

&lt;原 著&gt;

# 門脈圧亢進症及び胆道疾患の鑑別における <sup>131</sup>I-BSP の意義について

三 木 喬

**緒 言**

肝臓は生体内最大の実質臓器であり、肝動脈と門脈の二者による供血のもとに複雑でまた膨大な物質代謝を営んでいる。すなわち肝動脈による供血下に、門脈から供給される消化吸収物質その他の血中含物に対して、合成、分解、貯蔵に関する代謝を行なうばかりでなく、さらに分泌臓器として胆汁の十二指腸内への供給排出も行なっているのである。

これらの物質代謝過程を的確に捉えられれば、肝病変の種類、程度を知る上ではなはだ重要な資料となるのであるが、肝臓の形態、機能あるいは循環における種々の変化は、その巨大な余力、代償能あるいは再生能に覆われて端的にとらえることは困難なものがある。

古来、肝機能検査法として数知れぬ方式が検討されて来たのであるが、大別すれば蛋白代謝、糖質代謝、脂質代謝に関する検査、胆汁色素代謝に関連した検査、解毒あるいは色素排泄機能検査、酵素活性に関する検査等に区分されよう。しかしどの検査法をとっても肝病変の全容を反映するものでなく、それぞれの検査法で得られる成績は複雑な肝機能の限られた一面を示すのみであるため、種々の検査法の成績を総合して、はじめて肝機能の状態を推測することが可能となるのである。

さて肝臓の解毒および分泌能と関連して、特定の色素を使用し、その血中消失率を追求することにより肝機能状態を評価する方法としては、Bergmann<sup>1)</sup> および Eibott<sup>2)</sup> による Bilirubin を体重当り 1mg 静脈内に負荷して検討する方法に始まり、その後特異な合成色素として Azorubin S. Rosebengal 等が使用されてきたのである。この検査の目的には、使用する色素が可及的肝臓のみに限定されて代謝されることが前提条件となるの

である。Azorubin S. Rosebengal による知見の他に Phenolphthalein についても、これが血中に与えられると肝臓において血中から除去され大部分が胆汁中に排出されることが Abel & Rowntree<sup>3)</sup> によって報告されてきたのである。さらに Rosenthal & White<sup>4)</sup> によって Bromsulfalein (BSP) が報告され、その有用性が知られて後は、広汎な臨床応用と検討が加えられるようになったのである。

Mateer<sup>5)</sup> 等は BSP の血中消失状態について連続採血法を用いて検討し、1回採血法として 5 mg/kg 使用、45 分後採血法を提唱し正常界を 5% 以下とした。これら 1 回採血の BSP 検査法は肝胆道系疾患のスクリーニング検査として鋭敏で優れた価値を有し、多くの人に利用されてきているのである。

BSP の肝内における代謝過程は、抱合、貯蔵、排出が主たるものであり、抱合に関しては BSP 抱合活性酵素の関与が知られており、血中に投与された BSP の一部はこの酵素により抱合型になるとされている<sup>6,7)</sup>。貯蔵、排泄においてはすでに Wheeler<sup>8)</sup> 等が BSP 末梢消失曲線の分析から、肝内貯蔵能、排泄能を計算している。これは BSP の血中消失率は肝除去率にほぼ一致するはずであり、肝除去率は肝内の貯蔵率と胆汁中への排泄率の和と考えられるが、その実際の測定には持続注入法によって大量の BSP を使用する点に若干の問題がある。したがって最近では 1 回負荷によって解析する方法が検討の中心となってきたのである。

BSP の肝における代謝過程はビリルビンのそれと類似するといわれ、Dubin-Johnson 症候群、Rotor 型過ビリルビン血症は直接型ビリルビンの増加をきたす先天性疾患であり、共に血中 BSP 値は遅延するが、とくに Dubin-Johnson 症候群では 45 分～210 分にかけて BSP 血中消失曲線が再上昇することが Mandema<sup>9)</sup> 等をはじめ諸家<sup>10)</sup> によって観察され、一つの診断規準とまでなっている。これは Dubin-Johnson 症候群において、肝細胞内に摂取された BSP が抱合された後においても、胆細管への移送と排泄機転に欠陥があり、再度血中に放出

名古屋大学第2外科（指導：星川信教授）

受付：1970年12月10日

別刷請求先：名古屋市昭和区鶴舞町65

名古屋大学医学部第2外科

三 木 喬 (〒 466)

されて抱合型 BSP の血中再上昇を生ずるものとされ、他の Gilbert 症候群等の特異型黄疸症例におけるそれぞれの代謝特徴と比較して、鑑別上重視されているわけである。

BSP の肝臓への親和性に注目して Bradray<sup>11)</sup> 等は Fick の原理にもとづいて肝血流量が測定できるはずであるとし、肝静脈カテーテル法によって肝静脈血を採取して末梢血と比較し、持続注入による BSP 法を考案、成人の肝臓で毎分 1,947ml の血流量があると報告した。

以来、肝血流量測定法として広汎な臨床応用と検討が行なわれたが、その過程でさらに優れた標品の研究と方法の簡易化がはかられ、isotope の利用や、末梢消失率による算出法等が利用されるようになってきているのである。

本来 Bradray 等の方法は BSP が肝以外ではほとんど排除されないという前提に立つものであって、Bradray は 5% 以内としたのであった。

しかし Cohn<sup>12)</sup> および Mendeloff<sup>13)</sup> は肝剥出犬を用いて BSP の肝以外での排除がかなり多いものであることを認め、Selkurt<sup>14)</sup> は機能的肝剥出犬を用いた実験で BSP の肝外排除率は 11% に及ぶと報告している。

BSP 法による肝血流量測定が次第に批判され、現在ではほとんど用いられなくなったのは、このような肝臓以外の臓器でも排除される量がかなり多いことの他、さらに胆汁中に排泄されたが BSP 腸管から再吸収され、腸肝循環が生ずることが知られて、精度に問題のあるのが明らかになつたためであった。

さて、特定臓器に親和性の強い標品を使用し得れば、1 回の血中投与後の末梢血中消失率はその臓器血流量の全循環血量に対する比率を反映するものであつて、Dobson<sup>15)</sup> 等は肝臓におけるコロイド貪喰能に注目し、放射性磷酸クローム ( $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ ) コロイドを使用して肝血流量を算出した。しかしこの標品が繁雑な管理を要し、しかも不安定であったため、Vetter<sup>16)</sup> 等は放射性金コロイドを使用しており、その後、熱処理放射性人血清アルブミン ( $^{131}\text{I}$ -MAA) が使われるに至っている。これらの場合、コロイド粒子の大きさが肝臓と他の網内系での貪喰に支配的な影響を持つことがたしかめられ、特に放射性金コロイドの安定性は、広汎な適用の便宜となつてゐるのである。

Fox<sup>17)</sup> 等が開発した Indocyanine Green (ICG) は毒性が弱く、肝臓が摂取されて血中より急速に消失する利点が注目され、BSP に替るべき色素として肝機能、

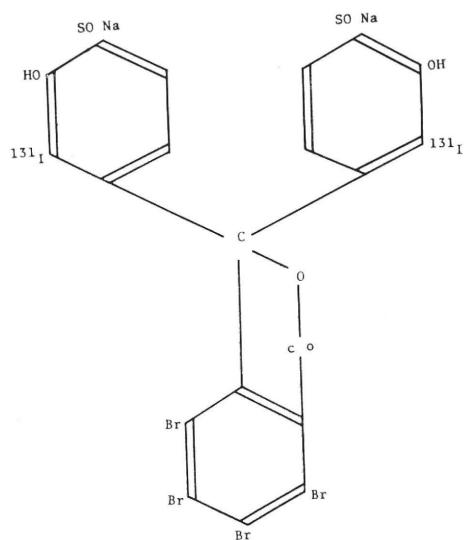


図 1  $^{131}\text{I}$ -BSP の化学構造式

肝血流量測定に利用されるに至った。Wheeler<sup>18)</sup> 等は血中に注射された ICG はただちに血清アルブミンと結合し、肝臓において血中より除去され、大部分胆汁中に排泄されるとしており、肝胆道系疾患の診断に有用なことを述べ、一方 Leevy<sup>19)</sup> 等は、Fick 法によって測定した肝血流量を比較検討し、ICG を用いた場合には BSP を用いた場合の測定値より低くなるのが通例で、このことは BSP に比し ICG は肝臓以外における摂取のすくないことを意味するものであり、利用度の高い色素であると指摘している。

さらに Taplin<sup>20)</sup> 等は在来の色素としてのローズベンガルに放射性ヨードを標識して、 $^{131}\text{I}$ -ローズベンガル ( $^{131}\text{I}$ -RB) を肝機能検査に導入したが、これによって直接肝臓部における肝摂取曲線の持続的体外分析が可能となり、BSP の弱点として指摘されていた閉塞性黄疸の鑑別に利用の道を開いたのであって、山田<sup>21)</sup> 等は  $^{131}\text{I}$ -RB 静注後長時間の肝臓部および腸管のスキャニングを行なって観察し、再吸収されることがなく、胆汁の流れとともに流動する  $^{131}\text{I}$ -RB を追跡することで黄疸の鑑別にはなはだ便宜が得られるとしている。

これらの種々な色素や標識材料の導入や、酵素診断法の進歩により BSP に対する評価は著しく変わり、さらに Kolwer および Mateer<sup>5)</sup> 等の指摘したように黄疸のある場合の BSP 試験の信頼度や、体重每 kg 5 mg というかなり大量の色素の使用から、BSP ショックの事例

も指摘されて<sup>22)23)24)</sup>、その診断法としての有用性は十分理解されながらも、最近の利用頻度は激減したのである。

さて、最近 Tubis 等の方法で図(1)のごとく<sup>131</sup>I を標識された<sup>131</sup>I-BSP は比放射能 $100\mu\text{ci}/0.33\text{mg}$  で BSP 色素は $0.5\text{mg}/100\mu\text{ci}$  であり、その標識は安定し、また肝親和性も高いことが明らかとなった。

この<sup>131</sup>I-BSP は、色素として在来からの BSP の特性を保ちながらも、<sup>131</sup>I 標識の結果として在来とはやや異なる代謝系路によって、やはり主として肝臓で代謝排泄されるとされている。したがって在来の BSP と比較すると、isotope 標識のため量的に安全なきわめて少量の投与でその消長を追跡して行くことが可能となり、在来とやや異なる観点から、肝血流量測定、黄疸疾患の鑑別、さらに一般的肝機能検査としての評価の対象となっている。

本研究ではまず<sup>131</sup>I-BSP に関する基礎的な検討として、実験的に無肝動物、胆道流通異常、肝循環異常状態下における<sup>131</sup>I-BSP の消長を追求し、さらにまた臨床症例について、肝臓の血流状態の病態下および胆道系の流通異常状態下に<sup>131</sup>I-BSP を利用した検査法の意義について検索したものである。

## 材料と方法

### 第一節 実験材料と方法

**材料：** 実験動物として、体重 10kg 前後の雑種成犬を使用した。絶食後 2% 塩酸モルヒネ $0.3\text{mL/kg}$  を基礎麻酔として皮下注射し、ペントバルビタールソーダの静脈麻酔の下に手術操作を行なった。<sup>131</sup>I-BSP は比放射能 $10\mu\text{ci}/0.33\text{mg}$  で BSP 色素量は $0.5\text{mg}/100\mu\text{ci}$  のものを使用した。犬の体重の多少の差はあるが、一頭当たり 1 回の使用量は $50\mu\text{ci}$  と一定にした。

#### 方法：

##### 1. 実験犬作成法

###### i) 総胆管閉塞犬

9頭の犬を使用し、上腹部正中切開で開腹して総胆管を露出せしめ、十二指腸上縁部において二重結紩切斷した。胆囊管は結紩遮断し、胆囊内容は穿刺除去を行なった。本群は術後 6 日目の検索に当り、再開腹して総胆管の完全閉塞状態を確認するとともに、拡張した総胆管盲端を切開して、内径 2 mm のポリエチレンカテーテルを挿入、胆汁誘導路として留置し、同時に股静脈にも内径 1 mm のカテーテルを挿入留置した。

###### ii) 総胆管閉塞後胆囊十二指腸吻合犬

総胆管のみを、前同様の方法で閉塞した後、6日を経て再開腹し、総胆管の閉塞状態を確認後、胆囊十二指腸吻合術を施行して胆道再建を行ない、さらにその 6 日後に測定を行なった。本群では 3 頭について検討した。

###### iii) 肝動脈結紩犬

肝臓の供血路の一方を遮断する肝動脈結紩犬は開腹下にまず、小網を切断し、次いで総肝動脈、胃十二指腸動脈、右胃動脈および固有肝動脈を克明に結紩遮断した後、肝十二指腸韌帯を門脈と総胆管を除き、すべて剥離結紩を行なった。肝横隔膜間の附属韌帯中の細小動脈枝は熱凝固で遮断した。本群では 5 頭について手術 2 時間に測定した。

###### iv) 門脈狭窄犬

肝臓の他の供血路を削減するため、開腹下に腸間膜靜脈枝よりカテーテルを挿入して門脈圧を測定しながら、可及的肝門部に近接して門脈幹を出し、太い木綿糸を用いて門脈圧を $250\text{mm}$  水柱前後まで上昇するように狭窄し、5頭について術後 10 日を経て再開腹し、測定を行なった。

###### v) 門脈下大静脉吻合犬 (Eck 犬)

肝臓への門脈供血を完全に遮断するため、開腹下にまず下大静脉前面を十分に露出し、ついで門脈幹を全周剥離し、これを肝門部において切断し、端側門脈下大静脉吻合術を行なった。本群は術後 3 日目に 2 頭、術後 14 日、18 日、20 日に各 1 頭づつ測定した。

###### vi) 胸部下大静脉狭窄犬

肝臓の流出路削減を目的として、右側開胸のもとに横隔膜上部で、胸部下大静脉をその直径が約 $1/3$  になるよう狭窄した。3頭について術後 7 日に測定を実施した。

###### vii) 機能的肝臓剔除犬

無肝条件下的検討を行なうため、まず端側門脈下大静脉吻合を行ない、門脈血の肝内流入を全遮断し、次いで肝動脈結紩術で動脈血の肝流入もすべて遮断した。3頭について測定を実施した。

## 2. 測定方法

### i) 末梢消失率測定

<sup>131</sup>I-BSP $50\mu\text{ci}$  静注後、経時的に 3 分、5 分、7 分、10 分、15 分、20 分、30 分、45 分、60 分において、股静脈に留置したカテーテルを通じて採血を反覆した。これを平底硝子試験管に正確に 1 mL づつ移し、Welltype scintillation counter 1,000scaler model SA 1,000 (神

戸工業) 製によって計測を行なった。 $^{131}\text{I}$ -BSP 血中濃度を半対数紙上に記録すると、初期にはほとんど直線的に減少し、時間経過とともにこの下降角度はだらかとなる曲線を画くのが通例である。末梢消失率(K)は血中濃度を連ねる直線を時間0に外挿して得られる血中濃度の半減までに要する時間  $T^{1/2}$  (分)を求め  $\frac{\log 2}{T^{1/2}}$  として算出した。また30分後血中停滞率R(30)%も併せて算出し検討した。

#### ii) 肝臓摂取率測定

$^{131}\text{I}$ -BSP 静注後、上述の末梢血採血時間に一致して肝臓実質の一部を採取した。辺縁部よりうすい楔状切除を行ない、剖面はアロンアルファによりただちに接着被覆し、出血や汚染を阻止した。採取標本は長さ約1mmに薄切り、ろ紙上で血液を除去した後、あらかじめ重量測定を行なってある平底硝子試験管に收め、ただちに計量して肝重量を算出した。

肝臓の摂取した  $^{131}\text{I}$ -BSP 濃度は前述の scintillation counter によって計測し、先に算出した肝重量から各時間における単位重量当たりの放射能値に換算し、半対数紙上に打点記録した。

#### iii) 胆汁中濃度の測定

総胆管閉塞犬頭について実施したものである。この際肝実質摂取による血液を介する汚染を防ぐため、左葉肝管のみには、別途に挿管分離し実質摂取は左葉に限定し、一方胆汁は他の肝葉より流出するもののみを計測対象として、カテーテルを介して採取を行なった。流出する胆汁は毎15分ごとに平底試験管に貯めて scintillation counter にて計測し、重量法によって単位重量当りの放射能を測定した。

### 第二節 臨床材料と方法

#### 1. 材 料

昭和44年7月以降教室で外科的治療を行なった胆道系疾患中の14例と、門脈圧亢進症例中の12例を選び検討した。

胆道系疾患症例の構成は、胆嚢、総胆管結石5例、総胆管拡張症3例、悪性胆道閉塞6例であって、手術的再建あるいは外瘻造設は全例に行なった。表5 (A)

門脈圧亢進症例として検査対象に選んだ症例は、肝外門脈閉塞症1例、肝内門脈閉塞症3例、肝内門脈、肝静脈閉塞症7例、肝外肝静脈閉塞症(Budd-Chiari症候群)1例である。それぞれ手術療法が加えられているが、術式は胃上部切除術4例、胃上部血行遮断廓清術4例、門脈下大静脈吻合術3例、単純脾剥出術1例である。表5

#### (B)

#### 2. 方 法

測定は手術前後の胆道あるいは門脈血流状態の変化が $^{131}\text{I}$ -BSP 法に如何に反映されるかを見る目的で、胆道系疾患では手術前2~3日、手術後は再建状態の差によって2週間から4週間の間に反復検討し、門脈圧亢進症例では手術前約10日および手術後約20日に検討した。門脈下大静脈吻合術後症例は術後それぞれ4年、6年、14年を経たものについて測定を行なった。検査時の状態を一定とするため、朝流動食、昼絶食として午後1時測定開始を原則とした。

#### i) 末梢体外計測法

$^{131}\text{I}$ -BSP は体重1kg当り1 $\mu\text{Ci}$ を使用し、Veffer等のように大腿上に計測点を選び、股動脈の搏動する点を目標に鼠蹊靭帯のやや下方で scintillation detector を密着させ、先端に collimator をつけて測定した。scaler は東芝の RDM 11 を用い、同時に東芝 Digital 記録計 ST2260B で1.2秒間隔で記録した。spectrometer は神戸工業製の AM10 を、グラフ記録は理化電器 B-24 を用いて range 200 で記録した。

計測は末梢消失曲線がほぼ平坦となる30分~60分まで行なった。

#### ii) 肝臓部体外計測法

前述の測定装置を用い、scintillation detector は Reischman<sup>25</sup> 等の用いたごとく右腋窩線上肋骨線におき、内上後方の肝右葉を指向して胆嚢をさけるようにした。計測は前述の末梢消失曲線の記録と同時に range 2K で同一グラフ上に同時間記録を行なった。

#### iii) 計 算

末梢消失率(K)は Digital 記録計に計数記録した1.2秒間の放射能蓄積量を1分ごとに、前後8.4秒間の平均値として算出し、半対数紙上に打点して  $T^{1/2}$  (分)を求める、 $K = \frac{\log 2}{T^{1/2}}$  として算出した。同時に30分後血中停滞率R(30)%を算出した。

肝臓部体外計測からは、摂取曲線が平坦となったときまでの時間  $F(t)$  分を求め、またその時点の蓄積量を肝臓における  $^{131}\text{I}$ -BSP の推計極限値とし、各時点の値を除去して得られた数値を半対数紙上に打点すると、初期にはほとんど直線的に減少するが、これから半減時間  $t^{1/2}$  (分)を求めた。これは肝臓における摂取余力の変化を示すもので、 $t^{1/2}$  は初期における肝臓の摂取能率を示す一つの指標となり得る。

## 成 績

## 第一節 実験成績

## 1. 正常対照群における成績

4頭において測定し、表1のごとく  $T^{1/2}$  (分) 4.5~8.0 平均  $6.5 \pm 1.58$  (SD) であり、末梢消失率 K は 0.087~0.154、平均  $0.112 \pm 0.028$  であった。

30分後血中停滞率 R(30)% は 9~13、平均  $10.7 \pm 1.7$  であった。<sup>131</sup>I-BSP の胆汁中出現時間は全例 30 分以内であった。

肝臓摂取曲線は図2のように4例とも同傾向の曲線を示した。

## 2. 胆道流通阻害群における成績

## i) 総胆管閉塞犬における成績

総胆管を完全に閉塞した9頭において測定したところ、表2のごとく<sup>131</sup>I-BSPによる $T^{1/2}$ は平均  $38.5$  (28~54)  $\pm 8.4$ 、Kは平均  $0.0186$  ( $0.0128 \sim 0.024$ )  $\pm 0.003$ 、R(30)%は平均  $58.2$  (49~72)  $\pm 7.4$  であり、 $T^{1/2}$ 、R(30)%ともに正常犬に比し著明に延長増加していた。

肝臓摂取曲線は図3のように正常犬に比し全体になだらかな曲線に変わり、胆汁中出現時間は30分以内1例、30分~45分3例、45分~60分5例であり、遅延の傾向を明らかにしていたのである。

## ii) 総胆管閉塞後、胆囊十二指腸吻合を行なった犬における成績

3頭において測定した結果、表3のごとく  $T^{1/2}$  平均

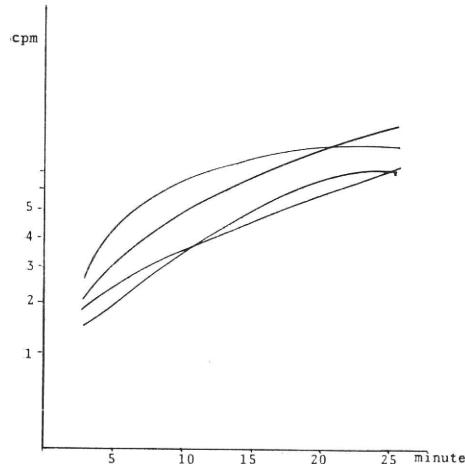


図2 正常対照犬における<sup>131</sup>I-BSP の肝臓摂取曲線

表1 正常対照群における成績

番 号	$T_{\frac{1}{2}}$ 分	K	R(30)%
1	4.5	0.154	9
2	6.5	0.105	10
3	7.0	0.099	11
4	8.0	0.087	13
平 均	6.5	0.112	10.7
標準偏差	1.58	0.028	1.7

表2 総胆管閉塞犬における成績

番 号	$T_{\frac{1}{2}}$ 分	K	R(30)%	胆汁中への出現時間(分)
1	49	0.01414	66	60
2	40	0.0173	60.9	30
3	37	0.0187	57	45
4	28	0.0216	49	45
5	32	0.0216	53	60
6	54	0.0128	72	60
7	31	0.0223	50	60
8	37	0.0187	57	45
9	40	0.0173	60	60
平 均	38.6	0.0186	58.2	51.6
標準偏差	8.42	0.003	7.44	

16.7 (14~20)  $\pm 3$ 、K 平均  $0.0424$  ( $0.0346 \sim 0.0495$ )  $\pm 0.007$ 、R(30)% 平均  $26.7$  (23~30)  $\pm 3.5$  であった。

この結果は総胆管閉塞犬と比較し  $T^{1/2}$ 、R(30)%ともに著しく短縮減少し、胆道再建後の急速な改善を示したものであった。肝臓摂取曲線は図3のように正常曲線への近接を示した。

## 3. 肝血流阻害群における成績

## i) 肝動脈結紮犬における成績

肝臓の一方の供血路である肝動脈を完全に遮断した5頭において測定した結果は表4のごとくである。すなわち

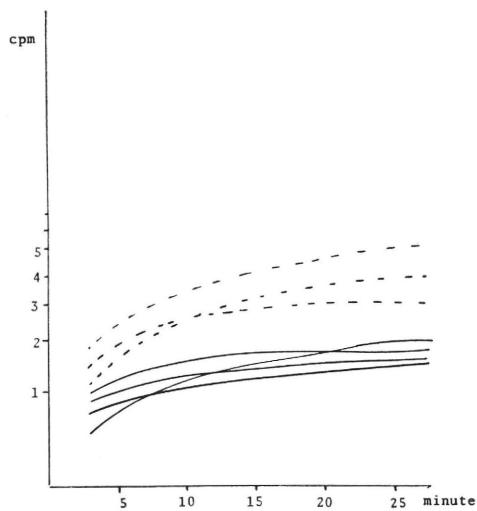


図3 総胆管閉塞犬および総胆管閉塞後胆囊十二指腸吻合を行なった犬における肝臓摂取曲線  
——：総胆管閉塞犬  
………：総胆管閉塞後胆囊十二指腸吻合を行なった犬

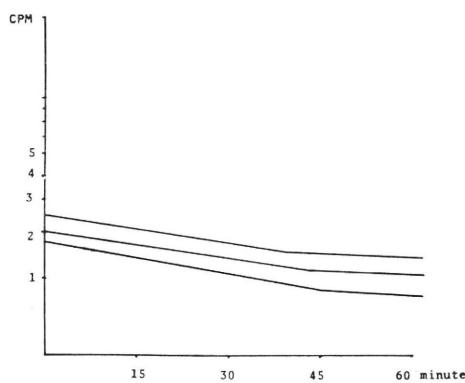
表3 総胆管閉塞後胆囊十二指腸吻合を行なった犬における成績

番号	$T_{1/2}$ 分	K	R(30)%
1	14	0.0495	23
2	16	0.0433	27
3	20	0.0346	30
平均	16.7	0.0424	26.7
標準偏差	3.05	0.007	3.5

表4 肝血流阻害犬における成績

番号	肝動脈結紮犬			門脈狭窄犬			門脈下大静脈吻合犬			胸部下大静脈狭窄犬		
	$T_{1/2}$ 分	K	R(30)%									
1	6.0	0.1155	10.0	6.0	0.1155	10.5	10.0	0.0693	12.0	10.0	0.0693	16.0
2	7.5	0.0924	12.0	7.0	0.099	14.0	12.0	0.0577	18.0	8.0	0.0866	14.0
3	7.0	0.099	10.0	10.0	0.0693	12.0	15.0	0.0462	30.0	8.0	0.0866	16.0
4	8.0	0.0886	13.0	9.0	0.077	11.5	14.0	0.0495	25.0			
5	4.0	0.1732	6.5	12.0	0.0577	13.0	15.0	0.0462	21.4			
平均	6.5	0.113	10.3	8.8	0.0837	12.1	13.2	0.0537	21.2			
標準偏差	1.58	0.034	2.48	2.38	0.023	1.38	2.16	0.009	6.83	1.15	0.009	1.15

図4 機能的肝臓剥除犬における $^{131}\text{I}$ -BSPの末梢消失曲線



された。表4

v) 機能的肝臓剥除犬における成績

端側門脈下大静脈吻合術に引続いて、肝動脈を全遮断して機能的肝臓剥除を行なった犬3頭における<sup>131</sup>I-BSPの末梢血中濃度を、半対数紙上に打点すると図4のようであり、理論上は<sup>131</sup>I-BSPの末梢濃度の減少のないことが望ましいのであるが、実際にはかなりの肝外除去のあることを示し、その量はT<sup>1/2</sup>として70分～80分に相当することが知られた。

## 第二節 臨床成績

### 1 胆道系疾患における成績

表5(A) 臨床症例の構成胆道系疾患

	氏名	性年令	閉塞部位	手術
胆囊総胆管結石	H.S	女64	總胆管に結石	胆囊剥除 乳頭成形
	H.M	女56	肝管、總胆管全体に小結石	總胆管、十二指腸吻合 胆囊剥除 経肝誘導チューブ
	T.K	女37	胆囊管のみに結石	胆囊剥除
	Y.M	男35	胆囊、總胆管結石	胆囊剥除 乳頭成形
	S.M	女60	胆囊管、總胆管に結石、總胆管拡張著明	胆囊剥除 乳頭成形
総胆管拡張症	H.Y	女17	先天性総胆管拡張	胆囊、總胆管剥除 肝管十二指腸吻合
	M.N	女23	先天性総胆管拡張	胆囊剥除、總胆管切除 肝管十二指腸吻合
	H.F	女32	先天性総胆管拡張後上行狭窄	胆囊剥除、總胆管切除 肝管空腸吻合
悪性胆道閉塞	K.T	女50	胆囊、總胆管全体に亘る腫瘍	経肝外廻造設 胃空腸吻合
	K.S	男67	肝管および總胆管癌、總胆管萎縮	経肝外廻造設
	S.O	男54	胆囊頸部癌	外廻造設
	H.S	女46	胆囊頸部、肝管全体に及ぶ癌浸潤	胆囊剥除 経肝外廻造設
	M.K	男47	胰頭癌、肝転移	外廻造設
	R.K	男41	胰頭部癌及び転移	總胆管十二指腸吻合

表6 胆道系疾患症例における成績

疾患群	氏名	性年令	手術前				手術後					
			T <sub>1/2</sub> 分	K	t <sub>1/2</sub> 分	R30%	Ft分	T <sub>1/2</sub> 分	K	t <sub>1/2</sub> 分	R30%	Ft分
良性胆道閉塞群	H.S	女 64	7.4	0.0936	5.0	18	20	7.4	0.0936	3.8	16	24
	H.M	女 56	6.6	0.105	4.5	18	19.2	5.6	0.1237	3.2	18	14
	T.K	女 37	6.0	0.1155	5.7	12	18	5.4	0.1238	2.6	14	12
	Y.M	男 35	7.6	0.0911	4.0	18	20	5.4	0.1238	3.5	17	18
	S.M	女 60						9.0	0.0977	4.6	20	23
先天性胆道閉塞群	H.Y	女 17	6.0	0.1155	3.9	19	24	8.8	0.0767	4.2	20	16
	M.N	女 23	5.0	0.1396	4.2	17	10	4.6	0.1506	3.8	15	12
	H.F	女 32	6.0	0.1155	3.9	21	12	7.6	0.0911	3.9	20	14
	K.T	女 50						9.6	0.0721	5.1	30.8	21
	K.S	男 67	68.2	0.0101	19.2	70	77					
悪性胆道閉塞群	S.O	男 54						31.6	0.0222	9.5	69.9	42
	H.S	女 46	70.0	0.0099	18.0	88	50					
	M.K	男 47	60.0	0.0115	14.4	78	40					
	R.K	男 41	47.0	0.0147	12.0	71	52	12.	0.0577	6.0	30.0	30

i) 胆囊総胆管結石に由来する良性胆道閉塞群における成績

手術前に測定した4例の結果は、T<sup>1/2</sup>平均6.9(6～7.6)±1.6, K平均0.101(0.0911～0.1155)±0.01であり、正常値に近接した値を示している。また肝攝取能半減時間t<sup>1/2</sup>(分)については平均4.8(4～5.7)±0.72であり、一方R(30)%は平均16.5(12～18)±3、肝攝取曲線plateau到達時間Ft(分)は平均19.3(18～20)±0.94であった。一方、手術的に胆道再建を行なった後の5例について測定した結果は、T<sup>1/2</sup>平均6.5(5.4～9)±1.6, K平均0.11(0.077～0.128)±0.02であり、t<sup>1/2</sup>としては平均3.5(2.6～4.6)±0.7、R(30)%は平均17(14～20)±2.2であり、またFtは平均18.2(12～24)±5.3であって、なお軽度の異常を残しながらも正常化が著しく、特にt<sup>1/2</sup>についてその傾向の著明なことが観察された。

ii) 先天性良性胆道閉塞群における成績

黄疸を合併した総胆管拡張症の3例における結果は表6に示すごとく、まず手術前の測定ではT<sup>1/2</sup>平均5.6(5～6)±0.5、K平均0.139(0.115～0.039)±0.01、t<sup>1/2</sup>平均4(3.9～4.2)±0.1であり、一方R(30)%は平均19(17～21)±7、Ftは平均15.3(10～24)±7、であって、長期にわたる奇型性の胆道異常で、来院時黄疸をともなったものでは、R(30)%の上昇が特徴的であったが、前述の結石に由来する良性の胆道閉塞群の成績に近似して、それぞれの測定値の異常は比較的軽度にとどまっていた。これら症例における囊腫化した総胆管切除と、肝管十二指腸吻合あるいは肝管空腸吻合を行なって、胆汁うっ滞解除を行なった術後の比較測定の結果は、2例では各測定値の正常化が遅延していたが、他の1例でかなり急速な改善が知られており、<sup>131</sup>I-BSP法における胆汁うっ滞との関連がかなり明瞭にとらえられている。

iii) 悪性胆道閉塞群における成績

悪性原因による閉塞黄疸の6症例では、閉塞原因、そのひろがりと程度、さらには発黄後期間等は症例によりかなり片寄りを持つものであるが、手術前に測定した例の成績はT<sup>1/2</sup>平均61.3(47～70)±10.4、K平均0.0115(0.0149)±0.002、t<sup>1/2</sup>平均15.9(12～19.2)±3.3、R(30)%平均76.8(70～88)±8.3、Ft54.7(40～77)±13.6であって他の良性閉塞症例と比較して、変化の強烈なことが印象的であった。この4例中3例では胆道再建手術は不十分で、かつ術後経過も不良で

あったため術後反覆しての測定を行ない得てない。

一方、胆道再建術後に測定し得た3例は術後ののみの検索2例、および術前後反覆測定1例であったが、その手術式の構成は、①内瘻造設術で胆汁流通状態の良く改善された1例、②経肝tube法による外瘻造設術で肝汁排泄良好となった1例、および③胆汁排泄不良であった経肝tube誘導の1例から成り表6に示したごとく①症例、②症例においては $T^{1/2}$ はそれぞれ12、9.6であり、 $t^{1/2}$ は6、5.1、またR(30)%は30、30.8であって手術前の成績と対比すると明らかに改善の傾向を示したが、③症例では $T^{1/2}$ 31.6、 $t^{1/2}$ 9.5、R(30)%60.9であって、なお高度の異常値継続が見られたのである。

したがって $^{131}\text{I-BSP}$ 法による検討で、著しい異常値は、長期高度の黄疸を合併する際に認められ、当然、潜在黄疸期間の長く漸進性の閉塞を来たす悪性胆道閉塞群に特徴が著しいわけであって、良性閉塞群と比較するとき、 $T^{1/2}$ 、 $t^{1/2}$ 、あるいはR(30)%の異常度はこれら鑑別診断に当って重要な資料となることを示したのである。図5、6は①症例の手術前および手術後における末梢消失曲線と、肝臓攝取曲線のグラフ記録であって、これらの比較から術前閉塞状態の特徴と、術後の流通状

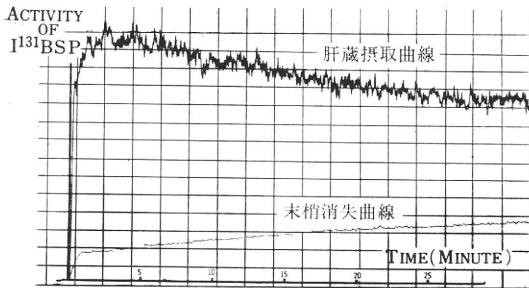


図5 悪性閉塞黄疸症例 手術前における $^{131}\text{I-BSP}$ の体外計測記録

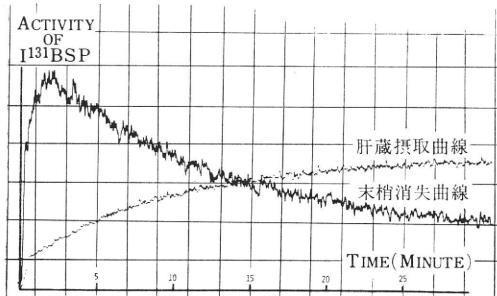


図6 悪性閉塞黄疸症例手術後における $^{131}\text{I-BSP}$ の体外計測記録(手術: 総胆管十二指腸の吻合)

態をかなり明瞭に推測し得ることを示したものである。

## 2. 胆道系疾患における成績

### i) 肝外門脈閉塞症例における成績

肝外門脈閉塞症例は症例頻度はさほど高くないが、その閉塞特徴と側副血路の状態ははなはだ多岐にわたり、個々症例の特色が著しい。

ここに測定対象とした一症例は、脾静脈より門脈幹にわたる硬化性の広汎な血栓型閉塞を持ち、上腸間膜靜脈血は左腎静脈を通じ、また脾臓の血液は主として短胃静脈系を介して食道に流れ、巨大食道静脈瘤を形成し、検査の1カ月前に吐下血歴を持ち、胃上部切除、脾剥除の行なわれた症例であった。肝組織は高年男子でありながら、中等度の線維症で硬変特徴はなかったのであるが、手術前の成績は $T^{1/2}$ 17、 $t^{1/2}$ 7、R(30)%35、であり、かなりの遅延と増加が記録された。この症例の術後の成績は $T^{1/2}$ 15、 $t^{1/2}$ 6、R(30)%29.8、であって異常短絡血行の遮断された手術後にやや好転の記録され

表5 (B) 臨床症例の構成門脈圧亢進症

氏名	性年齢	発現静脈	閉塞部位	時間(h)	腹水	肝臓攝取曲線	門脈圧	BSP分離	梗死比	A/G比	手術	術前検査
肝外門脈閉塞 K.M	男 52	○	—	600	—	365	25	1.6	0.7	P GX	肝外門脈	
O.O	男 25	△	—	1700	—	160	350	27	1.1	2.5	P DV	肝外門脈
肝内門脈閉塞 M.H	女 22	+	—	600	—	185	290	6.5	0.6	1.8	S	肝内門脈
N.O	男 24	○	—	800	—	180	300	18	1.0	1.4	S P GX	肝内門脈
M.Y	男 37	△	—	1100	—	220	375	36.6	1.1	1.4	S P GX	乙型肝炎
Y.O	男 51	+	—	660	+	270	345	36	1.3	1.2	S P DV	乙型肝炎
肝内門脈閉塞 T.Y	男 56	+	—	454	+	105	350	34	1.3	0.7	S P DV	乙型肝炎
K.K	男 38	○	—	570	+	280	330	30	1.4	1.6	S P GX	乙型肝炎
肝内門脈閉塞 A.S	男 41	○	—	860	—	300	360	—	1.1	0.8	S PCA	乙型肝炎
K.K (門脈大循環) (吻合術後)	男 39	+	—	400	—	430	480	40	1.6	0.8	S PCA	乙型肝炎
M.M	男 45	+	—	1000	—	285	—	—	0.8	S PCA	乙型肝炎	
肝外門脈閉塞 J.K	男 42	+	—	610	+	350	18.5	1.1	1.4	S P DV	うつ瘍	

P GX : 胃上部切除術

P DV : 胃上部血流遮断廓清術

S : 脾剥除術

PCA : 門脈下大静脉吻合術

年齢( ) : 手術時年齢

表7 門脈圧亢進症例における成績

氏名	性年齢	手術前				手術後					
		T <sub>1/2</sub> 分	K	T <sub>1/2</sub> 分	R30%	F T <sub>1/2</sub> 分	T <sub>1/2</sub>	K	T <sub>1/2</sub>	R30%	F T <sub>1/2</sub> 分
肝外門脈閉塞 K.M	男 52	17	0.04	7	35	35	15	0.046	6	29.8	31
O.O	男 25	22	0.0315	14	45.2	95	11.2	0.0618	9	26	63
肝内門脈閉塞 M.H	女 22	4.6	0.1506	4.2	12.4	18	5.2	0.1332	4.6	17.7	20
N.O	男 24	12	0.0577	5.8	27	29	9	0.077	4.6	26.8	100
M.Y	男 37	13.6	0.0505	8	28	46	15.8	0.0438	9.6	32	59.3
Y.O	男 51	23.6	0.0293	11	45.9	45	23.4	0.0296	9.2	48	38
肝内門脈閉塞 T.Y	男 56	27	0.0256	8.6	49	60	25	0.0277	8.5	47	45
K.K	男 38	23	0.0301	6.6	43	38	22	0.0315	6.8	40	35
肝内門脈肝静脈筋 (門脈下大循環) (吻合術後)	男 51								26	0.0266	10
K.K	男 30								9.8	0.0707	7.6
M.M	女 45								18	0.0385	8.2
J.K	男 42	11	0.063	5.4	30	20	11.2	0.0618	5	38	20

たことは注目に値する。この症例では術前術後を通じ黄疸は見られず、さらに肝形態観察と併せ考慮しても、この際の異常値は主として異常な肝臓門脈血行状態に由来することが推測されてよい。

#### ii) 肝内門脈閉塞症例群における成績

非肝硬変性肝内型の門脈圧亢進症である本群の3例A)は脾腫と続発性貧血を主徴とし、食道静脈瘤および側副血行路形成がごく少なかった1例、B)強烈な食道静脈瘤を持ち、脾腫と側副血行路をそなえ、さらに吐血歴を持った2例、を対象にしたものである。

A) 症例の術前成績は表7のごとく  $T^{1/2} 4.6, t^{1/2} 4.2, R(30)\% 12.4$ 、であり、肝臓に流入する門脈に直接変化を及ぼさない脾剔除および胃上部血行廓清遮断術後の成績は、 $T^{1/2} 5.2, t^{1/2} 4.6, R(30)\% 17.7$ 、あって、術前後を通じほぼ正常値を示した。

B) 症例では各成績は術前かなり異常な遅延停滞を示したのであるが、術後には異常な側副血行による門脈血短絡は遮断され、脾臓除去および再出血の防止が行なわれた結果として、 $T^{1/2}, t^{1/2}, R(30)\%$ 、Ftのいずれもが好転し、正常値への近接復帰の傾向を示し、この際も肝臓、門脈血行状態の異常の補正が測定結果に反映されることが明らかになったのである。

#### iii) 肝内門脈、肝静脈閉塞症例群における成績

A) 肝硬変に由来する肝内型門脈圧亢進症である4例は、いずれも明瞭な食道静脈瘤とその出血を持ち、さらに脾腫および側副血行路をともなつたものである。これら4症例における術前の成績は表7に示すごとく、 $T^{1/2}$ 平均21.8 (13.6~27)  $\pm 5.7$ 、 $t^{1/2}$ 平均8.5 (6.6~11)  $\pm 1.8$ 、 $R(30)\%$ 平均41.4 (28~49)  $\pm 9.3$ 、あってかなりの遅延停滞をともなっていた。食道静脈瘤をはじめとするこれらの症例で、門脈肝内流入を妨げることなく、脾剔除と側副血行路遮断を目的とした胃上部切除術および変法手術を行なった後の成績は、 $T^{1/2}$ 平均21.5 (15.8~25)  $\pm 4$ 、 $t^{1/2}$ 平均8.5 (6.8~9.6)  $\pm 1.2$ 、 $R(30)\%$ 平均41.7 (32~48)  $\pm 7.4$  であって先の肝内門脈閉塞群ことなり、異常側副血行路の遮断が行なわれたにもかかわらず、元來の肝病変を反映するためか術後成績の好転特徴はとらえられなかったのである。

B) 一方、門脈下大静脈吻合術後の3症例はいずれも吻合孔開存の確認されたもので、手術時いずれもZ型を主体とした肝硬変が知られており、それぞれ術後4年、6年、14年を経過し、その経過中いずれも程度と頻度に差はあっても、肝性脳症を合併している症例であった。

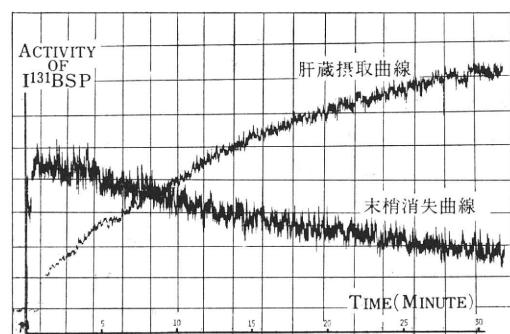


図7 門脈下大静脈吻合術後4年経過の門脈圧亢進症例における<sup>131</sup>I-BSPの体外計測記録

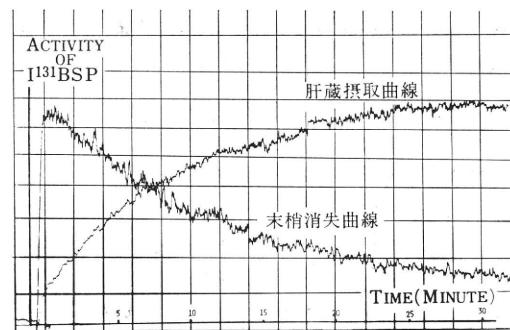


図8 門脈下大静脈吻合術後6年経過の門脈圧亢進症例における<sup>131</sup>I-BSPの体外計測記録

これら3例の成績は表7に示すごとく一律なものではなく、1例では肝硬変群としてかなり良好な諸結果を示したが、他の2例では $T^{1/2}, t^{1/2}, R(30)\%$ 、Ftのいずれもが、かなり強烈な遅延と停滞を示していたのである。

この結果は、門脈血流全量の肝流入遮断と変換が行なわれても、術後長期の経過中には、少量の<sup>131</sup>I-BSPを示標としたこの検索ではその血流異常を的確に反映し難くなり、むしろ肝臓における<sup>131</sup>I-BSP除去能の代償機転が、本来の肝病変、すなわち肝硬変の進展程度によって支配されていることを示唆する結果となったのである。

しかしながら、この端側門脈下大静脈吻合術後症例におけるグラフ記録はかなり特徴的なものであって、図7、8に示すごとく、末梢および肝臓部記録の両者ともに直線的に徐々に減少あるいは増加し、彎曲、屈曲度がはなはだ乏しいものであって、この知見は手術的あるいは自

然形成による門脈側副血行と、肝流入門脈血量削減時の特徴として鑑別診断上注目に値する。

#### iv) 肝外肝静脈閉塞症例における成績

特異な門脈圧亢進症として、肝上部下大静脈閉塞により巨大な側副血行路が多数形成され、また食道静脈瘤出血を来たした1症例で検討した結果は、表7のごとくであった。

この症例では当然根治的対策はなく、脾剥除と胃上部血行廓清遮断術に止まったが、その術後成績は、術前と比較して有意の変化を示さず、肝上部血流阻害による長期の肝うっ血に由来する機能障害が主として表現されたと判断される結果であった。

### 考 按

膨大な肝臓の機能状態を知るために、さまざまな機能検査法が利用されているのであるが、負荷物質の代謝処理および排泄状態を通じて資料を得ようとする方式の中でも、特に肝臓に親和性の高い色素を用い得れば有利なことは明らかであって、本来生体内にあるビリルビン色素が利用された歴史は古いのである。

投与形態方法はもとよりその後の追求が確実に行なわれる必要は当然であって、これがその後 Azorubin S, Rose-bengal 等の利用に進み、さらに精度の高い Bromsulfalein に使用移行したのも必然の過程ということができるし、また最近の Indocyanine-green 利用に移行してきたことも当然といえよう。

BSP を一典型とする色素負荷試験の原理は、色素が血中より肝内に摂取代謝され、胆汁中に排泄される過程で主として血中からの除去速度を目標に、肝臓機能を測定しようとするものであるが、その適用の方法と成績の判定、さらにその成績の意味づけにさまざまな問題点を残している。すなわち BSP 法それ自体についても、投与量は一般に 5 mg/kg が原則とされ、血清中濃度 10 mg/dl を 100% と規定するが、原法の 2 mg/kg、あるいは中間的な 4 mg/kg 投与法と比較し決定的な意義の差はない、血中残留濃度測定にも 15 分、30 分、45 分後採血法のいづれにもそれぞれ比較的意義は認められる。

したがって基準方式によれば、比較上の利便が得られ、肝機能自体に加えて肝血流状態の推測も比較判定が容易となるにすぎない。

この BSP 法は、安全度および精度の点ではなはだすぐれた検査法とされながらも、色素濃度判定の便宜から、その投与量はかなり多いもので、組織刺激性が強

く、血管痛やさらに反覆検査時にまれにアナフィラキシー様のショック誘発<sup>22)23)24)</sup>があり、他の検査法の進歩とともに基準方式による判定は最近次第に減少したのである。

一方、核医学の発達とともに、放射性同位元素を標識した標品の開発が進み、1955 年 Taplin<sup>20)</sup> 等は <sup>131</sup>I-Rose-Bengal を用いて、scintillation detector 使用のもとに、肝臓部体外計測と末梢部体外計測を行ない、肝疾患の診断に応用了した。この方法は繁雑な反覆採血を行なうことなしに在來の clearance 法の原則による末梢血中濃度の変化を連続的に記録するとともに、肝臓部における蓄積状態を記録し、さらに胆道、十二指腸への胆汁排泄状態を、<sup>131</sup>I-Rose-Bengal を指標として追跡することを可能としたものであって、肝臓および胆道系疾患鑑別に際して重要な資料の得られる検査法として評価されている。

BSP あるいは ICG を利用すれば、その特性から肝血流状態の観察が可能となる利点があり、これら色素の放射性標識はさまざまに試みられ、ICG は現在なお成功していないが、BSP については Tubis 等による <sup>131</sup>I 標識法が可能となって、この <sup>131</sup>I-BSP は在來からの BSP 特性を保ちながらも、肝内における抱合過程はやや異なるとされているが、わが国でもすでに飯尾<sup>25)</sup>、右田<sup>27)</sup>等の他、諸家<sup>28)</sup>によって臨床的検討が進められているものである。

これらの検査法は、色素の特性を利用しながら、その検出に当たっては radioisotope としての特性を十分活用できる利点があるが、反面で放射性物質として特殊管理下に使用する必要から、在來からの一般的な検査法と異なりさまざまな制約の生ずるのは当然である。

著者は <sup>131</sup>I-BSP が、放射能検出のため十分であれば、色素としては最小限の使用量となり、またその検出法は可及的体外より連続記録することを原則にして、実験的な検索を加え、さらに臨床例に応用して、肝胆道疾患の鑑別と予後追求における意義を検討したのである、すなわち、比放射能比 0.5 mg/100 μci の <sup>131</sup>I-BSP を、実験犬には一頭当たり毎回 50 μci を基準とし、一方、臨床例には、体重每 kg 1 μci を基準として投与して検討したのである。飯尾<sup>26)</sup>等は 350 μci、すなわち色素として 1 ~ 2 mg 相当を成人量として使用しているが、しかし検出方法を放射性同位元素に指向する限りは、可及的少量使用が妥当というべく、著者の使用量でも分後血中停滞率で、BSP 値と密接な相関があるので、むしろさらに使

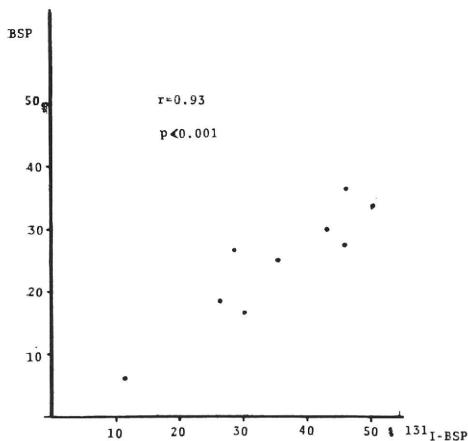


図 9 門脈亢進症例の30分後血中停滞率における BSP と <sup>131</sup>I-BSP の関係

用量削減がはかられるべきであろうと思われる。図 9 実際測定には採血法の不備をさけて、Taplin 等のごとく肝臓部体外計測と末梢部体外計測の同時連続観察を基本としたが、肝臓部摂取曲線は肝臓における BSP 蓄積を示すものであり、その蓄積の極限値から各時点における蓄積量を除去した値は、経時的な肝の摂取余力の変化を示すもので、これを半対数紙上に打点して得られた直線から得られる半減時間  $t^{1/2}$  は、<sup>131</sup>I-BSP が肝臓のみで血中から除去され、さらに胆汁中排泄がないと仮定すれば、末梢消失曲線から得られる  $T^{1/2}$  と一致するはずであるが、実際には肝外除去と胆汁中移行があるわけであって、極限値の設定に困難があり、その結果  $T^{1/2} > t^{1/2}$  の傾向を示すのが通例である。しかしながら  $t^{1/2}$  は、胆汁中移行のおこるまでの初期における肝摂取能力の指標として重視される必要がある。

さて、胆道閉塞犬における肝循環については、Aronsen<sup>29)</sup> 等が galactose を用いて検討し、galactose clearance が減少すると述べ、さらに <sup>198</sup>Au コロイド、BSP を用いた検討では<sup>30)</sup>、肝血流量は不可逆的に減少すると報告している。

教室<sup>31)</sup>では梯形波電磁流量計を用いて、クリアランス法と比較測定しているが、胆道閉塞後 2 日目の成績では、門脈血肝内流入減少を主体に、肝血流量は 30% 減少することを明らかにした。著者の行なった <sup>131</sup>I-BSP 法の胆道閉塞犬における実験成績は、 $T^{1/2}$  の著明な遅延、胆汁中出現時間の遅延、さらに R(30)% の著明な増加、肝摂取曲線の平坦化を示し、この際の少量の <sup>131</sup>I-BSP

負荷クリアランス法では、胆汁うっ滞にともなう BSP の除去能低下はさほど問題とならないため、むしろ肝内胆管うっ滞拡張にともなって、同じ門脈鞘内に包括され、側圧の影響を受けやすい門脈枝の圧縮が、肝血流量削減にはたらく機転を強く示唆したのである。

これら実験材料において、手術的閉塞解除を行なった後の成績で、急速な改善正常化の変化を見たとはいえ、なおやや異常値の残存があり、この異常値に関しては、胆汁うっ滞と <sup>131</sup>I-BSP の肝外除去因子の関与を考えるべきことを知ったのである。

一方、閉塞性胆道疾患群の臨床症例における検討では、結石に由来する良性閉塞の際は、症状は強烈急速であって、元来は肝細胞の機能的障害は軽度であり、<sup>131</sup>I-BSP 法で検討する限り、肝血流量に対する若干の影響も、ごく軽度の異常値としかとらえ難いのが通例であり、閉塞の手術的解除後には可逆的急速に復元することが知られた。この際興味ある変化として  $T^{1/2}$  に比し、 $t^{1/2}$  に改善度が著しく、肝臓の <sup>131</sup>I-BSP の摂取、貯藏能力が黄疸解除、血流改善に密接な関連のあることを示したのである。

悪性腫瘍に由来する完全胆道閉塞の場合は、発黄度の漸進的過程を反映して、手術前にはいずれも強烈な異常値を示しており、実験的に確実に胆道全遮断を加えた動物の成績に近似するものであったが、これは原病変の経過にともない胆汁うっ滞、肝内胆管の拡張が著しく、肝実質障害と肝血流削減の影響が合併して表現されていると思われ、臨床的鑑別診断上、末梢および肝臓部の記録曲線における特徴は重視される必要がある。原病変の性質上、手術的胆汁うっ滞解除の程度は一定し難く不十分なことがあるが、閉塞解除後の胆汁流出状態に応じて、<sup>131</sup>I-BSP 法による検査結果の改善の程度に密接に関連を示した。手術による再建回路を通じての胆汁流量は術後成績とほぼ比例関係があるが、しかし胆汁流量の良好な症例でも、なお良性閉塞群と比較しかなり異常値を残していたことは、この際の不可逆的肝血流量減少、肝細胞障害の状態を示唆したものと思われる。成績中では特に  $T^{1/2}$ 、 $t^{1/2}$  の隔差が大きいことが注目されたが、これは異常状態下における <sup>131</sup>I-BSP の肝外排泄の増加を示唆するものであって、機能的無肝動物における成績と対比し、胆道の閉塞状態と肝外除去の程度の相互の関係について、さらに今後系統的な検討を要する。

さて、門脈圧亢進症は肝内外に生じた血流抵抗の増大を背景にして、門脈血肝内流入あるいは流通障害を来た

した肝血流異常の病態で、門脈血流うっ滯の結果生じた側副血行路としての食道静脈瘤からの致命的出血を、外科的治療の対象とするものである。

この血管抵抗の特性と、局在性は症例によってかなり特徴があり、外科的治療を前提としてその局在性を中心にして症例区分が行なわれている。単純に肝前、肝内、肝後と区分するのが Whipple 以来の原則であるが、私ども名古屋グループ<sup>32)</sup>は、その成り立ちの考慮から、1：肝外門脈閉塞症として、肝前部門脈の機械的閉塞で門脈の肝内流入は乏しいが肝動脈流入は維持され、肝実質障害の乏しいもの、2：肝内門脈閉塞症として、肝動脈流入はよく、門脈も肝内まで機械的閉塞はないが、非肝硬変性の肝線維化により門脈血のシヌソイド流入が阻害され、肝実質障害の乏しいもの、3：肝内肝靜脈閉塞症として、肝硬変を原因として門脈、肝動脈の流入に機械的閉塞はないが、シヌソイド後肝静脈に流出障害を持ち、肝硬変を背景として肝実質機能障害をともなうもの、および4：肝外肝靜脈閉塞症として、わが国に特異な肝臓部下大静脈が閉塞したいわゆる Budd-Chiari 症候群で、肝実質障害をともなうものに区分しているのである。

門脈圧亢進症においては、肝内循環変化が主体となって肝機能に重要な変化を招来するものであり、肝臓を流通する門脈、肝動脈それぞれの意義について検討され、Burton-Opitz 以来流量測定に関しても、多数の報告が見られる。

肝臓の一方の供血路である肝動脈は、その遮断の影響について、Haberer<sup>33)</sup>が肝門部近くで結紮すると、肝壞死を生ずることを記載して以来、種々な検討の対象となつた。

著者は肝動脈結紮によって肝臓の一方の流入血を除外した際、この血流量変化が如何に反映されるかを検討したのであるが、遮断後2時間では、正常との差をとらえ得なかつたのである。この結果は、教室の流量計による測定成績でとらえられた血流量削減が<sup>131</sup>I-BSP 法では、とらえ難いことを示すものであって、物理的に明らかな変化が機能的な測定法に現われない理由として、肝動脈遮断2時間後では<sup>131</sup>I-BSP 摂取能はむしろ機能亢進によって代償され、変化がかくされたものと判断せざるを得ないのである。

肝臓のもう一方の供血路である門脈の狭窄あるいは全遮断時の影響も、種々に検討されており、教室の電磁流量法による測定結果は、門脈狭窄または遮断を行なうと門脈血量削減にともない肝動脈血の代償性増量が著し

い。しかし肝血流量全体としては明瞭な減少を生ずることが知られている。

<sup>131</sup>I-BSP 法によって、門脈狭窄ないし遮断時の変化を追求した結果は、門脈血量削減度に応じて明らかな変化を生じた。しかしながらその変化的程度は、物理的測定法による削減程度より軽度となり、<sup>131</sup>I-BSP 法もクリアランス法にもとづけ限り、機能代償の影響を避け難いものであることが明らかとなった。

さて、臨床症例においては、その信頼度は高くとも流量計使用にははなはだしい制約がともなうのは当然で、したがって実際測定には相互の測定結果の特性を知った上でのクリアランス法が基本にならざるを得ず、侵襲はほとんどなく、容易に反覆し得る<sup>131</sup>I-BSP 法は、この際の方法としてはなはだ望ましいものといえよう。

実際の臨床測定結果として、肝外門脈閉塞症例における成績は、門脈血が肝内流入し得ぬ場合の変化を的確に表現したものであった。

非肝硬変性肝内型および肝硬変に由来する肝内型症例の結果は、脾切除と副血行路遮断の手術前後を通じて、肝実質障害の程度を反映した成績を示したが、なお<sup>131</sup>I-BSP 法のみによって両者および術前後の比較判定を行なうにしては、その変化的特徴は十分とはい難く、他の検査法と併用し、総合判定の資料となり得る方法といえよう。

一方、肝硬変性肝内型で、端側門脈下大静脈吻合術後長期観察中の症例における検討では吻合孔は開存し、門脈血の肝内流入は完全に遮断されて肝流通血量削減の著しいはずであるにもかかわらず、測定結果は先の肝外門脈閉塞症例に準ずるものであって、必ずしも強烈な変化とならなかつたのである。このことは、クリアランス法による際に最も重視する必要のある負荷物質除去能の代償性の問題を再び確認させるものであつて、肝血流量の変動を的確に追求する際の、<sup>131</sup>I-BSP を含めてクリアランス法の弱点を露呈したものといわざるを得ない。特異な4群、いわゆる Budd-Chiari 症候群における成績は、実験的な胸部下大静脈狭窄犬の成績に近似するものであつて、それぞれの変化は中等度といふべく、肝血流量のうっ滯、削減の他にうっ血にともなう特性的肝機能障害を反映するものと判断された。

すなわち、肝循環障害を主体とする門脈圧亢進症を検討の対象とした際には、<sup>131</sup>I-BSP 法による検討の結果は、胆道系閉塞性病変の際と比較して、変動はむしろ軽度に傾き、これがクリアランス法としての利用に当たつ

ては、その肝摂取能と関連した肝実質病変の追求により的確性を示すことが示唆されたのである。

しかし、本法の大きな特徴は、最少負荷量により侵襲を軽減し、体外計測で肝臓部、末梢部を同時に連続的に測定検討できる点であって、在来からのクリアランス法は、肝でのみ摂取され、肝外排泄のないという困難な前提がある上に、反覆採血を行なって検出し、不安定な消失曲線を画く必要があった欠点を解決するものである。

荒木<sup>34)</sup>等は<sup>131</sup>I-Rose-Bengal の肝臓摂取曲線の分析を 3 compartment Model を使って行ない、また西<sup>35)</sup>も<sup>65</sup>Zn を用いた肝摂取曲線の分析を行なっており、<sup>131</sup>I-BSP 肝臓摂取曲線の分析は生体内の問題とともに今後も検討が進められるはずである。<sup>131</sup>I-BSP は著者の機能的無肝動物でも明らかなように、肝外除去がかなり明瞭なものであり、この肝外排除は肝障害にともなって増大しても、減少することは想定し難いため、本研究ではいたづらに精細な検討は本法の主旨に沿っていないと判断し、末梢および肝臓部の同時連続記録を行なって末梢消失率半減時間  $T^{1/2}$ 、肝臓摂取能半減時間  $t^{1/2}$ 、30 分後血中停滞率 R(30)%、および肝臓摂取曲線 plateau 到達時間 Ft(分)に限定して検討したのである。

その結果、可及的単純化した判定基準により鑑別診断に利用すれば、胆道系の閉塞性病変、および強度の肝血流異常を持つ門脈圧亢進症例において重要な臨床的意義を持つことを知ったのである。

### 結論

<sup>131</sup>I-BSP は BSP の本来の性質を持ちながら測定上放射性同位元素の特性を利用しうるので、微少の色素投与下に連続的な体外計測が可能である。

肝胆道疾患の鑑別に当たり<sup>131</sup>I-BSP を使用したが、実験動物で胆道流通阻害および肝血流阻害を作つて検討するとともに、臨床的には外科的黄疸 14 例および外科的肝血流阻害である門脈圧亢進症例を対象にして、肝臓部および末梢部の連続体外計測を行なつて、末梢半減期  $T^{1/2}$ 、末梢消失率 K、肝摂取能半減期  $t^{1/2}$ 、30 分後血中停滞率 R(30)% および肝摂取曲線 plateau 到達時間(分)を算出し比較検討を行なつたのである。

その結果、実験的無肝動物でも<sup>131</sup>I-BSP の肝外除去は無視し難いものがあり、慢性肝病変における肝外除去能の増大が示唆されたが、これを十分考慮におけば

#### I : 外科的胆道閉塞に際しては

1) 実験的な胆道閉塞およびその外科的解除を行なう

と、閉塞後末梢消失と肝集積速度は遅延するが、解除後は急速に正常化を生じ、胆汁流通状態と密接な関連が観察された。

2) 臨床的には、良性胆道閉塞群では変化は元来軽度で、手術的再建後速やかに正常化する。しかし悪性閉塞群では変化は強く、肝臓部、末梢部計測曲線は特徴的な平坦化、直線化を示し、術後には再建部の通過状態に応じて正常化に差を生じた。このことは胆道閉塞に続発する肝実質障害の他に門脈鞘における<sup>131</sup>I-BSP 肝血流阻害の関与を示唆し鑑別診断における意義を示したものであった。

#### II・肝循環異常に際しては

1) 実験的な肝動脈遮断、門脈遮断あるいは肝静脈狭窄による肝血流量変化は<sup>131</sup>I-BSP 法による結果に反映されるが、その程度は実際削減量と比較してはなはだ軽く、<sup>131</sup>I-BSP の微量投与法による肝血流量判定にはかなりの難点が認められた。

2) 臨床的には非肝硬変性門脈圧亢進症例では変動は軽く、手術的門脈血流変化の表現も軽かった。しかし肝硬変群では血流変化の影響はむしろ乏しいもので肝実質障害度に応じた異常値の固定が特徴的であった。

3) 端側門脈下大静脉吻合術後症例では、肝臓部、末梢部計測曲線の平坦化が観察されながら、計算値の変化は特徴に乏しく、門脈血流変換後、少量投与の<sup>131</sup>I-BSP 除去能は、かなり代償を認めた。

以上より、<sup>131</sup>I-BSP 少量投与後体外計測法では、肝実質障害をともなう肝血流量削減がよく反映されるが、肝血流削減を主体に実質障害の乏しい際には<sup>131</sup>I-BSP 除去能の代償を考慮する必要があることを知った。

稿を終るに臨み恩師星川教授の御指導、御校閲を深謝いたします。

また、直接御指導いただいた山本講師、また終始御協力御援助下さった肝臓研究室諸氏に感謝いたします。

### 文獻

- Bergman, V.G.: Zur funktionellen Pathologie der Leber, insbesondere der Alkohol-Atiologie der Cirrhose. Klin. Wschr., 6: 776, 1927.
- Eilbott, W.: Funktionsprüfung der Leber mittels Bilirubinbelastung. Z. Klin. Med. 106: 529, 1927.

- 3) Abel, J. J. and Rountree, L.G.,: On the pharmacological action of some phthaleins and their derivatives, with especial reference to their behavior as purgatives. *J. Pharm. & Exp. therapy.*, 231, 1909.
- 4) Rosenthal, S.M. and White, F.C.: Clinical application of the Bromosulphalein test for hepatic function.
- 5) Mateer, J. I., Mateer, J. G., Baltz, J. I., Macmillan J. M.: Liver function tests. *J. A. M. A.* 121: 723, 1943.
- 6) Javitt, N.B., Wheeler, H. O., Bakker, K. J., and Ramos, O.: Intrahepatic conjugation of bromsulphalein and glutathione. *J. Clin. Invest.*, 39: 1214, 1960.
- 7) Combes, B. and Stakelum, G.S.: Conjugation of sulfobromo-phthalein sodium with glutathione in thioether linkage by the rat. *J. Clin. Invest.*, 39: 1214, 1960.
- 8) Wheeler, H.O., Meltzer, J.I. and Bradley, S. E.: Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein sodium in the unanesthetized dog, in normalman, and in patients with hepatic disease. *J. Clin. Invest.*, 39: 1131, 1960.
- 9) Mandema, E., Faiture, W.H., Nieweg, H.O. and Arends, A.: Familial Chronic idiopathic jaundice (Dubin-Sprinz disease), with a note on Bromosulphalein metabolism in this disease. *Am. J. Med.*, 28: 42, 1960.
- 10) Schoenfield, L.J., McGill, D.B., Hunton, D. B., Foulk, W.T. and Butt, H.R.: Studies of chronic idiopathic jaundice (Dubin-Johnson Syndrom). *Gastroenterology.*, 44: 101, 1963.
- 11) Bradley, S.E., Ingelfinger, F.J., Bradley, G. P. and Curry, J.J.: The estimation of hepatic blood flow in man. *J. Clin. Invest.*, 24: 890, 1945.
- 12) Cohn, C., Levine, R. and Kolinsky, M.: Hepatic and peripheral removal rates in the dogs for intravenously injected Bromsulphalein. *Am. J. Physiol.*, 155: 286, 1948.
- 13) Mendeloff, A.I., Kramer, P., Ingelfinger, F. J. and Bradley, S.E.: Studies with bromsulphalein II factors altering its disappearance from the blood after tingle intravenous injection. *Gastroenterology.*, 13: 222, 1949.
- 14) Selkurt, E.E.: Validity of the Bromsulphalein method for estimating hepatic blood flow. *Am. J. Physiol.*, 175: 461, 1953.
- 15) Dobson, E.L., Warren, C.F., Finney, C.R. and Johnston, M.E.: The measurement of liver circulation by means of the colloidal disappearance rate. I Liver blood flow in normal youngmen. *Circulation.*, 7: 690, 1953.
- 16) Vetter, H., Falkner, R. and Neumay, A.: The disappearance rate of colloddal radiogold from the circulation and its application to the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic subject. *J. Clin. Invest.*, 33: 1954, 1954.
- 17) Fox, I.J., Brooker, L.G.S., Hereltine, D.W., Essex, H.E. and Wood, E.H.: A tricarbocyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independant of variations in blood oxygen saturation. *Proc. Mayo Clin.*, 32: 478, 1957.
- 18) Wheeler, H.O., Cranton, W.L. and Meltzer, J.I.: Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 99: 11, 1958.
- 19) Leevy, C.M., Mendenhall, C.L., Lesko, W. and Howard, M.M.: Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. *J. Clin. Invest.*, 41: 1169, 1962.
- 20) Taplin, G.V., Meredith, O.M. and Kade, H.: The radioactive (<sup>131</sup>I-tagged) rosebengal uptake-excretion test for liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques. *J. Lab. Clin. Med.*, 45: 665, 1955.
- 21) Yamada, H., Swanson, L.A. and Taplin, G. V.: Sequential liver and upper abdominal scanning in hepatobiliary disease. *J. Nucl. Ned.*, 9: 361, 1968.
- 22) 上田英雄, 龜田治男, 長谷川直人, 太田明生, 野村益世, 貝塚秀四郎: ブロムサルファレンの副作用. *日本医事新報*, 1806: 3, 1958.

- 23) 及川公也, 豊田登, 玉田正三: BSP 注射によると思われるショック様死の1例. 日本医事新報, 1835: 27, 1959.
- 24) Landen, S., Salwen, M., Posner, A. and Silverberg, S.G.: anaphylactoid reaction to sodium ophthalein. J.A.M.A., 20: 238, 1967.
- 25) Reichman, S. and Davis, W.D., Measurement of hepatic blood flow by indicator dilution techniques. J. Clin. Invest., 37: 1848, 1958.
- 26) 飯尾正宏, 右田徹, 井出和子, 龜田治男, 上田英雄: <sup>131</sup>I-BSP の基礎的検討と臨床応用. 核医学, 6: 185, 1969.
- 27) 右田徹, 飯尾正宏, 井出和子, 龜田治男, 上田英雄: <sup>131</sup>I-BSP の臨床的応用. 日本医事新報, 2371: 10, 1969.
- 28) 有森茂, 吉岡溥夫, 長谷川真, 尾崎幸成, 岩崎一郎, 平木潔: <sup>131</sup>I-BSP による肝胆道系疾患の解析. 日消病会誌, 67: 881, 1970.
- 29) Aronsen, K.F.: Liver function studies during and after complete extrahepatic biliary obstruction in the dog. Acta. Chir. Scand., Supple., 275, 1961.
- 30) Aronsen, K.F., Nylander, G. and Ohlsson, E. G.: Liver blood flow studies during and after variods of total biliary obstruction in the dog. Acta. Chir. Scand., 135: 55, 1969.
- 31) 鈴木寿夫. 印刷中
- 32) 今永一: 門脈圧亢進症. 杏林書院. 1962.
- 33) Habere, H.: Experimental ligation of the hepatic artery. Arch. F. Clin. Chir., 78: 577, 1906.
- 34) 荒木嘉隆, 加島政昭, 宮崎達男, 水越洋: 放射性ヨウ素標識 Rose-Bengal および放射性 Aucoloid の Kinetics と肝機能検査への応用上の問題点. 日本臨牀, 23: 105, 1965.
- 35) 西常男: 肝<sup>65</sup>Zn 摂取動態の解析と臨床応用. 大阪大医誌, 20: 51, 1968.

**Summary****Evaluation of  $^{131}\text{I}$ -BSP in Diagnosis of the Hepatobiliary Diseases**

Takashi MIKI

The Second Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine,  
Nagoya. (Director: Prof. Shin Hochikawa)

Radio-iodine-labelled bromsulfalein ( $^{131}\text{I}$ -BSP) offered a new and reliable technique in the differential diagnosis of liver diseases.

Under the minimal dose of the dye, changes of dye concentration within the liver and also in the peripheral circulation can easily be detected continuously by external gamma-ray scintillation counting.

In this study, investigations were made (using this technique) in dogs with impaired biliary passage and hepatic blood flow, as well as in patients with obstructive jaundice or portal hypertension.

Half-time of peripheral disappearance ( $T_{1/2}$ ), peripheral disappearance rate (K), half-time of hepatic uptake ( $t_{1/2}$ ), 30-minute retention ratio (R(30)) as well as time required to reach the plateau of the hepatic uptake curve ( $F(t)$ ) were simultaneously determined based on both graphic and digital recording of the gamma-ray counts and comparatively studied.

Results were summarized as follows:

I : Preliminary observations using hepatectomized dogs suggested that extra-hepatic removal of  $^{131}\text{I}$ -BSP was not a negligible value and this must always be reflected carefully in the results obtained in the materials with longstanding hepatobiliary disorder.

#### II. In biliary obstruction.

a) Following an experimental obstruction of biliary tract, peripheral disappearance and hepatic uptake of  $^{131}\text{I}$ -BSP were delayed, but they returned to normal rapidly after release of the obstruction, suggesting a close correlation between the biliary flow and extraction of this compound.

b) In patients with benign biliary obstruction,

delay of peripheral disappearance and hepatic uptake were of minimal degree and this change tended to return to normal readily following surgical correction of the obstruction. On the contrary, the delay was more pronounced and the disappearance and uptake curves showed a characteristic flattening in cases with longstanding malignant biliary obstruction. The pattern of recovery subsequent to a corrective surgery varied from case to case depending on the condition of biliary passage.

This finding might suggest that the altered hemodynamics at the portal level within the sheath of Flisson were responsible for this delayed disposal of  $^{131}\text{I}$ -BSP as the parenchymal damage itself caused by biliary obstruction.

#### III. In hepatic circulatory disturbance.

a) Experimental alterations of hepatic blood flow induced by ligation of hepatic artery, portal vein or hepatic vein were reflected on the results of  $^{131}\text{I}$ -BSP test to some extent. It was found, that this test was not sensitive enough for representing the changes of hepatic blood flow.

b) In patients with non-cirrhotic portal hypertension, abnormalities in  $^{131}\text{I}$ -BSP tests were of minimal degree. Surgical alteration of portal flow did not affect the results of this test appreciably.

In patients with cirrhotic portal hypertension, however, influence of the hemodynamic alteration itself were rather slight, and fixation of the abnormal values dependent on the degree of parenchymal damage was characteristic of this group.

c) Following end-to-side portacaval anastomosis, flattening of  $^{131}\text{I}$ -BSP curves both in hepatic and peripheral areas was usually observed, but the calculated values of afore-listed parameters were

so characteristic. However, it was noted that extraction of <sup>131</sup>I-BSP in a small dosis could be compensated in a significant degree following portal diversion.

It might be concluded from these findings that decrease of hepatic blood flow accompanied by hepatic parenchymal damage could be detectable

by the external surface counting technique applied upon both liver and periphery using a small amount of <sup>131</sup>I-BSP, while a possible participation of compensatory mechanism in the extraction of this dye might well be taken into consideration in cases with results of minimal change.

\* \* \*

\* \* \*

\* \* \*