

肝・胆道系疾患における¹⁹⁸Auコロイド法による肝循環の研究*

松 山 迪 也**

緒言ならびに文献的考察

近年、麻酔、抗生物質などの発達により、肝胆道系に対する外科的療法も急速な進歩をとげ、すでに肝硬変のさいの腹水に対する外科的療法はもとより、肝癌に対して肝切除が試みられ、また人工肝臓の研究もすすめられ、これは肝臓移植という野心につながるものである。

しかし一方、肝臓は複雑多岐にわたる機能を有する臓器である。なかでもその血行動態は、血管構造上、肝動脈と門脈という2本の輸入血管をもつことから、問題がきわめて複雑となっている。その上、臨床的に肝循環の悪化は、肝実質細胞の機能に直接影響を及ぼす。さらにまた外科的立場からみると、内科的治療を種々試みてもいかんともしがたいような腹水を伴なう肝硬変症が、われわれの対象になることがある。そのような場合、いかにすれば肝機能障害をおこさず門脈圧をさげられるか、われわれの悩まされる点である。こういう問題を解決するために、われわれは、もっとよく肝の血行動態について理解する必要がある。

肝血行動態の研究では、近年まで、1945年にS. E. Bradley¹⁾によって発表されたBSP肝カテーテル法が、臨床的に応用できる唯一の肝血流量測定法であった。しかし、この方法は操作が煩雑で、したがって人手がかかる上に、えられた結果について次の2つの欠点があった。すなわち、第1は肝外でもBSPの摂取が行なわれること、第2は黄疸時には測定値が著しく不正確になることの2点である。前の場合はその測定値が不安定であるし、後の場合はもっと重要な黄疸時の検査にとって致命的である。

最近にいたって、放射性同位元素は医学の分野における研究法や検査法を革命的に変えていった。肝血流の研究にも、今までとまったく異なる方法が応用されるようになった。それは、血液中のコロイドは肝内を1回通過するさいにきわめて高率に肝星細胞へ摂取されるとい

う理論に基づいている。この理論に基づいて、Sheppard²⁾は、イヌに¹⁹⁸Auコロイドを注射し、連続採血法によって肝血流量を測定する研究を行なった。次いでE. L. Dobson³⁾は、静注されたCr³²PO₄コロイドが血中から消失する割合が、肝血流量と一定の関係にあることを観察した。次にH. Vetter⁴⁾は、¹⁹⁸Auコロイドを静注し、大腿部にシンチレーションカウンターをあてて体外計測法を行なうことによって肝血流量を測定する方法を試み、それがBSP法とよく一致することを認め、臨床的に容易に行ないうる検査法への道を開いた。ほかに体外計測法の新らしい試みとして、肝臓部体外計測法(永瀬⁵⁾)がある。これもよく採血法による値と一致するという。

著者はこの肝の血行動態について検討し、この検査法を術後管理や予後判定に応用しようと考へ、胆道系疾患、とくに閉塞性黄疸を中心に研究を行ない、2~3の知見を得たので報告する。

第I編 基礎的研究

第1章 コロイド法による肝血流量測定の理論

いま、コロイド物質を静脈内に注射し、それが完全に循環血液と混和した後、肝によって一定の割合で除去されると仮定すると、その末梢血中の濃度変化は次の式で表わされる。

$$\frac{dC}{dt} = -KC \quad (1)$$

$$\text{したがって } C = C_0 e^{-Kt} \quad (2)$$

Cはt時における末梢血中濃度、C₀はt=0のときの末梢血中濃度、Kは常数である。

いま、C=1/2C₀のときのtをt_{1/2}とすると

$$\frac{1}{2} = e^{-K \cdot t_{1/2}}$$

両辺の対数をとると

$$\log_e 2 = K \cdot t_{1/2}$$

ゆえに $K = \frac{\log_e 2}{t_{1/2}}$ としてKが求められる。Kの

dimensionは明らかに[T⁻¹]であるから、Kは1分間にコロイドが完全に除去される血液量と全循環血液量の比をあらわす。これがDobsonら²⁾による末梢血採血法、あるいはVetterら⁴⁾による大腿部体外計測法の理論式である。また肝臓部体外計測法は、永瀬⁵⁾によれば次のような理論から成立っている。すなわち体表肝臓部

* 要旨の一部は第23回日本医学放射線学会、第4回核医学総会にて発表した。

**M. Matsuyama: 千葉大学第1外科(主任: 細貫重雄教授)。

にシンチレーションカウンターをあてた場合、当然他の近接諸臓器および肝臓内に含まれる血液から出ているγ線の影響を考えなければならない。ゆえに肝実質の¹⁹⁸Au肝摂取率をαとおいてKと区別し、また血液中の¹⁹⁸Au消失率は、末梢血液での消失率と同じとみて、βとする、肝臓部体外計測によってえられた曲線は次式で表わされる。

$$y = A \{1 - e^{-\alpha(t-a)}\} + Be^{-\beta(t-a)} \quad (3)$$

yは経時的に記録される計数値、右辺第1項は肝実質の摂取を、第2項は肝臓内血液と近接諸臓器の影響を表わす。さらにAはt=aのときの肝外部計測値、Bはt=aのときの血液計測値、aは注入後血中¹⁹⁸Au濃度が最高になるまでの時間を表わす。この式からαを算出すると、Dobsonらの式によるKときわめてよく一致した。肝実質のみの¹⁹⁸Au摂取率αは、肝臓部体外計測法によるK値とよく一致するので、なにか特別の因子が入らぬかぎり、いちいち採血して、A、B、aを測定する必要はない、簡単にKだけを測定すればよいことがわかる(以下、末梢血採血法によるK値をK_P値、大腿部体外計測法によるK値をK_C値、肝臓部体外計測法によるK値をK_L値、また3者を含めてのべるときにはK値と記す)。

第2章 実験目的

以上述べてきたように、K値測定法には、コロイド物質が肝(星細胞)において常に一定の割合で除去されることが仮定されている。したがってまず第1に、この¹⁹⁸Auコロイドの肝内排除率(以下¹⁹⁸Au肝内排除率と記す)が経時に一定であるか否か、第2に、それが正常の場合でも各種疾患においても常に一定であるか否か、を検討する必要が生じてくる。そこでイヌを用いて基礎的検討を行なった。

第3章 実験方法

8~15kgの雑成犬43頭を用い、正常犬、胆管結きつ切斷による黄疸犬、CCl₄による肝障害犬、の各群について肝静脈カテーテル法により、¹⁹⁸Au肝内排除率を測定した。また黄疸犬は総胆管結きつ切斷後1週目に、肝障害犬はCCl₄1.5~2g筋注後3日目に測定を行なった。カテーテルはCournand catheter No 8を用い、常に右前方の肝静脈へカテーテルを挿入するよう努力した。なお右股静脈へ留置カテーテルを置き、末梢血採血を行なった。麻酔はペントバルビタールナトリウムで、20mg/kgで導入、気管内挿管のもとに純酸素にて調節呼吸を行なった。使用した¹⁹⁸AuコロイドはダイナボットRI研究所製のもので、注入量は20μc、重量にしてもっとも多いもので101μgである。なおK_P値も同時に測定し、さら

にS-GOT、S-GPT、肝組織像についても検討した(Table 1)。

Table 1. 肝機能

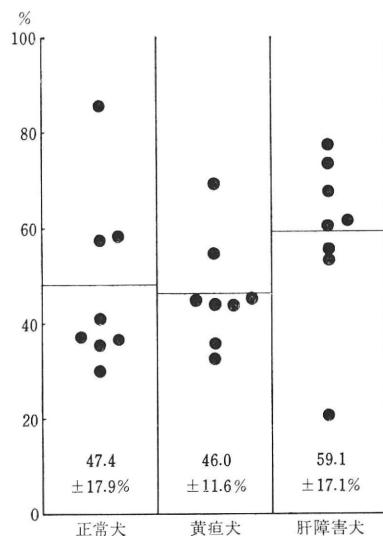
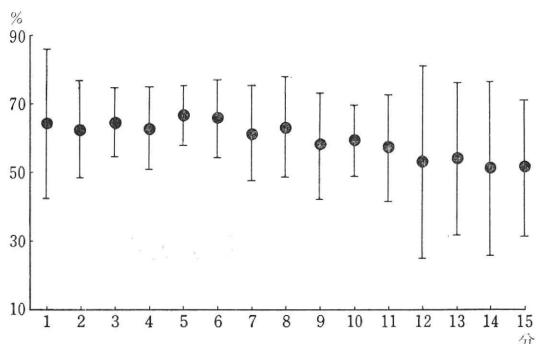
	No	黄疸指数	A·P	S-GOT	S-GPT
正	3	4	3	26	17
	4	3	2	32	20
	5	2	3	20	7
	6	4	3	45	40
	9	2	2	33	36
	10	3	2	22	10
常	11	2	4	88	72
	23	2	3	51	44
黄	7	30	108	110	358
	8	28	102	40	114
	16	60	117	96	259
	20	60	128	72	104
	21	45	119	182	190
	32	52	130	46	329
症	34	52	108	52	42
	37	30	108	66	182
犬	9	2	6	68	65
	17	3	4	42	101
	18	8	6	114	105
	19	4	7	252	490
	26	4	6	32	51
	29	3	6	66	114
肝	30	5	11	52	80
	32	7	10	60	72

第4章 実験成績

1) ¹⁹⁸Au肝内排除率の時間的推移 ¹⁹⁸Au肝内排除率の値の近接しているもの10頭をえらび、その時間的推移を検討すると(Fig. 1, Table 2), ¹⁹⁸Auコロイド静注後1分から6分までは大体一定の値をとり、以後漸減していく。15分以後の値はカウント数が少なく、著しく不正確であり、また静注後1分の値と11分以後の値はばらつきが多く、これもやや正確さを欠くので、この実験では静注後2分から6分の値の平均値を求め、これを¹⁹⁸Au肝内排除率とした。¹⁹⁸Au肝内排除率が7分以後漸減していくのは、最初に肝で除去されやすい比較的大きなコロイド粒子が除去され、漸次小さなコロイド粒子が残って、除去の効率が低下してくるためと思われる^{7~9}。したがって実際のK値測定には、¹⁹⁸Au肝内排除率がほぼ一定を示す時間、すなわちコロイド静注後6分まで、お

Table 2. 肝内排除率の時間的推移

時 間	平 均	標準偏差
1 分	64.3%	21.9%
2	62.5	14.0
3	64.6	9.9
4	63.1	11.6
5	66.3	8.5
6	65.3	11.1
7	61.1	13.6
8	63.2	14.8
9	57.6	15.5
10	59.3	10.3
11	57.6	21.3
12	52.6	28.0
13	54.2	22.2
14	51.0	25.6
15	51.2	19.7

**Fig. 2.** 肝 内 排 除 率**Fig. 1.** 肝内排除率の時間的推移

そくとも8分までの計測値を重視して求めるべきである。そうすれば測定者による主観的な誤差は避けられる。

2) 各群の¹⁹⁸Au肝内排除率 正常犬8頭の平均値は、 $47.4 \pm 17.9\%$ であり、黄疸犬8頭の平均値は $46.0 \pm 11.6\%$ %で、正常犬とほぼ等しい値をとるが、肝障害犬8頭の平均値は $59.1 \pm 17.1\%$ で、前2者より10%以上の高値を示し、明らかに有意の差を認めた(Fig. 2, Table 3)。正常犬の¹⁹⁸Au肝内排除率について、三宅¹⁰⁾は3頭の平均92.2%，永瀬⁵⁾は91.3%と報告している。これにくらべ著者の値は低いが、これは最近市販されている¹⁹⁸Auコロイド粒子の大きさ、均一性に基づくものと思われる。

3) 肝機能と¹⁹⁸Au肝内排除率 肝細胞障害の指標としてS-GPT(Sigma Frankel法)をえらび、¹⁹⁸Au肝内排除率と比較してみると(Fig. 3)，両者はまったく無関係

Table 3. 肝 内 排 除 率

正 常 犬		黄 痘 犬		肝 障 害 犬	
No	排除率	No	排除率	No	排除率
3	83.7%	7	35.6%	9	60.4%
4	35.5	8	43.5	17	73.5
5	40.3	16	69.4	18	68.1
6	57.1	20	43.1	19	62.2
9	58.3	21	44.3	26	56.0
10	36.8	32	54.6	29	21.3
11	37.4	34	45.1	40	53.5
23	30.2	37	32.6	43	77.4
平均	47.4 ± 17.9	平均	46.0 ± 11.6	平均	59.1 ± 17.1

であり、¹⁹⁸Au肝内排除率すなわち肝星細胞機能は、肝細胞障害に左右されないものと思われる。

4) 肝組織像と¹⁹⁸Au肝内排除率 肝組織像を星細胞を中心にして検討してみると、肝障害犬では、小葉中心部で星細胞の変性萎縮が多くみられるのに反し(Fig. 4), 小葉周辺部の星細胞はかなりの腫張をきたしているものがみられた(Fig. 5)。この腫張した星細胞が変性萎縮した星細胞の機能を上回って代償し、そのため¹⁹⁸Au肝内排除率も、正常群、黄疸群よりも高値を示すのではないかと推定される。黄疸犬の肝組織像では、小葉中心部、周辺部いずれも多少の星細胞の増生をみると、変性して

Table 4. 血中失消係数 (Kp)

正常犬		黄疸犬		肝障害犬	
No	Kp	No	Kp	No	Kp
1	0.301	7	0.267	9	0.202
2	0.277				
3	0.417	8	0.322	17	0.407
4	0.322	16	0.335	18	0.217
5	0.365				
6	0.289	20	0.335	19	0.355
8	0.385	21	0.413	26	0.347
9	0.301	32	0.327	29	0.308
10	0.301				
11	0.312	34	0.333	30	0.338
23	0.488				
24	0.257	37	0.189	32	0.396
平均	0.335	平均	0.315	平均	0.327
平均	±0.020	平均	±0.065	平均	±0.039

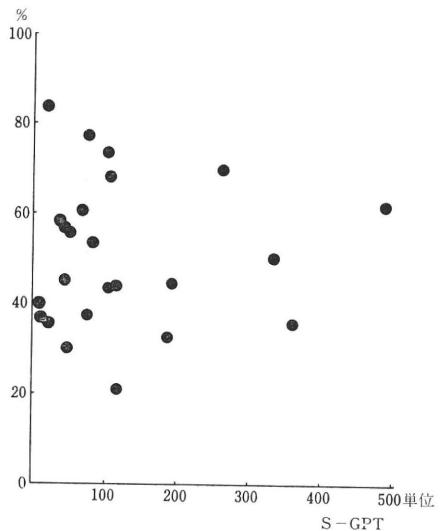


Fig. 3. 肝内排除率と S-GPT

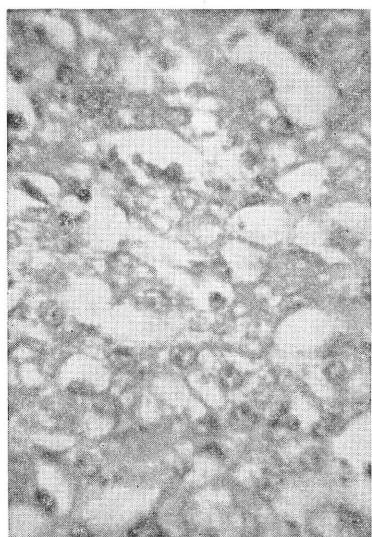


Fig. 4.



Fig. 5.

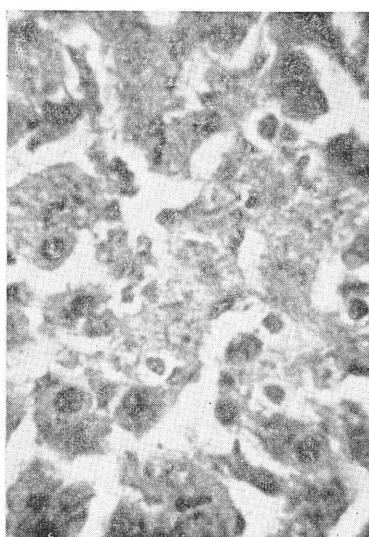


Fig. 6.

いるものが多く、腫張した星細胞はまったくみられなかった (Fig. 6).

5) ^{198}Au コロイド血中消失係数 (Kp 値) 右股静脈の留置カテーテルより、 ^{198}Au コロイド静注後15分まで、1分おきに採血し血中消失係数 (Kp 値) を測定した (Fig. 7, Table 4)。正常犬12頭の平均は 0.335 ± 0.020 であり、黄疸犬8頭の平均は 0.315 ± 0.065 、肝障害犬8頭平均は 0.327 ± 0.039 で、黄疸犬、肝障害犬でやや低値を示す

が、有意の差とは思われない。しかしながら肝障害犬では、先にのべたように ^{198}Au 肝内排除率が他の2者より高値を示すので、眞の肝血流は明らかに減少していると思われる。これに反し黄疸犬では、正常犬と同等の肝血流が保たれていると思われる。

6) ^{198}Au 肝内排除率と Kp 値 両者のあいだには、Fig. 8 に示すごとく、明らかな相関関係は認められない。

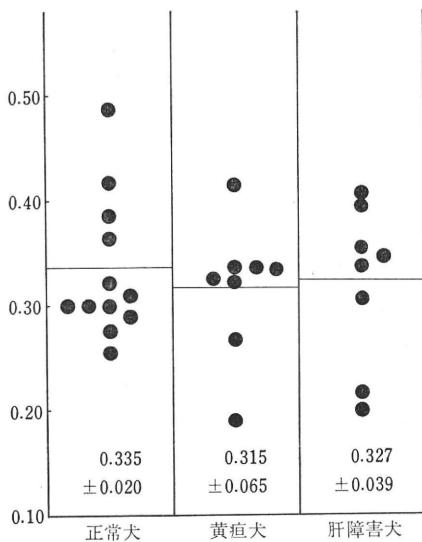


Fig. 7. 血中消失係数 (Kp)

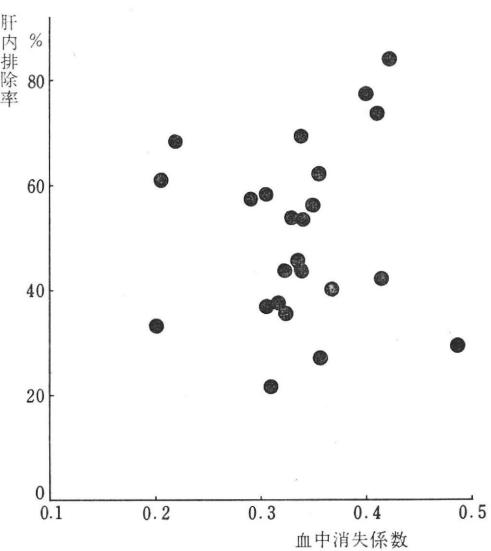


Fig. 8. 肝内排除率と血中消失係数

7) ¹⁹⁸Auコロイド注入量の問題 著者は¹⁹⁸Auコロイドの注入量を種々変えてKp値に与える影響を検討した(Fig. 9)。注入量は最少4μgから最大101μgであるが、Fig. 9に示すように、この範囲内の注入量ではKp値に与える影響はないと思われる。

第5章 実験の総括

¹⁹⁸Au肝内排除率が経時的に減少することは当然予想されることであるが^{7,8)}、一方K値測定にはすでにのべたようにそれが一定であることが必須の条件として要求されているので、正確なK値を計算するためには、まず¹⁹⁸Au肝内排除率が一定の値をとる時期をみきわめることができが第1の前提となる。このようにもっとも根本的な問題であるにもかかわらず、測定の時期に関する検討が今まで等閑視されてきたうらみがある。ただわずかに3例の患者について、¹⁹⁸Au肝内排除率をみた結果5分までは一定の値をとったというVetter⁶⁾の報告がみられるだけである。そこで著者はとぐに測定の時期に留意して実験を行なったのであるが、それによると、¹⁹⁸Auコロイド静注後6分まではほぼ一定の値をとっており、そのあいだの差は2~3%にすぎない。しかしながら7分以後は漸減していくので、K値測定には6分までの計数値を重視して求めれば、測定誤差はほとんどないと思われる。

正常例における¹⁹⁸Au肝内排除率についてはすでに多くの報告がある。イヌについてはさきにのべたが、ヒトの場合では報告者によって差があり、40.5~82%といわれるが^{12,13,6)}、この差には技術的な問題もあると考え

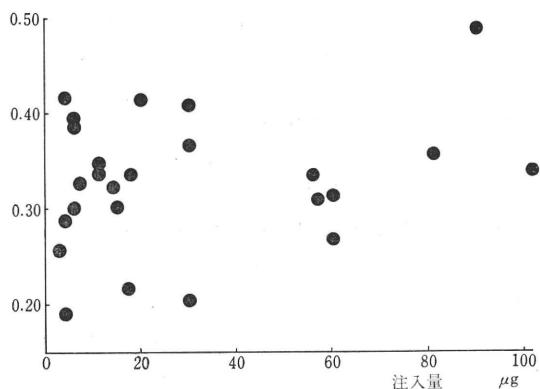


Fig. 9. 注入量と血中消失係数 (Kp)

られるし、また製品の質の差も重視されねばならないであろう。Harwell製のものが現在使用されているAmer sham製のものよりも、高い¹⁹⁸Au肝内排除率を示すようである。したがって使用する製品によって値の変わることも、測定にあたって考慮する必要があろう。

さて、急性肝障害、閉塞性黄疸における¹⁹⁸Au肝内排除率についてまだ報告をみない。Vetterは、3例の患者で¹⁹⁸Au肝内排除率を測定するさいに、そのうち1例は肝細胞障害があったとのべているが、その肝細胞障害例の¹⁹⁸Au肝内排除率がどうであったかについてはのべていない。著者の実験では、CCl₄による急性肝障害犬

の¹⁹⁸Au 肝内排除率は、正常犬、黄疸犬に比し10%以上も高くでている。したがってこの場合におけるK値は、先にのべた前提を満足していないから、測定法そのものの再検討が必要であろうし、臨床的に応用して正確なデータは期待しがたい。しかしながら、黄疸犬の¹⁹⁸Au 肝内排除率は、正常犬と等しく、したがって肝内排除率を一定とするK値測定法は、この場合には十分応用できる。すなわち著者が目的とした胆道系疾患に現われる閉塞性黄疸に対しては、その血行動態を知るためにK値は十分に信をおけるものと確認した。

正常犬のKp値について諸家の報告をみると、Sheppard²⁾は $t_{1/2}=1.5$ 秒、すなわちKp値におせば0.462、Burkley¹¹⁾は0.370、三宅¹⁰⁾は0.393、加嶋⁹⁾は0.315と多くは著者の値 0.335 ± 0.020 より高値を示しているが、これは先にのべたように使用した¹⁹⁸Auコロイドの差異によるものであろう。イヌの肝血流はヒトのそれに比し高値を示すようであるが¹⁴⁾、著者の測定でも正常犬のKp値、 0.335 ± 0.020 に比し、後のべるよう正常人のKL値は 0.147 ± 0.025 と約半分の値を示した。

¹⁹⁸Au コロイド注入量の問題について、Vetter⁶⁾は¹⁹⁸Auコロイド注入量を種々変えてKc値の再現性を5例のヒトについて検討した結果、最大注入量はヒトで250 μg を越えないこと、実際は100 μg 以下がのぞましいとのべている。その他にもDobson⁷⁾はYttriumを使用し、ウサギで、Neukomm⁸⁾はCr³²PO₄を使用し、ウサギで、Benaceraff¹⁵⁾はComplex albumin-globulin¹³¹Iを用い、ラッテでそれぞれ同様な検討を行ない、注入量を大量にすれば $t_{1/2}$ が延長することをみた。とくにBenaceraffはKと注入量Dとのあいだには $K \times D = \text{constant}$ という関係が成立つといっている。しかしこれらの実験は、いずれもkgあたり何mgというような大量を用いているので著者の場合とは比較にならない。著者はイヌで最大101 μg すなわち9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、したがってヒトの場合では400～500 μg くらい注入してもKp値には影響を与えないことを知った。これはVetterの使用した量の約2倍量である。この違いの根本的な理由は使用した¹⁹⁸Auの質の差であろう。すなわちVetterの使用した¹⁹⁸Auコロイドは82%の肝内排除率を示し、これは著者のえた肝内排除率の約2倍である。したがって注入量も250 μg と著者の最大注入量の1/2におさえる必要があったのではなかろうかと思われる。現在市販されている¹⁹⁸Auコロイドを使用する場合は、ヒトに対して400～500 μg くらい注入してもK値には影響がないと考える。

第II編 臨床的研究

基礎的研究にのべたように、胆道系疾患、とくに閉塞性黄疸に対して、KL値測定法は臨床的に応用してもその測定値に信がおけることを確認した。以下臨床的応用についてえられた成績を記述し、その意義について考察を加える。

第1章 検査対象ならびに検査方法

対象は、昭和36年4月から昭和39年10月までに当外科教室に入院した胆のう結石25例、総胆管結石24例、肝内結石4例、膵頭部癌15例、胆道腫瘍3例、肝癌7例、バンチ氏病6例、輸血後肝炎4例、および対照19例、計107例である。

測定方法は、ほぼ永瀬⁵⁾の方法に従った。すなわちレートメーターおよび自記記録計に接続したシンチレーションカウンターに、計測窓2インチの指向性コリメーターをつけ、右鎖骨中線上、肝濁音界の中点に、10度外方に傾け固定、体外計測を行なった。患者は原則として、早朝空腹時、20分以上の安静臥床後、測定を開始した。使用した¹⁹⁸Auコロイドは8～15 μc である。

第2章 成 績

1) 正常値 当外科教室入院患者のうち、肝胆道系に異常のないもの、心疾患、内分泌疾患のないもの19例に

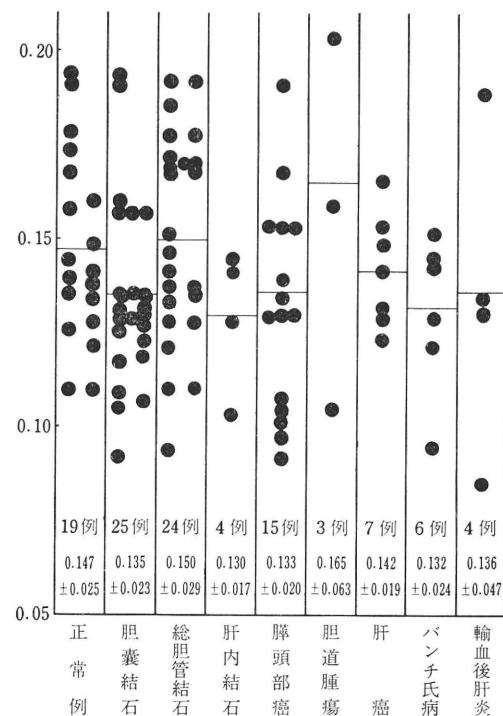


Fig. 10. 各疾患のKL値

について K_L 値を測定した (Fig. 10). その平均値は 0.147 ± 0.025 であった.

2) 各疾患の K_L 値 各疾患の K_L 値をみると Fig. 10 に示すように、いずれもかなりのばらつきを示すが、肝内結石、肝癌、パンチ氏病で低値を示すものが多い。また胆道系疾患と肝疾患を区別してみると、胆道系疾患では一様の傾向を示さないが、肝疾患では低値をとるものが多い。輸血後肝炎では、極期と思われるものは非常に低い値をとるが、回復期のものは正常値の上限を越し、三輪¹⁶⁾の指摘したように、病期により差異がみられた。しかしながら先に実験で検討した結果からいうと、急性肝障害時の ¹⁹⁸Au 肝内排除率は正常と異なっているのであるから、この場合の K_L が正しく肝血流を反映しているかどうかということは、にわかに結論を下すことは危険であろう。

3) 黄疸と K_L 値 胆道系の K_L 値を黄疸の程度により比較してみた (Fig. 11). 黄疸指数 6 以下を非黄疸、7~14 を潜在性黄疸、15~29 を軽度黄疸、30~99 を中等度黄疸、100 以上を高度黄疸とすると、 K_L 値は非黄疸の 0.138 ± 0.028 に対して、黄疸例の平均値はいずれも良好な値を示しており、とくに軽度黄疸例では、 0.168 ± 0.028 と高値を示した。軽度黄疸例では肝血流は良好であり、高度黄疸例でも肝血流は正常に保たれていると思われる。肝疾患についても同様な検討を行なったが、とくに有意の差は見出せなかった。

4) BSP と K_L 値 黄疸指数 15 以上の顕性黄疸を除い

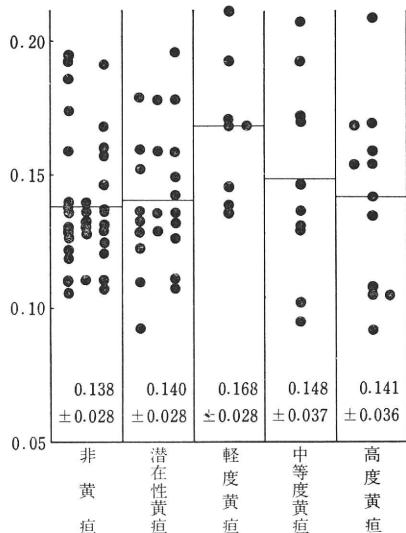


Fig. 11. 黄疸と K_L 値

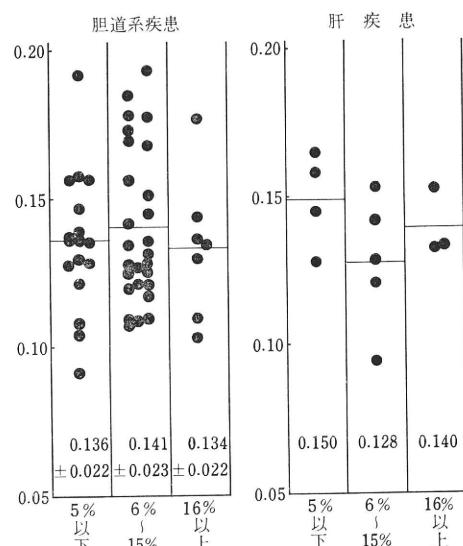


Fig. 12. BSP と K_L 値

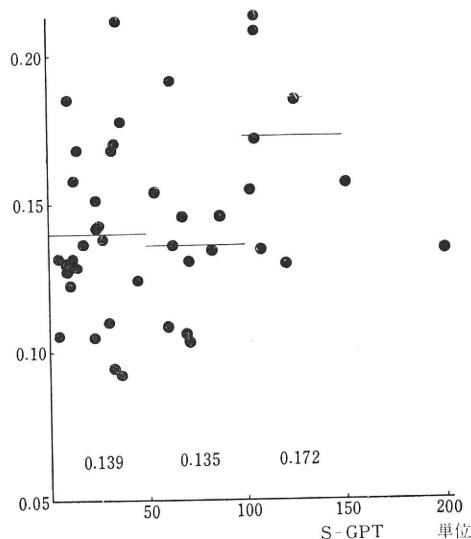


Fig. 13. S-GPT と K_L 値

た症例について、BSP 30 分値と K_L 値との関係をみると (Fig. 12)，胆道系疾患では、BSP 6~15% の軽度肝障害例で K_L 値は 0.141 ± 0.023 と一時上昇し、16% 以上の高度障害例では 0.134 ± 0.022 とやや低下を示した。これに反して肝疾患例では、BSP 軽度障害例で 0.128 と、BSP 正常例 0.150 に比しかなりの低値を示した。

5) S-GPT と K_L 値 肝実質障害を鋭敏に反映するといわれる S-GPT (Sigma Frankel 法) との関係をみると

と Fig. 13 のようである。われわれの外科的対象となる胆道系疾患では、あまり高度の肝実質障害を示すものではなく、S-GPT 150単位を越えるものは1例のみであった。試みに S-GPT の程度により 0~50単位、51~100 単位、101~150 単位の3群に分類し、各群の平均値をとってみると、それぞれ 0.139、0.135、0.172 となつた。101~150 単位の群で高値を示すことは、前項でのべた BSP 軽度障害例で高値を示したことと一致し、肝機能障害時には肝血流は、一時的に増加しているものと思われる。S-GPT 150 単位を越えるものは1例しかなかったが、これは 0.135 を示している。肝疾患例では、このように一時に K_L 値が上昇するような傾向は認められなかつた。1例輸血後肝炎の極期と思われる S-GPT 976 単位を示したものは、0.085 と著しい低値を示した。

6) 血清膠質反応と K_L 値 血清膠質反応として、デモール混濁試験 (Macleagan 法)、硫酸亜鉛試験 (Kunkel 法) をえらび K_L 値と比較したが (Fig. 14)，両者ともともくに明らかな傾向を示さなかつた。

7) 肝内胆管拡張度と K_L 値 当外科教室では、手術直前に経皮的胆のう胆管造影法を行なつてゐるが、その肝内胆管の拡張の程度と K_L 値を比較してみた (Fig. 15)。非拡張例平均 0.140 ± 0.029 に対し、軽度拡張例は 0.163 ± 0.022 と著明な高値を示した。高度拡張例では 0.147 ± 0.036 と低下してくるが、なお非拡張例よりも高値を示した。

8) A·P と K_L 値 前項と同じく、胆汁うっ滞の程度を血清アルカリフォスファターゼ (phosphatase) にて¹⁷⁾ を指標として、 K_L 値と比較した (Fig. 16)。A·P 値 5 単位以下、6~21 单位、22 単位以上と 3 群に分けると、 K_L

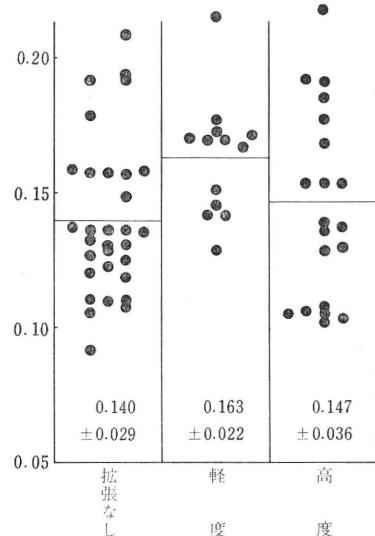


Fig. 15. 胆管拡張度と K_L 値

値はそれぞれ、 0.132 ± 0.024 、 0.146 ± 0.035 、 0.152 ± 0.037 と A·P 値が高くなるにつれて上昇を示した。肝疾患群では 6~21 単位の群がもっとも高値を示した。

9) 組織学的所見と K_L 値 組織学的所見、とくに K_L 値に関係すると思われる間質の増生、星細胞の腫張、増殖、変性等について検討した (Fig. 17)。 K_L 値は間質が増生すれば減少の傾向がみられた。すなわち K_L 値は門脈域の結合織の増生の強いものは減少の傾向を示す (Fig. 18)。その他バンチ氏病で類洞壁線維の膠原化の強いものでは、 K_L 値は低値を示した (Fig. 19)。星細胞については一定の傾向が見出せなかつた。

10) 手術前後の K_L 値 術前と、麻酔、手術等の影響を脱した術後 2 週の K_L 値を、術前の S-GPT の程度、

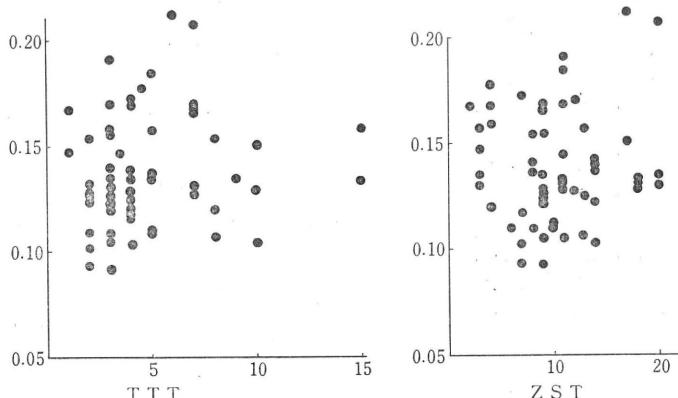


Fig. 14. TTT および ZST と K_L 値

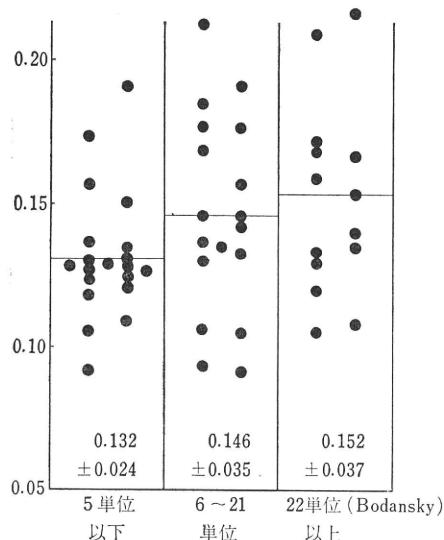
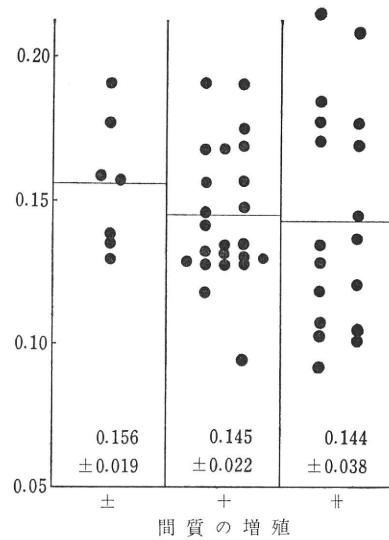
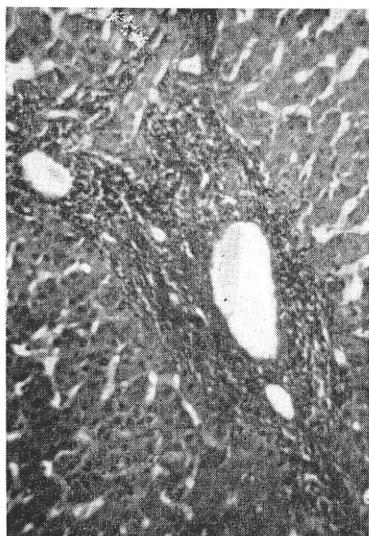
Fig. 16. AP と K_L 値Fig. 17. 肝組織学的所見と K_L 値

Fig. 18.

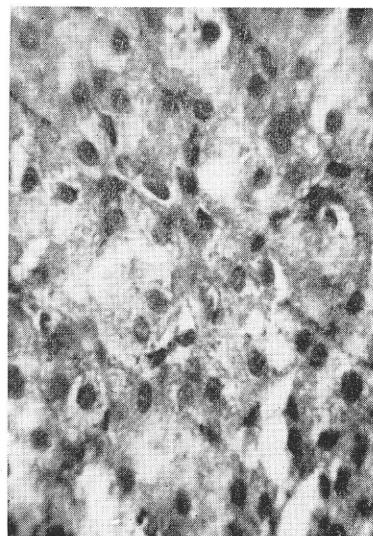


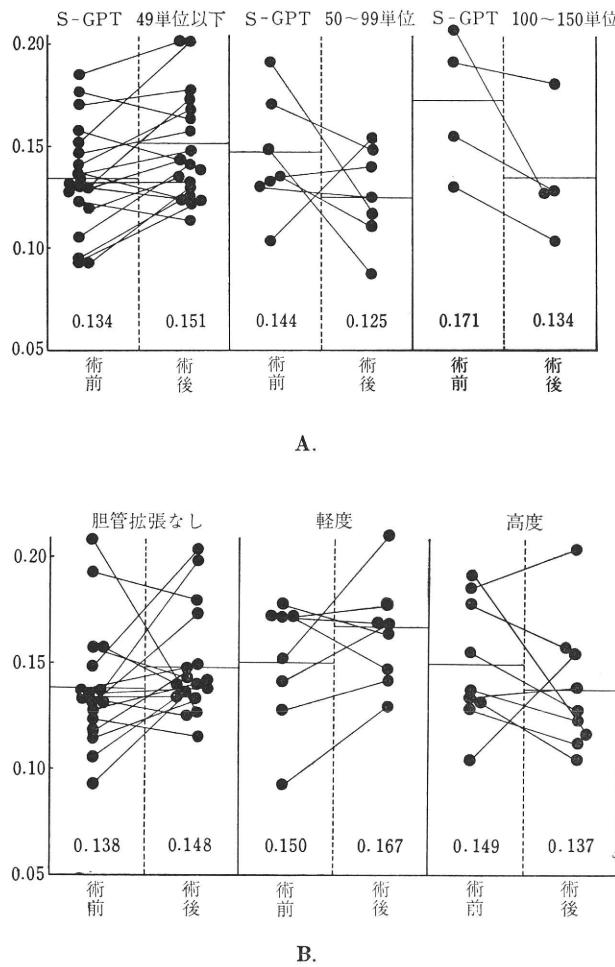
Fig. 19.

術前肝内胆管拡張の程度を加味して比較した (Fig. 20-A, B). まず S-GPT 49 単位以下, 50~99 単位, 100~150 単位の 3 群に分けて術前後の変動をみた。S-GPT 49 単位以下では、術後 K_L 値は上昇するものが多い。これに反して S-GPT 50 単位以上の肝障害例では、術前高値をとるものが多いが、術後は 1 例をぞいて、すべて術前値より低下を示した。肝内胆管像と対比すると、非拡張例、軽度拡張例はいずれも手術により K_L 値の改善をみ

たが、高度拡張例では大部分術前値より低下を示した。

第3章 臨床的研究の総括

Vetter⁶⁾ によれば、正常例においても肝血流量が 1000 ml/min を割るような例に、しばしば遭遇し、これが肝疾患時における低血流量の意味をあいまいにする。結局相互の値を比較するさいは、肝血流量を体重や、体表面積で割ったもので比較するのが妥当であり、このような表示と K 値の表示とは非常によく一致する。む

Fig. 20. 術前後の K_L 値の変動

しろ全循環血液量を測定するさいの誤差も考え合わせれば、実際に肝血流量を計算して比較するよりも、K値のみの比較で検討したほうが、より正確であるとのべている。Dobson²²⁾、上田²³⁾も同様な見解をとっている。また飯尾²¹⁾は、K_P、K_L、K_H(心臓部における体外計測法)の比較を行ない、心不全を有しない場合は、K_H=K_P=K_Lであり、高度の心不全を有する場合は、K_H>K_P≥K_Lの関係がみられ、K_H、K_Pのような末梢部¹⁹⁸Au消失係数は眞の肝血流量の指標とはなりがたく、この場合にはK_Lが適当であると報告している。よって著者はK_L値をもってするのが、肝血行動態の変動をもっともよくとらえうると考え、第1編で検討した基礎的条件に注意して、肝胆道系疾患に対する臨床的応用は、すべてK_L値をもつてした。

Table 5.

報告者	例数	コロイドの種類	K値
Dobson ³³⁾	29	Cr ³² PO ₄	. 0.282
Nardi ¹⁸⁾	21	Cr ³² PO ₄	. 0.336
Vetter ⁶⁾	25	¹⁹⁸ Au	: 0.262
Krook ¹³⁾	30	¹⁹⁸ Au	: 0.158
Burkle ¹¹⁾	22	¹⁹⁸ Au	: 0.196
若林 ²⁰⁾	25	¹⁹⁸ Au	. 0.287
永瀬 ⁵⁾	15	¹⁹⁸ Au	: 0.154
飯尾 ²¹⁾	29	¹⁹⁸ Au	* 0.146

K_P .K_C :K_L :* K_C と K_L の平均

諸家のK値はTable 5に示すとおりである。K値は報告者により、かなり異なっているが、これは測定法が異なっていることのほかに、すでにしばしばのべたように、使用する¹⁹⁸Auコロイドの製品に差があるためと思われる。著者の値は、0.147±0.025で、Krook、永瀬、飯尾の成績とほぼ一致した。閉塞性黄疸のK_L値について、くわしく検討した報告はまだない。ただ、Fauvert²⁴⁾は肝実質細胞性クリアランス物質であるBSPと、肝細胞性クリアランス物質である¹⁹⁸Auコロイドとの両者のクリアランスの比を求めれば、肝疾患のうち、肝実質細胞障害が主な原因であるのか、あるいは肝血流量減少が主な原因であるのか、を鑑別しやすくなる。とくに閉塞性黄疸ではBSPクリアランスの低下に比し、¹⁹⁸Auクリアランスの低下は軽度であるから、両者の比は著明に低下するとのべている。上田²³⁾も、BSPクリアランスは黄疸時に不正確であるとして、¹³¹I Rose Bengalを用いて同様な検討を行なった。これらの報告は興味あるものであるが、いずれも例数が少なく、かつまた著者の成績からみても、閉塞性黄疸の場合には、黄疸の程度および肝機能障害、胆管拡張、間質増生の程度、等によりK_L値は種々変化するので、これらの試みは、さらに吟味する必要があろう。

著者の成績をまとめてみると、胆道系疾患では、黄疸指数15~29の軽度黄疸、軽度肝内胆管拡張のある場合、すなわち軽度の胆汁うっ滞がある場合、K値は高い値を示す。BSP 6~15%, S-GPT 100~150単位、すなわち軽度肝機能障害がある場合K_L値は高い値を示す。

術前後の比較では、S-GPT 49単位以下、または肝内胆管拡張のないもの、拡張があっても軽度のものでは、術後のK_L値は術前より改善される。

組織学的に間質の増殖の強いもの（ただし臨床例では肝硬変症と判定できるものはなかった）、あるいはパンチ氏病で類洞壁線維の膠原化の強いものではK_L値は低下する。

以上のことから考按すると、胆道系疾患において、軽度胆管拡張、軽度黄疸、軽度肝機能障害のあるものは、かえって肝血流が増加していること、さらにその程度が進んでくれば肝血流は低下し、値としては正常例とほぼ等しくなること、肝機能障害のないもの、胆管拡張の軽度のものは、術後肝血流が増加することなどが明らかになつた。すなわちK_L値は、黄疸、胆管の拡張、肝機能障害の進展とともに高くなつてき、さらに進展すると再び下がる傾向がある。ゆえにK_L値が正常例と等しい場合でも胆管拡張が高度の場合や黄疸が強い場合は

poor riskの状態にあり、K_L値が高い場合でも次の段階にK_L値が低下することも予想できる。すなわち poor riskに陥る危険をはらんでいると考えられる。このように肝血流が一時的に増加する場合のメカニズムは、現在のところ不明といわざるをえない。閉塞性黄疸の場合は、第I編で検討したごとく、¹⁹⁸Au肝内排除率は正常であるから、真に肝血流が増加していると思われる。一般に全身血圧の軽度の下降は、反射的に肝動脈血流を増す傾向があるが、この場合は肝機能の低下をおぎなおうとして肝血流が合目的的に増加しているのであろう。

肝血流が減少するのは、組織学的に間質の増生がある場合は明らかであるが、その他、パンチ氏病のさいにみられる類洞壁線維の膠原化の強いものでも肝血流の減少が当然考えられる。また肝炎のさいの肝血流減少の理由として、肝細胞が水腫変性をきたして、類洞を圧迫するためであろうという説もあるが¹⁹⁾、著者も1例、輸血後肝炎の極期と思われる例で、きわめて低い値を経験した。

結論

イヌを用いた実験の結果次の結論を得た。

1) ¹⁹⁸Au肝内排除率は¹⁹⁸Au静注後6分までは一定である。

2) CCl₄肝障害犬の¹⁹⁸Au肝内排除率は正常犬に比し12%高値を示した。したがってこのような急性肝障害に対するK_L値の測定はさらに吟味が必要である。

3) 黄疸犬は正常犬とほぼ等しい¹⁹⁸Au肝内排除率を示し、閉塞性黄疸に対してはK_L値測定は臨床的に十分意義があると考える。

4) 現在市販の¹⁹⁸Auを使用する場合は、ヒトに対し400~500μg注入してもK_L値に影響を与えない。

また臨床107例に対しK_L値測定を行なった結果次の結論を得た。

5) 胆道系疾患では、軽度黄疸、軽度胆管拡張、すなわち軽度の胆汁うっ滞がある場合K_L値は良好な値を示す。

6) BSP 6~15%, S-GPT 100~150単位、すなわち軽度肝機能障害がある場合K_L値は高い値を示す。

7) 組織学的に間質の増殖の強いもの、類洞壁線維の膠原化の強いものではK_L値は低下する。

8) S-GPT 49単位以下、胆管拡張のないもの、あっても軽度のものでは術後K_L値は術前より改善される。

稿を終わるにあたり、終始ご懇意なるご指導を賜わつ

た恩師綿貫重雄教授に深甚の謝意を表するとともに、有益なるご助言をいただいた崔田博吉講師ならびにご協力くださった教室員各位に厚く感謝する。

文 献

1. Bradley, S. E. et al.: J. Clin. Invest., **24**: 890, 1945.
2. Sheppard, C. W. et al.: Amer. J. Physiol., **164**: 345, 1952.
3. Dobson, E. L. et al.: Acta med. Scardinav., **144**: supp. 273, 1952.
4. Vetter, H. et al.: J. Clin. Invest., **35**: 825, 1956.
5. 永瀬敏行: 千葉医学誌, **35**: 1888, 1960.
6. Vetter, H. et al.: J. Clin. Invest., **33**: 1594, 1954.
7. Dobson, E. L.: Physiopathology of the reticuloendothelial system, Oxford, p. 80, 1957.
8. Neukomm, et al.: ibid., p. 115, 1957.
9. 加嶋政昭: 東京医学誌, **68**: 483, 1960.
10. 三宅史郎: 呼吸と循環, **5**: 93, 1957.
11. Burkle, J. S. et al.: Gastroenterology, **36**: 112 1959.
12. 上田英雄ほか: 肝臓, **2**: 151, 1960.
13. Krook, H.: Acta med. Scandinav., supp. 318, 1956.
14. Hoffmeister, H. E.: Klinische und experimentelle Untersuchung zur Leberdurchblutung bei Pfortaderhochdruck, 1963.
15. Benaceraff, et al.: Physiopathology of the reticuloendothelial system, Oxford, p. 52, 1957.
16. 三輪清三ほか: 総合臨床, **8**: 919, 1959.
17. Gibbon, T. B.: JAMA, **164**: 22, 1959.
18. Narai, G. L. et al.: Gastroenterology, **37**: 295, 1959.
19. 吉利和: 呼吸と循環, **12**: 753, 1954.
20. 若林修ほか: 外科研究の進歩, **9**: 1958.
21. 飯尾正宏: 東京医学誌, **68**: 824, 1960.
22. Dobson, E. L. et al.: Circulation, **7**: 690, 1953.
23. 上田英雄ほか: 内科, **11**: 637, 1963.
24. Fauvert, R. E.: Gastroenterology, **37**: 603, 1959.

* * *

* * *

*

* * *

*