系において認められており, 配位水を持つために通常の条件では抽出し得ない各錯体もこの系に butylamine を加えると配位水との交換反応が起り, 錯体はより疎水性となるために抽出可能になるといわれる.

V TTA あるいは β -isotropolone (IPT) による Zn^{2+} , Cu^{2+} の抽出系における協同効果

Sekine 等¹¹⁾ は TTA 及び β -isotropolone (IPT) による Zn^{2+} , Cu^{2+} の抽出系における TBP, hexone 添加の影響を四塩化炭素, クロロホルム及び hexone 溶媒系で検討し, 次のような結果を得ている.

TTA, IPT は何れも Zn^{2+} , Cu^{2+} と MA_2 で示される錯体をつくり, 更に Zn^{2+} - IPT 錯体は非解離の IPT を附加して ZnA_2HA で示される錯体も生成する. 何れの場合も IPT 錯体は TTA 錯体よりも安定であり, また Cu^{2+} の方が Zn^{2+} よりも安定な錯体をつくる. Cu^{2+} , Zn^{2+} の TTA 錯体は TBP 及び hexone と MA_2L で示される錯体をつくり, ために抽出率を増すが, IPT 抽出系においては Zn^{2+} 錯体だけが ZnA_2L で示される錯体をつくる. 但し Zn^{2+} - IPT の hexone 溶媒系におい

では ZnA_2 (hexone)₂ の生成も推定される。また Zn^{2+} 抽出系において TTA 錯体の方が IPT 錯体より TBP-あるいは hexone とより安定な附加体をつくる。以上の結果に基づき Sekine 等はこの抽出系におけるキレート化剤、中性化合物、溶媒及び金属イオンの影響について論じている。更に Sekine 等¹²⁾ は TTA-IPT 混合系による Cu^{2+} , Zn^{2+} の抽出について検討し、抽出剤の混合使用により抽出率が增加することを認め、これより M (TTA) (IPT) で示される混合キレートの生成を認めている。そして更に混合キレートの安定度が希釈剤として用いる不活性溶媒により変化し、hexone < クロロホルム < 四塩化炭素の順に増加し、溶媒の極性の小さい程混合キレートはより安定なことを指摘している。

尚、Sekine 等¹³⁾ は Zn^{2+} -IPT 系で MA_2HA で示される錯体の生成を示したが、このような非解離のキレート化剤の錯体の附加は当然金属イオンの抽出率に影響を及ぼすものと推定される。この点については例えば Tanaka 等¹⁴⁾ によれば Cu^{2+} は Capric acid ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{CO}_2\text{H}$) のベンゼン溶液により抽出可能であり、抽出された Cu^{2+} 錯体は $(\text{CuR}_2\text{HR})_2$ の組成を有する。一方 Cu^{2+} -caprate はベンゼンには殆んど溶解せず、この系に capric acid を加えると初めて可溶となるという。

従ってこの系においては Cu^{2+} 錯体の非解離の酸の附加が Cu^{2+} の抽出に重要な点となり、非解離状のキレート化剤が Synergistic agent となっているものと考えられる。このような例はこの外 Sr^{2+} -oxine 系にも見られ¹⁵⁾、金属イオンの抽出において大きな意味を持つものと考えられる。

VI その他

これまでに述べた反応は何れもキレート抽出系に属するものであるが、その他に特異な例として Goble 等の研究がある。Goble 等¹⁶⁾ は Pa, Fe^{3+} 等を塩酸酸性溶液よりケトン、アルコールの混合溶媒により抽出すると協同効果を示すことを認め、Pa を用い詳細な研究を行ない、次のような結果を得ている。Pa の抽出率は

di-isopropyl ketone (acetophenone) - di-isopropyl carbinol 混合系において溶媒のモル比 1 の点で極大値を示す。更に di-isopropyl carbinol を単独では殆んど Pa を抽出しない nitromethane, nitrobenzene, benzonitrile で希釈すると carbinol-nitromethane 系ではモル比 4:1 の点で、また、その他の系ではモル比 2:1 の点で Pa の抽出率は極大値を示す。このような抽出系における協同効果に対しては Irving 等の考え方は適用し難いが、これに対し Goble 等是不活性溶媒が何れも大きな透電恒数を持っていることから、このような系においては抽出能を示す溶媒の高い透電恒数を示す溶媒による希釈が大きな意味を持つものとして種々論じている。

以上金属イオンの抽出反応における協同効果について三回にわたり簡単に紹介したが、本稿からも知られるように抽出反応における協同効果というものはかなり一般的なもので、抽出分離法において知らずして協同効果を利用している場合もあるということである。それは例えばある抽出系においてベンゼン、四塩化炭素等は溶媒としては好ましくないが、エステル、ケトン類は最適である等という場合がそれに当る。そうした意味において協同効果ということ念頭において抽出法に更に検討を加えることは意義あることと考えられる。

文 献

- 1) R. A. Day, JR., R. W. Stoughton: J. Am. Chem. Soc., 72, 5662 (1950)
- 2) G. Goldstein et. al.: Anal. Chem., 32, 400 (1960)
- 3) R. G. Charles: J. Inorg. Nucl. Chem., 26, 2195 (1964)
- 4) L. Newman, P. Klotz: J. Phys. Chem., 67, 205 (1963)
65, 796 (1961)
- 5) 武井, 加藤: 日化第18年会 (1965)
- 6) D. P. Graddon: Nature, Lond. 183, 1610 (1959)
- 7) D. P. Graddon, E. C. Watton: J. Inorg. Nucl. Chem., 21, 49 (1961)
- 8) H. Irving, N. S. Al-Niaimi: ibid., 27, 717 (1965)
- 9) D. Dyrssen, M. Hennichs: Acta Chem. Scand., 15, 47 (1961)
- 10) F. Umland, W. Hoffman: Anal. Chim. Acta, 17, 234 (1957)
- 11) T. Sekine, D. Dyrssen: J. Inorg. Nucl. Chem., 26, 1727 (1964)
- 12) T. Sekine, D. Dyrssen: ibid., 26, 2013 (1964)
- 13) M. Tanaka, T. Niinomi: ibid., 27, 431 (1965)
- 14) D. Dyrssen: ibid., 8, 291 (1958)
- 15) A. G. Goble, A. G. Maddock: Trans. Faraday Soc., 55, 591 (1959)

高 血 圧 症 の 医 学 知 識

関東通信病院長 佐 々 貫 之

高血圧は最もしばしばみられ、しかも生命保持に大切な脳・心・腎などの重要な器官を侵すにいたることが多い関係から、医師も素人もこれに対する関心が深い。それだけ医学上重要な疾病の一つとして、各国医学者によって種々な方面から本症に関する研究が続行されつつあ

る。したがって、その知見も次第に深く掘り下げられつつあるものの、まだ種々未解決の点が残されている。本症については、その一端を他誌にも記述したが、少しく趣向を変え、つぎの諸項を把えて、一通りの解説を試みよう。

1. 高血圧とは

血圧がどの位以上あるときに高血圧というかが問題である。本来、人の血圧は種々な条件によりかなり動揺するものであり、あるいは採用する測定法により、あるいは測定するときの状態により異なる。生理的には性・年齢・体質などによっても違い、また精神的および身体的活動状態の如何によっても左右される。なお、日差があり、季節の影響も少なくない。

高血圧には最高および最低血圧を区別し、前者は収縮期高血圧 (Systolic Hypertension)、後者は拡張期高血圧 (Diastolic Hypertension) と呼ばれる。多くの場合は両者ともに上昇するが、しばしばその一方だけ上昇を示すことがある。医学的常識としては最高 (収縮期) 血圧が 150mmHg 以上、最低 (拡張期) 血圧が 90mmHg 以上であるときを高血圧とみなすが、いわゆる成人病ないし老人病としては、この数値をもって高血圧を定めてよからう。ただし、若年者では最高 130 以上でも高血圧であるとみななければならないこともあり、高令者では 160 以上あっても別に高血圧があると見るに及ばないこともある。

2. 原因問題と病態

高血圧といっても多くの原因がある。普通高血圧というときは本態性高血圧症を意味し、原発性に発生するものを指している。本態性という言葉は真の原因 (本因) が不明であるというにほかならない。本症の病因について判明しているのは、内因として遺伝的關係が極めて濃厚であることと、また外因として各種の要因が知られており、生活や環境条件により正常血圧者におけるよりも血圧が著しく動揺することである。本症の成因については、最近においても多くの興味に値する研究発表があるがその記載を割愛する。

本態性高血圧症は、すべての高血圧のうちの 90~95% を占め、高い血圧自身が主徴であり、進行すれば高血圧にもとづく各種症状を呈するにいたるも、病初には自覚症状がなく、自分は健康そのものと思っているものも少なくない。しかし、一般には比較的早期に頭重・不眠・耳なり・目まい・のぼせ感・疲労感・不安感などの一般的な脳症状を訴える。中には早くから動悸・息ぎれ・心臓圧迫感、ことに肩こり・リウマチ様疼痛・四肢のしびれ感などを自覚する。さらに進行すれば狭心症・喘息・不整脈・麻痺症状・視力障害などの比較的はっきりした循環器・脳局所症状をみるにいたる。

血圧亢進は初期には軽度であり、かつ最低血圧よりも最高血圧の上昇が著しく、それも安静にすれば下降する。病態が進行するにしたがい、最高血圧のみならず最低血

圧も上昇し、血圧は次第に固定してくる傾向をもつ。

3. 動脈硬化との関係

動脈硬化は高血圧と密接な関係にあり、両者はたがいにその発生および進行を助長し合い、ともに、成人病ないし老人病の重要な基礎疾患となる。動脈硬化は普通、(1)細動脈硬化症、(2)中膜硬化症 (Mönckeberg 型) および (3) 粥状硬化症 (アテローム硬化) に分類されるが、なおそのほかの型を分けるものもある。動脈硬化そのものとしては、とくに (3) が重視される。

1) 細動脈硬化症: 大循環系の広い領域に及んで小動脈および細動脈の増殖性変化を示すもので、動脈壁の肥厚とともにその内腔を狭窄せしめ、その結果血圧をますます亢進させ、ときには閉塞を起こすにいたることもある。すなわち、細動脈硬化は発生上高血圧ともっとも密に関係し、主として高血圧に続発するのである。

2) 中膜硬化症: 主として筋肉層の厚い動脈、ことに四肢の動脈を侵すが、そのほか大動脈・脳動脈などにもみられる。本型は一種の老化現象にすぎず、普通血管内腔の狭窄を起こすにいたらないから、臨床的意義は少ないが、他型硬化症と合併すると、必ずしもそうでない。

3) 粥状硬化症: 主として太い動脈のうち大動脈のほか、とくに冠動脈の主枝や脳および腎動脈の比較的太い動脈に好発する。この型の特徴は斑 (Plaque) 様の内膜肥厚とともに、この部にコレステロールなどの沈着をきたして動脈の狭窄を起こす。病変が内膜表面に及べば血栓を形成し、脳血栓症や心筋硬塞症などの重大な病態を呈することもある。アテローム硬化症は他型硬化症、したがって、また高血圧症に合併することが多いが、また単独の疾病として現われることも少なくない。動脈硬化の病因に関する研究も、主としてこの型に向けられている。

4. 診断上の問題

まず、高血圧症があるのかが問題となる。進行している症例においては、その診断は容易であるが、ごく初期において血圧が僅かに正常値の限界を越えているだけで、何んらの症状を示さない場合には、これを直ちに高血圧症と断定し難い。更年期などにおいては血圧が不安定となり、一過性に血圧亢進をみることもあるが、やがて正常血圧値に復帰することがある反面、このような場合にも、経過を長く観察してしばしば血圧を測定してみると、はじめて高血圧症に移行するのを診定しうることもある。

つぎに、本態性高血圧症をほかの症候性高血圧と区別する必要がある。ことに重要なのは腎性高血圧との鑑別である。それには既往症 (腎疾患を起こす原因など)、年齢 (腎炎は若年者にしばしば)、血圧の高さと尿変の

程度、浮腫の有無などを以てする。

さらに、高血圧症の重症度を定めることも實際上重要である。等しく高血圧症と診断しても、その軽重には著しい差異があり、これはやがて疾病の予後の判定にも、また治療方針を定めるにも重要である。重症度として

は、血圧値の高低（最高および最低値）も一つの標準ではあるが、それよりも、重要臓器における病変、すなわち心臓所見（レントゲン所見・心電図など）、腎障害（尿所見や腎機能検査成績）、脳血管障害、眼底所見（KW. Scheie など）などから判断するのである。

最近の「降雨」の研究から

—氷晶核となる有機物等について—

東京大学理学部地球物理学教室 山下 晃

「人工的に雨を降らせる、あるいは少なくとも大部分の雲は氷晶核の種まきをすることによって変形させ、雨の降り易い状態にすることが可能である」という雲物理学の最近の研究は一般の人々まで含めた、多くの人々の関心を集めた問題だからごぞんじの方も多いと思う。今までに実験に使われてきた氷晶核は、主に沃化銀だが最近になって有機物の中にもすぐれた氷晶核となるものがみつき、その一つであるフロログルシノールについては、飛行機で雲に播いた実験も報告されている。私達のところでも、東京電力、関東化学等の協力を得て種まきの方法を検討中であるので、以上に述べたことをまとめて紹介し、また化学関係の方々の御意見をいただく資料ともしたいと思っている。

1. 雲から雨が降り始めるまで=降雨機構について=

はじめに、氷晶核の役割について述べてから、有機物に関する最近の研究に進むことにする。

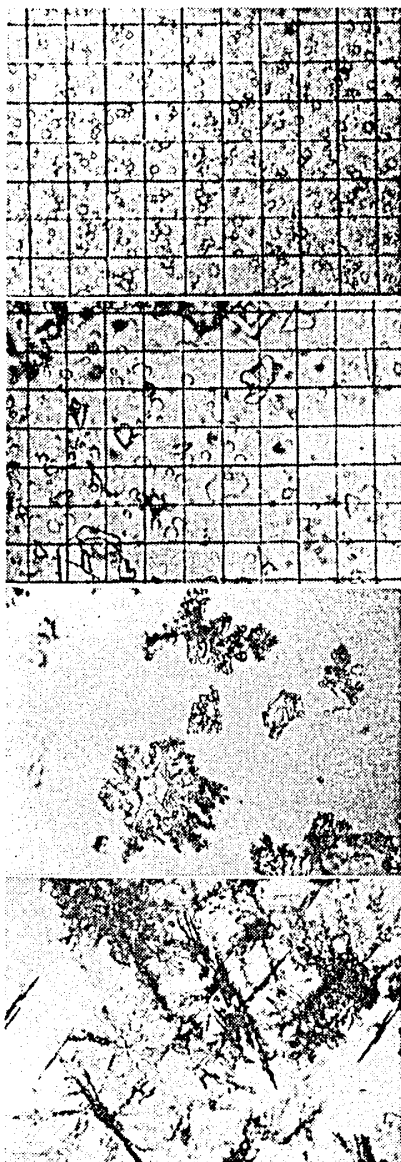
雲から雨あるいは雪となって降ってくるまでに、雲の中では次のような変化が進行すると考えられている。熱帯地方等では事情が違うが、その他のところでは雲は零度層を越えて上に発達している。空気中には凝結核は十分あるので、上昇気流がかなり強く急速に雲ができるところでも、過飽和度はせいぜい1%程度にしかならず、ほとんど瞬間的に雲が発生する。ところが氷点下の雲の中で、氷晶ができるときの事情は凝結によって雲ができるときと全然異なり、 -10°C から -15°C では過冷却した水の雲のままのことが普通で、 -40°C までは過冷却の状態で存在し得る。飛行機の着氷もこのような雲の中でおこる。

過冷却の雲の中に沃化銀などの氷晶の核となるものを種播きするか、あるいは結晶度のよい粘土鉱物のような天然に空気中に舞い上ることのある氷晶核があると、過冷却雲中に氷晶が氷晶核の数だけ生じ、いったんできた氷晶は急速に成長し、肉眼でも見える雪となって落ちてゆく。このことは過冷却雲中での湿度は水に対して

は100%だが、氷に対しては116% (-15°C) で、非常に大きな氷過飽和になっていることから簡単に成長速度の計算をしてみることもよめる。雲粒がぶつかり、しだいに大きな水滴が生れてくることも十分考えられるし、雲が氷点下の上空まで達しない熱帯地方では、このような経過で雨滴ができにくるに相違ないが、ここで問題になるのは如何にして短時間で雲粒に対して、落下するような大きな粒子が雲中にできはじめるかということであり、それには水雲と氷晶が共存する状態が最も有利だというわけなのです。以上のような雪ができ降ってくるまでのようすを写真(1)~(4)に示した。冬以外の季節では更に零度層以下で雪は融けて雨滴となって地上にとどくのが普通である。

人工降雨実験では、氷晶核を過冷却雲中に播くか、あるいは送りどけるには、どのような方法が最も有効かを検討し、雲中の変化の様子を直接観測することを行っている。雨を降らせるだけの水分を持った雲から、ある目的の場所に降水がとどくように、雲を人工的に上手に変形させ、言葉をかえれば雲の成長の過程を一時的に促進させ目的地域の上空で、降り易い状態を作り出す、そして何割かの人工増雨を実現しようと努力している。実際にこのような実験の評価をどのようにして行っているかという点では、非常に多くの困難があるため確立された評価の方法はまだ見あたらない。天気現象は変化に富んでいる、しかも日本の国は複雑な地形によって、細かな特徴を持った地域に分れているので、例えば、雨量のデーターを統計的に正しく処理し、実験の効果をその中から判断するには、1年や2年の実験結果では足りない。

ここでは本論にもどるため、省略して先え進むが、飛行機で雲の中の観測を行った結果では、以上に述べてきたような氷晶核の役割りは十分確かめられるわけで、実験を重ねてゆけば人工的にどれくらいある地域で増雨可能かという見通しが得られる段階にあるということが出来る。



(注) 飛行機観測

(1) 過冷却した
水雲-12°C 1
メッシュ53ミ
クロン(×85)

(2) 氷晶核によ
って小さな氷
晶が出来、成
長しはじめた
ところ(×85)

地上観測

(3) 雲粒をつけ
て降ってきた
雪(×7.5)

(4) ぼたん雪
(×7.5)

2. 氷晶核となる物質

無機物で氷晶核となるものには第1表にあげたものがある。ほとんどが結晶性の固体物質で、氷の結晶との間の第1表

	物質	化学式	a軸Å	氷晶核として作用する温度(°C)*
	氷(六方)	H ₂ O	4.52	—
a	沃化銀(六方)	AgI	4.58	-4
	沃化鉛(六方)	PbI ₂	4.54	-6
	硫化第2銅(六方)	CuS	3.80	-7
b	カオリナイト(六方)	Al ₂ (Si ₂ O ₅)(OH) ₄	5.14	-10~-15
	モンモリロナイト	Al ₂ (Si ₄ O ₁₀)(OH) ₂ nH ₂ O	5.16	-12~-17
	アロフェン			-15~-19

a. では特に優れた氷晶核をあげた。
b. は土壌を構成する、粘土鉱物をあげた。空気中に地上から舞い昇る可能性がある。
その他、マグネタイト、ハイパーシーン((Mg, Fe)₂(Si₂O₅)), HgCl₂, AgNO₃, Ag₂SO₄, Ag₂S, PbCl₂, CdI₂ 等もかなりよい氷晶核となる。

* 撒布した粒子の1/10000が氷晶核として有効な温度。

格子間不整(ミスフット)と氷晶核としての有効温度と相関があることがわかっている。特に沃化銀と沃化鉛については結晶の類似性かなり検討されている。しかし水溶液を含むあらゆる物質について調べた結果はこのような、一つの考え方で説明することはとてもできない。

最近になって有機物にも、固体の粒子として、あるいは水溶液の粒子として優れた氷晶核として作用するものが見つかり、特にフロログルシノールとメタアルデヒドは雲に種播きするのにも有望な物質と見なされている。

第2表

	物質名	化学式	氷晶核としての有効温度(°C)*
(a)	テレフタル酸	C ₆ H ₄ (COOH) ₂	>-10
	フタル酸(単斜)	C ₆ H ₄ (COOH) ₂	>-10
	β-ナフトキノン(単斜)	C ₁₀ H ₆ O ₂	-10
	無水フタル酸(斜方)	C ₆ H ₄ (CO) ₂ O	-11
	サリチル酸(単斜)	C ₆ H ₄ (OH)COOH	-11.5
	アントラキノン(単斜)	C ₁₄ H ₈ O ₂	-13.1
	イソフタル酸	C ₆ H ₄ (COOH) ₂	-13.5
	フタルアルデヒド	C ₆ H ₄ (COOH)CHO	-13.5
	テレフタルアルデヒド	C ₆ H ₄ (COOH)CHO	-13.5
	ピロガロール	C ₆ H ₄ (OH) ₂	-16
(b)	メラミン	H ₂ C(NH ₂) ₂ N=C(NH ₂)N=C(NH ₂) ₂	-15
	フロログルシノール	C ₆ H ₃ (OH) ₃ ·2H ₂ O	-2
	ピロガロール	C ₆ H ₃ (OH) ₃	-25
	(沃化銀)	AgI	-3
	1,3,5-トリクロロベンゼン	C ₆ H ₃ Cl ₃	-12
	ベンゼン1,3,5-トリカルボン酸	C ₆ H ₃ (COOH) ₃	-15
(c)	メタアルデヒド	(C ₂ H ₃ O) _n	-2~-3

* (a) はすりつぶした粉末を低温槽に撒布し、その粒子のうち1/10000が氷晶をつくる温度。(駒林、池辺、1961)

(b) は熱してエロゾルを作り、低温槽でそのほとんどが凍る温度。(Rosinski, Bernsen, 1963)

有機氷晶核について第2表に2~3の論文からまとめてみた。有効温度は測定方法によりかなりばらつくが、その温度で撒布した粒子のうち一万分の一が氷晶核として作用すると考えてよい。

このように芳香族化合物の中に、水分子が氷の結晶へ相変化を起し易くするものがある。しかし、何故このような物質が有効であるか、ある程度の理論的研究も行われているがまだ十分わかっていない。沃化銀のような氷の結晶とよく似た結晶構造を持つもの場合は考え易かったのだが、それでも粘土鉱物等は特に水分子の吸着その他の条件によっても影響をうける。芳香族の場合は、水酸基、カルボキシル基が関係しており、水素結合を形成することが重要となっているらしい。フェノール類の中で、1, 3, 5-の位置にOHを持った対称性のよいフロログルシノールだけが、きわめて有効であることは興味深い。フロログルシノールはまた水分子をよく吸着する。このように多くの好条件が重なって沃化銀と並んで最もよい氷晶核となると考えられている。

3. フロログルシノール

フロログルシノールは第1—2表の中で最も有効な物質であるから、自然の雲に播いてその効果を調べる実験が、いち早く行われたのは当然であろう。今までに使われた物質は、沃化銀、沃化鉛、それとドライアイスだがドライアイスは氷晶をつくるという意味では同じ効果があってもそれ自身は氷晶核ではない。沃化銀は沃化カリウムといっしょにアセトンに溶かして、バーナー方式で燃やして沃化銀のエエロゾルを多量に煙として出す。この方法で毎時 -15°C で 10^{18} 個の有効核を発生出来る。また沃化銀も沃化鉛もルツボに入れて電熱炉で熱したところへ送風機で風を送り蒸気を急冷する方法も同様に実際に使われている。

沃化銀は、大気中の紫外線の作用が強いと氷晶核として働かなくなることがわかっているが、発生してから1時間くらいではそれほどこの影響はないのではないかといいことで使われている。これはもっと十分研究する必要がある問題点といつてよい。

フロログルシノールやメタアルデヒドでは紫外線の影響を特に心配しなくともよさそうで、しかも十分よい氷晶核となる。これだけ考えるとフロログルシノール粒を雲に送り込めば沃化銀よりよい結果が期待されそうだが、その場合一番問題となるのは、如何にしたら多量のフロログルシノールの粒子を効果的に雲に送り込めるかという点である。次に考えられる発生方法をあげる。

1. 数を多く出す為にルツボに入れて融点以上に熱し送風機で風を送る。温度を上げすぎると分解し炭化するのでその点は特に注意する。
2. アルコールによく溶けるので、アルコールに溶かして噴霧する。
3. 水溶液を噴霧する。
4. 機械的につぶして、粉状の微粒子をそのまま撒布する。この場合フロログルシノールだけでは細かくだけ難いので、他の物質といっしょにまぜて使うことを考えてもよい。

以上のいずれにしても、フロログルシノールを分解することなく、しかも多数を雲中に撒布する技術は、従来使われてきた沃化銀の場合と異なり、バーナー方式で煙として出すこともできないので、いろんな点で困難なことが多い。

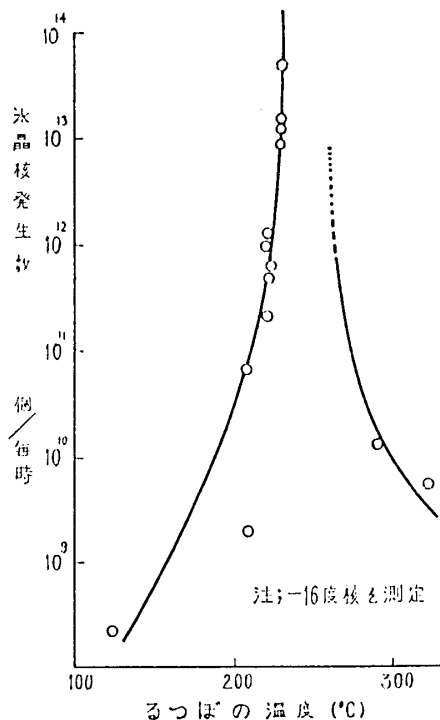
次に関東化学の協力を得て東電の鹿沢貯水池で行った、沃化銀用電熱炉を使って1.の方法で実験を行った結果を示す。第1図は25gのフロログルシノールを電熱炉内のるつぽで熱し、その上に1時間当り $8 \times 10^3 \text{ m}^3$ の風量を送風機で送った場合に発生する氷晶核数を縦軸に、炉内温度を横軸にとって示したものである。この図からフロ

ログルシノールのエエロゾルを最も多量に発生させるには、フロログルシノールの融点附近の適当な温度に保つ必要があることがわかる。実際の野外での実験では $250 \sim 300^{\circ}\text{C}$ に熱すると炭化してしまう。このようにこの方法では沃化銀コロイドを発生させる

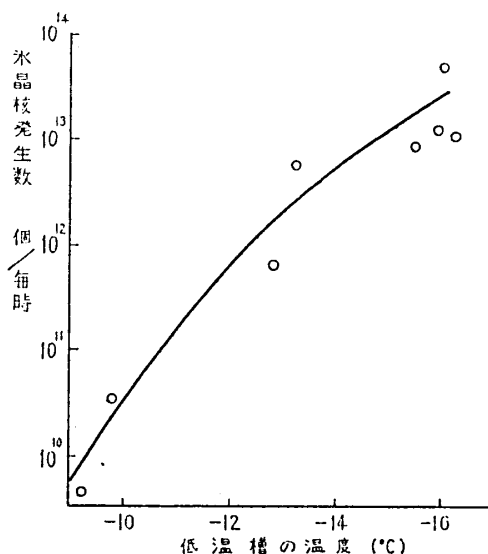
るときのように簡単でない、しかし数を多く発生させる必要があるので更に炉を改良して試験を行っている。

第2図は同じ方法で発生したフロログルシノールのエエロゾルを、ポリエチレン袋に炉の付近の空気とともに保存し、

低温槽の温度を変えた場合の有効核数を示したものである。フロログルシノールをこのような方法でエエロゾルとしたものは、粉末状あるいは溶液状のフロログルシノール



第1図 フロログルシノールを使ったときの有効核発生数



第2図 フロログルシノール核発生個数—氷晶核となる温度の違いによる変化を示す—

を微粒子として撒布し氷晶核の試験をしたとき $-2 \sim -3^{\circ}\text{C}$ あたりで有効なのと比べてよくない。これも電熱炉の温度制御が不十分で、一部フロログルシノールが分解している為と考えられる。

フロログルシノールを雲中に播く実験は、1963年シカゴ大学で行われた。市販のものをそのままかあるいはくだいて飛行機でばらまく方法とアルコール溶液を飛行機から噴霧する方法を用いている。過冷却雲に種播きした場合その雲の中に氷晶ができ、雲自身も氷ができたために外観を変えてゆく様子を観測している。

本年5月の東京で行われた国際雲物理学会ではメタア

ルデヒドの核発生方法に関して研究発表がなされた。

4. おわりに

以上で氷晶核に関して、今までの研究全般から特に有機氷晶核を中心に紹介したつもりだが、全体に内容を要領よくまとめて書けなかったことをお許しいただきたい。

雲物理学では凝結過程、氷晶化過程の研究等、今後も物理・化学分野と密接に結びついて進んでゆく必要があり、いろいろの分野の方から御意見をいただきたいと希望している。

関東化学製 NADH 試薬を用いる血清乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性測定に関する検討成績

札幌医科大学附属病院中央検査部生化学部門主任

助教授・医学博士・理学博士 佐々木 禎一

LDH は動物各組織中に存在し、焦性ブドウ酸 (pyruvic acid) 等の α -ケト酸の還元反応に関与している酵素で、助酵素としては還元型の Nicotinamide adenine dinucleotide (以下 NADH) を必要とする。

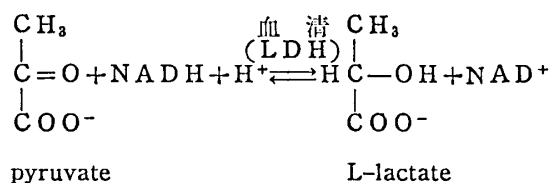
臨床診断的には心筋梗塞、肝疾患 (肝炎、肝硬変、閉塞性黄疸)、伝染性単核症、腎疾患、悪性貧血、白血病、悪性腫瘍、糖尿病性アシドーシス等の疾患で血清 LDH 活性が上昇することが知られており、殊に近年 LDH の isozyme 分画を観察することが更に特異的な鑑別診断の有利な手段となることが認められている。

しかし、その活性の測定法として広く使用されていた紫外線法 (NADH を助酵素として添加し、LDH の反応に伴う $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$ の反応の際の $340\text{m}\mu$ における吸光度の減少を調べる方法) は優れた測定法である反面、紫外部における吸光度の減少を経時的に測定するという点、不安定な NADH の純品を必要とすること、および pyruvic acid の純度とこれ等の保存という点等から、日常検査に適した方法とはいわれなかった。一方最近、臨床検査部門で血清中の transaminase 活性の測定に広く使われている Reitman & Frankel 法と同じく、 α -ケト酸の 2,4-dinitrophenylhydrazine をアルカリ性で比色定量するという方法が抬頭して来た。この方法は可視部波長領域 ($500\text{m}\mu$) で測定するので操作が非常に容易になったが、矢張り助酵素 NADH および pyruvic acid の純度、安定度が測定成績に大きな影響を与えることには変りはない。NADH を安定な臨床検査試薬として製品化した小さな disc に浸ませて密閉保存した方法もあるが、

最近関東化学でアンプル中に保存した NADH 試薬製品が試作された。筆者はこの NADH 試薬について disc 試薬 (IATRON 試薬) および Sigma 試薬の場合と比較しながら若干の性状の検討を行なったので、その成績を報告する。

〔反応原理〕

pyruvic acid を基質として、これに NADH の存在下で血清を添加し、一定時間 incubate すると、pyruvic acid は血清中の LDH により下式の様に L-lactic acid となる。この際の pyruvic acid の減少程度から LDH 活性を知る。



〔実験方法と材料〕

1. 試 薬 :

1) 基質液—ESGOT (関東化学製血清 transaminase 測定用試薬セット) の検量線作製用の標準溶液である Na-pyruvate 溶液を使用。

2) NADH—関東化学試作のアンプル入の試薬 (1 mg の NADH が含まれている) を用いた。

3) 発色剤—ESGOT の 2,4-dinitrophenylhydrazine

試薬を使用。

4) NaOH 液—ESGOT の 4.0 N-NaOH 液を使用 10倍稀釈して用いた。

また比較のため Sigma 試薬の還元型 β -NADH および市販の IATRON 製 LDH 測定用セット (基質液の Li-pyruvate 溶液, NADH を浸ませた小 disc, 発色剤の 2,4-dinitrophenylhydrazine, および 4.0 N-NaOH 液からなるセット) を使用してみた。

2. 操作 法 :

1) 関東化学試薬使用の場合—NADH アンブルを開いて基質液 1.0ml を入れ, 軽く混和して底部の NADH を溶解し, 37°C で 5 分間予め加温する。これに水で 6 倍に稀釈した血清試料 (血清 1.0ml を添加してよく混和し, 酵素反応を停止せしめ室温中 20 分間静置する。その後 0.4N-NaOH 10.0ml を添加して充分攪拌混和し, 室温で 5 分間以上静置してから 500m μ で測定する。

2) Sigma 試薬使用の場合—上記基質液に NADH が 1 mg / ml になる様に溶解後, 37°C で 5 分間加温し, 以下関東化学試薬の場合と全く同様に操作する。

3) IATRON 試薬セット使用の場合—試験管に NADH disc を投入し, これに基質液 1.0ml を添加しよく混和して, 以下全く同じく操作した。

3. 比色 測定 :

血清の替りに 1.0ml の水を用いて血清試料の時と全く同じ操作をした盲験液も同時に測定するが, 測定の対照液は水とする。

使用した比色計は島津 Bausch & Lomb Spectronic 20 (500m μ で測定) と富士 ADS 光電比色計 (フィルター 470 を使用) で, 呈色液の吸収曲線は前者を用いて作った。LDH 活性値は予め Na-pyruvate 溶液で作製して検量線を使って LDH 単位 (Wróblewski 単位) / ml として読みとった。

4. 検量線の作製 :

関東化学および Sigma 試薬の場合には ESGOT の Na-pyruvate 溶液を, また IATRON 試薬の場合にはセット中の Li-pyruvate 溶液を用いて [第1表] の様にして測定作製した。

[第1表] 検 量 線 の 作 製

試験管番号	基質液 (ml)	蒸留水 (ml)	500m μ での吸光度の実測値	SDS (フィルター 470) の読み	LDH 単位 (Wróblewski 単位/ml)	国際単位 / l
1	1.0	0.1			0	0
2	0.8	0.3			280	134
3	0.6	0.5			640	307
4	0.4	0.7			1,040	499
5	0.2	0.9			1,530	734
6	0.1	1.0			2,000	960

5. 血 清 試 料 :

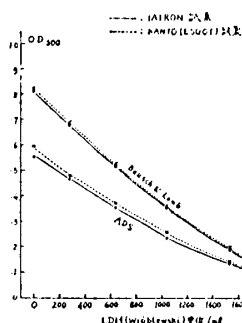
当院の外来および入院患者の肝機能試験のため提出された血清試料から適宜撰択して分析に供した。

〔実験成績〕

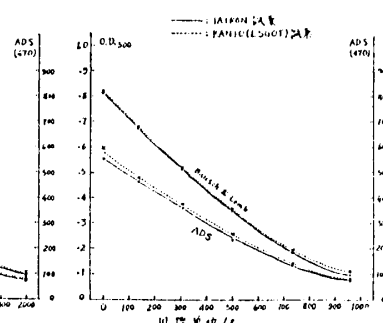
1. 検量線の作製 :

作製した典型的な検量線 [図.1] および [図.2] に示したが, ADS の方が低い吸光度を示した。また関東および IATRON のどちらの試薬を用いた場合も同様な曲

[図.1] LDH 活性検量線 —LDH (Wróblewski) 単位 / ml—



[図.2] LAH 活性検量線 —国際単位 / l—

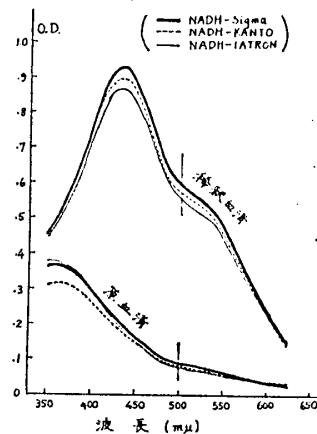


線を示したが, 後者の方が僅かながら低い吸光度を示した。なお [図.1] および [図.2] は夫々 LDH 活性値を LDH (Wróblewski) 単位 / ml, および国際単位 / l で表わした検量線である。

2. 血清試料の呈色後の吸収曲線 :

[図.3] の様に, 3 種の NADH 試薬を使用した場合, 500m μ における吸光度は NADH-Sigma の時が一番高く, 関東, IATRON の順に低くなるが, その差は僅かである。この傾向はもち論指針通り 6 倍稀釈した血清 (低力価血清) 試料を用いた際も, 稀釈せぬ原血清 (高力価血清) 試料を用いた際も同じであった。

[図.3] 血清試料の呈色後の検量線



3. 試薬性質の検討 :

反応に使用する諸試薬の性状を知るために, 色々の場合の反応呈色後の吸収曲線を比較した ([図.4] および [図.5]) 結果を略述する。

1) pyruvate の濃度が低い場合 (検量線作製時の試験管番号 6) および高い場合 (同上番号 4) との吸収曲

線は IATRON 試薬使用時 (図中 ①- および ②- IATRON の曲線) と関東試薬使用時 (曲線 ①- および ②- KANTO) とでは略々類似の曲線が得られたが、後者の場合の方が矢張り少々吸光度が高かった。この傾向は実際の血清試料の場合 (曲線 ⑤- IATRON および ⑥- KANTO ならびに [図. 3] 参照) にも観察された。

2) 血清試料の呈色液の吸収曲線は、稀釈した試料では $440m\mu$ 近傍に強い吸収を持つが (曲線③), 原血清の場合 (曲線④) にはこの吸収 peak が消失してむしろ $360\sim 365m\mu$ に吸収 peak を有する曲線が得られた。

3) 試薬盲験として血清の替りに水 $0.1ml$ を加えて全く同じ操作で反応させると、曲線 ⑥- IATRON, ⑦- KANTO の様な吸収曲線を示し、この際も後者の方が高い吸光度を有することが解った。

4) 基質液を省略して他は全く同じに操作した際には、短波長領域に 2,4-dinitrophenylhydrazine の吸収を示すが $500m\mu$ には僅かな吸収が見られる程度であった (曲線⑦)。

5) 発色剤 (2,4-dinitrophenylhydrazine) 無添加例では曲線⑧の様に測定全波長領域に亘って完全に吸収はなかった。

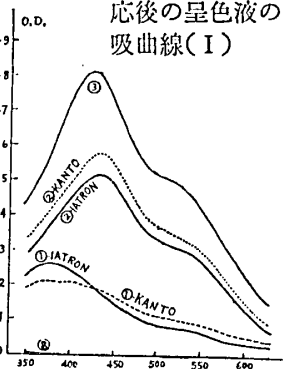
6) 中等度の LDH 活性を示す血清試料も、低力価 LDH 活性の場合と同じく典型的な pyruvate の 2,4-dinitrophenylhydrazine の吸収曲線を示した (曲線⑨)。

7) この場合、基質液を除いて反応させると、 $430m\mu$ より長波長領域側には完全に吸収はなかった (曲線⑩)。これ等の成績から、関東化学の基質液の方が pyruvate の濃度が僅かながら IATRON のそれより高いのでないかと考えられた。

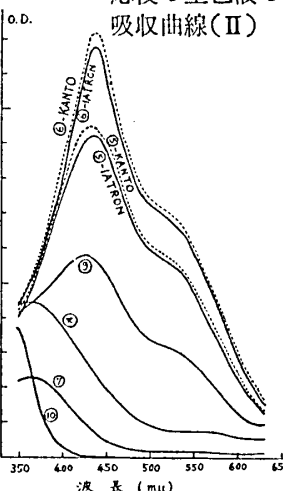
4. NADH 試薬の力価の検定 :

NADH は湿度、紫外線に対して非常に敏感であり変質劣化し易いので、その活性をチェックする必要がある

〔図. 4〕 各種条件下の反応後の呈色液の吸収曲線 (I)



〔図. 5〕 各種条件下の反応後の呈色液の吸収曲線 (II)



る。血清試料を原液のままで測定した時の LDH 活性が 6 倍稀釈の時の、その 6 倍以内である時は、NADH の品質が不良か、操作法が悪いものとされている。各 NADH 試薬についてこの点検討した結果、〔第 2 表〕の様に活性比は 6 倍以上であった (〔図. 3〕も参照)。IATRON の NADH の場合、活性比は KANTO, sigma の場合より高かったが、この点については種々の稀釈度の際の成績から更に検討を加えるべきであろう。

〔第 2 表〕 NADH 試薬力価の検定成績

実測値 試料	実測した吸光度 ($500m\mu$)		
	NADH-KANTO	NADH-IATRON	NADH-Sigma
原血清試料	0.091	0.075	0.088
稀釈血清試料	0.592	0.545	0.572
吸光度の比	1.0 / 6.5	1.0 / 7.5	1.0 / 6.5

5. NADH 試薬を基質溶液中に溶解した際の安定性 :

試験管中基質液と NADH (IATRON 試薬を使用) とを混じて氷室中 2 週間放置した場合、調製直後の混液で測定した場合に比べて測定 LDH 活性値で少くとも 50% は減少していた (3 例について検査)。従って基質液中に NADH 試薬を溶解した後、NADH の分解の起らぬ中に極力早急に使用すべきである。

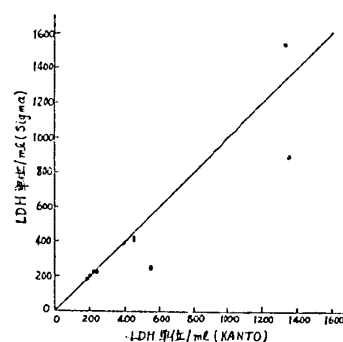
6. 血清 LDH 活性測定成績—他試薬との比較 :

血清 LDH 活性値を 3 種の NADH 試薬、すなわち、NADH-IATRON, -KANTO, および -Sigma を使用して測定した成績を比較した。〔図. 6〕, 〔図. 7〕, および 〔図. 8〕は夫々関東 / Sigma, 関東 / IATRON, および IATRON / Sigma の相関々係を表わしたもので、IATRON / Sigma では極めて良好な相関を示したが、関東試薬使用時には稀れに高い異常値を示すことがあった。

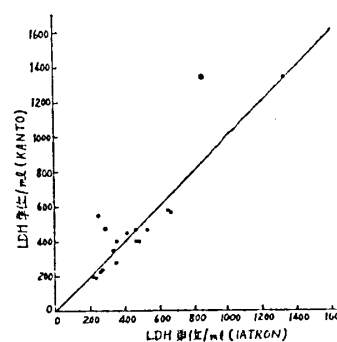
〔総括〕

アンプル中に保存した NADH 試薬 (関東化学

〔図. 6〕 関東試薬と Sigma 試薬使用時との相関々係



〔図. 7〕 IATRON 試薬と 関東試薬使用時との相関々係



試作)と ESGOT 試薬セット中の Na-pyruvate 溶液 (基質液), 2, 4-dinitrophenylhydrazine (発色剤)と 0.4N-NaOH 液とを用いる血清 LDH 活性の測定法について若干の検討を加えた。まだ検査例数が不十分な段階ではあるが、今回調べることの出来た範囲内から次の成績を得た。

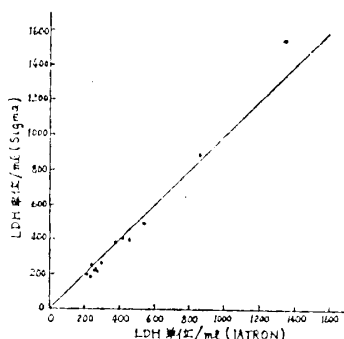
1) 検量線は2種の比

色計 (フィルター式と回析格子型) のいづれでも、共に IATRON 製 LDH 測定用試薬セットによるものと非常によく合致したが、僅かながら吸光度が高い傾向があった。

2) 血清試料の呈色後の吸収曲線も同様な傾向を示した。すなわち略々類似の吸収曲線を示すが矢張り 500m μ での吸光度は僅少の差ではあるが、Sigma > 関東 > IATRON の順であった。

3) 試薬盲験の他、基質液、発色剤等適宜除外した条

〔図.8〕 IATRON 試薬と Sigma 試薬使用時との相関々係



件で反応呈色させ、夫々の吸収曲線の様相上の比較を試みましたが、関東試薬を用いた場合 IATRON 試薬使用時より僅かばかり高い吸光度 (500m μ) を示す他は、略々一致する曲線を示した。従って使用に供した 2, 4-dinitrophenylhydrazine, NaOH 液、および基質液 (関東化学の基質液の方が pyruvate の濃度が極めて僅かであるが IATRON のそれより高いという可能性はあるが) はいづれも品質的に差を認め得なかった。また殆んどの関東の NADH 試薬も矢張り Sigma, IATRON のそれと比べて品質的に差があるとは考えられなかった。

4) NADH の活性を検定したが、いづれも品質の不良、若しくは劣化を裏書する様な結果を示さなかった。

5) 血清試料の LDH 活性測定成績は、IATRON と Sigma 試薬の場合でよく相関し、一方、Sigma と関東、IATRON と関東とで夫々好い相関をみせたが、関東試薬で稀に高い異常を示す場合もあった。

以上の成績から、関東化学 NADH 試薬を用いて血清 LDH 活性値を測定した結果、従来の他試薬による測定成績と殆んどの場合合致した。他試薬使用時より高い値を示した 2, 3 の例については、試薬の品質に帰因するものかどうか、検討例数も少なくその原因について目下のところ何とも断定出来ない。

新 発 売

— 医 療 器 具 洗 浄 剤 —

シ カ ク リ ー ン MI

臨床検査室における医療器具の洗浄には何をお使いですか。検査器具の血液・尿・その他の汚染はなかなか落ちにくいものです。

弊社は、従来使われている「中性洗剤」「逆性石鹼」「クロム硫酸」などに代る特殊洗剤を開発致しました。

特 徴：界面活性剤、ケイ酸塩、りん酸塩の相乗効果を生かした特殊洗浄剤です。

使用法：1%水溶液、液温 50~60°C、10~15 分浸漬後水洗すれば完全に洗浄出来ます。

「エスゴット」「ユリナイト」「コレステロール測定用硫酸、酢酸」と共に御試用下さい。

(説明書お申込次第郵送いたします)

薬物代謝 (I)

科学警察研究所 化学研究室 丹羽 口 徹 吉
警察庁技官 医学博士

緒 言

多くの薬物、即ち各種栄養素、常成分およびそれら関連化合物以外の医薬品をはじめ、食品に添加された有機化合物や、残存する農薬等が我々の生体に摂取された場合、それら化合物は生体内で何らかの変化を受け代謝されて始めて、特有の作用を発現している。一方、生体内では変化を受けず、そのままの形で作用を発揮し、排泄されてしまうものもいくらかはある。そしてこれら代謝物および未変化の薬物の大部分に終局的に、主として腎を経て尿に排泄されてくる。このような代謝経路について、その生化学的反應や、代謝物の確認を、動物実験により、時としては人体実験によって研究するのが薬物代謝の分野であり、種々の有機化合物を摂取することの多い今日では非常に重大な意義を有する研究部門となっている。

生体内で薬物が変化を受け代謝される際、そのうちのあるものは、生体への作用が活性化され、また、あるものは不活性化されてしまう。そこで、これら、代謝時の化学的変化や、代謝物を明らかにすることができれば、元の薬物より一層強力な作用を有する薬物を案出することが可能となってくる。また、毒性を発現するような代謝物を生ずる際には、その化学構造等を検討することにより、より毒性の少ないものを考えることができる。さらに、不活性な代謝物を作るものであれば、その生化学的機構を知ることによって、薬物の生体への作用時間を長びかせるものを生みだすこともできる。例えば、単にアゾ色素の一つに過ぎなかった *prontosil* が生体内で *sulfanilamide* に代謝されて特有の作用を有することが見出されて以来、幾多の価値ある *sulfonamide* 剤が生まれたことは余りにも有名である。また *barbiturate* において、生体への作用時間を延長せしめるため、多くの有用な同族体が得られたのも、代謝研究の賜として見逃すことはできない。一方、我々、警察化学的な者の立場からは、薬物を悪用、もしくは、誤用した場合、それら薬物の生体より検出、確認を容易にすることができ、延いては適切な解毒剤の出現をも期待することができるわけである。

さて、実際問題として、我々がこれら薬物代謝の研究にとり組む場合、二通りの研究方法を考えることができる。その一つは、直接、問題とする薬物を実験動物に投与してその排泄物中、および各臓器中より代謝物の分離確認をおこなう方法と、各臓器の *homogenate* と薬物

を適当な条件下で *incubate* して酵素学的に生体の反応機構を確かめつつ、代謝物を検討する方法がある。即ち、前者は、薬物の代謝過程において代謝物の終点と、その中間点とを確認しようとするものであり、後者は、各点における代謝物が生ずるまでの過程、換言すれば、生体の薬物に対する挙動を明らかにしようとするものである。従って、これら両者の方法は全く別個に進められるものでなく、両々相まって真実の代謝経路、機構を知ることができるのは自明の理である。そして、これら代謝に関する研究を進めて行く上には、幾多の難点があり、いはば、あらゆる分野の科学を叫合した技術と、豊富な智識によって始めて達成される総合の科学であると言える。即ち、代謝物の分離確認には、各種 *chromatography* を始め、紫外、赤外吸収測定等、多くの機器分析を基にした分析化学の智識が必要であり、近時、各方面の諸研究に利用される放射性同位元素の使用についても熟達していなければならない。また、代謝の機構を考える場合には、所謂生化学的問題から、酵素学についての十分な基礎智識と技術が要求されるし、*cytochemical* な方法についても、すぐれた理解者でなければならない。このように、薬物代謝の研究は総合された一部門であるところから、近年では、*Biological Pharmacology* と呼ばれ、各分野の化学の進歩に伴い、益々、活発な研究が行われている。

薬物代謝の生化学的機構

薬物の代謝は生化学的反應によって営まれるものであるから、その反応型式により、大別して酸化、還元、加水分解、抱合等の諸反應に分類することができる。そして実際には、これらの反應が単一に行われるものもあるが、互に関連性をもって進行するものが多い。ある薬物が如何なる生化学的変化を受けるかは、もとよりその化学構造に起因することが最も大であるが、動物実験による場合は、その種属や性別等で多少の差異を認められることもある。

I 酸化反應

最も大切な反応型式で、多くの薬物について研究されており、以下述べるように、さらにいくつかの反應に分けて考えることができるが、大体、有機化学的反應が生体内でも行われているようである。

(1) 水酸化反應

Brodie¹⁾ および Lester²⁾ 等は人体について *p-aceta-*

nilide の実験を試み、主として p-hydroxyacetanilide (p-acetamidophenol) に変化し、さらに glucuronic acid あるいは sulfuric acid と抱合体を形成して排泄されることを明らかにした。この場合、同時に o- および m- 異性体も痕跡生ずることを認めている。Aniline についても全く同様のことが云えるが、Parke 等³⁾ は P- および o-aminophenol の生成する比率を種々の動物種について検討している。即ち種々動物に 160—250 mg/kg の ¹⁴C-aniline を与え、2 日後、尿中の o- および p-aminophenol を同位体希釈法によって定量した。Quinoline の場合、主代謝物は 3-hydroxyquinoline でその他、痕跡の 6- および 7- hydroxyquinoline を生ずることが明らかとなっている。

Table I

Species Variation in ortho- and para- Hydroxylation of Aniline

Animal	p/o ratio	Animal	p/o ratio
Gerbil(desert rat)	15	Mouse	4
Guinea pig	11	Ferret	1
Golden Hamster	10	Cat	0.5
Rabbit	7	Dog	0.5
Rate	6		

Table II

Cellular Localization of Enzyme System Catalyzing Hydroxylation of Acetanilide in Rabbit Liver

	Percentage of total activity
whole homogenate	100
microsomes	1
soluble fraction	0
microsomes + soluble fraction	77

このような芳香環の水酸化反応をおこさせる酵素系は他の薬物代謝の酵素と同様に、肝臓の microsomes に

存在し、NADPH₂ および O₂ を必要とすることが報告されている⁴⁾。第 2 表に、acetanilide の水酸化酵素系の分布を示す。

whole homogenate の活性を 100 として表わしたもので、incubation の条件は次の通りである。

1 ml homogenate (1 : 2, isotonic KCl), 5 μ moles nicotinamide, 0.25 μ mole NADP, 10 μ moles acetanilide, 0.5 ml 0.5 M tris-phosphate buffer (1 : 1), final vol. 3.5 ml, pH 8.5 1 hr, 37° C

この表に見る如く、水酸化反応に関係あるものは肝臓の microsomes と soluble fraction を合したもので、nuclei と mitochondria は活性を示さない。

その他、benzene, aniline, salicylic acid, naphthalene diphenyl, 2-naphthylamine, 2-aminofluorene, 3,4-benzpyrene 等の芳香族化合物も同様に水酸化される。

ただ、これらの水酸化酵素系は、他の薬物代謝の酵素系と特に異なることが認められており、明らかに他の薬物代謝酵素とは別のものが存在するとされている⁵⁾。即ち水酸化反応の場合は、pH 7.0 で作られた microsomes はその酵素活性を急速に失活するし、多くの薬物代謝酵素系の抑制剤である SKF-525-A は、このものには殆ど影響しないことが認められている。一方、生体の常成分である、L-phenylalanine, L-tryptophan, Kynurenine 等はこの microsomes の酵素系によっては水酸化反応をおこさない⁶⁾。

また、これら生体内 phenol 生成過程の中間体として dihydro-diol 体を挙げている例もある^{6) 7)}。

文 献

- 1) Brodie, B. B. and Axelrod, J. : J. Pharmacol. 94, 29 (1948)
- 2) Lester, D. and Greenberg, L. A. : J. Pharmacol. 90, 68 (1947)
- 3) Parke, D. V. and Williams, R. T. : Biochem. J. 63, 12P (1956)
- 4) Mitoma, C., Reitz, H. C. and Udenfriend, S. : Arch. Biochem. Biophys. 61, 431 (1956)
- 5) Brodie, B. B., Axelrod, J., Cooper, J. R., Gaudett, L., La Du, B. N., Mitoma, C. and Udenfriend, S. : Science 121 603 (1955)
- 6) Corner, E. D. S. and Young, L. : Biochem. J. 58, 647 (1954)
- 7) Smith, J. N., Spencer, B. and Williams, R. T. : Biochem. J. 47, 284 (1950)

原子吸光分光分析法 (III)

東京都衛生局薬務部技師 坪 川 忠

3-2 溶媒の影響

水溶液に有機溶媒を加えて噴霧すると、しばしば元素の発光が増大することが見出され、このことは吸光分析で応用されているが、原子吸光分析でも、これが原子吸光を増大せしめることがあり、これについて研究が行な

われてきた。

また、金属の有機錯化合物を有機溶媒で抽出し、その元素の濃縮と、共存する妨害物の除去を行なうことは、分析化学上行なわれる手法であるが、特に低濃度の目的元素を取扱うとき、この方法が採用される。

以上、それぞれの場合に、それぞれの異なった原因で

原子吸光分析上感度の増大がおこり得るので、有機溶媒の使用による原子吸光の増大を、その原因から見て分類すると次のようである。

1. 溶媒抽出による濃縮
2. 試料溶液の物理性の変化による感度増大
 - 1) 噴霧状態の変化に関係するもの(粒度、表面張力等)
 - 2) 炎の状態の変化に関係するもの(蒸発速度温度変化等)
3. 目的元素の化学性の変化による感度増大
 - 1) 化合物として原子化されやすいものに変化
 - 2) 有機溶媒による原子化促進
4. 原子吸光に対する妨害の抑制

3-2-1 溶媒抽出による濃縮

この方法は一般の分析手法であるが、特に原子吸光分析では、共存するイオンの妨害を除いた上、水溶液におけるよりも感度の高まる場合が多いので採用されることが多い。ピロリジン・ジチオカルバミン酸アンモンおよびジエチルジチオカルバミン酸ナトリウムは、多くの金属と錯化合物を作り、これらは、エステル類、ケトン類によく溶けるので、メチル・イソブチルケトン、エチルアミルケトン等を用いて抽出し、噴霧測定している例が見られる。

また、Feの妨害を除く目的で、有機溶媒によりFeを抽出し、残液について目的元素を有機溶媒混入のままこれを噴霧測定している例も見られ、これは前述の分類の4等にも相当する。

溶媒抽出した有機溶剤溶液を炎に噴霧したときの感度の増大は、用いた溶媒にもよるが、水溶液のほぼ3~7倍になる。この場合、水溶液の噴霧状態と同様の条件で噴霧すると炎が大きくなりすぎ、測定上適当でなくなるので、燃料および助燃ガス圧を小さくして噴霧し、炎を小さくすると好結果が得られる。この場合、ガス圧の減少によって、炎の温度が降下し、したがって、この温度低下による吸収線のドブラー巾が減少することは充分考えられるので、これにより吸光が増大するということが説えられている。また、炎の容積縮小による炎中の原子濃度の増大も原因の一つと考えられる。

3-2-2 試料溶液の物理性の変化による感度増大

試料溶液に有機溶媒を混じ、または溶媒抽出によって得た有機性の試料溶液は、当然その物理性を变化させているわけで、これにより、粘度や、表面張力の減少が起っていると考えられる。このような原因により、噴霧毛細管の試料吸い上げが良くなって、炎中に噴霧される元素量が増大する。また、噴霧される粒子も水溶液の場合よりも、微細になり、霧化室での損失(ドレーンとして除かれる)が減少すれば、これは感度の増大に役立つで

あろう。粒子が微細になれば、霧からの溶媒の蒸発も速やかになり、炎の温度を下げるとともに、蒸発残渣である化合物粒子も小型となり、炎に達して原子化される機会もそれだけ増大するであろうと考えられる。

総じて、試料溶液の物理性の変化による感度の増大は霧化器に対して影響し、噴霧率(霧化率)または霧粒子の利用率に最も関係深いものと考察される。

3-2-3 試料溶液の化学性の変化による感度増大

試料溶液が炎中に噴霧され、それが原子化されるまでの状態変化を考えると、まず、霧粒から溶媒が揮散して化合物微粒子の状態となり、これが炎により解離されて原子状になるとみられるので、水溶液中にイオンとして存在する金属と、溶媒抽出により得られた金属錯化合物とでは、化合物の微粒子となったとき、すでにその化学性が異なっており、その差が、解離して原子化され易いかどうかの相違として、感度に影響を与えるであろうことは想像に難くない。

また、単に有機溶媒を混じただけのものであっても、炎中で化学変化をおこし、解離し易い形の化合物になる場合もあろうと想像される。

前に、或る種の金属は、燃料ガスの多い還元的環境において高い感度を示すことを述べたが、有機溶媒の噴霧は、この環境を作っているのではないかと考えられる場合がある。例えば、Cuなどでは燃料ガスの割合を多くしても感度は増大せず、同様に有機溶媒の使用によっても感度の上昇は少ない。しかし、K、Mgなどでは燃料ガスを増すことも有機溶媒を使用することも、共に感度の増大に役立っている。これに反し、Biでは、燃料ガスの割合を増すことによっても、また有機溶媒を使用することによっても共に吸収強度は小さくなる。

3-2-4 溶媒の選択

以上の各項は、原子吸光に対する妨害の抑制に関連するわけであるが、特に著しい利用は溶媒抽出による妨害金属の除去であろう。

これら、有機溶媒の使用にあたって注意しなければならないことは、その選択である。通常、ベンゼン、シクロヘキサン、石油エーテル等は完全燃焼しないので、ススが出たり、炎自身に大きい吸光を生ずるので、適当でない。クロロホルム、四塩化炭素は、炎が不安定であり、高級アルコール類も炎が不安定な上、バーナー先端に不完全燃焼物が折出したりして不便である。エステル類、ケトン類は最も安定で、完全燃焼し、またそれ自身の吸光も認められないので適当な溶媒である。

何れにせよ、有機溶媒による感度の増大をはかる時には、前もって文献を精査することは勿論、予備実験を行なって、その分析における適当なものを選ぶことが望ましい。

これまで、有機溶媒による感度増大については、実験例も多く、また理論的な考察やその為の実験も試みられてはいるが、何れも全般を説明するに至っていない。著者はその原因から前述のように分類したが、実際の感度増大はこれらのものが、相加あるいは相乗された形のものであろう。吸光分析における研究と相まって、今後の研究課題であると考えられる。

3-3 定量法

定量は試料の原子吸光を標準のそれと比較するという方法で行われる。

3-3-1 標準溶液を用いる方法

試料溶液のほかに、目的元素の標準溶液を作り、これを用いて吸光度—濃度の検量線を作製し、試料溶液の吸光度をこの検量線上に求めて濃度を測定する。

使用する器機、特に噴霧器の状態はその時々で変化すると考えねばならないので、測定の都度、標準溶液の噴霧を行なって検量線を作成するなり、吸光度の補正を行わねばならない。できれば、試料溶液測定の前後にこれを行ないたい。

この場合、標準溶液は試料と共存物質の影響が一致するよう配慮しなければならない。更に、両溶液の物理状態が著しく異なると噴霧状態が変化し、誤差の要因となるので注意を要する。

試料の組成がわかっていれば、高純度の試薬で同一組成のものを作り、目的元素のみ種々な濃度にとって検量線を作る。共存物質の影響を除く別法として、未知試料に含有される物質のうち、原子吸光に影響あるもののみを試料と同一濃度に標準に加えることも行なわれる。

3-3-2 試料溶液中に標準量を加える方法 (添加標準法)

試料溶液に目的元素のある標準量を添加した液と、添加しない液とを作り、それぞれの吸光度を測定する方法で、それぞれの吸光度から添加標準の濃度0のときの目的元素の濃度を、図上または外挿計算により求めるのである。この場合、目的元素の濃度と吸光度が比例するという関係が必要であるが、原子吸光分析では測定条件が適当であれば検量線は良い直線性を与えるので、この方法が使用できる。

編 集 後 記

ベンゼンの六角環の構造式がドイツの化学者 August Kekule によって決定されたのが今から 100 年前である。しかしベンゼンはそれより 40 年前の 1825 年電磁気学の法則などで世界的に有名な Michael Faraday によって既に作られていた。合成化学の歴史上ベンゼンの構造決定ぐらい画期的な事件はない。当時の大学者が種々考え、ほとんどあらゆる鎖状構造が提案されたが、いずれも不適當であった。Kekule は 1865 年ある日、研究室で猛烈に実験して疲れはてて家に帰り、椅子に座るなり眠り込んでしまい、夢の中で蛇が自分の尻尾をくわえてクルクル廻り始めたのである。そこで彼はハット気がつ

いて、今まで、もつれてきた困難なこの問題を一挙に完全に解決した。有機化学の今日のような発展は、実にこの夢によるベンゼン環の構造決定の賜ものである。

今年の秋には西独の首都ボンで、Kekule 百年祭が盛大に催される、Winzinger-Aust 教授の「August Kekule の生涯と業績」、Wittig 教授の「Dehydrobenzenen」、Heilbronner 教授の「芳香族系理論の発展」など数々の興味ある講演がベートーベンホールで行なわれる。有機化学者にとっては本年最大の行事となるであろう。今年は縁起のよい巳年である。夢心地で蛇のお告げが読者各位にすばらしいアイデアとなることを祈っている。(稲垣)

関 東 化 学 株 式 会 社

本 社	東京都中央区日本橋本町 3 丁目 7 番地 電話 (241) 5126~9・2882・4958・5059・5502・3740		
工 場	日本工業規格表示許可工場 埼玉県草加市稲荷町 2 0 4 8 番地	電話 草加	(2) 4 1 7 7 ~ 4 1 7 8
札幌出張所	札幌市北九条東 1 丁目	電話 札幌	(71) 0 7 2 4 ・ 1 4 4 6
九州出張所	北九州市戸畑区天神町 2 丁目 7 6 番地	電話 戸畑	(88) 3 9 6 1 ・ 3 9 6 2
湘南出張所	平塚市八幡下高間 1 3 0 0 番地	電話 平塚	(21) 2 0 5 1 ・ 2 0 5 2
連絡所	東京都国分寺市国分寺 1 3 9 2 番地	電話 国分寺	(21) 3 4 8 9 ・
	横浜市鶴見区下末吉町 8 6 3 番地	電話 鶴見	(50) 3 3 8 6 ・ 3 3 8 7
	千葉市今井町 2 丁目 1 4 番地	電話 千葉	(61) 1 3 0 3 ・ 1 3 0 4
	大宮市東町 2 丁目 1 7 番地	電話 大宮	(41) 9 2 6 0
	静岡県三島市中央町 4 番 6 号	電話 三島	(5) 4 4 2 2
大阪関東化学株式会社	大阪市東区瓦町 3 丁目 1 番地	電話 大阪	(231) 代表 1 6 7 2 ~ 4