— 原 著 —

肝硬変および慢性肝炎における 酸塩基平衡に関する研究

勝田 悌実

日本医科大学第1内科学教室 (主任: 奥村英正教授)

Acid-base disturbance in patients with compensated liver cirrhosis and chronic hepatitis

Yasumi Katsuta

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

The incidence, type and degree of acid-base disturbance were studied in patients with compensated liver cirrhosis and chronic hepatitis. Metabolic acidosis was found in 12 out of 25 patients with liver cirrhosis and 13 out of 25 patients with chronic hepatitis. Respiratory alkalosis was found in 3 out of 25 patients with liver cirrhosis. PaCO_2 was decreased in 6 out of 12 patients with liver cirrhosis and 4 out of 13 patients with chronic hepatitis who manifested as metabolic acidosis. Blood lactate levels were not so high as to explain metabolic acidosis in patients with compensated liver cirrhosis and chronic hepatitis. Metabolic acidosis in liver cirrhosis was hyperchloremic, while metabolic acidosis associated with chronic hepatitis was not hyperchloremic but high anion gap. In addition, incomplete renal tubular acidosis was found in 5 out of 9 patients with liver cirrhosis and 3 out of 10 patients with chronic hepatitis.

The results suggest that metabolic acidosis observed in patients with compensated liver cirrhosis appeared to be resulted from abnormalities in the regulation of hydrogen ions and electrolytes in renal tubules. In contrast, majority of metabolic acidosis associated with chronic hepatitis is due to an accumulation of unknown anions other than lactate.

Key words: liver cirrhosis, chronic hepatitis, acid-base disturbance, anion gap, incomplete renal tubular acidosis

緒 言

肝硬変症における血液酸塩基平衡異常についてはすでにいくつかの報告がある¹⁻¹²⁾。これら異常の主たるものは呼吸性アルカローシスである。それらの報告では同時に低酸素血症のみられるものが多く¹⁻⁹⁾、その原因として門脈肺静脈吻合²⁾、肺の換気血流比異常^{2, 8)}、および肺内の動静脈吻合^{6, 8, 12-16)}が考えられている。しかし、低酸素血症と呼吸性アルカローシスとの関係は、単にそれらが同時に観察されたという以外になんの因果関係も証明されていない。この低酸素血症が呼吸中枢を刺激するほどのものか否か疑問視されてい

る⁹⁾。むしろ低酸素血症を原因とするよりは、肝硬変によってもたらされるほかの代謝障害がその原因として示唆されている。

すなわち、Vanamee ら⁷⁾、Tyor ら²⁾、Roberts ら⁹⁾は高アンモニア血症のため呼吸中枢が刺激されると考え、Karetzky ら⁸⁾は低カリウム血症のため細胞内アシドーシスが呼吸中枢の細胞に起こり、そのために呼吸中枢が興奮し、呼吸性アルカローシスを起こすと考えている。一方 Mulhausen ら⁹⁾は、肝硬変において代謝性アシドーシスを観察し、この原因は高乳酸血症ではないかと述べている。高野⁹⁾は肝硬変において、呼吸性アルカローシスを呈したのは 31 例中わずか 4 例にすぎず、61.3% の症例では呼吸性アルカローシスと代謝性アシドーシスが併存していたとし、慢性肝炎についても血液の酸塩基平衡を調べ、呼吸性アルカ

Present address: The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

ローシスのみの例はなく、60%の症例に代謝性アシドーシスと呼吸性アルカローシスが併存していたと報告している。Vanamee ら²⁷が対象としたのは主として肝性昏睡を有する肝硬変であり、Mulhausen ら²⁸、Snell ら²⁹の対象例もその中に重症例が含まれている。その点、これらの報告は対象例の条件が一定していないきらいがある。

血液の酸塩基平衡をつかさどる器官は主として肺と腎であり、体内に摂取された酸や代謝により生じた酸は一時的に体液に緩衝され、次いで肺から呼吸により、一方、腎から水素イオンとして排泄され、体液の pH は恒常に保たれる。最近では肝硬変や慢性肝炎において尿細管性アシドーシスが観察されている¹⁷⁻²⁰。これらの大部分は尿細管性アシドーシスの病態が不完全、すなわち軽度であり、酸負荷により初めて尿酸性化の異常が明らかになっている。

著者は代償期にある肝硬変と慢性肝炎を対象として、それらの酸塩基平衡状態を調べ、血清電解質および血中乳酸測定をそれらに加えて解析した。さらに酸負荷により腎尿細管機能を調べ、これと酸塩基平衡との間の関係についても検討した。

これらの研究により、代償期にある肝硬変と慢性肝炎にみられる酸塩基平衡異常が異なる機序によるものか、同一の機序によるものかについて検討を加えた。

対象および方法

昭和 50 年 1 月～51 年 3 月の間に日本医科大学第 1 内科、外来および入院した肝硬変 25 例 (男 21 例、女 4 例)、年齢は 51.2 ± 11.3 才、(うち日本酒に換算して 5 合/日以上の大酒家 4 例を含む)、慢性肝炎 25 例 (男 15 例、女 10 例)、年齢は 45.5 ± 13.5 才、(chronic aggressive hepatitis 17 例、chronic persistent hepatitis 8 例)を対象とした。疾患の診断は臨床症状、各種肝機能検査成績、腹腔鏡および肝生検による組織診断によった。研究を行った時点での両疾患の肝機能検査成績を表 1 に示した。

症例の条件を統一するために、肝硬変では臨床的に浮腫、腹水がなく、低アルブミン血症もなく、代償期にある例のみとした。すなわち、総ビリルビンの平均は $1.1 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$ 、血清アルブミンの平均は $3.3 \pm 0.4 \text{ g/dl}$ であった。

蛋白尿、高窒素血症、尿中ケトン体陽性の糖尿病および明らかな肺疾患のある例は 1 例もなかった。肝硬

表 1 肝硬変および慢性肝炎における各種肝機能検査成績

		GPT	GOT	Al. P	TC	ZTT	TP	$\gamma\text{-GT}$ (u/dl)	T. Bil
肝硬変	m	82.1	115.4	109.3	172.3	12.9	7.3	2.1	1.05
25例	S. D.	71.2	84.3	43.0	31.6	4.8	0.6	0.5	0.59
慢性肝炎	m	109.1	105.9	86.5	181.4	10.9	7.3	2.1	0.68
25例	S. D.	81.4	66.3	27.0	27.6	4.1	0.6	0.6	0.28
差		N. S.	N. S.	P<0.05	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	P<0.01

m: 平均値, S. D.: 標準偏差, N. S.: 有意差なし

変のうち 9 例、慢性肝炎のうち 10 例については、3 日間の塩化アンモニウム経口投与による酸負荷試験²⁰で、尿管の酸排泄能を研究した。動脈血ガス分析は早朝空腹時にヘパリン加注射器で股動脈から採血した材料について行った。

動脈血ガス分析とほぼ同時に前腕皮下静脈からえた血液の血中乳酸およびビルビン酸と血清電解質を測定した。採血に際しては駆血時間を最短とし、静脈穿刺後直ちに駆血を解除してから血液を吸引した。

動脈血ガス分析は Astrup 法によるデンマーク、ラジオメータ社製の BMS-MK II を用い、pH および炭酸ガス分圧を測定し、その値を用いて、Siggaard-Andersen alignment nomogram により血漿重炭酸イオン濃度および base excess を求めた。また酸素分圧を測定し、同じ nomogram により酸素飽和度を求めた。

血液ガス分析値の正常限界は笹本ら³⁰のそれにより pH 7.35～7.45、炭酸ガス分圧 (以下 PaCO_2 と略す) 33.5～45 mmHg、血漿重炭酸イオン濃度 (以下 HCO_3^- と略す) 23～28 mEq/L、base excess (以下 BE と略す) $-2.2 \sim +1.2 \text{ mEq/L}$ 、酸素分圧 (以下 PaO_2 と略す) 95～110 mmHg および酸素飽和度 (以下 SaO_2 と略す) 93～98% とした。

血中乳酸およびビルビン酸は、米国 Sigma 社の UV 法による測定キット No. 826, No. 726 をそれぞれ用いた。血液は採血直後に氷冷した 4.9% 過塩素酸で除蛋白し、3,000 rpm、10 分間遠心沈殿し、その上清を測定に供した。検体は採取後 1 週間以内に測定し、保存に際しては -20°C に凍結した。

塩化アンモニウムによる酸負荷試験は、単位体表面積当たり塩化アンモニウム 60 mEq を 1 日量とし、水 100 ml に溶解、3 回に分服、3 日間投与した。動脈血ガス分析、血清電解質を酸負荷前日から負荷終了の翌朝まで、毎朝空腹時に測定した。同時に行った蓄尿について、尿 pH (以下 UpH と略す)、滴定酸 (以下 TA と略す)、アンモニウムイオン (以下 $\text{U}_{\text{NH}_4^+}$ と略

す) および重炭酸イオン (以下 $\text{U}_{\text{HCO}_3^-}$ と略す) を測定し、それぞれ1日量を求めた。蓄尿に際して腐敗を防ぐために、蓄尿瓶を常に4°C に保ち、また外気を遮断するために流動パラフィン尿の上に2cm 重層した。

UpHはガラス電極法で測定し、TAは0.1規定の水酸化ナトリウムで、フェノールフタレーンを指示薬とし、pH 7.40 まで滴定した。その際に中性酢酸カリを尿 25 ml につき15g 混和し、燐酸カルシウムが沈殿するのを防いだ。 $\text{U}_{\text{NH}_4^+}$ の測定は、藤井・奥田変法³¹⁾による和光純薬の測定キットを用いた。 $\text{U}_{\text{HCO}_3^-}$ は Natelson 微量ガス分析装置により測定した。

総水素イオン排泄量 (以下 net H^+ と略す) は次式³²⁾により計算される。

$$\text{net H}^+ = \text{TA} + \text{U}_{\text{NH}_4^+} - \text{U}_{\text{HCO}_3^-}$$

しかし、 $\text{U}_{\text{HCO}_3^-}$ は肝硬変も慢性肝炎でも全例1mEq/日以下であったので、 $\text{net H}^+ = \text{TA} + \text{U}_{\text{NH}_4^+}$ として計算した。

血清電解質は炎光々度法および Schales-Schales 法によった。anion gap (以下 AG と略す) を次式により計算した。

$$\text{AG} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$$

統計検定は、スチューデント t テスト、 χ^2 テスト、Fisher 直接確率計算により行った。

成 績

1. 動脈血ガス分析

肝硬変、慢性肝炎の動脈血ガス分析値は表2の左に示したごとくである。各々の値は図1のごとく、肝硬

図1 肝硬変および慢性肝炎の動脈血ガス分析 (点線内は正常範囲)

変と慢性肝炎との間に有意差はなかった。

pH が7.45 以上を呈したものは肝硬変2例のみで、慢性肝炎には1例もなかった。逆に、pH が7.35 よりも低かったのは肝硬変に4例、慢性肝炎に2例あった。

PaCO_2 が正常範囲よりも高値を示したのは慢性肝炎1例のみで、肝硬変には1例もなかった。 PaCO_2 が33.5 mmHg よりも低値を示したのは肝硬変に9例、慢性肝炎に4例みられた。慢性肝炎に比べて肝硬変に PaCO_2 の低い例が多くみられる傾向があった。 HCO_3^-

表3 肝硬変および慢性肝炎の酸塩基平衡による分類

	I 群	II 群	III 群	IV 群	V 群	VI 群
Base excess	正常	低値	低値	正常	高値	正常
PaCO_2	正常	正常	低値	高値	正常	低値
肝硬変	7 例	6 例	6 例	0	3 例	3 例
(%)	(28)	(24)	(24)		(12)	(12)
慢性肝炎	9 例	9 例	4 例	1 例	2 例	0 例
(%)	(36)	(36)	(16)	(4)	(8)	

表2 肝硬変および慢性肝炎の動脈血ガス分析と血清電解質

	動 脈 血						静 脈 血			anion gap (mEq/L)
	pH	PaCO_2 (mmHg)	HCO_3^- (mEq/L)	BE (mEq/L)	PaO_2 (mmHg)	SaO_2 (%)	Na^+ (mEq/L)	K^+ (mEq/L)	Cl $^-$ (mEq/L)	
m	7.40	35.8	21.8	-2.3	80.3	95.5	141.7	3.9	109.5	14.5
肝硬変 S.D.	0.04	4.5	2.9	3.0	9.9	1.5	3.4	0.4	3.1	3.1
n	25	25	25	25	25	25	24	24	24	24
m	7.39	36.9	21.4	-2.4	84.4	95.8	141.4	4.0	107.1	15.8
慢性肝炎 S.D.	0.02	5.4	5.2	2.7	11.9	1.8	3.6	0.4	3.0	5.5
n	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
差	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	P<0.01	N. S.

m: 平均値, S. D.: 標準偏差, n: 例数, N. S.: 有意差なし

は肝硬変 25 例中 18 例が正常範囲よりも低値を示し、慢性肝炎でも 25 例中 15 例が低値を示した。しかし HCO_3^- が正常範囲よりも高かったのは、肝硬変、慢性肝炎ともに 1 例ずつのみであった。BE が -2.2 よりも低かったのは、肝硬変 12 例、慢性肝炎 13 例で、両疾患とも同じくらいの頻度であった。BE が $+1.2$ よりも高値を示したのは、肝硬変 3 例、慢性肝炎 2 例であった。

代謝性指標の BE と、呼吸性指標の PaCO_2 の値により各々の症例を分けてみると、表 3 のごとく、六つの群に分けることができた。BE と PaCO_2 がともに正常範囲内にあったのは、肝硬変 7 例、慢性肝炎 9 例で、両疾患ともその 60% 以上の症例でなんらかの酸塩基平衡異常がみられた。これら異常のうち、特に頻度の高かったのはⅡ群の代謝性アシドーシスで、肝硬変 6 例、慢性肝炎 9 例にみられた。代謝性アシドーシスに加えて呼吸性アルカローシスの併存したⅢ群は、肝硬変に 6 例、慢性肝炎に 4 例みられた。BE が高値、すなわち代謝性アルカローシスは肝硬変に 3 例、慢性肝炎に 2 例みられた。 PaCO_2 低値、すなわち呼吸性アルカローシスは肝硬変の 3 例にみられたのみで、慢性肝炎には 1 例もなかった。肝硬変においてみられた呼吸性アルカローシスの症例 3 例のうち 1 例は、pH が 7.49 とアルカリ血症であり、ほかの 2 例も pH は 7.44, 7.43 と正常範囲内でもアルカリ側にあった。

Ⅱ群とⅢ群の間で BE の比較をしたところ、図 2 のごとく、慢性肝炎ではⅡ群の平均 -3.3 ± 1.1 に比べⅢ群は -6.4 ± 2.6 と有意 ($P < 0.01$) に低かったが、肝硬変においてはⅢ群がⅡ群よりも低い傾向を示したが有意ではなかった。

図 2 肝硬変および慢性肝炎のⅡ群とⅢ群の Base excess の比較

2. 血清電解質と酸塩基平衡との関係

肝硬変、慢性肝炎の血清電解質の平均値は表 2 のごとくで、血清クロールイオン濃度は肝硬変が慢性肝炎よりも有意 ($P < 0.01$) に高値を示したが、ナトリウムおよびカリウムイオン濃度は両疾患の間に有意差がなかった。

低カリウム血症を呈したのは肝硬変に 3 例、慢性肝炎に 1 例あった。高カリウム血症は両疾患とも 1 例もなかったが、高ナトリウム血症は両疾患にそれぞれ 1 例ずつあった。

高クロール血症を呈したのは肝硬変 24 例中 14 例 (58.3%)、慢性肝炎 25 例中 7 例 (28.0%) で、慢性肝炎よりも肝硬変に高クロール血症が有意 ($P < 0.05$) に高頻度であった。また肝硬変においては HCO_3^- と血清クロールイオン濃度との間に有意 ($P < 0.05$) の負の相関関係があった (図 3)。

前述の表 3 に用いた酸塩基平衡による分類にしたが

図 3 肝硬変における血清クロールイオン濃度 (Cl^-) と血漿重碳酸イオン濃度 (HCO_3^-) との関係

図 4 肝硬変および慢性肝炎におけるⅠ、ⅡおよびⅢ群の血清クロールイオン濃度 (Cl^-)

図 5 慢性肝炎において代謝性アシドーシスを呈した群(ⅡおよびⅢ群)の血漿重炭酸イオン濃度(HCO_3^-)と anion gap(AG)との関係

図 6 慢性肝炎におけるⅠ、ⅡおよびⅢ群の anion gap (AG) の比較

って血清クロールイオン濃度を比較すると、図 4 に示したごとく、肝硬変Ⅲ群は肝硬変Ⅰ群およびⅡ群よりも有意 ($P < 0.01$, $P < 0.05$) に高い値を示した。また肝硬変Ⅲ群は、慢性肝炎のⅠ、ⅡおよびⅢ群よりも有意 ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.001$) に高値であった。一方慢性肝炎では、血清クロールイオン濃度の平均値は 3 群間に有意差がなかった。

両疾患について、血清ナトリウムおよびカリウムイオン濃度を同様に検討したが、クロールのそれと異なって推計学的に有意差のある成績はえられなかった。

図 7 慢性肝炎におけるⅡおよびⅢ群の血中乳酸値(LA)と血漿重炭酸イオン濃度(HCO_3^-)との関係

両疾患の AG (表 2) をみると、平均値は両疾患の間に有意差がなかった。AG と HCO_3^- との関係を見ると、慢性肝炎においては、代謝性アシドーシスを呈したⅡ群およびⅢ群の 13 例で、図 5 のごとく有意 ($P < 0.05$) の負の相関関係を示した。同じく、肝硬変のⅡ群とⅢ群の計 12 例について AG と HCO_3^- との関係を検討したが有意の相関関係はなかった。

AG をⅠ、ⅡおよびⅢ群の間で検討すると、慢性肝炎においては図 6 のごとく、平均値がⅠ、Ⅱ、Ⅲの順に大きくなり、Ⅰ群とⅢ群の間には有意差 ($P < 0.01$) があったが、肝硬変においてはそのような傾向はみられなかった。

3. 血中乳酸、ビルビン酸、およびそれらと酸塩基平衡との関係

肝硬変と血中乳酸の平均値は $7.9 \pm 4.2 \text{ mg/dl}$ ($2.8 \sim 22.7 \text{ mg/dl}$)、慢性肝炎のそれは $7.9 \pm 3.6 \text{ mg/dl}$ ($1.3 \sim 14.3 \text{ mg/dl}$) で、両疾患の間に有意差はなかった。肝硬変 2 例、慢性肝炎 4 例が正常上限よりも高値を示した。

ビルビン酸は肝硬変で $0.57 \pm 0.26 \text{ mg/dl}$ ($0.22 \sim 1.31 \text{ mg/dl}$)、慢性肝炎で $0.56 \pm 0.26 \text{ mg/dl}$ ($0.03 \sim 1.05 \text{ mg/dl}$) で、両疾患の間に有意差はなかった。乳酸/ビルビン酸比は、肝硬変 14.7 ± 5.3 ($5.2 \sim 27.2$)、慢性肝炎で 15.8 ± 7.4 ($8.2 \sim 43.7$) であったが、両疾患の間に有意差はなかった。

次に、 HCO_3^- と血中乳酸との関係を見ると、代謝性アシドーシスを呈した慢性肝炎 13 例では図 7 のごとく、有意 ($P < 0.05$) の負の相関関係があった。同様の関係を代謝性アシドーシスを呈した肝硬変 12 例

表 4 肝硬変における酸負荷試験成績

		動 脈 血						尿									
		pH		PaCO ₂ (mmHg)		HCO ₃ ⁻ (mEq/L)		BE (mEq/L)		pH		U _{urea} (mEq/日)		TA (mEq/日)		net H ⁺ (mEq/日)	
年 令	性	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	67 M	7.44	7.40	31.7	31.4	21.3	18.8	-1.9	-4.5	6.0	5.5	38.4	61.6	28.7	24.2	67.1	85.8
2	58 F	7.35	7.32	40.3	28.5	22.1	14.4	-3.4	-10.3	6.7	6.5	40.0	98.9	16.5	36.8	56.5	135.7
3	61 M	7.44	7.43	31.0	32.4	20.9	12.7	-2.2	-2.2	6.4	5.5	54.9	110.4	37.0	37.4	91.9	147.8
4	46 M	7.49	7.35	26.3	23.5	20.3	12.7	-2.2	-11.3	6.4	5.7	47.2	71.7	42.8	53.7	90.0	125.4
5	57 M	7.39	7.36	36.0	33.4	21.6	18.4	-2.8	-5.8	6.5	5.3	42.3	78.1	10.7	20.7	53.0	98.8
6	56 M	7.40	7.34	35.5	37.0	21.8	19.5	-2.3	-5.3	6.5	5.0	96.9	92.6	17.7	58.8	114.6	151.4
7	51 M	7.35	7.35	30.4	25.0	16.3	13.4	-7.8	-10.5	5.8	5.1	51.6	95.4	52.6	59.4	104.2	154.8
8	66 M	7.34	7.35	30.8	26.9	16.5	14.6	-8.2	-9.5	5.7	4.9	19.0	47.6	27.4	41.3	46.4	88.9
9	47 M	7.33	7.33	36.2	33.8	18.8	17.5	-6.2	-8.4	5.7	5.0	24.1	59.9	20.0	53.6	44.1	113.5
						***		***		***		***		*		***	
m		7.39	7.36	33.1	30.2	20.0	15.8	-4.1	-7.5	6.2	5.4	46.0	79.6	28.2	42.9	74.2	122.5
S.D.		0.06	0.03	4.2	4.5	2.2	2.8	2.6	3.2	0.4	0.5	22.4	21.0	13.7	14.4	26.4	27.0

m: 平均値, S.D.: 標準偏差, M: 男, F: 女, B: 負荷前, A: 負荷後, +: P<0.05, ++: P<0.01, +++: P<0.001

表 5 慢性肝炎における酸負荷試験成績

		動 脈 血								尿							
		pH		PaCO ₂ (mmHg)		HCO ₃ ⁻ (mEq/L)		BE (mEq/L)		pH		U _{urea} (mEq/日)		TA (mEq/日)		net H ⁺ (mEq/日)	
年 令	性	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	17 M	7.39	7.35	36.2	27.1	19.2	15.2	-2.6	-9.5	6.5	5.4	24.1	63.5	33.8	39.5	57.9	103.0
2	37 M	7.36	7.37	33.5	29.8	18.8	17.2	-5.7	-7.0	5.6	5.1	43.5	89.0	41.6	62.6	85.1	151.6
3	51 F	7.39	7.33	38.3	35.6	23.2	18.4	-1.5	-4.8	6.1	5.2	21.7	29.2	27.5	31.9	49.2	61.1
4	41 M	7.41	7.38	35.3	33.0	24.0	19.6	-1.7	-4.8	6.5	5.2	23.1	58.9	29.6	52.8	52.7	111.7
5	66 M	7.39	7.35	32.6	32.4	19.2	17.5	-4.4	-6.9	5.8	4.7	25.3	58.4	44.1	69.6	69.4	128.0
6	36 M	7.39	7.35	39.0	33.8	23.4	18.5	-1.3	-6.1	5.4	5.0	33.0	44.7	17.1	39.2	50.1	83.9
7	69 F	7.42	7.36	34.8	30.5	22.3	17.2	-1.4	-7.2	6.1	5.0	13.8	55.6	24.5	37.1	38.3	92.7
8	48 F	7.39	7.35	36.6	35.5	22.3	19.5	-2.3	-5.3	6.3	5.8	69.5	80.9	44.6	59.0	114.1	139.9
9	30 M	7.35	7.32	44.9	40.5	24.6	20.7	0.7	-4.9	6.4	5.4	19.3	44.1	14.9	36.3	34.2	80.4
10	53 F	7.40	7.39	21.5	18.1	13.3	10.8	-10.0	-12.4	6.3	5.1	75.8	36.7	39.8	42.0	115.6	78.7
		※ ※		※ ※ ※		※ ※ ※ ※		※ ※ ※ ※		※ ※ ※ ※		※		※ ※ ※ ※		※ ※ ※ ※	
m		7.39	7.36	35.3	31.6	21.0	17.5	-2.4	-6.9	6.1	5.2	34.9	56.1	31.8	47.0	66.7	103.1
S.D		0.02	0.02	5.9	6.0	3.4	2.8	4.3	2.4	0.4	0.3	21.5	18.7	10.8	13.0	29.3	29.3

m: 平均値, S.D.: 標準偏差, M: 男, F: 女, B: 負荷前, A: 負荷後, +: P<0.05, ++: P<0.01, +++: P<0.001

について調べたが、有意の相関関係はなかった。

PaO₂, SaO₂ および血液 pH と血中乳酸、ビルビン酸との関係を、両疾患について調べたが、推計学的に有意の関係はなかった。

4. 酸負荷試験

塩化アンモニウム 60 mEq/m²/日、3 日間の投与による酸負荷の効果は動脈血ガス分析でみると、表 4、5 のごとく、肝硬変では血液 pH の有意の低下はなかったが、慢性肝炎においては有意 (P<0.01) に低下した。しかし、両疾患ともに 1 例ずつわずかに上昇した例があった。PaCO₂ も肝硬変では明らかな低下はなく、むしろ上昇したものが 2 例あった。しかし、慢性肝炎では有意 (P<0.001) に低下した。HCO₃⁻ は両疾患ともに有意 (P<0.01, P<0.001) に低下したが、特に慢性肝炎でその低下が著明であった。

酸負荷が尿に与えた変化をみると (表 4, 5), UpH は両疾患ともに有意 (P<0.001) に低下した。UpH₂ 5.3, すなわち尿細管性アシドーシス (以下 RTA と略す) のあったのは、肝硬変 9 例中 5 例、慢性肝炎 10 例中 3 例であった。両疾患ともに塩化アンモニウム投与により、U_{urea}, TA および net H⁺ はそれぞれ有意に増加した。特に net H⁺ は、両疾患ともその平均値が負荷前の 1.5 倍以上に増加した。

酸負荷による TA および U_{urea} の増加分をみると、肝硬変の ΔTA は 14.7±14.8 mEq/日、ΔU_{urea} は 33.5±19.0 mEq/日、ΔU_{urea} が ΔTA よりも有意 (P<0.05) に多かった。慢性肝炎では ΔTA が 15.3±8.7 mEq/日、ΔU_{urea} が 20.9±25.2 mEq/日と、ほぼ同じ値であった。

酸負荷前の血漿 HCO₃⁻ と尿との関係をみると、慢性肝炎において、血漿 HCO₃⁻ と net H⁺ は r=

図 8 肝硬変および慢性肝炎における尿管管性アシドーシスの有無による、酸負荷試験前後の血漿重炭酸イオン濃度較差 (ΔHCO_3^-) の比較

図 9 肝硬変および慢性肝炎における尿管管性アシドーシスの有無による $\text{U}_{\text{NH}_4^+}/\text{TA}$ 比の比較

-0.68, $P<0.05$ で有意の負の相関関係を示した。さらに、血漿 HCO_3^- は TA と $r=-0.64$, $P<0.05$, $\text{U}_{\text{NH}_4^+}$ と $r=-0.61$, $P<0.05$ で、それぞれ有意の負の相関関係にあった。しかし、酸負荷後の成績では同様の検討を行ったが、いずれも有意の相関関係はみられなかった。肝硬変においては、血漿 HCO_3^- と尿との間に、酸負荷前および負荷後ともに、有意の相関関係がみられたものはなかった。

酸負荷前後の血漿 HCO_3^- の較差 (ΔHCO_3^-) は、肝硬変 -4.18 ± 2.80 mEq/日、慢性肝炎 -3.57 ± 1.32

図 10 肝硬変および慢性肝炎における尿管管性アシドーシスの有無による、酸負荷前の血漿重炭酸イオン濃度 (HCO_3^-) の比較

mEq/L で、両疾患の間に有意差はなかった。そこで、RTA があつた群となつた群に分けて ΔHCO_3^- を比較すると、図 8 のごとく、肝硬変では RTA のあつた群の ΔHCO_3^- が -5.84 ± 2.75 mEq/L で、RTA のなかつた群のそれ、 -2.10 ± 0.67 mEq/L よりも有意 ($P<0.05$) に低い値を示した。慢性肝炎においても同様の検討をしたが、 ΔHCO_3^- は RTA の有無で差がなかった。

次に、RTA の有無と尿との関係を調べたところ、肝硬変において、RTA のある群の酸負荷後の $\text{U}_{\text{NH}_4^+}/\text{TA}$ 比は 2.66 ± 0.88 で、RTA のなかつた群のそれ、 1.36 ± 0.26 よりも有意 ($P<0.05$) に高い値を示した。慢性肝炎においては、RTA の有無と尿との関係は推計学的に有意のものはなかった。 $\text{U}_{\text{NH}_4^+}/\text{TA}$ 比は慢性肝炎 10 例で 1.20 ± 0.93 で、肝硬変 9 例の 2.08 ± 0.93 よりも有意 ($P<0.05$) に低い値であつた (図 9)。

RTA の有無で酸負荷前の HCO_3^- をみたところ、 HCO_3^- は図 10 のごとく、肝硬変で RTA のない群が、RTA のある群よりも有意 ($P<0.05$) に低値であつた。

考 察

1. 肝硬変、慢性肝炎の動脈血ガス分析

前述したごとく今までの報告では、肝硬変においては呼吸性アルカローシスがより強調されてきた。しか

し著者の成績では、呼吸性アルカローシスを呈したのは肝硬変 25 例中わずかに 3 例 (12%) にすぎず、アルカリ血症を呈したのはそのうちの 1 例だけであった。著者の例ではむしろ、代謝性アシドーシスを呈したのが 12 例 (48%) と呼吸性アルカローシスよりも頻度が高く、従来の報告とは異なる結果をえた。

著者の成績が従来の報告と異なった結果をえた原因として、一つは研究対象とした患者の病態の差が考えられる。すなわち、従来の報告では肝性昏睡を有する例や、非代償性肝硬変など重症例を対象としており、著者が対象とした代償性肝硬変に比べ、動脈血ガス分析値に大きく影響する要因が加わることが考えられる。すなわち、脳症における高アンモニア血症や腹水による腹圧の上昇、横隔膜の挙上、肺底部の無気肺など換気や換気血流比に異常をきたす要因、肝硬変末期にしばしばみられる肝腎症候群における急性腎不全も、それらと同様に動脈血ガス分析値を大きく修飾する可能性があり、その根底にある肝硬変の酸塩基平衡とは異なってしまう恐れがある。また欧米での肝硬変は、いわゆるアルコール性肝硬変が大部分であり、アルコール飲用による高乳酸性アシドーシスの関与も除外しなければならない。いずれにしろ、著者のごとく対象の条件を一定にすることが現象の理解に必要である。

慢性肝炎における酸塩基平衡異常に関する報告は、高野⁹⁾の成績を除くとほとんどない。著者の成績は高野と同様に代謝性アシドーシスを高頻度にも、かつ呼吸性アルカローシスを呈した例はなかった。また、その代謝性アシドーシスの頻度や程度は、慢性肝炎も肝硬変もほぼ同じであった。

2. 血清電解質と酸塩基平衡との関係

浮腫、腹水を伴う肝硬変では、低ナトリウム血症や低カリウム血症を呈することが古くから知られている。

浮腫、腹水があると食塩制限や利尿剤の使用によってその解析が複雑になる。著者の場合には浮腫、腹水のない症例を対象とした。このように代償例のみに限ると、従来の報告とは異なり肝硬変の 3 例に低カリウム血症をみたにすぎない。一方向的文献的にみて、肝硬変における血清クロールについての記載はほとんど見当たらないが、本研究において肝硬変の 58.3% に高クロール血症がみられ、特に代謝性アシドーシスが高度であったⅢ群の 6 例は全例高クロール血症を呈した。

一方、慢性肝炎においても約 30% の症例に高クロール血症がみられた。両疾患を比較すると、肝硬変は慢性肝炎よりも高クロール血症の頻度が有意に高かった。興味あることは、肝硬変で血清クロール濃度と血漿重炭酸イオン濃度との間に有意の負の相関関係があったのに、慢性肝炎においてはこの関係がみられなかったことである。

酸塩基平衡を分析するうえで anion gap を知ると、より明瞭な分析が可能となる⁸⁹⁾。著者の成績では、代謝性アシドーシスを呈した慢性肝炎 13 例において、血漿重炭酸イオン濃度は anion gap と有意の負の相関関係がみられた。しかし肝硬変ではこの関係は認められず、慢性肝炎は肝硬変よりも high anion gap を呈する症例の頻度が高い傾向を示した。

前述のごとく、肝硬変においては代謝性アシドーシスを呈した例で高クロール血症が多いことを考慮すると、肝硬変では血漿重炭酸イオンの低下した分の陰イオンをクロールイオンが補充しているものであり、慢性肝炎においては、血清クロールイオン以外の何か別の陰イオンが増加していることを示唆している。すなわち、肝硬変にも慢性肝炎にも発生頻度に若干差はあるが、現象として代謝性アシドーシスがみられ、その発生機序は異なることが示唆された。

一般的に anion gap を構成する陰イオンとして、硫酸イオン、燐酸イオン、乳酸、ケトン体、クレアチニンおよび尿酸が挙げられるが、本研究では腎不全や、尿中ケトン体陽性の糖尿病を合併した症例は対象としなかったため、anion gap の主たる anion は乳酸とビルビン酸である。それゆえに、さらに乳酸とビルビン酸を両疾患について検討した。

3. 血中乳酸およびビルビン酸と酸塩基平衡との関係

Mulhausen ら⁹⁾は、肝硬変における酸塩基平衡異常を乳酸、ビルビン酸との関係において検討し、血中乳酸値と血漿重炭酸イオン濃度との間に負の相関関係があることを報告した。

著者の成績では、肝硬変、慢性肝炎ともに、大部分の症例が血中乳酸値は正常範囲内にあった。Mulhausen ら⁹⁾は、高度の高乳酸血症は代謝性アシドーシスを呈した肝硬変例にみられ、これらの症例は予後も悪く、肝性昏睡に陥った症例が多かったとしており、著者の成績とは異なるが、それは著者の対象とした患者の病態が代償性であったためと考えられる。著者の成績

で血中乳酸値と血漿重炭酸イオン濃度との関係を見ると、肝硬変では両者の間に有意の相関々係はみられなかったが、代謝性アシドーシスを呈した慢性肝炎 13 例では、有意の負の相関々係がみられた。

慢性肝炎において、血中乳酸が異常高値だったのは 3 例のみで、それも正常上限をわずかに超える程度であった。乳酸 1 mEq は血漿重炭酸イオン 1 mEq で中和されるので、血中乳酸の増加は血漿重炭酸イオン濃度をそれなりに低下させるが、この程度の乳酸増加が著者の慢性肝炎にみられた代謝性アシドーシスの原因であるとは考えられない。

乳酸は anion gap の一構成成分であるので、代謝性アシドーシスを呈した慢性肝炎において、anion gap と血中乳酸値との関係を検討したが、両者の間で有意の相関々係はみられなかった。

これらの事実から、慢性肝炎においてみられた代謝性アシドーシスの原因を血中乳酸のみに求めることは若干の無理があると考えられ、血中乳酸以外の陰イオンの一部関与も否定できない。ただし、重炭酸イオン、クロールイオンおよび乳酸以外の陰イオンについては今回は検討しなかったので、慢性肝炎においてみられる high anion gap 例で、どの anion が増加していたのかは明らかにできなかった。

4. 酸負荷試験と酸塩基平衡

最近肝硬変において、酸負荷試験による尿の酸性化異常が高率にみられるとの報告がある¹⁷⁻²¹⁾。これら尿酸性化の異常例においては、尿中への総水素イオン排泄量はほぼ正常範囲内であるが、そのうちの滴定酸の占める割合が若干少なく、その分アンモニウムイオンが増加しているのが、それら報告に共通した所見である^{12,19)}。またその尿酸性化異常は、遠位尿細管において水素イオン分泌が低下するためとされている。

この尿細管における尿酸性化の異常が、慢性肝疾患における酸塩基平衡異常とどのような関係にあるかについて検討した報告はほとんどないので、著者はこの点について検討を行った。

経口投与された塩化アンモニウムは腸管で吸収され、肝の urea cycle で速やかに尿素となり、その時に水素イオンが urea cycle から放出される。この水素イオンが酸として体液に負荷される²⁴⁾。酸負荷による尿 pH 低下の限界は、健常者においてはその報告者^{22,24-26)}により若干異なるが、著者はそれら文献を参考としてその値を 5.3 とし、尿 pH を 5.3 以下に下

げえない場合を異常、下げうる場合を正常とした。すなわち、前者を尿細管性アシドーシスがあると判定した。

著者の研究では、患者に 60 mEq/m²/日 の塩化アンモニウムを経口的に投与したところ、血漿重炭酸イオン濃度が有意に低下したので、この量は酸負荷として十分有効に作用したことが確認された。

著者の症例の尿酸性化異常は、肝硬変の 5 例 (55.6%)、慢性肝炎の 3 例 (30%) にみられたが、全例 incomplete RTA であった。次に、酸負荷後の総水素イオン排泄量、尿アンモニウムイオンおよび滴定酸を両疾患について比較したところ、尿中アンモニウムイオンが負荷前には両者の間で有意差はなかったが、負荷後は肝硬変が慢性肝炎よりも有意に高値を示した。しかし、負荷前および負荷後の総水素イオン排泄量および滴定酸は、両疾患の間で有意差がなかった。

両疾患ともに酸負荷により総水素イオン排泄量が増加したが、尿中アンモニウムイオンおよび滴定酸の酸負荷前後の差、すなわち $\Delta U_{NH_4^+}$ と ΔTA を比較すると、肝硬変では $\Delta U_{NH_4^+} > \Delta TA$ の関係を示し、尿中アンモニウムイオンのほうが滴定酸の増加よりも大であった。しかし、慢性肝炎においてはこのような関係はみられなかった。

従来の報告では、RTA を伴った肝硬変では尿中アンモニウムイオンが滴定酸よりも多いことから、尿酸性化の異常例では尿中アンモニウムイオンと滴定酸との割合が問題となる。そこで、酸負荷後の $U_{NH_4^+}/TA$ 比を尿 pH との関係において検討した。著者の肝硬変例の中で、尿細管性アシドーシスのある群の $U_{NH_4^+}/TA$ 比が、尿細管性アシドーシスのない群よりも有意に高かった。しかし同じように、慢性肝炎で尿細管性アシドーシスのある群とない群について検討したが、このような有意差はみられなかった。

著者の成績、すなわち酸負荷前に酸血症がなく、かつ酸負荷後の尿 pH が 5.3~6.5 であったことから、著者の症例においてみられた RTA は、いわゆる incomplete RTA に属するものと考えられる。

ここで、著者のいう incomplete RTA について若干の説明を加える必要がある。1959 年に Wrong ら²⁹⁾が、原発性甲状腺機能亢進症を合併した腎石灰症において、酸負荷試験で尿酸性化の軽度の異常 (最少尿 pH 5.3~5.44) をみた例に対して、incomplete RTA なる名称を用いた。その後 1968 年に Buckalew ら³⁰⁾は、incomplete RTA をアシドーシスのない例で、塩

化アンモニウム負荷により、尿酸性化能を欠く場合と定義している。著者の例は、代謝性アシドーシスは存在するが、呼吸性に代償されているために酸血症はなく、酸負荷をして尿酸性化の異常を認めた例であるので、Wrong ら³⁰⁾の定義には当てはまるが、Buckalew ら¹⁶⁾の定義とは若干異なる。

酸負荷により増強された代謝性アシドーシスの程度、すなわち ΔHCO_3^- と尿 pH との関係をみると、肝硬変においては incomplete RTA のある群はない群よりも ΔHCO_3^- が大きな変動幅を示した。したがって尿 pH を低下させられない例では、酸負荷によってより強く代謝性アシドーシスが増強されることになる。この結果から考えると、酸負荷前においても incomplete RTA のある例は、そのない例よりも代謝性アシドーシスの程度が強いと考えられる。そこで、incomplete RTA のある 5 例と、そのない 4 例の肝硬変とで酸負荷前の血漿重碳酸イオン濃度を比較したところ、予想に反して、前者のほうが後者よりも血漿重碳酸イオン濃度が有意に高く、代謝性アシドーシスの程度が軽いという成績をえた。これは一見矛盾する結果であるので文献を調査したところ、著者の成績と同様の成績、すなわち肝硬変において尿酸性化の正常であった群に、代償された代謝性アシドーシスを Oster ら²¹⁾も観察している。しかし、その理由については彼らも明らかにしていない。

Shear ら¹⁹⁾は、尿酸性化の異常だった肝硬変例に低カリウム血症と、腎でのカリウムイオン再吸収の低下した例が多くみられたと報告している。一方 Oster ら²¹⁾は、尿酸性化の異常だった肝硬変例に硫酸ナトリウム、燐酸ナトリウムを点滴静注すると、尿中に排泄されるナトリウムイオンが増大し、それに伴って尿 pH が急速に低下したと報告している。肝硬変における尿酸性化異常の機序はいまだ明確にされていないが、Better ら²⁰⁾、Oster ら²¹⁾によると、近位尿細管でのナトリウム再吸収の亢進が、尿酸性化の主な場である遠位尿細管に到達するナトリウムイオンの供給を減少させ、その部位でのナトリウムイオンと水素イオンの交換が減少することが主たる原因であるとしているが、まだ定説となっていない。ナトリウム負荷や、尿ナトリウム測定に関しては著者は検討していないが、肝硬変例においてみられる高クロール血症を主とした血清電解質の異常は、腎における電解質代謝異常の機序と関係しているのかも知れない。

尿細管性アシドーシスは、肝硬変のほか慢性活動

性肝炎においても観察されている²²⁻²⁷⁾。Golding²²⁾は、48 例の慢性活動性肝炎のうち 15 例、原発性胆汁性肝硬変 29 例のうち 17 例に尿細管性アシドーシスを証明し、これらのうち著明なアシドーシスを呈した例、すなわち overt RTA は慢性活動性肝炎の 4 例と、原発性胆汁性肝硬変の 6 例で、残りの慢性活動性肝炎 11 例および原発性胆汁性肝硬変 11 例は、それぞれ incomplete RTA であったと報告している。また彼らは、RTA のあった 8 例に腎生検を行い組織学的に検討しているが、そのうちの 7 例では糸球体にほとんど変化がなく、腎皮質に間質性腎炎がみられたと述べている。彼らの成績からみると、RTA を有する慢性活動性肝炎や原発性胆汁性肝硬変では、ある程度腎の器質的変化があるものと考えられる。Tsantoulas ら²⁸⁾はヒト肝細胞膜に Tamm-Horsfall glycoprotein に対する抗体と交叉反応する抗原物質の存在を間接蛍光免疫法により証明した。Tamm-Horsfall glycoprotein は、尿酸性化の主な場である遠位尿細管の細胞で合成され、尿中に分泌される物質である²⁹⁾。Cochrane ら²⁷⁾は、RTA を合併した自己免疫性肝炎患者 13 例のうち 10 例の T リンパ球が、Tamm-Horsfall glycoprotein を分泌する腎細胞に対して cytotoxic であり、これは antibody-dependent cell mediated type²⁹⁾であるとしている。これらの事実より、自己免疫性肝炎患者における尿細管の病変は細胞性免疫による異常が強く示唆される。しかし Golding ら¹⁷⁾は、尿酸性化の異常は免疫グロブリンの量や種類および自己抗体とは関係がなかったと否定的成績を報告している。著者の成績でも、incomplete RTA の有無とガンマグロブリン量、および免疫グロブリン量との間には関係がなかった。欧米におけるこれら慢性活動性肝炎に関する研究は、その対象である症例が東洋人である日本人とは異なっており、自己免疫の機序が関与した例、いわゆるルポイド肝炎が多い。白人における慢性活動性肝炎例では、抗核抗体、抗平滑筋抗体および LE 細胞現象などが陽性である例が多いが、本邦人の慢性肝炎例ではそれらの陽性率が低く、その点白人の成績をそのまま適用することは適当でない³⁰⁾。著者の対象例の中にも、自己免疫の機序が関与していると考えられる症例は 1 例あり、この症例においては incomplete RTA が証明された。しかし、incomplete RTA のあった残りの 2 例の慢性肝炎の RTA をきたした機序については、上述の外国例における成績で説明することはできず、現在のところ十分説明できる成績もなく、

今後の研究にまたねばならない。

肝硬変に塩化アンモニウムを投与すると、時に肝性脳症を誘発するが、本研究では入念にこれを監視した対象が代償性肝硬変であったためか、肝性脳症が誘発された症例は1例もなかった。

結 論

代償期にある肝硬変と慢性肝炎の血液酸塩基平衡を中心に、血清電解質、血中乳酸・ピルビン酸および腎の酸排泄能を研究し、以下の結果をえた。

1) 代償期にある肝硬変の 48% に代謝性アシドーシスがみられ、呼吸性アルカローシスは 12% にみられた。

2) 肝硬変では 58.3% に高クロール血症がみられ、呼吸性代償のみられた例 (Ⅲ群) では全例が高クロール血症を呈した。また、血清クロール濃度は血漿重炭酸イオン濃度と有意の負の相関々係を示した。

3) 慢性肝炎の 52% に代謝性アシドーシスがみられたが、呼吸性アルカローシスを呈した例は1例もなかった。代謝性アシドーシスを呈した慢性肝炎 13 例では anion gap と血漿重炭酸イオン濃度との間に有意の負の相関々係があった。

4) 慢性肝炎では血漿重炭酸イオン濃度と血中乳酸値との間に有意の負の相関々係があった。しかし、血中乳酸値と anion gap との間には有意の相関々係がなく、血中乳酸値は大多数の例がほぼ正常範囲内にあった。血中乳酸が代謝性アシドーシスの原因とは考えられなかった。

5) 塩化アンモニウムによる酸負荷試験 (3日間法) で、肝硬変 9 例中 5 例、慢性肝炎 10 例中 3 例に incomplete RTA がみられた。

6) incomplete RTA を有した肝硬変例では、尿中に排泄される総水素イオンのうちアンモニウムイオンの占める割合が、RTA のない肝硬変に比し多かった。慢性肝炎では、incomplete RTA のある例とない例で、総水素イオンのうちアンモニウムイオンの占める割合はほぼ同じであった。

7) 肝硬変では、酸負荷による代謝性アシドーシスの増強の程度は incomplete RTA のある例のほうがない例よりも強かった。また incomplete RTA のあった肝硬変例となかった例の酸負荷前の血漿重炭酸イオン濃度は、前者が後者よりも有意に高かった。

以上の成績から、肝硬変も慢性肝炎もともに代謝性アシドーシスを呈するが、その発生機序は異なり、肝

硬変においては incomplete RTA の有無で代謝性アシドーシスの程度が異なること、および高クロール血症など、電解質の調節異常から腎の関与が推定され、一方慢性肝炎においては、腎の関与よりも anion gap の増加が主たるものであることが示唆された。

文 献

- 1) Heinemann, H.O., Emirgil, C., and Mijnsen, J.P.: Hyperventilation and arterial hypoxemia in cirrhosis of the liver. *Am. J. Med.*, **28**, 239~246, 1960.
- 2) Tyor, M.P., and Sieker, H.O.: Biochemical, blood gas and peripheral circulatory alterations in hepatic coma. *Am. J. Med.*, **27**, 50~59, 1959.
- 3) Karetzky, M.S., and Mithoefer, J.C.: The cause of hyperventilation and arterial hypoxia in patients with cirrhosis of the liver. *Am. J. Med. Sci.*, **254**, 797~804, 1967.
- 4) Snell, R.E., and Luchsinger, P.C.: The relation of arterial hypoxemia to the hyperventilation of chronic liver disease. *Am. J. Med. Sci.*, **245**, 289~292, 1963.
- 5) 高野照夫: 慢性肝疾患における血清アスピリンエステラーゼ活性ならびに血液ガスと肝機能の關係. *日医大誌*, **42**, 41~52, 1975.
- 6) Reinicke, V., Friis, T., and Müllertz, S.: Respiratory alkalosis and decreased oxygen saturation of arterial blood in patients with acute and chronic hepatitis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **15**, 29~36, 1963.
- 7) Vanamee, P., Poppell, J.W., Glicksman, A.S., Randall, H.T., and Roberts, K.E.: Respiratory alkalosis in hepatic coma. *Arch. Intern. Med.*, **97**, 762~767, 1956.
- 8) Mulhausen, R., Eichenholz, A., and Blumentals, A.: Acid-base disturbances in patients with cirrhosis of the liver. *Medicine (Baltimore)*, **46**, 185~189, 1967.
- 9) Roberts, K.E., Thompson, F.G., III, Poppell, J.W., and Vanamee, P.: Respiratory alkalosis accompanying ammonium toxicity. *J. Appl. Physiol.*, **9**, 367~370, 1956.
- 10) Kardel, T., and Rasmussen, S.N.: Blood gases and acid-base disturbances of arterial blood in chronic liver disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **31**, 307~309, 1973.
- 11) Prytz, H., and Thomsen, A.C.: Acid-base status in liver cirrhosis; Disturbances in stable, terminal, and porta-caval shunted patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, **11**, 249~256, 1976.
- 12) Bashour, F.A., and Cochran, P.: Alveolar-arterial oxygen tension gradients in cirrhosis of the liver. *Am. Heart J.*, **71**, 734~740, 1966.
- 13) El Gamal, M., Stoker, J.B., Spiers, E.M., and Whitaker, W.: Cyanosis complicating hepatic cirrhosis. *Am. J. Cardiol.*, **25**, 490~494, 1970.
- 14) Stanley, N.N., Ackrill, P., and Wood, J.: Lung perfusion scanning in hepatic cirrhosis. *Br. Med.*

- J., 4, 639~643, 1972.
- 15) Chiesa, A., Ciappi, G., Balbi, L., and Chiandussi, L.: Role of various cases of arterial desaturation in liver cirrhosis. *Clin. Sci.*, **37**, 803~814, 1969.
 - 16) Kravath, R.E., Scarpelli, E.M., and Bernstein, J.: Hepatogenic cyanosis; Arteriovenous shunts in chronic active hepatitis. *J. Pediatr.*, **78**, 238~245, 1971.
 - 17) Golding, P.L., Smith, M., and Williams, R.: Multisystem involvement in chronic liver disease. *Am. J. Med.*, **55**, 772~782, 1973.
 - 18) Shear, L., Bonkowsky, H.L., and Gabuzda, G.J.: Renal tubular acidosis in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, **280**, 1~7, 1969.
 - 19) Golding, P.L., and Mason, A.S.M.: Renal tubular acidosis and autoimmune liver disease. *Gut*, **12**, 153~157, 1971.
 - 20) Better, O.S., Goldschmid, Z., Chaimowitz, C., and Alroy, G.G.: Defect in urinary acidification in cirrhosis. *Arch. Intern. Med.*, **130**, 77~83, 1972.
 - 21) Oster, J.R., Hotchkiss, J.L., Carbon, M., and Vaamonde, C.A.: Abnormal renal acidification in alcoholic liver disease. *J. Lab. Clin. Med.*, **85**, 987~1000, 1975.
 - 22) Golding, P.L.: Renal tubular acidosis in chronic liver disease. *Postgrad. Med. J.*, **51**, 550~556, 1975.
 - 23) Mason, A.M.S., and Golding, P.L.: Hyperglobulinaemic renal tubular acidosis; A report of nine cases. *Br. Med. J.*, **3**, 143~146, 1970.
 - 24) Bridi, G.S., Falcon, P.W., Brackett, N.C., Jr., Still, W.J., and Sporn, I.N.: Glomerulonephritis and renal tubular acidosis in a case of chronic active hepatitis with hyperimmunoglobulinemia. *Am. J. Med.*, **52**, 267~278, 1972.
 - 25) Morris, R.C., Jr., and Fudenberg, H.H.: Impaired renal acidification in patients with hypergammaglobulinemia. *Medicine*, **46**, 57~69, 1967.
 - 26) Tsantoulas, D.C., McFarlane, I.G., Portmann, B., and Eddleston, A. L.W.F.: Cell-mediated immunity to human Tamm-Horsfall glycoprotein in autoimmune liver disease with renal tubular acidosis. *Br. Med. J.*, **4**, 491~494, 1974.
 - 27) Cochrane, A.M.G., Tsantoulas, D.C., Moussourous, A., McFarlane, I.G., Eddleston, A.L.W.F., and Williams, R.: Lymphocyte cytotoxicity for kidney cells in renal tubular acidosis of autoimmune liver disease. *Br. Med. J.*, **2**, 276~278, 1976.
 - 28) Cochrane, A.M.G., Moussourous, A., Thomson, A.D., Eddleston, A.L.W.F., and Williams, R.: Antibody-dependent cell-mediated (K cell) cytotoxicity against isolated hepatocytes in chronic active hepatitis. *Lancet*, **1**, 441~444, 1976.
 - 29) Wrong, O., and Davies, H.E.F.: The excretion of acid in renal disease. *Q. J. Med.*, **28**, 259~313, 1959.
 - 30) 笹本浩, 太田保世: 血液ガス. *日臨*, **27**, 869~881, 1969.
 - 31) 奥田拓道, 藤井節郎: 血中アンモニア比色定量法. *最新医*, **21**, 622~627, 1966.
 - 32) Elkinton, J.R., Huth, E.J., Webster, G.D., Jr., and McCance, R.A.: The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis. *Am. J. Med.*, **29**, 554~575, 1960.
 - 33) Emmett, M., and Narins, R.G.: Clinical use of the anion gap. *Medicine*, **56**, 38~54, 1977.
 - 34) 塩路隆治: 尿管性アシドーシス. *内科*, **31**, 1144~1150, 1973.
 - 35) Sebastian, A., and Morris, R.C., Jr.: Renal tubular acidosis. "Strauss and Welt's diseases of the kidney" (Earley, L.E., and Gattschalk, G.W. eds.), Vol. II, Third ed., p. 1029~1054, Little, Brown, Boston, 1979.
 - 36) Buckalew, V.M., Jr., McCurdy, D.K., Ludwig, G. D., Chaykin, L.B., and Elkinton, J.R.: Incomplete renal tubular acidosis. *Am. J. Med.*, **45**, 32~42, 1968.
 - 37) McKenzie, J.K., and McQueen, E.G.: Immunofluorescent localization of Tamm-Horsfall mucoprotein in human kidney. *J. Clin. Pathol.*, **22**, 334~339, 1969.
 - 38) Whittingham, S., Mackay, I.R., Thanabalasundrum, R.S., Chuttani, H.K., Manjuran, R., Seah, C.S., Yu, M., and Viranuvatti, V.: Chronic liver disease; Differences in autoimmune serological reactions between Australians and Asians. *Br. Med. J.*, **4**, 517~519, 1973.

(受付: 1981 年 4 月 14 日)