

枸橼酸中毒症の実験的研究

第 2 編

枸橼酸中毒と出血性傾向並びに肝機能

岡山大学医学部第二外科教室（主任：砂田輝武教授）

副 手 伊 達 和

〔昭和 33 年 10 月 23 日受稿〕

第 1 章 結 言

大量輸血によつて起る副作用の 1 つに出血性傾向をあげることが出来る。輸血に伴う出血傾向は不適合輸血による溶血反応の際や、細菌汚染によつて起ることがあるが、最近になつて適合血であつても比較的短時間のうちに大量輸血した場合に異常出血の発生することが注目され、かかる経験例の報告が相次いで現われている。すなわち Crosby & Howard¹⁾ (1954), Artz et al²⁾ (1955), Howland et al³⁾ (1955), 東⁴⁾, 渋谷⁵⁾ 等の報告を見ることが出来る。

これらの出血性傾向の原因として諸家によつて種々論議されているが、砂田⁶⁾ は 1) 凝固能力の低下した保存血の注入, 2) 血小板の減少, 3) 枸橼酸曹達（以下枸曹と略す）の蓄積による低カルシウム血症, 4) 生体因子として線維素溶解現象, ヘパリン様物質の遊離, 5) 血管因子の障害などをあげている。

大量輸血によつて起る出血傾向の 1 つに、抗凝固剤として用いられる枸曹の蓄積による低カルシウム血症があげられているが、血中枸橼酸濃度の著明な上昇により出血傾向がおこるとすれば、その機点については 2 通り考えられている。1 つに枸曹は血中のカルシウムイオン化しない枸橼酸カルシウムをつくるため、すなわち脱カルシウム作用がある。このために血中カルシウムイオンは低下し、凝血障害をきたすとするものである。もう 1 つは枸曹は単なる脱カルシウム剤というよりもむしろ抗プロトロンビン作用があり⁷⁾、この点で凝固系に抑制的にはたらくとするものである。

私は第 1 編において大量輸血によつて起ると考えられる枸橼酸中毒症の場合における枸橼酸の注入量、速度と予後の関係並びに血中枸橼酸濃度について述

べたが、血中枸橼酸濃度の上昇により大量輸血に見られる出血傾向が起るのであるか、また枸橼酸自体が如何に影響するのであるのか、この問題を究明すべく実験を行つた。

第 2 章 実験方法

第 1 編と同様体重約 10 kg 前後の成犬を用いた。麻酔は Pentbarbital sodium (Nembutal) を用いた。枸曹の影響のみを観察する目的で日本薬局法枸曹 10 % 中性溶液の注入を行つた。注入は主として股静脈より点滴注入し、第 1 編で述べた如く枸橼酸中毒症状として筋肉の線維性痙攣の著明な発生を見るまで注入した。

第 3 章 実験成績

〔I〕 血清カルシウム量並びにカルシウムイオン濃度

血清カルシウム量は柳沢氏法⁸⁾によつて測定し、カルシウムイオンは血清蛋白量を同時に日立蛋白計にて測定し、カルシウム量、蛋白量より McLean & Hasting⁹⁾ の計算式より算出した。

10 匹の犬に枸曹 3.5 g より 8.3 g を 30 分から 95 分の間に注入した。その際の血清カルシウム量は表 1、図 1 に示すように、枸曹注入と共に増加を来し、No. 1, No. 109 は注入途中急激に増加しているが、約半数においては注入と共に一度軽度ながら減少し、その後注入と共に次第に増加の傾向を示している。注入中止後生存例において 3 時間、12 時間後の濃度は、大体において注入前値またはそれに近い値を示している。

血清カルシウムイオン濃度は表 1、図 2 に見られるように、血清カルシウム濃度と概ね同様の変化であつた。注入された枸曹は血中のカルシウムイオン

表 1

Dog No	注入量 (g)	注入時間 (分)	注 入 量 (g)	血清カルシウム mg/dl	血清カルシウム イオン mg/dl	血清蛋白量 g/dl	予 後
No. 1 11kg ♂	5.5	35	注 入 前	10.0	4.2	7.4	死 亡
			3.0	7.5	3.28	7.0	
			4.2	12.5	5.8	6.8	
			5.5	8.7	3.92	6.8	
No. 22 10kg ♂	3.5	30	注 入 前	9.0	3.4	8.8	生 存
			3.5	10.0	2.48	8.0	
			3 時間後	13.0	5.0	8.7	
			12時間後	6.5	2.32	9.0	
No. 6 17kg ♂	7.0	40	注 入 前	7.6	3.4	6.8	死 亡
			3.0	6.2	2.8	6.6	
			5.0	8.0	3.64	6.4	
			7.0	5.2	2.36	6.4	
No. 109 10kg ♂	6.5	70	注 入 前	10.0	4.8	6.2	生 存
			3.0	10.0	4.88	6.0	
			5.0	15.5	8.0	6.0	
			3 時間後	9.5	5.2	6.0	
No. 88 7kg ♂	4.5	70	注 入 前	9.5	4.4	6.5	生 存
			2.5	10.7	5.92	5.0	
			4.5	11.0	6.0	5.0	
			3 時間後	8.8	4.8	5.0	
No. 5 12kg ♀	8.3	85	注 入 前	9.8	4.4	6.8	死 亡
			1.5	8.4	3.92	6.6	
			3.8	10.5	5.0	6.4	
			8.3	10.0	4.72	6.4	
No. 21 11kg ♂	5.0	60	注 入 前	9.5	6.5		死 亡
			5.0	10.7	7.5		
No. 23 11.2kg ♂	4.5	5.0	注 入 前	9.5	3.64	8.5	生 存
			3.0	9.0	4.6	5.4	
			4.0	9.2	4.8	5.2	
			3 時間後	9.2	4.44	5.9	
No. 100 12kg ♂	7.8	95	注 入 前	11.5	6.32	5.0	生 存
			5.0	13.4	7.6	5.0	
			7.8	13.4	7.2	5.2	
No. 81 11kg ♀	6.5	85	注 入 前	7.8	3.28	7.2	生 存
			3.5	8.2	3.68	6.6	
			6.5	8.0	3.52	7.0	
			3 時間後	5.5	2.36	7.1	

図1 血清カルシウム

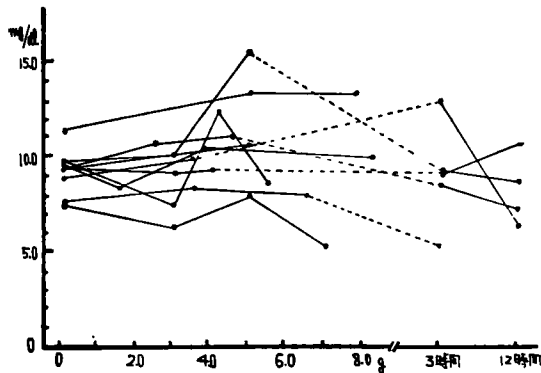
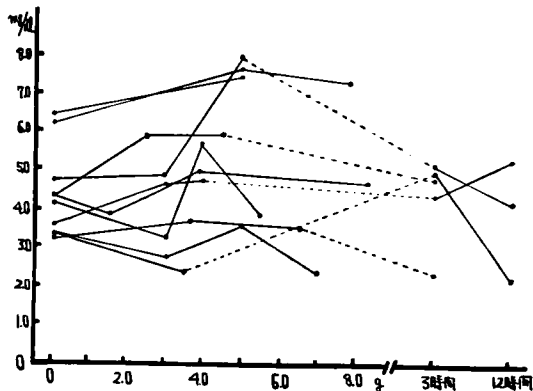


図2 カルシウム・イオン



と結合し、イオン化しない枸橼酸カルシウムとなり、血中カルシウムイオンの減少が起ることが予想されるのであるが、私の実験においてはむしろ反対の成績であつて、枸橼注入により血清枸橼酸量とともに血清カルシウムイオン濃度も上昇を示した。すなわち Bunker¹⁰⁾ の述べる如く、枸橼酸中毒の場合には血清枸橼酸濃度の高いものは、血清カルシウムイオン濃度はひくいといわれることと一致しなかつた。またカルシウムイオンの減少を示した例でも Stefanini¹¹⁾ の述べる血液凝固の限界濃度の 0.5 mM/l 以上であつて、血液凝固時間が延長するほどの減少はなかつた。

〔II〕出血時間、凝固時間

出血時間は Duke 氏法¹²⁾、凝固時間は Lee-White 氏法¹²⁾ によつて測定した。

表 2、図 3 に見られるように出血時間は注入と共に延長の傾向を示し、これが持続するようであつた。但し No. 45 は 1 分 40 秒と著明な短縮を示した。また No. 88, No. 6 においては注入と共に他の例とは反対に短縮を示しているが、中毒発生時にはむしろ他の例より著明に延長している。生存例において 3 時間後には、大体全例共に注入前値またはそれに近

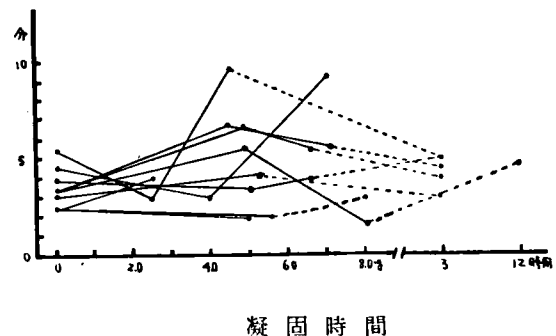
い値を示している。

凝固時間は注入と共に No. 88 を除き殆んど全例において短縮の傾向を示し、一部は後において軽度ながら延長の傾向を示した。しかしこれも注入前値またはそれに近い値を示し、著明な延長を示したものはなかつた。注入と共に延長を示した No. 88 も 12 分であつて、これは正常範囲内の延長で出血傾向を来すと考えられる程の延長ではなかつた。3 時間後において全例共に大した変化は見られなかつた。

〔III〕血小板数

測定方法は Fonio 氏¹²⁾ の間接法によつた。表 2、図 4 に示すように枸橼注入と共に著明な増加を示し 3 時間後においてもその傾向にあつた。この場合死亡例 No. 10 と No. 33 は共に減少を示して死亡している。また No. 102 は一度著明な減少を示したが注入直後には注入前値にかえつてゐる。死亡例では減少の傾向であつた。生存例においては著明な増加を見ている。このことは大量輸血時に見られる血小板の著明な減少⁴⁾⁵⁾⁶⁾¹³⁾ とくらべて対称的であつた。

図3 出血時間



凝固時間

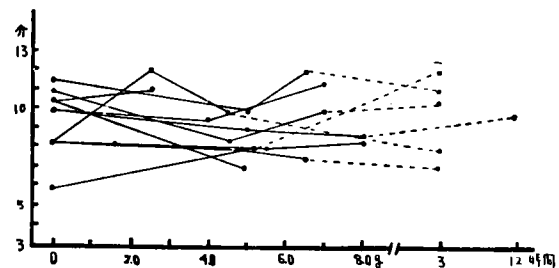


図4 血小板

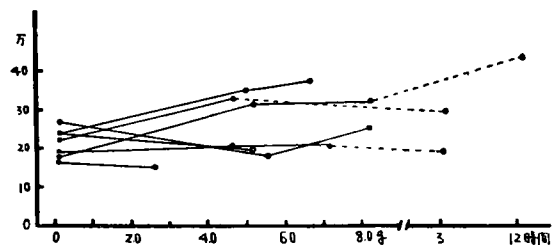


表 2

犬 体 重. 性	No.	注 入 量 g	出 血 時 間 分. 秒	凝 固 時 間 分. 秒	血 小 板	予 後
No. 88 7kg ♂		注 入 前 2.5 4.5 3 時間後	5, 30 3, 00 9, 30 5, 00	8, 30 12, 00 10, 00 8, 00	218, 820 / 340, 860 301, 440	生 存
No. 81 11kg ♀		注 入 前 4.8 6.5 3 時間後	3, 30 6, 30 5, 30 4, 00	8, 30 8, 00 7, 30 7, 00	231, 840 348, 170 380, 440 /	生 存
No. 100 12kg ♂		注 入 前 4.5 7.0 3 時間後	3, 30 6, 30 5, 30 4, 30	11, 00 8, 30 10, 00 10, 30	187, 460 204, 040 210, 170 196, 000	生 存
No. 45 11.5kg ♀		注 入 前 5.0 10.0 12時間後	3, 30 5, 30 1, 40 4, 45	10, 00 9, 30 8, 40 9, 45	177, 230 316, 050 317, 420 446, 880	生 存
No. 109 10kg ♂		注 入 前 5.0 6.5 3 時間後	4, 00 3, 30 4, 00 5, 00	11, 30 10, 00 12, 00 11, 00		生 存
No. 103 10kg ♂		注 入 前 5.2 3 時間後	3, 15 4, 00 3, 00	6, 00 8, 00 12, 00		生 存
No. 10 11kg ♂		注 入 前 5.0	2, 30 2, 00	10, 30 7, 00	226, 800 197, 300	死 亡
No. 102 12kg ♂		注 入 前 5.5 9.5	2, 30 2, 00 3, 00	8, 30 8, 00 8, 30	264, 000 190, 200 261, 400	死 亡
No. 33 11.5kg ♀		注 入 前 2.5	2, 30 4, 00	10, 30 11, 00	173, 060 153, 680	死 亡
No. 6 17kg ♂		注 入 前 4.0 7.0	4, 45 3, 00 9, 00	10, 00 9, 30 11, 30		死 亡

Krevans & Jackson¹³⁾ は臨床例において著明な血小板の減少を見、内11例に異常出血をきたしその内殆んどが死亡したと述べている。さらにこの血小板の著明な減少が大量輸血による出血傾向の大きな原因の1つであると述べている。私の枸曹注入実験によれば反対の結果を示している。この血小板増加から考えるに、枸曹自体は出血傾向にあずからずむしろ

短縮させる傾向にあると考えられる。

〔IV〕 血漿フィブリンノーゲン量

測定方法はチロジン法¹⁴⁾ によつて測定した。

その成績は表3, 図5に示すごとく No. 81, No. 77 の2例において、注入と共に軽度の減少を示し、3時間後には注入前値またはそれ以上の値を示している。その他の例においては軽度の増減を示し

表 3

犬 No.	注 入 量 (g)	フィブリ ノーゲン (mg/dl)	プ 濃 (%)	プ 時 間 (秒)	線 溶	Ca 再 加 (分, 秒)	ト 凝 (秒)	プ 転 (秒)
No. 88	注 入 前	560	100	16	(-)	1, 39	9	22
	2.5	560	107	15	(-)	1, 44		
	4.5	565	107	15	(-)	1, 24	9	20
	3時間後	500	89	18	(-)	1, 30	10	22
No. 7	注 入 前	522	100	14				
	2.2	532	87	16				
	4.5	480	83	17				
	12時間後	570	93	15				
No. 54	注 入 前	480	100	18	(-)	1, 37	23	30
	1.5	430	81	22	(-)	1, 28		
	3.0	500	94	19	(-)	1, 23	26	30
	4.5	420	90	20	(-)	1, 38		
	6.0	430	90	20	(-)	1, 48	30	25
No. 81	注 入 前	820	100	17	(-)	1, 20	9	
	3.5	770	85	20	(-)	1, 32	12	
	6.5	790	94	18	(-)	1, 34	12	
	3時間後	800	94	18	(-)	1, 44	10	
No. 77	注 入 前	980	100	12	(-)	1, 05		
	5.0	900	80	15	(-)	1, 20		
	3時間後	1100	85	14	(-)	1, 20		

図5 フィブリノーゲン

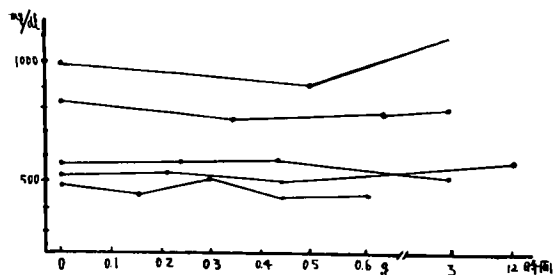
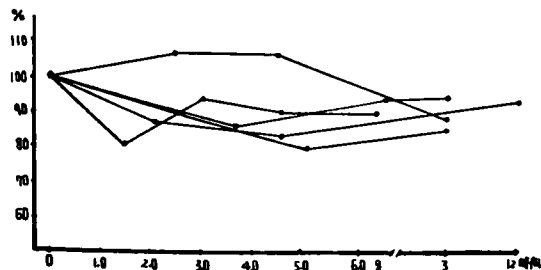


図6 プロトロンビン濃度



一定の変化が見られなかった。

〔V〕 プロトロンビン時間及びプロトロンビン濃度

測定方法は Quick 氏 1 段法¹⁵⁾ 変法によつてプロ

ンビン時間を測定した。プロトロンビン濃度は Quick 氏 1 段法変法によつてプロトロンビン時間を測定し、その得た値を a 秒とし、対照正常犬血漿についても同様測定を行い b 秒とする。標準稀釈曲線の 100% の値を B 秒とすると次のように計算の補正を行つた。この

$$A = a \times \frac{B}{b}$$

値を標準稀釈曲線の縦軸にあてはめて、その横軸からプロトロンビン濃度を求めた。標準稀釈曲線は正常犬血漿をバリウム処置血漿にて稀釈して、5~10% 毎に稀釈例を得、その各々についてプロトロンビン時間を測定した値を結んだものである。

プロトロンビン濃度は表 3、図 6 に示すように、No. 88 は注入と共に軽度の増加を示し、3 時間後においては 89% と減少を見た。その他の例においては全例注入と共に減少をしめしている。しかし 3 時間後においては回復が見られ注入前値に近づく傾向にあつた。注入と共に減少を示した 4 例について見るに、その減少は最高 20% であつた。

プロトロンビン時間は No. 88 以外は全例において

延長を示し、プロトロンビン濃度と対称的であつた。

〔VI〕 線維素溶解現象

MacFarlane¹⁶⁾ の変法で測定した。表3に見られるように全例において発生を見なかつた。

〔VII〕 その他の因子に及ぼす影響

Ca 再加凝固時間¹⁷⁾、プロトロンビン転化時間¹⁷⁾、トロンビン凝固時間¹⁷⁾ は共に表3に見られるように極めて軽微であつた。

〔VIII〕 肝臓機能に及ぼす影響

肝臓は生体臓器中最も複雑なる機能を有する器官であつて、その機能障害は生体に重篤なる結果をもたらすことは衆知のことである。特に第1編において述べた如く、枸橼酸代謝に関して肝臓の重要性は諸家の述べるところである。また血液凝固に関与する凝血因子の生成場所としても重要である。

私は枸橼酸代謝並びに出血性傾向の問題に関係して、枸曹注入により肝臓機能に如何なる変化が起るのであるか検査を行つた。もちろん肝機能検査には

種々な方法があり、糖質、蛋白質、脂質代謝、解毒、異物排泄等の各種の機能について検査するのが適當であるが、比較的短時間に起る変化を時間的に見るために次の方法を取つた。

a) 検査方法

1) Bromsulphalein 試験 (B. S. P. 試験)

5%の Bromsulphalein 液を体重1kgにつき約0.1ccの割合で股静脈に注入し、注入前及び注入後10分の血清中の色素含量を比色計にて比色定量した。

2) コバルト反応 (井上、雲氏法による)

3) 高田氏血清反応 (Jezler 変法による)

4) 沢田・宋氏昇汞反応 (Gros 変法による)

5) カドミウム反応 (Wuhrmann, Wundecly 氏法による)

b) 検査成績

表4に示す如く、B. S. P. 試験においては注入前値各々20%, 9%, 7%, 9%, 5%, 6%で注入直後または3時間後の値では各々15%, 17%, 9%,

表 4

犬	No.	注入量 (g)	B. S. P.	コ バ ル ト	高 田	昇 汞 cc	カドミウム
No. 4 11kg 死 亡		注 入 前	2 0 %	Ro (2)	(-)	(+) 0.55	(+)
		2.0		Ro (4)	(-)	(+) 0.60	(+)
		5.0		Ro (2)	(-)	(+) 0.65	(+)
		10.0	1 5 %	Ro (6)	(-)	(+) 0.60	(±)
No. 5 12kg 死 亡		注 入 前	9 %	Ro (2)	(-)	(+) 0.43	(+)
		1.5		/	/	/	(±)
		3.8		Ro (4)	(-)	(+) 0.40	(+)
		8.3	1 7 %	Ro (6)	(-)	(+) 0.40	(+)
No. 1 11kg 死 亡		注 入 前	7 %	Ro (4)	(-)	(+) 0.65	(±)
		3.0		Ro (2)	(-)	(+) 0.60	(+)
		4.2		Ro (2)	(-)	(+) 0.53	(+)
		5.5	9 %	Ro (4)	(-)	(+) 0.50	(+)
No. 13 12kg 生 存		注 入 前	9 %	Ro (4)	(-)	(+) 0.65	(+)
		2.0		/	/	(+) 0.60	(+)
		3.5		Ro (2)	(-)	(+) 0.55	(+)
		5.0		/	(-)	(+) 0.55	(+)
		3時間後	9 %	Ro (4)	(-)	(+) 0.58	(+)
No. 23 11.2kg 生 存		注 入 前	5 %	Ro (2)	(-)	(+) 0.50	(-)
		3.0		/	(-)	/	/
		3時間後	1 5 %	Ro (4)	(-)	(+) 0.55	(-)
No. 100 12kg 生 存		注 入 前	6 %	Ro (2)	(-)	(+) 0.45	(+)
		5.0		Ro (4)	(-)	(+) 0.40	(±)
		7.0		Ro (2)	(-)	(+) 0.45	(-)
		3時間後	1 2 %	Ro (2)	(-)	(+) 0.30	(±)

9%, 15%, 12%であり, No. 4 においては肝機能良好となり, No. 13 では不変となつている。その他においては多少悪化を示している。比較的高濃度を示したのは注入後10分値を取つたためで, 全般的に見ると B. S. P. 試験においては注入後多少肝機能障害を示している。

コバルト反応においては全例共に完全沈澱を見た例なく, 混濁沈澱を生じた(±)について見ると, No. 5, No. 4, No. 23 において軽度悪化を示し, No. 1, No. 13は注入と共に好転し注入直後, 3時間後において注入前の状態を示している。コバルト反応については一定の傾向は見られなかつた。

高田氏反応は全例において陽性に出たものはなかつた。昇汞, カドミウム反応においても軽度の悪化が見られた。

以上 B. S. P. 試験, 蛋白質代謝機能検査において, 注入後一般に多少悪化の傾向を示すようであるが一面注入当初に幾分肝機能が亢進し, さらに注入するとその機能が減退するのではなからうかと考えられる点がある。しかしながら全般を通じてみられるこの多少悪化の傾向もその程度は特に問題にするほどのものではないようである。

第4章 総括並びに考按

出血時間は主として毛細血管壁の性状すなわちその収縮性, 抵抗性, 透過性等により左右せられる他, 血小板並びに凝血機転にも関係する。また全血凝固時間は血液凝固機転の終末を見るものであるが, 出血時間, 凝固時間の両者を見れば, 関係因子は何であろうと出血傾向の有無はわかるはずである。私の実験では出血時間は枸橼酸注入と共に短縮を示した場合もあるが, 全般的に延長の傾向をしめしている。しかし軽微である。中に枸橼酸注入と共に一時は短縮して後に9分, 9分30秒と延長を示した2例(No. 6, No. 88)があるが, これらも正常値をやや越えた程度の延長であつて, いずれにしても大量輸血に伴つて出血傾向の見られた例における出血時間の延長とくらべれば⁶⁾¹⁸⁾軽度である。また凝固時間はむしろ短縮の傾向を示していることから, 中毒量を注入しても枸橼酸によつては出血傾向はまず発現しないといえる。しかしながら最近の凝固学説によれば, 多くの凝固因子は相互反応の結果規正され, その中の1つの因子が減少してもそれがよほど高度にならなければ, 凝固時間は延長しないものといわれている。従つて血液凝固に関係する因子について検討して見

たのである。

枸橼酸中毒で出血性傾向を起す最大の原因とも考えられているところは, 枸橼の脱カルシウム作用のためカルシウムイオンの低下が起り凝血障害が起ると説明されているのであるが, 私の実験ではこのカルシウムイオンはむしろ増加を示している。大量輸血例において Bunker¹⁰⁾等は血清枸橼酸の増加に伴つて, 血清カルシウムイオンの減少することを指摘しているが, Krautwald & Dorow¹⁹⁾, または Hasting²⁰⁾等はカルシウム値の変化のないことを述べ, 反対に Willans²¹⁾, 渋沢⁵⁾等によればむしろ増加するといつている。Stefanini¹¹⁾によれば血中カルシウムイオンが0.5 mM/l以下になれば凝血障害が起るとされるが, 私の実験において最も減少を見た No. 22 においても2.3 mg/dlであつた。東⁴⁾, 砂田⁶⁾は血中枸橼酸が過剰となることによりカルシウム欠乏症が起り, このために痙攣を起したり, 心停止を起すことがあつても出血傾向の起ることはまずないようであると述べている。従つて枸橼酸中毒は直ちに低カルシウム血症さらに出血傾向発現ということはいえないようである。

第1編において述べた如く, 枸橼酸注入により全例にテタニー様の痙攣が見られたのであるが, 血中カルシウムイオンの減少がなく, むしろ増加を見ていることは組織中のカルシウムの低下が起つていのではないかと考えられる。Copp²²⁾はカルシウムの99%が骨に含まれ, 骨は血中に低下したカルシウムを補給するのに特にすぐれた能力をもち, その能力は血中カルシウムの低下に応じて盛んに行われるといつている。教室須藤²³⁾の大量輸血例や渋沢²⁴⁾等の観察においても, 血中カルシウムの上昇と組織のカルシウム低下が見られていることから, 枸橼酸中毒時にもこれと同様血中カルシウムの上昇と, 組織カルシウムの低下が起つていことが考えられる。

さらに大量輸血による著明な変化の1つは血小板の減少であつて, 砂田⁶⁾等はこれが出血性傾向の要因でなからうかと述べている。血液凝固の新らしい考え方において²⁵⁾, 血小板はプロトロンビンをトロンビンに変化せしめる第1因子と, フィブリノーゲンをフィブリンに変化せしめる第2因子と, トロンボプラスチン生成に関与する第3因子とがあり, また出血部に集合して機械的に創口を塞ぎ, 血餅の収縮に関与し, 止血に対して極めて大切な役割を演ずるものである。従つて大量輸血時に見られるような著明な減少がおこれば, 出血傾向を発来することも

考えられる。しかしながら枸橼酸単独注入においてはむしろ増加し、出血を阻止する状態にある。以上出血傾向発生に重要な役割を演ずると考えられるカルシウム、血小板等が増加することは、生体が出血傾向に対して何か1つの防禦反応を示しているような感じを抱かせる。

この他血液凝固に関係する因子について見るに、先に述べた如く、枸橼酸には抗プロトロンビン作用があつて、プロトロンビン濃度は減少し、これが枸橼酸注入による出血傾向発生の1つの原因であるとする考え方がある。血液凝固機序²⁶⁾は最近3段階に分けられている。その第2段階であるプロトロンビンをトロンビンに転化する過程において、カルシウム、血小板因子及び Quick の不安定因子、Owren の安定因子等の諸因子が関与、さらに第3段階においてこのトロンビンは血小板因子、カルシウムイオンと共にフィブリノーゲンよりフィブリンの生成にあずかる。私の実験においてプロトロンビンは20%の減少を見たがこの程度の減少が凝血障害を導くものとは考えられない。またプロトロンビン転化促進因子にも著変はなく、Scott & Crosby²⁷⁾も大量輸血後にプロトロンビンの作用度が50%程度まで低下することを認め、それに不安定因子が関係しているらしいが、出血傾向を来すほどのことはなかつたと述べている。

フィブリノーゲンは生体内ではあまり変化しないとされているが、私の実験においても殆んど有意の差がみられなかつた。

フィブリノーゲン、プロトロンビンは共に肝において生成されるものと考えられ、肝機能障害においてフィブリノーゲンの減少と、凝固時間の延長は多くの人の認めるところである。私の実験における肝機能検査において、B. S. P. 試験では軽度の障害が見られたが、蛋白質代謝試験においては一定の傾向は見られず、中には注入と共に機能亢進を示す傾向のものもあつた。吉田²⁸⁾は家兎で枸橼酸注入による肝の影響を調べたところ、B. S. P. 試験においては有意の差を認めなかつたが、馬尿酸合成能及びサントニン処理能は共に著明に亢進することを認め、特に生命維持上最も重要な肝解毒能が著明に亢進的に作用することは、臨床的にも意義深いことであると述べている。

カルシウム再加凝固時間も殆んど認めるべき変化がなかつた。カルシウム再加凝固時間は凝固因子の問題を検討する場合第一に行うべき検査であろう。

この値が正常であつて凝固時間の延長している場合にはカルシウムの減少が考えられ、また凝固時間の延長と共にこの値も延長している場合には、カルシウム以外の因子が減少していることが考えられる。いずれの場合でも凝固時間の延長ということが先決問題であつて、私の実験においてこの問題の検討は意味のないことかも知れなかつた。

さらに近年ある種の出血傾向の原因として線維素溶解現象の重要性が注目されつつある。Stefaniniの播種性転移を伴つた前立腺癌や、Ratloff²⁹⁾の膀胱癌手術の症例において報告されている。これが強く発現すると血中フィブリノーゲンが破壊されて減少するほかに、この酵素がプロトロンビンやその転化促進因子のあるものに作用して、凝血塊を溶解して出血をかもし出すものとみられるから、この問題は出血傾向の発生と、その持続ということに大切であろう。しかしながら犬においては、全例において見られなかつた。教室坂田³⁰⁾も臨床例においては全例に発生を見ているが、犬の実験においては見ていない。Tagnon³¹⁾も犬では死亡の直前に起るかまたは全然おこらない例もあると述べ、MacFarlaneの法では検出できない程度の線維素溶解現象がおこっているのかも知れないとしている。

また犬の胸壁にあらかじめ作つた切開創よりのいわゆる Oozing の現象を見たのであるが、殆んどの場合 Oozing と思われる出血は見られなかつた。Willans も枸橼酸によつては Oozing を起すことはないといつている。

以上枸橼酸中毒時における出血傾向の問題について検討したのであるが、私の調べた殆んど因子は出血傾向を起し得ず、むしろこれを阻止するようであつた。

第5章 結 語

犬を使つて10%枸橼液注入実験において、つぎの如く結論した。

1) 血清カルシウム量及びカルシウムイオン量は増加を示した。これは他の組織から血中へカルシウムの放出が行われるためであろう。

2) 出血時間は軽度延長し凝固時間はむしろ短縮を示した。

3) 血小板は増加の傾向にあつた。

4) プロトロンビン濃度は減少し、線維素溶解現象は全例その発生を見ず、フィブリノーゲン、カルシウム再加凝固時間、トロンビン凝固時間、プロト

ロンビン転化時間に有意の傾向は見られなかった。

5) B. S. P. 試験, 蛋白代謝機能検査による肝機能は軽度悪化の傾向が見られた。

6) 以上枸橼液注入によつては出血性傾向は見られない結果となつた。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導御校閲を賜つた恩師砂田教授, 津田名誉教授に深甚なる感謝の誠を捧げると共に, 御協力下さつた教室阪田光昭, 佐藤訓三, 須藤和夫の諸氏の御厚意に謝す。

(本論文の要旨は第2回中国四国輸血学会並びに日本輸血学会第6回総会にて発表した)

文 献

- 1) Crosby, W. H., and Howard, J. M., . Blood, 9, 439, 1954.
- 2) Artz, C. P. et al., : Surgery, 37, 469, 1955.
- 3) Howland, W. S. et al., : Surg. Gynec. Obst., 101, 478, 1955.
- 4) 東: 臨床と研究, 33 (4), 350, 1956.
- 5) 渋谷: 日医会誌, 36 (4), 199, 1956.
- 6) 砂田: 臨床と研究, 34 (8), 826, 1957.
- 7) Quick and Stefanini, : J. general physiol., 32, 191, 1948.
- 8) 柳沢: カルシウム及びマグネシウムの新定量法と代謝, 文光堂, 1955.
- 9) Mclean, F. C., & Hasting, A. B., . J. Biol. Chem. 108, 285, 1935.
- 10) Bunker, J. P., et al., : J. A. M. A. 157, 1361, 1955.
- 11) Stefanini, M., . Acta, medica Scand. 136, 250, 1950.
- 12) 金井: 臨状検査法提要, 金原出版, 東京, 1956.
- 13) Krevans, J. R. & Jackson, D. P., J. A. M. A., 159, 171, 1955.
- 14) 齊藤: 光電比色計による臨床化学検査, 南山堂, 東京, 昭和27年.
- 15) 松岡: 日本医事新報, 1314号37頁, 昭和24年.
- 16) MacFarlane R. G. & Pilling : Lancet 2, 362, 1946.
- 17) 福武 臨床病理, 特集 No. 1, 66, 昭和30年.
- 18) Jacques Bruneau, M. D. and Evarts A. Graham, M. D. Arch of Surgery. 47, 319, 1943.
- 19) Krautwald, A., and Dorow, H., . Arch. f. Exper. path. pharma, 194, 691, 1940.
- 20) Hasting, A. B., . 文献18) より引用
- 21) Willans, S, et al., : Surg. Gynec. & Obst. 105, 592, 1957.
- 22) Copp, D. H., . Am, J. Med. 22, 275, 1957.
- 23) 須藤: 未発表
- 24) 渋谷: 血液と輸血, 2 (5), 18, 1956.
- 25) 血液凝固の新しい考え方, 医学のあゆみ, 第13巻, 65.
- 26) 神前: 日血会誌, 第19巻, 4号, 470.
- 27) Scott, R. & Crosby, W. H., Blood, 9, 609, 1954.
- 28) 吉田 消化器病学会雑誌, 第53巻1号, 18.
- 29) Rat roff: J. Clin, Invest. 31, 521, 1952.
- 30) 坂田: 岡山医学会雑誌, 第70巻, 11号, 4202.
- 31) Jagnon, et al., . Am, J. M. Sc. 211, 88, 1946.

Experimental Study on Citric Acid Intoxication

Part II. Hemorrhagic Tendency and Liver Function in Citric Acid Intoxication

By

Hitosi DATE, M. D.

From the II. Surgical Dept., Okayama University Medical School

Experiment of citrate infusion was performed on dogs, and obtained following results.

- 1) Serum calcium and calcium-ion were increased, probably because of release of tissue calcium into blood.
 - 2) Bleeding time was slightly prolonged, but clotting time was rather reduced.
 - 3) Platelets count tended to be increased.
 - 4) Prothrombin concentration was slightly decreased but no fibrinolysis was observed in all cases. No significant changes were observed in fibrinogen, recalcification time, thrombin time and prothrombin conversion time.
 - 5) Liver function tests (B. S. P., and protein metabolism test) showed slight disorder in liver function.
 - 6) From the facts above, it was concluded that infusion of citrate has not resulted in hemorrhagic tendency.
-