

氏名(本籍) 相川達也

学位の種類 医学博士

学位記番号 医第456号

学位授与年月日 昭和42年3月3日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最終学歴 昭和35年3月  
東北大学医学部卒業

学位論文題目 D-Galactose-1-C<sup>14</sup>を用いての肝内短  
絡率測定法

(主査)

論文審査委員 教授 中村 隆 教授 山形 徹一

教授 鳥飼 龍生

# 論文内容要旨

## 緒言

肝循環検査法は生化学的肝機能検査法および肝生検による組織検査とならんで肝疾患の診断の相をなすものである。先のGalactose 1回投与方法ならびに持続注入法による肝内短絡血流量測定法は既にその有用性は広く承認されているところであるが、未だ急性肝炎黄疸期の症例においてかなりの短絡血流が算出されること、更に低濃度でのGalactoseの定量では測定誤差の大きいことが指摘されている。われわれは投与Galactose量を極めて微量とし、しかも極低濃度での血中Galactoseを正確に定量するためにD-Galactose-1-C<sup>14</sup>を用いての肝内短絡率測定法を考案した。

## 対象

1964年4月より1966年11月まで東北大学附属病院中村内科ならびに関連病院に入院し、肝穿刺あるいは手術時の肝切除により組織学的に診断の確立した72例を対象とした。内正常組織を有した7例を対照群とした。

## 実験方法および成績

D-Galactose-1-C<sup>14</sup>とT-1824色素の混合溶液を末梢静脈より注入し、注入後5-15秒の10秒間動脈置針より末梢動脈血を、25-35秒、35-45秒の各10秒間肝静脈カテーテルより肝静脈血をいずれも等速度で採血し次式により肝内短絡率Pinを求めた。
$$Pin = \frac{Ch/Ca}{Dh/Da} \times 100 (\%)$$
ここでCh; 肝静脈血清中のC<sup>14</sup>放射能, Ca; 末梢動脈血清中のC<sup>14</sup>放射能, Dh; 肝静脈血清中のT-1824色素濃度, Da; 末梢動脈血清中のT-1824色素濃度。又、T-1824色素とD-Galactose-1-C<sup>14</sup>の血中での拡散速度の比較を行うため動脈・肝静脈血を各々3秒毎に連続採血しC<sup>14</sup>放射能、T-1824色素の濃度曲線を描いた。基礎実験としてD-Galactose-1-C<sup>14</sup>の血清よりの回収率を調べると血清0.5ml以上の試料の場合には回収率は67%であり、再現性も承認される成績であつた。血清中のC<sup>14</sup>放射能は血清に水醋酸1滴を滴下し加急速心して除蛋白を行い、その上清0.5mlをプランケットで乾燥後2π型ガスフローカウンターで測定した。

上記の方法で求めた肝内短絡率の平均は正常対照群で12%, 急性ウイルス肝炎8%, 慢性肝炎28%, 肝硬変症54%, アルコール性肝線維症29%, バンチ症候群16%, 原発性肝癌24%, 転移性肝癌30%, 胆汁性肝線維症23%, 心臓性肝硬変症27%, 脂肪肝13%で肝硬変症は正常対象, 急性肝炎, 慢性肝炎, アルコール性肝線維症, バンチ症候群と推計学的に有

意の差を示した。慢性肝炎も正常対照，急性肝炎に対して有意の高値を示した。肝内短絡血流量についても同様の関係がみとめられた。肝内短絡率は閉塞肝静脈圧 ( $r = +0.75$ ,  $P < 0.01$ ) 血清アルブミン ( $r = -0.56$ ,  $P < 0.01$ )，間質百分率 ( $r = +0.58$ ,  $P < 0.05$ ) と有意の相関を示した。ZTT，血清総蛋白，アルブミン，A/G が異常を示す群の肝内短絡率は正常群よりも有意に高い値を示した。肝硬変症例中，浮腫陽性群は陰性群に比較して有意に高く，逆に脾腫陽性群では陰性群に比し有意に低値を示した。

## 考 按

本法で D-Galactose-1- $C^{14}$  注入後最初の出現時間に採血を行ったのは，時間が経過すると肝静脈中に Galactose-1- $C^{14}$  の代謝産物が流出してくるためである。そのため肝内短絡率は Ch/Ca であらわされず，T-1824 色素を用いて補正を行った。採血時間の決定は連続採血法による濃度曲線に基づいている。又 T-1824 色素と D-Galactose-1- $C^{14}$  の出現時間は一致し拡散速度に差をみとめなかつた。本法で正常対照例においてわずかながら肝内短絡率が算出されたことについては，Galactose そのものの肝の除去率が 100% でないことと，他に生理的短絡路の存在の可能性，赤血球中の D-Galactose-1- $C^{14}$  が再流出する可能性，下大静脈血の肝静脈への逆流の可能性など種々の理由が考えられる。急性肝炎 4 例の肝内短絡率は対照群のそれと差を示さず，本法では急性肝細胞障害の影響をさけることが出来たとみられる。注目されることは慢性肝炎の一部で肝内短絡率が証明されたことで，偽小葉の形成がなくとも肝の線維化が進展すると肝内短絡が形成されるとみられる。肝内短絡率の値はかなり忠実に肝疾患の病状を反映し殊に慢性肝炎と肝硬変症との鑑別診断に有効である。

## 結 論

D-Galactose-1- $C^{14}$ ，T-1824 色素および自家血清 5 ml の混合溶液を末梢静脈より注入し，注入後末梢動脈，肝静脈に最初に出現する  $C^{14}$  放射能および T-1824 色素の濃度より肝内短絡率を測定した。本法によれば肝硬変症，慢性肝炎，アルコール性肝線維症は対照群に比して有意の高値を示した。肝硬変症は慢性肝炎，アルコール性肝線維症とも有意の差を示した。又急性ウイルス肝炎と対照群との間に差をみとめず，本法では肝細胞障害の影響を無視しえるもので前法での欠陥を補うことができた。

本法で測定した肝内短絡率は肝線維化，血清総蛋白減少，低アルブミン，A/G 低下，ZTT，閉塞肝静脈圧，浮腫と有意の相関を示し，脾腫とは逆の関係を示した。

肝内短絡率の臨床的意義，慢性肝炎と肝硬変症との鑑別診断時の肝内短絡率の有効性について考察を加えた。

## 審査結果の要旨

さきに中村内科教室ではガラクトースの1回投与法および持続注入法による肝内短絡血流量測定法を考案し、その臨床的意義の大きいことを確認しているが、同法はガラクトースの化学的定量手技が複雑で低濃度のガラクトースの測定誤差の大きいこと、また急性肝炎の一部症例でかなりの肝内短絡率が算出されることなどいまだ改善の余地を残していた。

今回、著者はD-Galactose-1-C<sup>14</sup>を用いての肝内短絡率測定法を考案し、述べている。即ちD-Galactose-1-C<sup>14</sup> (10 $\mu$ c, 0.2mg), T-1824色素 (25mg) および自家血清500の混合溶液を末梢静脈より注入し、注入後末梢動脈、肝静脈に最初に出現するC<sup>14</sup>放射能 (Ca, Ch) およびT-1824色素の濃度 (Da, Dh) より肝内短絡率を次の式により算出した。Pin =  $\frac{Ch/Ca}{Dh/Da} \times 100$ 。D-Galactose-1-C<sup>14</sup>を用いたことにより血中のガラクトースを前法の500分の1の濃度に保つことが可能となり、これは障害肝細胞といえども除去可能な量と考えられ、純粹に解剖学的な肝内短絡血流の比率が測定されることが期待され、またアイントープを用いたことにより血中のガラクトースの測定は容易かつ正確となつた。しかしD-Galactose-1-C<sup>14</sup>の代謝産物が意外に早期に肝静脈中へ流出して来るため前法のように血中のガラクトース濃度が一定となつた時の除去率より短絡率を算出することは出来ず、T-1824色素での補正を必要とした。

本法での測定成績は急性ウイルス肝炎の全症例で正常対照群と異なる肝内短絡率が測定され、前法での欠陥は補いえたとみなされる。これに対して慢性肝炎の一部症例においては高い肝内短絡率を示し慢性肝炎の肝内短絡率の平均は対照、急性ウイルス肝炎のそれと有意の差を示した。この事実は従来肝硬変症において注目されていた肝内短絡路が、軽度とはいえ偽小葉のない慢性肝炎の時期に出現することを証明したもので、その意義は大きい。しかも慢性肝炎で得られた値は肝硬変症の値ほどには高くなく、両疾患の鑑別がしばしば問題になる日常臨床で本法による肝内短絡率測定は両疾患の鑑別に役立つであろう。今回も肝内短絡率は低アルブミン血症、閉塞肝静脈圧上昇、浮腫など肝性昏睡に關与する因子と相関することがみとめられ、従来中村内科教室で主張してきた事実を確認することが出来た。更に肝内短絡路の形成が肝の線維化とよく相関することも改めて確認した。

以上の事実によりD-Galactose-1-C<sup>14</sup>を用いての肝内短絡率測定法は手技も簡便であり、充分臨床に應用出来る方法であると考えられる。なお、C<sup>14</sup>、H<sup>3</sup>など $\beta$ 線源を有する核種は基礎医学方面ではさかんに利用されており、これら核種の人体への放射能障害の少い点より、最近では $\beta$ 線源の臨床検査への應用が課題とされているところから、本法がこの方面での先鞭をつけたものとして興味深い。

以上の成果を得たことから、本論文は充分学位に値すると考える。