

| | |
|------------|----------------------|
| 氏 名 | 暮 田 慶 司 |
| 授 与 学 位 | 医 学 博 士 |
| 学位授与年月日 | 昭 和 35 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の根拠法規 | 学位規則第 5 条第 1 項 |
| 研究科, 専攻の名称 | 東北大学大学院医学研究科 内科学系 |

学 位 論 文 題 目 I^{131} -Rose Bengal の肝摂取・排泄に関する実験的並びに臨床的研究

| | | |
|-------------|--------|---------|
| 指 導 教 官 | 東北大学教授 | 山 形 徹 一 |
| 論 文 審 査 委 員 | 東北大学教授 | 山 形 徹 一 |
| | 東北大学教授 | 中 村 隆 |
| | 東北大学教授 | 赤 崎 兼 義 |

論文内容要旨

I. 緒 言

色素負荷試験は最も重要な肝機能検査法の一つで、これまで多くの報告がなされて来た。1923年 Delprat 等は Rose Bengal 負荷による肝機能検査法を提唱したが、1955年 Taplin 等が Rose Bengal に放射性沃度 (I^{131}) を標識し、 I^{131} -Rose Bengal として肝機能検査に用いて以来、肝血流量の測定、胆嚢機能検査、また肝及び胆のシンチグラム描記による肝・胆疾患の診断等に広く用いられるようになった。

私はイオン交換反応により I^{131} -Rose Bengal を作製し、肝細胞及び網内系の I^{131} -Rose Bengal の摂取・排泄に及ぼす影響に関する実験的研究を行い、さらに肝機能正常者及び肝疾患患者について I^{131} -Rose Bengal の摂取・排泄能に関する臨床的研究を行つたので報告する。

II. 肝細胞及び網内系の I^{131} -Rose Bengal の摂取・排泄に及ぼす影響に関する実験的研究

1. 実験方法

1) 家兎における実験

2~2.5 kg の成熟白色家兎を用い、健常家兎、肝障害家兎、網内系填塞家兎の三群について実験を行なつた。

肝障害にはクロロホルム毎 kg 0.25 cc を皮下に注して 24 時間後に、また網内系填塞には 3% 墨汁毎 kg 10 cc を静注して 5 時間後に実験に供した。

実験家兎を背側臥位に固定して $10 \mu\text{c}$ を含む 10 mg の 1% Rose Bengal を耳静脈より注射し、シンチレーションカウンターを用い肝臓部に集まる放射性色素を体外部より γ 線計測を行なつた。すなわち、毎分のカウント数を連続測定し、3 分間のカウント数の和より 3 分間の自然計数を差し引いて測定値とし、経過を観察した。なお各実験家兎につき I^{131} -Rose Bengal 摂取・排泄能試験の前後に Adler-Reimann 氏法による網内系機能検査であるコンゴ赤係数(コ係数と略記す)及び吉田・竹中氏法による肝機能検査である、プロトロンビン指数(プ指数と略記す)を測定し比較検討した。 I^{131} -Rose Bengal の肝による摂取・排泄経過を判定するために、初期上昇、最高上昇、摂取率及び最高値到達後 30 分及び 60 分の排泄率の 6 項目に分け次の如く算定した。

$$\text{初期上昇} = \frac{\text{3 分後計数値}}{\text{注入総量}}, \%$$

$$\text{最高上昇} = \frac{\text{最高計数値}}{\text{注入総量}}, \%$$

$$\text{摂取時間} = \text{最高値到達時間}, \text{分}$$

$$\text{摂取率} = \frac{\text{最高上昇}}{\text{摂取時間}}$$

$$\text{排泄率} = \frac{\text{最高値} - \text{最高値到達後 30 分または 60 分の計数値}}{\text{最高値}}, \%$$

2) 犬における実験

成熟雑犬を用い、健常犬、肝障害犬、網内系填塞犬の三群に分ち、 I^{131} Rose Bengal の体内分布測定を行なつた。肝障害にはクロロホルムとオリーブ油の等量混合液毎 kg 0.8 cc を筋肉内に注射して 5 日後に、また網内系填塞には 3% 墨汁毎 kg 10 cc を静注して 5 時間後に実験に供した。各犬にイソミタールソーダを静注して麻酔を行い、 $100 \mu\text{c}$ を含む 50 mg の I^{131} -Rose

Bengal を静注し、瀉血により 10 分後あるいは 15 分後に屠殺した。屠殺後、肝、脾、腎、脾、胃、肺及び心の重量を測定し、その 1 g を、循環血液量は予め Evans blue 法により測定し、胆汁は胆嚢外部より採取して全量を測定し夫々 1 cc を、骨髓（胸骨骨髓）、腸、子宮、卵巣、または、辜丸、筋、リンパ腺、脂肪及び皮下組織は夫々 1 g を、また尿は膀胱外部より採取してその 1 cc を各々資料皿にとり乾燥せしめた。各乾燥臓器について、シンチレーションカウンターを用い 5 分間 γ 線計測を行い、5 分間の自然計数を差し引き測定値とした。瀉血のため予めヘパリンソーダを静注する事により 48~60% の血液を採取し得た。これらの測定値について単位量当り百分率、臓器総量百分率及び臓器摂取率を次の如く算定した。

$$\text{単位量当り百分率} = \frac{\text{臓器 1g 当りカウント数}}{\text{各臓器 1g 当りカウント数の総和}} \%$$

$$\text{臓器総量百分率} = \frac{\text{臓器総量カウント数}}{\text{注入総カウント数}} \%$$

$$\text{臓器摂取率} = \frac{\text{臓器総カウント数}}{\text{注入総カウント数} - \text{血中残留総カウント数}} \%$$

2. 実験成績

1) 家兎における実験成績

健常家兎 No. 1 及び No. 2 ではコ係数及びブ指数は正常値を示しているが、 I^{131} -Rose Bengal 摂取・排泄能試験（以下 I^{131} -R.B. 試験と略す）では初期上昇は夫々 9.7% 及び 7.5%、最高上昇は夫々 24.1% 及び 23.1%、摂取時間は 9 分及び 12 分、摂取率は 2.68 及び 1.23、排泄率 30 分値は夫々 72.2% 及び 100% で急速なる摂取・排泄経過を示す。

肝障害家兎 No. 3 及び No. 4 ではコ係数は上昇し、ブ指数は低下し明らかに肝障害値を示しているが、 I^{131} -R.B. 試験では初期上昇は夫々 3.0% 及び 6.3%、最高上昇は夫々 11.5% 及び 10.7%、摂取時間は夫々 36 分及び 48 分、摂取率は夫々 0.32 及び 0.22、排泄率 30 分値は夫々 20.0% 及び 14.6%、60 分値は夫々 24.0% 及び 32.0% で摂取・排泄能は高度に障害されている。

網内系填塞家兎 No. 5 及び No. 6 ではコ係数は上昇し、ブ指数は正常値を示し、明らかに網内系機能障害値を示しているが、 I^{131} -R.B. 試験では初期上昇は夫々 11.0% 及び 9.8%、最高上昇は夫々 18.3% 及び 24.6%、摂取時間は共に 12 分、摂取率は夫々 1.53 及び 2.10 で、排泄率 30 分値は夫々 68.8% 及び 80.0%、60 分値は共に 100% で健常家兎と同様な急速なる摂取・排泄経過を示す。

2) 犬における実験成績

I^{131} -R.B. 投与 10 分後に屠殺した健常犬 No. 1 と 15 分後に屠殺した No. 2 における I^{131} -R.B. の体内分布とその時間的推移状況をみると、血液の単位量当り百分率（単位量と略す）は No. 1 犬では 11.2%、No. 2 犬では 1.1%、臓器総量百分率（総量と略記）は No. 1 犬では 36.33%、No. 2 犬では 10.46% である。また肝及び胆汁については単位量は No. 1 犬では夫々 48.0% 及び 17.9%、No. 2 犬では夫々 17.2% 及び 78.8% で No. 2 犬で肝の単位量の減少がみられるが、これは時間の経過と共に胆汁内に濃厚なる色素が排泄されたため、総量は No. 1 犬では夫々 56.3% 及び 0.7%、No. 2 犬では夫々 77.5% 及び 7.95% で No. 2 犬では肝・胆共に増加し、時間の経過と共に血流中の I^{131} -R.B. は肝により摂取され、胆汁内に排泄される事を示している。他の諸臓器については、No. 2 犬は No. 1 犬より低値を示し時間の経過と共に I^{131} -R.B. は減少する傾向を示す。また尿中には全く証明し得なかつた。 I^{131} -R.B. の体内分布を臓器摂取率の点よりみると、胆汁については No. 1 犬及び No. 2 犬で夫々 1.09% 及び 8.86%、肝では夫々 88.43% 及び 86.55%、肝胆の摂取率を合計すれば夫々 89.52% 及び 95.41% である。

また I^{131} -R.B. 投与 15 分後に屠殺した肝障害犬では血中停滞量は高値を示し、肝の単位量

は色素の胆汁内排泄が殆んどみられないため高値を示すが、総量は低値を示している。I¹³¹-R. B. 投与 15 分後に屠殺した網内系填塞犬では I¹³¹-R. B. の体内分布は健常犬と同様の成績を示している。

III. I¹³¹-Rose Bengal の肝摂取・排泄に関する臨床的研究

1. 実験方法

当科入院患者で胃炎及び胃潰瘍患者のうち肝疾患の既往歴なく、臨床症状及び諸種臨床検査にて肝機能正常と認められたもの、また肝疾患例として急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変症及び閉塞性黄疸について I-¹³¹R. B. 試験を行つた。早朝空腹時、被検患者を背臥位とし 50 μ c を含む 100 mg の I¹³¹-R. B. を静注し、シンチレーションカウンターを用いて肝臓部に集まる放射性色素を体外より γ 線測定を行なつた。

成績判定は家兎の場合と同じく初期上昇(%), 最高上昇(%), 摂取時間(分), 摂取率, 排泄率 30 分値(%), 5 時間値(%), 及び 24 時間値(%)について算定した。また肝機能検査として同時に血清蛋白反応, B. S. P. 試験, アルカリフォスファターゼの測定を行つた。

2. 実験成績

1) 肝機能正常者: 初期上昇は 14.8~24.4%, 平均 17.7%, 最高上昇は 25.9~60.4%, 平均 36.4%, 摂取時間は 15~27 分, 平均 21 分, 摂取率は 1.44~2.88, 平均 1.82, 排泄率は 30 分値が 26.2~52.9%, 平均 39.9%, 5 時間値が 90.0~100%, 平均 98.1% であつた。

2) 急性肝炎: 初期上昇は 4.4~12.0%, 平均 7.1%, 最高上昇は 14.5~30.1%, 平均 21.3%, 摂取時間は 36~60 分, 平均 48 分, 摂取率は 0.24~0.63, 平均 0.46, 排泄率は 30 分値が 0~38.5%, 平均 12.8%, 5 時間値が 25.4~94.1%, 平均 33.0%, 24 時間値が 55.0~100%, 平均 73.4% であつた。

3) 慢性肝炎: 初期上昇は 3.3~18.1%, 平均 9.2%, 最高上昇は 14.8~42.6%, 平均 22.1%, 摂取時間は 24~87 分, 平均 51 分, 摂取率は 0.22~1.75, 平均 0.66, 排泄率は 30 分値が 8.0~32.9%, 平均 21.7%, 5 時間値が 14.3~100%, 平均 60.7%, 24 時間値が 71.4~100%, 平均 93.0% であつた。

4) 肝硬変症: 初期上昇は 5.9~17.9%, 平均 9.3%, 最高上昇は 11.9~40.2%, 平均 24.1%, 摂取時間は 27~75 分, 平均 46 分, 摂取率は 0.22~1.34, 平均 0.63, 排泄率は 30 分値が 9.3~33.3%, 平均 16.9%, 5 時間値が 33.9~84.3%, 平均 60.8%, 24 時間値が 75.3~100%, 平均 90.6% であつた。

5) 閉塞性黄疸: 初期上昇は 4.0~10.9%, 平均 7.0%, 最高上昇は 10.9~19.3%, 平均 14.1%, 摂取時間は 36~78 分, 平均 58 分, 摂取率は 0.15~0.36, 平均 0.27, 排泄率は 30 分値が全例 0%, 5 時間値が 0~35.1%, 平均 8.5%, 24 時間値が 0~50.0%, 平均 25.4% であつた。

3. 諸種肝機能検査と I¹³¹-Rose Bengal 摂取・排泄能試験との関係

黄疸指数 13 以下患者については、初期上昇は血清蛋白反応と相関を示すが、B. S. P. 試験とは相関はなく、最高上昇, 摂取時間, 摂取率等の摂取能は血清蛋白反応と相関を示す場合と相関を示さない場合とがあり一定していないが B. S. P. 試験とは何れも相関関係がある。排泄率 30 分値及び 5 時間値は共に血清蛋白反応及び B. S. P. 試験と相関がみられた。

黄疸指数 40 以上の患者をも含めた場合、アルカリフォスファターゼは排泄率 24 時間値と相関がみられた。

IV. 結 論

健全家兎、肝障害家兎、網内系填塞家兎について $I^{131}\text{-R. B.}$ 摂取・排泄能試験を行い、さらに健全犬、肝障害犬、網内系填塞犬について $I^{131}\text{-R. B.}$ の体内分布測定を行い、また肝機能正常者、及び肝疾患々者について $I^{131}\text{-R. B.}$ 摂取・排泄能試験を行い次の如き結果を得た。

1. 血流中の $I^{131}\text{-R. B.}$ は攪捩的に肝により摂取され、胆汁中に排泄される。なわち、正常犬の肝、胆における臓器摂取率は色素注入後 10 分では 89.52%、15 分では 95.41% であつた。

2. 正常犬における肝・胆以外の諸臓器の $I^{131}\text{-R. B.}$ 分布は時間の経過と共に減少する傾向を示すが、これは臓器内残留血液中の $I^{131}\text{-R. B.}$ の変動を示し、これら臓器には $I^{131}\text{-R. B.}$ の摂取能はないと思われる。

3. $I^{131}\text{-R. B.}$ の摂取・排泄は網内系機能とは関係なく、主として肝細胞がこれに関与すると思われる。

4. 黄疸指数 13 以下の症例では初期上昇は血清蛋白反応と相関を示し、最高上昇、摂取時間、摂取率は B. S. P. 試験と相関を示すが、血清蛋白反応とは相関を示す場合と示さない場合とがあり一定していない。排泄率 30 分値及び 5 時間値は血清蛋白反応及び B. S. P. 試験と相関を示した。

5. 黄疸指数 40 以上の症例を含めた場合、排泄率 24 時間値はアルカリフォスファターゼと相関を示した。

6. $I^{131}\text{-R. B.}$ 摂取・排泄能試験により色素の摂取・排泄能の両面より観察する事が出来、従来の色素負荷試験では窺い得ない肝機能面の動的診断的意義があるものと思われる。

審査結果要旨

著者は I^{131} -Rose Bengal の摂取、排泄に及ぼす肝細胞及び網内系の影響に関し実験的研究を行い、さらに肝機能正常者及び肝疾患々者について I^{131} -Rose Bengal 摂取、排泄能試験を行なった。又 Rose Bengal の I^{131} 標識はイオン交換反応により行なつた。

I 肝細胞及び網内系の I^{131} -Rose Bengal の摂取、排泄に及ぼす影響について

1. 健常家兎、クロロホルム投与による肝障害家兎、墨汁投与による網内系填塞家兎について $10 \mu\text{C}$ を含む 10mg の色素液を静注し、シンチレーションカウンターを用い、肝臓部に集まる放射性色素を体外より γ 線計測を行い、経過を観察した。これらの検査家兎について Adler-Reimann 氏法による網内系機能検査であるコンゴ赤係数及び吉田、竹中氏法による肝機能検査であるプロトロンビン指数を同時に測定し比較検討した。健常家兎では色素注入後速に計測値は上昇し 10 分前後で最高値に達し以後速やかに下降する。網内系填塞家兎ではコンゴ赤係数は上昇するが健常家兎と同様な摂取排泄経過を示し、肝障害家兎ではプロトロンビン指数は低下し、 I^{131} -Rose Bengal 摂取、排泄能は遅延低下を示した。

2. 次に健常犬、クロロホルム投与による肝障害犬、墨汁投与による網内系填塞犬について I^{131} -Rose Bengal の体内分布測定を行なつた。Evans blue 法により循環血液量を測定し $100 \mu\text{C}$ を含む 50mg の色素液を静注し、一定時間後に瀉血により屠殺した。各臓器について重量を測定し、その 1g につき γ 線計測を行なつた。正常犬では時間の経過と共に色素は血中より肝、胆に摂取され、その他の臓器では色素量は減少する。肝障害犬では血中停滞量は多く、肝、胆内集積は低下する。また健常犬及び網内系填塞犬では同様な体内分布を示した。

II I^{131} -Rose Bengal の摂取排泄に関する臨床的研究

I^{131} -Rose Bengal 摂取排泄能試験を肝機能正常者及び肝疾患々者（急性肝炎 3 例、慢性肝炎 8 例、肝硬変症 7 例、閉塞性黄疸 5 例）について行なつた。 $50 \mu\text{C}$ を含む 100mg の色素を静注しシンチレーションカウンターを用いて肝臓部に集まる放射性色素を体外より γ 線計測を行い経過を観察した。また同時に諸種肝機能検査を行つた。

以上の実験より著者は次の如き結論をのべている。

1. 血流中の I^{131} -Rose Bengal は撰択的に肝に摂取され、胆汁中に排泄される。すなわち、正常犬の肝、胆における臓器摂取率は色素注入後 10 分で 89.52% 、15 分で 95.41% であつた。
 2. 正常犬において肝、胆以外の諸臓器の I^{131} -Rose Bengal の分布は時間の経過と共に減少する傾向を示すが、これは臓器内残留血液中の I^{131} -Rose Bengal の変動を示し、これら臓器には I^{131} -Rose Bengal の摂取能はないと思われる。
 3. I^{131} -Rose Bengal の摂取排泄は網内系機能とは関係なく、主として肝細胞がこれに関与すると思われる。
 4. 黄疸指数 13 以下の症例では初期上昇は血清蛋白反応と相関を示し、最高上昇、摂取時間、摂取率は B.S.P. 試験と相関を示すか、血清蛋白反応とは相関を示す場合と示さない場合があり一定していない。排泄率 30 分値及び 5 時間値は血清蛋白反応及び B.S.P 試験と相関を示した。
 5. 黄疸指数 40 以上の症例をも含めた場合排泄率 24 時間値はアルカリフオスファターゼと相関を示した。
 6. I^{131} -Rose Bengal 摂取排泄試験により色素の摂取排泄の両面より観察する事が出来従来の色素負荷試験では窺い得ない肝機能面の動的診断的意義があるものと思われる。
- 従つて本論文は学位授与に値するものと判定する。