

Clearance 法による腎機能に関する研究

第 2 編

実験的肝障害時における腎機能の消長

岡山大学医学部第一内科教室 (主任:小坂教授)
(指導:九州大学山岡教授)

岡 哲 生

〔昭和34年9月8日受稿〕

緒 言

肝と腎とが常に密接なる関係にある事は夙に知られた事実であり、肝と腎とが共に障害され易い事は古くは1866年 Gaucher により提唱され、1890年 Richardière は Hepatonéphrite と云う名称を用いた。後に Nonnenbruch は Hepatorenales Syndrom と云う概念を提唱した。一方本邦に於ては京大、松尾巖教授により早くより肝腎の機能の関連に注目され、Nonnenbruch と同様の症候群を提唱されている。即ち Richardière は Hepatonéphrite と呼称する際は腎では炎症のみでなく、機能障害も考慮すべきであるとし、Nonnenbruch は Hepatorenales-Syndrom の際、腎に機能的変化は認めるが解剖学的変化は無いとし、一方又 Beckman は肝と腎との器質的關係を検討し、肝障害の腎への影響は必ずしも認められるとは限らず、腎に器質的变化を認める場合は肝、腎、共に侵襲されている場合であるとしており、Clairmont et al, Steintal, Pytel は肝実質性疾患に於ては先ず腎障害が起るとし、手術的侵襲を総輸尿管に加えると肝より腎に先ず障害が惹起される事が観察証明されている。この肝腎症候群に臨床的には勿論、実験的にも薬物投与等により惹起されるが、Koch は犬に alcohol を与え肝硬変と共に糸球体、尿管の変化を認め、Bösjörmenyl & S. Zarvas は総輸尿管結紮、四塩化炭素、Phenylhydrazin 等の負荷時に尿管上皮の病変を認めている。これらの実験は主として器質的变化を目標とした検索成績であつて、これを機能の面より実験的に種々の肝臓毒負荷時検索した成績は少く、教室戸川が家兎に於て、網内系填塞、肝臓毒負荷時に於ける腎 clearance と尿中 bilirubin との相互關係を検索した成績以外みるべきものが少ない。そこで著者は犬を実験動物

として、可及的に各種の肝臓毒を条件を変えて負荷し腎機能を Clearance 法を用いて検索し、肝腎機能關係を追及し、見るべき成績をえた。

実験方法

1) 実験材料

体重約 10 kg 前後の成熟雌犬を使用、特に妊娠していない事に留意した。

各種条件附与法 (肝障害方法)

a) 蟻酸 allyl は体重 1 kg 当り 50 mg を 1 回皮注して急性症状を起させた例と、10 mg 当り毎日連続皮注を行い慢性症状を起させた例とを試みた。

b) 市販猫イラズは10%に黄燐を含有するとされているので体重 1 kg 当り 0.02 g 1 capsel に入れ経口投与した。

c) 四塩化炭素は体重 1 kg 当り 0.5 cc 1 回常水と混合、sonde により経口投与するか、体重 1 kg 当り 0.3 cc 3 日間皮注例の 2 方法を試みた。

d) Chloroform は20%になる様に olive 油で稀釈し、体重 1 kg 当り 0.5 cc を 1 回皮注した。

e) Hepatotoxin は予め犬の肝生食加抽出液を以て兎 (雄性) を免疫した法により作成し、異種抗体 (抗犬肝家兎血清) の抗体価64倍、256倍の 2 種類を用い、64倍のものは 1 kg 当り 0.5 cc を 1 回、256倍のものは 1 kg 当り 0.25 cc と何れも生理的食塩水により 10 cc に稀釈し 3 日間連続静脈内注射した。

2) 観察方法

各対象につき予め体重を測定し、早朝空腹時に sonde により約 200 cc の水を経口投与し、約 2 時間後に台に束縛、多孔性 Nelaton catheter を尿道口より膀胱内に挿入し、排尿、採尿、操作を行う。長時間に亘り計測の例については、中間に於て 2~3 回前記の如く水の投与を行い、実施を円滑ならしめ

るよう取計つた。計測の間隔は1回負荷の症例にあつては2, 4, 6, 12, 24の各時間か、或はそれ以上に亘り、2回以上負荷の症例にあつては2, 3, 4, 5の各日数か、或はそれ以上に亘り計測した。但し Hepatotoxin による障碍例に就ては負荷後2, 7, 10の各日数に計測、観察した。なお各症例の対照として必ず負荷前に上記操作により予め健康時の値を計測した。

3) 測定方法

前編記載の臨床実験例と同様 Para-amino 馬尿酸 soda (以下 PAH と略す) により腎血漿流量 (以下 RPF と略す) を、RPF を hematokrit (Ht と略す) により換算、腎血流量 (以下 RBF と略す) を求めた。次で thio-硫酸 soda により糸球体濾過値 (以下 GFR と略す) を測定し GFR/RPF より濾過率 (以下 FF と略す) を算定、尿細管再吸収率 (以下 RR と略す) は GFR と1分間尿量とにより百分率で示した。体表面積は Meeh の式である $O = K^3/\sqrt{G^2}$ (O = 体表面積, G = 体重, $K = 12.38$) により算出した。thio-硫酸 soda は約 20 cc, PAH に就ては約 2 ~ 3 cc を混合、注射筒に入れ、片側股静脈に注射、下度血中濃度が最高値より直線を描き下降する時間を採り開始時間とし記録、終了である採尿時間の正確に中絶時刻に反対側股静脈より採血する所

謂簡易法 (H. Fóa & N. Fóa の変法, 森本, 戸川の方法) を採用し、採血の繰返しによる循環血液量の減少による影響を極力防止した。また Clearance 開始時に当りては水で膀胱内を洗滌後に空気を送り軽く膀胱を圧迫、残尿の無いようにつとめ、採尿時に当つては溢尿の無い程度の空気を送り正確な時刻に完全採尿するよう留意した。

4) 定量法

thio-硫酸 soda は C. Brun の法により、PAH は津田, 松永の sulfamin, その他芳香族第一級 amino 化合物の定量法に倣つた。

実験並に考按

1. 蟻酸 allyl 多量1回投与時の腎機能

蟻酸 allyl 50 mg/kg 1回皮注後の成績は Table 1 の如くで全例共2時間後に Ht は既に上昇、爾後急速度の上昇過程を辿る。GFR, RPF は 2) の急速死亡例を除き、負荷後2時間に急曲線を描き最高位を示し、RPF に於て特に顕著である。而し爾後の時間にては急速に下降し、上昇を示す事なく計測不能となり、約8時間後死亡する。FF は1例の急性死亡例を除き漸次下降線を辿る。RR は一定の傾向を認めないが90%以下になる事は既に死亡の寸前である事を爾余の他の症例に於ても認める。処で H.

Table 1. Liver-impaired cases with allyl-formate
(Allyl-formate was once injected subcutaneously at the rate of 50mg/kg.)

Case 1)		Before	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.	
10.3 kg	Ht (%)	46	47	48	52		
	GFR (cc/min.)	41.31	59.97	13.59	2.26		
	RPF (cc/min.)	83.47	155.56	98.21	15.23	died.	
	RBF (cc/min.)	154.57	293.51	188.86	31.75		
	FF	0.49	0.39	0.14	0.15		
	RR (%)	96.85	97.33	96.32	86.72		
Case 2)	Ht (%)	54	56				
	GFR (cc/min.)	51.70	3.22				
	RPF (cc/min.)	140.32	4.18	Unable to measure (died)			
	RBF (cc/min.)	305.04	9.50				
	FF	0.37	0.77				
	RR (%)	97.67	81.37				
Case 3)	Ht (%)	60	62	64			
	GFR (cc/min.)	26.71	32.18	2.32			
	RPF (cc/min.)	48.62	113.18	9.10	Unable to measure (died)		
	RBF (cc/min.)	121.55	297.84	25.29			
	FF	0.55	0.28	0.25			
	RR (%)	96.44	97.25	83.62			

Case 4) 9.8 kg	Ht (%)	52	53.5	56	58	
	GFR (cc/min.)	60.0	71.02	62.43	3.41	
	RPF (cc/min.)	118.2	193.96	149.09	12.2	Unable to measure (died)
	RBF (cc/min.)	246.25	417.12	338.63	29.05	
	FF	0.51	0.37	0.42	0.28	
	RR (%)	98.33	98.24	97.75	86.60	
Case 5) 10 kg	Ht (%)	52	55	56.5		
	GFR (cc/min.)	29.12	33.08	1.98		
	RPF (cc/min.)	87.88	130.22	11.69		Unable to measure (died)
	RBF (cc/min.)	183.08	333.82	26.87		
	FF	0.33	0.25	0.17		
	RR (%)	97.25	86.10	87.20		

Eppinger によれば蟻酸 allyl の 50 mg/kg 皮注の急性中毒例に於ては犬は注射後1~1.5時間に隔り、血液濃化、静脈圧の低下と共に毛細血管の透過性が亢り、組織に蛋白遊出等血液量の減少を来し、主侵襲部の肝は増大し血量に富み、Bössle, Rosin & Doljanski らの記載の如く組織学的には中毒の持続時間と程度により異なるが、破壊過程の進行と共に脂肪変性を、次で肝小葉周辺部の肝細胞索は乱れ、Disse 氏腔に相当する部位に間隙を生じ、遂には血管の破綻、漏出と共に宛も血海の如き像を呈すると云う。その他蟻酸 allyl は特異的な毛細血管毒であるため毛細血管透過性亢進により多少なりとも体内諸臓器の組織は侵襲される。而してこの場合腎のみは多くの場合除外されるという。著者の成績で早期に Ht 値の上昇するのは Eppinger のいう血液濃縮の結果と思われ、2~4時間後、GFR, RPF 共に上昇するのは急激な肝及び水分代謝障害に対応す

る一時的肝に対する腎の代償的作用を示すものと考えられるが、糸球体の濾過能力を示す FF は漸次減少し、尿細管再吸能力を示す RR では一定の傾向を示さない処から腎の個々の機能は却て低下するか、又は一定の傾向を示さないことになる。爾後に於て全身的生体衰弱を伴い急速に GFR, RPF, FF の下降低下を来し、死亡への路徑を辿るものと思考される。

2. 蟻酸 allyl 少量連続投与時の腎機能

蟻酸 allyl 10 mg/kg 宛連続毎日皮注の場合の成績は Table 2 の如く Ht は急性例ほどではないまでも、上昇機運を示す。RPF は例 2) の 3 日目死亡の急速例を除き全例に於て 1~3 日に上昇高値を示し、例 4) では更に 4 日目においても負荷前より高値を認めた。GFR では 1 日目には寧ろやや低下するが、2 日目には上昇、最高値を示す。爾後に於ても GFR, RPF 共に動揺値を示し、多少上下す

Table 2. Liver-Impaired cases with Allyl-Formate
(Allyl-formate was every day injected subcutaneously at the rate of 10 mg/kg)

Case 1)		Before	1 day	2 days	3 days	4 days	5 days	6 days
10.5 kg	Ht (%)	40	40	43	40.5	41	42.5	43
	GFR (cc/min.)	52.11	46.0	68.56	24.39	16.24	30.0	21.25
	RPF (cc/min.)	77.14	115.06	128.14	73.68	31.64	42.0	41.7
	RBF (cc/min.)	128.57	191.7	224.81	120.78	53.61	73.04	71.4
	FF	0.67	0.39	0.53	0.33	0.48	0.71	0.51
	RR (%)	98.26	98.4	97.03	96.7	96.82	97.2	98.04
Case 2) 11 kg	Ht (%)	42	42	44				
	GFR (cc/min.)	34.49	17.59	11.73				
	RPF (cc/min.)	118.52	119.06	9.87				died.
	RBF (cc/min.)	204.34	205.27	17.63				
	FF	0.28	0.15	1.2				
	RR (%)	96.18	99.5	87.27				

Case 3)	Ht (%)	40	40	42	42	42.2	38	40
	GFR (cc/min.)	51.54	45.37	49.12	15.26	29.06	11.59	19.54
	RPF (cc/min.)	214.42	281.74	220.4	48.51	106.82	77.47	35.0
	RBF (cc/min.)	357.37	469.57	380.0	83.64	184.81	124.96	58.33
	FF	0.24	0.16	0.23	0.31	0.27	0.15	0.26
	RR (%)	95.8	97.24	96.3	91.48	94.8	92.8	96.31
		10days	2 weeks	20 days				
	Ht (%)	42.5	42.5	44				
	GFR (cc/min.)	40.36	44.17	29.06				
	RPF (cc/min.)	147.27	91.66	72.28				
	RBF (cc/min.)	256.12	150.14	129.07				
	FF	0.28	0.48	0.4				
RR (%)	97.7	97.3	97.24					
Case 4)		Before	1 day	2 days	3 days	4 days	5 days	6 days
	Ht (%)	48	48.5	56	58	58.5	69	60
	GFR (cc/min.)	61.94	55.97	81.72	71.24	57.5	61.58	1.75
	RPF (cc/min.)	126.83	147.06	272.11	248.22	268.18	188.36	3.0
	RBF (cc/min.)	243.9	285.56	618.43	590.98	646.22	459.41	7.5
	FF	0.48	0.38	0.30	0.28	0.21	0.32	0.58
RR (%)	97.9	97.76	98.9	98.78	98.43	97.97	88.1	
Case 5,	Ht (%)	51	51	52	52	53	62	
	GFR (cc/min.)	42.37	38.12	57.02	39.84	22.54	18.02	
	RPF (cc/min.)	98.12	128.7	149.33	220.1	135.6	31.33	died.
	RBF (cc/min.)	200.26	262.65	311.11	458.51	288.51	82.45	
	FF	0.43	0.29	0.39	0.18	0.17	0.57	
	RR (%)	97.4	97.0	98.23	96.5	98.1	84.9	

るが大略低下への道程を辿る。FF は一定せず、時に上昇を認めることがある。RR には一定の傾向を認めない。H. Eppinger によれば少量の蟻酸 allyl を反覆注射して慢性中毒を惹起させた場合、1回多量の投与例ほどでないにしても同様の所見を肝に認めるという。著者の成績では症例 2) は早期死亡し、allylformate に対する個体差によると思われるが、その詳細は不明である。他の例では前項の成績とその程度は軽微であるが、ほぼ一致している。即ち Ht の上昇は血液濃縮過程を示すものと考えられ、GFR, RPF の上昇は腎の肝に対する代償機転と思考される。

3. 黄燐 1 回投与時の腎機能

黄燐 (猫いらず) 1 回経口投与時の成績は Table 3 の如くである。即ち Ht は全例共 4 ~ 6 時間目に於て一時上昇するがに後日に於てはやや低下した。GFR, RPF に於ては全例共 2 ~ 4 時間に上昇値を認め、特に RPF の高値を見る。爾後に於ても多少の値の動揺を認めるが GFR, RPF 共に負荷前より

上昇値を示す。FF は 1 例に 6 時間よりの上昇を認めたが、他は凡て 2 時間値の上昇を認め、以後漸減した。RR では 5 例中 3 例に一過性に増加を認めた。A. Heffer や H. H. Meyer & R. Gottlieb によれば黄燐投与時も chloroform 負荷時と同様血液濃縮作用を認めるとしているが、Ht の値の軽度ながらの一過性上昇は前項の蟻酸 allyl 中毒時のそれほどでないにしても濃縮を示唆するものと思われる。

黄燐による組織学的所見としては一般に肝に於て、変性が小葉内に瀰漫性に出現し、大別して瀰濁腫脹性型、脂肪変性型並びに中間型の 3 型に分類され、chloroform, 四塩化炭素中毒の如き壊死は認められぬとされている。腎に於ては尿細管上皮に変性が認められる。処で上記の成績では GFR, RPF, FF とともに負荷直後より上昇値を示すところから却て腎の機能的亢進の存在が考えられる。森によれば燐中毒の際には肝機能障害、網内系障害を認めるが、腎機能では僅かな亢進を認めたとのことであるが、上記の成績は可成り著しいもので、それには猫いらず

Table 3. Liver-Impaired cases with "Neko-Irazu"
(Containing Phosphorus in 10% was once perorally administrated at the rate of 0.02 g/kg)

Case 1)		Before	2hrs.	4 hrs.	6 hrs.	12hrs.	24 hrs.	2days	3 days
10.5 kg	Ht (%)	48	48	47	49	49	52	50	48
	GFR (cc/min.)	21.73	79.12	72.66	43.33	40.15	22.91	49.49	51.83
	RPF (cc/min.)	138.21	164.7	236.05	135.0	116.4	100.0	230.26	132.22
	RBF (cc/min.)	265.76	316.73	445.38	264.71	228.23	208.33	460.52	254.26
	FF	0.16	0.48	0.37	0.32	0.34	0.23	0.21	0.36
	RR (%)	96.31	98.7	98.91	98.14	98.02	95.6	96.94	95.72
Case 2)	Ht (%)	44	44	45	50	52	52	54	48
	GFR (cc/min.)	51.43	70.52	45.0	48.3	60.29	53.33	61.38	51.83
	RPF (cc/min.)	118.75	103.65	161.24	110.12	104.5	150.0	228.0	209.33
	RBF (cc/min.)	212.05	185.08	293.16	220.24	217.71	312.50	495.65	402.55
	FF	0.43	0.67	0.27	0.44	0.66	0.36	0.26	0.24
	RR (%)	98.54	98.58	98.0	98.7	99.1	97.1	98.04	95.85
Case 3)	Ht (%)	42	40	43	40	42	42	42	40.5
	GFR (cc/min.)	42.48	51.76	61.07	72.46	50.82	81.0	92.18	48.65
	RPF (cc/min.)	94.77	172.22	186.79	147.69	100.3	199.02	238.09	211.3
	RBF (cc/min.)	163.39	287.03	327.7	246.15	172.93	343.13	410.5	355.12
	FF	0.45	0.3	0.32	0.48	0.51	0.41	0.38	0.23
	RR (%)	96.7	98.45	98.08	97.79	97.04	97.04	97.83	97.9
Case 4)	Ht (%)	50	48	46	46	45	44	46	
	GFR (cc/min.)	31.8	42.92	29.85	39.72	36.11	30.71	36.8	
	RPF (cc/min.)	74.76	87.5	151.66	185.71	120.4	92.81	100.63	died
	RBF (cc/min.)	149.52	168.27	280.85	343.81	218.91	165.55	186.35	
	FF	0.43	0.49	0.19	0.21	0.3	0.33	0.36	
	RR (%)	96.8	95.9	95.64	96.72	95.46	94.46	96.87	
Case 5)	Ht (%)	43	44	44	45	40	43	45	42
	GFR (cc/min.)	28.84	36.1	26.4	40.15	29.98	32.9	24.17	31.42
	RPF (cc/min.)	81.13	92.6	122.7	143.2	170.2	212.9	132.9	166.3
	BBF (cc/min.)	142.33	165.36	219.11	260.36	283.67	371.93	241.63	286.86
	FF	0.35	0.39	0.22	0.28	0.18	0.16	0.19	0.19
	RR (%)	98.3	98.0	97.2	96.91	96.5	96.02	97.84	97.0

の投与量、使用した動物(犬)の性別等も関係しているのではないと思われる。ともあれ腎もまた磷により障碍されるにしても機能の面では肝機能の代償的作用を示すものと考えられる。

4. 四塩化炭素多量1回投与時の腎機能

四塩化炭素 0.5 cc/kg 1回経口投与時の成績は Table 4 の如くである。Ht は概して上昇するが、1例に於ては上昇後、低下する。GFR, RPF は症例 1) 2) 5) の3例に於て4~6時間目に上昇を示し、爾後 2) の例に於て2日目に RPF の高昇を見る外は、全例共多少の動揺を示しつつ漸次下降低値を示す。FF, RR は一定の傾向を示さない。四塩

化炭素による障碍として主侵襲部位たる、肝の変化は chloroform と異り、肝小葉中心部が初期に侵され漸次周辺部と移行部に腫大空胞細胞の出現を認め、中心静脈を中心としほぼ等円状に脂肪変性を認めるとされる。之の中心部に始り、小葉周辺部に向う病変の進展は黄磷中毒時の肝組織変化と反対である。一方腎では Bösjörmenyl & Zarvas によれば尿管上皮に変性像を認めるという。上記の成績では負荷後4~6時間で RPF, GFR の上昇を認め一過性の腎の代償、刺戟による亢進と考えられるが FF, RR は一定の傾向を示さない処から糸球体濾過能、尿管再吸収能等の個々では異常はなかつた。爾後

Table 4. Liver-impaired cases with carbon tetrachloride
(Carbon Tetrachloride was once perorally administrated at the rate of 0.5cc/m)

Case 1)		Before	2 hrs.	4 hrs.	6 hrss.	12 hrs.	24 hrs.	2 days	3 days
8 kg	Ht (%)	40	40	40	40	43	43		
	GFR (cc/min.)	21.32	22.62	31.5	32.22	16.9	6.5		
	RPF (cc/min.)	52.08	99.69	67.72	104.32	68.84	18.93	died.	
	RBF (cc/min.)	86.8	166.15	112.87	173.86	120.77	33.21		
	FF	0.41	0.23	0.46	0.31	0.24	0.34		
	RR (%)	95.31	92.92	94.44	91.9	90.2	84.62		
Case 2)	Ht (%)	40	44	45	46	50	45	40	40
	GFR (cc/min.)	47.3	46.02	41.14	61.31	79.09	32.76	43.6	15.07
	RPF (cc/min.)	130.72	97.13	189.0	117.43	105.68	125.67	204.17	85.0
	RBF (cc/min.)	217.87	173.45	343.64	217.46	211.36	224.85	340.28	141.67
	FF	0.36	0.47	0.22	0.52	0.74	0.26	0.21	0.18
	RR (%)	98.2	97.17	98.1	98.22	98.8	95.94	96.78	88.7
Case 3)	Ht (%)	35	36	36	37	39			
	GFR (cc/min.)	33.49	20.4	35.9	4.65				
	RPF (cc/min.)	121.59	76.26	104.3	15.0	Unable to measure (died)			
	RBF (cc/min.)	189.06	119.15	162.97	23.81				
	FF	0.27	0.26	0.34	0.31				
	RR (%)	97.67	98.4	96.6	82.2				
Case 4)	Ht (%)	38	38	39	38	37	37		
	GFR (cc/min.)	38.25	40.65	24.02	31.9	23.74	23.2		
	RPF (cc/min.)	214.28	113.48	116.67	98.0	91.38	98.38	died	
	RBF (cc/min.)	345.53	183.03	191.26	158.06	145.9	156.16		
	FF	0.18	0.36	0.31	0.32	0.25	0.23		
	RR (%)	97.9	98.84	96.67	97.5	96.04	95.69		
Case 5)	Ht (%)	42	42	43	45	48	50	50	
	GFR (cc/min.)	31.18	33.6	30.23	48.91	38.24	20.41	5.30	
	RPF (cc/min.)	106.4	92.82	100.4	146.3	98.18	43.26	19.5	died.
	RBF (cc/min.)	190.34	160.03	176.14	266.0	138.81	86.52	39.0	
	FF	0.29	0.36	0.30	0.33	0.38	0.47	0.27	
	RR (%)	98.22	97.35	94.6	98.42	96.6	94.73	82.51	

病変の進行に伴い漸次機能低下を来している。

なお Ht の上昇は血液濃縮を物語るが大呂によれば造血機能への影響も考えられる。下降する例を見るのは一部採血の影響も考えられる。

5. 四塩化炭素少量連続投与時の腎機能

四塩化炭素 0.3 cc/kg 3日間連続皮下注射した場合の成績は Table 5 の如くである。即ちその成績は 0.5 cc/kg 1回経口投与例とやや異なる様相を呈し、GFR, RPF では1日後に於て上昇を来し、症例 1) に於て4日、1~2週に RPF の高値を、症例 2) に於て2~5日、1~2週に RPF の高値を、症例 3) に於て GFR, RPF とともに1日目に上昇、

爾後急速に低下4日目死亡。症例 4) に於て4日目に RPF の上昇を認めるが5日目低下6日目死亡。症例 5) に於て爾後3, 5日に於て RPF の上昇を夫々認めた。FF は生存例に減少を、死亡前日には上昇を見る。

RR には一定の傾向を認めなかつた。Ht は漸次上昇を示す。従つて四塩化炭素の少量連続投与では死亡例の外は RPF は長く上昇傾向を示し、腎血流の亢進と見做され肝に対する代償的な亢進の努力は長く続くものと考えられる。

Table 5. Liver-Impaired cases with carbon tetrachloride
(Carbon tetrachloride was injected for 3 days subcutaneously at the rate of 0.3cc/kg)

Case 1)		Before	1 day	2 days	3 days	4 days	days	1 week	2 weeks
9 kg	Ht (%)	36	40	40	40	41	42	36	35
	GFR (cc/min.)	45.93	66.34	36.98	56.22	51.89	31.29	47.42	35.38
	RPF (cc/min.)	127.97	255.78	92.27	133.68	245.71	92.0	260.67	307.5
	RBF (cc/min.)	199.95	426.3	153.78	222.8	416.46	158.63	406.25	473.07
	FF	0.36	0.25	0.40	0.42	0.21	0.29	0.18	0.11
	RR (%)	99.49	98.3	98.06	98.34	98.25	97.44	98.56	97.62
Case 2)	Ht (%)	52	54	56	56	56	56	55	55
	GFR (cc/min.)	26.64	41.43	57.41	36.0	27.07	35.17	22.23	25.06
	RPF (cc/min.)	51.62	188.5	135.38	94.50	115.0	100.15	88.4	126.27
	RBF (cc/min.)	107.54	409.79	307.68	214.77	261.36	227.64	196.46	280.6
	FF	0.51	0.22	0.42	0.38	0.24	0.34	0.25	0.11
	RR (%)	98.41	98.59	98.46	96.5	97.22	97.63	97.07	97.99
Case 3)	Ht (%)	30	33	40	40				
	GFR (cc/min.)	30.76	40.2	21.2	5.02				
	RPF (cc/min.)	187.43	246.4	57.33	11.49	died.			
	RBF (cc/min.)	267.75	367.76	95.55	19.15				
	FF	0.17	0.16	0.36	0.43				
	RR (%)	98.41	98.59	98.46	83.1				
Case 4)	Ht (%)	42	44	44	45	48	48	50	
	GFR (cc/min.)	29.83	38.24	30.08	32.32	24.8	16.21		
	RPF (cc/min.)	98.01	122.6	101.42	87.25	148.3	34.11	died.	
	RBF (cc/min.)	168.98	218.93	181.10	158.63	285.19	65.65		
	FF	0.30	0.31	0.28	0.37	0.16	0.47		
	RR (%)	98.1	98.63	97.91	98.06	95.6	89.92		
Case 5)	Ht (%)	36	38	38	40	42	40	38	
	GFR (cc/min.)	46.78	40.71	38.31	54.02	29.63	36.4	29.02	
	RPF (cc/min.)	102.9	169.87	111.67	230.81	156.24	209.3	140.6	died
	RBF (cc/min.)	160.4	273.9	189.45	384.67	266.34	348.83	226.78	(9days)
	FF	60.45	0.24	0.34	0.24	0.19	0.18	0.20	
	RR (%)	98.06	98.34	97.89	98.4	98.2	97.43	97.08	

6. chloroform 投与時の腎機能

chloroform 0.5 cc/kg (20%) 皮注時の成績は Table 6 の如くである。即ち全例共 2, 4, 6 時間の何れかに GFR, RPF の上昇を認め、症例 4) を除いて総て 24 時間乃至 2 日で下降低下値を示す。FF は 1 例を除き総て減少を見る。RR は一定の傾向を示さなかつた。Ht は 1 例の外は総て上昇する。処で chloroform 中毒により肝小葉に於て、糸粒体の消失、顆粒化等の脂肪変性を惹起し、腎では間質性腎炎を随伴するとされている。一方腎機能の面では上の成績の如く全例共負荷後に於て GFR, RPF 等の腎機能の亢進を認め、爾後に於て漸次低値を示

したが FF は減少傾向のみで、RR は一定の傾向を認めなかつた。このことは chloroform による肝臓障害の代償として腎血流の増加を意味し、従つて腎の一時的代償機能の亢進と考えられるが、時間の経過と共に腎炎が惹起されて器質的変化、機能低下を来すものと考えられる。

7. Hepatotoxin 投与時の腎機能

抗体価 64 倍の Hepatotoxin 0.5 cc/kg を静脈注射した後の腎機能は Table 7 の a) の如くである。即ち症例 2) に於ては GFR, RPF は 2 日目に一過性に上昇、症例 1) に於ては GFR は 2 日目に RPF は 7 日目に僅かに上昇を認めるが 10 日目の値は共に

Table 6. Liver-Impaired cases with chloroform
(Chloroform was added to 4 volumes of olive oil, and it was once
injected subcutaneously at the rate of 0.5cc/kg.)

Case 1)		Before	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	12 hrs.	24 hrs.	2 days	3 days	4 days
9 kg	Ht (%)	48	48	48	49	50	52	50		
	GFR (cc/min.)	27.77	47.27	61.29	56.62	30.84	5.91	1.42		
	RPF (cc/min.)	94.21	174.09	298.05	309.03	116.5	52.5	4.21	died.	
	RBF (cc/min.)	181.17	334.98	573.17	605.94	233.0	109.37	9.42		
	FF	0.29	0.27	0.20	0.17	0.26	0.11	0.33		
	RR (%)	95.68	97.82	97.9	96.91	96.2	91.54	78.6		
Case 2)	Ht (%)	40	38	38	39	38	37	36	36	40
	GFR (cc/min.)	22.28	26.08	26.0	53.53	40.2	53.2	30.6	32.25	9.21
	RPF (cc/min.)	166.15	215.31	62.85	91.93	170.94	226.5	56.91	103.2	22.35
	RBF (cc/min.)	276.91	447.37	101.37	150.7	275.4	359.52	88.92	161.25	37.25
	FF	0.13	0.12	0.41	0.58	0.23	0.23	0.23	0.31	0.41
	RR (%)	97.12	96.92	98.0	98.69	97.3	98.68	97.05	97.33	94.57
Case 3)	Ht (%)	44	46	46	44	45	42	40	40	
	GFR (cc/min.)	39.06	34.06	40.0	18.9	22.34	17.09	15.47	3.13	unable to measure (died)
	RPF (cc/min.)	97.82	108.23	240.0	64.2	71.65	51.07	40.74	11.78	
	RBF (cc/min.)	174.63	200.42	444.4	114.24	130.27	88.05	67.9	19.97	
	FF	0.39	0.42	0.16	0.29	0.31	0.33	0.38	0.26	
	RR (%)	97.12	96.92	98.0	98.69	97.3	98.68	97.02	89.8	
Case 4)	Ht (%)	46	46	48	50	50	52	52	52	52
	GFR (cc/min.)	50.61	44.0	52.58	57.0	48.5	43.39	43.06	40.78	32.96
	RPF (cc/min.)	123.75	95.12	144.08	266.67	140.2	105.91	130.24	104.83	140.0
	RBF (cc/min.)	229.16	176.14	277.07	533.34	280.4	220.64	271.33	218.39	290.2
	FF	0.41	0.46	0.36	0.21	0.34	0.41	0.33	0.38	0.23
	RR (%)	98.2	98.07	98.26	98.24	97.3	98.74	96.83	97.91	97.6
Case 5)	Ht (%)	40	40	42	42	44	43	42	41	
	GFR (cc/min.)	46.21	47.08	54.87	39.96	23.21	18.03	11.3	5.24	
	RPF (cc/min.)	97.63	123.6	219.4	176.52	99.06	60.4	24.08	16.31	died.
	RBF (cc/min.)	162.88	206.6	378.27	304.34	176.89	105.96	41.51	27.63	
	FF	0.47	0.38	0.24	0.22	0.33	0.29	60.46	0.32	
	RR (%)	98.72	98.4	98.13	97.21	96.33	95.05	89.98	80.94	

負荷前の値と余り変動無い事を示す。次に抗体価 256倍の Hepatotoxin 0.25 cc/kg 当り 3日間負荷した後の腎機能は Table 7, 6) の如く 2日乃至 1週間目に於て GFR, RPF の下降を認める。而して負荷後 10日目に於ては GFR, RPF 共に上昇し、負荷前の値か或はそれ以上の値を示し、FF はやや減少を示す。H. G. Meyer-Krahmer によれば Hepatotoxin 投与後の肝に於ては小葉中心部の壊死、肝細胞の遊離、膨化を認め、毛細管は比較的良く維持され kupffer 星細胞が正常か、やや膨化する。24時間生存例に於ては肝細胞を認め、注射後 3~5

日、9日を経ると全肝の実質細胞の瀰漫性膨化が起り、低酸素下の状態となり、細胞には 2 核を有し、Disse 氏腔のやや拡張を見る。一方腎では糸球体がやや血暈に富むが腎炎を疑わず所見は無く尿管の変化も認めないと云う。処が上記観点より見ると実験 a) の例に於ては 2乃至 7日に GFR, RPF の上昇を認め、FF は減少し RR は一定しない処は既述の肝臓毒投与時の場合と同様、肝障害の代償として腎血流の一過性増加を認めたが、抗体価の高い Hepatotoxin を用いた実験 b) の例に於ては反対に GFR, RPF の低値を 2~7日に認めた外、FF,

Table 7. Liver-Impaired cases with hepatotoxin

a) Hepatotoxin was once intravenous injected at the rate of 0.5cc/kg) (Titer 1 : 64)

Case 1)		Before	2 days.	7 days.	10 days.
9.5 kg	Ht (%)	46	46	47	46
	GFR (cc/min.)	32.77	38.89	30.60	21.82
	RPF (cc/min.)	112.21	110.00	129.60	107.32
	RBF (cc/min.)	207.79	203.70	244.53	198.74
	FF	0.29	0.35	0.23	0.20
	RR (%)	97.66	98.20	96.89	98.93
Case 2)					
10.5 kg	Ht (%)	50	51	50	50
	GFR (cc/min.)	26.54	28.06	31.89	29.24
	RPF (cc/min.)	82.06	126.0	69.13	87.45
	RBF (cc/min.)	164.12	254.17	138.26	174.90
	FF	0.32	0.22	0.46	0.33
	RR (%)	98.24	97.56	98.88	98.62

b) (Hepatotoxin was 3days intravenous injected at the rate of 0.25cc/kg) (Titer 1 : 256)

Case 3)		Before	2 days.	7 days.	10 days.
8.8 kg	Ht (%)	48	48	46	46
	GFR (cc/min.)	49.27	32.39	43.50	50.31
	RPF (cc/min.)	72.69	70.61	84.00	140.92
	RBF (cc/min.)	139.79	135.77	155.56	260.96
	FF	0.67	0.45	0.52	0.35
	RR (%)	97.89	98.43	97.44	97.90
Case 4)					
10 kg	Ht (%)	44	45	45	44
	GFR (cc/min.)	37.00	15.33	10.22	27.15
	RPF (cc/min.)	99.15	41.00	28.56	87.50
	RBF (cc/min.)	177.05	74.54	53.74	156.25
	FF	0.37	0.37	0.35	0.31
	RR (%)	98.86	96.60	90.54	96.64
Case					
9.8 kg	Ht (%)	50	50	50	50
	GFR (cc/min.)	22.23	18.05	15.56	24.90
	RPF (cc/min.)	86.00	69.30	66.22	102.45
	RBF (cc/min.)	172.00	138.60	132.44	204.90
	FF	0.26	0.26	0.23	0.24
	RR (%)	98.33	97.00	95.63	98.55

* Continuind.....

Name	sex	age	Disease	Ht (%)	GFR (cc/min.)	RPF (cc/min.)	RBF (cc/min.)	FF	RR (%)
I. M.	(M)	35	Diabetes mellitus	48	121.50	545.30	1049.60	0.22	98.0
A. I.	(F)	42	"	43	94.37	415.90	729.66	0.24	96.08
K. H.	(M)	28	"	42	138.20	566.10	978.0	0.24	98.66
K. W.	(F)	32	"	40	84.5	355.58	889.50	0.23	97.40
S. I.	(M)	33	"	44	124.5	545.50	974.10	0.22	97.42

(Tonsillectomie)

Name	sex.	age	Disease	Ht (%)	GFR (cc/min.)	RPF (cc/min.)	RBF (cc/min.)	FF (%)	RR (%)
K. N.	(M)	47	subacute nephritis after	45	78.40	342.50	622.72	0.22	98.72
			Tonsillectomie (1 week)	45	52.30	288.50	524.54	0.16	97.73
			" (2 weeks)	46	84.30	420.30	778.30	0.20	97.39
T. M.	(F)	26	acute nephritis.	50	65.00	380.00	760.00	0.17	98.16
			after Tonillectomie (1 week)	50	48.20	340.0	680.00	0.14	96.88
			" (2 weeks)	50	95.00	450.0	900.0	0.20	97.89

RRも低下を示した。Hepatotoxin 投与時には上述の H. G. Meyer-Krahmar の記載の如く腎には解剖学的異常所見を認めないので肝のみを侵すとされているから、他の肝臓毒の如く肝のめならず、腎をも多かれ少かれ侵す毒素と異り、肝障害時の腎機能への影響を比較的純粋に知る事が可能かと思われる。そうすると抗体価の高い Hepatotoxin で肝を障害する際は同時に腎の機能をも障害されることとなり、肝腎症候群と唱えられる肝、腎両者の関係を明かに認めうることとなつた。

結 論

各種肝臓毒投与時の腎機能を腎 Clearance 法により検討し以下の結論を得た。

1) 蟻酸 allyl 50 mg/kg 1回皮注例では2時間後 Ht, GFR, RPF とともに急昇し、特に RPF は顕著で、以後急速に下降し死亡する。FF は下降し、RR は一定の傾向を示さない。

2) 蟻酸 allyl 10 mg/kg 連続毎日皮注例では Ht は上昇機運を示し、RPF は1~3日に上昇高値を示し、GFR は1日目にやや低下し、2日目に上昇、高値を示し、FF, RR は一定の傾向を示さない。

3) 黄磷症例 0.02 g/kg 経口投与例では Ht は4~6時間で一時上昇し、GFR, RPF は2~4時間において上昇を認め、特に RPFの高値を見る。FF は大概2時間値に上昇を認め、以後減退した。RR は5例中3例に一過性に増加を認めた。

4) 四塩化炭素 0.5 cc/kg 1回経口投与例では Ht は概して上昇し4~6時間に GFR, RPF は5例中3例に4~6時間後上昇高値を示し、多少の動

揺を示しつつ漸次下降線を辿る、FF, RRは一定の傾向を示さない。

5) 四塩化炭素 0.3 cc/kg 3日間連続皮注例では GFR, RPF は翌日より上昇を認め FF は生存例に減少を、死亡寸前に於ては上昇を示す。RR は一定の傾向を示さない。

6) chloroform 0.5 cc/kg (20%に希釈) 皮注例では GFR, RPF は2~4~6時間に上昇、24時間乃至2日にして下降低値を認む。FF は概して減少を示し、RR は一定の傾向を示さない。

7) 抗体価64の Hepatotoxin 0.5 cc/kg 静脈注射した例では GFR, RPF は一過性に上昇を認め FF, RRは一定の傾向を示さない。

8) 抗体価256の Hepatotoxin 0.25 cc/kg を3日間静脈注射した例では2~7日に GFR, RPF は下降減少し、10日目頃には寧ろ負荷前より上昇するほど回復亢進を示す。FF はやや減少の傾向を辿り、RR は一定の傾向を示さない。

9) 期くて肝障害時には腎の機能は屢々一過性に代償を示し、特に GFR, RPF に明かであるが、個々の機能たる FF, RR には一定の傾向を認め難い。但し抗体価の高い Hepatotoxin を3日間連続投与した例では代償的機能なく、寧ろ低下を示し、肝腎両機能には複雑な関連のあることが認められる。

主 要 文 献

- 1) K. Beckmann : Im. Hdb. f. inn. Med. 2, 111 (1953).
- 2) Bösjörmenyl & S. Zarvas : Z. exper. Med.

111, 304 (1942).

- 3) L. L. Thompson et al. : Amer. J. Med. Sci. 199, 305 (1941).

- 4) Pyter: Arch. exper. Path. Pharmak. Leipzig 24 (1888).
- 5) L. Benda, E. Rissel, & N. Stefenelli: Dtsch. Med. Wschr. 1035, 1091 (1954).
- 6) 戸川: 日本消化器病学会胞雑, 51巻, 10号, 405 (昭29).
- 7) H. Eppinger, H. Kaunitz u. H. Poper: Die seröse Entzündung, Verlag von Inlius Springer.
- 8) A. Rosin, & Doljanski. Amer. J. Path. 22, 317 (1946).
- 9) A. Heffer: Hdb. d. exper. Pharmak. III 3 Verlag von Inlius Springer (1934)
- 10) H. H. Meyer u. R. Gottlieb: Die Experimentelle Pharmak. Urban Schwanzenberg Wien (1933).
- 11) 吉田, 外4名・日本内科学雑誌, 43巻, 9号, 651 (昭29).
- 12) 街智 日本薬理学雑誌, 48巻, 5号, 318 (昭27).
- 13) 森・日大医学雑誌, 12巻, 1号, 37 (昭28).
- 14) H. G. Meyer-Krahmer・Med. Poliklinik d. Universität Heiderberg

Studies on the Kidney Function by Means of the Clearance Method

Part II Studies on the Vicissitude of Kiney Function in Experimental Liver Damage

By

Tetsuo Oka

The First Department of Internal Medicine, Okayama University, Medical School
(Chief: Prof. Kosaka: Director: Prof. K. Yamaoka, Kyushu University)

The kidney function in the administration of various liver poisons was observed by means of kidney clearance method. And the results were as follows.

1. In the cases with the subcutaneous injection of formic acid allyl 50 mg per kg of one time, Ht, GFR and RPF were all risen at the 2nd hour after the injection, especially RPF was remarkable, and it was rapidly fallen and the cases was deceased. FF declined and RR did not show a fixed tendency.

2. In the cases with the continuous subcutaneous injection of formic acid allyl 10 mg per kg every day, Ht showed the rising tendency, RPF showed the rise at the 1-3rd day after the injection and showed the high value, GFR declined at the 1st day and rose at the 2nd day and it showed high value, and FF and RR did not show a fixed tendency.

3. In the cases with the peroral administration of phosphorus yellow 0.02 g per kg, Ht temporarily rised at the 4-6th hour, GFR and RPF rose at the 2-4th hour, especially the high value of RPF was observed. FF generally showed the rise at the 2nd hour and it showed the decrease after 2 hours. RR showed the temporary increase in 3 of 5 cases.

4. In the cases of the peroral administration of carbon tetrachloride 0.5 cc per kg of one time, Ht generally rose at the 4-6th hour, GFR and RPF showed the high value in 3 of 5 cases at the 4-6th hour and it gradually fell with the considerable shaking. FF and RR did not show the fixed tendency.

5. In the cases of the continucus subcutaneous injection of carbon tetrachloride 0.3 cc per kg for 3 days, GFR and RPF showed the rise since the next day, and FF showed the decrease in the living cases and it showed the rise immediately before the death. RR did not show a fixed tendency.

6. In the cases with the subcutaneous injection of chloroform (in the dilution of 20%) 0.5 cc per kg, GFR and RPF rose at the 2—4—6 the hour and it fell at the 24 th hour or 2nd day and showed low value.

7. In the cases with the intravenous injection of hepatotoxin (0.5 cc per kg) of antibody titer 64, GFR and RPF showed the temporary rise, and FF and RR did not show the fixed tendency.

8. In the cases with the intravenous injection of hepatotoxin (0.25 cc per kg) of antibody titer 256 for 3 days, GFR and RPF fell and decreased at the 2-7 th day, those showed the recovery and rise at the 10th day more than those before the administration, FF showed a little decreasing tendency and RR did not show the fixed tendency.

9. The kidney function in liver damage often showed the compensation temporarily, especially it was remarkable on GFR and RPF, but no fixed tendency was scarcely observed on FF and RR as individual function. But the compensative function was not observed and the decline was observed on the cases with the continuous administration of hepatotoxin of high antibody titer for 3 days, and the complicated correlation between liver function and kidney function was observed.
