

痛風症の温泉療養

森 永 寛

岡山大学温泉研究所 温泉医学部門
岡山大学医学部附属病院 三朝分院

I. はじめに

すでに紀元2世紀の頃 RUFUS (小亜細亜の Ephesus の医師) は硫黄泉を痛風に推奨したと記載せられておるが、温泉療養に科学的検討が加えられるようになってのち、1631年には SENNERT は Baden (食塩泉), Landeck (硫黄泉) や Aachen (含重曹硫黄食塩泉) を痛風有効泉として算え、1821年には Nenndorf (硫黄泉) もこの仲間に入るようになったという (KÜHNAU, 1940, S. 519)。思うに、リウマチ性疾患に古くから硫黄泉や食塩泉が用いられていたため、当時、慢性痛風乃至痛風性関節炎が関節病として加療せられていたことを考えれば無理からぬところであろう。

英国では18世紀の後半に水治療法 Hydrotherapy が痛風の有効な治療法として再び広くとりあげられるようになり、それ以後、痛風に悩まされ苦しめられた貴顕高官達が、Bath (石膏泉), Buxton その他の温泉地へ療養のために集るようになったといわれる (GRAHAM & GRAHAM, 1957)。

痛風の温泉療養について科学的裏付けが行われはじめたのは1900年前後のことらしく、殊に放射能泉のプリン代謝に及ぼす影響についての研究は特筆すべきであろう。その作用機序の詳細は未だ充分明らかになったとは云えないが、オーストリアの Badgastein, イタリアの Fiuggi のような放射能泉をはじめとして、重曹泉や石膏泉あるいは重炭酸土類泉・単純泉のような温泉が“Gichtbäder 痛風の湯”として経験的に知られ、実験的に尿酸排泄を促すことが認められ賞用 (飲用) せられてきたのであった (LÜHR, 1962, S. 951)。痛風の温泉療養に関しては一般のリウマチ書には数行の記載をみるのみであり (例えば KERSLEY, 1955, p. 626; TICHY, 1962, S. 386)、最近の刊行になる Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde (AMELUNG und EVERS, 1962) にもその具体的記載に乏しいようである。

新しい尿酸排泄剤の開発せられつつある現在では、温泉療養はもう無用のものとなったのであろうか。

わが国ではここ数年来、痛風報告例は急増し (御巫,

1963 a), 日本人でも罹病者は1万人につき2~3人程度はあると推定せられるほどに激増しているのである (大島ら, 1962) が、従来わが国における痛風は稀有な疾患として症例報告的な興味をもたれるにすぎなかったため、痛風治療に温泉を実際に応用したのは浅越ら (1949)、二階堂ら (1954) の報告をみるのみである。

筆者は放射能温泉である鳥取県三朝温泉 (含重曹食塩放射能泉) で、昭和36年以降痛風患者を直接に診療する機会に恵まれるようになってきたので、自らの経験に基づいてこの問題に対する解答を試みたいと思うのである。

II. 痛風症概説

代謝疾患でありながら、その主な臨床症状が関節の痛みや変化などにはじまるため、痛風はリウマチと呼ばれる疾患の仲間に入れられている (国際分類ではリウマチ近似疾患)。成書によれば HIPPOCRATES の時代から痛風は関節病として知られていたのであるが、この痛風を他のリウマチ性疾患からはっきりと鑑別して記載したのは、彼自身30年以上もこの病気で苦しんだ Thomas SYDENHAM (1683) であるといわれる (SEIDEL, 1962, S. 333)。

日本ではこれまで痛風が極めて稀な疾患とせられていたため、現在においてもわが国では痛風は必ずしも正しく診断せられ適正に治療せられているとは申せない状態である (大島ら, 1964) が、大島教授、御巫博士 (大島ら, 1962, 1963, 1964; 御巫, 1963 a, b) らの数次にわたる学会発表・研究報告などによって、一般医家の痛風にかんする興味や認識も段々と高まっていることと思われる。

痛風は尿酸代謝の異常に伴う疾患であると考えられている。この尿酸は核蛋白・Purine 体代謝の終末産物として生じ、直ちに体内の尿酸の“たまり”即ち Miscible pool (尿酸プール) に導入せられ、それから腎にはこぼれて尿内へ排泄される。腎糸毬体からその濾液に出た尿酸は90~95%までが細尿管で再び吸収されるため、尿

中へ排泄されるのは400~700mg/日で、又正常人の血漿中の尿酸濃度は3~5mg/100mlである(柴田, 1960, 48頁)。

第2次大戦后, 痛風の病態生理は漸次明らかにせられ, 最近の見解によれば痛風では体内の尿酸の生成が正常人にくらべて遙かに大きく, 正常人では約1.2gと推定せられる尿酸プールが増大し, 3~30gにも及ぶという(HOFFMAN, 1954; WYNGAARDEN, 1957; SEEGMILLER and HOWELL, 1962), すなわち痛風の中には何らかの原因(先天性異常?)で体内において尿酸が過剰にしかも速かに産生されるもの(尿酸過剰産生型)や, 又腎臓から尿中への尿酸排泄障害のため過尿酸血症の惹き起されるもの(尿酸排泄低下型)があると考えられているのである。痛風はその合併症として殊に腎臓機能の障害を伴うことが多いから(FINEBERG *et al.*, 1956; 加賀美, 1964), 尿中への尿酸の排泄はいよいよ悪くなって過尿酸血症を一層助長する結果となりうるわけである。

血液中における尿酸塩の溶解度は6.5mg/100mlとされているから(PETERS *et al.*, 1946, p. 951)体内に溶解しがたい過剰の尿酸塩が関節内その他に沈着するに至るであろう。

痛風の治療(FREYBERG, 1962; 大島, 1962)は急性の発作時とその間歇期及び慢性期に区別して行われている(図1)。急性期すなわち痛風発作時の治療には古来 Colchicine が用いられており, 現在においても最も有用な薬剤であるとされ, その誘導体の Demecolcine (KUZELL, 1955) とともに経口的或いは静脈内投与の形で応用される。ACTH (筋肉内注射)の有効であることも認められているが, 疼痛発作が単一の関節などに起きた場合には Hydrocortisone の関節内注入(HOLLANDER, 1953, p. 319)が即効的である。最近では Irgapyrine, Tomanol (筋肉内注射)も用いられている。

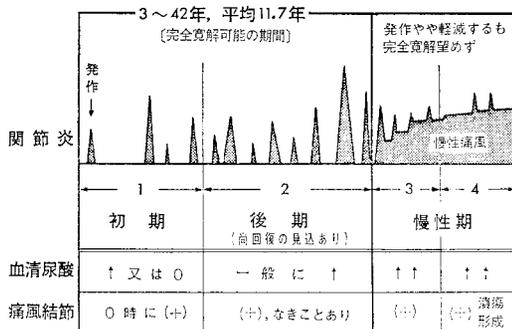


図1. 痛風並びに痛風性関節炎の経過模式図。(P. S. HENCH: Cecil & Loeb: Textbook of Medicine, 1951.)

急性発作がおさまったあとの治療の目標は再発の防止であろう。その方策としては現在, 日常の食餌の規正と Uricosuric agents の長期服用ということになる。偶然の機会から1948年 WOLFSON らによって Caronamide に尿酸排泄を高める作用のあることが確められ(HARTUNG, 1957), 次いで Probenecid が合成せられ GUTMAN ら(1951)によって臨床的応用が試みられた。その後 Phenylbutazone やその改良型の Sulfipyrzone あるいは Zoxazolamine, Ethylbiscoumacetate などの Uricosuric agents の開発次いでその臨床への導入によって痛風の治療は一大変革を受けたといっても過言でなく, 最近では更に BARCELÓ ら(1963)によって Hepatocatalase も有効であると報告せられているから, 間歇期や慢性期の痛風患者のコントロールは以前にくらべて遙かに容易になったといえよう。もっとも2~4期の痛風性関節炎 Chronic gouty arthritis や結節を伴った慢性痛風 Tophaceous gout と, 初期の症例ないし軽症例 mild gout とでは, その療法にも自ずから緩急の手ごころが必要であろうから(BAUER and KRANE, 1964, p. 844), 痛風の治療も慢性代謝疾患例えば糖尿病と同じように個人にに応じた治療が行われるべきであろう。

現在用いられている Uricosuric agents は何れも腎細尿管における尿酸の再吸収を抑制するので, 尿酸クリアランスが高まって尿中への尿酸排泄が増大し血漿尿酸値が減り, Uricosuric agents の長期間の服用によって体内の尿酸プールが正常化してくるものと考えられる(PASCALÉ *et al.*, 1952; THOMPSON *et al.*, 1962)。

III. 痛風の温泉療養(森永, 1963a)

筆者は嘗つて大島教授指導の下に三朝温泉の飲用や入浴の尿酸代謝に及ぼす影響をしらべたことがあるが, 当時は痛風患者を診る機会なく, したがって関節リウマチや健常者を対象として実験を行なつたのであった(森永, 1948)。

1 温泉飲用と尿酸代謝

三朝温泉は分析表に示すように主として含重曹食塩放射能泉であるが, 一部には単純泉や硫黄泉の性格のものもある。この三朝温泉水500mlを1回量として数回に分割飲用し, 1日の全尿について尿量・尿酸排泄量ならびに総窒素量を測定すると共に, その尿の一定量に過剰の尿酸結晶を加えて飽和させたもの(37°Cの孵卵器に1時間放置)の上清と, 無処置のものとの両方について尿酸値を測定し, 両者の差をその尿の尿酸溶解余裕量とした。実験中は可及的同樣の食餌を摂らせるように

第1表 岡山大学温泉研究所泉分析表

pH=7.04		泉温: 63°C
K ⁺		0.0140
Na ⁺		0.5402
Mg ²⁺		0.0066
Ca ²⁺		0.0612
Fe ²⁺		0.0003
Al ³⁺		0.0001
Cl ⁻		0.7094
SO ₄ ²⁻		0.1795
HCO ₃ ⁻		0.2267
HBO ₂		+
CO ₂		0.0295
総計		1.8270g/kg
Rn	10~41	マッヘ
Ra	17.7×10 ⁻¹²	g/l

弱食塩泉に属する弱放射能泉

し温泉水飲用の実験前3~4日間の測定を対照とした。温泉水の飲用を行なった3~5日間の平均1日の値についてこれを対照日と比較してみると、尿量は増加し、尿中尿酸排泄量も増し、尿の尿酸溶解余裕量の増大が認められた。又温泉水の飲用によって尿の滴定酸度は減少を示しているのである(図2)。

2 温泉入浴と尿酸代謝

38~39°C, 20分間浴; 42~43°C, 5分間温泉入浴前後の血中尿酸値の変動をみると何れの場合でも浴後減少傾向を示した。さらに1日2~3回入浴した者について経過

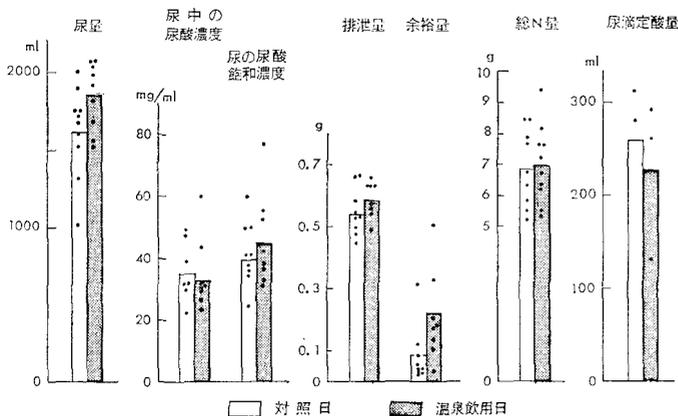


図2. 温泉飲用と尿中尿酸排泄量(9例平均). (1日 500ml 4日間飲用)

を追ってしらべると血中尿酸値は正常化する傾向が窺われるのである。

1 回入浴前後の尿についてみると浴前1時間値にくらべ浴後は1~2時間にわたって尿の滴定酸度は減少し、尿中尿酸排泄量は増加の傾向が認められた。

上述の所見から、三朝温泉入浴ないし飲用による尿中尿酸排泄量の増大は尿量の増加によるものないし尿の滴定酸度減少によるものと考えられたので、次の実験を行った(森永ら, 1961)。

3 三朝温泉水の飲用とP.S.P.試験

P.S.P.試験の15分排泄値は腎血流量に並行し、P.S.P.試験は尿素クリアランスと同様の鋭敏度を有するといわれる(柴田, 1960; 阿部ら, 1961; 浅野ら, 1958, 13頁)。

500mlの温泉水ないし水道水を飲用後30分目にP.S.P.試験薬を静注して型の如くP.S.P.排泄値を測定すると、15分排泄値は温泉水飲用の場合増加をみた。又15分間の尿量も温泉水使用の際に多くSCHEMINZKY U. STEEGER (1960)のBadgasteinにおける成績と符合する。

4 温泉入浴とP.S.P.試験

50才以上の神経痛・関節リウマチ患者について入院時(温泉浴開始時)と温泉治療開始後約1週間7~10日を経過した時とのP.S.P.試験成績を比較すると、その改善が認められたのである(図3)。

5 温泉入浴と尿酸クリアランス

加賀美(1964)によると痛風患者の殆んどの症例に何らかの腎機能異常を認め、その中最も異常頻度の高かつたのはP.S.P.試験15分値(25%以下)88%, 腎血漿流量(400ml/分以下)83%, 尿酸クリアランス(5ml/分以下)86%, 尿濃縮力低下(比重1022以下)73%などであったという。筆者は前項において温泉入浴によるP.S.P.試験の改善を述べたが、温泉浴によって尿酸クリアランスも増大することを確かめた(図4)。すなわち38~39°C, 20分間入浴のいわゆる微温長時間浴によって尿酸クリアランスは増大するが、他方高温浴(43~44°C)によっては却って減少する傾向のあることも認められた(森永, 1963b)。三朝温泉のような放射能泉では関節痛の発作を誘発することもあるので、温泉浴の回数、入浴温度などを慎重にすることが必要で

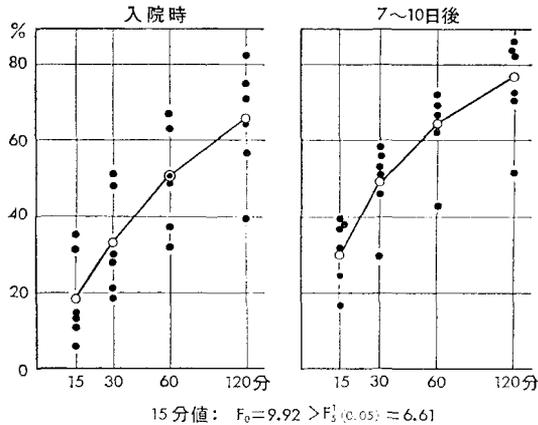


図3. 三朝温泉療養によるP.S.P.試験値の変動.

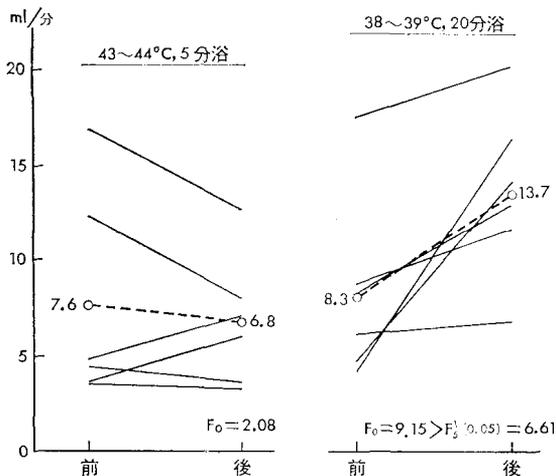


図4. 三朝温泉入浴前後の尿酸クリアランス値.

あろう。

6 尿 pH と尿酸溶解度

58才の男子痛風患者の1日の全尿について尿 pH と尿酸溶解度との関係を30回にわたってしらべた。すなわち尿の尿酸濃度 (U) を測定すると共に、一部の尿に過剰の尿酸結晶を加えて振盪し 37°C の孵卵器に30分間放置したものの上清液の尿酸濃度を測定しこれを飽和尿酸濃度 (S) とした。飽和尿酸濃度 (S) と尿 pH との関係、及び飽和尿酸濃度 (S) と尿酸濃度 (U) との差、すなわち ($S-U$) と尿 pH との関係を図に示した (図5)。尿の pH:6.0 以下では尿中の尿酸は過飽和の状態にあり、何らかの因子によって尿酸結晶の析出することが想像されるのである。従って痛風の治療に際しては尿 pH をアルカリ側に保つよう工夫することが必要と考えられる (青

木, 1964)。

他の多くの治療法がそうであるように、痛風の温泉療養も古くからの経験によって賞用せられてきたものであって (COPEMAN, 1964, p. 90), その臨牀的検索が行われるようになったのは 1800 年代の終り頃からのようである。すなわち, 1892年 LOHNSTEIN らは Salzbrunn 泉 (現在ポーランド, 重曹泉, Na^+ :321 mg/kg, HCO_3^- :1526 mg/kg) の飲用によってプリン体の排泄が促されることを報告し, その後, 含炭酸重曹泉 (Alkalischer Säuerling) の飲用の有用なことも確められた (HESSE ら, 1932)。イタリアでは痛風有効薬としては, 先ず利尿作用のある単純泉 (Acque oligominerali, 180°C で蒸発乾固し残渣 200mg/kg 以下のもの) が第1にあげられ, 次いで放射能泉, 含食塩芒硝重曹泉 (Acque salso-solfato-alkaline), 硫黄泉 (Acque solfuree) や重曹泉 (Acque minerali alcaline) などが用いられているが (MESSINA, 1960), Gichtbäder としての放射能泉については今世紀初頭, WILKE u. KRIEG (1910), ついで GUDZENT ら(1911) がその飲用により尿酸排泄の促されることを動物実験や臨牀観察によって確めている。ラドンの尿酸代謝に及ぼす影響については尚一定の見解がないようである (KÜHNAU, 1940; DE SAN ROMAN, 1958)。はじめにのべたオーストリアの Badgastein (Rn: $0.21\sim 108\cdot 10^{-9}\text{C}/l$, 蒸発残渣:325~370mg/kg, pH:8.0~8.2; SCHEMINZKY, 1957) やイタリアの Fiuggi (Rn: $8\cdot 10^{-9}\text{C}/l$, Einfache Quelle) は何れも放射能泉であるが同時に良アルカリ性泉 (関, 1942) や単純泉 (Acque oligominerali) の性格をも併せ有していることに注意せねばなるまい。

浅越教授ら (1949) は三朝温泉で定型的な24才男子痛風患者にラドン泉 (200マッへ前後) を飲用せしめ, 貧血の回復と共に一般状態の好転 (関節痛の消褪, 痛風結節の縮小傾向, 潰瘍よりの分泌物の減少など) をみた1例を報告しているが, 尿酸代謝に及ぼす影響は確認出来なかったと述べており MANDEL (1940) の報告と同様である。

VIOLE (1957) によると痛風には土類石膏泉 (Kalksulfat-wässer), 重炭酸土類泉 (Kalk-bicarbonat-wässer), 重曹泉 (Natriumbicarbonat-wässer) 及び単純泉 (Mineralarme Quelle) が有用であるとし, Vittle (Calcium-Magnesium-Sulfat-Quelle), Pougnes-les-Eaux (Alkalisch erdige Quellen), Vichy (Natrium-Hydrogencarbonat-Quellen) と Evian (Mineralarme Quellen) を交互に飲用せしめて3年の間痛風の発作の起らなかった症例を述べている。然し他方温泉水による

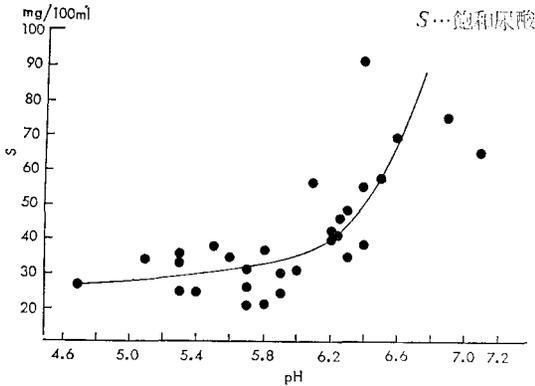


図 5-1. 尿の飽和尿酸濃度と pH との関係.

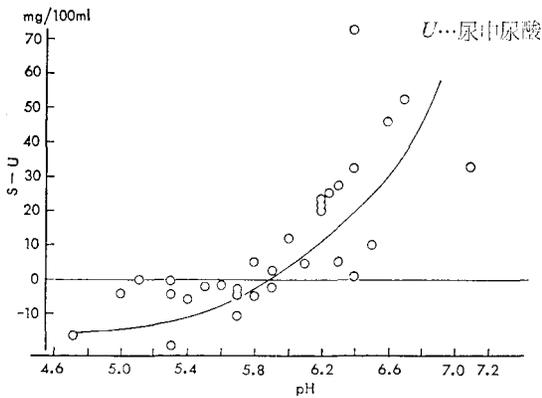


図 5-2. 尿の S-U と pH との関係.

尿酸排泄は水道水飲用の場合にくらべ大差を認めぬとするものもある (ZÖLLNER, 1956).

痛風症の本態が漸次明らかになりつつある現在、痛風に対する温泉の作用機序については、温泉飲用による利尿の増大や、温泉入浴による腎血流量の増加 (日野ら, 1961)、血液の Alkalosis 傾向などが主役を演じているものとするのが妥当のようである。すなわち、温泉入浴によって皮膚の血管は拡張し、共感反応により血行はますます盛んとなり、腎血管の拡張によって腎血流量が増大し利尿作用を呈すると共に、温泉入浴による血液の Alkalosis (御船, 1964) のため自律神経系の変調→迷走神経緊張→尿酸の尿中排泄促進も考えられる (KÜHNHAU, 1935)。

温泉の非特異変調作用とともに温泉含有成分 (CO₂, H₂S, Rn など) の体内吸収によりさらに深部の血管まで拡張されるに至るであろうし、温泉のもつ抗炎症作用やさらに鎮静作用なども与って力があると考えられる。

また温泉の飲用によって尿量の増加がもたらされ、尿の pH の増大も関与して尿酸の排泄が促されるであろう。TESTA (1954)、二階堂ら (1954) も弱アルカリ泉の入浴、飲用が良効を示したと述べている。

すなわち、三朝温泉への入浴ないしその飲用は腎循環を改善し痛風患者の尿酸クリアランスを増し、また尿量の増加、尿滴定酸度の減少などの作用も加って尿中への尿酸排泄が促され、痛風症の尿酸代謝位相の改善に役立つであろうと考えられるのである。

痛風の治療に有力な Uricosuric agents が日常の臨床に使用されつつある現在でも、食餌療法の必要であることは識者のひとしく指摘しているところである。もちろん食餌の処方では以前にくらべ遙かに緩であるにしても、低プリン食が有効でありうることの経験はなお充分通用しているのである。食餌療法とともに適当な身体の運動を行うことが良効をもたらすといわれる。

痛風の発作時にはもちろん Colchicine や Irgapyrine 或いは Steroid 剤などの薬物の厄介にならねばならぬが、激痛は冷湿布によっても軽減することもあろうし、また血液循環の原理を発見した有名な生理学者 W. HARVEY も痛風発作に苦しんで自ら案出して行なったといわれる寒冷と温熱刺戟とを交互に使用する現在われわれが交互浴 (Contrast bath) と呼ぶ療法の有用な場合もあろう。KERSLEY (1963) は急性期の理学療法として更に局所泥浴と蒸気浴をあげている。MESSINA (1960) は鉱泉の飲用をすすめている。

痛風の間歇期と、痛風性関節炎ないし慢性痛風が、温泉療養の主たる対象となるであろうが、その目標は、

- (1) 過尿酸血症を正常化して再発を防止すること;
- (2) 尿酸の沈着を誘発するような局所の結合織炎症の是正、ないしすでに沈着している尿酸塩を排除すること;
- (3) 変形を伴うに至った慢性痛風患者ではそのリハビリテーションを行うこと、などであろう。

痛風患者には肥満、高血圧、高コレステロール血症や糖尿病、さらには動脈硬化や腎機能障害などの慢性退行性病変を伴うことが多く (TALBOTT, 1964; KUZELL 1956; など)、これらが直接死因につながると考えられているが、こうした病変の治療ないし予防にも温泉療養は有用でありうることをわれわれも報告してきた (森永ら, 1959)。最近 Thiazide 系薬物が広く用いられているが、その長期服用にもなると過尿酸血症が誘発せられ、あるいは痛風性関節炎を惹起したとの報告 (DURATE ら, 1961) も散見される。すなわちわれわれの周辺には痛風準備状態ともいえるべき過尿酸血症を有する症例が漸次増加する傾向にあるものと考えてよさそうである。

折角あり余程の温泉資源に恵まれているわが国では、痛風患者はもちろんのこと、痛風にかかり易い中年以後の殊に肥満型の人、高血圧症などのため Thiazide 系薬物を長期服用しつつある人などは、また痛風の発作が日常生活のストレスによっても誘発されるといわれている

程であるから、年1~2回、2~3週間程度の静かな温泉地での休養保養を生活の中に取り入れて、生活現象のバランスをとり戻すようにすることは、痛風の治療のみならず、その発作を未然に防ぐのにも充分役立ちうるものとするものである。

IV. 結 び

ここ10年の間に、Probenecid や Sulfipyrazone, Zoxazolamine などのような有力な尿酸排泄促進剤や Hepatocatalase, 4-hydroxy-pyrazolo-(3,4-d) pyrimidine (HPP) など相ついで開発せられ、痛風に应用して有効であることが確認されている現在、痛風の治療としての温泉療養に対しては否定的な見解 (LÖFFLER u. KOLLER, 1955, S. 587; SCHWARTING, 1962; MIEHLKE, 1963; KNAPPSTEIN, 1964; 御巫, 1964, 141頁) が多いが、筆者は自らの実験成績と臨床観察から温泉療養の有用性を強調したいのである。三朝温泉入浴と飲用により良効を示した痛風の1例を図示する(第6図)。

日本鉱泉誌(1954)によってわが国の単純泉を調べると129ヶ所の温泉が得られるが、pHの記載あるのは102ヶ所でpH:8.0以上の単純アルカリ性泉は50ヶ所であった(図7)。こうした温をこそ泉“痛風泉”として活用していきたいと思うのである。

* * *

引 用 文 献

- 阿部 裕ら(1961). 日内会誌 50, No. 2 (特別号), 32.
 AMELUNG, W. und EVERS, A. (1962). *Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde*. Friedrich-Karl Schattauer-Verlag, Stuttgart
 青木尚恵(1964). 尿酸排泄薬の使用経験. 第19回日内会中・四国地方会口演.
 浅越嘉威・小原美夫(1949). 温泉療法による痛風の治験. 米子医誌 1, 97-101.

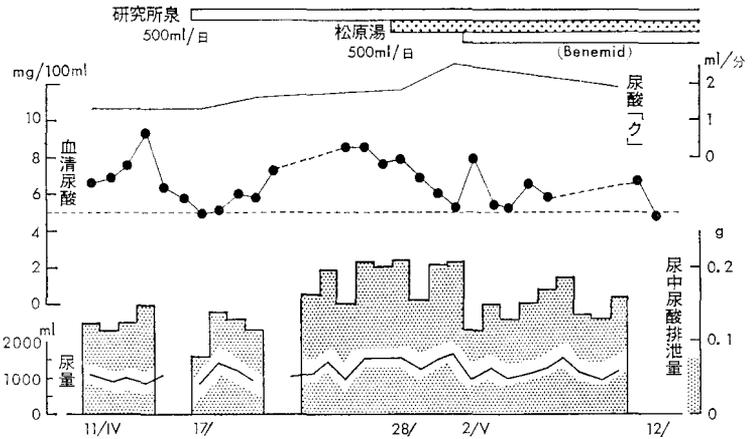


図6. 温泉浴, 温泉飲用と尿酸代謝 (67才男子).

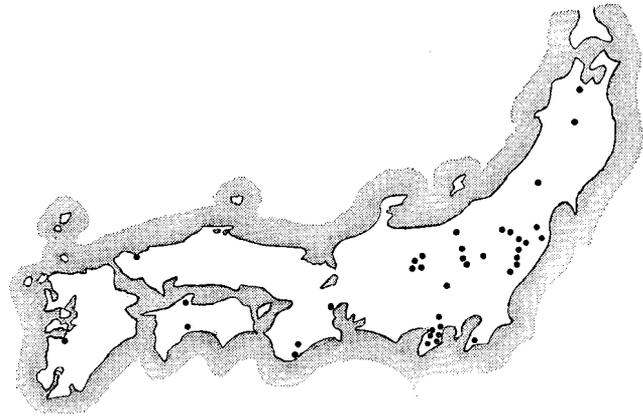


図7. 単純アルカリ性泉分布図 (日本鉱泉誌, 1954による).

浅野誠一ら訳(1958). *ゾーデマン病態生理学 IV*. みみず書房, 東京.

BACRI, J. (1961). Diuresis in gout, effects of Evian water in the clearance of uric acid. *AIR*, 4, 234.

BARTELS, E. C. (1957). Treatment of gout. *Metabolism* 6, 297-307.

BARCELÓ, P., SANS SOLA, L. and PUIG-MUSET, P. (1963). Therapeutic applications of hepatocatalase. *AIR*, 6, 537-559.

BAUER, W. and KRANE, S. M. (1964). Gout, in *Diseases of Metabolism*, edited by G. G. Duncan, 5th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London,

COPEMAN, W. S. C. (1964). *A short history of the gout and the rheumatic diseases*. Univ. of California Press, Berkeley and Los Angeles.

DAISSKY, A. (1958). Die Diurese und ihre Veränderung durch Einwirkung von Mineralwassern,

- insbesondere von CO₂-Wässern. *Z. angew. Bäder- u. Klimaheilkde.* **5**, 97-105.
- DE SAN ROMAN, J. (1958). Parallele Wirkung der CO₂-haltigen und der radioaktiven Wässer. *Z. angew. Bäder- u. Klimaheilkde.* **5**, 85-97.
- DI MARCO, I. (1951). La gotta. *Trattato di idroclimatologia clinica*, edited by M. Messini. Cappelli Editore-Bologna, 1703-1720.
- DURATE, C., DREIFUS, L. S., KODAMA, R., BREST, A. N. and MOYER, J. H. (1961). Pattern of uric acid excretion after intravenous administration of hydrochlorothiazide. *Am. J. Cardiology* **8**, 815-818.
- FINEBERG, S. K. and ALTSCHUL, A. (1962). The nephropathy of gout. *Ann. Int. Med.* **44**, 1182-1194.
- FREYBERG, H. (1962). Current method of treatment: gout. *Arth. & Rheumat.* **5**, 624-629.
- GRAHAM, W. and GRAHAM, K. M. (1957). Martyrs to the gout. *Metabolism* **6**, 209-217.
- GUDZENT, F. (1911). Zit. n. J. Kühnau (1940).
- HARTUNG, E. F. (1957). Historical considerations. *Metabolism* **6**, 196-208.
- 服部 燮 (1952). 痛風の1例. 日外宝函. **21**, 73-78.
- HESSE, E. und NAWRATH, K. (1932). Zit. n. K. Lühr (1962).
- HOFFMAN, W. S. (1954). Metabolism of uric acid and its relation to gout. *J. A. M. A.* **154**, 213-217.
- HOLLANDER, G. L. (1953). in *Comroe's Arthritis and allied conditions. 5th Ed.* Lea & Febiger, Philadelphia.
- 加賀見年秀 (1964). 痛風症における腎障害. 日腎誌 **6**, 1-27.
- KERSLEY, G. D. (1955). Hydrotherapy and spa treatment, in *Textbook of the rheumatic diseases*, edited by W. S. C. Copeman. E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh & London, p. 626.
- (1963). Spa treatment for rheumatic diseases, in *Medical hydrology*, edited by S. Licht. Elizabeth Licht, New Haven, Connecticut.
- KNAPPSTEIN, I. (1964). Probleme der Indikationsstellung zur Balneotherapie bei der Gicht. *Z. angew. Bäder- u. Klimaheilkde.* **11**, 496-523.
- KÜHNAU, J. (1935). Der Stoffwechsel im Bad. *Balneologie* **2**, 337-341.
- (1940). Radioaktive Quellen, in *Lehrbuch der Bäder- und Klimaheilkunde, Teil I*, herausgegeben von H. Vogt. Springer-Verlag, Berlin.
- KUZELL, W. C. (1955). The effect of intravenous demecoline on acute gout. *Arch. Int. Med.* **96**, 153-156.
- , und GAUDIN, G. (1956). Gicht, in *Documenta Rheumatologica*. Geigy, Nr. **10**, 74.
- LÖFFLER, W. und KOLLER, F. (1955). Die Gicht, in *Handbuch der Inneren Medizin, VII/2*, herausgegeben von G. v. Bergmann, 4te Auflage. Springer-Verlag, Berlin.
- LOHNSTEIN und DROHNKE. (1892). Zit. n. K. Lühr (1962).
- LÜHR, K. (1962). Gicht, in *Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde*, herausgegeben von W. Amelung und A. Evers. Schattauer-Verlag, Stuttgart.
- MANDEL (1940). Zit. n. J. Kühnau (1940).
- MESSINA, B. (1960). La cure termali della gotta e delle artropatie uratiche. *Atti del simposio europeo sul tema le cure termali delle malattie reumatiche*. Rizoli Grafica-Milano-Luglio, 225-243
- MIEHLKE, K. (1963). Die Gicht aus der Sicht des Balneologen. *Z. angew. Bäder- u. Klimaheilkde.* **10**, 564-572.
- 御船政明 (1964). 私信による.
- 御巫清允 (1963 a). 日本の痛風. 共済医報 **12**, 14-39.
- (1963 b). 痛風症について. 整形外科 **14**, 595-603.
- (1964). 痛風. 金原出版, 東京.
- 森永 寛 (1948). 放射能泉の飲用について. 放射能泉研究所報告 **1**, 62-74.
- (1959). 高血圧症と動脈硬化症の温泉療法. 臨牀と研究 **36**, 903-908.
- (1963 a). 痛風症の温泉療法. 臨牀内科小児科 **18**, 673-679.
- (1963 b). 温泉入浴と腎機能. 日温気物医誌 **27**, 109.
- ら (1961). 放射能泉の飲用について (シンポジウム). 日温気会誌 **25**, 321-330.
- 二階堂昇ら (1954). 痛風の1例. 東北医誌 **50**, 526-531.
- 大島良雄 (1951). 温泉療法. 医学書院 東京.
- ら (1962). 痛風—内科懇話会において. 日本医事新報 **2004**, 3-13.
- ら (1963). 痛風の臨牀. 内科 **11**, 1244-1256.
- ら (1964). 痛風の臨牀. リウマチ **4**, 292-304.
- PASCALE, L. R., DUBIN, A. and HOFFMAN, W. S.

- (1952). Therapeutic value of probenecid in gout. *J. A. M. A.* **149**, 1188-1194.
- PETERS, J. P. and VAN SLYKE, D. D. (1946). *Quantitative clinical interpretation, 2nd Ed.* Williams & Wilkins Company, Baltimore.
- PHILLIPS, R. W. (1955). Reversal of renal insufficiency in gout. *Arch. Int. Med.* **96**, 823-827.
- SCHEMINZKY, F. (1957). Die Thermalquellen von Bad Gastein und ihre balneotherapeutische Nutzung. *Bad Gasteiner Badeblatt Nr. 36-39, 1957. Mitteilung aus dem Forschungsinstitut Gastein*, **149**, 2-40.
- und STEEGER, G. (1960). Untersuchungen über die diuretische Trinkkur mit dem Thermalwasser von Bad Gastein. *Bad Gasteiner Badeblatt Nr. 15, 1960. Mitteilung aus dem Forschungsinstitut Gastein*, **203**, 3-19.
- SCHWARTING, G. (1962). Zur Klinik und Therapie der Gicht. *Z. angew. Bäder- u. Klimaheilkde.* **9**, 16-26.
- SEGMILLER, J. E. (1958). The metabolic origin of uric acid, in *Progress in arthritis*, edited by G. H. Talbott. Grune & Stratton, New York-London.
- , and HOWELL, R. R. (1962). The old and new concepts of acute gouty arthritis. *Arth. & Rheumat.* **5**, 616-623.
- SEIDEL, K. (1962). Gicht, in *Lehrbuch der Rheumatologie*, herausgegeben von H. Tichy. VEB Verlag Volks und Gesundheit, Berlin, S. 333.
- 関 正次 (1942). 大島 (1951) より引用.
- 柴田 進 (1960). 臨牀生化学診断法. 金芳堂, 東京.
- SMITH, R. A. L. (1948). *Bath, 3rd Ed.* B. T. Batsford Ltd., London-New York, p. 33.
- SOUGIN-MIBASHAN, R. *et al.* (1955). The uricosuric action of ethyl biscoumacetate. *Lancet* **6876**, 1191-1197.
- STEUDEL, J. (1962). Geschichte der Bäder- und Klimaheilkunde, in *Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde*, herausgegeben von W. Amelung und A. Evers. Schattauer-Verlag, Stuttgart, S. 1.
- TALBOTT, J. H. (1964). *Gout, 2nd Ed.* Grune & Stratton, N. Y.
- TESTA, G. (1954). Die Trinkkur mit Natrium-Kalzium-Bicarbonat-Chlorid-Wasser in 10 Fällen von Gelenkerkrankungen: Änderungen des Säure-Basengleichgewichts im Blute. *Z. angew. Bäder- u. Klimaheilkde.* **1**, 82.
- THOMPSON, G. R., DUFF, I. F., ROBINSON, W. D., MIKKELSON, W. M. and GALINDEZ, H. (1962). Long term uricosuric therapy in gout. *Arth. & Rheum.* **5**, 384-396.
- TICHY, H. (1962). *Lehrbuch der Rheumatologie, 2te Auflage.* VEB Verlag Volks und Gesundheit, Berlin.
- VIOLLE, P. L. (1957). Die balneologische Behandlung der sthenischen Gicht. *Z. angew. Bäder- u. Klimaheilkde.* **4**, 79.
- WILKE und KRIEG (1910). *Zit. n. J. Kühnau (1940).*
- WOLFSON, W. Q. *et al.* (1949). An endocrine finding apparently characteristic of gout. Very low 17 ketosteroids with clinically normal androgenic function. *J. Clin. Endocrinol.* **9**, 497-513.
- WYNGAARDEN, J. B. (1957). Intermediary purine metabolism and the metabolic defects of gout. *Metabolism* **6**, 244-268.
- ZÖLLNER, N. (1956). Die Behandlung der Gicht. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 1997-2000.