

## 慈大式人工腎臓“Jikei ELECTRO-DIALYZER”の研究

## 第6報 Salicylate 透析に関する実験的研究

東京慈恵会医科大学泌尿器科教室 (主任 南 武教授)

松 本 孝

## The Studies on the Jikei Electro-Dialyzer

## Report 6 : The Experimental Study on the Dialysis of the Salicylate

Takashi MATSUMOTO, M. D.

*From the Dept. of Urology, Tokyo Jikei University School of Medicine**(Director : Prof. T. Minami)*

The artificial kidney first was used in dialysis of the experimental salicylism by J. J. Abel in 1914. The clinical use of the artificial kidney in salicylism has hitherto been reported in several cases by P. D. Doolan (1951), A. A. Robin (1951), G. E. Schreiner (1955), R. O. Burns (1958) and A. C. Thomsen (1958). However no report has been seen so far concerning electro-dialysis of salicylism.

The author carried out a series of in vivo and in vitro experiments on electro-dialysis of salicylism with the Jikei electro-dialyzer Model-C. The results are summarized as follows :

1) In vitro experiments, the ratio of efficiency of the ordinary dialysis without electro-filtration and the electro-dialysis was 1/5.

2) In normal dogs the speed of the reduction of the blood salicylate concentration was extremely slow. It was 2.3mg/dl/hr. in non-anesthetized dogs and 1.86mg/dl/hr. in anesthetized dogs.

3) In the case of electro-dialysis of the dogs with salicylism with 0.1gm/kg of salicylate the average speed of the reduction of the blood salicylate concentration was 17.45mg/dl/hr. in non-nephrectomized dogs and 15.38mg/dl/hr. in nephrectomized dogs.

## 目 次

## 第1章 緒言

## 第2章 慈大式人工腎臓の概要

## 第3章 実験

## 第1節 実験装置

## 第2節 装置の組立

## 第3節 配線図

## 第4節 還流液の組成

## 第5節 装置の消毒

## 第6節 動物への装着方法

## 第7節 血液化学の測定方法

## 第8節 実験方法並びにその成績

## 1) in vitro に於ける Salicylate の透析

## a) Salicylate を混じた電解液の自然透析

## b) Salicylate を混じた電解液の電気透析

## 2) 正常犬に於ける血中 Salicylate の自然減少速度

## 3) Salicylate 投与犬の電気透析

## a) 非腎別犬群

## b) 腎別犬群

## 第4章 総括並びに考按

## 第5章 結論

## 第1章 緒言

1913年Abel, Rowtree, 及び Turner<sup>1)</sup> 等に依つて, 始めて試みられた体外血液透析装置は, Kolff<sup>2)</sup> (1944) によつて, その臨床的応用が完成された. 以来 Fishman<sup>3)</sup> (1946), MacLean<sup>4)</sup> (1948), Skeggs<sup>5)</sup> (1948), Venatta<sup>6)</sup> (1949), Merrill<sup>7)</sup> (1950), Rosenak<sup>8)</sup> (1951), Haas<sup>9)</sup> (1952), Lewis<sup>10)</sup> (1952), Bartrina<sup>11)</sup> (1952), Murphy<sup>12)</sup> (1952), Lunderquist<sup>13)</sup> (1952), Alwall<sup>14)</sup> (1953), 等の研究がある. 一方我が国に於いては, 渋沢<sup>15)</sup> (1954), 稲生<sup>16)</sup> (1956) 等により研究改良が重ねられ, 今日にみられるが如き各種各様の人工腎臓装置をうみだすに到つた. 然し乍ら此等の装置は, 殆どがセロファン膜を介して血液還流液間の濃度勾配により透析を行う関係上, 規模は大きくなり, その使用に際しては多くの欠点が挙げられている.

著者の教室では, 昭和31年より南教授等により人工腎臓の研究が着手され<sup>17)</sup>. これが改善に努めた結果, 教室久志本<sup>18)</sup> の創意による電気透析方式の人工腎臓が作られ, 細部<sup>19)</sup>, 三木<sup>20)</sup>, 三浦<sup>21)</sup> 等による基礎的研究から改良が重ねられ現在の如き電気透析による慈大式人工腎臓 JIKEI Electro-Dialyzer の完成をみるに至つた. これらの研究は南等<sup>21) 22) 23) 24)</sup> が数次に亘つて報告を行つて来た.

人工腎臓の対象となる被透析性物質の代表的なものとしては, N.P.N., Na, K, Cl, Ca, NH<sub>3</sub>, Salicylate, Thiocyanate, Barbitol, Brom, 等が挙げられている. 此の中 Salicylate は Aspirin として今日迄広範囲に使用されている薬剤である. Salicylate の中毒例は本邦に於いては稀であるが, 欧米では全薬物中毒死亡数の約4%を占めており, 殊に小児に於いては過量服用の症例が可成りみられている. この事は Salicylate が, 我が国に於けるよりも遙かにひろく常用され, 且つ使用量も多いからと思われる. Salicylate 中毒の保存的治療法としては, Dextrose, Ascorbin酸, ビタミンK, 乳酸ソーダ等が用いられているが, 腎より排泄が遅いため何れも充分な効果は得られず,

現在では人工腎臓の利用が最も有効であるとみなされている. 然し乍ら Salicylate 透析に関する詳細な研究は, 今日迄に殆どなく, 動物実験も J. J. Abel 等によるもの位であり, その臨床例も Doolan P. D.<sup>25)</sup> (1951), Robin A. A.<sup>26)</sup> (1951), Schreiner G. E.<sup>27)</sup> (1955), Burns R. O.<sup>28)</sup> (1958), Thomsen A. C.<sup>29)</sup> (1958) 等による数例を数えるのみである. 著者は慈大式人工腎臓C型を用いて in vitro 並びに in vivo にて Salicylate 透析の研究を行い, 有意義な成績を得たのでここに報告する.

## 第2章 慈大式人工腎臓の概要

慈大式人工腎臓は従来の膜型人工腎臓とはその機構を全く異にしたものである. 即ちこれまでの濃度勾配を主とした自然透析に対し, 本装置は電位勾配により透析を行うものである. 本装置の基礎的な研究は教室細部によつてなされ, その結果実施に必要な諸条件が略解明されて, 電解質平衡並びに pH の自動調節が可能となり僅かな透析面積でも確実に Urea-N, N.P.N., 等の如き有害物質を除去する事が出来た. 又教室三木は本装置を正常犬に装用して, 何等障碍なきことを確め, 又尿毒症犬に用いて1時間当り 10mg/dl の N.P.N. を除去した. その後教室三浦<sup>30)</sup> は諸物質の透析方向, 各種条件下に於ける能率の変化, 物質の透析速度等, 本装置の基礎的な諸問題に関して更に深く研究を進めている. 又臨床面に於いても昭和34年3月より昭和35年5月迄に16例を数へ良好な成績を収めている.

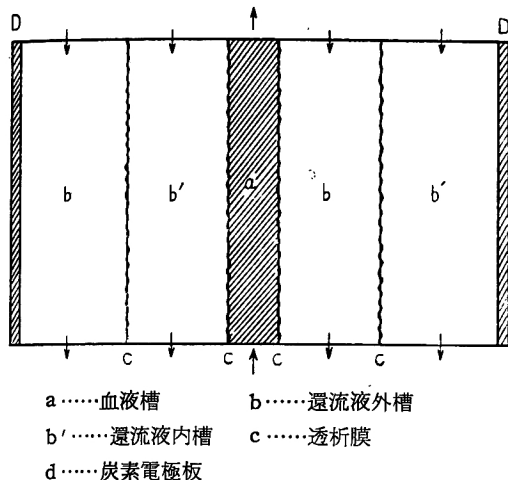
## 第3章 実験の部

### 第1節 実験に使用せる装置(慈大式人工腎臓C型について)

使用材料: 電極は炭素電極板を使用し, 透析容器はすべてアクリルライト又は塩化ビニールを用いて作成した. 透析膜には規格 No. 300 のセロファン紙を10時間煮沸したものを用いた. A型及びB型では攪拌装置を用いたがC型では装置の構造上使用しなかつた.

装置の構造: 第1図はC型透析装置の模式図である. 中央の血液槽は, 透析槽より容易に出し入れが出来るようにしてある. A型及びB型と異なり此の様式のものには透析膜に, 万一損傷があつた場合, 直ちに予備の血液槽と交換する事が出来る. 又血液槽の中は実験上狭くとも能率には殆ど影響を与えないので, 本装置

第1図 C型装置模式図



では1cm巾とした。止の為に Joule 熱の発生は少なく、外部冷却は行わなくとも血液槽内の温度は大体40°C以下に維持する事が出来た。然し乍ら之を越える如き場合は、ガラス製の渦巻管を血液槽に接する還流液槽に1個ずつ入れて、そのガラス管内に水道水を流して冷却を行うことにしている。更に血液槽と左右の電極板との間に、夫々1枚のセロファン紙を張つた枠を取りつけた。これは教室三浦の実験により明な如く、電気分解の為電極で発生したCl<sub>2</sub>ガスの血液槽内浸入を防ぎ、且つpHの変動を抑えるためであり、且つ、血液槽とこのセロファン膜の間の灌流液のみを速く還流させる事を可能にせんとしたからである。第2図はC型装置の大きさ、第3図はその外観を示す。

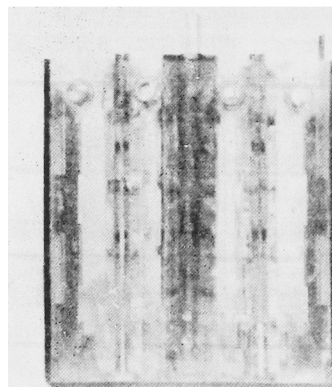
第2図

C型装置の大きさ			
炭素板電極	縦	横	厚さ
	cm	cm	cm
	15.0	13.5	0.3
電極間距離	15.3 cm		
還流液槽内容積	3900 cm <sup>3</sup>		
血液槽内容積	200 cm <sup>3</sup>		
透析面積	174 cm <sup>2</sup>		

第2節 装置の組立

装置の組立は血液槽の中央枠の両側に、夫々1枚宛、予め10時間煮沸して保存したセロファン紙を張

第3図

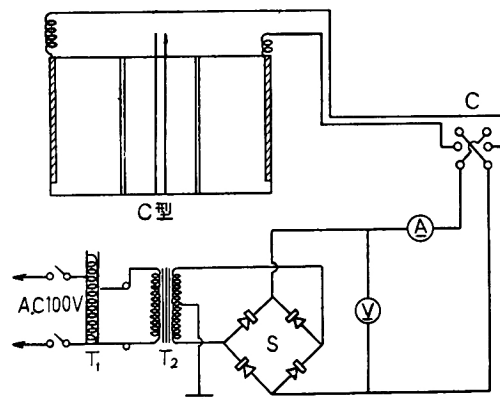


り、更にその外側より外枠を密着させる。ついで之を合成樹脂製のボルト及びナットを用いて16ヶ所で締める。此の場合前もつて中央枠の外縁にワセリンを塗布しておく血液の漏れも防げる。次に電極と血液の槽間の隔壁枠にもセロファン紙を張りつけ、やはり合成樹脂性の螺子で締める。これらを透析容器内に入れるだけで組立は完了する。

第3節 配線図

慈大式人工腎臓A型及びB型に使用した電源では交

第4図 本装置の配線図



- T<sub>1</sub> : Slide regulator (0~130V. 5A)
- T<sub>2</sub> : Insulated transformer (30V 200W)
- S : Selen rectifier (140V. 4A)
- V : D. C. 100V.
- A : D. C. 10A.
- C : Automatic Commutator

流が尚生体に伝達するので、本実験以後は slide regulator (0~130V. 5A.) と Selen rectifierS(140V. 4A) の間に 1 1 の Insulated transformer (30V. 200W) を設置した。これによつて交流は完全に遮断され、透析中装置内還流液槽に直接手を触れても感電する事はなくなつた。電極極性は、6分毎に変化する様に automatic commutator を使用した。

#### 第4節 還流液の組成

本実験に使用した還流液は、第1表に示した組成の

ものを使用した。滲透圧は glukose によつて 313.1 mOs/L に調製した。又塩化カルシウムは pH の変動があつた場合白濁する事があり、特に之を加えなくても障碍はないので除くことにした。還流液の補給は中央の血液槽並びにその両側のセロファン隔壁によつて 4カ所区分された還流液槽へ、4ケの点滴球より夫々毎秒 2~3 滴宛補給出来る様に調節した。併し血液槽内の温度上昇があつた場合は、補給量を適当に増加させている。

第1表 還流液の組成

	g/L	mEq/L						mOs/L 計
		Na'	K'	Mg'	Cl'	HCO <sub>3</sub> '	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> '	
NaCl	5.8	98.6			98.6			197.2
KCl	0.32		13		4.2			8.4
MgCl <sub>2</sub>	0.15			3.2	3.2			4.8
NaHCO <sub>3</sub>	2.5	30.0				30.0		60.0
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.24	1.92					1.92	3.84
Glucose	7.0							38.85
	mEq/L	130.5	4.2	3.2	106.0	30.0	1.92	313.1

#### 第5節 装置の消毒

ビニール製の血液導管、カニューレ、その他の接続ガラス管はすべて煮沸消毒を行つた。血液透析槽及び流量計は、材料の関係上煮沸出来ないので、70%エチルアルコールを満たして数分間放置、之を排除したあと 5%の滅菌葡萄糖液にて 2~3 回洗滌して用いている。還流液槽の消毒は行わない。

#### 第6節 動物への装着

動物実験はすべてラボナールの静脈麻醉下に行つた。体外循環形式は A.-V. Shunt (犬の一侧の大腿動脈より同側の大腿静脈へ) を使用した。猶、予め体外循環回路は 5%葡萄糖 (約350cc) で充満させておいた。またポンプは使わない。

#### 第7節 血液化学の測定方法

サリチル酸の定量法には、古くから種々の方法が報告されている。<sup>31)</sup> 即ちアルカリ滴定法、沃素法、或は Tribromophenobrom に導く重量法などが挙げられているが、これ等の方法は単純水溶液ならば兎も角、妨害物質が多かつたり、その操作が複雑であつた

りして、今日生化学的には殆ど応用されていない。Abel 等が diffusate で測定を行つた塩化第二鉄による比色定量法は、今日では Ferric Chloride法<sup>32)</sup> として血漿中の測定にも応用されている。併し本法は水を Blank としている為に溶血のあつた場合は判定が不正確であり、pH の変動があつた場合も発色の程度が異つて来るので不適當である。そこで著者は硝酸鉄にて比色を行う Keller氏<sup>33)</sup> 法を採用した。本法は操作が極めて簡単で、Ferric chloride 法にみられる様な欠点も見られない。

#### Keller 氏法

##### 試薬

1) 0.07N-HNO<sub>3</sub> 溶液中に Fe (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O を 1%になる様に溶解する。(70.5%の NHO<sub>3</sub> 4.69c.c. に H<sub>2</sub>O を加えて 1 l. にすれば 0.07N-HNO<sub>3</sub> を得る)

2) 稀釈 Fe (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 溶液……上記試薬 5 容を水を加えて 9 容にしたもの。

3) 稀釈 H-NO<sub>3</sub> 溶液 (0.038N)……(0.07N-NHO<sub>3</sub> 5 容を水を加えて 9 容としたもの。

##### 実施法

1) 検体血清 1cc に稀釈  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  9cc を加える。

2) 検体血清 1cc に 0.038N- $\text{HNO}_3$  9cc を加えて Blank とする。

3) Filter 530m $\mu$  を使用して比色定量とする。

その他血漿 Na, K, Ca の測定は Flamephotometer (日立 FPF-II 型) により, 血漿は Cl は Schales & Schales 法により, 又 N.P.N. は Kjeldahl-Nessler 法により夫々測定を行つた。

#### 第8節 実験方法並びにその成績

1) in vitro に於ける Salicylate の透析。

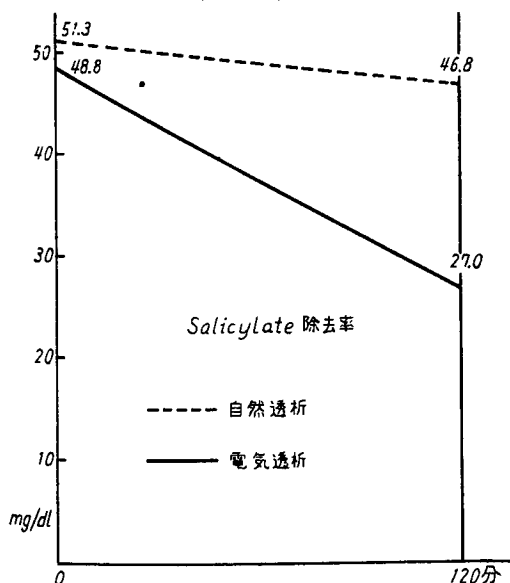
a) Salicylate を混じた電解液の自然透析。

本装置も電流を通さなければ, 従来の人工腎臓と異なる所はない。A型にて尿素の自然透析を行つた場合の透析面積は僅か 25cm<sup>2</sup> だったが, C型では 348cm<sup>2</sup> となつており, 約15倍となつている。そこで今回も以下述べる電気透析実験の対照としての能率をみる為に, Salicylate を混じた電解液 800cc を 2時間自然透析した。透析試料組成: NaCl 5.8g/L, KCl 0.5g/L, CaCl<sub>2</sub> 0.2g/L, MgCl<sub>2</sub> 0.15g/L, NaHCO<sub>3</sub> 2.5g/L, Glucose 5.0g/L, Sodium Salicylate 0.5g/L, (全量 800cc)

還流液組成: 上記透析試料より Sodium Salicylate のみを除いたもの。

実験成績は第5図に示す如く試料中のサリチル酸濃度は 51.3mg/dl より 46.8mg/dl となつており僅かな減少を認めるのみである。

第5図



b) Salicylate を混じた電解液の電気透析。

Salicylate を混じた電解液 800cc を 2時間電気透析し, 対照として行つた前実験と比較した。透析試料組成, 還流液組成, 還流液補給量並びにその他の透析条件はすべて前実験 a), と同一である。実験成績は第5図に示す如く試料中のサリチル酸濃度は 48.8mg/dl より 27.0mg/dl と著明に減少した。a), b), の実験結果から自然透析と電気透析との能率の比は 1 : 5 である。

2) 正常犬に於ける血中 Salicylate の自然減少速度。

正常犬に於いて経静脈的に Salicylate を投与した場合, その血中濃度はどのように減少してゆくか, 之を麻酔犬及び無麻酔犬について調べてみた。本実験の目的は後に述べる Salicylate 投与犬に電気透析を行つた場合, 自然減少がどれ程関与しているかをみるためである。

実施方法: 体重 15~20kg 位迄の犬3匹を選び, 各犬を無麻酔時及び麻酔時の2回にわけて1疋当り0.1g の Sodium Salicylate を 20cc の蒸溜水に溶解して, 一側の下腿皮静脈に徐々に静注し, 5分後に反対側の静脈より採取する。之を初期の血中濃度とし, 第2表に示す如く, 10分, 30分, 60分, 90分, 120分, 180分目に採血し, 夫々の血中濃度を測定した。

第2表に示す如く, 1時間の血中濃度の平均減少速度は, No. 1 では無麻酔時 1.6mg/dl, 麻酔時 1.5mg/dl, No. 2 では無麻酔時 3.2mg/dl 麻酔時 2.3mg/dl, No. 3 では無麻酔時 2.8mg/dl 麻酔時 1.8mg/dl となつており, 此等3例の平均減少速度は, 無麻酔時は 2.3mg/dl 麻酔時には 1.86mg/dl となつており, 血中 Salicylate の減少は極めて緩徐であり, 特に麻酔時には無麻酔時に比べて, 更に遅いことが判つた。

3) Salicylate 投与犬の電気透析

前実験より Salicylate の腎からの排泄は, 極めて僅かである事が推定された。そこで本項では Salicylate 投与犬に電気透析を行い, その血中濃度減少速度を a) 非腎別犬群, と b) 腎別犬群とにわけて調べてみた。

実施方法: 体重 13~17kg 位迄の犬を選び, 非腎別犬群5例(第3表より, 第7表迄), 腎別犬群5例(第8表から第12表迄)について2時間電気透析を行つた。Sod. Salicylate の投与量は1疋当り0.1g とし, 之を 20cc の蒸溜水に溶かして, 犬の下腿皮静脈より極めて徐々に注射した。注射5分後の濃度を初期の血中濃度として, その減少速度を調べてみた。尚腎

第 2 表

Salicylate 投与後の時間	No. 1		No. 2		No. 3	
	無麻酔	麻酔	無麻酔	麻酔	無麻酔	麻酔
	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
5分	18.4	20.0	35.8	34.2	32.8	27.5
10分	20.2	19.6	32.4	34.2	30.8	26.8
30分	17.4	20.1	32.7	33.4	29.4	27.8
60分	17.4	17.0	—	32.2	28.0	24.6
90分	14.9	16.6	37.4	—	—	—
120分	14.8	16.2	24.9	29.1	27.7	23.5
180分	12.6	14.4	34.2	27.1	24.2	22.0
1 時間当りの平均排泄速度	1.6	1.5	3.2	2.3	2.8	1.8

別犬群は、すべて腎別24時間後に実験を開始した。透析条件は電流：約 4.000mA、電圧：20~30Volt、電極交替へ・6分間隔、ヘパリン使用量：初回 2mg/kg 以後1時間毎に 1mg/kg 追加。透析膜：セロファン

紙(10時間煮沸処理したもの) 還流液使用量：初回セットに4 lを必要とし、以後1時間に4~5 l宛補充した。

a) 非腎別犬群

第 3 表

実験 (1) 透析条件

13kg ♂

時間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120		
電流 mA	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	3500	4000	4000	4000		
電圧 Volt	24	26	25	26	26	25	25	26	26	26	28	38	29		
血液槽温度 °C	32	33	35	32	37	39	40	40	38	38	36	35	35		
還流液槽温度 °C	内槽		20	29	30	32	34	35	36	38	39	38	36	35	35
	外槽		20	25	28	30	32	34	43	36	35	35	35	30	30
血液流量 cc/分	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50		

↑印はガラス冷却管の使用を示す

透析結果

	透析開始時	1 時間 値	2 時間 値
サリチル酸濃度 mg/dl	88.9	52.4	12.3
Na mEq/L	150.7	151.7	149.0
K "	3.68	3.84	3.40
Cl "	116.8	119.3	104.6
Ca "	6.10	5.10	5.65

第 4 表

実験 (2) 透析条件

14kg ♂

時間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
電流 mA	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
電圧 Volt	26	24	20	22	22	22	23	24	24	22	22	22	22
血液槽温度 °C	30	34	39	38	38	36	37	38	38	38	38	38	39
還流液槽温度 °C	内槽 外槽	36	38	40	38	35	34	37	36	37	37	38	38
		36	37	37	37	35	34	36	36	36	35	36	36
血液流量 cc/分	50	50	50	75	75	75	75	80	60	60	60	60	50

透析結果

	透析開始時	1 時間 値	2 時間 値
サリチル酸濃度 mg/dl	52.2	34.2	23.8
Na mEq/L	149.1	143.2	138.0
K "	5.7	5.4	5.2
Cl "	113.0	112.0	107.2
Ca "	4.9	4.6	4.5

第 5 表

実験 (3) 透析条件

16kg ♂

時間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
電流 mA	4000												
電圧 Volt	32	25	26	24	22	24	22	24	22	22	22	22	26
血液槽温度 °C	30	34	34	35	38	34	36	37	37	38	39	39	38
還流液槽温度 °C	内槽 外槽	28	27	30	35	38	38	37	37	39	40	39	39
					32	35	35	35	34	32	38	38	39
血液流量 cc/分	50	50	50	50	50	50	50	50	50	80	80	100	100

透析結果

	透析開始時	1 時間 値	2 時間 値
サリチル酸濃度 mg/dl	58.0	43.4	38.1
Na mEq/L	139.0	136.8	138.8
K "	4.00	3.88	3.91
Cl "	103.6	99.6	101.8
Ca "	4.81	4.66	5.00

第 6 表

実験 (4) 透析条件

16kg ♂

時間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
電 流 Volt	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
電 圧 mA	28	28	24	24	22	22	22	26	24	24	24	25	25
血液槽温度 °C	28	28	30	36	38	38	40	38	38	38	38	38	38
還流液槽温度 °C	内槽	25	27	32	35	36	38	36	36	35	35	36	36
		外槽	25	30	30	30	35	36	36	36	30	30	32
血液流量 cc/分	50		50	50	50	05	50	50	50	50	40	50	50

透析結果

	透析開始時	1 時間 値	2 時間 値
サリチル酸濃度 mg/dl	51.5	34.8	29.5
Na mEq/L	143.0	140.1	139.0
K "	3.9	3.8	4.1
Cl "	108.0	107.1	107.4
Ca "	—	—	—

第 7 表

実験 (5) 透析条件

14kg ♀

時間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
電 流 mA	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
電 圧 Volt	37	30	30	25	24	24	25	26	25	27	26	28	30
血液槽温度 °C	30	31	35	35	37	39	38	38	38	38	38	38	38
還流液槽温度 °C	内槽	24	31	35	39	39	40	38	36	37	36	35	34
		外槽	24	29	33	37	37	38	37	38	37	36	35
血液流量 cc/分	50		50	50	50	50	50	50	50	60	60	50	60

透析結果

	透析開始時	1 時間 値	2 時間 値
サリチル酸濃度 mg/dl	83.0	66.2	56.2
Na mEq/L	145.5	144.3	146.3
K "	3.80	4.13	4.0
Cl "	108.1	106.3	107.8
Ca "	—	—	—



b) 腎別犬群

第 8 表

実験 (6) 透析条件

17kg ♂

時間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
電 流 mA	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
電 圧 Volt	24	26	25	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
血液槽温度 °C	33	34	35	37	37	38	38	38	38	38	38	38	38
還流液槽温度 °C	内槽	23	34	28	30	31	33	34	35	36	36	37	37
		外槽	23	23	24	26	27	29	30	30	32	33	35
血液流量 cc/分	50				50			50			50		50

透析結果

	透 析 開 始 時	1 時 間 値	2 時 間 値
サリチル酸濃度 mg/dl	38.0	26.2	20.2
Na mEq/L	141.6	138.2	140.3
K "	3.69	3.81	3.45
Cl "	106.0	109.1	105.3
Ca "	5.8	5.4	5.3

第 9 表

実験 (7) 透析条件

15.5kg ♂

時間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
電 流 mA	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
電 圧 Volt	32	25	26	24	22	24	22	24	22	22	22	22	26
血液槽温度 °C	30	34	34	35	38	34	36	37	37	38	39	39	38
還流液槽温度 °C	内槽	28	37	30	35	38	38	37	37	39	39	39	38
		外槽				35	35	35	35	34	35	38	38
血液流量 cc/分	50		50	50	50	50	50	50	50	50	80	80	100

↑ ↑ ↑

透析結果

	透 析 開 始 時	1 時 間 値	2 時 間 値
サリチル酸濃度 mg/dl	70.5	41.2	32.0
Na mEq/L	143.2	140.1	141.0
K "	4.30	4.01	3.90
Cl "	105.8	108.0	109.0
Ca "	4.3	4.8	4.5

第 10 表

実験 (8) 透析条件

17kg ♂

時間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
電 流 mA	4000												
電 圧 Volt	26	30	25	24	28	30	30						
血液槽温度 °C	32	32	38	40	39	38	39						
還流液槽温度 °C	22	30	32	32	32	32	32	32					
	24	25	30	30	30	30	30						
血液流量 cc/分	50	50	50	100	80	80	80						
透析結果			↑	↑	↑	↑	↑	→呼吸困難あり透析中止す					
			透 析 開 始 時			1 時 間 値							
サリチル酸濃度 mg/dl			72.5			46.0							
Na mEq/L			147.3			145.8							
K 半			4.45			4.31							
Cl //			110.0			109.1							
Ca //			5.2			4.9							

第 11 表

実験 (9) 透析条件

14kg ♂

時間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	
電 流 mA	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	
電 圧 Volt	26	26	20	22	24	28	24	24	24	25	27	28	38	
血液槽温度 °C	31	36	38	39	39	37	38	38	39	37	38	39	39	
還流液槽温度 °C	29	34	36	38	37	34	33	34	33	32	32	32	32	
														内槽
	29	31	31	35	35	34	33	32	32	31	31	33	33	
血液流量 cc/分	50	50	50	50										
透析結果										↑	↑	↑	↑	↑
			透 析 開 始 時			1 時 間 値			2 時 間 値					
サリチル酸濃度 mg/dl			49.4			35.4			30.5					
Na mEq/L			141.0			138.2			139.0					
K //			5.3			5.28			5.30					
Cl //			112.0			109.0			110.0					
Ca //			4.3			4.28			4.1					

第 12 表

実験 (10) 透析条件 14kg ♀

時間 (分)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
電 流 mA	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
電 圧 Volt	34	28	30	28	30	30	30	30	30	28	28	28	28
血液槽温度 °C	29	33	36	38	40	37	37	36	37	39	38	38	39
還流液槽温度 °C	内槽	30	37	38	37	38	32	38	32	35	39	39	38
	外槽	27	32	31	33	34	32	32	34	34	38	38	37
血液流量 cc/分	50	50	50	50	60	60	60	80	50	60	60	60	60

↑ ↑ ↑

透析結果

	透 析 開 始 時	1 時 間 値	2 時 間 値
サリチル酸濃度 mg/dl	57.5	41.2	31.9
Na mEq/L	148.2	143.0	140.5
K "	4.7	4.3	4.3
Cl "	118.7	113.0	111.2
Ca "	5.6	5.2	4.8

第13表に示す通り血中 Salicylate の1時間当りの平均除去速度は、無処置犬では、17.45mg/dl、腎別犬では 15.38mg/dl となり、両者の間に著明な差は認められない。之の事は前実験の成績と同様 Salicylate は腎よりの排泄が非常に緩徐である事を示している。

第 4 章 総括並びに考按

緒言に於いて述べた如く、Salicylate 透析に関する文献は、本邦に於いては見当らず、之を最初に実験したのは J. J. Abel (1913) で、その後は Doolan P. D. (1951), Robir A.A. (1951), Schreiner G. E. (1955), Burns. R. O. (1958), Thomsen A. C. (1958) 等による数例を数えるのみである。Salicylate 透析の実験を、行つた Abel は、犬に 1g の Sod. Salicylate を経静脈的に投与し、直ちに透析を開始した。そして透析1時間後に 48.7mg, 2時間後に計 74.1mg のサリチル酸を、還流液中より発見した。臨床的に始めて Salicylate 透析を試みた人は Paul D. Doolan (1951) で、

第 13 表

	実験番号	体重	性	透析時間	1時間当りの平均除去速度	
非腎別犬群	No. 1	13 kg	♂	2	38.3 mg/dl	
	" 2	14	♂	1	14.2	
	" 3	16	♂	2	9.95	
	" 4	16	♂	2	11.01	
	" 5	14	♀	2	3.8	
					平均	17.45
腎別犬群	" 6	17	♂	2	8.9	
	" 7	15.5	♂	2	19.3	
	" 8	17	♂	1	26.5	
	" 9	14	♂	2	9.4	
	" 10	14	♀	1.5	12.8	
					平均	15.38

彼は Kolff 改良型を用いて、42 g 以上の Salicylate を内服した39才の白人の中毒例を報告している。患者は昏睡状態に陥り、サリチル酸の血中濃度は 55mg/dl で、1時間後に技術的な関係で、透析は中断され患者はそれから2～3時間後に死亡した。併し僅か1時間の透析で1.300mg のサリチル酸を還流液中より検出している。又、彼は正常腎機能を有する患者2例と、慢性腎炎を有する患者2例に夫々4 g の Acetylsalicylic acid (3.07g のサリチル酸) を経口的に投与した。そして前者を対照例として24時間に尿中に排泄されたサリチル酸量を測定し、後者には3時間の透析を行つて、その間に還流液中に排泄されたサリチル酸量を測定して、両者の比較を試みている。この研究より、対照例の24時間に尿中に排泄された量と、透析3時間内に還流液に排泄された量とがほぼ等しいことを認めている。George E. Schreiner (1955) は、サリチル酸中毒患者に体外透析を行い、初めて成功した。すなわち彼は、44才♂210 g のアスピリンを内服し、昏睡状態にあつた患者に Kolff 改良型人工腎を用い、6時間の透析を行つた。初期の血中サリチル酸濃度は90mg/dl であつたが、透析終了時には34mg/dl に低下し、患者は完全に意識をとりもどした。又、Burns R. O. (1958) は、19才、白人20.48 g の Aspirin を内服し、血中 Salicylate 濃度は46.7mg/dl に上昇していた患者に、twin coil Kolff type の人工腎臓を3時間装用した。透析前の血中濃度は35.0mg/dl であつたが、透析1時間後には30.4mg/dl、2時間後には28.25mg/dl、3時間後には25.75mg/dl に迄低下させている。Leonards. J (1955) はメチール サリチル酸中毒の患者に透析を行い、入院時に130mg/dl あつた血中濃度を、40mg/dl に迄低下させている。A. C. Thomsen (1958) は41才、♂150 g のアスピリンを内服し昏睡状態に陥つた患者に Skeggs-Leonard 型人工腎臓を5時間30分装用した。その結果血中サリチル酸濃度は51.0mg/dl より24.8mg/dl に減少した。これらを能率の面から比較するならば1時間の平均除去率 Schr-

einer, G. は6時間透析を行つて10mg/dl、Burns R. O. は3時間の透析で僅かに3mg/dl、A. C. Thomsen は5時間半の透析で4.7mg/dl となつている。これらの報告は何れも臨床成績で著者の成績は犬を用いたのであり直接比較する事は出来ないが、その一時間当りの平均除去速度は、非腎別犬群では17.45mg/dl、腎別犬群では15.38mg/dl、となつており、満足すべきものと考ええる。

Abel, Doolan, Schreiner, 等が述べている如く Salicylate の腎よりの排泄は比較的遅いもので、これは Salicylate が細尿管より再吸収されるからで、特に酸性尿の場合此の再吸収は更に増大すると云われている。透析にはその上に、麻酔の影響、及び体外循環の影響から腎血流量の減少を来たすので、腎からの排泄は一層減少して来るものと考えられる。Abel 等は透析終了時の犬の膀胱内の尿量は7時間で20 cc 以下で、その尿中にはサリチル酸は殆ど排泄されていなかつたと述べている。著者の行つた実験では、2時間透析後の膀胱内尿量は58 cc で、この中より34.104mg のサリチル酸を検出した。又非腎別犬でも腎別犬でもその能率上著明な差を認めなかつた事は、明かに透析中の腎機能は更に低下している事を示している。

Salicylate の血漿蛋白及び、組織との結合に関しては、Abel, Doolan, Lester, Schreiner 等によつて指摘されている。Doolan は一度組織に附着すると恢復の可能性が少なく、又血漿蛋白に附着したサリチル酸は Mass action の法則に従い強い結合をなしていると考えられるが、之は透析の対称にはならないと述べている。又、Schreiner は Salicylate の透析を *in vitro* で試みている。即ち彼は血漿、塩類溶液、水の中に Salicylate を加えて、それらを別々に透析した。その結果 Plasma 溶液の透析が他の二者に比べて最も能率が悪く、之は Salicylate が血漿蛋白と結合するためであると述べている。著者の実験では、犬10匹に1珪当り1 g の Salicylate を投与し、5分後の血中濃度を調べてみると、最高88.9mg/dl から最低38mg/dl となつており相当の変動がみ

られる。又その1時間当りの平均除去速度をみても、非腎別犬群では最高 38.9mg/dl から最低 9.95mg/dl、腎別犬群では最高 26.5mg/dl から最低 9.4mg/dl でやはり可成りの差違を認めた。此の事はサリチル酸の組織及び血漿蛋白に対する結合の程度、並びにその速度が、各動物により著しい個体差を示すからであると考えられる。

### 第5章 結 論

以上慈大式人工腎臓C型を用いて、Salicylate 透析に関する実験的研究を行つた結果、次の如き結論に達した。

1) *in vitro* に於いて、Salicylate を混じた電解液の自然透析と電気透析の能率を比較した結果その比は1:5であつた。

2) 正常犬に於ける血中 Salicylic acid の一時間の平均自然減少速度は、極めて緩徐で無麻酔犬では 2.3mg/dl、麻酔犬では 1.86mg/dl であつた。

3) Salicylate 投与犬に電気透析を行い、之を非腎別犬群及び腎別犬群に分けてその能率を調べた結果、その一時間の平均排泄速度は前者では 17.45mg/dl、後者では 15.38mg/dl あつた。

(本論文の要旨は、第15回日本医学会総会泌尿器科分科会、及び第340回東京地方会にて報告した。)

撰筆するに当り御指導、御校閲を賜つた恩師南教授に深甚なる謝意を表する次第であります。

### 参 考 文 献

- 1) Abel, J. J., Rowntree, L. G. and Turner, B. B., *J. Pharmacol. Experiment. Therap.*, 5: 275-316, 1914.
- 2) Kolff, W. J.: *New ways of treating uremia*, J. & A. Churchill, Ltd. London. 1947.
- 3) Fishman, A. P., Kroop, I. G. & Liter, H. E.: *Am. J. Med.*, 7 15, 1946.
- 4) MacLean, G., C. B. Ripstein, N. K. M. De Leeuw and G. G. Miller: *Canad. Med. A. J.*, 58 427, 1948.
- 5) Skeggs, L. T. and J. R. Leonards: *Science.*, 108: 212 1948.
- 6) Venatta, J. C., E. E. Muirhead and Grollman, *Am. J. Physiol.*, 156: 443, 1949.
- 7) Merrill, J. P., G. W. Thorn, C. W. Walter, E. J. Callahan III and L. H. Smith: *J. Clin. Invest.*, 29 412 1950.
- 8) Rosenak, S. S. and A. Satzman: *Proc. Soc. Exper.*
- 9) Haas, G.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 77: 16 40, 1952.
- 10) Lewis, J. F., M. P. Reiser, R. H. Egdahl, and K. T. Chung, *Arch. Surg.*, 65: 588. 1952.
- 11) Bartrina, L.: *Preso. Med.*, 60 48, 19 52.
- 12) Murphy, W. P., R. C. Swan, C. W. Walter, J. M. Weller, and J. P. Merrill: *J. Lab. clin. Med.*, 40 436, 1952.
- 13) Lunderquist, A.: *Acta med. Scandinav.*, 143 307, 1952.
- 14) Alwall N., P. Lindgren, and A. Lunderquist: *Acta med. Scandinav.*, 143: 2 88, 1952.
- 15) 渋谷・小出来・丹後: *手術*, 9: 723, 昭29.
- 16) 稲生・石井・豊島・市川・飯塚・平田: *診療*, 9: 582, 昭31.
- 17) 南・他: 第45回日本泌尿器科学会, 演説, 昭32.
- 18) 久志本: *泌尿紀要*, 4: 509, 昭33.
- 19) 細部: *日泌尿会誌*, 50: 179, 昭34.
- 20) 三木: *泌尿紀要*, 5: 153, 昭34.
- 21) 南・他: 第75回成医会総会演説, 昭33.10.16.
- 22) 南・他: 第573回外科集談会演説, 昭33.12.20.
- 23) 南・他: 第15回日本医学会総会泌尿器科分科会, 演説, 昭34.3.31.
- 24) 南・他: 第?回日本腎臓学会演説, 昭34.11.21.
- 25) Doolan, P. D., Walsh, W. P. and Kyle, L. H. *J. A. M. A.*, 146: 105. 1951.
- 25) Robin, A. A.: *J. Ment. Sc.*, 97: 214, 1 951.
- 27) Schreiner, G. E. Leonard B. Berman, and John Griffin: *New. Eng. Med.*, 25 3 213, 1955.
- 28) Burns, R. O. Daniel J. M. Jackson Harry, and West W. O. West. *Virg. Med.*

J., 54 : 198, 1958.

29) Thomsen, A. C. and Dalgard, O. Z. :  
Am. J. Med., 25 484, 1958.

30) 三浦: 泌尿紀要, 6: 11号掲載予定.

31) 村越: 生化学領域における光電比色法各論 I,

南江堂.

32) 齊藤: 光電比色法計による臨床化学検査, 南山堂, 昭31.

33) Kehler, W. J. Jr. : Am. J. clin path, 17 : 415, 1947.



小野薬品の新薬紹介

ONOTON

健保新採用

待望の 非麻薬・注射薬  
強力鎮痛剤

**オノトン**

プロマジン塩酸塩主剤  
(ピラピタール, スルピリン, アロバルピ  
タール, 塩酸ジフェンヒドラミン配合)

〔特徴〕

- ◇鎮痛作用が強力(相乗効果)
- ◇発効が速か(10~20分で発効)
- ◇持続性(4~10時間持続)
- ◇注射が簡便(上膊部に簡注できる)
- ◇非麻薬

健保薬価 1cc 1A 23.30  
2cc 1A 42.40 包装 各10A, 50A

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.