急性薬物中毒に於ける腹膜灌流法の応用 (特にバルビタール中毒について)

新潟大学医学部泌尿器科教室
(前主任: 高安久雄教授*)
(現主任: 佐藤昭太郎教授)

齊 藤 良 司

**

PERITONEAL IRRIGATION IN THE TREATMENT OF BARBITAL INTOXICATION: AN EXPERIMENTAL STUDY

Ryoji Saito

From the Department of Urology, Niigata University School of Medicine, Niigata

(Directors: Prof. H. Takayasu and Prof. S. Sato)

To evaluate the efficiency of peritoneal irrigation in the treatment of barbitol intoxication, experiments were performed on 28 mongrel dogs weighing 6 to 11kg. After administration of 300 mg/kg of barbitol by a gastric tube, peritoneal irrigations were done continuously or intermittently with Abbott and Shea's solution. Continuous irrigations were carried out on four nephrectomized dogs and on eight non-nephrectomized dogs for 4 to 6 hours. Intermittent irrigations were done on three non-nephrectomized dogs with three successive two-hours periods. Thirteen dogs were used as a control group. The results were as follows:

1) The removal rates of barbitol by continuous irrigation exceeded urinary excretion rates in the control group in which 20% glucose solution was infused to maintain diuresis. The mean amounts of barbitol removed in dialysate and excreted in urine in the non-nephrectomized group were 14.36% and 5.47% of the given dose, respectively. Therefore, total elimination of barbitol amounted to 19.83% of the given dose.

2) Plasma concentration of barbitol decreased significantly following peritoneal irrigations. In the nephrectomized group, decreases of plasma barbitol concentration occurred in parallel with reduction of plasma non-protein nitrogen levels.

3) Calculated clearance of barbitol by peritoneal irrigation ranged from 1.73 cc/min or 3.86 cc/min/surface area m^2 to 8.82 cc/min or 18.18 cc/min/S.A., the average being 4.34 cc/min or 9.08 cc/min/S.A.. These values of "peritoneal" clearance corresponded to the same or one half of renal clearance of barbitol in the control group.

It is suggested that peritoneal irrigation may be used clinically in the treatment of acute barbitol intoxication as effective means.

緒 言

臨床病理学や生化学の進歩によつて腎不全の病態生理が明らかになってくると、その治療にも色々畫期的な方法が試みられるようになった。以前は消極的に窒素性老廃物蓄積の源となる蛋白性食餌の制限を行つたり、体蛋白崩壊を抑制したり、あるいは水分量の規制を行うだけ

に過ぎなかつたものが、積極的に体液の構成を改善すべく、腹膜灌流法、人工腎臓、イオン交換樹脂又は腸管灌流法などの腎外透析法が実施されるようになった。これは単に臨床医学の進歩によるだけでなく、抗生剤その他の薬剤の外、合成化学や医用工学の進歩など広い領域の発展によつてもたらされたものである。現在腎外透析法としては人工腎臓及び腹膜灌流が種々の点から最も効果的であるとして、広く応用されるようになったが、体液組成の改善にこれほど効果的であるならば、同じくこれ

* 現東大教授

** 大学院学生

らが血液中の種々の毒素の除去にも役立つる筈である。実際、これら腎外透析は種々の薬物中毒に応用されてきている。腹膜灌流法についていえば、これまで肝性昏睡など内因性中毒の外、メチルアルコール、バルビツール酸、サルチル酸、硼酸、食塩、メプロバメートなどの薬物中毒に使用されて効果的であつたと報告されている。併しこの方面の実績は臨床的な個々の報告にとどまるものが多く、基礎的データが必ずしも満足でないで、著者はこれら薬物中毒における腹膜灌流の効果を実験的に検討し、本法の臨床的意義を明らかにすべく研究を行った。中毒を来すべき薬剤としては臨床的に遭遇することが多く、且つ確実に測定、追跡出来るバルビタールをえらんだ。

I 文献的考察

1) 腹膜灌流法について

腹膜灌流法(Peritoneal lavage, Peritoneal irrigation)は腹膜を生きた透析膜として腎外透析を行うものである。2000cm²の透析面を持つ腹膜の透析能に着目して最初に実験を行ったのはPutnam(1923)⁵⁸⁾であり、彼は猫の腹腔に食塩水を注入し、0.3%の食塩水では注入液の食塩濃度の上昇と液量の減少が、又1.5%以上の高濃度の食塩水では逆に食塩濃度の低下と液量の増加が起ることを認め、又注入液中に尿素及びデキストロースは認めたが、クレアチニン及び尿酸は確認し得なかつたと述べている。

腹膜灌流法として最初に記載したのはGanter(1923)⁵⁹⁾であり、やはり生理的食塩水を用いて、実験的に血中NPNの降下と症状の改善を認め、更にこれを子宮癌による閉塞性無尿の患者及び糖尿病患者に応用し効果があつたと報じている。以来本法は主として腎不全の治療法として注目をあび、発達した。

その後Rosenak & Siwon(1926)⁶⁴⁾, Heusser & Werder(1927)⁴⁷⁾, Jeney(1932)⁷⁹⁾, Wear et al.(1938)⁸⁰⁾, Rhoads(1938)⁶²⁾等の報告が相次ぎ、いずれも血中NPNの低下と実験的無尿動物の生命の延長に効果を認めている。Bliss et al.(1932)¹²⁾は灌流液中に多量の尿素の他にクレアチニン、磷酸塩、ウロクローム及び少量の蛋白を認めている。しかしこれら多くの実験的研究にもかかわらず臨床的には必ずしも満足すべき結果が得られず、又腹膜の感染や癒着の問題もあり、臨床的にはあまり顧みられなかつた。

1946年Abbott & Shea¹⁾は再び本法を取りあげ、従来必ずしも満足すべき結果が得られなかつたのは灌流によ

る血液電解質組成の変化に十分な注意が拂われなかつたためではないかと考え、Hartman液、Ringer液及び独自で考案した正常電解質組成に近い液(Abbott & Shea液A及びP)を用いて実験を行い、Abbott & Shea液が最も良いとの結果を得て、灌流液の条件として、1) 代謝産物の拡散度が最大であるもの、2) 正常な血液電解質組成を変えないもの、3) 適当な浸透圧を有するもの、4) 生体に栄養を与え且つ蛋白代謝を最少に保つものの四つを挙げている。

これと同じ頃Seligman et al.⁷¹⁾(1946)はRinger液及びTyrode液にブドウ糖、ヘパリン及びサルファ剤を加えて犬で持続的灌流を行い、灌流による尿素クリアランスを求め、最も効果的な灌流速度は30~50cc/minであり、灌流の効果は正常腎の45~70%であると述べている。その後Goodyear & Beard(1947)²⁹⁾, Grossman et al.(1947)³³⁾, Basset et al.(1947)⁷⁾, Localio et al.(1948)⁵¹⁾, Fenn et al.(1949)²³⁾と相次いで臨床例が報告されるようになった。

Odel et al.(1950)⁵⁵⁾はそれまで20年間に報告された腹膜灌流の臨床例101例を集め、原疾患、灌流液、灌流方法、灌流効果、腹膜の感染、血液電解質の変化、死因等について文献的考察を行った。それによればこれらはいずれも直接或いは間接に腎機能障害のある症例に腎機能の代償として行われたものである。灌流方法としては持続的灌流が7%以上を占めている。又血中NPNの低下率では灌流方法の違いによる差は認めなかつたと述べている。

その後灌流液について更に検討が加えられ、Grollman et al.(1951)³²⁾はKClを除いた液を用い、Kelley & Vest(1952)⁴²⁾は患者の血液電解質組成によつて灌流液の組成を決めるのが良いとし、又Legrain & Merrill(1953)⁴⁹⁾は灌流の目的によつて決めるべきであるとしている。

欧米においてはこの数年間に更にSchloerb(1958)⁶⁷⁾, Dérot et Bernier(1958)¹⁷⁾, Herbst(1959)³⁶⁾, Doolan et al.(1959)¹⁸⁾, Maxwell et al.(1959)⁵²⁾, Burns et al.(1960)¹⁵⁾, Scheitlin(1964)⁶⁶⁾等多数の報告があり、特にこの1~2年はその報告例は枚挙に暇がない。本邦においても渋澤等(1954)⁷²⁾, 浅野(1957)⁴⁾, 城代(1957)⁴⁴⁾, 香川(1959)⁴⁰⁾, 高安等(1959)⁷⁵⁾, 金子(1961)⁴¹⁾, 佐藤(1962)⁶⁵⁾等の報告或いは研究があるが、いずれも実験的或いは臨床的腎不全に関するものである。

以上腹膜灌流法について文献的に考察したが、本法は

血中 NPN の降下, 血液電解質異常の矯正, アチドージスの改善に有効であり 腎不全の優れた治療法の一つとして認められつつあり, 最近は人工腎臓の発達にもかかわらずその使用頻度は益々増加しつつある。

しかし灌流手技, 効果的な灌流液或いは適応の拡大等種々の研究課題が残っている。

2) 腹膜灌流の薬物中毒への応用

Putnam (1923)⁵⁸⁾はすでに外因性薬物に対する腹膜の透過性について実験的に検討し, フェロチアミド, サルチル酸及びフェノールズフオフタレインは腹腔内に出現したが, アザリン, フクシン, コンゴレツド, トリプタンブルー, ピロールブルー及びコロイド様物質は大量の静注によつても認められなかつたと述べ, 物質の大きさがフェノールズフオフタレイン以上のものは腹膜を通過せず, 又一般に物質の分子が小さい程急速且つ完全に血中と注入液中の濃度が等しくなると述べている。

Blakemore et al. (1947)¹¹⁾はメチルアルコール中毒に本法を用いているが, その後薬物中毒に応用した報告は最近までみあたらず, Maxwell et al. (1959)⁵²⁾の報告がこれに次ぐものと思われる。彼は 6 g のセコバルビタール及びアモバルビタールを服用した症例に 30 時間にわたつて間歇的灌流を行い, 合計 1620 mg を除去し得たと述べ, 本法が薬物中毒にも応用し得ることに注目している。その後 Etteldorf et al. (1960⁵¹⁾及び 1961²²⁾は小児科領域のサルチル酸中毒に本法を応用せんとし, Grollman 液, 5% アルブミン液及び犬の血漿を用いて実験的に間歇的灌流を試み, アルブミン液が最も効果的であるとの結論を得て, 翌年, これを臨床的に用い良好な除去効果を得ている。Elliot & Crichton (1960)¹⁹⁾もサルチル酸中毒に持続的灌流を試み, 臨床症状の改善を認め, Segar et al. (1960)⁷⁰⁾は本法のサルチル酸中毒に対する効果は交換輸血に優るとし, 又 James et al.

(1962)³⁹⁾も腹膜灌流の効果は人工腎臓には劣るが, ほぼ交換輸血に匹敵し, 特にアルブミン液の使用は灌流効果を高めると述べている。その他 Segar (1960)⁶⁹⁾は硝酸中毒に, 又 Miller & Finberg (1960)⁵⁴⁾は食塩中毒に, 又 Hardy et al. (1963)³⁴⁾はメプロバメート中毒にそれぞれ本法を用いて, いずれも有効であつたと報告している。

バルビツール酸中毒に対する本法の応用については最近欧米に 2～3 の報告を散見するのみである。Maxwell et al. (1959)⁵²⁾の報告に次いで Barbour (1960)⁹⁾も間歇的灌流により有意な血中濃度の低下と良好な除去率を得ており, 彼はその効果は人工腎臓に匹敵するとしてい

る。Greco et al. (1962)³⁰⁾は 3 例のバルビツール酸中毒 (セコバルビタール及びフェノバルビタール) に 14～66 時間持続的灌流を行い, 1 例は灌流により救命し, 1 例は理学的所見の改善にもかかわらず循環不全で死亡し, 残りの 1 例は途中で人工腎臓に換えて救命したと報告している。Berman & Vogelsang (1964)¹⁰⁾は 4 例のバルビツール酸中毒 (セコバルビタール, フェノバルビタール及びペントバルビタール) に試験的に間歇的灌流を試み, 灌流液へのバルビツール酸の移行度及び除去効果をアルブミンを含んだ液と含まない液で比較し, 又 Bourne (1964)²³⁾はアルブミン液により効果が増大する原因をペントバルビタール中毒について検討し, 灌流液中に蛋白結合型のペントバルビタールが増加し, 遊離型が減少するため血中の遊離型が容易に拡散するためであると述べている。

又 Knochel et al. (1964)⁴⁵⁾は灌流液にアルカリ緩衝剤である THAM (tris-hydroxy-methyl-amino-methane) を加えることにより実験的に除去効果の増大を認めている。

3) バルビタールの薬理と代謝

バルビタールはマロニール酸の誘導体で, 優れた持続性睡眠剤である。速かに胃及び腸から吸収され, Goldbaum & Smith (1954)²⁸⁾によれば血中では大部分は遊離型で存在し, 家兎では血漿蛋白との結合型は 7% である。Maynert & van Dyke (1949)⁵³⁾が 300 mg/kg のバルビタールの静注 22 時間後の各臓器のバルビタール濃度を測定した結果では, 血中 8.0 mg/dl, 脳 2.0～7.0 mg/100 g, 肝臓 14.0 mg/100 g, 腎臓 17.5 mg/100 g で, 血中濃度と組織濃度の関係は注射後の時間により変化すると述べ, Vogt (1935)⁷⁸⁾は脳組織に特に多量のバルビタールが含まれていることはないとし, Koppanyi & Linegar (1942)⁴⁶⁾はバルビタールの脳組織との結合は他の組織と同様に比較的ゆるやかなものであろうと述べている。バルビツール酸の解毒は一般に肝臓での破壊と腎臓からの排泄によるが, バルビタールはその中でも最も安定した薬剤であり, その大部分は肝臓で代謝されず, そのまま腎臓から排泄される。Fischer & von Mering (1904)²⁴⁾は 4 g のバルビタールを服用した症例で 5 日間に 60% の尿中排泄を認め, Reiche (1926)⁶⁰⁾の臨床例では 1～3 g の服用で 0～12 時間に平均 7.61%, 12～24 時間に平均 12.00%, 24～36 時間に平均 8.16%, 36～48 時間に平均 7.87%, 48～60 時間に平均 4.72%, 60 時間に平均 30.36% が排泄されている。又犬では Reinert (1928)⁵¹⁾によ

れば 150mg/kgの投与で7～8日間に70%が、家兎では Schloßmann (1933)⁶⁸⁾によれば 200mg/kg 以上の投与では24時間で45%、72時間で72.5%が排泄されている。田坂 (1959)⁷⁶⁾によればバルビツール酸は一般に視丘に作用し、焦性ブドウ酸々化酵素を遮断するといわれている。バルビタールの致死量は6～10gであり、Maynert & von Dyke(1949)⁵³⁾によれば昏睡時の血中バルビタール濃度は犬では15～18mg/dl、人では9～21mg/dlである。

4) バルビツール酸及びその誘導体の測定法

バルビツール酸及びその誘導体の測定法としては、1) 重量法、2) 比色法、3) ペーパークロマトグラフィーによる方法、4) 紫外部吸収スペクトルによる方法、5) 放射性同位元素を用いる方法、6) ガスクロマトグラフィーによる方法等がある。

重量法は最も古く、Fischer & von Mering (1904)²⁴⁾によつて用いられた方法であるが今日では殆んど用いられない。比色法はアルカリ溶液中でコバルト反応を応用したもので Koppányi et al. (1933)⁴⁷⁾によつて紹介され、Brundage & Gruber (1937)¹⁴⁾及び Levy (1940)⁵⁰⁾によつて改良されたが、なお特異性と感度に欠けている。Algeri & Walker (1952)²⁾はペーパークロマトグラフィーをバルビツール酸の検出に應用し、Raventos (1954)⁵⁹⁾及び Deininger (1955)¹⁶⁾等が定量に用いているが、感度と迅速性に難点がある。紫外部吸収スペクトルを用いる方法を最初に報告したのはHellman et al. (1943)³⁵⁾でエーテル溶液中でチオペンタール濃度を測定した。次いで Jailer & Goldbaum (1946)³⁸⁾は 0.2N NaOH 溶液中で測定している。Goldbaum (1952)²⁷⁾は特定波長でpHの差による吸光度の差からバルビツール酸の定量が出来ることを報告した。その後 Richterich (1958)⁶³⁾、Stevenson (1961)⁷³⁾等がこの方法を用いている。本法は感度が高く、操作が比較的簡単で迅速に行い得ることから好んで用いられている。Taylor et al. (1952)⁷⁷⁾は放射性同位元素による方法を用いている。これは感度が極めて高いが主にバルビツール酸の代謝の研究に使用され、臨床的には殆んど用いられない。最近では Parker et al. (1963)⁵⁷⁾はガスクロマトグラフィーによる方法を報告している。

II 実験方法

1) 実験材料

体重 6～11kgの雑種雌犬を使用した。

2) 実験方法

a) バルビタールの投与方法

実験動物を12～18時間絶食状態とし(但し水分は与えた)、塩酸モルヒネの基礎麻酔下で約 300mg/kg のバルビタールを1%の重曹水40ccに混じて胃ゾンデを用いて経口投与した。

b) 実験群の分類

(i) 非灌流群

(1) 腎摘群 (No. 18, No. 21及びNo. 22)

腎臓からのバルビタール(以下「バ」と略す)の排泄を断つた時の血漿「バ」濃度の変化を知るために3匹の犬について実験した。「バ」投与18～24時間前にあらかじめエーテル麻酔下で両側腎摘除を行い、「バ」投与後14時間の血漿「バ」濃度の変化を追求した。

(2) 無処置群 (No. 4, No. 5, No. 41, No. 42及びNo. 43)

無処置時の尿中「バ」排泄量、血漿「バ」濃度の変化、腎臓の「バ」クリアランス等を知るために5匹の犬について実験した。No. 4及びNo. 5については「バ」投与前、投与8時間後及び14時間後の血漿についてNa, K, Cl, P, Ca, CO₂, NPN 及びヘマトクリット値を測定した。

(3) 利尿群 (No. 33, No. 34, No. 35, No. 36及びNo. 37)

利尿時の尿中「バ」排泄量、血漿「バ」濃度の変化及び腎臓の「バ」クリアランス等を知るために5匹の犬について実験した。「バ」投与8時間後から4～6時間20%ブドウ糖溶液を1時間200ccの速度で点滴静注を行い、利尿効果を得た。

ii) 灌流群

(1) 腎摘持続灌流群 (No. 14, No. 15, No. 16及びNo. 40)

4匹の犬について実験した。非灌流群と同様に「バ」投与に先立つて両側腎摘除を行い、「バ」投与8時間後より5～6時間持続的灌流を行つた。この群では灌流前後の血漿 NPN を測定した。

(2) 非腎摘持続灌流群 (No. 6, No. 12, No. 23, No. 26, No. 27, No. 28, No. 29及びNo. 30)

8匹の犬について実験した。「バ」投与6～8時間後より5～6時間持続的灌流を行つた。

この群では灌流前及び灌流終了時の血漿についてNa, K, Cl, P, Ca, Mg, CO₂, NPN 及びヘマトクリット値を測定した。又経過中毒犬の症状として角膜反射、眼球運動、腱反射及び呼吸数について観察した。

(3) 非腎摘間歇灌流群 (No. 9, No. 45及びNo. 46)

3匹の犬について実験した。「バ」投与8時間後より灌流を開始し、1回の灌流時間は2時間とし、連続3回行った。又30分毎に灌流液の一部を採取し、「バ」の灌流液中への移行度を検討した。

c) 灌流方法並びに灌流液

i) 持続的灌流：2 L入りのイルリガートル、流量計、恒温槽、ビニール管、流入管及び排液管を用意し、(第1図A)の如く装置した。流入管には先端に4～5個の小孔のある直径8 mmのビニール管を、又排液管には先端を閉鎖し、側面に先端から約5 cmにわたって直径1～2 mmの小孔の多数ある同種のビニール管を使用した。

第1図 灌流方法

まず中毒犬を仰臥位にし、頭側を幾分高くして固定する。上腹部正中線上に小創を加え、これより流入管を挿入し、胃及び大網を上方に排除し、流入管を出来るだけ空腸起始部に位置するように留意し、管を筋膜に固定した。

まず1 Lの灌流液を腹腔内に注入した後、流量計を調節して流入速度を決め、これに合わせて排液管を調節

し、流入量と流出量が一定となるようにした。灌流速度はSeligman et al. (1946)²¹⁾の実験を参考にし2 L/hr とし、恒温槽の温度は43℃とした。

ii) 間歇的灌流：イルリガートル、ビニール管及び流入管を(第1図B)の如く装置した。持続的灌流に使用した排液管を Douglas 腔に注入し、これより灌流液1 Lを腹腔内に注入し、2時間後同管から排液する方法を用い、連続3回施行した。排液には5～15分を要した。灌流液の温度は37℃とした。

iii) 灌流液

灌流液には第1表に示した Abbott & Shea 液を用い、これに5 mg/Lのヘパリン及び10万単位/Lのペニシリンを加えて使用した。浸透圧は理論値は395mOsM/L、実測値は平均398mOsM/Lであり、pHは7.35とした。

d) パルピタルの測定

i) 予備実験

(1) 紫外吸収スペクトルによる測定法の原理

「バ」はアルカリ溶液中では230～280mμの波長に対し特徴的な吸収スペクトルを有し、又同一波長では溶液のpHによりその吸光度を異にする性質がある。従つてこれを利用すれば「バ」の定性及び定量が可能である。

(2) 試薬

(i) 0.6M-H BO KCl, (ii) 0.5M-NaK磷酸緩衝液(pH 7.4), (iii) 0.45N-NaOH, (vi) 盲検用硼酸溶液試薬(i及びiiiを等量混合)及び(v) 特級クロロフォルム

(3) 操作及び測定

血漿：血漿1 ccをとり 同量の0.01M-NaK 磷酸緩衝液(pH 7.4)で稀釈する。これに10ccのクロロフォルムを加え3分間振盪し、クロロフォルム層を分離、濾過する。これを2回行う。濾紙を2 ccのクロロフォルムで洗

第1表 Abbott et Shea 液の組成

	G/L	Millequivalent per Liter						
		Na+	K+	Ca++	Mg++	Cl-	HPO ₄ -	HCO ₃ -
NaCl	6.10	105.2				105.2		
KCl	0.35		4.7			4.7		
MgCl ₂	0.05				1.1	1.1		
CaCl ₂	0.23			4.2		4.2		
NaHPO ₄	0.07	0.6					0.6	
NaHCO ₃	0.20	26.2						26.2
Total		132.0	4.7	4.2	1.1	115.2	0.6	26.2

2 % glucose solution : 112 mOsM/L pH : 7.35

浄する。この濾液を 5 cc の試薬 ii で洗浄濾過する。次にこのクロロフォルム濾液に 10 cc の試薬 iii を加え、3 分間振盪した後、これを毎分 3000 回転で 10 分間遠心分離して、「バ」をアルカリ溶液中へ逆抽出する。

尿：尿 2 cc をとり、硫酸々性とし、血漿と同様の操作で抽出する。

灌流液：灌流液 10 cc をとり、血漿及び尿と全く同様の操作で抽出する。

上記操作で得たアルカリ抽出液各 2 cc を 2 本の試験管にとり、一方には試薬 iii を 2 cc、他方には試薬 i を 2 cc 加え測定液を作成する。前者は試薬 iii を、後者は試薬 iv を盲検として 230～280 μ の吸光度 (EN 及び EB) を測定する。なお測定には Beckmann の DU 型 Spectrophotometer を使用し、分光器のスリットの開きは 0.6 mm とした。

(4) 血漿、尿及び灌流液の吸収スペクトル

第 2 図に「バ」を含まない血漿、尿及び灌流液の紫外外部吸収スペクトルを示したが、いずれも選擇的な吸収スペクトルは示していない。

第 2 図 「バ」を含まない血漿、尿及び灌流液の吸収スペクトル

(5) 「バ」の吸収スペクトル

第 3 図は「バ」中毒犬の血漿、尿及び灌流液の吸収スペクトルである。0.45N の苛性ソーダ溶液 (pH 12.97) 中では 255 μ に最大があり、又硼酸溶液 (pH 9.70) 中では 240 μ に最大があることがわかる。この吸収スペクトルは 0.01M の磷酸緩衝液に「バ」を溶解した場合の苛性ソーダ及び硼酸溶液中の「バ」の吸収スペクトルと良く一致している。

(6) 各波長における EN-EB

第 4 図に各波長における EN-EB を示したが、260 μ

に最大があることがわかる。

(7) 「バ」濃度と EN-EB の関係

第 5 図に 260 μ における EN-EB と「バ」濃度の関係を示したが、0～500 γ /cc では両者は直線的関係にある。

第 3 図 「バ」中毒犬の血漿、尿及び灌流液の吸収スペクトル

第 4 図 各波長における EN-EB

第 5 図 260 μ における「バ」濃度と EN-EB の関係

(8) 回収率について

0.01M 磷酸緩衝液 2 cc に一定量の「パ」を溶解し、これから (3) 項で述べたと同様の操作で「パ」を抽出し、その 260m μ における EN-E_B を求め、又血漿 1 cc、尿 1 cc 及び灌流液 9 cc に前と同量の「パ」を含む 0.01M 磷酸緩衝液を 1 cc 加えた検体から全く同様の操作で「パ」を抽出し、260m μ における EN-E_B を求め、両者を比較して血漿、尿及び灌流液からの「パ」の回収率を計算した。その結果では、血漿では 79.4%、尿では 92.6%、灌流液では 74.2% であった。

ii) 吟味

著者は Goldbaum 法に準じて予備実験を行い、本法は操作が比較的簡単で且つ迅速であり、測定誤差も少ないとの結論を得た。即ち、1 検体の測定は 30 分以内で可能であり、測定誤差は 2σ をとつても $\pm 3.1\%$ であった。

又クロロフォルムの量及び血漿蛋白が「パ」の回収率に与える影響について検討したが、検体に比しクロロフォルムの量が多い程、又蛋白量が少い程回収率は良好であった。血漿の除蛋白濾液に一定量の「パ」を加えた検体では回収率は 90% 以上となる。しかし血漿及び尿に除蛋白操作を行うと、抽出に際し可成りの「パ」が蛋白と共に失われ、実験には回収率はむしろ低下した。よつて本実験にあつては血漿は 1 cc を等量の 0.01M の磷酸緩衝液で稀釈したものを、又尿は 2 cc を、灌流液は「パ」濃度がかなり低いため 10 cc を検体として用い、クロロフォルムは 10 cc として抽出を行った。

その回収率は前項で述べた如くであり、これは実験にあつては十分なものと思われる。

これまでの灌流成績の報告では Barbour (1960)⁶⁾、Berman & Vogelsang (1964)¹⁰⁾ 及び Knochel et al. (1964)⁴⁵⁾ は Goldbaum 法²⁷⁾ を、又 Bourne (1964)¹³⁾ は Stevenson (1961)⁷³⁾ の方法を用い、いずれも紫外外部吸収スペクトルによる方法を採用している。

e) 血漿電解質の測定法

血漿電解質成分は次の方法で測定した。

- (1) Na 及び K は日立の FPF-2 型焰光々度計
- (2) NPN は Rappaport 氏法
- (3) Cl は Schales & Schales 氏水銀塩法
- (4) Ca は EDTA 滴定法
- (5) P は Fiske & Subbarow 氏法
- (6) CO₂ は van Slyke 法
- (7) Mg は Titan Yellow 法
- (8) ヘマトクリット値 (Ht) は Wintrobe 管で毎分

3000 回転で 30 分間遠心して測定した。

f) 「パ」クリアランス値

本論文中の灌流による及び腎臓の「パ」クリアランス値 (C) は次の式で求めた。

$$C = \frac{\text{分時灌流量} \times \text{灌流液中の「パ」濃度}}{\text{血漿「パ」濃度}}$$

$$\text{又は} \frac{\text{分時尿量} \times \text{尿中「パ」濃度}}{\text{血漿「パ」濃度}}$$

又 Benedict⁸⁾ の算式 ($S = 11.2 \times W^{2/3}$) に従つて体表面積 1 m² 当りのクリアランス値を求めた。

III 実験結果

1) 非灌流群の結果

i) 腎摘群 (No. 18, No. 21 及び No. 22)

第 6 図に腎摘群の血漿「パ」濃度の変化を示した。「パ」投与後 14 時間まで全例で上昇の傾向を示していた。投与 8 時間後血漿濃度は最高 28.5 mg/dl、最低 17.5 mg/dl、平均 22.6 mg/dl に上昇し、又投与 14 時間後では最高 41.3 mg/dl、最低 28.5 mg/dl、平均 34.9 mg/dl に上昇していた。

第 6 図 腎摘群における血漿「パ」濃度の変化

ii) 無処置群 (No. 4, No. 5, No. 41, No. 42 及び No. 43)

(1) 尿中「パ」排泄

尿量、尿中「パ」排泄量及び排泄率を第 2 表に示した。「パ」投与後 14 時間の尿中排泄量は最高 432.0 mg、最低 157.4 mg、平均 298.3 mg であり、これはそれぞれ全投与量の 13.09%、5.25%、10.16% に相当する。特に投与 8 時間後から 6 時間の排泄量についてみると、最高は 305.7 mg、最低は 71.0 mg、平均 175.5 mg であり、これはそれぞれ全投与量の 9.26%、2.37%、5.94% に相当する。

「パ」投与後 14 時間の尿量は最高 197.2 cc、最低 40.1 cc、平均 97.7 cc であった。一般に尿量の多いもの程「パ」の排泄量及び排泄率は大であった。

第2表 「バ」中毒犬の尿中「バ」排泄量並びに排泄率

		DOG No.	「バ」 投与量 (g)	尿 量		尿中「バ」排泄量			8～14時間 の排泄率 (%)	全排泄率 (%)	利尿 時間
				0～8時間 (cc)	8～14時間 (cc)	0～8時間 (mg)	8～14時間 (mg)	合 計 (mg)			
非 灌 流 群	無 処 置 群	No. 4	3.3	120.0	77.2	126.3	305.7	432.0	9.26	13.09	
		No. 5	3.0	33.5	6.6	86.4	71.0	157.4	2.37	5.25	
		No. 41	2.7	68.4	15.3	147.5	173.0	320.5	6.41	11.87	
		No. 42	3.0	52.0	13.4	126.4	139.5	265.9	4.65	8.86	
		No. 43	2.7	78.0	24.9	126.3	189.5	315.8	7.02	11.70	
		平 均		70.4	27.5	122.6	175.7	298.3	5.94	10.16	
	利 尿 群	No. 33	3.0	116.5	890.0	235.2	255.2	490.4	8.51	16.35	4
		No. 34	3.0	96.0	1379.0	168.9	325.2	494.1	10.84	16.47	6
		No. 35	2.4	39.7	979.0	53.0	230.7	283.7	9.61	11.82	5
		No. 36	2.4	80.5	1043.0	103.6	219.1	322.7	9.13	13.45	5
		No. 37	3.0	98.5	1123.0	117.9	332.5	450.4	11.08	15.01	6
		平 均		86.2	1083.0	135.7	272.5	408.0	9.80	14.62	

(2) 血漿「バ」濃度の変化

第7図に無処置群の血漿「バ」濃度の変化を示した。「バ」投与後14時間は全例で上昇の傾向を示しているが、前項の腎摘群程急峻ではない。投与8時間後血漿「バ」濃度は最高 148mg/dl、最低 9.6mg/dl、平均11.8mg/dlに上昇し、又投与14時間後では最高27.5mg/dl、最低16.7mg/dl、平均21.4mg/dlに上昇していた。

第7図 非腎摘群における血漿「バ」濃度の変化

(3) 腎臓の「バ」クリアランス

第3表に腎臓の「バ」クリアランス値を示した。これは各犬について2時間毎に7回クリアランス値を求めた平均値である。腎臓の「バ」クリアランス値は最高4.39 cc/min、最低3.09cc/min、平均3.91cc/min であり、これを体表面積 1m²当りに換算すると最高は8.68cc/min./S.A., 最低は5.94cc/min/S.A., 平均7.76cc/min/S.A.であった。

第3表 無処置群の腎の「バ」クリアランス

DOG No.	分時尿量 (cc/min)	「バ」クリア ランス値 (cc/min)	「バ」クリアラ ンス値 (cc/min/S.A.)
No. 4	0.228	4.39	7.92
No. 5	0.053	3.09	5.94
No. 41	0.104	3.89	8.68
No. 42	0.082	4.16	7.92
No. 43	0.122	4.04	8.34
平 均	0.118	3.91	7.76

(4) 代表例

第8図及び第9図に無処置群の代表例としてNo. 4及びNo. 43の尿中「バ」排泄量、尿量及び血漿「バ」濃度の変化を示した。

(5) 「バ」中毒時の血漿電解質の変化

第4表にNo. 4及びNo. 5の「バ」投与前、「バ」投与後8時間後及び14時間後の血漿電解質を示した。いずれも「バ」投与前に比し有意な変化は認められない。

第8図 Dog No. 4 (無処置例)

第 4 表 「バ」中毒犬の血漿電解質

DOG No.		Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Ca (mEq/L)	P (mg/dl)	CO ₂ (mEq/L)	NPN (mg/dl)	Ht (%)
No. 4	投 与 前	151.0	4.5	107	3.5	3.8		18.0	55
	8 時間後	148.0	4.4	105	3.6	3.9		19.3	55
	14時間後	151.3	4.4	106	3.7	4.0		20.1	56
No. 5	投 与 前	154.1	3.7	101	4.1	3.5	24.5	25.6	48
	8 時間後	149.0	3.5	102	4.4	3.5	24.5	24.3	49
	14時間後	151.1	3.5	102	4.0	3.6	21.6	23.2	48

第 9 図 Dog No. 43 (無処置例)

iii) 利尿群 (No. 33, No. 34, No. 35, No. 36及び No. 37)

20%ブドウ糖溶液の点滴静注により著明な利尿効果が得られた。最高はNo. 34 (6時間点滴) の1379.0cc, 最低はNo. 33(4時間点滴)の 890.0ccであり, 平均1083.0 ccの利尿が得られた。

(1) 尿中「バ」排泄

利尿群の尿量, 尿中「バ」排泄量及び排泄率を第 2 表に示した。「バ」投与後点滴終了時までの尿中排泄量は, 最高は No. 34の 494.1mg, 最低は No. 35の 283.7 mg, 平均 408.0mgであつた。これはそれぞれ全投与量の 16.47%, 11.82%及び 14.62%に相当する。特に利尿中の排泄量についてみると最高はNo. 37の 332.5mg, 最低はNo. 36の 219.1mg, 平均 272.5mgであり, 又全投与量に対する割合でみると最高はNo. 37の 11.08%, 最低

はNo. 33の8.51%, 平均9.80%であつた。

(2) 血漿「バ」濃度の変化

第10図に利尿群の血漿「バ」濃度の変化を示した。全例で血漿「バ」濃度は利尿効果と共に, 1~2時間は下降し, その後再び上昇の傾向を示した。

第10図 利尿群における血漿「バ」濃度の変化

(3) 腎臓の「バ」クリアランス

利尿前及び利尿中の腎臓の「バ」クリアランスを第 5 表に示した。利尿前の腎臓の「バ」クリアランス値の最高はNo. 34の3.72cc/min, 最低はNo. 35の1.93cc/min, 平均3.05cc/minであつた。これを体表面積 1 m²当りに換算してみると最高はNo. 36の7.61cc/min/S.A., 最低はNo. 35の4.31cc/min/S.A., 平均 6.19cc/min/S.A. であつた。これに比し利尿中の腎臓の「バ」クリアランスの最高は No. 37の 11.70cc/min, 最低はNo. 36の6.94cc/min, 平

第 5 表 利尿群の腎の「バ」クリアランス値

DOG No.	利 尿 前			利 尿 時		
	分時尿量 (cc/min)	クリアランス値 (cc/min)	クリアランス値 (cc/min/S.A.)	分時尿量 (cc/min)	クリアランス値 (cc/min)	クリアランス値 (cc/min/S.A.)
No. 33	0.181	2.72	5.23	3.71	7.85	15.10
No. 34	0.200	3.72	7.15	3.83	8.79	16.90
No. 35	0.080	1.93	4.31	3.22	7.80	17.41
No. 36	0.164	3.41	7.61	3.45	6.94	15.49
No. 37	0.204	3.47	6.67	3.39	11.70	22.50
平 均	0.166	3.05	6.19	3.52	8.60	17.48

均は8.60cc/minであつた。これを体表面積1 m² 当りに換算してみると最高はNo. 37の 22.50cc/min/S.A., 最低はNo. 33の 15.10cc/min/S.A., 平均 17.48cc/min/S.A. であつた。

第11図は尿量と腎臓の「パ」クリアランスの変化を比較したものであるが、一般に尿量の増加と共にクリアラ

ンス値も増加するが、クリアランス値の増加の割合は著しく小さい。

利尿効果は点滴開始後速かに現れるが4時間後より急速に減少している。即ち20%ブドウ糖溶液により利尿効果は点滴開始後4～6時間程度しか期待出来なかつた。

2) 灌流群の結果

i) 腎摘持続灌流群 (No. 14, No. 15, No. 16及びNo. 40)

No. 14, No. 15及びNo. 16は6時間, No. 40は5時間持続的に灌流した。灌流量はそれぞれ13,200cc, 12,780 cc及び 10,490 ccで、平均 12,260 ccであつた。

(1) 灌流による「パ」の除去量及び除去率

灌流による「パ」の除去量及び除去率を第6表に示した。灌流による除去量の最高はNo. 16の 395.2mg, 最低はNo. 40の 273.3mg, 平均 348.7mgであり、これを全投与量に対する除去率でみると、最高は No. 15の 16.43%, 最低はNo. 40の 11.39%, 平均 13.49%となつた。又1時間の除去量でみると最高は 65.9mg, 最低は 54.7 mg, 平均60.5mgであつた。

(2) 血漿「パ」濃度の変化

第6図に腎摘持続灌流群の血漿「パ」濃度の変化を非

第11図 利尿時の尿量及び腎の「パ」クリアランスの変化

第6表 「パ」中毒犬に於ける腹膜灌流の效果

	DOG No.	「パ」投与量 (g)	尿量 (cc)		尿中「パ」排泄量 (mg)			灌流による除去量 (mg)③	1時間の除去量 (mg)	①投与量×100 (%)	②投与量×100 (%)	③投与量×100 (%)	②+③投与量×100 (mg)	②+③投与量×100 (%)	灌流量 (cc)	灌流時間 (hr)
			灌流前	灌流中	灌流前	灌流中	合計①②									
非腎摘持続灌流群	No. 6	2.4	30.5	49.0	44.8	142.2	187.0	149.9	25.0	5.93	7.76	6.25	336.9	14.04	11,860	6
	No. 12	3.0	107.4	39.5	93.1	72.6	165.7	434.2	72.0	2.42	5.52	14.47	566.9	20.00	12,400	6
	No. 23	2.7	69.0	3.9	54.8	89.2	144.0	231.8	38.5	3.30	5.33	8.59	375.8	13.92	12,560	6
	No. 26	2.0	147.4	5.4	198.2	19.3	217.5	429.3	71.6	0.97	10.88	21.47	646.8	32.34	13,510	6
	No. 27	3.0	34.2	4.2	36.4	6.3	42.7	371.6	61.9	0.21	1.42	12.39	414.3	13.81	13,250	6
	No. 28	3.1	56.4	7.8	161.3	18.2	179.5	475.0	79.1	0.52	5.79	15.32	654.5	21.11	12,570	6
	No. 29	2.4	18.6	3.8	78.5	15.8	94.3	375.9	93.9	0.66	3.93	15.62	470.2	19.59	10,800	4
	No. 30	2.7	48.3	4.2	74.2	8.6	82.8	561.1	93.5	0.32	3.07	20.78	643.9	23.85	13,280	6
	平均		63.8	14.7	92.7	46.5	139.2	378.4	66.9	1.79	5.47	14.36	517.8	19.83	12,160	
腎摘持続灌流群	No. 14	2.7						382.3	63.7			14.16			13,200	6
	No. 15	2.1						345.1	57.6			16.43			12,780	6
	No. 16	3.3						395.2	65.9			11.98			12,580	6
	No. 40	2.4						273.3	54.7			11.39			10,490	5
	平均							348.7	60.5			13.49			12,260	
非腎摘灌流群	No. 9	2.0						153.4	25.6			7.67			3,120	6
	No. 45	3.0						246.3	41.6			8.21			2,940	6
	No. 46	2.1						42.6	7.1			2.02			2,930	6
	平均							147.4	24.8			5.97			2,990	

灌流群と比較して示した。非灌流群では「パ」投与後14時間は常に上昇の傾向にあるが、灌流群では灌流開始後2～3時間は引続き上昇し、その後下降の傾向を示した。投与8時間後血漿「パ」濃度は最高は23.5mg/dl、最低は18.7mg/dl、平均21.5mg/dlに上昇した。第7表に灌流開始後の「パ」の最高濃度と灌流終了時の「パ」濃度を示した。灌流により血漿「パ」濃度は最高濃度に対してNo. 14は 4.0mg/dl、No. 15は 5.9mg/dl、No. 16は 3.1mg/dl及びNo. 40は 4.4mg/dlそれぞれ低下し、その低下率はそれぞれ13.9%、19.3%、11.6%及び18.4%であり、平均15.8%低下したことになる。この血漿「パ」濃度の変化は灌流により血漿「パ」濃度が有意に低下したことを示している。

第7表 腎摘持続灌流群の血漿「パ」濃度の変化

DOG No.	最高「パ」濃度 (mg/dl)	灌流終了時の「心」濃度 (mg/dl)	差 (mg/dl)	低下率 (%)
No. 14	28.9	24.9	4.0	13.9
No. 15	30.6	24.7	5.9	19.3
No. 16	26.8	23.7	3.1	11.6
No. 40	23.9	19.5	4.4	18.4
平均				15.8

(3) 血漿 NPN の変化

灌流前の平均 NPN は 120.5mg/dlで、No. 14は 18.9mg/dl、No. 15は24.8mg/dl、No. 16は18.6mg/dl、No. 40は15.4mg/dl低下した。その低下率はそれぞれ15.3%、21.0%、14.7%、13.6%、平均16.2%となる。

これを第8表に示した。

第8表 腎摘持続灌流群の血漿NPNの変化

DOG No.	灌流前 (mg/dl)	灌流終了時 (mg/dl)	差 (mg/dl)	低下率 (%)
No. 14	123.4	104.5	18.9	15.3
No. 15	118.2	93.4	24.8	21.0
No. 16	126.8	108.2	18.6	14.7
No. 40	113.6	98.2	15.4	13.6
平均				16.2

(4) 灌流による「パ」クリアランス

灌流による「パ」クリアランスを第9表に示した。これは1時間毎に求めた値の平均値である。No. 14では4.06cc/min、No. 15では3.24cc/min、No. 16では5.13cc/min及びNo. 40では3.42cc/minで、平均3.71cc/minであり、これを体表面積1m²当りに換算するとそれぞれ8.82cc/min/S.A.、7.90cc/min/S.A.、9.26cc/min/S.A.、

第9表 持続灌流群による「パ」クリアランス値

	DOG No.	分時灌流量 (cc/min)	クリアランス値 (cc/min)	クリアランス値 (cc/min /S.A.)
非腎摘群	No. 6	22.0	1.73	3.86
	No. 12	28.2	3.23	6.21
	No. 23	33.3	3.52	7.56
	No. 26	33.6	3.93	9.59
	No. 27	36.2	3.14	6.02
	No. 28	34.9	6.13	11.78
	No. 29	33.5	4.25	9.49
	No. 30	37.5	8.82	18.18
	平均	32.4	4.34	9.08
腎摘群	No. 14	33.9	4.06	8.82
	No. 15	34.1	3.24	7.90
	No. 16	33.7	5.13	9.26
	No. 40	28.8	3.42	7.63
	平均	32.6	3.71	8.40

7.63cc/min/S.A. 及び8.40cc/min/S.A. となった。

ii) 非腎摘持続灌流群 (No. 6, No. 12, No. 23, No. 26, No. 27, No. 28, No. 29及びNo. 30)

No. 29は4時間、他の7匹はいずれも6時間持続的に灌流した。灌流量はNo. 6では11,860cc、No. 12では12,400cc、No. 23では12,560cc、No. 26では13,510cc、No. 27では13,250cc、No. 28では12,570cc、No. 29では10,800cc並びにNo. 30では13,280ccで、平均12,160ccであった。

(1) 灌流による「パ」の除去量及び除去率

灌流による「パ」の除去量及び除去率を第6表に示した。除去量の最高はNo. 30の561.1mg、最低はNo. 6の149.9mgであり、平均378.4mgであった。これを全投与量に対する除去率でみると最高はNo. 30の20.78%、最低はNo. 6の6.25%、平均14.86%となった。又1時間の除去量でみると最高はNo. 29の93.9mg、最低はNo. 6の25.0mg、平均66.9mgであった。

(2) 尿中「パ」排泄量及び排泄率

第6表に尿量、尿中「パ」排泄量及び尿中「パ」排泄率を灌流前及び灌流中に分けて示した。灌流終了時までの全尿中排泄量の最高はNo. 26の217.5mg、最低はNo. 27の42.7mg、平均139.2mgであった。これは全投与量のそれぞれ10.88%、1.42%及び5.47%に相当する。次に特に灌流中の尿中「パ」排泄量についてみると、最高はNo. 6の142.2mg、最低はNo. 27の6.3mg、平均46.5mgであり、その排泄率はそれぞれ5.93%、0.21%及び1.79%となる。尿量は灌流開始後急速に減少し、灌流中の尿

量の最高はNo. 6の49.0cc, 最低はNo. 29の 3.8cc, 平均14.7ccであった。

(3) 灌流液中及び尿中の「パ」の総量

灌流による除去量と尿中排泄量の総和についてみると、最高は No. 28の 654.5mg, 最低は No. 6の 336.9 mg, 平均 517.8mgであった。これを全投与量に対する比率でみると、最高はNo. 26の 32.34%, 最低はNo. 27の 13.81%, 平均 19.83となる。無処置群の14時間の尿中排泄率が 10.16%であるので、灌流群の総排除率は無処置群の尿中排泄率の 2 倍であった。

(4) 血漿「パ」濃度の変化

第7図に本群の血漿「パ」濃度の変化を無処置群と比較して示した。無処置群では「パ」投与後14時間は上昇の傾向にあるが、灌流群ではNo. 6 及びNo. 12は灌流開始直後より、No. 23, No. 26, No. 27及びNo. 29は2時間後より、No. 30は3時間後より、No. 28は4時間後よりそれぞれ下降の傾向を示した。灌流開始時の血漿「パ」濃度は、最高はNo. 29の24.7mg/dl, 最低はNo. 28の12.5 mg/dlであり、平均19.9mg/dlであった。

第10表に灌流開始後の「パ」の最高濃度と灌流終了時の「パ」濃度を示した。灌流により血漿「パ」濃度は最高濃度に対して、最高はNo. 6で10.2mg/dl, 最低はNo. 29で 1.0mg/dlそれぞれ低下した。平均の低下率は24.2%であった。この血漿「パ」濃度の変化は有意な低下である。

第10表 非腎摘持続灌流群の血漿「パ」濃度の変化

DOG No.	最高「パ」濃度 (mg/dl)	灌流終了時の「パ」濃度 (mg/dl)	差 (mg/dl)	低下率 (%)
No. 6	23.8	13.6	10.2	42.9
No. 12	23.6	17.0	6.6	28.0
No. 23	24.2	17.1	7.1	29.3
No. 26	32.5	23.4	9.1	28.0
No. 27	29.5	24.7	4.8	16.2
No. 28	27.1	20.0	7.1	26.2
No. 29	25.5	24.5	1.0	3.9
No. 30	25.6	20.7	4.9	19.1
平均				24.2

(5) 灌流による「パ」クリアランス

灌流による「パ」クリアランスを第9表に示した。この値は1時間毎に求めたクリアランス値の平均値である。最高は No. 30の8.82c/min, 最低は No. 6の1.73 cc/minであり、平均4.34cc/minであった。これを体表面

積 1 m² 当りに換算するとそれぞれ 18.18cc/min/S.A., 3.86cc/min/S.A. 並びに平均9.08cc/min/S.A. となる。

(6) 代表例

第12図, 第13図及び第14図に本群の代表例としてNo. 12, No. 27及びNo. 30を選び、その尿中「パ」排泄量, 尿量, 灌流による「パ」除去量及び血漿「パ」濃度の変化をまとめて示した。

第12図 Dog No. 12 (非腎摘持続灌流例)

第13図 Dog No. 27 (非腎摘持続灌流例)

第14図 Dog No. 30 (非腎摘持続灌流例)

No. 12では血漿「パ」濃度は灌流開始直後より下降している。この例は灌流開始後も尿量の急激な減少はみられず、尿中「パ」排泄量は他の例に比較して大であった例であり、血液のヘマトクリット値の上昇もなかった症例である。

No. 27では血漿「バ」濃度は灌流開始3時間後より下降の傾向を示している。灌流前の血漿「バ」濃度は他の例より急速に上昇しているのは尿中「バ」排泄量が少いためと思われる。又灌流により尿量及び尿中「バ」排泄量は更に減少し、灌流開始時間後からは無尿状態となっている。血液ヘマトクリット値は8%上昇した。

No. 30では血漿「バ」濃度は灌流開始4時間後より下降の傾向を示している。前例と同様に灌流により尿量及び尿中「バ」排泄量は急激に減少し、灌流開始3時間後より無尿状態となっている。血液ヘマトクリット値は20%上昇した。

(7) 血液電解質の変化

腹膜灌流前後の血液電解質の変動を第11表に示した。灌流後ヘマトクリット値が有意に上昇した他、その他の電解質にはほとんど変化はみられなかった。平均 Na は 1.4mEq/L, K は 0.1mEq/L, Ca は 0.2mEq/L, P は 0.7mg/dl, それぞれ低下し, Cl は mEq/L, Mg は 0.1mEq/L, NPN は 1.2mg/dl, CO₂ は 0.6mEq/L それぞれ上昇したが、いずれも有意な変化ではない。ヘマトクリット値は8例中7例に上昇を認め、最高はNo. 30で20%, 平均 9.3%上昇した。

(8) 症状の変化

著者は非灌流群の実験に際し「バ」中毒犬の症状を観察し、その中で眼球運動、呼吸数、角膜反射及び膝蓋腱反射が中毒の経過を比較的良く反映することを知り、灌流前及び灌流中の各症状を観察した。

第12表にNo. 6, No. 12及びNo. 27の症状を示した。No. 6では呼吸と眼球運動に、No. 12では呼吸、眼球運動及び角膜反射に、又No. 27では呼吸及び眼球運動にそれぞれ改善が認められた。

第13表に本群8例の症状をまとめて示した。3症状が改善されたのが1例、2症状が改善されたのが1例、1症状が改善されたのが1例、全く改善されないのが1例である。

iii) 非腎摘間歇灌流群 (No. 9, No. 45及びNo. 46)

各例とも1回2時間の灌流を3回連続行つた。灌流量の総計はNo. 9では 3,120 cc, No. 45では 2,940 cc, No. 46では2,930 ccで、平均2,990 ccであつた。

(1) 灌流による「バ」除去量及び除去率

3回の灌流による総除去量の最高は No. 45の 246.3 mg, 最低はNo. 46の42.6mg, 平均 147.4mgであつた。これは全投与量のそれぞれ8.21%, 2.02%及び5.97%に相

第11表 腹膜灌流前後の血液電解質の変化

		No. 6	No. 12	No. 23	No. 26	No. 27	No. 28	No. 29	No. 30	平均
Na (mEq/L)	前後	150.8	154.0	151.5	155.0	150.5	148.0	148.0	146.2	— 1.4
	差	148.3 — 2.5	153.6 — 0.4	153.7 2.2	152.0 — 3.0	150.0 — 0.5	150.0 2.0	146.0 — 2.0	150.0 3.8	
K (mEq/L)	前後	4.8	3.3	3.6	5.3	4.6	5.2	3.6	5.4	— 0.1
	差	4.9 0.1	3.3 0	4.2 0.6	5.3 0	4.8 0.2	5.3 0.1	3.9 0.3	5.3 — 0.1	
Cl (mEq/L)	前後	101	101	108	108	102	101	101	103	1
	差	107 6	101 0	106 — 2	107 — 1	105 3	103 2	101 0	106 3	
Ca (mEq/l)	前後	3.2	3.5	3.1	4.5	3.4	4.2	3.5	3.7	— 0.2
	差	3.8 0.1	3.6 0.1	2.3 — 0.6	3.3 — 1.2	2.9 — 0.5	3.9 — 0.3	3.4 — 0.1	3.8 0.1	
P (mg/dl)	前後	3.4	5.8	3.8	6.4	4.6	5.8	5.9	4.1	— 0.7
	差	3.3 — 0.1	4.5 — 1.3	4.1 0.3	4.5 — 1.9	3.8 — 0.8	4.6 — 1.2	5.2 — 0.7	4.0 — 0.1	
Mg (mEq/L)	前後	1.8	1.9	2.4	2.0					0.1
	差	2.4 0.6	1.8 — 0.1	2.4 0	2.0 0					
NPN (mg/dl)	前後	30.6	28.6	17.2	34.6	17.0	19.6	30.6	26.0	1.2
	差	40.9 10.3	29.0 0.4	18.2 1.0	30.1 — 3.5	18.3 0.7	19.0 — 0.6	31.2 0.6	27.0 1.0	
CO ₂ (mEq/L)	前後	20.2	22.3	20.5	21.6					0.6
	差	21.0 0.8	23.0 0.7	20.6 0.1	22.3 0.7					
Ht (%)	前後	64	55	49	45	56	52	44	52	9.3
	差	66 2	55 0	45 4	53 8	64 8	70 18	58 14	72 20	

第12表 症状の変化

No. 6	↓ →時間 ↑													
	2	4	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
眼球運動	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+			
呼吸数	13	7	8	8	8	7	6	7	8	12	15			
角膜反射	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
膝蓋腱反射	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			

No. 12	↓ ↑													
眼球運動	+	-	-	-	-	-	-	+						
呼吸数	12	12	9	2	1	5	12	15	18					
角膜反射	+	+	+	-	-	-	+	+	+					
膝蓋腱反射	+	+	+	±	±	+	+	+	+					

	↓ ↑													
眼球運動	+	+	-	-	-	-	-	+	+					
呼吸数	10	10	7	4	3	3	3	8	12	15				
角膜反射	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
膝蓋腱反射	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				

↓：灌流開始
↑：灌流終了

第13表 症状の変化

	眼球運動	呼吸数	角膜反射	膝蓋腱反射
No. 6	○	○	△	△
No. 12	○	○	○	△
No. 23	●	○	○	△
No. 26	●	○	○	△
No. 27	○	○	△	△
No. 28	●	●	○	△
No. 29	●	●	●	●
No. 30	●	●	○	△

○印：一度消失した症状が灌流後再び回復したもの。
●印：症状の回復がみられないもの。
△印：経過中症状の変化のなかったもの。

当する。又1時間の除去量でみると、最高は41.6mg、最低は 7.1mg、平均24.8mgであつた。

(2) 血漿「バ」濃度の変化

第15図に間歇灌流群の血漿「バ」濃度の変化を示した。No. 9 及び No. 46では灌流開始1時間後より、又

第15図 間歇灌流群における血漿「バ」濃度の変化

No. 45は2時間後より下降の傾向を示した。灌流開始前の「バ」濃度は No. 9では13.8mg/dl, No. 45では26.3 mg/dl, No. 46では 6.8mg/dlであり、平均15.6mg/dlであつた。第14表に灌流開始後の「バ」の最高濃度と灌流終了時の「バ」濃度を示した。最高濃度に対してNo. 9では 3.1mg/dl, No. 45では 7.2mg/dl, No. 46では 2.3mg/dl低下し、その低下率はそれぞれ15.3%, 24.8%, 27.1%であり、平均23.1%低下した。

(3) 灌流液への「バ」の移行度

第16図に灌流液中への「バ」の移行度を示した。即ち30分毎に灌流液の一部を採取し、その「バ」濃度を血漿

第14表 間歇灌流群の血漿「バ」濃度の変化

DOG No.	最高「バ」濃度 (mg/dl)	灌流終了時の「バ」濃度 (mg/dl)	差 (mg/dl)	低下率 (%)
No. 9	19.6	16.5	3.1	15.3
No. 45	29.0	21.8	7.2	24.8
No. 46	7.9	5.6	2.3	29.1
平均				23.1

第16図 灌流液中への「バ」の移行度

「パ」濃度と比較した。灌流液中の濃度は血漿濃度に対し、80分後では平均 9.5%，60分後では16.9%，90分後では21.3%，120分後では24.8%に達している。

IV 考 按

1) パルピツール酸中毒に対する腹膜灌流の効果

薬物中毒に対する治療効果の判定は必ずしも容易ではない。著者は腹膜灌流の効果をも、(i) 灌流によるパルピツール酸の除去、(ii) 灌流によるパルピツール酸のクリアランス、(iii) 血漿パルピツール酸濃度の変化、(iv) 臨床症状の変化、(v) 人工腎臓の効果との比較、の5項目から考察した。

(i) 灌流によるパルピツール酸の除去

著者の実験の腎摘持続灌流群では灌流開始時の血漿「パ」濃度が平均21.5mg/dlで平均 348.7mgが、非腎摘持続灌流群では血漿「パ」濃度が 19.9mg/dl で平均 378.4mgが、又間歇灌流群では血漿「パ」濃度が15.6mg/dlで平均 147.4mgがそれぞれ除去されている。又1時間の除去量で見るとそれぞれ60.5mg, 66.9mg及び24.6mgとなり、灌流開始時の血漿「パ」濃度の違いを考慮に入れても持続的灌流の効果は間歇的灌流の約2倍となっている。

Maxwell et al. (1959)⁵²⁾ のセコパルピタル及びアモパルピタル中毒例では1時間平均54mgが除去されており、Berman & Vogelsang (1964)¹⁰⁾ のフェノパルピタル中毒例では血中濃度が10~15mgで普通の灌流液では1時間平均92mg、アルブミンを加えた灌流液では 140mgが除去されている。

Bourne (1964)¹³⁾ のペントパルピタル中毒では血中濃度 2.5~ 3.5mg/dlで、45分の灌流で (3.8~ 7.6mgが除去されている。これらの成績と著者の成績を一律に比較出来ないが、著者の実験の持続的灌流の除去量は Borman & Vogelsang(1964)¹⁰⁾ の臨床例のそれよりは少ないが Maxwell et al. (1969)⁵²⁾ のそれよりも多い。又間歇的灌流の除去量は血中濃度の差を考慮すれば Bourne (1964)¹³⁾ の動物実験の結果に近い値である。

第17図は灌流時間に相当する「パ」投与8時間後から6時間の尿中「パ」排泄量と灌流による「パ」の除去量とを全投与量に対する比率で表して比較したものである。無処置群及び利尿群の尿中排泄率の平均はそれぞれ 5.94%及び9.80%であるのに比べ、灌流による除去率は腎摘持続灌流群では 13.40%，非腎摘持続灌流群では 14.36%，間歇灌流群では5.97%であり、持続灌流群の除去率は尿中排泄率の2倍以上となっている。

第18図は持続灌流群、無処置群及び利尿群とで、「パ」

第17図 「パ」投与後8~14時間の尿中「パ」排泄率と灌流による除去率の比較

第18図 全「パ」排除率の比較

投与後14時間の尿中及び灌流液中への「パ」の全排除率を比較したものである。排除率は持続灌流群では 19.83%，利尿群では 14.62%及び無処置群では 10.16%であり、灌流により尿中「パ」排泄率が著明に低下したにもかかわらず持続灌流群で最大である。

Greco et al. (1962)³⁰⁾ の臨床例では灌流による除去率は著しく低く14~66時間の灌流で1~5%であるが、著者の結果の方が著しく大である。又 Knochel et al.

(1964)⁴⁵⁾は犬では灌流による除去率は尿中排泄率の2～3倍であつたと述べているが、著者の実験でもほぼ2～3倍となっている。

(ii) 灌流によるパルピツール酸のクリアランス
Seligman et al. (1946)⁷¹⁾ がクリアランスの概念に従つて腹膜灌流による尿素クリアランスを算出し、その効果の検討に用いている。著者もこれに従つて灌流による「パ」クリアランスを求めた。第19図は腎臓の「パ」クリアランスと灌流による「パ」クリアランスを比較したものである。腎臓の「パ」クリアランスは無処置群では平均7.76cc/min/S.A.、利尿群では平均17.48cc/min/S.A.であるのに対し、灌流による「パ」クリアランスは腎摘持続灌流群では9.08cc/min/S.A.であるので、これは前者よりも大きく、又後者の約1/2に相当している。Knochel et al.⁴⁵⁾ のフェノパルピタル中毒犬についての実験では普通の灌流液では1.60cc/min/10kgで、THAMを加えた灌流液では2.89cc/min/10kgであるが、著者の実験では体重6～11kgで平均4.34cc/minであり、それより大きい。

第19図 腎の「パ」クリアランスと灌流による「パ」クリアランスの比較

Seligman et al. (1946)⁷¹⁾によれば持続的灌流による犬の尿素クリアランスは腹位では平均10.8cc/min、仰臥位では平均5.0cc/minであるので、著者の実験の「パ」クリアランスは後者にかかなり近い値であり、このことは

「パ」に対する腹膜灌流の効果が尿素に対する効果に近いことを示していると考えられる。

ここで灌流による「パ」クリアランス値から理論上の1時間の「パ」除去量を求め、実際の除去量と比較している。即ち腎摘持続灌流群の「パ」クリアランスは平均3.71cc/minであるので理論的には $3.71 \times 60 = 222.6$ ccの血漿中の「パ」が完全に除去されることになる。同群の灌流開始時の平均「パ」濃度は21.5mg/dlであるので、 $21.5 \times 2.226 = 47.9$ mg、の「パ」が1時間に除去されることになる。この値は実際の除去量の平均60.5mgより幾分小さいが、灌流開始後もなお血漿「パ」濃度が上昇していることも考慮すれば比較的良く一致していると考えられる。

(iii) 灌流による血漿パルピツール酸濃度の変化
薬物中毒の際、薬剤の血中濃度の変化は屢々治療効果の指標として用いられるが、薬物の種類、代謝、尿中排泄、投与方法、治療の時期等によつて血中濃度は変化し、判定を誤るおそれがある。Baubour (1960)⁶⁾の臨床例では灌流時間は不明であるが、最低50%以上パルピツール酸濃度が低下し、又 Bourne (1964)¹³⁾のペントバルビタルの静注による動物実験では45分間3回の灌流で28～60%低下しているが、ペントバルビタルは脂肪組織への吸収が速かであり、この低下率がそのまま灌流の効果とは考えられない。急性薬物中毒の際で、なお薬物の吸収が続いている場合には単なる灌流前後の血中濃度の比較は適当でない。そのため著者は1時間毎に「パ」濃度を測定し、その濃度曲線から灌流効果を判定した。第6図及び第7図に見る如く非灌流群では常に上昇の傾向にあるのに比べ、灌流群では一定時間後下降の傾向を示している。これは有意な低下である。灌流開始後の最高濃度に対する低下率は腎摘持続灌流群では15.8%、非腎摘持続灌流群では25.8%、間歇灌流群では23.1%であり非腎摘持続灌流群で最も大である。この低下率は必ずしも除去率の大小と一致していない。又この低下率は「パ」の除去量と比較してみると著しく低い。即ち腎摘持続灌流群についてみると、犬の血漿を500ccと仮定すると、6時間の灌流により血漿中の全「パ」の約3倍量の「パ」が除去されているにもかかわらず血漿「パ」濃度の低下率は15.8%に過ぎない。このことは除去量の大部分が組織中のものか或いは灌流中に引続いて更に吸収された「パ」であることを示している。

非腎摘持続灌流群ではNo. 6及びNo. 12を除いて他の例ではいずれも灌流開始後一時的に急速に血漿「パ」濃度が上昇しているのは、灌流開始後尿量が急速に減少

し、血液ヘマトクリット値が上昇していることから考えると、灌流により急激な脱水現象が起り、尿量の減少と共に尿中「パ」排泄量が減少する一方腸管からの吸収が一層盛んとなつたためかもしれない。この点は更に検討を要する。

腎摘持続灌流群の血漿「パ」濃度の低下率15.8%が灌流前後の血漿 NPN の低下率16.2%に近いことは前項で述べた「パ」に対する腹膜灌流の効果が尿素に対する効果に近いことの一つの裏づけとも考えられる。

(iv) 症状の変化

第12表に見る如く、血漿「パ」濃度の上昇と共にまぶし眼、眼球運動の停止が起り、次いで呼吸数の減少及び角膜反射の消失が起り、最後に膝蓋腱反射が消失する。回復時には逆の順序で回復する。しかし各症状の消失或いは回復時の血漿「パ」濃度は犬によつて異なり、著者の実験では眼球運動の停止時の血漿「パ」濃度は10~20mg/dlであり、又7.5mg/dlですでにみられた例もある。この眼球運動の停止時の血漿濃度はMaynert & van Dyke (1949)⁵³⁾による犬の昏睡時の濃度にほぼ一致している。灌流後眼球運動の再現のみられた3例では血漿濃度がそれぞれ15.0mg/dl, 16.5mg/dl及び15.3mg/dlで消失し、16.7mg/dl, 18.6mg/dl及び25.6mg/dlで回復している。即ちいずれも消失時よりも高濃度で回復している。

次に症状の改善と「パ」の排除率及び血漿「パ」濃度の低下率と比較してみると、2~3症状の改善のあつた5例のうち4例は血漿「パ」濃度の低下率の高い4例に入っている。しかし排除率の点ではNo. 12及びNo. 26が高いのみである。

従つて症状と排除率は必ずしも一致していない。No. 30では排除率が比較的高いのに症状の改善はあまり良くない。このような症例では新しい「パ」の吸収が少からず影響しているものと考えられる。著者の実験では全体に症状の改善はそれ程著明でなかつたが、これは種々の灌流条件によつて左右されるためと考えられる。

(v) パルピツール酸中毒に対する人工腎臓の効果

パルピツール酸中毒の治療法として腹膜灌流の効果を人工腎臓の効果と比較するために人工腎臓について文献的に考察した。

Alwall et al. (1952)⁵⁴⁾はフェノバルビタール中毒家兔に実験的に人工腎臓を試み、強制利尿よりも本法が著しく優ることを知り、更に2例の臨床例に応用し、7~8時間の透析で血中濃度を60~70%低下させている。Pallota et al. (1952)⁵⁵⁾もパルピツール中毒犬に本法を試み、

40%の除去率を得ており、又 Sunshine & Leonard (1954)⁷⁴⁾の犬についての実験では薬剤の静脈内及び腹腔内投与で透析による除去率はフェノバルビタールでは40%、アモバルビタールでは35%、ペントバルビタールでは20%であり、又透析のクリアランスはそれぞれ33~43cc/min, 23~39cc/min 及び15~26cc/min であり、フェノバルビタールで最大である。臨床例では Kyle et al. (1953)⁴⁸⁾はペントバルビタール中毒で5時間の透析で血中濃度を30.5%低下させ、720mgの薬物を除去し、又アモバルビタール中毒では4.5時間の透析で血中濃度を32.7%低下させ、300mgの薬物を除去し得たと述べ、その効果は腎臓の20~30倍であるとしている。Berman et al. (1956)⁹⁾のパルピツール酸中毒8例の除去率の最高は17.0%、最低7.1%である。このうちパルピツール中毒の症例では3時間の透析で血中濃度は11.2mg/dlから7.1mg/dlに低下し、1000mgが除去されている。Balme et al. (1962)⁵⁾は人工腎臓で治療したパルピツール酸中毒の臨床例を集計し、人工腎臓のパルピツール酸クリアランスは40~60cc/min であると述べ、本法は血中濃度が12mg/dl以上となる持続性のパルピツール酸による中毒に対しては効果的であると結論している。又 Kessel et al. (1962)⁴³⁾は人工腎臓のフェノバルビタールクリアランスは尿素クリアランスに近いと述べている。Barbour (1960)⁶⁾は腹膜灌流の効果は人工腎臓に匹敵するとし、Berman & Vogelsang (1964)¹⁰⁾は $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{3}$ であるとし、Greco et al. (1962)³⁰⁾は人工腎臓には著しく劣ると考えている。著者の実験結果とこれら人工腎臓の成績を比較すると、腹膜灌流の効果はやはり可成り劣るものと考えられる。しかし腹膜灌流は比較的簡単に長時間連続施行出来るので、全体とすれば人工腎臓に匹敵する量の除去は十分期待出来る。

2) 灌流方法について

灌流方法には従来、灌流液を持続的に腹腔内を灌流する持続的灌流方法と灌流液を一定時間腹腔内に貯留させ、一定時間後これを排液する間歇的灌流方法がある。その外に、Legrain & Merrill (1953)⁴⁹⁾は短時間の持続的灌流をくりかえす short-term continuous irrigation なる方法を提唱している。

Odel et al. (1950)⁵⁵⁾のそれまでの20年間の統計では持続的灌流が $\frac{2}{3}$ 以上を占めていたが、その後本法の適応が慢性腎不全へ拡大され、本法の反復施行、操作の簡易化、感染の防止等の必要があり、Grollman et al. (1951)³²⁾が間歇的灌流を推奨して以来、Maxwell et al. (1959)⁵²⁾

Doolan et al. (1959)¹⁸⁾等に続いて間歇的灌流が用いられることが多くなっている。しかし薬物中毒に対しては Greco et al. (1962)³⁰⁾及び Elliot & Crichton (1960)¹⁹⁾を除いて全て間歇的灌流が使用されていた。

灌流の効果を尿素クリアランスからみると、臨床例では Frank et al. (1946)²⁵⁾によれば持続的灌流では14.8 cc/minであり、Doolan et al. (1959)¹⁸⁾の間歇的灌流では10~20cc/minであり、両者にほとんど差はなく、Odel et al. (1959)⁵⁵⁾も血中の NPN の低下率からは優劣はつけられないと述べている。著者の実験の非腎摘持続灌流群では平均血漿「バ」濃度19.9mg/dlで1時間平均60.5mgの「バ」が除去されているのに対し、間歇灌流群では平均血漿「バ」濃度15.6mg/dlで1時間平均24.8mgが除去されているに過ぎない。血漿「バ」濃度の違いを考慮に入れても間歇的灌流の除去効果は持続的灌流の1/2以下である。又著者の持続的灌流の「バ」クリアランスは Knochel et al. (1964)⁴⁵⁾の間歇的灌流のフェノバルビタールクリアランスより大きい。「バ」の除去効果は持続的灌流の方が大であり、一般に急速に且つ出来るだけ多量の中毒物質の除去が必要な急性薬物中毒では常に濃度差の大きい持続的灌流が好適と考えられる。

(3) 灌流液について

Abbott & Shea (1946)¹¹⁾が腎不全の際にあげた灌流液の条件のうち、代謝産物の拡散度が最大であること、正常な血液電解質組成を変えないこと、適当な浸透圧を有することの3項目は薬物中毒の際にも極めて重要である。尿素に対する灌流効果の増大の目的ですでに Putnam (1923)⁵⁶⁾はクロトン油を加えているが成功せず、Engel & Kerebes (1927)²⁰⁾は灌流液の温度を変えたり、醋酸を加えているがみるべき効果は認めず、Abbott & Shea が用いた4種の灌流液でも拡散度に著明な差は認められていない。金子 (1961)⁴¹⁾も種々の組成の灌流液について拡散度を検討しているが、著明な差は認めず、スプレーゼやトウイン80 (非イオン性表面活性剤) の添加によっても何らの効果もなかったと述べている。

Grollman & Odel (1962)³¹⁾は灌流液にアルブミンを添加することにより蛋白結合性の強い中毒物質の灌流効果が増大するのではないかと考え、過ビリルビン血漿にこれを用いて効果があつたと報告している。Etteldorf et al. (1960)²¹⁾は5%のアルブミン溶液を用いた場合には Grollman の液を用いた場合よりも約2倍のサルチル酸が除去されたと述べ、Berman & Vogelsang (1964)¹⁰⁾もやはり5%アルブミン溶液によりバルビツール酸の除

去量を42~140%増大させている。Bourne (1964)¹²⁾はこの理由についてアルブミン溶液を使用した場合、灌流液中に蛋白結合型のバルビツール酸が増加し、遊離型が減少し、血中の遊離型との濃度勾配が常に大きいため灌流効果が増大すると説明している。又 Knochel et al. (1964)⁴⁵⁾は THAM の添加により灌流液のpHを持続的にアルカリ性にするによりフェノバルビタールの除去率を増大させている。

灌流液の電解質組成が血液電解質に与える影響は大きい。従つてその組成は Legrain & Merrill (1953)⁴⁹⁾や Dérot & Bernier (1958)¹⁷⁾の述べる如く灌流の目的によつて決められるべきであり、薬物中毒もその例外ではない。Miller & Finberg (1960)⁵⁴⁾の食塩中毒では NaCl は除かれている。その外はいずれも正常電解質組成に近いものが使用されている。著者の実験では灌流前後の電解質には有意な変化はみられず灌流による血液電解質の異常は防止出来た。しかし炭酸ガス飽和度はいずれも25 mEq/L以下であり、灌流によつてもほとんど改善されていない。

このことは灌流液のpHをアルカリ性とし、積極的にアチドージスの改善を計るべきことを示しているものと思われる。

灌流液の浸透圧も重要な問題である。腎不全の際には症例により 350~600mOsm/L まで種々の浸透圧の液が使用されている。著者は2%のブドウ糖を加え 398 mOsm/Lとしたが、灌流によりヘマトクリット値の上昇及び尿量の減少が著明であつたことは浸透圧が高張過ぎたためであると推測される。従つて細胞外液の浸透圧が余り高くなく、又水分除去の必要のない薬物中毒では浸透圧をほぼ等張とするか、又は適当な水分の補給を行い、脱水症の防止と乏尿による薬物の尿中排泄量の減少を防止する必要があると考えられる。

5) 臨床的応用

腹膜灌流法の除去率は人工腎臓に劣るとはいえ可成り良好である。本法は比較的安全で且つ操作が簡単であり、特に熟練した技術も必要とせず臨床的に用いて十分価値ある方法である。特にバルビタールの如く生体内での解毒が緩慢な薬物中毒で、高度の腎機能障害のある場合、全身状態が著しく不良で十分な利尿療法や人工腎臓が不能の場合及び小児の中毒症では積極的に用いてしかるべき方法である。灌流液としては Abbott & Shea の液で十分であるが、浸透圧は腎不全に対するよりも低い方が良く、又積極的に輸液療法の併用を行い灌流による脱水症及びそれに伴う薬物の尿中排泄量の減少を防止する必

要がある。

蛋白結合力の強い物質では除去効果の増大及び血漿蛋白の漏出の防止のためにアルブミン添加が好ましいが、大量の灌流液を必要とする持続的灌流では高価であり実用的でない。血中「パ」濃度の低下率及び「パ」クリアランス値から必要な灌流時間は一応推測出来るが、薬剤の血中濃度と臨床症状は必ずしも一致しないので、臨床症状をとみに判断の基準にすべきであると考ええる。著者はバルビタール中毒時の腹膜灌流法の適応規準を次の如く考えている。1) 種々の内科的療法にもかかわらず臨床症状の改善が緩慢であるか又は悪化する場合、2) 尿量が著明に減少する場合、3) 血漿「パ」濃度が常に上昇傾向を示し、15mg/dl以上となった場合、4) すでに深部反射も消失し、全身状態が著しく不良で、人工腎臓やその他の治療法が不能の場合、である。

V 結 論

腹膜灌流法の急性薬物中毒における灌流効果を検討するために、急性バルビタールの中毒犬において灌流によるバルビタールの除去量、血漿バルビタール濃度の変化、灌流によるバルビタール・クリアランス、尿中バルビタール排泄量、症状の変化及び腹膜灌流の血液電解質に与える影響について検索し、次の如き結論を得た。

1) 灌流によるバルビタールの除去量並びに除去率は無処置時及び利尿時の尿中排泄量並びに排泄率をしのぎ、又バルビタール投与後14時間の排除率は灌流群で最大であり、その平均は 19.88%であった。又持続的灌流の効果は間歇的灌流のそれに優っていた。

2) 血漿バルビタール濃度は灌流により有意に低下した。低下率は非腎摘持続灌流群で最大であった。

3) 灌流によるバルビタール・クリアランスは無処置時の腎のバルビタール・クリアランスにほぼ匹敵し、利尿時のその約 $\frac{1}{2}$ であった。

4) 腎摘持続灌流群では灌流前後の血中NPNの低下率と灌流開始後の血漿のバルビタール濃度の低下率とほぼ等しい値を示した。

5) 灌流による血漿 Na, K, Cl, Ca, P, Mg, CO₂及びNPNの有意な変化はみられず、正常に保持された。しかし灌流により血液のヘマトクリット値の上昇を来したので灌流液は等張か又は僅かに高調である方がよい。

6) 本法は臨床的に応用して十分価値あるものと考えられる。

稿を終るにあたり、終始御指導、御高閲を賜った恩師高安久雄教授並びに佐藤昭太郎教授に深甚なる謝意を表

します。又バルビタールの測定にあたって御教示を賜った本学生化学教室緒方規矩雄教授に衷心より感謝の意を表すると共に直接御指導を頂いた石川喜一博士に深謝致します。

(本論文は新潟大学審査学位論文である。)

文 献

- 1) Abbott, W.E. & Shea, L.P.: Amer. J. Med. Sci., **211**, 321, 1946.
- 2) Algeri, E.J. & Walker, J.T.: Amer. J. Clin. Path., **22**, 37, 1952.
- 3) Alwall, N., Lindgren, P. & Lunderquist, A.: Acta. Med. Scand., **143**, 299, 1952.
- 4) 浅野誠一: 日内会誌, **46**, 912, 1957.
- 5) Balme, R.H. Lloyd-Thomas, H.G. & Shead, G.V.: Brit. Med. J., **1**, 231, 1962.
- 6) Barbour, H.B.: Clin. Research, **8**, 114, 1960.
- 7) Basset, S.H., Brown, H.R. Jr., Keutman, E.H., Holler, J., von Alstin, H.E., Moccjuna, O. & Schantz, H.: Arch. Int. Med., **80**, 616, 1947.
- 8) Benedict, F.G.: J. Biol. & Med., **4**, 385, 1932.
- 9) Berman, L.B., Jeghers, H.J., Schreiner, G.E. & Pallota, A.J.: J.A.M.A., **161**, 820, 1956.
- 10) Berman, L.B. & Vogelsang, P.: New Engl. J. Med., **270**, 77, 1964.
- 11) Blackmore, W.S. et al.: Bumed News Letter, **10**, 18, 1948, cited by Odel, H.M. et al.
- 12) Bliss, S., Kastler, A.O. & Nadler, S.B.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **29**, 1078, 1932, cited by Abbott, W.E. & Shea, L.P.
- 13) Bourne, C.W.: Invest. Urol., **2**, 107, 1964.
- 14) Brundage, J.T. & Gruber, C.M.: J. Pharm. Exp. Ther., **59**, 379, 1937.
- 15) Burns, R.O., Henderson, L.W., Hager, E.B. & Merrill, J.R.: New Engl. J. Med., **264**, 1060, 1960.
- 16) Deininger, R.: Arzneimittel-Forschung, **5**, 472, 1955.
- 17) Dérot, M. et Bernier, J.J.: Rev. med. Liège, **13**, 61, 1958.
- 18) Doolan, P.O., Murphy, W.P. Jr., Wiggins, R.A., Eorter, N.W., Cooper, W.C., Watten, R.H. & Alpen, E.L.: Amer. J. Med., **26**, 831, 1959.
- 19) Elliott, G.B. & Crichton, J.U.: Lancet, **II**, 840, 1960.
- 20) Engel, D. & Kerebes, A.: Z. Exp. Med., **55**, 574, 1927, cited by Kaneko, A.
- 21) Etteldorf, J.N., Montalvo, J.M., Kaplan, S. & Sheffield, J.A.: J. Pediat., **56**, 1, 1960.

- 22) Etteldorf, J.N., Dobbins, W.T., Summit, R. L., Rainwater, W.T. & Fischer, R.L.: J. Pediat., 58, 226, 1961.
- 23) Fenn, G.K. Nalefski, L.A. & Lasner, J.: Amer. J. Med., 7, 35, 1949.
- 24) Fischer, E. & von Mering, J.: Ther. d. Gegenwart, 45, 145, 1904.
- 25) Frank, H.A., Seligman, A.M. & Jacob, F.: J.A.M.A., 130, 703, 1946.
- 26) Ganter, G.: Münch. Med. Wschr., 50, 1478, 1923.
- 27) Goldbaum, L.R.: Anal. Chem., 24, 1604, 1952.
- 28) Goldbaum, L.B. & Smith, P.K.: J. Pharm., 111, 197, 1954.
- 29) Goodyear, W.E. & Beard, D.E.: J.A.M.A., 133, 1208, 1947.
- 30) Greco, F.D., Arief, A.J. & Simon, N.M.: Quarterly Bulletin, 36, 306, 1962.
- 31) Grollman, A.P. & Odel, G.B.: New Engl. J. Med., 267, 279, 1962.
- 32) Grollman, A.P., Turner, L.B. & McLean, J.A.: Arch. Int. Med., 187, 379, 1951.
- 33) Grossman, L.A., Ory, E.M. & Willovghby, D.H.: J. Amer. Med. Assoc., 135, 273, 1947.
- 34) Hardy, W., Pas, A.T. & Nixon, R.K.: Henryfold Hosp. Med., Bull., 11, 347, 1963.
- 35) Hellman, L.M., Schettles, L. B. & Stran, H.: J. Biol. Chem., 148, 293, 1943.
- 36) Herbst, R.: Wien. Klin. Wschr., 71, 210, 1959.
- 37) Heuser, H. & Werder, H.: Beitr. Z. Klin. Chir., 141, 38, 1927.
- 38) Jailer, J.W. & Goldbaum, L.R.: J. Lab. Clin. Med., 31, 1344, 1946.
- 39) James, J.A., Kimbell, L. & Read, W.T.: Pediatrics, 29, 442, 1962.
- 40) 香川喜久: 日泌尿会誌, 50, 1050, 1959.
- 41) 金子昭夫: 北海道医誌, 36, 560, 1961.
- 42) Kelley, R.A. & Vest, L.A.: J. Urol., 68, 539, 1952.
- 43) Kessel, M., Neuhans, K. IBM. G., Berman, H. & Weller, H.: Klin. Wschr., 40, 580, 1962.
- 44) 城代漆一郎: 日泌尿会誌, 48, 807, 1957.
- 45) Knochel, J.P., Clayto, L.E., Smith, W.L. & Barry, K.G.: J. Lab. Clin. Med., 64, 257, 1964.
- 46) Koppányi, T. & Linegar, C.R.: Science, 96, 562, 1942.
- 47) Koppányi, T., Murphy, W.S. & Krop, S.: Proc.Soc. Exp. Biol. & Med., 30, 542, 1933.
- 48) Kyle, L.H., Jeghes, H., Walsch, W.P., Doolan, P.D., Wishinsky, & Pallota, A.: J. Clin. Invest., 32, 364, 1953.
- 49) Legrain, M. & Merrill, J.P.: New Engl. J. Med., 248, 125, 1953.
- 50) Levy, G.A.: Biochem. J., 34, 73, 1940.
- 51) Localio, S.A., Chassin, J.L. & Hinton, J.W.: J.A.M.A., 137, 1592, 1948.
- 52) Maxwell, M.H., Rockney, R.E., Kleeman, C.R. & Twiss, M.R.: J.A.M.A., 170, 917, 1959.
- 53) Maynert, E.W. & Van Dyke, H.B.: Pharmacol. Review, 1, 217, 1949.
- 54) Miller, N.I. & Einberg, L.: New Engl. J. Med., 263, 1347, 1960.
- 55) Odel, H.M., Ferris, D.O. & Power, M.H.: Amer. J. Med., 9, 63, 1950.
- 56) Pallotta, A., Bucher, G., Kyle, L. & Koppányi, T.: J. Pharm. Exp. Ther., 106, 409, 1952.
- 57) Parker, K.D. Fontan, C.R. & Kirk, P.L.: Anal. Chem., 35, 418, 1963.
- 58) Putnam, T. J.: Amer. J. Physiol., 63, 548, 1923.
- 59) Raventos, J.: Pharm. & Pharmacol., 6, 217, 1954.
- 60) Reiche, F.: Klin. Wschr., 5, 2112, 1926.
- 61) Reinert, M.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 130, 49, 1928.
- 62) Rhoads, J.E.: Amer. J. Med. Sci., 196, 642, 1938.
- 63) Richterich, R.: Clinica Chimica acta, 3, 183, 1958.
- 64) Rosenack, S. & Siwon, P.: Mitteil. a. d. Grenzgebieten u. Chirurgie. 39, 391, 1926.
- 65) 佐藤昭太郎: 臨床皮泌, 16, 181, 1962.
- 66) Scheitlin, W.: Schweiz, Med. Wschr., 6, 201, 1964.
- 67) Schloerb, P.R.: Arch. Int. Med., 102, 914, 1958.
- 68) Schloßmann, H.: Arch Exp. Path. Pharm., 173, 129, 1933.
- 69) Segar, W.E.: New Engl. J. Med., 262, 798, 1960.
- 70) Segar, W.E. Gibson, R.K. & Rhamy, R.: Pediatrics, 27, 603, 1961.
- 71) Seligman, A.M., Frank, H.A. & Fine, J.: J. Clin. Invest., 25, 211, 1946.
- 72) 渋沢喜守雄, 小出来一博, 丹後淳平: 手術, 8, 723, 1954.
- 73) Stevenson, G.W.: Anal. Chem., 33, 1374, 1961.

- 74) Sunshine, I. & Leonald, J.P.: Proc. Soci. Exp. Biol. & Med., 86, 638, 1954.
- 75) 高安久雄, 佐藤昭太郎, 梁取春夫, 今村全, 日本医事新報, 1874, 19, 1959.
- 76) 田坂定孝: 臨床中毒学, 124頁, 金原出版, 1959.
- 77) Tailor, T.D., Richards, R.K. & Tabern, D. L.: J. Pharm. Exp. Ther., 104, 93, 1952.
- 78) Vogt, M.: Arch. Exp. Path. Pharm., 178, 601, 1935.
- 79) Von Jeney, A.Z.: Klin. Med., 122, 294, 1932.
- 80) Wear, J.B., Sisk, I.R. & Trinkle, A.T.: J-Urol., 39, 53, 1938.

(昭和40年4月3日受付)