 原 著

四塩化炭素, エチルアルコール, 酸及びアルカリ 投与家兎に於ける諸種肝臓機能検査成績に就いて

日本医科大学薬理学教室 (主任 西村菊次郎教授)

大 村 久 雄

Hisao Omura

緒 言

吾々の教室ではサリチル酸による肝臓機能検査法を提唱しているが、尙種々の方面より本法の価値について批判がなされなければならない。そこで私は家兎について、正常と四塩化炭素投与の場合について、本法の成績と Santonin, Azorubin-S 及び Bromsulphalein 等による成績とを比較し、次に Alcohol, 酸及びアルカリを投与した場合について行い興味ある成績を得たので報告する。

I. 実験方法

実験動物は総て 2kg 内外の雄性家兎を用い、食餌は常に一定した。サリチル酸ソーダ (「サ曹」) は日本薬局方のもの、アゾルビン S (「Az-S」) は Merck 製のもの、ブロムサルファレイン (「B.S.」) は第一製薬のヘパトサルファレインを、サントニン は日本新薬のサントゾールを用いた。

a. サリチル酸試験法: 1% サ曹水溶液 4 cc を皮下注射し、注射後 1 時間毎に採尿して尿中排泄複合サリチル酸を定量した。定量は小田中¹⁾ が発表した当教室の法によつた。

b. アゾルビン S 試験法: 1% Az-S 水溶液を 1 cc/kg 家兎耳静脈内注射した。注射後 1 時間毎に採尿して尿中色素量を定量し、又注射後 5 分, 10 分, その後 10 分毎に採血して血中濃度を測つた。Az-S の定量は Bürker 氏比色計を用い本色素の標準液と比較定量した。

c. ブロムサルファレイン試験法: 0.5% ヘパトサルファレイン水溶液を 2 cc/kg 家兎耳静脈内注射し、注射後 20 分毎に採尿して尿中色素排泄量を定量した。又、注射後 5 分, 10 分, その後 10 分毎に採血して血中濃度を測つた。定量は原液 2 cc に 10% 苛性曹達溶液 2 滴を加えて青色を呈せしめたものを標準液と

し、被検液 2 cc に同様に苛性曹達を加えたものを Bürker 氏比色計により比較定量した。

d. サントニン試験法: 5% サントニン酸ソーダ水溶液を、家兎体重の多少の差に不拘一律に 1 cc 耳静脈内注射し、注射後 1 時間毎の尿に苛性曹達定規液を尿量の $\frac{1}{10}$ 量加えて赤色を呈せしめ、之を Az-S の標準液を用い Bürker 氏比色計を以て比色定量した。記述した数字は $\left[\left(\frac{10}{\text{比色目盛}} \times \text{標準液} \% \times \text{尿量} \right) \times 100 \right]$ を以てした。

II. 実験成績

1. 四塩化炭素による肝障害

a. サリチル酸試験

i) わが教室の成績

I の a の方法に依る教室先輩の成績を要約する。

正常家兎につきサ曹 40 mg 皮下注射後 4 時間尿中排泄複合サ酸 12 例の平均値は 1.18 mg (0.78~1.80) である。

次に同上家兎を 10 日間休養せしめ、四塩化炭素 (CCl₄) 0.2 cc/kg 経口投与後 24 時間にサ酸試験を行い、4 時間尿中総排泄複合サ酸の 6 例平均値は 0.44 mg (0.11~0.74) である。(以上は小田中¹⁾による)

正常家兎につきサ曹 20 mg 皮下注射後 4 時間尿中総排泄複合サ酸 12 例の平均値は 1.15 mg (0.53~1.55) である。

次に同上家兎を 10 日間休養せしめ、CCl₄ 0.2 cc/kg 経口投与後 24 時間にサ酸試験を行い、4 時間尿中総排泄複合サ酸の 3 例平均値は 0.60 mg (0.54~0.65) である。(以上は稲垣²⁾による。)

正常家兎につきサ曹 50 mg 皮下注射後 4 時間尿中総排泄複合サ酸 10 例の平均値は 2.35 mg (1.80~2.58) である。

次に同上家兎を 10 日間休養せしめ、 CCl_4 0.2 cc/kg 経口投与後 24 時間にサ酸試験を行い、4 時間尿中総排泄複合サ酸の 5 例平均値は 1.29 mg (1.26~1.45) である。(以上は中村¹²⁾による。)

稲垣の 20 mg 投与の場合、50 mg を投与しても同様の比率で複合サ酸が尿中に排泄されるものとして計算すると、正常 2.88 mg (1.33~3.88), CCl_4 投与例 1.55 mg (1.35~1.63) となる。これは中村の 50 mg 投与例と大体一致する。稲垣 (20 mg 投与) 及び中村 (50 mg 投与) の成績から見ると小田中 (40 mg 投与) の成績は少なきに過ぎると思われる。

ii) 追 試

次に予は追試の目的で 1%サ曹水溶液 4 cc 皮下注射して同様実験を行つたが先人と大体同様の結果を得た。(第 1, 2 表)

第 1 表 正常家兎に於けるサ酸試験
(尿中排泄複合サ酸量 mg)

注射後 家兎	第 1 時間	第 2 時間	第 3 時間	第 4 時間	計
1 0 号	0.21	0.71	0.72	0.49	2.13
1 6 号	0.40	1.01	0.97	0.85	3.23
1 7 号	0.51	1.05	0.91	0.61	3.08
1 8 号	0.42	0.60	0.65	0.60	2.27
1 9 号	0.47	0.91	0.91	0.71	3.00
平 均	0.40	0.86	0.83	0.65	2.74

第 2 表 CCl_4 0.05 cc/kg 経口投与後
24 時間に於けるサ酸試験
(尿中排泄複合サ酸量 mg)

注射後 家兎	第 1 時間	第 2 時間	第 3 時間	第 4 時間	計
1 0 号	0.16	0.31	0.31	0.21	0.99
1 6 号	0.12	0.32	0.40	0.40	1.24
1 7 号	0.08	0.25	0.32	0.25	0.90
1 8 号	0.19	0.27	0.25	0.41	1.12
1 9 号	0.20	0.28	0.30	0.29	1.07
平 均	0.15	0.29	0.32	0.31	1.06

b. アゾルビン S 試験

i) わが教室の成績

I の b の方法に依り行つた教室先輩の成績を要約する。

正常家兎 36 例に於ける尿中 Az-S 排泄量平均値は 2.94 mg (1.45~4.90) で、排泄持続時間 3 時間のもの 4 例、2 時間のもの 28 例、1 時間のもの 4 例で

ある。第 1 時間の排泄量を A とし、それ以後の排泄量を B とすると $\frac{A}{B}$ 値は、排泄が 1 時間で終る 4 例を除く 32 例の平均値は 7.2 (1.6~30.6) である。

次に家兎 5 例につき CCl_4 0.06 cc/kg 経口投与後 24 時間に於ける尿中 Az-S 排泄量平均値は 7.56 mg (7.30~7.96) で、排泄持続時間は全例 5 時間である。 $\frac{A}{B}$ 値は 5 例平均 1.21 (1.02~1.48) である。

これら正常の場合と CCl_4 投与の場合との成績を比較すると、尿中排泄総量は正常の場合の方が著しく少く、 $\frac{A}{B}$ 値は著しく大である。

正常家兎 35 例に於ける血中 Az-S 濃度及び消失時間は、Az-S 注射後 10 分以内に消失するもの 5 例、15 分以内に消失するもの 30 例で、注射後 5 分の血中濃度 35 例の平均は 3.28 mg/dl (1.93~4.83) であり、注射後 10 分では平均 0.92 mg/dl (0~2.51) である。

CCl_4 0.06 cc/kg 経口投与 24 時間後の家兎 5 例に於ては、Az-S 注射後 30 分迄血中に停滞するもの 2 例で他は 40 分迄停滞している。注射後 5 分の血中濃度の平均は 6.38 mg/dl (5.88~6.85), 10 分で 4.88 mg/dl (4.72~5.15), 40 分で 0.55 mg/dl (0~0.92) で、正常の場合に比し遙かに高く、消失時間は延長している。

ii) 追 試

予は追試の目的で同様実験を行い先人と同様傾向の成績を得たので実験例は 2 例に止めた。(第 3, 4 表) CCl_4 投与の実験は、正常の場合の実験後 10 日間以上の間隔を置いた。

先輩の成績は、正常と CCl_4 投与とでは、Az-S 尿中排泄総量は後者著しく多く、 $\frac{A}{B}$ 値は後者著しく小である。予実験成績も亦同様の傾向を示し、正常の場合尿中排泄総量平均 2.88 mg に対し、 CCl_4 投与の場合

第 3 表 正常家兎に於ける Az-S 試験
(尿中排泄量 = mg)

注射後 家兎	A			B	
	1 時 間	2 時 間	3 時 間	総量	$\frac{A}{B}$ 値
2 号	2.13	0.40	0	2.53	5.3
3 号	2.89	0.33	0	3.22	8.8
平 均	2.51	0.37	0	2.88	7.1

第4表 CCl₄ 0.05 cc/kg 経口投与後 24 時間に於ける Az-S 試験 (尿中排泄量=mg)

注射後 家兎	A		B				総量	$\frac{A}{B}$ 値
	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間			
2 号	4.07	1.43	1.00	0.55	0.25	7.30	1.3	
3 号	4.75	1.26	0.88	0.56	0.51	7.96	1.5	
平 均	4.41	1.35	0.94	0.56	0.38	7.63	1.4	

第5表 正常家兎に於ける Az-S 試験 (血中濃度=mg/dl)

注射後 家兎	5 分	10 分	20 分
2 号	3.03	0.82	0
3 号	3.33	0.96	0
平 均	3.18	0.89	0

第6表 CCl₄ 0.05 cc/kg 経口投与後 24 時間に於ける Az-S 試験 (血中濃度=mg/dl)

注射後 家兎	5 分	10 分	20 分	30 分	40 分
2 号	6.85	5.15	3.27	1.89	0
3 号	6.33	4.72	3.25	2.00	0.92
平 均	6.59	4.94	3.26	1.95	0.46

第7表 正常家兎に於ける B.S. 試験 (尿中排泄量=mg)

注射後 家兎	A		B		総量	$\frac{A}{B}$ 値	$\frac{a}{b}$ 値
	a	b					
	20 分	40 分	60 分	80 分			
4 号	0.15	0.15	0.18	0	0.48	1.7	1.0
5 号	0.05	0.10	0.14	0.12	0.41	0.6	0.5
平 均	0.10	0.13	0.16	0.06	0.45	1.2	0.8

第8表 CCl₄ 0.05 cc/kg 経口投与後 24 時間に於ける B.S. 試験 (尿中排泄量=mg)

注射後 家兎	A		B		総量	$\frac{A}{B}$ 値	$\frac{a}{b}$ 値
	a	b					
	20 分	40 分	60 分	80 分			
4 号	0.20	1.30	1.00	0.68	3.18	0.9	0.2
5 号	1.00	2.10	1.00	0.50	4.60	2.1	0.5
平 均	0.60	1.70	1.00	0.59	3.89	1.5	0.4

合は 7.63 mg であり、排泄時間も後者が遅延している。血中濃度は CCl₄ 投与の場合の方が正常の場合より高く、血中停滞時

間は長い。

c. ブロムサルファレイン試験

i) わが教室の成績

I の c の方法に依り行つた教室先輩の成績を要約する。

正常家兎 55 例に於ける尿中 B.S. 排泄量平均値は 0.39 mg (0.11~0.81) で、排泄持続時間 80 分のもの 11 例、60 分のもの 41 例、40 分のもの 3 例である。B.S. 注射後 40 分間の尿中色素排泄量を A とし、その後尿中排泄が終る迄の色素量を B とし、以上の成績について $\frac{A}{B}$ 値を計算する

と、1 例を除き他は総て 2 以上であり、40 分で排泄の終る 3 例を除く 52 例の平均は 7.07 であり総排泄量の大部分を 40 分以内に排泄する事が判る。色素注射後 20 分迄の尿中排泄量を a とし、それ以後 40 分迄の 20 分間の排泄量を b として $\frac{a}{b}$ 値を計算すると 55 例平均 2.0 となる。

次に家兎 5 例につき CCl₄ 0.06 cc/kg 経口投与後 24 時間に於ける尿中 B.S. 排泄量平均値は 1.01 mg (0.85~1.45) で正常の場合の 2 倍以上であり、排泄持続時間は 140 分のもの 2 例、160 分のもの 3 例で、正常家兎の場合に比し著明に延長し約 2 倍である。 $\frac{A}{B}$ 値は全例共 1 以下で、5 例平均 0.80 で正常の場合より著しく小である。

又 $\frac{a}{b}$ 値は平均 1.0 で正常の場合より小であ

第9表 正常家兎に於ける B.S. 試験 (血中停滞時間)

注射後 家兎	5 分	10 分	20 分	30 分
4 号	+	+	-	-
5 号	+	+	-	-

第10表 CCl₄ 0.05 cc/kg 経口投与後 24 時間に於ける B.S. 試験 (血中停滞時間)

注射後 家兎	5 分	10 分	20 分	30 分
4 号	+	+	+	-
5 号	+	+	+	-

る。

これら正常の場合と CCl_4 投与の場合との成績を比較すると、尿中排泄総量は正常の場合の方が著しく少く、 $\frac{A}{B}$ 値及び $\frac{a}{b}$ 値は共に正常の場合の方が大である。

次に正常家兎 58 例に於ける血中 B.S. 濃度及び血中停滞時間は、注射後 5 分の血中濃度平均 2.90 mg/dl (1.22~4.72), 注射後 10 分で 0.89 mg/dl (0~2.08) であり、血中停滞時間 5 分のもの 7 例、10 分のもの 51 例である。

CCl_4 0.06 cc/kg 経口投与 24 時間後の家兎 5 例に於ては、B.S. 注射後 5 分の血中濃度平均 6.48 mg/dl (3.70~9.26), 注射後 10 分で 3.70 mg/dl (2.00~5.71) で、正常の場合より著しく大である。血中停滞時間 40 分のもの 3 例、30 分のもの 2 例で、正常の場合より延長している。

ii) 追 試

予は追試の目的で同様の実験を行い、先人と同様傾向の成績を得たので実験例は 2 例に止めた。(第 7 表, 第 8 表, 第 9 表, 第 10 表)

予の実験例中、 CCl_4 投与例の $\frac{A}{B}$ 値だけは正常の場合より大となり先人の成績と異なるが、 $\frac{a}{b}$ 値をとれば先人の成績と一致する。

d. サントニン試験

i) わが教室の成績

I の d の方法に依り行つた教室先輩の成績を要約する。

正常家兎 15 例に於ける尿中赤色物質排泄量平均値は 7.7 (3.0~17.3) で、排泄持続時間は 4 時間のもの 13 例、3 時間のもの 2 例である。サントニン注射後 2 時間の排泄量を A とし、その後尿中排泄が終る迄の量を B として $\frac{A}{B}$ 値を計算すると 15 例平均 4.4 (1.2~38.0) である。

次に家兎 5 例の CCl_4 0.1 cc/kg 経口投与後 24 時間に於ける尿中赤色物質排泄量平均値は 4.7 (3.8~5.7) で、排泄持続時間 6 時間のもの 3 例、5 時間のもの 2 例である。 $\frac{A}{B}$ 値は全例共 1 以下で 5 例平均 0.7 (0.33~0.96) である。

これら正常の場合と CCl_4 投与の場合との成績を比較すると、正常の場合の方が尿中排泄総量は大であり、排泄持続時間は短かく、 $\frac{A}{B}$ 値は大である。

ii) 追 試

予は追試の目的で同様の実験を行い、先人と同様傾向の成績を得た。(第 11 表, 第 12 表) 即ち正常の場合は、 CCl_4 投与の場合に比し総排泄量は、排泄持続時間は短かく、 $\frac{A}{B}$ 値は大である。尙お正常例と CCl_4 投与例の実験間隔は 10 日間以上とした。

第 11 表 正常家兎に於けるサントニン試験
(尿中赤色物質排泄量)

注射後 家兎	A		B		総量	$\frac{A}{B}$ 値
	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間		
8 号	0.38	0.39	0.61	0	1.38	1.2
9 号	0.14	0.21	0.31	0	0.66	1.1
平 均	0.26	0.30	0.46	0	1.02	1.2

第 12 表 CCl_4 0.05 cc/kg 経口投与後 48 時間
に於けるサントニン試験 (尿中赤色物質排泄量)

注射後 家兎	A		B		総量	$\frac{A}{B}$ 値
	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間		
8 号	0.05	0.08	0.16	0.10	0.39	0.8
9 号	0.08	0.11	0.16	0.04	0.39	1.0
平 均	0.07	0.10	0.16	0.07	0.39	0.9

小 括

CCl_4 投与例に於けるサ-酸, Az-S, B.S. 及びサントニン試験は先人の成績も予の成績も同様の傾向を示した。即ち

a) サ-酸試験に於ては、正常より CCl_4 投与の方が複合サ-酸の尿中排泄量が著しく少ない。

b) Az-S 試験に於ては、正常より CCl_4 投与の方が尿中排泄多く、排泄持続時間は長く、 $\frac{A}{B}$ 値は小であり、血中濃度は高く、血中停滞時間は長い。

c) B.S. 試験に於ては、正常より CCl_4 投与の方が尿中排泄量多く、排泄持続時間は稍長く $\frac{a}{b}$ 値は大であり、血中濃度は高く、血中停滞時間は長い。

d) サントニン試験に於ては、正常より CCl_4 投与の方が尿中排泄量少なく、排泄持続時間は長く、 $\frac{A}{B}$ 値は小である。

CCl_4 による肝障害の場合に於ける已述 4 種の肝臓

機能検査法の成績が確められたので、CCl₄よりは軽度の肝障害を起すと考えられている物質を投与した場合、これら4種の肝臓機能検査法の成績が果して如何なる結果をもたらすかを検しようとした。

2. アルコールによる肝障害

Lamson²⁾によれば、犬に97%アルコール4cc/kg経口投与で翌日及びそれ以後 Phenoltetrachlorphthalein 試験で肝障害を認めないと、又 Rosenthal¹⁾は犬にアルコール2cc/kg経口投与で Bromsulphalein

第13表 正常家兎に於けるサ-酸試験
(尿中排泄複合サ-酸量 mg)

注射後 家兎	第1 時間	第2 時間	第3 時間	第4 時間	計
68号	0.26	0.41	1.03	0.70	2.40
69号	0.23	0.94	1.00	1.10	3.27
70号	0.30	0.50	0.92	0.66	2.38
71号	0.28	0.60	0.66	0.67	2.21
72号	0.24	0.50	0.80	0.98	2.52
平均	0.26	0.59	0.88	0.72	2.56

験を行つた。(第14表)両成績を比較すると、総てアルコール投与例が複合サ-酸の尿中排泄が減少している。即ち CCl₄投与の場合と同一傾向を示している。

b. アゾルビンS試験

6例の正常家兎に Az-S 試験を行い、10日後同一家兎に20%アルコール40ccを静注し、24時間後に Az-S 試験を行つた。(第15表、第16表)

両者を比較すると、尿中総排泄量はアルコール投与

第14表 20% アルコール 40cc 静注後
24時間に於けるサ-酸試験
(尿中排泄複合サ-酸量 mg)

注射後 家兎	第1 時間	第2 時間	第3 時間	第4 時間	計
68号	0.14	0.40	0.57	0.66	1.77
69号	0.26	0.54	0.69	0.41	1.90
70号	0.27	0.51	0.63	0.59	2.00
71号	0.25	0.61	0.54	0.50	1.90
72号	0.27	0.58	0.59	0.45	1.89
平均	0.24	0.53	0.60	0.52	1.89

第15表 正常家兎に於ける Az-S 試験 (尿中排泄量=mg)

試験で軽度の肝障害を認めたが投与後24時間で回復したと。

飯田²⁾はアルコールによる肝機能の変化を詳細に検した結果、Az-Sの胆汁排泄と尿中排泄について検し、20%アルコール40cc経口投

与24時間後も相当の肝障害を呈することを記載している。

予は20%40ccを静脈内注射24時間後に4種の肝機能検査を実施した。

a. サリチル酸試験

正常家兎5例に於けるサ-酸試験の成績は第13表の如くである。10日後同一家兎に20%アルコール40ccを静注し、24時間後にサ-酸試

		A		B								
		a	b									
注射後 家兎		30分	60分	90分	120分	150分	180分	210分	240分	総量	A/B 値	a/b 値
62 号		1.60	0.69	0.07	0.04	0.04	0.05	0.04	痕跡	2.53	9.5	2.3
63 号		1.60	0.13	0.18	0.40	0.23	痕跡	痕跡	0	2.18	3.8	12.3
64 号		1.30	0.71	0.06	0.03	痕跡	0	0	0	2.10	22.3	1.8
65 号		2.75	0.90	0.50	0.41	痕跡	0	0	0	4.56	4.0	3.3
66 号		1.16	0.66	0.22	0.29	0.08	0.02	0.02	0.02	2.47	2.8	1.8
67 号		3.37	0.90	0.09	痕跡	0	0	0	0	4.36	47.9	3.7
平 均		1.68	0.62	0.21	0.17	0.03	0.01	0.01	痕跡	2.99	15.1	4.2

第16表 20% アルコール 40cc 静注後 24時間に於ける
Az-S 試験 (尿中排泄量=mg)

		A		B						
		a	b							
注射後 家兎	30分	60分	90分	120分	150分	180分	総量	A/B 値	a/b 値	
	62 号	2.27	1.30	0.50	0.30	0.13	0.05	4.55	3.6	1.8
	63 号	2.19	0.32	0.09	0.13	痕跡	痕跡	2.73	11.4	6.8
	64 号	1.40	0.19	0.02	痕跡	0	0	1.61	79.5	7.4
	65 号	1.38	1.39	0.40	0.37	0	0	3.54	3.6	1.0
	66 号	1.25	0.50	0.35	0.17	0	0	2.27	3.4	2.5
	67 号	4.21	0.43	0.10	0.18	痕跡	痕跡	4.92	16.5	10.2
	平 均	2.12	0.69	0.24	0.19	0.02	0.01	3.27	29.7	5.0

の場合、6例平均値では増加を示し、 CCl_4 投与の場合と同一傾向を示すが、個々の例では6例中3例増加、3例減少を示している。 $\frac{A}{B}$ 値も増加3例、減少3例であり、 $\frac{a}{b}$ 値も同様である。これらの点からは肝機能亢進とも低下とも判断しかねる。

尿中排泄持続時間はアルコール投与例は150分で6例中5例が痕跡又は消失を示しているが、正常例では240分がそれに相当する。即ちアルコール投与の場合、肝機能亢進と判断される。

血中停滞時間及び濃度は(第17表、第18表)注射直後の濃度はアルコール投与例が一般に相当程度高いといえるが、その後の時間的減少関係からは判断が困難である。

c. ブロムサルファレイン試験

4例の正常家兎に B.S. 試験を行い、10日後同一家兎に20%アルコール40ccを静注し、24時間後に B.S. 試験を行つた。(第19表、第20表)

尿中 B.S. 総排泄量はアルコール投与例の方が4例平均値は少なく、各例に於ても1例変化なく他の3例は減少を示している。この結果からはアルコール投与例は肝機能亢進と判断しなければならぬ。 $\frac{A}{B}$ 値及び $\frac{a}{b}$ 値からも判断の根拠が得られない。

尿中排泄持続時間はアルコール例は150分で已に消失しているが、正常例は4例中3例は尙色素が排泄されているから、此の点からはアルコールで寧ろ肝機能亢進したと言える。

血中濃度及び停滞時間に於ては、濃度の4例平均値はアルコール投与例の方が時間とともに減少が大である。各例について見ても1例を除きアルコール例の方が早く減少している。即ち肝機能亢進と判断される。血中停滞時間については大なる差がない。

d. サントニン試験

5例の正常家兎にサントニン試験を行い、10日後同一家兎に20%アルコール40ccを静注し、24時間後にサントニン試験を行つた。(第23表、第24表)

第17表 正常家兎に於ける Az-S 試験
(血中濃度=mg/dl)

注射後 家兎	直後	5分	10分	15分
62号	5.00	1.67	1.00	0
63号	7.50	1.80	0.52	0
64号	3.44	2.00	1.17	±
65号	3.33	2.44	1.66	+
66号	13.10	7.14	2.15	+
67号	10.40	2.17	1.20	±
平均	7.13	2.87	1.28	±

第18表 20% アルコール 40cc
静注後24時間に於ける Az-S 試験
(血中濃度=mg/dl)

注射後 家兎	直後	5分	10分	15分
62号	20.00	2.70	1.00	±
63号	10.00	1.54	1.02	0
64号	16.65	1.51	1.11	±
65号	10.00	1.19	0.63	0
66号	14.00	4.50	1.08	+
67号	10.00	2.38	1.36	+
平均	13.44	2.30	1.03	±

第19表 正常家兎に於ける B.S. 試験 (尿中排泄量=mg)

		A		B				総量	$\frac{A}{B}$ 値	$\frac{a}{b}$ 値
		a	b	30分	60分	90分	120分			
注射後 家兎		30分	60分	90分	120分	150分	180分			
52 号		3.49	0.36	0.46	0.29	0.24	0	4.84	3.9	9.8
53 号		0.60	0.57	0.25	+	+	0	1.42	4.7	1.1
56 号		0.43	0.13	0.02	0	0	0	0.58	28.0	3.3
58 号		0.30	0.25	0.11	0.04	+	0	0.70	3.7	1.2
平 均		1.21	0.33	0.21	0.08	0.06	0	1.88	10.1	3.9

第20表 20% アルコール 40cc 静注後 24 時間
に於ける B.S. 試験 (尿中排泄量=mg)

		A		B					
		a	b						
注射後 家兎	30分	60分	90分	120分	150分	総量	$\frac{A}{B}$ 値	$\frac{a}{b}$ 値	
	52 号	0.62	0.25	0.28	0.02	0	1.17	2.9	2.5
53 号	0.64	0.04	0.03	0	0	0.71	22.7	16.0	
56 号	0.29	0.17	0.07	0.05	0	0.58	3.8	1.7	
58 号	0.30	0.15	0.09	0	0	0.54	5.0	2.0	
平 均	0.46	0.15	0.12	0.02	0	0.75	8.6	5.6	

第 21 表 正常家兎に於ける B.S 試験
(血中濃度=mg/dl)

家兎	注射後	直後	5分	10分	20分
52 号		11.1	3.6	0	0
53 号		21.0	2.5	3.3	+
56 号		12.5	3.7	2.9	+
58 号		8.1	2.7	+	0
平 均		13.2	3.1	1.6	±

第 22 表 20% アルコール 40 cc 静注後
24 時間に於ける B.S 試験
(血中濃度=mg/dl)

家兎	注射後	直後	5分	10分	20分
52 号		9.0	2.9	1.0	+
53 号		10.0	1.6	±	0
56 号		8.9	2.0	1.1	±
58 号		13.5	1.2	±	0
平 均		10.4	1.9	0.5	±

第 23 表 正常家兎に於けるサントニン試験
(尿中色素物質排泄量)

家兎	注射後	A		B		総量	$\frac{A}{B}$ 値
		1時間	2時間	3時間	4時間		
81 号		0.55	0.25	0.12	0	0.92	2.2
82 号		0.49	0.19	0.17	0.12	0.97	2.6
83 号		0.33	0.24	0.19	0.10	0.86	1.4
84 号		0.49	0.21	0.12	0.03	0.85	2.3
85 号		0.34	0.19	0.10	0	0.63	1.8
平 均		0.44	0.22	0.14	0.05	0.85	2.1

第 24 表 20% アルコール 40 cc 静注後 24 時間
に於けるサントニン試験 (尿中赤色物質排泄量)

家兎	注射後	A		B		総量	$\frac{A}{B}$ 値
		1時間	2時間	3時間	4時間		
81 号		0.50	0.33	0.10	0	0.93	1.5
82 号		0.68	0.40	0.14	0	1.22	1.7
83 号		0.85	0.55	0.20	0	1.60	1.5
84 号		0.76	0.64	0.20	0	1.60	1.2
85 号		0.88	0.56	0.07	0	1.51	1.6
平 均		0.72	0.50	0.14	0	1.37	1.5

両成績を比較すると、色素物質 4 時間総排泄量の平均は、正常例の 0.85 に対しアルコール投与例は 1.37

で増加を示し、各例とも増加している。但し 1 例は殆んど差がない。

$\frac{A}{B}$ 値 $\left(\frac{1 \text{ 時間値}}{2 \text{ 時間値}}\right)$ の平均値正常 2.1 に対しアルコール投与例 1.5 である。サントニン試験の場合、総量よりも $\frac{A}{B}$ の方が判断の基準となり得ると思われるから此の成績では肝機能低下と判断し得る。

小 括

アルコール投与例に於けるサ-酸, Az-S, B.S. 及びサントニン試験の成績を要約すると、

a) サ-酸試験に於ては、正常よりアルコール投与の方が複合 サ-酸の尿中排泄量が減少する。肝機能低下と言える。

b) Az-S 試験に於ては、正常とアルコール投与とは、尿中排泄量及び $\frac{A}{B}$ 値並びに $\frac{a}{b}$ 値は共に亢進とも低下とも判断しかねる。排泄持続時間は短縮され、亢進と見做される。血中濃度及び血中停滞時間では著明な差がなく、判断が困難である。即ち Az-S 試験ではアルコールの影響は不明である。

c) B.S. 試験に於ては、正常よりアルコール投与の方が尿中排泄量少く、排泄持続時間は短縮される点亢進と言える。 $\frac{A}{B}$ 及び $\frac{a}{b}$ 値は差を認め難い。血中濃度の低い点は亢進的であるが、血中停滞時間は差がない。

d) サントニン試験に於ては、正常よりアルコール投与の方が尿中排泄量多く、排泄持続時間は短く、 $\frac{A}{B}$ 値は小である。これらの点から肝機能低下と判断される。

3. 酸による肝障害

浅井は正常家兎に局方塩酸の 1% 溶液 1 cc/kg 乃至 5 cc/kg を皮下注射して、6 時間尿中のグルクロン酸と馬尿酸を測定し、グルクロン酸の場合は 1% 塩酸 1 cc/kg 投与では正常より大、2 cc/kg では正常より小、それより塩酸量が増加するに従いグルクロン酸量は減少する。馬尿酸は 1% 塩酸 1 cc/kg より減少し始めると述べている。

それで本実験に於ては軽度の肝機能障害を来すを目的とするを以て 1% 2 cc/kg を使用せんとし、これと略々同量の塩酸量 $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg を使用する事にした。

第 25 表 正常家兎に於けるサ-酸試験
(尿中排泄複合サ-酸量 mg)

注射後 家兎	1時間	2時間	3時間	4時間	計
37 号	0.44	0.63	0.56	0.47	2.10
38 号	0.45	0.65	0.65	0.55	2.30
39 号	0.61	0.77	0.65	0.57	2.60
40 号	0.32	0.71	0.64	0.54	2.21
41 号	5.51	0.65	0.60	0.52	2.28
平 均	0.47	0.68	0.62	0.53	2.30

第 26 表 $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg 皮注後 1 時間に於ける
サ-酸試験 (尿中排泄複合酸量 mg)

注射後 家兎	1時間	2時間	3時間	4時間	計
37 号	0.40	0.35	0.26	0.20	1.21
38 号	0.42	0.35	0.20	0.15	1.12
39 号	0.50	0.56	0.60	0.30	1.96
40 号	0.30	0.20	0.21	0.30	1.01
41 号	0.35	0.51	0.42	0.35	1.63
平 均	0.39	0.39	0.34	0.26	1.39

第 27 表 正常家兎に於ける Az-S 試験 (尿中排泄量=mg)

注射後 家兎	A		B				総量	$\frac{A}{B}$ 値	$\frac{a}{b}$ 値
	a	b	30分	60分	90分	120分			
21 号	4.50	1.50	0.20	0.03	0.03	0	6.26	26.0	3.0
22 号	5.00	0.49	0.11	0.10	0	0	5.70	26.0	10.0
25 号	1.65	1.45	0.67	0.52	0.11	0.08	4.50	2.6	1.1
26 号	1.92	0.98	0.50	0.19	0.07	0	3.66	4.2	2.0
27 号	2.90	0.46	0.09	0.05	0.05	0	3.55	24.0	6.3
28 号	2.20	0.30	0.07	0.03	0.06	0	2.66	25.0	7.3
平 均	3.03	0.87	0.27	0.15	0.05	0.01	4.38	18.0	5.0

第 28 表 $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg 皮注後 1 時間に於ける Az-S 試験 (尿中排泄量=mg)

注射後 家兎	A		B				総量	$\frac{A}{B}$ 値	$\frac{a}{b}$ 値
	a	b	30分	60分	90分	120分			
21 号	3.41	0.27	0.21	0.06	0.06	0	4.01	14.0	12.6
22 号	3.33	0.55	0.72	0.02	0	0	4.59	5.2	6.0
25 号	1.67	0.39	0.18	0.13	0.04	0	2.41	6.6	4.3
26 号	1.67	0.25	0.12	0.05	0.03	0	2.12	24.0	6.7
27 号	3.04	0.29	0.29	0.14	0.05	0	3.81	18.0	10.5
平 均	2.62	0.35	0.30	0.08	0.04	0	4.39	13.6	8.0

第29表 正常家兎に於ける Az-S 試験 (血中濃度=mg)

注射後 家兎	直後	5分	10分	20分	30分
21 号	15.60	2.10	+	±	—
22 号	10.98	1.89	+	±	—
25 号	10.87	2.86	+	±	—
26 号	12.50	2.63	+	±	—
27 号	10.20	2.63	+	±	—
28 号	16.71	2.94	+	±	—
平 均	12.71	2.51	+	±	—

第 30 表 $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg 皮注後 1 時間に於ける Az-S 試験 (血中濃度=mg/dl)

注射後 家兎	直後	5分	10分	20分	30分
21 号	13.51	6.09	2.50	—	—
22 号	15.63	10.87	1.82	—	—
25 号	13.51	5.21	2.00	±	—
26 号	11.63	2.50	1.41	±	—
27 号	10.42	4.17	1.64	—	—
平 均	12.94	5.77	1.85	±	—

a. サリチル酸試験

I の a の項に於ける方法に従い正常家兎 5 例につきサ-酸試験を行い、10 日後同一家兎に $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg 皮下注射し、1 時間後に正常の場合と同様サ-酸試験を行つた。(第 25 表、第 26 表)

両成績を比較すると、全例とも 4 時間尿中排泄複合サ-酸総量は塩酸投与の場合に正常より減少し、5 例平均は正常 2.30 mg、塩酸投与例は 1.39 mg である。即ち塩酸投与により肝機能は低下したと判断する。

b. アゾルビン S 試験

I の b の方法に従い、正常家兎 6 例につき Az-S 試験を行い、10 日後同一家兎に $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg 皮注し、1 時間後に正常の場合と同様 Az-S 試験を行つた。(第 27 表、第 28 表、

第 31 表 正常家兎に於ける B.S 試験 (尿中排泄=mg量)

	A		B		総量	A/B 値	a/b 値
	a	b					
注射後 家兎	20分	40分	60分	80分			
24 号	0.15	0.11	0.11	0.10	0.47	1.2	1.4
29 号	0.26	0.16	0.12	0.09	0.63	2.9	1.6
30 号	0.17	0.15	0.09	0.04	0.45	2.5	1.1
平 均	0.19	0.14	0.11	0.08	0.52	1.9	1.4

第 32 表 $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg 皮注後 1 時間に於ける B.S 試験
(尿中排泄量=mg)

	A		B		総量	A/B 値	a/b 値
	a	b					
注射後 家兎	20分	10分	60分	80分			
24 号	0.10	0.05	0.03	0	0.18	5.0	2.0
29 号	0.08	0.04	0.01	0	0.13	12.0	2.0
30 号	0.16	0.12	0.13	0	0.41	2.2	1.3
平 均	0.11	0.07	0.06	0	0.24	6.4	1.8

第 35 表 正常家兎に於けるサントニン試験
(尿中赤色物質排泄量)

	A		B		総量	A/B 値
	1時間	2時間	3時間	4時間		
注射後 家兎						
32 号	0.47	0.14	0.07	0	0.68	3.4
33 号	0.26	0.20	0.15	0	0.61	1.3
34 号	0.34	0.19	0.05	0	0.58	1.8
35 号	0.28	0.25	0.04	0.03	0.60	1.1
36 号	0.27	0.34	0.15	0.01	0.77	0.8
平 均	0.33	0.22	0.09	0.01	0.65	1.7

第 36 表 $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg 皮注後 1 時間に於けるサ
ントニン試験 (尿中赤色物質排泄量)

	A		B		総量	A/B 値
	1時間	2時間	3時間	4時間		
注射後 家兎						
32 号	0.50	0.68	0.33	0	1.51	0.7
33 号	0.21	0.33	0.24	0.12	0.90	0.6
34 号	0.80	0.67	0.17	0.10	1.74	1.2
35 号	0.85	0.56	0.40	0.09	1.90	1.5
36 号	0.49	0.55	0.58	0.41	2.03	0.9
平 均	0.57	0.56	0.34	0.14	1.62	1.0

第 33 表 正常家兎に於ける B.S. 試験
(血中停滞時間)

注射後 家兎	5 分	10 分	20 分	30 分
24 号	+	+	+	-
29 号	+	+	-	-
30 号	+	+	+	-
31 号	+	+	+	-

第 34 表 $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg 皮注後 1 時間
に於ける B.S 試験 (血中停滞時間)

注射後 家兎	5 分	10 分	20 分	30 分
24 号	+	+	-	-
29 号	+	+	+	-
30 号	+	+	-	-
31 号	+	+	-	-

第 29 表, 第 30 表)

之等の成績を比較すると, 尿中排泄色素総量は, 正常例 6 平均 4.38 mg, 塩酸投与 5 例平均 4.39 mg, で殆んど同量である。各例については塩酸投与 5 例の中 1 例は大差なく,

他の 4 例は減少している。 $\frac{A}{B}$ 値 $\left(\frac{1 \text{ 時間目排泄量}}{2 \text{ 時間目排泄量}}\right)$ は両者間に差を見出しがたい。尿中色素排泄持続時間も, 各例の間に差を認める事は困難である。

血中濃度及び血中停滞時間に於ては, 塩酸投与例は各例とも 10 分で尙相当量存在するに拘らず, 正常例は色素の存在は認めるが定量しうる程度ではない。

c. ブロムサルファレイン試験

I の c の項に於ける方法に従い, 正常家兎に実験を行い, 10 日後 $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg 皮注し 1 時間後に B.S. 試験を行つた。(第 31 表, 第 32 表, 第 33 表, 第 34 表)

之等の成績を比較すると, 尿中排泄色素総量の 3 例平均は, 正常例 0.52 mg, 塩酸投与例 0.24 mg であり, 各例に於ても塩酸投与の場合に減少している。尿中排泄持続時間は, 正常例は 80 分で尙定量可能量を排泄するが, 塩酸投与例では消失している。

$\frac{A}{B}$ 値 $\left(\frac{\text{前40分排泄量}}{\text{後40分排泄量}}\right)$ の 3 例平均は, 正常例 1.9 塩酸投与例 6.4 であるが各例については塩酸投与例 1 例減少 2 例増加で判断し難い。 $\frac{a}{b}$ 値 $\left(\frac{\text{前20分排泄量}}{\text{後20分排泄量}}\right)$ は塩酸投与例が全例共大である。

血中濃度及び停滯時間は両者間に見るべき差を認め難い。

d. サントニン試験

I の d の項の方法に従い、正常家兎 5 例につき実験し、10 日後 $\frac{N}{50}$ HCl 10 cc/kg 皮注し、1 時間後に正常の場合と同様サントニン試験を行つた。(第 35 表、第 36 表)

両成績を比較すると、尿中色素物質総排泄量の 5 例平均は、正常例 0.65、塩酸投与例 1.62 で、各例に於ても塩酸投与の場合に増加している。又、尿中赤色物質排泄は、正常の場合 5 例中 2 例が 4 時間以後、他は 3 時間以後、塩酸投与の場合は 5 例中 4 例が 4 時間以後で消失し、稍延長の傾向が覗われる。

$\frac{A}{B}$ 値の 5 例平均は、正常 1.7、塩酸投与例 1.0 で各例に於ては差を認め難い。

小 括

塩酸投与例に於ける 4 種の肝機能検査成績を要約すると、

a) サ-酸試験に於ては、正常より塩酸投与の方が複合サ-酸の尿中排泄量が減少する。肝機能低下と言える。

b) Az-S 試験に於ては、尿中排泄量平均値は正常と塩酸投与の場合に殆んど差はないが、個々の例では 1 例を除き 4 例は減少している点で稍亢進と解釈される。排泄持続の差は認められない。 $\frac{A}{B}$ 値及び $\frac{a}{b}$ 値は判断し難い。血中濃度は高く、血中停滯時間は長い点、機能低下と云える。

c) B.S. 試験に於ては、正常より塩酸投与の方が尿中排泄量少く、排泄持続時間は短縮される点で亢進と認められる。その他の点は判断が困難である。

d) サントニン試験に於ては、塩酸投与の場合に尿中排泄量増加し亢進的であるが、 $\frac{A}{B}$ 値は正常より小で低下と見做される。

4. アルカリによる肝障害

浅井⁹⁾の成績を検討して、肝臓を軽度障害する重曹の投与量は 10% 重曹 10 cc/kg が適当であると認めたのでこれを使用した。

a. サリチル酸試験

I の a の項に於ける方法に従い正常家兎 5 例につきサ-酸試験を行い、20 日後同一家兎に 10% 重曹 10 cc/kg 皮下注射し、1 時間後に正常の場合と同様サ-

酸試験を行つた。(第 37 表、第 38 表)

両成績を比較すると、複合サ-酸の 4 時間尿中総排泄量の 5 例平均値は、正常例 2.50 mg、重曹投与例 2.12 mg で各例については全部重曹投与例が減少している。即ち肝機能低下と判断される。

第 37 表 正常家兎に於けるサ-酸試験
(尿中排泄複合サ-酸量 mg)

注射後 家兎	第 1 時間	第 2 時間	第 3 時間	第 4 時間	計
42 号	0.40	0.71	0.68	0.51	2.30
43 号	0.42	0.82	0.71	0.49	2.44
44 号	0.54	0.75	0.67	0.52	2.48
45 号	0.48	0.85	0.72	0.63	2.68
46 号	0.42	0.81	0.75	0.61	2.59
平 均	0.45	0.79	0.71	0.55	2.50

第 38 表 10%重曹 10 cc/kg 皮注後 1 時間
に於けるサ-酸試験
(尿中排泄複合サ-酸量 mg)

注射後 家兎	第 1 時間	第 2 時間	第 3 時間	第 4 時間	計
42 号	0.38	0.60	0.50	0.40	1.88
43 号	0.43	0.62	0.60	0.49	2.14
44 号	0.50	0.68	0.59	0.44	2.21
45 号	0.44	0.70	0.61	0.50	2.25
46 号	0.39	0.63	0.60	0.51	2.13
平 均	0.43	0.65	0.59	0.47	2.12

b. アゾルビン S 試験

I の b の方法に従い、正常家兎 6 例につき Az-S 試験を行い、10 日後同一家兎に前記塩酸投与時の Az-S 試験を行い、更に 10 日後同一家兎に 10% 重曹 10 cc/kg 皮注し 1 時間後に Az-S 試験を行つた。(第 27 表、第 39 表、第 29 表、第 40 表)

之等の成績を比較すると、尿中色素総排泄量は、重曹投与例全例とも正常より減少している。 $\frac{A}{B}$ 値も $\frac{a}{b}$ 値も重曹投与例の方が 3 例大で 1 例小である。尿中排泄持続時間は、150 分、180 分値を比較すると重曹投与の場合に幾分早く消失する傾向がある。

血中濃度は重曹投与例が 10 分迄は高く、消失時間は 20 分で正常例が全部痕跡の色素を認めるに反し、重曹例では認め得ない。

c. ブロムサルファレイン試験

前記試験法に従い、正常家兎 3 例につき B.S. 試験

第 39 表 [10% 重曹 10 cc/kg 皮注後 1 時間に於ける Az-S 試験
(尿中排泄量 = mg)

注射後 家兎	A		B				総量	$\frac{A}{B}$ 値	$\frac{a}{b}$ 値
	a	b							
	30分	60分	90分	120分	150分	180分			
21 号	3.12	0.44	0.01	0.09	0.04	0	3.70	36.0	7.1
22 号	1.33	0.94	0.15	0.01	0.06	0	2.49	14.0	1.4
25 号	3.74	0.56	0.10	0.03	0	0	4.43	33.0	6.7
26 号	1.70	0.03	0.02	0.02	0	0	1.77	43.0	56.7
平 均	2.47	0.49	0.07	0.04	0.03	0	3.10	32.0	18.0

第 40 表 10% 重曹 10 cc/kg 皮注後 1 時間
に於ける Az-S 試験 (血中濃度 = mg/dl)

注射後 家兎	直後	5分	10分	20分	30分
21 号	11.90	2.56	1.00	—	—
22 号	8.93	3.13	1.82	—	—
25 号	22.70	2.70	±	—	—
26 号	5.00	3.33	±	—	—
27 号	10.42	3.33	1.43	—	—
28 号	10.00	6.66	1.08	—	—
平 均	11.49	3.62	0.89	0	0

第 41 表 10% 重曹 10 cc/kg 皮注後 1 時間に於ける
B.S 試験 (尿中排泄量 = mg)

注射後 家兎	A		B		総量	$\frac{A}{B}$ 値	$\frac{a}{b}$ 値
	a	b					
	20分	40分	60分	80分			
24 号	0.14	0.28	0	0	0.42	—	0.5
29 号	0.60	0.60	0	0	1.20	—	1.0
30 号	0.25	0.10	0.07	0	0.42	5.0	2.5
平 均	0.33	0.33	0.02	0	0.68	—	1.3

第 42 表 10% 重曹 10 cc/kg 皮注後
1 時間に於ける B.S 試験
(血中停滞時間)

注射後 家兎	5分	10分	20分	30分
24 号	+	—	—	—
29 号	+	+	—	—
30 号	+	+	—	—
31 号	+	+	+	—

を行い、10 日後同一家兎に塩酸投与時の B.S. 試験を行い、更に 10 日後 10% 重曹 10 cc/kg 皮注し、1 時間後に B.S. 試験を行った。(第 31 表、第 41 表、第 33 表、第 42 表)

之等の成績を比較すると、尿中色素総排泄量は増減の比較が出来がたい。 $\frac{A}{B}$ 値も $\frac{a}{b}$ 値も比較

しがたい。尿中色素排泄持続時間は重曹投与例の方が短い。

血中色素停滞時間は、重曹投与例の方が幾分短かい。

d. サントニン試験

I の d の項の方法に従い、正常家兎 5 例につき実験し、10 日後 10% 重曹 10 cc/kg 皮注し、

1 時間後に正常の場合と同様 サントニン試験を行った。(第 43 表、第 44 表)

両成績を比較すると、4 時間尿中色素物質総排泄量の 5 例平均は正常 3.39 重曹投与例 0.87 である。 $\frac{A}{B}$ 値 ($\frac{1 \text{ 時間値}}{2 \text{ 時間値}}$) は重曹投与例と全例共大である。肝機能の判断は困難である。

小 括

重曹投与例に於ける 4 種の肝機能検査成績を要約す

ると、

a) サ-酸試験に於ては、正常より重曹投与の方が複合サ-酸の尿中排泄量が減少し、機能低下と認める。

b) Az-S 試験に於ては、重曹投与の方が尿中色素排泄量減少し、排泄持続時間は短縮し、 $\frac{A}{B}$ 及び $\frac{a}{b}$ 値は大である点から機能亢進と判断される。血中濃度は重曹投与の方が高く、機能低下と思われるが、血中停滞時間は短縮され亢進と見做される。

c) B. S. 試験に於ては、尿中色素排泄持続時間が重曹投与の場合に短縮され、機能亢進と思われるが、尿中排泄量及び $\frac{A}{B}$ 並びに $\frac{a}{b}$ 値では判断が困難である。血中色素停滞時間は重曹投与の方が稍短かく、濃度は大差がない。

d) サントニン試験に於ては、重曹投与の方が尿中排泄量少なく、機能低下と思われるが、 $\frac{A}{B}$ 値は大で機能亢進を示している。

5. 病理組織学的検査

実験に使用した薬物 (四塩化炭素, エチルアルコール

第 43 表 正常家兎に於けるサントニン試験
(尿中赤色物質排泄量)

注射後 家兎	A		B		総量	$\frac{A}{B}$ 値
	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間		
11 号	1.53	2.60	0.49	0	4.62	0.6
12 号	1.31	0.26	0.18	0	1.75	5.0
13 号	1.00	0.82	0.25	0	2.07	1.2
14 号	0.46	3.99	0.66	0	5.11	0.1
15 号	1.38	1.87	0.16	0	3.41	0.7
平 均	1.14	1.91	0.35	0	3.39	1.5

第 44 表 10% 重曹 10 cc/kg 皮下注射後 1 時間に於ける
サントニン試験 (尿中赤色物質排泄量)

注射後 家兎	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	総量	$\frac{A}{B}$ 値
	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	総量	$\frac{A}{B}$ 値
11 号	1.20	0.35	0.55	0.16	1.86	3.5
12 号	0.49	0	0	0	0.49	∞
13 号	0.20	0.09	0.06	0	0.35	2.2
14 号	0.05	0.03	0.02	0	0.10	1.7
15 号	0.90	0.30	0.37	0	1.57	3.0
平 均	0.59	0.19	0.20	0.03	0.87	2.6

第 45 表 正 常 家 兎 の 成 績 と の 比 較

投 与 薬 物		四塩化炭素	機能判断	エチルアルコール	機能判断	塩 酸	機能判断	重 曹	機能判断	総合判断
肝 機 能 検 査 法		観 察 項 目								
サ リ チ ル 酸 試 験	尿中排泄複合酸サ量	小	低下	小	低下	小	低下	小	低下	低下
		大		不明		小		小		
		長		短		不明		短		
アゾルビン S 試 験	$\frac{A}{B}$ 値 ($\frac{a}{b}$ 値)	小 (不明)	低下	大 (小)	不明	不明 (大)	低下	大 (大)	亢進	低下
		高		不明		高		高		
		長		不明		長		短		
ブロムサルファレイン試験	$\frac{A}{B}$ 値 ($\frac{a}{b}$ 値)	大	低下	小 (大)	亢進	不明 (大)	亢進	不明 (不明)	亢進	亢進
		高		低		不明		不明		
		長		不明		不明		短		
サントニン試験	尿中総排泄量	小	低下	大	低下	大	低下	小	亢進	低下
		長		短		長		不明		
		小		短		小		大		

例 (サリチル酸試験尿中排泄複合酸量は CCl_4 投与の場合に正常より小で肝機能は低下とみなされる。)

ル、塩酸及び重曹)の肝組織に及ぼす影響を病理組織学的に検査した。(本学病理学教室に依頼)

写真 1) 四塩化炭素 0.05 cc/kg 経口投与後 24 時間に撲殺した家兎の肝臓を直ちに剔出して病理組織学的検査を行った結果、肝小葉中心部に著明な鬱血、肝細胞の退行変性を認め、又軽度の脂肪変性を認め、その周囲に空泡変性に陥いつた肝細胞を認めた。又、中等度の血色素の沈着を認め、グリソン氏鞘には主として血管、胆管周囲に小円形細胞浸潤を認め、肝細胞変性部附近の星状細胞は稍肥大しており、明かに肝障害を示している。他の 3 種の薬物による障害に比し、程度は最も大である。

写真 2) 20% エチルアルコール 40 cc 静注後 24 時間に撲殺した家兎肝臓の場合は、中心静脈が稍拡張し、軽度の鬱血を認めるが著変はない。

写真 3) $\frac{N}{50}$ 塩酸 10 cc/kg 皮下注射後 2 時間後に撲殺した家兎肝臓の場合は殆んど変化が認められない。

写真 4) 10% 重曹 10 cc/kg 皮下注射後 2 時間に撲殺した家兎肝臓に於ては、軽度の鬱血を認め、グリソン氏鞘に僅かに淋巴球浸潤を認めるのみで著変はない。

III. 総 括

吾々の教室ではサリチル酸による肝臓機能検査法を提唱している。本法の成績と他の肝臓機能検査法の成績とが如何なる関係にあるか、特に軽度の肝臓機能障害の場合の敏感度について検討しようと試みた。先ず四塩化炭素投与の場合サリチル酸、アゾルビン S、ブロムサルファレイン及びサントニン法の成績について、教室先人のものを整理し、これが追試を行い、両者略々同様の成績を得ることを確認した。次いで軽度の肝臓障害を目的とし、エチルアルコール、酸及びアルカリの肝臓機能に及ぼす量の関係を教室先人の発表及び他の文献について比較考究し、それより得た事項に従つて、家兎の肝臓に軽度の障害を生ぜしめ、それらについて上記四種の肝機能検査を試み、その結果をそれぞれの場合の肝組織像と対照の上比較判断した。

各検査の観察事項及びその成績は第 45 表の如くである。

即ち、サリチル酸試験に於ては、四塩化炭素、アルコール、塩酸及び重曹投与の場合何れも肝機能低下の成績を示しているが、他のアゾルビン S 試験、ブロムサルファレイン試験及びサントニン試験の成績は正常家兎の成績との差が明かならざるもの、或は稍低下又は亢進と判断される場合もあつてサリチル酸試験の如く成績が一定していない。

病理組織学的検査の結果は、四塩化炭素投与の場合に組織障害像は最も著明で、アルコール及び重曹の場合がこれに次ぎ、塩酸の場合が最も軽度である。この組織像の変化と、上記肝機能検査成績とが並行するものとするれば、サリチル酸試験が比較的敏感であると考えられる。

尙お、アルコール、塩酸、重曹等、薬物の投与量を変える事によつて肝機能に及ぼす影響、或は又薬物投与後の時間的経過との関係、更に又薬物の投与方法の差異等も、古くから肝機能検査成績が区々である原因の一つになるのではないかと考えられ、之等の点に就いても実験検討すべきであり、今後の研究に期待したい。

猶お、私の研究と関係ある先人の業績を顧みると、松岡¹⁾はサリチル酸ソーダ負荷による肝機能検査を家兎に就いて行い、肝障害ある場合は健康な場合より尿中サリチル酸排泄が減少すると述べ、小田中¹¹⁾も同様な成績を報告し、更に肝臓を剔出した場合は尿中サリチル酸排泄は零に近いと述べている。又 Marsh⁶⁾は、健康体に於ては投与されたサリチル酸ソーダは肝臓に

於て全部グルクロナートに変ずる為、尿中にはサリチル酸として排泄されないと云う Roch 及び Thiers の説を否定して、健康体に於ても投与されたサリチル酸が尿中に排泄されたと報告した。稲垣⁷⁾は家兎にサリチル酸ソーダを投与して、尿中に排泄される遊離サリチル酸量は肝機能を判断する上に役立たないが、複合サリチル酸の尿中排泄量は肝機能低下した時に減少すると述べている。明⁸⁾は予め酸を投与した家兎にサリチル酸ソーダを皮下注射すると尿中排泄サリチル酸は正常家兎より減少し、予め重曹を投与した家兎に於ては正常家兎より増加したと述べた。又、村田、水野¹⁰⁾は臨床的に腎炎の有無はサリチル酸排泄に大なる影響を及ぼさないと述べ、吉村¹¹⁾は実験的に家兎に腎炎を起した場合は健康家兎に比しサリチル酸排泄は減少し、而も遅延すると述べ、稲垣⁷⁾は硝酸ウランにより家兎に腎障害を起した場合は尿中排泄遊離サリチル酸量は正常家兎と変りないが、複合サリチル酸は減少する故に、複合サリチル酸と腎臓とは若干の関係があると思われると述べている。

飯田²⁾は家兎にエチルアルコールを経口或は皮下に投与してアゾルビン S 試験を行つた結果、投与アルコール量の増加に従つて、肝機能障害が顕著となる、と述べ、Lamson³⁾は犬に 97% アルコール 4 cc/kg を経口投与した翌日 Phenoltetrachlorphthalein に依る肝機能検査法を行い機能障害を認めなかつたと述べている。Rosenthal⁴⁾は犬にアルコール 2 cc/kg を経口投与してブロムサルファレイン試験を行い、軽度の肝機能障害を認めたと述べている。

浅井⁵⁾は塩酸を大量に投与した家兎に於てはアゾルビン S の尿中排泄増加し、サントニン試験に於ても塩酸投与量の増加と共に尿中赤色物質排泄量は増加するが、重曹を大量に投与した家兎に於ては、塩酸投与の場合と逆の成績を得たと述べている。

結 語

四塩化炭素を投与した家兎に就き、サリチル酸試験、アゾルビン S 試験、ブロムサルファレイン試験及びサントニン試験を実施し、正常家兎に於ける成績と比較して、四塩化炭素による肝障害の場合の成績を確めた。更に、四塩化炭素よりは軽度の肝障害を起すと考えられているエチルアルコール、塩酸及び重曹を投与して、前記四種の肝臓機能検査を行つた結果、サリチル酸試験の成績のみは、前記各薬物を投与した場合に正常より肝機能は低下すると言う結果を示した。他の四種の検査成績は、四塩化炭素投与の場合は何れも

肝機能低下を示しているが、他の三種の薬物投与の場合は、正常の場合との差異が明かでないか、正常の場合より稍低下し或は亢進的と思われる成績で判断が難かしい。

実験に使用した前記四種の薬物を投与した家兎肝臓の病理組織学的検査の結果、四塩化炭素による障害が最も著明であり、アルコール及び重曹の場合は軽度の障害を認め、塩酸の場合は僅微である。之等組織学的変化と機能障害とが並行するものとすれば、サリチル酸試験が比較的正確であると言えよう。

本論文の一部は第 24 回日本薬理学会に於て、一部は日本薬理学会第 2 回関東部会に於て発表した。

文 献

- 1) 小田中：日医大誌，**19**，531，(1952)
- 2) 飯田：実験消化病，**9**，2329，(1934)
- 3) Lamson：J. Pharmacol. & Exper. Therap.，**22**，214，(1924)
- 4) S.M. Rosenthal：J. Pharmacol. & Exper. Therap.，**38**，291，(1930)
- 5) 松岡：実験消化病，**10**，452，(1935)
- 6) Marsh：Brit. Med. J.，**1**，146，(1930)
- 7) 稲垣：日医大誌，**19**，977，(1952)
- 8) 明：日薬物誌，**25**，32，(1938)
- 9) 浅井：日医大誌**16**，113，(1949)
- 10) 村田・水野：実験消化病，**7**，1609，(1932)
- 11) 吉村：阪医会誌，**42**，1915，(1943)
- 12) 中村：日医大誌，**20**，1085，(1953)

(写真1) 四塩化炭素 0.05 cc/kg 経口投与
后 24 時間に於ける肝組織像

(写真2) 20 % エチルアルコール 40 cc 静
注后 24 時間に於ける肝組織像

(写真3) $\frac{N}{50}$ 塩酸 10 cc/kg 皮注后 2 時間に於
ける肝組織像

(写真4) 10% 重曹 10 cc/kg 皮注 2 時間に
於ける肝組織像