

胃十二指腸潰瘍に対する次サリチル酸蒼鉛 筋肉注射療法の研究

(第 二 編)

筋注された次サリチル酸蒼鉛剤の運命に関する探求

(広島県深安郡大津野村立診療所)

岡山大学医学部浜崎病理学教室 (指導: 浜崎教授)

近 藤 弘

[昭和 31 年 2 月 5 日受付]

第 1 章 緒 言

第一編に於ては専ら胃十二指腸潰瘍の次サリチル酸蒼鉛 (以下ビスと称す) 筋注療法に関する臨床と病理学的研究を報告した。この編ではビス筋注療法の胃十二指腸潰瘍に有効な根拠を得るために主として蒼鉛の組織内の分布を組織化学染色により又化学定量によつて追求し、又動物実験により之が筋肉注射時に於ける胃十二指腸の組織検査を行つた。尚おこの実験中油製懸垂ビスと水性酒石酸蒼鉛剤の作用をも比較研究した。一方臨床的には唾液、及び胃液に於ける蒼鉛分泌の消長を追試又は検査し、更に進んでビス筋注前後の患者の胃液酸度の変化と治癒経過に一連の関係あることを確め之が化学反応を考察した。

そもそも胃十二指腸潰瘍の発生原因は第一編に述べたように、之を本邦の有名なる最近の説に見ても黒津の中樞性要因¹⁾ 或は岡林²⁾ のアレルギーの立場よりの成因、友田³⁾ の長年月に亙る動物実験や特に友田⁴⁾ の幽門部に於ける電位差等に関する実験的研究もあり、之等の学説とビス筋注後の蒼鉛の治療作用との関係は興味のある問題であるが、学説の帰一していない今日之に言及することは差し控えたい。

第 2 章 蒼鉛剤の組織化学染色の追試 と、蒼鉛剤を筋注した人並に 家兎の胃十二指腸の組織化学 染色について。

第 1 節 五種の蒼鉛化合物の顕微鏡下 に於ける化学呈色反応実験

蒼鉛の組織化学染色法は古くは G. Komaya (1925)⁵⁾ によつては明確にされ今日 Wachstein, M 及び Zak⁶⁾ に於ては明確に大成されているが、之を顕微鏡下に於て化学反応せしめこの呈色反応の限界を追試したのである。特に其の保色時間、呈色の強弱及び染色法の優劣について検討した。

実験材料

1) 硝酸蒼鉛, 次硝酸蒼鉛, 次炭酸蒼鉛, 及び次サリチル酸蒼鉛, 酒石酸蒼鉛, の 5 種類を厳選して使用した。

2) オブジェクト及びデツキグラス, 其他使用一般器具は全部化学操作の規定に順じて之を清掃し全操作中蒸溜水を使用した。

実方法験

1) オブジェクトグラスに卵白グリセリンを塗布し室温にて半ば乾燥の後に上記 5 種の蒼鉛化合物を各々溶液或は均等浮遊液とし之を $\frac{1}{100}$ mg, $\frac{1}{1000}$ mg, $\frac{1}{10000}$ mg, $\frac{1}{100000}$ mg, として滴下室温にて乾燥せしめた物を用いた。

2) 染色方法

a) Légersche

Reagens 法

(G. Komaya改良法)⁷⁾ 後染色はゲンチアナビオレットを用いた。

b) Wachstein, M. Zack氏法⁸⁾ 後染色はライトグリーン。

c) Légersche ReagensのG. Komaya改良法にシンコニネを加えて呈色せしめ、後染色はゲンチアナビオレットを用いた。

b) Wachstein, M. Zack氏法にシンコニネを加えて呈色反応を行い後染色にライトグリーンを用いた。

以上の4方法で5種類の蒼鉛化合物をデッキ硝子上で反応させその成績を表示すると第1表のようである。

実験成績

結果

以上の結果

第1表 各種蒼鉛化合物の化学反応呈色
顕微鏡倍率 5×10, 5×40判定

蒼鉛剤の種類	硝 酸 蒼 鉛					次 炭 酸 蒼 鉛					次 サ リ ナ ル 酸 蒼 鉛					酒 石 酸 蒼 鉛				
	1	100	1,000	10,000	100,000	1	100	1,000	10,000	100,000	1	100	1,000	10,000	100,000	1	100	1,000	10,000	100,000
a) Légersches Reagens 反 応 度 調 色 保 色 日 数	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色	紫褐色
	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+
b) Wachstein, M. Zak 反 応 度 調 色 保 色 日 数	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄	光橙黄
	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+
c) Légersches Reagens + Cinchonine 反 応 度 調 色 保 色 日 数	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色	橙褐色
	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+
d) Wachstein, M. Zak + Cinchonine 反 応 度 調 色 保 色 日 数	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄	橙黄
	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+	7日+

(註) 呈色持続日数 ○日+………は○日以上、○日-………は○日にて消失。

を見るに蒼鉛の化合物はいずれも $\frac{1}{100}$ mg, $\frac{1}{1000}$ mg, では良く呈色反応し保色日数も良いが, $\frac{1}{10000}$ mg, に於ては次炭酸蒼鉛以外は殆んど呈色不鮮明で, $\frac{1}{100000}$ mg, に於ては次炭酸蒼鉛のみ一部反応した. 染色方法としては Légersches Reagens にシンコニネを加えた物が, 呈色及び色調保持に都合良く, 次に Légersches Reagens 法で, 更に Wachstein Zack 法にシンコニネを加えた法が, 之に次ぐ, Wachstein Zack 法は最も呈色困難で色調保持も短いが色調鮮明であるため鑑別には都合がよい.

第2節 ビスを筋注した患者の胃組織中の蒼鉛の分布.

実験材料

ビスを筋注して3日より1709日後迄の4例の切除胃から胃底部と幽門部の2箇所を切り取りパラフィン切片を作った. ビスは Neogifron (次サリチル酸蒼鉛 0.13g を含有する懸垂油液 1cc) を治療として種々の量を筋注し種々の時期に検した.

実験方法

第1節と同様に a, b, c, d, の4方法を行った.

第2表 ネオギフロンを筋注した患者胃組織中の蒼鉛の分布

患 者 名	No. 1 高○卓○		No. 2 岸○栄○		No. 3 秋○安○		No. 5 池○定○	
ネオギフロン注射量 及 注射後手術迄の日数	2 cc 9 日		2 cc 3 日		22 cc 611 日		36 cc 1709 日	
胃 の 部 位	胃 底	幽 門	胃 底	幽 門	胃 底	幽 門	胃 底	幽 門
a) Légersches Reagens 反 応 呈 色 組 織	—	+	+	+	+	—	+	+
		血管粘膜	血管粘膜	血管粘膜	血 管		血 管	血 管
b) Wachstein M. Zak 反 応 呈 色 組 織	+	+	+	+	+	—	—	—
	血管粘膜	血 管	血 管	血 管	血 管			
c) Légersches Reagens + Cinchonine 反 応 呈 色 組 織	+	+	—	+	+	+	+	+
	血 管	血管粘膜		血管粘膜	血管粘膜	血 管	血 管	血 管
d) Wachstein M. Zak + Cinchonine 反 応 呈 色 組 織	+	+	+	+	—	—	—	—
	血 管	血 管	血 管	血 管	血 管			

小 括

第2表の如く各例について幽門と胃底の組織中の蒼鉛の分布を a, b, c, d, の染色方法で検査したが, 粘膜面では幽門と胃底については特有な分布差は認め難い. 又血管中では No. 5 以外は多くの場合陽性と判定したが Légersches Reagens のみ(+)のものは之等の標本がフォルマリン固定であるために生ずる

血色素との鑑別が困難である. 従つて Wachstein 反応に信頼を置きたい.

第3節 蒼鉛剤を筋注した家兎の組織内に於ける蒼鉛の分布について.

実験材料

Neogifron 1cc を二頭の家兎へそれぞれ臀筋に注射し7時間乃至4日後に屠したものと酒石酸ビス(水性 1cc)を同様にして24時間

後に屠した兎の胃、十二指腸及び虫垂を材料とした。検査時間を上の如く選定したのは Neogfrion は人間では7時間後から排泄が上昇し5日目に低下するし、又酒石酸ビスは24時間中に排泄が最高調に達するからである。

実験方法

人胃と同じく a, b, c, d, の染色法を行った。

実験成績

第3表 家兎に筋注せる蒼鉛の組織内分布について

	No. 1 兎				No. 4 兎				No. 2 兎			
	2.150kg ネオギフロン1cc筋注 4日にて殺す				2.400kg ネオギフロン1cc筋注 7時間にて殺す				1.800kg 酒石酸蒼鉛1cc筋注 24時間にて殺す			
組 織 部 位	胃底	幽門	十二指腸	虫垂	胃底	幽門	十二指腸	虫垂	胃底	幽門	十二指腸	虫垂
a) Légersches Reagens 反 応	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+
呈色部位	血管	血管	血管 粘膜	血管 粘膜			血管	血管	血管	血管 粘膜	血管	血管
b) Wachstein M. Zak 反 応	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	—
呈色部位	血管 粘膜	血管	血管 粘膜	血管 粘膜	粘膜		血管	血管 粘膜	血管	血管	粘膜	
c) Légersches Reagens + Cinchonine 反 応	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+
呈色部位	血管	血管	血管	粘膜	粘膜		血管 粘膜	血管 粘膜	血管	血管	血管	血管
d) Wachstein M. Zak + Cinchonine 反 応	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—
呈色部位	血管 粘膜	血管		粘膜	粘膜	粘膜	血管	血管	血管	血管 粘膜	血管	

小 括

以上の3例では注射量と注射後の経過時間により Akamatsu¹¹⁾の報告の如く蒼鉛の現れ方には臓器により遅速があり、注射剤と臓器の関係もあるが、人に於けると同様胃底と幽門の粘膜面でのビス分布差は認められない、唯だ十二指腸粘膜に可也多量に現はれる事は注目に価する。虫垂部は Wakstein¹¹⁾の人廻盲部の所見と近似して居る。

第3章 Neogifron と酒石酸ビスマスナトリウム水溶液を筋注した家兎の胃及び十二指腸の所見

第1節 肉眼並びに顕微鏡所見

実験材料及び方法

成熟家兎6頭に Neogifron 1cc と酒石酸ビスマスナトリウム水溶液 1cc それぞれを腎筋に注射し下記の如く各々異つた経過時間に於て屠して直にホルマリンに固定して観察した。

1) No. 4 号家兎 Neogifron 1cc を体重 2.4kg の家兎の腎筋に注射し7時間後に処置した。

之を健康家兎の胃と比較すると胃底部に薄く褐色に着色した所があるが粘膜皺壁は著明であり特別な変化はない。十二指腸も同様である。

顕微鏡所見： 大湾部の粘膜は異常なく壁細胞及び主細胞の原形質も充実し核は円形で核膜は緊張している。幽門部の粘膜層は少し

薄くなつて居るが異常はない。十二指腸部の粘膜にも変化を認めない。

2) No.1 号家兎・ Neogifron 1cc を体重 1.0kg の家兎の臀筋に注射し 4 日後に処置した。

胃底の漿膜面の一部稍褐色に着色している。胃粘膜は全体に萎縮し皺壁の保存は稍良い。十二指腸に著変はない。

顕微鏡所見： 大湾部の粘膜は萎縮し比較的薄く壁細胞及び主細胞は小さく核膜は弛緩している。幽門部の粘膜層は薄くなり萎縮しているが其他に変化はない。十二指腸粘膜上皮の剝脱と粘膜下の充血はあるが基底部の腺細胞に変化はない。

3) No.2 号家兎： 酒石酸ビスマスナトリウム水溶液 1cc を体重 2.9kg の家兎の臀筋肉に注射し 7 時間後に処置した。

大湾の胃底部漿膜一部褐色に変化し、粘膜に著変を認めないが皺壁は減少している。十二指腸部には粘膜部の充血が強い。

顕微鏡所見： 大湾部の粘膜は少し萎縮して薄くなっているが特別な変化はない。幽門部にも特別変化はない。十二指腸部の粘膜上皮の脱落と粘膜下の充血が強い。

4) No.5 号家兎・ 酒石酸ビスマスナトリウム 1cc を家兎体重 2.4kg の臀筋内に注射し 24 時間後に処置した。

大湾胃底部全体に漿膜面は褐色に变じ粘膜皺壁はやゝ不明瞭である。十二指腸粘膜には所々に出血がある。

顕微鏡所見： 大湾部胃底の壁細胞及び主細胞共に核は小さく核の染色不良となつたものも見える。幽門部の粘膜上皮細胞萎縮し壁細胞及び腺細胞に軽度の萎縮が認められる。十二指腸の粘膜上皮脱落及び粘膜下の充血強く所々出血しているが基底部の腺細胞に変化はない。

5) No.6 号家兎： 酒石酸ビスマスナトリウム水溶液 1cc を体重 30kg の家兎の臀筋に注射し 4 日後に処置した。

大湾部の胃康部粘膜褐色になり菲薄となり粘膜皺壁やゝ不明瞭。十二指腸の粘膜及び漿

膜面にも小さい褐色の斑点を認める。

顕微鏡所見： 大湾部の粘膜はやゝ萎縮し胃底腺、壁細胞及び主細胞も共にやゝ萎縮性で核は小さくなり染色は悪くなつたものもある。幽門部の粘膜は萎縮し腺細胞核の核膜は弛緩して居る。十二指腸の粘膜上皮は強く脱落し所々出血しているし基底腺細胞の核の着染性が弱く核膜も弛緩している。

小 括

Neogifron は石氏¹²⁾の報告及び私の後述人体唾液中への蒼鉛の排泄にも示す様に其の排泄の速度が非常に緩慢である。人間の体重を今 50kg とすれば 1cc の Neogifron 注射時は 1kg あたりその 0.0026gr を使用した事になるが本実験の家兎では 1kg 平均 0.0514gr となり人間の 19 倍を使用したことになる。併し家兎の胃では前述の如く形態学的に著変を認めない。従つてビスの胃腺からの排泄は頗る緩慢なものであつて殆ど組織障害を起すことはないものと考えられる。

次に酒石酸ビスマスナトリウム水溶液の注射は古くは Akamatsu M,¹³⁾の実験で人間の体重 50kg に 1cc を用いると仮定すると体重 1kg あたりビスマスの使用量は 0.0002gr であるが家兎では 1kg 平均 0.0036gr で人間の 18 倍にあたり、其の使用量は前者と大差はないが炎症は強く起つている。この事は石氏¹⁴⁾の唾液中の蒼鉛排泄速度の研究で Thiobis, Perfismol, milaneuen, の排泄量比を 60 : 12 : 1 と判定してをることを思えば作用差のある事も自から明である。

本実験ではこれを要するに Neogifron は其の排泄の緩慢なため注射後 7 時間から 24 時間では大した変化はなく 4 日目で多少組織に変化をあたえている。酒石酸ビスマスナトリウム水溶液は注射後 7 時間で最大排泄量を示し 24 時間では其の毒性によつて可成組織が傷害され 4 日後には出血等の恐がある。これは上述の如く酒石酸ビスマスナトリウムの排泄速度の速いためと又其の薬理作用の激しいためと思われる。従つて胃十二指腸潰瘍の患者にはかゝる急速な排泄を来す蒼鉛の使用は注意

す要するものと言わなければならない。幸に私はこれまでこの種の物を臨床的に使用しなかつた。

第4章 ビス筋注患者の唾液及び胃液中の蒼鉛の作用に関する考察

第1節 ビス筋注患者の胃液並びに唾液中に排泄される蒼鉛量について

1) 唾液について

検査材料

胃十二指腸潰瘍患者12名にビス筋注前に毎回 30cc の唾液を取り全量を用いた。即ち初回採集は第一回注射前で次回から来診時注射

前に唾液を採取した。(尚お血清中の蒼鉛定量を注射後単期長期の者5名より 10cc 採血して材料とし検査(8表参照)した)

実験方法

定量は J. Bondar u. A. Karell 氏法より改善した石氏法¹⁶⁾とし、呈色反応は高木誠氏¹⁷⁾の沃度カリ、硫酸キニネ、及びシニコニン反応の三法を用いた。

実験成績

12名中57日より114日に互に検したもののうち2例をあげると第4表の如くであり。又治療完了後611日より1709日迄の患者の検査成績は第5表の如くである。

第 4 表

池 ○ ト ○ ヨ ♀																
注射回数	1回 1cc 中 0.13g 含有	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
注射後日数		1	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55		67	78
呈色反応	シニコニン反応	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
	沃度反応	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
	硫酸キニネ反応	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
唾液1cc中 蒼鉛含量 mg		○	0.00049	0.00043	0.00043	0.00043			0.00043	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043		0.00043	0.00043
ベンチジン 反 応		卅	卅				卅						—		—	—

小 ○ 原 ○ 与 ♀

注射回数	1回 1cc 中 0.13g 含有	1	2	3	4	5	6	7	8							
注射後日数		1	5	10	15	20	25	30	35	40	47	52	57			
呈色反応	シニコニン反応	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
	沃度反応	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
	硫酸キニネ反応	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
唾液1cc中 蒼鉛含量 mg		○	0.00049	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043			
ベンチジン 反 応		卅		—	卅	+	—	—	—	—			—			

第 5 表

患者名	性別	ネオギフロ 注 射 量	経過日数	X線に於ける 腸骨上蒼鉛の陰影	唾液 1cc 中 の 蒼 鉛 量	Cinchonine	Jod.	chinin. Sulf.
高○卓○	♂	25cc	813日	+	0.00023mg	+	+	+
池○定○	♂	20	1709	+	0.00029	+	+	+
秋○安○	♀	20	611	+	0.00048	+	+	+

小 括

以上の如くビス筋注射療法時患者の唾液中の蒼鉛量は石氏 Milaneuen の筋注時¹⁵⁾の成績とほぼ同様の結果となつた。即ち各例を見るに相当長期に亙り緩慢な蒼鉛の排泄が唾液中に行われる事が知れる。特に蒼鉛の長期排泄については Hanzlik, Mehrtens¹⁸⁾の報告があり X 線上に筋肉注射した蒼鉛塊像の認められる間は尿中に蒼鉛は排泄されると云い、私の第 5 表の 3 例は 2 年乃至 3 年以上にわたつて X 線によつて蒼鉛塊が患者の陽骨窩に証明され唾液中でも明かに蒼鉛の含有されるのを知つた。

今之を高○卓○の唾液中の蒼鉛排泄量を例にとつて計算して見ると次の如くなる。

筋注ビス 1cc 中に蒼鉛含量は 0.13gr であるから 25 回注射で

$$0.13 \text{ gr} \times 25 = 5.2500 \text{ gr}$$

唾液 1cc 中の蒼鉛の含量を 0.00023mg とし大人 1 日の唾液分泌の最大量を 1000cc とすれば 1 日に唾液中に排泄される蒼鉛の量は 0.23 mg となる

$$0.23 \text{ mg} \times 813 \text{ 日} = 186.99 \text{ mg}$$

となり之に尿、糞便の排泄を考慮に入れても未だ相当の余裕のある事が知れる。

第 2 節 胃液中の蒼鉛の含量について、

胃液中の蒼鉛の含有量については動物実験としては橋本六郎¹⁹⁾の成績があり、之は犬 1 頭につき Milaneuen 10cc (0.1gr 含有) を 5

頭の犬 (平均体重 2.080kg) 筋注に (24 時間にて屠して検査し胃液 1cc 中の蒼鉛含量平均 0.00124mg と報告している。私の実験では胃十二指腸潰瘍患者にビス筋注射療法中及び完了後の胃液 1cc 中の蒼鉛含有量平均は 0.00038mg となる。(但し之は注射後 2 日 1709 日に渡る平均である第 6 表参照)

考 察

従来胃に於て蒼鉛はあまり吸収又は排泄されない様に述べられているが、この点に関しては現在迄の統計的検査報告は少く且つ胃液中に常に唾液の混入するため特に人胃中に於て胃液中の眞の蒼鉛の含量を決定する事は困難である。私の胃液と唾液各々 1cc 中の蒼鉛の含量では長期になるとむしろ唾液の含有量の方が多くなるようである。要するに胃液中には緩慢に長期間蒼鉛の排泄されるものと思われる。

第 5 章 胃十二指腸潰瘍患者のビス注射前後に於ける胃液の総酸度及び遊離塩酸度の変化について

胃十二指腸潰瘍患者の胃液に関しては古くから多くの検査研究並に実験成績があり之と病因論との関係も色々に論ぜられており軽々に論断は許れないが、一応私の例について筋注前後の胃液酸度を検査して参考とした。本邦に於ける最近の友田²⁰⁾の幽門部に於ける酸度と胃組織の電位差の変化に対する貴重なる報告は教訓深い。

検査材料

胃十二指腸潰瘍患者の 12 名につき検査前夜から絶食せしめ早朝空腹時に唾液を嚥下することなく胃液を採取して検査した。勿論患者にはビス筋注以外には制酸剤、アルカリ剤、神経遮断剤、等は投与しない。

検査方法

カフエイン法 (Katsch u. Kalk)²¹⁾によつて検査した。

第 6 表

患 者 名	性別	ネオギフロン注射量	注射後日数	胃液 1cc 中の蒼鉛含量
藤 ○ 一 ○	♂	3 cc	20 日	0.00041 mg
池 ○ ト ○	♀	8	141	0.00051
高 ○ 卓 ○	♂	25	813	0.00027
池 ○ 定 ○	♂	20	1709	0.00026
岸 ○ 栄 ○	♂	2	3	0.00063
小 ○ 原 ○ 与	♀	8	57	0.00021
秋 ○ 定 ○	♀	20	611	0.00038
計	7	86 cc	3354 日	0.00267 mg
平 均	1	12.3 cc	479 日	0.00038 mg

考 察

No. 1: 徳○三○ ♂ 32才

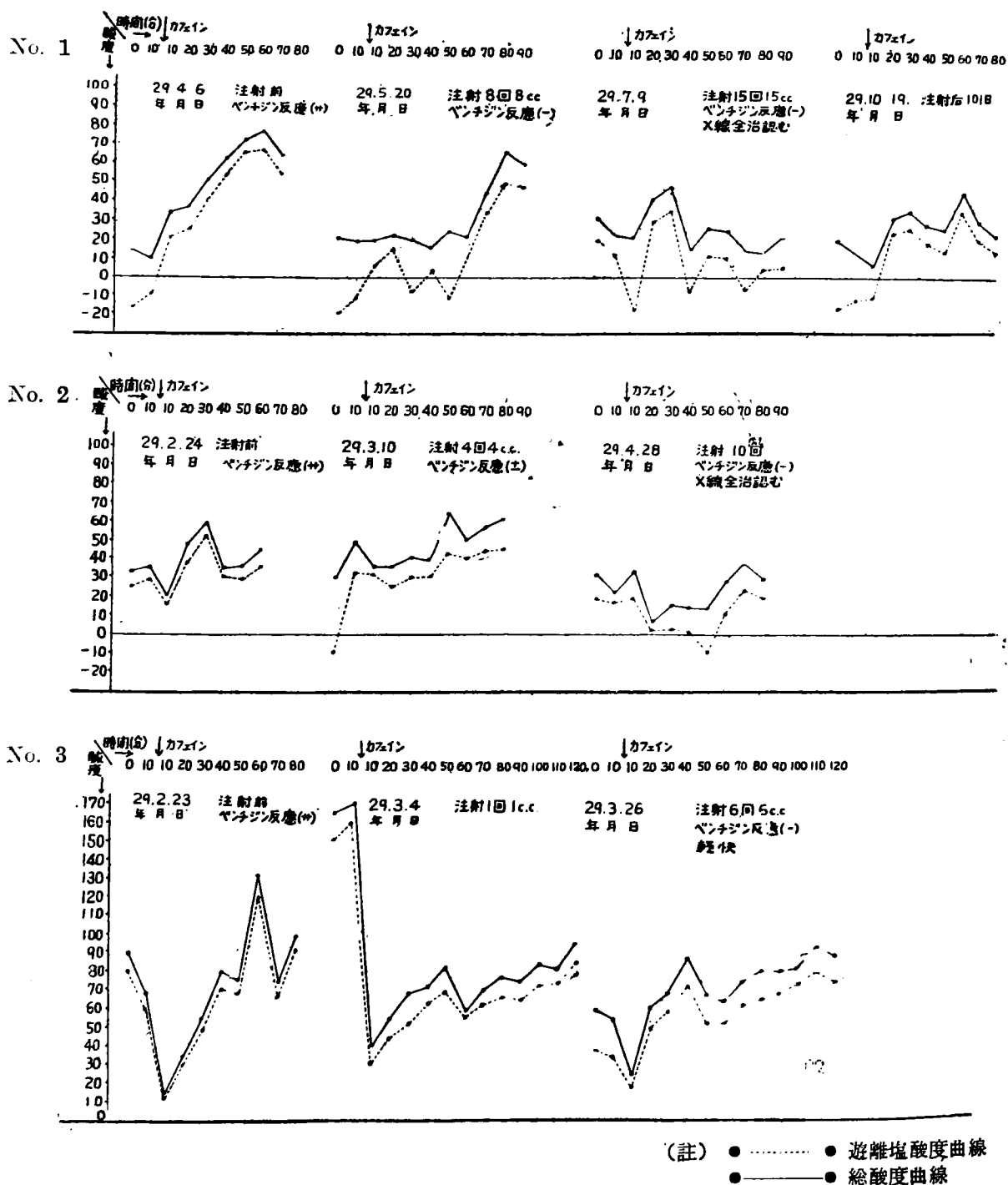
吞酸嘔吐と空腹時痛を訴えて来診X線で小湾並に十二指腸球部潰瘍と診断した者である。酸度曲線は初診時は急峻型であつたがピス筋注8ccの34日で全治し曲線は遅酸型となり低酸に近く注射後101日でも正常曲線を保っており其の後225日でも異常ない。

No. 2: 関○卓○ ♂ 45才

空腹時異常に強い疼痛を訴え吞酸嘔吐はないが嘔気と胃膨満感がある。X線診断によつて幽門部の潰瘍と診断、初診時から胃酸度は正常曲線であつた。4ccの注射で軽快更に10cc注射し57日で全治したが当時の曲線は低酸型である。この患者はピス筋注のみで検査以外には一切服薬しなかつた、現在も健康で旺んに働いて居る。

No. 3: 秋○美○ ♀ 26才

第1図 胃液の酸度曲線



呑酸嘔吐と空腹時胃痛を訴えて来診しX線にて小湾部と十二指腸潰瘍と診断した者である。酸度曲線は急峻型であり6ccのビス筋注で約1ヶ月で軽快し酸度曲線も低下したが、再度疼痛を發し2cc追加して全治し酸度曲線は稍低きを保っている、以来現在迄元気で重労働に従事している。

以上3例の型を示したが一般に1回注射量1ccで6回から8回で自覚的にも軽快し全治と一致する者が多く酸度の正常化乃至低下が見られる。現今酸度の正常化又は低酸のみを以つて胃十二指腸の治療の原因を云々するは一方的な事であるが、一応かゝる事実に基づき胃液又は唾液中の蒼鉛化合物と胃中の塩酸との化学反応を仮定して減酸の問題にふれて見ることとする。

唾液中に在る蒼鉛を酸化蒼鉛の化合物と仮定して Bi_2O_5 とすれば塩酸との純化学反応は

$\text{Bi}_2\text{O}_5 + 10\text{HCl} = 2\text{BiCl}_3 + 5\text{H}_2\text{O} + 2\text{Cl}_2 \downarrow$
となり唾液1cc中の蒼鉛の最高含量0.0007mgとして1日の唾液分泌最大1000ccとすれば次の如くなる。

$$0.0007\text{mg} \times 1000\text{cc} = 0.7\text{mg}$$

即ち0.7mgの蒼鉛の量が1日分の唾液中に含有される。

$$\begin{aligned} \text{Bi} &= 209 \\ \text{Cl} &= 35.457 & \text{Bi} \cdots \cdots 0.7\text{mg} \times \frac{10\text{HCl}}{\text{Bi}_2\text{O}_5} \\ \text{H} &= 1.00080 & = 0.732\text{mg} \\ \text{O} &= 16 \end{aligned}$$

即ち0.732mgのHClを中和することになる。

以上の仮定は唾液1cc中に最高0.0007mgの蒼鉛を Bi_2O_5 の型で含んでいても1日に塩酸を0.732mgしか中和しない。1/10NormalのNa-OH1ccが塩酸3.65mgを中和することに思いを致せば上述の化学反応による減酸は軽微なものであるとしか思われぬ。従つて私はビス筋注による総酸度及び遊離塩酸の低下は化学反応のほかは蒼鉛が胃粘膜に及ぼす何等かの薬理作用によると考えざるを得ない。即ちビス筋注を行つた動物実験に於て認められた胃粘膜上皮細胞、主細胞、及び壁細胞の変化こそその原因ではないかと考えられるのである。

である。

第6章 胃潰瘍患者ビス筋注例の切除胃組織中の蒼鉛定量について

検査材料

胃十二指腸潰瘍患者にビス筋注療法を行い切除を要したものの胃5例を用いビス注射後最短期間は3日、最長は1709日に及んだ。

検査方法

ホルマリン固定切除胃を24時間水洗して胃底部及び幽門部よりそれぞれ1瓦から2瓦迄の組織を切除し可及的に水を切つて各々秤量し、之を80°Cの浮卵器で2時間²²⁾乾固した。内田は蒼鉛の臓器親和性に関する研究で乾固の問題を深く追及しており私にはよい参考となつた。定量はJ. Bodnar 及びA. Karell氏法より導出した石氏法に従い、比色定量はPulfrichsche Photometerの比色計を使用した。

実験成績

結果(第7表)

以上の5ケの胃潰瘍の切除胃中内○正○は癌性潰瘍のためか大湾部の含量は零となつたが、一般に注射後短時日のものに蒼鉛の含量高く、岸○栄○は注射量は2ccに過ぎないが最高価を示し次で9日後の高○貞○之に次ぐ、池○定○は36ccの大量を注射しているが1709日を経過したため最低価を示して居る。幽門部と大湾部のビス含量の平均は殆ど甲乙がない。

考察

以上の成績を第8表を作つて血清、唾液、胃液、胃組織中の蒼鉛と比較して考察して見ると。

石氏のMilaneuen注射後87日の人血清1cc中の三人の蒼鉛含量平均価は0.0038mgで私の注射後611日、9日、3日、の平均価0.0041mgで唾液1cc中の蒼鉛量平均価石氏の0.00063mg私のは0.00045mgとなり次に胃液1cc中には0.00037mgで、胃組織中の含量は血清の約3.59倍の0.01475となつた。今

第 7 表

	部 位	生の重量 (瓦)	80°C 2時間 乾燥重量(瓦)	80°C 2時間 乾 燥 率(%)	実 測 蒼 鉛 量 (mg)	生 1 瓦当の蒼 鉛含量 (mg)
秋 ○ ヤ ○ ヨ 22cc 注射後 611日	大 湾	1.471	0.36136	24.56	0.0280	0.01559
	幽 門	1.855	0.50125	27.02	0.0245	0.00984
高 ○ 卓 ○ 2cc 注射後 9日	大 湾	1.932	0.39974	20.69	0.0235	0.01183
	幽 門	1.680	0.31427	18.70	0.0200	0.01281
岸 ○ 栄 ○ 2cc 注射後 3日	大 湾	2.130	0.34520	16.20	0.0295	0.01694
	幽 門	1.659	0.30008	18.08	0.0320	0.02148
池 ○ 定 ○ 36cc 注射後1709日	大 湾	1.841	0.38783	21.07	0.0040	0.00207
	幽 門	2.342	0.43742	18.67	0.0075	0.00345
内 ○ 正 ○ 21cc 注射後 19日	大 湾	1.833	0.35368	19.29	0	0
	幽 門	2.240	0.38246	17.07	0.0035	0.00185
各 合 計			10			
平 均	大 湾			20.13	0.0170	0.009286
	幽 門				0.0175	0.009886

第 8 表

	石氏ミラノイエ注射患者			近藤ネオギフロソ注射患者				
	注 射 量 及 注射後日数	血清 1cc 中 の蒼鉛含量	唾液 1cc 中 の蒼鉛含量	注 射 量 及 注射後日数	血清 1cc 中 の蒼鉛含量	唾液 1cc 中 の蒼鉛含量	胃液 1cc 中 の蒼鉛含量	胃組織1瓦中 の蒼鉛含量
1	19.74cc 87日	0.0024 ^{mg}	0.00053 ^{mg}	22.0cc 611日	0.0019 ^{mg}	0.00048 ^{mg}	0.00038 ^{mg}	0.01272 ^{mg}
2	14.24cc 87日	0.0037	0.00066	2.0cc 9日	0.0045	0.00023	0.00027	0.01232
3	44.9 cc 87日	0.0053	0.00070	2.0cc 3日	0.0059	0.00063	0.00045	0.01921
平 均		0.0038	0.00063	—	0.0041	0.00045	0.00037	0.01475

胃組織中の蒼鉛の所在を血清と粘膜と平滑筋結合組織及び淋巴液に求めたとすると、これらが胃の切除組織片で1瓦中に0.01475mgの蒼鉛を含有する事になる。今組織中の淋巴液の蒼鉛含量を血清の蒼鉛含量の1/3と仮定し、唾液1cc、胃液1cc、を粘膜部のものとし更に淋巴液と血清とを加うれば次の如くなる。

血清 1cc 中の蒼鉛含量を 0.0041 とすれば
胃組織 1 瓦中の血清量は其の 1/3 であるから蒼鉛の含量も其の 1/3……0.00136 mg a
淋巴液も同様 ………0.00136 mg b
唾液 1cc 中の蒼鉛含量 ………0.00045 mg c

胃液 1cc 中の蒼鉛含量 ………0.00037 mg d
組織 1 瓦中の組織内蒼鉛含量…………… e
胃組織 1 瓦中の蒼鉛含量……0.01475mg f
以上の如くであるとすれば

$$a+b+c+d+e=f=0.01475\text{mg}$$

$$e=0.01121\text{mg}$$

即ち胃組織 1 瓦の内平滑筋中に含れる蒼鉛の含量は 0.0121mg となる。

以上は人胃粘膜表面に於て化学染色による呈色反応は $\frac{1}{1000}$ mg, 乃至 $\frac{1}{10000}$ mg, に存在することが判定しているので其の範囲で胃

液と唾液を加えて仮定した価である。

このことは市井が砒素で又内田²³⁾が蒼鉛で行える実験に於て病変ある場所へは正常では到達困難なる場所へ蒼鉛が到達すると述べたことや、古くは G. Komaya²⁴⁾の (1925) 想像せるが如く、組織内の蒼鉛が遊走細胞によつて血管内に運ばれ全身に分布することも考えられる。又私の研究では局所ビス筋注時に明かに細胞中に BiI_4 を吞食し、又一部は原形質内にビスマチールとして平等に呈色反応の認められるものがあり、之等が炎症組織に入つてビスチールとして存した場合は呈色反応困難であつて検出し得ないこともあるはう。

第7章 結 語

私は第一編に於て胃十二指腸潰瘍に対する次サリチル酸蒼鉛の筋肉注射治療の臨床並に病理学的研究を行つた。第二編に於てはこれの有効なる理由を探究して一部臨床的に胃液の変化を検査し、病勢の好転と共に酸度の正常化又は低下あるを知つた。又組織化学染色を人胃並に動物組織に行い蒼鉛の組織中に於ける分布と組織変化を追求した。又化学定量による胃組織中の蒼鉛を定量した。終りに唾液、胃液及び血清中の蒼鉛の含有量との相互関係を考察した。

以上の実験から次の結果を得た。

文 献

- 1) 黒津敏行・胃潰瘍成立の中樞性原因 最新医学, 8巻, 152 (1953)
- 2) 岡林篤・胃潰瘍の病理学的所見, 殊にアレルギーの立場から. 最新医学, 8巻, 169 (1953)
- 3) 友田正信: 最新医学, 8巻, 158 (1953)
- 4) 友田正信: 日本医事新報, No. 1575 (1954)
- 5) 7) G. Komaya・Arch. Dermatol. Syphilol., 24) 149, 277~291 (1925).
- 6) 8) Wachstein, M. Zack F.C.: Am. J. path., 22, 603~611. (1946)
- 9) 石天之枢・岡山医学会誌, 52, 2926 (1940)
- 10) 石天之枢・岡山医学会誌, 52, 2683 (1940)
- 11) 13) Akamatsu, M.: Acta. Sehol. med. Univ. imp. Kioto, 4, H. 2, S. 295 (1921)
- 12) 石天之枢: 岡山医学会誌, 52, 2700.
- 14) 石天之枢 岡山医学会誌, 52, 2926 (1940)
- 16) 石天之枢 岡山医学会誌, 52, 2673 (1940)
- 17) 高木誠司 定性分析化学, 昭和17年.
- 18) Hanzlik, Mehrrens, Marshall, Watson, & Spaulding: Archichiv. of dermatol & Syphil., Vol 22, 1903.
- 19) 橋本六郎: 慶大薬理. 実験薬物学誌, 18巻, 331 (1941)
- 22) 金井泉: 臨床検査法提要 (1954)
- 21) 内田一郎: 大阪日赤医学誌, 2 (1938)
- 23) 内田一郎: 大阪日赤医学誌, 4 (1940)

Public Health Office, Otsuno-son, Fukayasu-Gun, Hiroshima Pref.
Department of Pathology, Okayama University Medical School.
(Director : Prof. Hamazaki)

Studies on the Treatment for Gastric and Duodenal Ulcer by the Intramuscular Injection of Bismuth Subsalicylate

Part. II

Observations on the Intramuscular Injection of Bismuth Subsalicylate in Oil.

By

Hiroshi Kondo, M. D

December 26, 1955

In part II the author investigated the histological staining possibilities of various bismuth compounds and then, by the intramuscular injections, verified the distribution of bismuth in the tissues of the stomach and of the duodenum both in men and rabbits. It was noticed that the conditions of the recipients (men and rabbits) received the injection had turned for the better with the continuous decrease in the acidity of the gastric juice. The cause of these changes was histopathologically found to be due not only to the direct action of Bismuth contained saliva on the ulcer but also to the chemical reaction between bismuth and gastric acid, and thus apparently to a beneficial effect of bismuth on the function of the stomach tissue-cells.

By this experiment, it is considered that water-soluble bismuth tartarate which absorbed or secreted quite rapidly is rather harmful than the more slowly absorbed and secreted one like oil-soluble bismuth subsalicylate. So I believe that the latter is more suitable for the treatment of the gastric ulcers. Moreover, the chemical quantitative value of bismuth in the tissues of man suggests that this substance (bismuth subsalicylate) will be slowly and protractedly absorbed and secreted, and consequently acts on the gastric tissue for a considerably long period.

The present investigation has proved that intramuscular injection of bismuth subsalicylate will act gradually for a long time and that, when once administered, bismuth subsalicylate is continuously effective for the gastric and duodenal ulcers.
