サリチル酸の排泄と肝機能との關係

Relationship between the Excretion of Salicylic
Acid and the Liver Function

日本醫科大學藥理學教室 (指導 西村菊次郎教授)

研 究 生 稻 垣 成 男

Inagaki Shigeo

目 次

- I) 緒 言
- II) 實驗材料及び方法
- III) 正常家兎に於ける尿中排泄サリチル酸量
- IV) 腹腔内臓器別出家兎に於ける尿中排泄サリチル酸量
- V) 肝障害家兎に於ける尿中排泄サリチル酸量
- VI) 網状織内被細胞填塞家兎に於ける尿中排泄サリチル酸量
- VII) 腎障害家兎に於ける尿中排泄サリチル酸量
- VIII) 總括及び結語

I) 緒 言

生體內に於けるサリチル酸 (サ酸と略す) の代謝に就ては種々報告^{1)~9)}せられて居るが、尿中排泄に關しては、一部は不變のまゝ即ち遊離サ酸として、他はグルクロン酸、クレニン等々と結合し所謂複合サ酸として排泄せられ、又此等の複合は解毒の一現象であり、肝の關與する所大なる事は略々明らかな事實とされて居る。

かゝる見地よりサ酸負荷に依る肝機能検査法として Roch ú Shiff (1921)¹⁰⁾ は健康人に 0.04 g のサ酸ソーダを投與すれば、全部が Glucuronate に變ずるために尿中に遊離サ酸を認めざるも、肝機能に障礙のあるときには複合能力がないために尿中に遊離サ酸を證明し得と述べて居る。Thiers (1927)¹¹⁾ は此の方法に賛成して居るが、Marsh (1930)¹²⁾ の追試に依れば、健康人に於ても遊離サ酸の排泄を認め、且健康人の方が肝疾患者より却つて多量に排泄される場合もあると述べて居る。又村田、水野 (1932)¹³⁾ は肝機能に障礙の存する時はサ酸の排泄は障礙せられ、肝健全時は 5 時間以内に少くとも負荷量 (サ酸ソーダ 0.04 g) の 7.5%~10.0% が

排泄せられ Roch 等の目的としたるサ酸負荷試験の原理とは全く正反對の結果を得たと報告し、松岡 (1935)¹⁴⁾ も肝機能の良好又は増悪に従つて尿中サ酸排泄の増加又は減少を來たす事を認めたと報告して居る。小田中 (1952)¹⁵⁾ はサ酸ソーダ 40 mg 投與家兎について、正常時に於ては遊離サ酸より複合サ酸の方が多く排泄される傾向を認め、肝障害時に於ては遊離サ酸より複合サ酸の方が少く、總サ酸量は正常時に比し減少し、肝別出時は肝障害時と同様に遊離サ酸より複合サ酸の方が少く、總サ酸量は著減して零に近い。従つてサ酸投與後尿中に排泄される遊離サ酸量及び複合サ酸量を比較し、又總サ酸量を知る事に依り肝機能の亢進或は減退した状態を推知する事が可能であると述べて居る。

次に大石 (1933)¹⁶⁾ は別出肝のサ酸ソーダ加リンゲル液による逆流に於て遊離サ酸の消失は肝内に於て行はれた作業即ち主としてグルクロン酸との抱合に依るものと考へ、同條件の下に行へる遊離サ酸の消失率を比較して肝のサ酸處理機能増減の比率を知る事が出來ると述べて居る。

更に Salt (1935)¹⁷⁾ はアスピリンを投與すれば、健康人に於ては投與後尿中排泄抱合グルクロン酸が非常に増加するが、重症肝疾患者に於てはグルクロン酸と抱合する事による肝解毒機能が缺如する事を利用し、アスピリン投與後尿中排泄抱合グルクロン酸の増加の程度による肝解毒機能検査法を報告して居る。

以上の如くサ酸負荷に依る肝機能検査に就て

は諸家が種々報告して居るが、未だ定説を見ないので、余はサ酸を負荷せる家兎の尿中排泄サ酸を遊離型と複合型とに分けて定量し、その成績を各種条件下に於ける家兎について比較検討して、肝のサ酸に對する態度を究明し、以てサ酸負荷による肝機能検査法に資せんとして本實驗を企畫した。

II) 實驗材料及び方法

實驗動物：2.0 kg 内外の雌性家兎を用ひ、使用前數日間一定食餌（卵の花約 300 g 及び入參少々を一日量とす）並に住居に慣れしめ、實驗前約 18 時間は食餌を中止した。

サ酸投與：1%サ酸ソーダ水溶液 2.0cc（サ酸 17.25 mg）を皮下注射す。

採尿：金屬カテテルにて、サ酸投與後 4 時間迄 1 時間毎に行ふ。

尿の pH 測定：pH Test Paper（東洋濾紙製）を用ふ。

サ酸定量法：小田中の法¹⁾による。即ち被檢尿に 1/10 量 10% 鹽酸を加へ、10 倍量のベンゾールにて 2 回強振盪抽出し、靜置してベンゾール相と尿相とに分離せしめる。溶媒に對する溶解度の差に依り、遊離サ酸はベンゾール相中に、複合サ酸は尿相中に含まれて居る。

遊離サ酸：ベンゾール溶液に蒸留水 10cc 及び 10% 過クロール鐵 1~2 滴を加へ振盪後靜止すれば下層に紫色を呈する過サリチル酸鐵液を得（全く紫色を呈せざるに到るまで反覆する

第一表 尿中サリチル酸の定量法

を要す）之を光電比色計（フィルター：綠，主波長 520 m μ ）にて比色定量す。

複合サ酸：水溶液（鹽酸酸性）を 1 時間沸騰溫浴により加水分解を行ひ、複合サ酸を遊離サ酸にして後遊離サ酸と同様操作にて比色定量す。

以上を表示すれば第 1 表の如し。

豫備試驗として健康家兎尿に一定量のサ酸水溶液又はサ酸ソーダ水溶液を加へ 40°C 1 時間加温後上記方法にて定量するに遊離サ酸として 93.3% 以上を回收定量し得たが複合サ酸としては全然認められなかつた。又サ酸ソーダを負荷せる家兎尿を用ひ、複合サ酸定量後の尿を更に 1 時間沸騰溫浴するも複合サ酸は認められなかつたので複合サ酸の加水分解には 1 時間の沸騰溫浴にて充分なりと考へられる。

III) 正常家兎に於ける

尿中排泄サ酸量

A) 體位の差異による尿中排泄サ酸量の變化

實驗の都合上固定家兎を使用する方が便利なので體位の差異による變化を検討した。體位は正常位（非固定）、背位固定直後投與及び背位固定 2 時間後投與の三種類に就て、個體差變動を除くために第 2 表の如く同一家兎を 3 日間隔にて各體位に就て實驗を行つた。その

第二表 實驗方法

家 兎 番 號		No. 12	No. 13		No. 14	
體位・實驗月日		體位	實驗月日	體位	實驗月日	實驗月日
實驗回数						
1	正	5.23	直	5.23	2	5.24
2	直	.26	2	.26	正	.27
3	2	.29	正	.29	直	.30

家 兎 番 號		No. 15	No. 16		No. 17	
體位・實驗月日		體位	實驗月日	體位	實驗月日	實驗月日
實驗回数						
1	正	5.24	直	5.25	2	5.25
2	2	.27	正	.28	直	.28
3	直	.30	2	.31	正	.31

正：正常位 直：背位固定直後投與 2：背位固定 2 時間後投與

成績は第3, 4, 5表の如し。尙サ酸投與3日後(72時間)に於ては尿中にサ酸を證明し得ない。

第三表 正常家兎尿中排泄サリチル酸量(代表例)

家兎番號	體位	投與後の時間 h	尿量 cc	pH	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 13	直	1	6.4	5.6	0.11	0.14	0.25
		2	16.8	7.2	2.95	0.33	3.28
		3	5.6	7.0	1.35	0.22	1.57
		4	4.3	6.4	0.67	0.16	0.83
		合計	33.1		5.08	0.85	5.93
	2	1	6.6	5.4	0.04	0.10	0.14
		2	4.4	5.2	0.08	0.33	0.41
		3	6.0	5.4	0.10	0.37	0.47
		4	2.2	5.0	0.09	0.33	0.42
		合計	19.2		0.31	1.13	1.44
	正	1	18.0	6.8	1.35	0.23	1.58
		2	19.6	7.0	1.86	0.58	2.24
		3	8.0	6.6	0.99	0.36	1.35
		4	5.2	6.0	0.39	0.25	0.64
		合計	50.8		4.59	1.22	5.81
No. 17	2	1	11.0	5.6	0.31	0.12	0.43
		2	7.6	5.8	0.69	0.19	0.88
		3	6.3	5.6	0.72	0.35	1.07
		4	2.0	5.6	0.25	0.22	0.47
		合計	26.9		1.97	0.88	2.85
	直	1	1.5	7.8	2.52	0.20	2.72
		2	7.8	7.8	3.51	0.18	3.69
		3	9.6	7.4	1.53	0.09	1.62
		4	5.5	7.2	0.42	0.06	0.48
		合計	24.4		7.98	0.53	8.51
	正	1	20.4	7.2	2.99	0.37	3.36
		2	9.6	6.0	1.29	0.40	1.69
		3	2.0	5.8	0.45	0.27	0.72
		4	1.5	5.4	0.21	0.21	0.42
		合計	33.5		4.94	1.25	6.19

正：正常位 直：背位固定直后投與 2：背位固定2時間后投與

1) 遊離サ酸量は多岐で一定しないが、複合サ酸量は略々一定して居る。即ち4時間總量に於て遊離サ酸量は 0.31 mg~8.99 mg (負荷サ酸の 1.80%~52.11%) であるが、複合サ酸量は 0.53 mg~1.55 mg (3.07%~8.99%) である。

第四表 正常家兎尿中排泄サリチル酸量(4時間總量)

體位	家兎番號	實驗回數	尿量cc	遊離サ酸mg	複合サ酸mg	全サ酸mg
正	No. 12	1	23.6	5.12	1.38	6.50
	15	1	15.7	1.81	1.06	2.87
	14	2	34.3	6.65	0.65	7.30
	16	2	24.7	8.99	0.68	9.67
	13	3	50.8	4.59	1.22	5.81
	17	3	33.5	4.94	1.25	6.19
直	13	1	33.1	5.08	0.85	5.93
	16	1	23.5	1.47	1.16	2.63
	12	2	45.8	2.22	1.55	3.77
	17	2	24.4	7.98	0.53	8.51
	14	3	62.7	2.51	1.29	3.80
	15	3	46.1	4.40	1.29	5.69
2	14	1	21.4	0.73	0.90	1.63
	17	1	26.9	1.97	0.88	2.85
	15	2	19.2	0.31	1.13	1.44
	15	2	19.1	0.73	1.15	1.88
	12	3	67.1	2.03	1.53	3.56
	16	3	17.8	0.36	1.54	1.90

正：正常位 直：背位固定直后投與 2：背位固定2時間后投與

第五表 正常家兎尿中排泄サリチル酸(4時間總量)の平均値：體位及び實驗回數との關係

		遊離サ酸mg	複合サ酸mg
體位	正	5.35±2.17	1.04±0.28
	直	3.94±1.77	1.11±0.33
	2	1.02±0.71	1.19±0.26
實驗回數	1	2.07±1.54	1.04±0.18
	2	4.48±3.50	0.95±0.55
	3	3.14±1.70	1.35±0.13

正：正常位
直：背位固定直后投與
2：背位固定2時間后投與

2) 遊離サ酸の排泄は投與後第1時間目に最も多い場合(18例中4例)もあるが、主として第2又は第3時間目に最も多い。複合サ酸は1例(第1時間目に最多排泄)を除き第2又は第3時間目にその排泄量は最も多い。

3) 4時間總量に於て尿量と尿中排泄サ酸量との間に一定の關係は得られなかつた。但し個々の例に於ては尿量の多い時に遊離サ酸量が多い場合もあるが、複合サ酸に於ては一定の關係はない。

4) 4時間總量に於て遊離サ酸排泄量が多い時は複合サ酸量が比較的少い。

5) 尿のアルカリ性の時には遊離サ酸排泄量多く、酸性の時には少い。特に pH 6.0 以下の時は極めて少い。

6) 體位による變化は、遊離サ酸量の分布が大であるが、正常位るとき最も多く、固定2時間後投與のとき最も少い。複合サ酸量に於ては著變を認めないが、正常位の時最も少く、固定2時間後投與の時最も多い。

7) 同一家兎にて再三實驗すると遊離サ酸量に於ては一定の關係は得られなかつたが、複合サ酸量は第3回目の時は初回實驗に比し多い。

B) 尿の pH を 6.0 以下にした後サ酸を负荷せるときの尿中排泄サ酸量

前項の實驗にて尿の pH 6.0 以下の時は遊離サ酸の排泄量は特に少く、且正常位に於ては他の體位より遊離サ酸の排泄量の多い事を認めたので、正常位に於て 1%NaH₂PO₄ 水溶液 20 cc ~40 cc 皮下注射に依り尿の pH 6.0 以下にして後サ酸を投與した。その成績は第6表の如し。即ち尿の pH 6.0 以下の時は遊離サ酸排泄量は何れも極めて少いが、pH が大となるに従ひ増加するを認めた。

C) 尿中排泄複合サ酸量の正常値

前記の如く尿中排泄遊離サ酸量は多岐で一定しないのに反し、複合サ酸量は略々一定して居る。又複合サ酸量は體位とは特に關係はなく、遊離サ酸の排泄量が多い時は複合サ酸量が少く、且同一家兎を再三實驗に供すると複合サ酸量が増加するので、初回實驗例のみを以て遊離サ酸の排泄量を考慮して複合サ酸量の正常値を決定せんとした。正常家兎初回實驗 24 例の成績は第7表の如し。正常値を第8表の如く假定すれば全 24 例中 2 例 (No. 17, 14) を除き 22 例は正常範圍内にある。外見上健常と思われる

第六表 尿の pH 6.0 以下 にした后
サリチル酸を负荷せるときの尿中排
泄サリチル酸量

家兎番號	投與后 の時間 h	尿量 cc	ph	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 26	1	2.9	5.0	0.14	0.52	0.46
	2	2.0	5.4	0.35	0.51	0.86
	3	4.9	6.0	1.29	0.51	1.80
	4	20.0	6.8	2.58	0.47	3.05
	合計	29.8		4.36	1.81	6.17
No. 27	1	4.3	5.2	0.08	0.14	0.22
	2	5.3	6.4	1.25	0.24	1.49
	3	6.8	7.4	1.91	0.25	2.16
	4	5.0	6.6	1.06	0.20	1.26
	合計	21.4		4.30	0.83	5.13
No. 28	1	2.6	5.4	0.24	0.30	0.54
	2	2.3	6.0	1.01	0.47	1.48
	3	2.1	6.2	2.03	0.39	2.42
	4	2.5	5.6	0.91	0.40	1.31
	合計	9.5		4.19	1.56	5.75
No. 29	1	1.9	5.2	0.11	0.25	0.36
	2	2.5	5.4	0.35	0.60	0.95
	3	2.1	5.6	0.56	0.51	1.07
	4	2.4	5.4	0.21	0.27	0.48
	合計	8.9		1.23	1.63	2.86

第七表 正常家兎 (初回實驗) 尿中
排泄サリチル酸量 (4時間總量)

家兎番號	體位	尿 量 cc	遊離サ酸 mg	複合サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 94	正	21.9	11.88	0.57	12.45
46	正	22.9	10.02	0.58	10.60
54	2	19.5	9.42	0.73	10.15
91	正	54.4	7.45	0.81	8.26
89	正	17.3	7.28	0.57	7.85
33	2	22.4	7.19	0.54	7.73
93	正	13.9	6.09	0.85	6.94
92	正	14.9	5.87	0.86	6.73
12	正	23.6	5.12	1.38	6.50
13	直	33.1	5.08	0.85	5.93
31	2	4.5	4.19	1.13	5.32
90	正	36.4	3.63	0.97	4.60
32	2	30.5	3.20	1.12	4.32
38	2	4.0	2.57	1.50	4.07
39	2	14.8	2.29	0.83	3.12

17	2	26.9	1.97	0.88	2.85
15	正	15.7	1.81	1.06	2.87
37	2	11.8	1.67	1.06	2.73
16	直	23.5	1.47	1.16	2.63
36	2	18.5	1.38	1.37	2.75
30	2	35.5	1.05	1.83	2.88
35	2	11.4	0.95	1.22	2.17
43	正	14.5	0.86	1.67	2.53
14	2	21.4	0.73	0.90	1.63

正：正常位

直：背位固定直后投與

2：背位固定2時間后投與

第8表 複合サリチル酸量の正常値：遊離サリチル酸量との関係（4時間總量）

遊離サ酸 mg	複合サ酸 mg
1.99 以下	1.00 以上
2.00~6.99	0.80 以上
7.00 以上	0.50 以上

家兎を使用したか總てが正常であつたか否かは疑問である。従つて上記數値を以て正常値とした。

小括及び考按

1) 正常家兎にサ酸 (17.25 mg) を皮下注射し、4時間の尿中排泄遊離並に複合サ酸

量を見るに、遊離サ酸量は多岐で一定しないが、複合サ酸量は略々一定して居る。松岡(1935)¹⁴⁾も尿中排泄遊離サ酸量は健康體に於ても相當量の動搖の大なる事を認めて居る。

2) 尿量と尿中排泄サ酸量とは一定の関係は認められないが、個々の例に於ては尿量の多い時に遊離サ酸が多量に排泄されて居る。

3) 遊離サ酸が多量に排泄されて居る時は複合サ酸量は比較的少い。之は投與サ酸が遊離型として尿中に多量に排泄された結果、サ酸が體內に少いために複合サ酸が少いものと考へられる。

4) 正常位の場合は固定時に比し、又尿のアルカリ性の時は酸性時に比し遊離サ酸量が多い。しかし pH 6.0 以下の時には極めて少い事實を認めたので、正常位の家兎を用ひ NaH_2PO_4 投與に依り尿の pH 6.0 以下にした後サ酸を投與するも pH 6.0 以下の間は遊離サ酸排泄量の少い事を實證した。即ち遊離サ酸排泄は體位よりも尿の pH と大に關係あるものと思われる。Erhmann (1907)¹⁵⁾ はサ酸ソーダ 5g 負荷

せる犬に於て、尿が酸性の時には尿サリチル酸反應は投與後 96 時間迄陽性であるのに反し、アルカリ性の時は 48 時間迄陽性を示すのみであると報告して居る。又明(1938)¹⁶⁾は豫め 1% 鹽酸 15 cc/kg 徑口投與家兎に於ては、サ酸 0.3 g/kg の投與に對し6時間に 10.4% を排泄するのみであるが、豫め 7% 重曹 30 cc/kg 徑口投與せる家兎に於ては 92.9% を排泄すると述べて居る。以上の報告は余の實驗成績と一致す。

5) 同一家兎を再三實驗に供すると複合サ酸量の増加するのを認め、又前記の如く複合サ酸量は略々一定して居り、且遊離サ酸の排泄量が多い時は複合サ酸量が少いので、初回實驗 24 例より遊離サ酸の排泄量を考慮して複合サ酸量の正常値を決定した。即ち4時間總量に於て、遊離サ酸量 1.99 mg 以下の時は複合サ酸量が 1.00 mg 以上、2.00 mg~6.99 mg の時は 0.80 mg 以上、7.00 mg 以上の時は 0.50 mg 以上を以て正常値とした。

IV) 腹腔内臓器別出家兎に於ける尿中排泄サ酸量

腹腔内臓器別出を企圖して肝別出、陽膀胱別出を行ひ、開腹のみを行つたものを此等の對照とした。尙手術は何れも無麻酔下にて行つた。體位は手術時を除き何れも正常位とし、又術後 30 分にサ酸を投與した。

A) 開腹(對照)

腹部正中切開にて約 10 cm 開腹し手術創外に腸管を索出して約 20 分後縫合閉鎖す。實驗成績は第9表の如し、即ち正常家兎に比し遊離サ酸量は著變を認めないが複合サ酸量は何れも正常値以下である。

B) 肝別出(肝別)

別出法は一次的肝別出法²⁰⁾²¹⁾に依る。實驗成績は第10表の如し。即ち正常家兎に比し遊離サ酸量は、尿の pH が何れも 6.0 以上であるが極めて少い。複合サ酸量も又著明な減少を認める。

C) 陽膀胱別出(陽別)

別出法は胃腸別出法による。肝動脈血流の阻

第九表 開腹(對照)家兔尿中排泄サリチル酸量

家兔番號	投與後の時間 h	尿量 cc	pH	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 78	1	1.2	7.2	0.23	0.07	0.30
	2	1.2	6.4	0.51	0.26	0.77
	3	1.4	6.0	0.45	0.30	0.75
	4	1.6	5.6	0.51	0.30	0.81
	合計	5.4		1.70	0.93	2.63
No. 79	1	1.7	8.8	0.81	0.03	0.84
	2	1.5	9.0	2.44	0.12	2.56
	3	1.5	8.6	2.10	0.25	2.35
	4	1.0	8.6	0.65	0.18	0.83
	合計	5.7		6.00	0.58	6.58
No. 80	1	1.4	6.8	0.24	0.09	0.33
	2	1.6	6.0	0.73	0.26	0.99
	3	1.4	5.6	0.25	0.22	0.47
	4	1.4	5.6	0.52	0.30	0.82
	合計	5.8		1.74	0.87	2.61

第十表 肝臓出家兔尿中排泄サリチル酸量

家兔番號	投與後の時間 h	尿量 cc	pH	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 57	1	6.9	6.0	0	0	0
	2	8.8	7.2	0.11	0.13	0.24
	3	5.4	7.0	0.06	0.15	0.21
	4	3.2	6.8	0.02	0.09	0.11
	合計	24.3		0.19	0.37	0.56
No. 58	1	6.1	8.2	0.11	0	0.11
	2	8.5	8.2	0.17	0.08	0.25
	3	7.1	7.6	0.06	0.10	0.16
	4	1.9	7.0	0	0.05	0.05
	合計	23.6		0.34	0.23	0.57
No. 59	1	10.8	7.8	0	0	0
	2	15.2	8.0	0.11	0.06	0.17
	3	15.2	7.8	0.21	0.07	0.28
	4	5.6	7.6	0	0.02	0.02
	合計	46.8		0.32	0.15	0.47

第十一表 腸脾臓肝臓(肝動脈非結紮)家兔尿中排泄サリチル酸量

家兔番號	投與後の時間 h	尿量 cc	pH	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 54	1	2.1	7.8	0.18	0.03	0.21
	2	6.6	8.0	1.66	0.17	1.83
	3	7.8	7.6	2.38	0.28	2.66
	4	8.4	8.0	1.50	0.18	1.68
	合計	24.9		5.72	0.66	6.38
No. 55	1	1.5	6.0	0.08	0.17	0.25
	2					
	3					
	4					
	合計	5.8		1.94	0.82	2.76
No. 56	1	1.2	8.0	1.24	0.12	1.36
	2	1.1	8.4	1.55	0.14	1.69
	3	1.1	8.6	1.40	0.09	1.49
	4	1.7	8.8	0.98	0.09	1.07
	合計	5.1		5.17	0.44	5.61

第十二表 腸脾臓肝臓(肝動脈結紮)家兔尿中排泄サリチル酸量

家兔番號	投與後の時間 h	尿量 cc	pH	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 68	1	12.2	7.4	0.22	0.03	0.25
	2	19.5	8.0	0.93	0.20	1.13
	3	11.5	8.0	0.30	0.08	0.38
	4	5.8	8.2	0.11	0.06	0.17
	合計	49.0		1.56	0.37	1.93
No. 69	1	12.2	8.2	1.13	0.12	1.25
	2	7.0	8.4	1.26	0.24	1.50
	3	3.0	8.4	0.34	0.10	0.44
	4	11.0	8.6	1.08	0.31	1.39
	合計	33.2		3.81	0.77	4.58
No. 70	1	11.5	8.4	1.31	0.04	1.35
	2	12.2	8.6	1.50	0.08	1.58
	3	10.4	8.8	0.95	0.07	1.02
	4	12.0	8.4	0.85	0.09	0.94
	合計	46.1		4.61	0.28	4.89

害されると、胆汁の肝にうつ積するのを防ぐために胃及び十二指腸の一部を残し腸脾を剔出し、肝動脈は保存した。又肝動脈を結紮せる場合に就ても實驗した。尙結紮せるときは肝剔時と同様に術後葡萄糖を靜脈内注射した。實驗成績は第 11, 12 表の如し。即ち正常家兎に比し遊離サ酸量は著變を認めないが、複合サ酸量は減少して居る。特に肝動脈結紮時は非結紮時に比し少い。

D) 肝腸脾剔出 (肝腸剔)

上記實驗にて開腹手術後複合サ酸量は減少し、又肝剔時に於ては遊離サ酸も著明に減少するのを認めたので、肝及び腸脾剔出時に就て實驗し、その成績は第 13 表の如し。即ち遊離

第十三表 肝腸脾剔出家兎尿中排泄サリチル酸量

家兎番號	投與後の時間 h	尿量 cc	pH	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 71	1	8.7	6.0	0	0	0
	2	7.4	7.0	0.03	0.12	0.15
	3	3.1	7.2	0.05	0.18	0.23
	4	3.5	7.6	0.05	0.14	0.19
	合計	22.7		0.13	0.44	0.57
No. 76	1	10.0	8.2	0	0	0
	2	6.8	7.8	0.07	0.04	0.11
	3	4.1	7.8	0.04	0.07	0.11
	4	4.0	8.2	0.04	0.02	0.06
	合計	24.9		0.15	0.13	0.28
No. 77	1	12.0	8.6	0.67	0.03	0.70
	2	19.0	9.0	1.30	0.09	1.39
	3	12.8	8.8	0.75	0.12	0.87
	4	12.1	8.8	0.48	0.09	0.57
	合計	55.9		3.20	0.33	3.53

サ酸量は 3 例中 2 例に於て、又複合サ酸量は何れも肝剔時と同様に著明な減少を認めた。

以上の如く開腹手術家兎は何れも複合サ酸量の減少を認めたので、正常家兎に於ける複合サ酸量の最低値との差を見るに第 14 表の如し。即ち開腹 (對照) 時に於ては減少程度は最も少く、腸剔時之に次ぎ、無肝時は他の場合に比し減少程度は極めて大である。更に之を推計學的

第十四表 複合サリチル酸量：手術時の値と正常最低値との差

	家兎番號	正常最低 値との差
開 腹 (對 照)	No. 78	-0.07
	79	-0.22
	80	-0.13
	平 均	-0.14
肝 剔 出	No. 57	-0.63
	58	-0.77
	59	-0.85
	平 均	-0.75
腸 脾 剔 出 (肝 動 脈 非 結 紮)	No. 54	-0.14
	55	-0.18
	56	-0.36
	平 均	-0.23
腸 脾 剔 出 (肝 動 脈 結 紮)	No. 68	-0.63
	69	-0.03
	70	-0.52
	平 均	-0.39
肝 腸 脾 剔 出	No. 71	-0.56
	76	-0.87
	77	-0.47
	平 均	-0.63

に検討するに、無肝時は開腹 (對照) 時及び腸剔時 (肝動脈非結紮) と 1 % 以下の危険率にて有意の差を認めたが、肝動脈結紮せる腸剔時とは有意の差を認めず。尙腸剔時に於ける肝動脈結紮による影響は推計學的には有意の差を認めないが、結紮時は非結紮時に比し減少度は大である。小括及び考按 開腹手術の肝に及ぼす影響に關しては König (1935)²²⁾ は肝機能健常時に於ては術前尿ミロン反應は陰性

であるが、術後陽性に變ずと述べ、今永、小林 (1936)²³⁾ も術前本反應が陰性であつても術後は殆んど陽性に變じ腹部の大なる手術的侵襲は術後ある期間可成の肝機能障害を來たすものであると述べて居る。田淵 (1942)²⁴⁾ は尿ウロビリ

ン、尿ミロン反應及び尿アゾルビン S 試験を用ひ臨床的に外科的侵襲に依り肝機能に一過性の障害を惹起するを確認し、次でアゾルビン S、血中乳酸試験を用ひ家兎に於て開腹手術時間長時に互る時は短時間の場合に比し術後の肝機能障害度は高度にして且持続すと報告し、又片岡、松田 (1949)²⁵⁾ はアゾルビン S 及びバントニン酸ソーダ試験を用ひ臨床的に諸種開腹手術を要する疾患の多數に於て術前肝機能障害を認め、術前肝機能障害の大きいもの程手術侵襲の影響を受け易く、又手術侵襲の大きいもの程肝機能障害を受け易く、其の結果は手術豫後に大きい影響を及ぼす、依つて手術前、手術時及び手術

後充分な肝庇護療法を要すと述べて居る。以上の如く開腹手術は肝機能を障碍すとされて居るが、腹腔内臓器別出家兎の尿中排泄サ酸量を見るに手術侵襲の大と考へられるもの程複合サ酸量減少し、同じ陽別家兎に於ても肝動脈を結紮せる場合は非結紮時に比しその排泄量少く、特に無肝時に於ては著明な減少を認めたので、複合サ酸と肝とは密接な関係のあるものと考へられるが、無肝時に於ても尙複合サ酸の尿中に排泄せられるので、複合は肝以外の臓器に於ても行はれるものと考へられる。次で遊離サ酸量は開腹（對照）及び陽別時に於ては正常時に比し著變を認めないが、無肝時に於ては尿の pH は何れも 6.0 以上であるにもかかわらず著明な減少を認む。萩原 (1949)¹⁰⁾、小田中 (1952)¹⁵⁾ も無肝犬及び家兎に於て遊離サ酸の著明な減少を報告して居る。従つて肝の有無が遊離サ酸尿中排泄と関係あるものと考へられる。

V) 肝障碍家兎に於ける尿中排泄サ酸量

肝障碍には四鹽化炭素及び燐を用ひ、經口投與 24 時間後に實驗した。體位はすべて正常位にて行ふ。

第十五表 四鹽化炭素 0.05cc/kg 投與家兎の尿中排泄サリチル酸量

家兎番號	投與後の時間 h	尿量 cc	pH	遊離サ酸 mg	複合サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 60	1	7.0	8.0	1.05	0.27	1.32
	2	7.7	8.0	2.70	0.34	3.04
	3	4.7	8.4	1.15	0.28	1.43
	4	6.0	8.8	1.00	0.23	1.23
	合計	25.4		5.90	1.12	7.02
No. 61	1	23.6	7.4	2.40	0.27	2.67
	2	14.2	7.4	1.44	0.31	1.75
	3	15.3	8.2	1.55	0.24	1.79
	4	13.0	8.0	1.04	0.16	1.20
	合計	66.1		6.43	0.98	7.41
No. 62	1	7.3	7.4	2.10	0.22	2.32
	2	6.4	8.2	2.79	0.18	2.97
	3	5.6	8.8	2.70	0.19	2.89
	4	4.2	8.8	1.30	0.11	1.41
	合計	23.5		8.89	0.70	9.59

第十六表 四鹽化炭素 0.2 cc/kg 投與家兎の尿中排泄サリチル酸量

家兎番號	投與後の時間 h	尿量 cc	pH	遊離サ酸 mg	複合サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 66	1	8.2	8.2	2.05	0.13	2.18
	2	5.8	8.4	1.18	0.17	1.35
	3	3.2	8.4	1.15	0.15	1.30
	4	5.4	8.0	0.77	0.16	0.93
	合計	22.6		5.15	0.61	5.76
No. 81	1	7.8	8.4	1.24	0.05	1.29
	2	6.0	8.6	1.50	0.22	1.72
	3	15.0	8.6	1.45	0.16	1.61
	4	8.9	8.8	0.85	0.11	0.96
	合計	37.7		5.04	0.54	5.58
No. 95	1	1.0	5.6	0.06	0.09	0.15
	2	2.4	5.4	0.13	0.18	0.31
	3	2.6	5.6	0.35	0.23	0.58
	4	2.3	5.4	0.19	0.15	0.34
	合計	8.3		0.73	0.65	1.38

A) 四鹽化炭素

0.05 cc/kg 及び 0.2 cc/kg 投與の二種類に就て實驗を行ひ、その成績は第 15, 16 表の如し。即ち 0.05 cc/kg 投與時は正常時に比し遊離及び複合サ酸量は差異を認めないが、0.2 cc/kg 投與時は複合サ酸量の減少を認めた。

B) 燐

燐投與には「ネコイラズ」を體重にかかわらず 0.2 g (燐 0.016 g) を用ふ。實驗成績は第 17 表の如し。即ち正常家兎に比し遊離サ酸量は特に變化を認めないが (排泄量が比較的少いが尿の pH が何れも 6.0 以下である)、複合サ酸量は何れも減少して居る。(複合サ酸量が比較的多い様に感ぜられるが、前記標準に依れば遊離サ酸量 1.99 mg 以下の場合には複合サ酸の正常値は 1.00 mg 以上である)

小括及び考按

前項の實驗にて各種開腹手術家兎に於て複合サ酸と肝とは密接な関係があり、更に無肝時には遊離サ酸量をも著明に減少するのを認めたので、毒物による肝障碍家兎に就て尿中排泄サ酸量を見るに、四鹽化炭素少量 (0.05 cc/kg) 投與の時は遊離並に複合サ酸量は正常時に比し特に

第十七表 燐 0.016 g 投與家兎の尿
中排泄サリチル酸量

家兎番號	投與后 の時間 h	尿量 cc	pH	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 86	1	2.8	5.6	0.30	0.19	0.49
	2	2.3	5.6	0.56	0.26	0.82
	3	1.8	5.4	0.48	0.31	0.79
	4	1.5	5.4	0.26	0.21	0.47
	合計	8.4		1.60	0.97	2.57
No. 87	1	6.2	5.2	0.03	0.08	0.11
	2	7.2	5.0	0.08	0.25	0.33
	3	5.6	5.2	0.09	0.30	0.39
	4	8.4	5.4	0.09	0.23	0.32
	合計	27.4		0.29	0.86	1.15
No. 88	1	4.0	5.0	0.05	0.10	0.15
	2	4.1	5.4	0.23	0.26	0.49
	3	4.8	5.2	0.27	0.35	0.62
	4	4.8	5.2	0.41	0.26	0.67
	合計	17.7		0.96	0.97	1.93

變化を認めないが、四鹽化炭素大量(0.2 cc/kg) 投與及び燐投與の場合は遊離サ酸量は特に變化を見ないが複合サ酸量の減少を認めた。従つて前項にて述べた如く、本實驗に於ても複合サ酸と肝とは密接な關係があるものと考へられる。

VI) 網狀織内被細胞填塞家兎に 於ける尿中排泄サ酸量

填塞法は開明墨汁を 10% 生理的食鹽水溶液となし、ガーゼにて 2 回濾過し重湯煎上にて 20 分間滅菌消毒したるものを 3 cc/kg 耳靜脈内に能う限り緩徐に注入し、1 日 1 回連續注入し、第 8 日目及び第 15 日目に實驗した。體位はすべて正常位にて行ふ。實驗成績は第 18, 19 表の如し。即ち遊離サ酸量は正常家兎に比し特に變化を認めないが、複合サ酸量は若干増加の傾向を示して居る。特に第 15 日目の實驗に於ては同一家兎を 2 度使用したが、相當多量に排泄して居る。

小括及び考按

大野(1930)⁹⁾は網狀織内被細胞の充填はサ酸の尿中排泄に影響を與へないと述べて居るが、余の實驗に於ても遊離サ酸量は正常家兎に比し特に變化を認めない。然し複合サ酸量は増

第十八表 墨汁 7 日間連日投與家兎
の尿中排泄サリチル酸量

家兎番號	投與后 の時間 h	尿量 cc	pH	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 83	1	5.0	7.8	1.75	0.29	2.04
	2	1.4	7.0	1.90	0.42	2.32
	3	1.1	6.8	1.00	0.33	1.33
	4	1.0	5.8	0.40	0.26	0.66
	合計	8.5		5.05	1.30	6.35
No. 84	1	2.4	8.4	3.20	0.15	3.35
	2	5.5	8.6	3.10	0.34	3.44
	3	8.3	8.2	1.75	0.15	1.90
	4	3.1	8.8	0.45	0.09	0.54
	合計	19.3		8.50	0.73	9.23
No. 85	1	7.0	7.2	1.15	0.34	1.49
	2	6.4	6.8	1.05	0.49	1.54
	3	4.7	5.6	0.70	0.52	1.22
	4	5.8	5.4	0.38	0.36	0.74
	合計	23.9		3.28	1.71	4.99

第十九表 墨汁 14 日間連日投與家兎
の尿中排泄サリチル酸量

家兎番號	投與后 の時間 h	尿量 cc	pH	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 83	1	1.5	5.6	0.10	0.28	0.38
	2	2.1	5.4	0.50	0.82	1.32
	3	2.2	5.2	0.34	0.52	0.86
	4	2.8	5.2	0.19	0.34	0.53
	合計	8.6		1.13	1.96	3.09
No. 84	1	3.6	8.2	1.64	0.31	1.95
	2	1.9	7.6	2.00	0.39	2.39
	3	3.8	7.2	1.95	0.30	2.25
	4	3.3	7.8	1.15	0.13	1.28
	合計	12.6		6.74	1.13	7.87
No. 85	1	12.3	7.4	1.44	0.34	1.78
	2	12.9	6.8	1.60	0.56	2.16
	3	4.9	5.6	0.53	0.60	1.13
	4	4.8	6.8	0.70	0.26	0.96
	合計	34.9		4.27	1.76	6.03

加の傾向を示して居る。その機轉に關しては後日の研究を待つ。

VII) 腎障礙家兎に於ける尿 中排泄サ酸量

無肝時に於ても尙複合サ酸の排泄を認めたので、解毒と關係ある腎の障礙時に就て實驗した。障礙には硝酸ウラン 0.1% 水溶液 2 cc/kg 皮下注射に依り、24 時間後に實驗した。尿蛋白はブルフォサリチル酸試験による。尙腎障礙前尿蛋白は何れも陰性であつた。體位はすべて正常位にて行ふ。實驗成績は第 20 表の如し。即ち正常家兎に比し遊離サ酸量は特に變化を認めないが、複合サ酸量は 1 例 (No. 98) は略々

第二十表 腎障礙家兎の尿中排泄サリチル酸量

家兎番號	投與後時間 h	尿量 cc	pH	遊離 サ酸 mg	複合 サ酸 mg	全サ酸 mg
No. 96	1	0.9	8.2	0.12	0.04	0.16
	2	4.1	8.8	1.70	0.19	1.89
	3	4.8	9.0	2.52	0.24	2.76
	4	3.8	9.0	1.60	0.07	1.67
	合計	13.6		5.94	0.54	6.48
No. 97	1	15.0	8.6	1.38	0.12	1.50
	2	3.7	8.8	1.29	0.19	1.48
	3	4.4	8.8	0.85	0.20	1.05
	4	4.3	8.6	0.68	0.13	0.81
	合計	27.4		4.20	0.64	4.84
No. 98	1	4.5	8.8	0.44	0.12	0.56
	2	16.5	8.0	1.50	0.32	1.82
	3	7.2	8.4	1.22	0.21	1.43
	4	4.8	8.6	0.84	0.16	1.00
	合計	33.0		4.00	0.81	4.81

正常範囲内にあるも、他の 2 例に於ては減少を認めた。

小括及び考按

村田、水野 (1932)¹³⁾ は臨床的に腎炎の有無はサ酸排泄に大なる影響を及ぼさずと述べ、吉村 (1943)¹⁷⁾ は馬杉氏實驗的家兎腎炎に於ては健常家兎に比し其の排泄量著しく劣り且遅延すと述べて居る。硝酸ウランに依る腎障礙時の余の實驗成績に於ては遊離サ酸量は正常家兎に比し特に變化を認めないが、複合サ酸量は減少の傾向を示す。従つて複合サ酸と腎とは若干の關係があるものと思われる。

以上の全成績を圖示すれば附圖の如し。即ち

複合サ酸量は正常時に於ては略々一定であり、肝障礙時、特に無肝時には著明な減少を示すので、負荷せるサ酸の尿中排泄複合サ酸量を定量する事により肝機能検査は可能なりと考へられる。然し腎障礙時に於ても減少の傾向を示すので、更に複合サ酸を各種溶媒に對する溶解度の差を利用して、肝と關係のある複合サ酸のみを定量し得るならば、一層確實な成績が得られるものと信ず。後日の研究を待つ。

各種條件に於ける尿中排泄サリチル酸量

VIII) 總括及び結語

1) 極めて簡単に尿中排泄サ酸量を遊離型並に複合型に分けて定量する方法として、遊離サ酸と複合サ酸の水とベンゾールに對する溶解度の差を利用して兩型を分離し、更に複合サ酸を強酸のもとに沸騰温浴 1 時間加熱による加水分解にて遊離サ酸にして後定量した。

2) 正常家兎に於ては投與後 4 時間總量に於て尿中排泄遊離サ酸量は多岐で一定しないが、複合サ酸量は略々一定して居る。そして兩型とも主として投與 2~3 時間目にその排泄量は最も多い。

3) 4 時間總量に於て遊離サ酸量が多いとき

は複合サ酸量は比較的少い。

4) 遊離サ酸量は尿のアルカリ性の時は酸性時に比し多い。特に pH 6.0 以下の時には極めて少い。

5) 同一家兎を再三實驗に供すると複合サ酸量の増加の傾向を認む。

6) 初回實驗 24 例より遊離サ酸の排泄量を考慮して複合サ酸量の正常値を決定した。

7) 肝障礙時は障礙の程度に應じ複合サ酸量の減少を認む。特に無肝時は遊離並に複合サ酸量の著明な減少を認む。

8) 網狀織内被細胞填塞時は複合サ酸量の増加の傾向を示す。

9) 腎障礙時は複合サ酸量の減少の傾向を示す。

10) 以上の成績より、正常時に於ては複合サ酸量は略々一定して居り且複合サ酸は腎とも或る程度関係はあるようであるが肝の關與する所極めて大である。従つて尿中排泄複合サ酸量の定量による肝機能検査は可能なりと考へられる。

本研究は文部省科學研究によるものである。

本論文の要旨は第 25 回日本藥理學會で發表した。

引用文獻

1) Neuberg: Berl. klin. Wschr. 38: 798 1911

- 2) Hanzlik: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 10: 461 1917~18
- 3) Hanzlik: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 14: 25 1920
- 4) Holmes: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 26: 297 1926
- 5) Quick: J. biol. Chem. 97: 403 1932
- 6) Kapp: J. biol. Chem. 145: 549 1942
- 7) Schayer: Arch. Biochem. 28: 371 1950
- 8) Tseng: Amer. J. Dis. Childr. 79: 826 1950
- 9) 大野: 千葉醫學會誌 8: 1013 昭5 (1930)
- 10) Roch u Schiff: Rev. med. de la Suisse rom. Nr 5 1922 (Eppinger: Die Leberkrankheiten S 175 1937 に依る)
- 11) Thiers: Lyon Medial May 15 th 1927 (Brit. Med. J. p 231 1928 に依る)
- 12) Warsh: Brit. Med. J. p 146 1930
- 13) 村田・水野: 實驗消化病 7: 1609 昭7(1932)
- 14) 松岡: 實驗消化病 10: 453 昭10 (1935)
- 15) 小田中: 日醫大誌 19: 531 昭27 (1952)
- 16) 大石: 實驗消化病 8: 1155 昭8 (1933)
- 17) Salt: Biochem. J. 29: 2705 1935
- 18) Erhmann: Münch. med. Wschr. S 2595 1907
- 19) 明: 日藥物誌 25: 28 昭13 (1938)
- 20) 西村・堀: 東京醫會誌 50: 1035 昭11(1936)
- 21) 中原: 日藥物誌 33: 111 昭11(1941)
- 22) König: Münch. med. Wschr. S 863 1935
- 23) 今永・小林: 東京醫誌 2989: 1889 昭11(1936)
- 24) 田淵: 日外會誌 43: 1196 昭17(1942)
- 25) 片岡・松田: 日醫大誌 16: 410 昭24(1949)
- 26) 萩原: 日醫大誌 16: 72 昭24(1949)
- 27) 吉村: 阪醫會誌 42: 1915 昭18(1943)