はストロファンチンを充分量使用すべきものと考ええる。

5. 結 論

(1) 37例中異常所見を呈したのは21例でT波陰性11例—PQ時間延長5例, QT時間延長4例, 肺型—P4例, 期外収縮3例(心房性2例, 心室性1例), 心房粗動2例, 同細動, 脚及び樹枝状ブロック, 等頻度性房室ブロック各々1例を見た。

(2) 上記所見は發病初期に出現し病勢輕快と共に消滅する。

(3) 脚ブロック, 心房細粗動, 心房性期外収縮は重篤所見である。

(4) 年齢別に見ると40歳を超すと共に異常所見

出現率増加し60歳以上は特に著明である。

(5) 心電曲線所見から發病當初に充分に強心剤を使用することが必要である。

文 献

- 1) Master, A. M. & A. Romanoff: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 266, 1930. — 2) Lukomski, Paul: D. A. Kl. M. 174, 587, 1933. — 3) Krinsky, L.: Z. Klin. Med. 128, 27, 1935. — 4) Master, A. M., A. Romanoff, & H. Jaffe: A. Heart J. 6, 696, 1931. — 5) Niles, W. L. & J. Wyckoff: A. J. M. S. 180, 348, 1930. — 6) Wyckoff, J., E. F. Dubois, & I. O. Woodruff: J. A. M. A. 95, 1243, 1930. — 7) Cohn, A. E. & W. H. Lewis Jr: A. J. M. S. 189, 457, 1935.

(昭和24.11.5日受付)

キニーネを以てする肝機能検査の研究

武 者 徹 郎

東 北 大 中 澤 内 科

Studies on an improved method of testing the liver function with quinine. by Tetsuro Musha

キニーネは一度体内に入るや、健常時にはその大部分が体内諸臓器、主として肝臓で結合破壊され、一部分は外界へ排泄されるが、之は殆ど腎を通じて尿中に出で、汗には全く證明されず、胆汁への混入は僅微である(Giemsa u. Schaumann¹⁾, Boecker²⁾, 西尾³⁾). 此故に肝障礙時にはその分解機轉低下の爲尿中排泄の増量を來し、更に始發時間並に最高排泄到達時間の短縮を見る(Grosser⁴⁾, Porak⁵⁾, Händel⁶⁾). 1938年 Weill⁷⁾が之を應用して初めて肝機能検査法を提唱し、次で Hinrichs⁸⁾, Miano⁹⁾, 大久保及び寺元¹⁰⁾等の追試によりその臨床的價值が種々批判されるに至つたが、結局經口的投與法なるが故に、吸収せられたキニーネが一旦必ず肝を通過するという利はあるものの、成績が腸管内の吸収條件に少からず左右される不便は免れ得ない。依て余は Weill 等の方法を吟味研究しつゝ、一方非經口的負荷に關する實驗を行い、微量キニーネの靜脈内注射により略々其目的を達するを得た。

1. 検査方法の吟味

〔1〕經口的負荷の場合

Weill 法並に大久保—寺元法を先人の業績に基き種々なる條件の下に批判研究した處、(i)胃液酸度の低下(重曹投與時), 胃内停滯時間の延長(満腹時, 胃アトニー, 幽門狹窄)によりキニーネ排泄速度の遅延を來し, (ii)腸管運動異常亢進(ワゴスチグミン注射の或る例, 急性腸炎, ペラグラ), 腸管粘膜の透過性障礙(慢性腸炎)の際排泄量の比較的減少するを認めた。加之, (iii)肝障礙時特に胆管閉塞性の場合, 胆汁排泄異常により成績に少からず變動を及ぼす事を考えれば、經口的に投與して肝機能を検査せんとするの非なる事は言う迄もないであらう。

〔2〕注射による負荷の場合

皮注, 筋注の場合は排泄が緩慢で、健者と雖も排泄狀況に個人的差異がある故、更に吟味すれば恐らくはその吸収機轉にも幾多の條件が關係して來るであらうが、靜注の場合は吸収條件を顧慮す

る事なく、常に完全にその儘血行内に移行し短時間内の排泄が最も多いので、その確實性のあるに鑑み更に検討を加え次の實驗方式を決定した。

〔實驗方式〕 Weill 等は單に定性的に肝の健否を探究したものであるが、余はその障碍度を數量的に現さんと試みた。即ち早朝空腹時採尿後、2% 塩酸キニーネ尿素複塩溶液 1 cc を靜注、その後 1 時間毎に 4 時間目迄採尿、各時間毎の排泄量及び 4 時間の全排泄量を 負荷藥量に對する 百分率を以て現した。之には先ず 1 萬倍塩酸キニーネ尿素複塩溶液を作り、順次稀釋して 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20 萬倍溶液と爲し、各共 5 cc 宛を 11 本の試験管に採り標準液とする。次に被檢者の尿を採尿時間別に 5 cc 宛試験管に採り、これ等被檢尿及び上記の稀釋標準液の列に夫々約 5 滴の Tankret 氏試藥 (ヨードカリ 3.32, 昇汞 1.35, 醋酸 20.0, 蒸溜水 64.0) を加え、3 分間放置した後各被檢尿と同程度の混濁を示した稀釋標準液を求め、被檢尿と同一混濁を呈した標準液がない時は被檢尿と混濁度が近似し稍々薄目の標準液を選び、之と全く同濃度になる迄被檢尿をうすめる。さすれば同濃度となつた時の尿量を計測し、之に標準液の稀釋倍數を考慮に入れる事により、被檢者に與えられた藥量の何% が尿中に 出たか分かる。即ち次式によつて各被檢尿の排泄百分率を算定する事が出来る。

$$\frac{\text{被檢尿量} \times 100}{\text{負荷藥量} \times \text{標準液稀釋倍數}} = \text{排泄百分率}$$

この場合負荷藥量は 0.02 g である。以上は絶對的定量法ではないが排泄量の概略を知るには充分なので、實際臨床に應用すべく故意に比濁計を避けてこの方法を選んだ。尙お注射後 10 分毎に採尿して始發時間を、更に 4 時間目以後 2 時間毎に採尿して大略の持続時間を求め考慮に入れた。又、Tankret 氏試藥は蛋白尿に對しても混濁を呈するので、その際除蛋白の必要がある。

對照として大久保一寺元の 硫酸キニーネ 0.05 g 經口法、サントニン酸ソーダ試験、尿ウロビリノゲン反應、高田氏反應、Meulengracht 氏ビリルビン指數を検索した。

2. キニーネ靜脈内負荷法の實驗成績

〔1〕健康者(第1表)

全て 4 時間内排泄量は負荷藥量の 10% 以下で、最高排泄は主として 2~3 時間目、尿中證明は概ね 10 分以後、排泄持続は 6~8 時間である。

〔2〕肝疾患(第2表)

18 例に於ける成績は表に見る如くである。即ち急性肝炎所謂カタル性黄疸では、その極期に 4 時間内排泄量の著しい増加を認めるが、黄疸消失し治癒に向うに従い排泄量は明かに減少を示している。同系統に屬すべき亞急性の梅毒性肝炎に於ても明瞭な變化を認める。肝硬變症でも排泄増量は一般に明かで、病勢の増惡に伴い漸次増加するを認め、殊に其末期に於ては極めて著しいのを知る。胆道癌等で胆管の完全閉塞を來したのも同様に著しい増量を示しているのは、剖檢にて知られる通り長時胆汁鬱積の爲、肝硬變症に陥つた事によるもので、胆石症の如きは増量の傾向はあるが瀰漫性實質障碍に比すれば軽度である。肝チストマでは相當の増量を見たが、原發性肝癌では排泄量の増加度さほどに著しくないのは、此の例では一般狀態比較的良可な點より見ても、脱落を代償する反應力が未だ充分に保持せられているのであろう。Wilson 氏病は最も著明な増量を示し、且つ黄疸消失し回復の期に當つても尙相當の増量を認める。

以上の如く肝疾患の 4 時間内排泄量は殆どすべて與えられたキニーネの 10% 以上で、又最高排泄は過半数に於て 1 時間目、尿中始發は大部分 10 分以内であるが、排泄持続は 6~10 時間で餘り常と變る處がない。

〔3〕腎疾患(第3表)

肝腎間の共同作用、代償作用の存在よりして腎疾患に際し肝機能の狀態を検するの要も然る事ながら、此處では主として腎機能不全の際キニーネが尿中排泄を障碍される事なきや否やの見地より 10 例の各種腎疾患に就き實驗した。尿量に著しい變化を見ない急性慢性腎炎、腎結核等では肝機能の狀態に應じ 4 時間内排泄量は變化を示して居り、排泄曲線には何等特別の像を示さないが、尿量の明かに減少したネフローゼ及びネフローゼ加

腎炎では半数に増量を認めたものの、排泄持続時間は大半に於て10~14時間と延長の徴がある様に思われた。斯く乏尿ある際キニーネ排泄異常の爲検査成績を亂すが如き憂ある様に案ぜられたが、尿量を普通量に稀釋補正する時は12時間後には既に試薬に反應しないので、之が爲本法の價値を著しく減するものとは見做し難い。

〔4〕以上の成績に基き本法實施上最も確實にして意義あるものは排泄量の増加であるので、4時間内排泄量が負荷藥量の10%以上なるものを病的と見做し、前記以外の疾患に於て検索を行つた。

(イ)肝腫 黄疸等何等肝疾患としての徴候を有せず、又血行障碍もなく、他症にて入院中の患者に於て唯偶然に肝の腫大せるを發見した10例の検査では6例に増量を認めた。

(ロ)心臓疾患 9例の實驗に於て、鬱血性の肝腫を證明した1例、代償機能の完全失調に陥つた2例の瓣膜疾患及び心筋變性の1例、計4例に變化を認めた。

(ハ)肺結核及び肋膜炎 19例の肺結核中10例に増量を見たが、その中變化明かな2例は死亡し、6例は症狀不變なるか或は増惡の道を辿り、良好となつたのは2例のみである。増量を示さぬ9例中6例は経過良好で、3例は不變であるが別に増惡の傾向も示さない。要之、キニーネ排泄増量著しいものは一般に経過不良であり、増量のないものは経過概して良好である。赤沈値とは絶對的な並行關係はないが、赤沈の正常値範圍にあるものは殆ど本法も陰性である。4例の滲出性肋膜炎では滲出液の存続する間は何れも増量を認めたが、吸收後は漸次正常量に減少する様である。

(ニ)消化管癌及び潰瘍 胃癌9例、食道癌3例、直腸癌1例、計13例の癌の検索に於て胃癌5例、食道癌2例、直腸癌1例、計8例に變化を認めた。癌に於ける本法の陽性度は一般に腫瘍の大いさには比例せず、よく榮養状態と並行し、惡液質に陥り末期に近ずいた者では最も著明である。胃十二指腸潰瘍13例の検査には4例に増量を示し、癌に比すれば陽性率は著しくないが、疼痛、嘔吐、食事困難等で衰弱明かな場合には屢々増量を見る。

(ホ)雜疾患 慢性イレウス2例、常習性便秘1例、慢性腸炎2例、急性脾臓炎2例、緊張性氣腹症1例の消化器系疾患に於ては慢性イレウス2例、慢性腸炎、急性脾臓炎、緊張性氣腹症の各1例に増量を認めた。急性アドルム中毒2例では1例に於て正常、他の1例では反つて常より減少し亢進の像を示している。その他蕁麻疹、ペラグラ、筋無力症、パーキンソン病態の各1例に増量を證明したが、脚氣、赤血球增多症、ミオクロームス顯痛の各1例には變化がなかつた。

綜括並に考按

靜脈内負荷法に於ても肝障碍時肝の解毒能力が損傷を蒙り、キニーネの結合破壊機轉の低下を來し、尿中に多く排泄を見るは疑もない事實である。而して肝に抱合されないキニーネが直ちに尿中に現れる爲か、注射後1時間目に既に最高排泄を見るもの多く、又尿中キニーネ濃度の増加の爲試薬による證明が注射後間もなく容易となり、健康者に比し始發時間が短縮された様な結果を示す。然し検査に當り最も確實性あるものは排泄量の増加である。健康者では4時間内排泄量が常に與えられたキニーネの10%以下であるから、10%以上の排泄増量あるものは病的と見做して差支えないであらう。排泄持続時間に關しては正常人と肝障碍者との相違は明かでない。唯乏尿ある腎疾患の際著しい延長がある様に思われたが、普通尿量に稀釋後の検査では他症に比し左程に著しい延長を示さない事を思えば、主として尿量の減少に伴いキニーネ濃度が上昇して證明せられるに至つたものと按ぜられる。勿論重症腎機能不全時或程度のキニーネ排泄異常あるは否めないが、本法の價値が著しく損する程の事は考えられない。

本法と、他の肝機能検査法との成績を比較すれば、肝疾患その他25例に於て本法の陽性率は高田氏反應のそれに比し鋭敏であり、兩者間の障碍度の密接な相互關係は認め難いがビリルビン指數とは豫期に反し比較的並行關係にあつた(第4表)。黄疸のない場合にも本法が陽性を示す事あるの言う迄もないが、黄疸指數の大なるものは概してキニーネ排泄量が著しい傾向を示す。又全實驗を

通じ大久保一寺元の経口的投與法、サントニン酸ソーダ負荷法及び尿ウロビリノゲン反應を同時に検査した71例に於ける成績を比較すれば(第5, 6表), 本法は経口法に比し明かに陽性率が高く, 尿ウ反應とは必ずしも並行しないが, サ法とは比較的に一致して陽性を示した。又胆管閉塞の際経口法の變化が本法の高度なのに比すべくもない事は胆汁がキニーネの腸管内吸収に重大なる役割を演ずる事を證明するものであろう。サ法との並行關係は負荷薬こそ異れ, 共に肝の解毒能を計測するものなれば當然の事と言えよう。

勿論, 嚴密に言えばキニーネは肝外の臓器でも多少なりとも分解されるから, 余のキニーネ靜脈内負荷法も絶對的な方法とは言い得ないが, 他の症狀を参考とする時は實驗成績の示す如く肝解毒能力を察知する一助とはなり得ると信ずる。

結 論

キニーネを以て肝機能を探究せんとし, 検査方法の吟味を行い, 茲に2%塩酸キニーネ尿素複尿溶液1ccを靜脈内に負荷して略々其目的を達し次の事項を知り得た。

(1) 健康者に於ては漸く認め得る程度のキニーネが緩い弧を畫いて排泄せられ, その4時間内排泄量は負荷藥量の10%以下である。

(2) 肝疾患では概ね急激に排泄増量を證明, 次で徐々に下降し, その4時間内排泄量は負荷藥量の10%以上である。而してその増量度は略々症狀と一致し, 廣汎な實質性障礙に於て最も著明である。

(3) 腎疾患に於ては重症ならざる限り排泄狀況にさしたる異常は認めない。

(4) その他種々なる疾患の検索に於ても潜在性肝障礙を推定せしめる例に比較的一致して4時間内排泄増量を示す。

文 献

- 1) Giemsa u. Schaumann: Arch. Schiffs-u. Tropfenhyg., 1901, 11, 119. — 2) Boecker: Biochem. Z., 1920, 103, 63; 1922, 130, 312; Arch. exp. Path., 1923, 99, 200; Z. Hyg. usw., 1923, 100, 102. — 3) 西尾: 中外醫. 大正15, 1110, 785; 日內會誌, 昭2, 15, 18; 實驗消化病. 昭2, 2, 837. — 4) Grosser: Biochem. Z., 1907, 8, 98. — 5) Porak: C. r. Soc. Biol., 1918, 81, 311. — 6) Hänel: Z. exp. Med. 1925, 47, 145. — 7) Weill: J. belge Gastroentérol., 1938, 6, 462 (Ref. Kongz. inn. Med., 1939, 97, 416). — 8) Hinrichs: Z. inn. Med., 1939, 60, 785. — 9) Miano: Riforma med., 1940, 35 (Ref. Kongz. inn. Med., 1940, 103, 635). — 10) 大久保及び寺元: 實驗消化. 昭15, 15, 471; 昭17, 17, 1079.

(昭和24.11.15日受付)

第1表 健康者

番 號	性	年 齡	始 發	排 泄 量 (%)					持 續
				I°	II°	III°	IV°	計	
1	♂	30	20'	1.9	2.5	2.6	1.6	8.6	8°
2	♂	38	20'	1.6	1.6	1.9	1.3	6.4	6°
3	♂	22	10'	3.0	2.2	2.5	1.9	9.6	8°
4	♂	28	20'	1.3	1.9	1.6	1.7	6.5	8°
5	♂	30	10'	2.5	1.9	2.2	1.3	7.9	6°
6	♂	53	20'	1.2	1.9	1.6	1.2	5.9	6°
7	♀	22	30'	0.9	1.6	1.6	1.3	5.4	6°
8	♀	27	30'	1.9	2.5	2.5	1.8	8.7	8°
9	♀	29	20'	1.4	2.0	1.9	1.6	6.9	6°
10	♀	34	20'	1.9	3.1	2.8	1.1	8.9	6°

第2表 肝 疾 患

番 號	性	年 齡	病 名	始 發	排 泄 量 (%)					持 續	サ 法		經口 法	尿 ヲ	高 田	モグ イレハ ント
					I°	II°	III°	IV°	計		始發	最高				
1	♂	40	急性肝炎VII病日	10'	17.5	12.5	5.6	4.7	40.3	8° 20'	III°	卅	+	+	+	60
			同 XIV 病日	20'	3.8	4.6	3.8	2.0	14.2	6°			+			
2	♂	23	急性肝炎VIII病日	10'	10.5	7.0	7.5	3.8	28.8	8° 20'	II°	卅	+	+	+	30
			同 XX 病日	10'	4.0	3.1	1.8	2.5	11.4	8°			±			
3	♀	43	急性肝炎	10'	8.8	6.3	5.0	4.4	24.5	8° 20'	I°	卅	+	—		24
4	♀	51	梅毒性肝炎	10'	5.5	7.3	6.3	1.7	20.8	6° 20'	II°	卅	+	+	+	27
5	♂	50	ラエネック氏肝硬變	10'	8.8	6.3	3.5	2.1	20.7	6° 30'	III°	卅	+	+	卅	55
			同 11 日後		11.3	11.3	10.0	6.2	38.8							
6	♂	60	ラエネック氏肝硬變	20'	2.8	5.7	6.3	1.6	16.4	6°			+	卅		7
7	♀	45	鬱血性肝硬變	10'	7.5	2.5	2.5	1.8	14.3	6° 30'	III°	+	+	+	+	15
			同 23 日後		9.4	5.6	5.0	3.1	23.1	8° 30'	III°					
8	♀	59	鬱血性肝硬變	10'	4.8	4.4	3.8	1.6	14.6	6° 20'	II°	±	+	+	+	15
9	♀	27	胆 道 癌	10'	5.6	5.0	5.6	2.8	20.0	8° 20'	III°	+	—	+		
			同 30 日後		8.8	7.5	6.3	3.3	25.9	8° 30'	III°		—			160
10	♂	43	胆 道 癌	10'	8.0	7.5	8.8	5.3	29.6	10° 30'	IV°	+	—	+		160
11	♀	58	胆 道 癌	10'	20.5	8.8	5.6	3.3	38.2	8°			—	+		80
12	♀	61	胃癌による胆管閉塞	10'	5.6	6.9	6.3	3.1	21.9	6° 20'	IV°	+	—	+		28
13	♂	45	胆 石 症	20'	3.1	2.5	2.5	1.9	10.0	6° 10'	III°	—	±	—		7
14	♀	23	胆 石 症	10'	5.0	2.8	3.0	2.3	13.1	8° 20'	I°	+	+	—		10
15	♂	33	胆 石 症	10'	5.9	5.0	4.8	3.3	19.0	8° 20'	III°	—	—	—		11
16	♂	48	肝 ガ ス ト マ	10'	6.3	5.0	8.1	4.8	24.2	10° 20'	III°	+	+	—		5
17	♀	56	原 發 性 肝 癌	10'	4.4	3.8	2.8	2.2	13.2	8° 20'	I°		+	卅		4
18	♂	42	ワ イ ル 氏 病	10'	20.5	16.0	7.8	6.5	50.8	8° 30'	III°	卅	+	+	+	88
			同 25 日後		9.8	7.5	6.3	3.0	26.6							

第3表 腎 疾 患

番 號	性	年 齡	病 名	始 發	排 泄 量 (%)					持 續	サ 法		經口 法	尿 ヲ	一 日 尿 量 (cc)
					I°	II°	III°	IV°	計		始發	最 高			
1	♂	50	急性腎炎	20'	1.2	1.4	1.9	1.4	5.9	8° 10'	I°		—	—	1200
2	♂	40	慢性腎炎	20'	1.4	2.2	1.9	1.3	6.8	6° 10'	II°		—	—	1000
3	♀	52	同	10'	3.2	2.5	2.8	1.9	10.4	8° 10'	I°		—	—	1500
4	♂	19	ネフローゼ加腎炎	20'	2.7	3.0	/	3.4	9.1	10°				—	900
5	♂	24	同		1.7	1.6	2.3	1.9	7.5	10°				—	700
6	♀	52	同		/	7.5	/	5.0	12.5	12°	III, IV° > I, II°		+	+	500
7	♂	24	ネフローゼ	10'	8.8	7.5	5.0	4.4	25.7	8°				—	700
8	♀	20	同		/	2.6	/	3.1	5.7	14°	III, IV° > I, II°		+	+	350
9	♂	50	同		/	5.8	/	6.0	11.8	12°				+	500
10	♂	46	腎 結 核	20'	4.5	4.4	4.1	2.0	15.0	6° 20'	II°		+	+	1500

第4表 高田氏反應及び黄疸度との關係

		高 田 氏 反 應						ビ リ ル ビ ン 指 數					
		—	±	+	++	+++	++++	5以下	~15	~30	~60	~120	120以上
		11	1	6	4	2	1	8	7	4	2	2	2
本	10%以下	4	4					3	1				
	10~20%	8	5		1	1	1	4	4				
	20~30%	10	2	1	3	3	1	1	2	4	1		2
	30~40%	1			1							1	
法	40%以上	2		2							1	1	

第5表 経口法、サ法、尿ウ反應との比較成績(I)

		陽 性 例				
		本	法	経口法	サ	法
實 驗 例		本	法	経口法	サ	法
1	肝疾患、肝腫	22	18	16	19	15
2	腎 疾 患	6	3	3	3	3
3	肺結核肋膜炎	16	10	8	9	9
4	消 化 管 癌	11	7	6	6	7
5	同 潰 瘍	10	4	3	3	4
6	そ の 他	6	4	3	4	4
計		71	46	39	44	42

第6表 経口法、サ法、尿ウ反應との比較成績(II)

		+		—	
		46		25	
本	法				
		+	—	+	—
経	口	38 (83%)	8 (17%)	1 (4%)	24 (96%)
サ	法	40 (87%)	6 (13%)	4 (16%)	21 (84%)
尿	ウ	34 (74%)	12 (26%)	8 (32%)	17 (68%)

ジギタリス類の臨床知見補遺

渡 邊 正 巳

日大櫻澤内科(主任櫻澤教授、指導齋藤教授)

Some observations on clinical experiences of digitalis Preparations by Masami Watanabe

研究室内の製品の使用経験はいうまでもなく學問的に重要であるが、吾々はそれが工業化され實地醫家の手に入る現品についてしらべている。従つて、學研ジギタリス班、殊に、東大佐々内科、千大及び新大田坂内科の業績を尊敬すると共に、實地醫家の手に入る製品の成績をのべても、あなたがち無用ではあるまいと考え、そのいくつかをすでに發表してきた。ここでは第1項で、いろいろのジ製品が Ecg におよぼす影響、ならびに、そ

れから藥効の判定ができるかどうかということ、特に胸誘導に注意して觀察したところをのべ、第2項では、いわゆる Redigitalisation についてのべる。第1項は私と塚田が日大醫學會例會(昭23—10)、及び同總會(昭24—10)、第2項については私が同例會(昭24—12)にその要旨をのべた。

第1項 ジギタリス Ecg 臨床知見補遺

ジの藥効判定には主として、鬱血性心不全と心室搏數の多い心房細動とをもつ患者を選んだ。特