

閉塞性黄疸に関する実験的研究：
とくに,肝細胞機能障害を中心として

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8712

閉塞性黄疸に関する実験的研究

—とくに、肝細胞機能障害を中心として—

金沢大学医学部外科学第2講座 (主任：宮崎逸夫教授)

佐々木 紘 昭

(昭和53年3月16日受付)

本論文の要旨の一部は1977年第63回日本消化器病学会総会、1977年第19回日本消化器病学会秋季大会において発表した。

近年、直接胆道造影法の進歩により、閉塞性黄疸の鑑別診断は、比較的容易になってきたが、治療面では、手術法の選択、黄疸遷延、合併症など、なお幾多の問題点を残している。とくに、黄疸遷延については、胆汁排泄処置後の経過中、胆汁路は十分に確保されていると思われるにもかかわらず、十分な排出胆汁量がえられなかったり、あるいはまた、胆汁が十分に排出されていると思われるにもかかわらず、その減黄効果が悪く、根治切除手術を施行できないままに、胆道感染、肝不全、腎不全、消化管出血などの重篤な合併症をひきおこし、不幸な転帰をとることが少なくない。閉塞解除後に黄疸が遷延する原因は、閉塞期間、それにとまなう胆汁性肝硬変、胆道感染などが関与し、いわゆる二次的肝内胆汁うっ滞がおこるものと推定され、その発生機序として、種々の研究^{1)~13)}より、主として、肝細胞機能障害、肝内胆路系の通過障害があげられている。

肝内胆路系の通過障害については、主として、電顕的研究から、次第に解明されつつあり、とくに細胆管レベルでの閉塞が注目されているが^{9)~13)}、肝細胞機能障害についての研究は少なく、たゞ、肝の予備能の観点から、ビリルビンの抱合、移送をあずかる細胞内の肝ミトコンドリア機能¹⁴⁾¹⁵⁾や、Y, Z 蛋白¹⁶⁾などについての業績が散見されるのみで、ビリルビンの摂取、排泄をつかさどる肝細胞膜機能については、ほとんど解明されていないといって過言でない。

一方、ビリルビン代謝については、1955年、Schmid¹⁷⁾、Billing¹⁸⁾一派、および、Talafant¹⁹⁾により、直接反応を呈するビリルビンはグルクロン酸抱合をうけたビリルビンであることが確認されて以来、ビリルビンに対する知見は急速に進歩し、ビリルビンは、肝細胞において、摂取、移送、抱合、排泄、

逆流の機序で代謝されることが次第に明確になってきている。したがって、閉塞性黄疸における肝細胞機能を論ずる場合、ビリルビンの抱合、移送をあずかる肝細胞内の機能のみならず、ビリルビンの摂取、排泄に関与する肝細胞膜機能の解明も同時に重要であると考えられる。

そこで、著者は、閉塞性黄疸における黄疸遷延因子検索を目的として、とくに、肝細胞機能障害に着目し、雑種成犬を用いて胆道完全閉塞犬を作成し、主として、肝細胞膜機能を ICG 60 分採血法より、肝細胞内機能をビタミン K 負荷 Hepaplastin Test より観察し、あわせて、他の肝機能検査や、血清 Monoamine Oxidase 値の測定をも同時に行ない、これらの成績が閉塞期間とともに如何に変化するか、さらには、閉塞解除によって、これらの因子が如何に回復するかを経時的に追求した。その結果、閉塞性黄疸における黄疸遷延因子および予後指標などについて、2, 3 の興味ある知見をえたので報告する。

〔I〕総胆管完全閉塞状態における肝の病態

実験材料並びに方法

体重 10kg 前後の雑種成犬を使用し、上腹部正中切開にて開腹後、十二指腸近傍にて総胆管を肝側 3 重結紮、十二指腸側 1 回結紮後、その間を約 5mm 切除して閉塞性黄疸犬とした。なお麻酔は初回塩酸ケタミンを 12.5mg/kg 筋注して背臥位に固定し、以後 Thiopental Sodium を 25mg/ 回静注して維持した。

検索項目並びに方法

1. 血漿生化学的検査

胆管結紮後、8 週目まで毎週実験犬の股静脈よりへ

An experimental study on the obstructive jaundice, especially about the disturbance of liver cell functions. Hiroaki Sasaki, Department of Surgery II, (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

バリシ処理した注射器にて採血し、以下の諸検査を行なった。

- 1) 黄疸指数 (以下 MG と略す)
Meulengraht 値によった。
- 2) 血清ビリルビン値 (以下血清「ビ」値と略す)
Diazo 反応によった。
- 3) 血清 Alkaline Phosphatase 活性値 (以下 ALP 値と略す)。
Kind-King 法によった。
- 4) 血清 γ -Glutamyl transpeptidase 値 (以下 γ -GTP 値と略す)
Orlowski 氏変法によった。
- 5) 血清 Glutamic oxilacetic transaminase 活性値 (以下 SGOT 値と略す)
u-v 法によった。
- 6) 血清 Glutamic pyruvic transaminase 活性値 (以下 SGPT 値と略す)
u-v 法によった。
- 7) 血清 Lactate dehydrogenase 活性値 (以下 LDH 値と略す)
テトラゾリウム塩比色法によった。
- 8) 血清総コレステロール値
酵素法によった。
- 9) Thymol 混濁反応値 (以下 TTT 値と略す)。
チモール・トリス法によった。
- 10) 硫酸亜鉛混濁試験 (以下 ZTT 値と略す)
硫酸塩バルビタール法によった。
- 11) 血清総蛋白量
ビューレット法によった。
- 12) 血清アルブミンと血清グロブリン比 (以下 A/G 比と略す)
算出法によった。

2. Indocyanine Green Test (以下 ICG テストと略す)

従来、閉塞性黄疸においては、一般に行なわれている ICG 15 分値の測定は、あまり意味を持たないものと考えられていたが、著者は、肝細胞膜機能の洞察という観点から、浪久のいう ICG 60 分採血法をあえて閉塞性黄疸に採用し、同テストを手術後 8 週目まで毎週行なった。

1) 測定方法

一侧の肘静脈よりジアグノ グリーンを 1.0mg/kg 注入し、他側の股静脈に留置した 19G の Hakko エラスター針より注入後、5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 分の各時期に、ヘパリン処理した注射器にて約 2 ml 採血する。血漿を分離後、分光光度計 (Beckmann) を用い

て 805nm における吸光度を測定し、浪久の計算式 $C_t = Ae^{-K_1t} + Be^{-K_2t}$ より血漿消失率 K (K_1 と K_2 , $K_1 = K$)、血漿から肝への移行率 a 、肝から血漿への移行率 b 、肝から胆汁への移行率 h を求めた。

C_t : t 時の血中濃度

K_1, K_2 : 各 fraction における消失率

A : K_1 における理論的な零時の血中濃度

B : K_2 における理論的な零時の血中濃度

e : 自然対数の底

t : 任意の時間

$$a = \frac{AK_1 + BK_2}{A + B}$$

$$h = \frac{K_1 \cdot K_2}{a}$$

$$b = (K_1 + K_2) - (a + h)$$

3. ビタミン K 負荷 Hepaplastin Test

閉塞性黄疸では、ビタミン K 吸収障害があるため、Hepaplastin Test そのままでは、肝の実際の蛋白合成能をあらわす指標となりえない可能性があり、著者は以下のビタミン K 負荷を行なった基礎実験を行

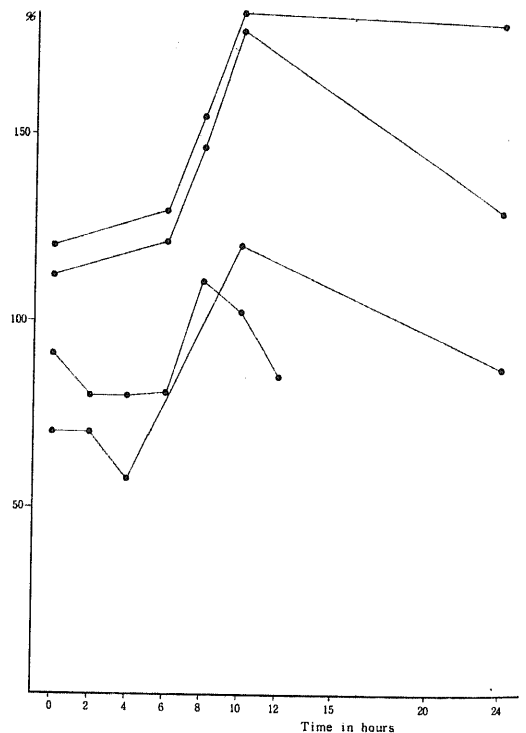


図1 Kaywan 10mg 負荷 Hepaplastin test

ない。ビタミン K 負荷 Hepaplastin Test として、閉塞性黄疸における肝細胞機能を検討した。

1) 基礎実験

閉塞性黄疸犬に Kaywan 10mg を筋注し、経時的に Hepaplastin 活性値を測定した。この結果図 1 の如く、筋注後 10 時間前後で活性値が最高に達することを確認したために、実験では、ビタミン K₁ 10mg を筋注して 10 時間後に Hepaplastin Test を行なった。

2) 測定方法

採血 10 時間前に Kaywan 10mg を筋注しておき、0.2 ml の抗凝固剤 (3.13% のクエン酸ナトリウム) の入った 2 ml 用真空採血器 (シリコンコート) を用いて股静脈より 1.8 ml の血液を採取し、あらかじめ調整した 0.25 ml の試薬中に一気に吹き込み、37°C 恒温槽中に 20 秒静置後、凝固時間を測定し、ヘマトクリット値による補正を行なった。

4. 血清 Monoamine Oxidase 値の測定 (以下 MAO 値と略す)

同一犬につき、手術後毎週股静脈からヘパリン処理した注射器にて約 2 ml 採血し、血清を分離後測定に供した。MAO 値の測定には伊藤の方法に⁸⁴⁾したがって P-benzylamino-azo- β -naphthol を基質に用いた。その測定操作は表 1 の如くであり、酵素活性は

$$\text{活性単位} = \frac{\text{検体の吸光度}}{\text{標準液の吸光度}} \times 54 \text{ より求めた。}$$

5. 肝線維化の病理組織学的検査法

各実験犬の再開腹時、屠殺または死亡直後に、肝臓

の生検または摘出を行ない、ただちに 10% ホルマリン液で固定後パラフィン切片を作製し、アザン染色を施して組織学的検索に供した。

実験成績

1. 血漿生化学的検査

1) MG, 血清総「ビ」値

結紮前値 MG 3.0 ± 0.3 , 血清総「ビ」値 $0.14 \pm 0.01 \text{ mg/dl}$ に対し、結紮後 1 週で MG 21.8 ± 2.50 ($\gamma = 0.8132$, $P < 0.001$), 血清総「ビ」値 $3.2 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ ($\gamma = 0.8913$, $P < 0.001$) と著明な上昇を示し、2 週以後は徐々に上昇し、4 週後では MG 28.3 ± 4.3 , 血清総「ビ」値 $4.84 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$ であった。しかし、6 週から再び上昇を示し、7 週では MG 35 ± 3.3 ($\gamma = 0.6571$, $P < 0.001$), 血清総「ビ」値 $7.2 \pm 1.0 \text{ mg/dl}$ ($\gamma = 0.4468$, $P < 0.001$) に達した。血清直「ビ」値と血清総「ビ」値の比は、結紮前の 0.53 に比べ結紮後は 0.76 前後とやや高いが、8 週まではほぼ一定に保たれた (図 2)。

2) Al-P 値

結紮前値 6.10 ± 0.72 単位に対し、結紮後 1 週で 226.8 ± 37.3 単位 ($\gamma = 0.7499$, $P < 0.005$) と急激に上昇し、以後期間とともに徐々に上昇を続け、7 週では 471.2 ± 155.8 単位 ($\gamma = 0.2526$) となった (図 2)。

3) γ GTP 値

結紮前値 $3.16 \pm 0.4 \text{ mu/ml}$ に対し、結紮後 1 週で $64.9 \pm 5.5 \text{ mu/ml}$ ($\gamma = 0.9373$, $P < 0.001$) と著明な上昇を示し、以後横這い状態で、7 週でも $67.3 \pm 2.9 \text{ mu/ml}$ ($\gamma = 0.6049$, $P < 0.001$) であった (図 2)。

4) SGOT 値, SGPT 値

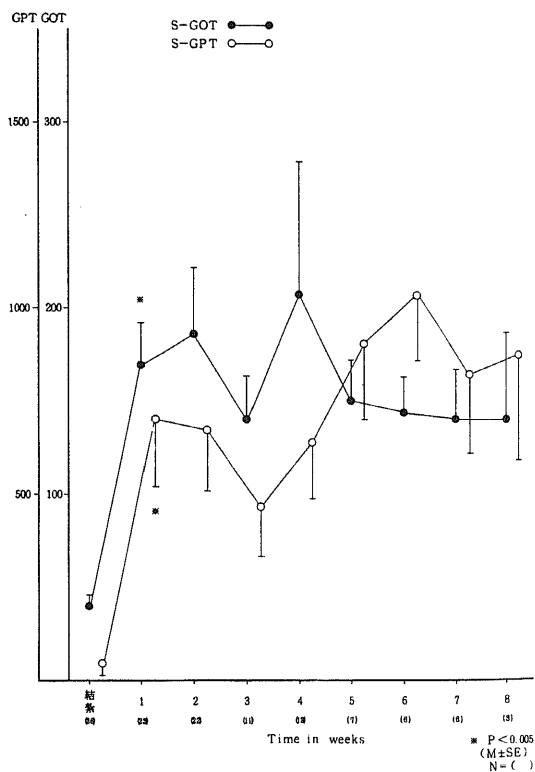
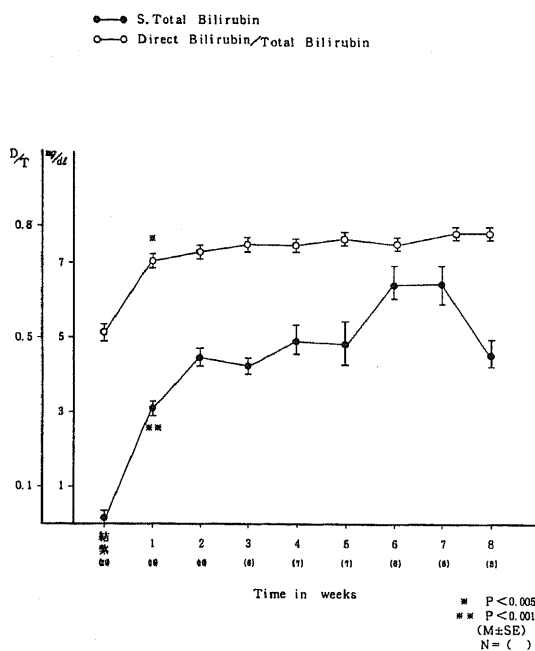
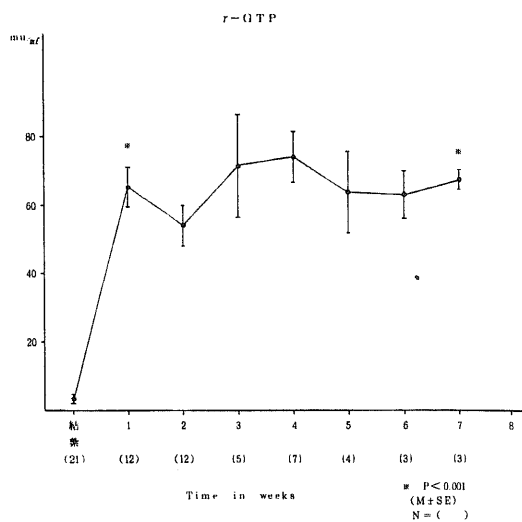
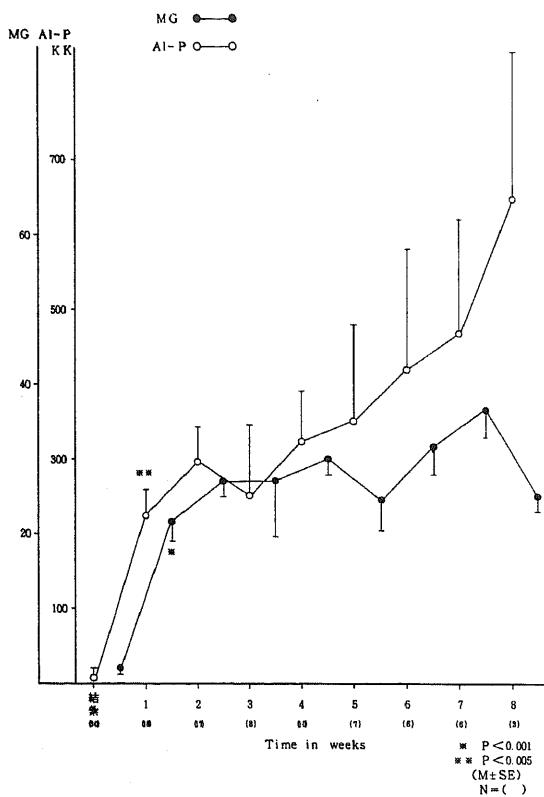
結紮前値 SGOT 42.3 ± 4.3 単位, SGPT 45.1 ± 5.7 単位に対し、結紮後 1 週で SGOT 170.5 ± 22.7 単位 ($\gamma = 0.6642$, $P < 0.005$), SGPT 699.1 ± 167.0 単位 ($\gamma = 0.5975$, $P < 0.005$) と著明な上昇を示したが、3 週ではむしろ SGOT 139.9 ± 23.4 単位, SGPT 463.6 ± 126.0 単位と低下する傾向がみられた。しかし以後も高値を示し 8 週では SGOT 140.0 ± 47.8 単位 ($\gamma = 0.2628$, $P < 0.005$) SGPT 875.0 ± 286.0 単位 ($\gamma = 0.4539$, $P < 0.005$) であった (図 2)。

5) LDH 値

結紮前値 513.2 ± 31.1 単位に対し、結紮後急激に上昇し、4 週で 1370.3 ± 754.0 単位 ($\gamma = 0.4446$) に達し、それ以後はむしろ低下の傾向を示し、8 週では

表 1 血中 MAO 値の測定操作法

試 液	被 検 血 清	標 準 液	盲 検
0.25 M P-benzyl amino-azo- β -naphthol の 0.05 M トリス塩酸緩衝液 (ml)	2	2	2
37°C 恒温水槽中に 3 分以上放置			
試 料 (ml)	血 清 0.5	標準液 0.5	蒸留水 0.5
37°C 60 分間加温			
60% 過塩素酸 (滴)	2	2	2
スペクトル用 シクロヘキサン (ml)	3.0	3.0	3.0
パイロミキサーにて 30 秒間完全に乳化后過心分離 (3,000 rpm、10 分間) し上清について盲検を対照にして検体および標準液の吸光度を 500 m μ にて読む。 * 標準液: P-benzyl aldehyde-azo-naphthol (15 $\mu\text{g/ml}$)			



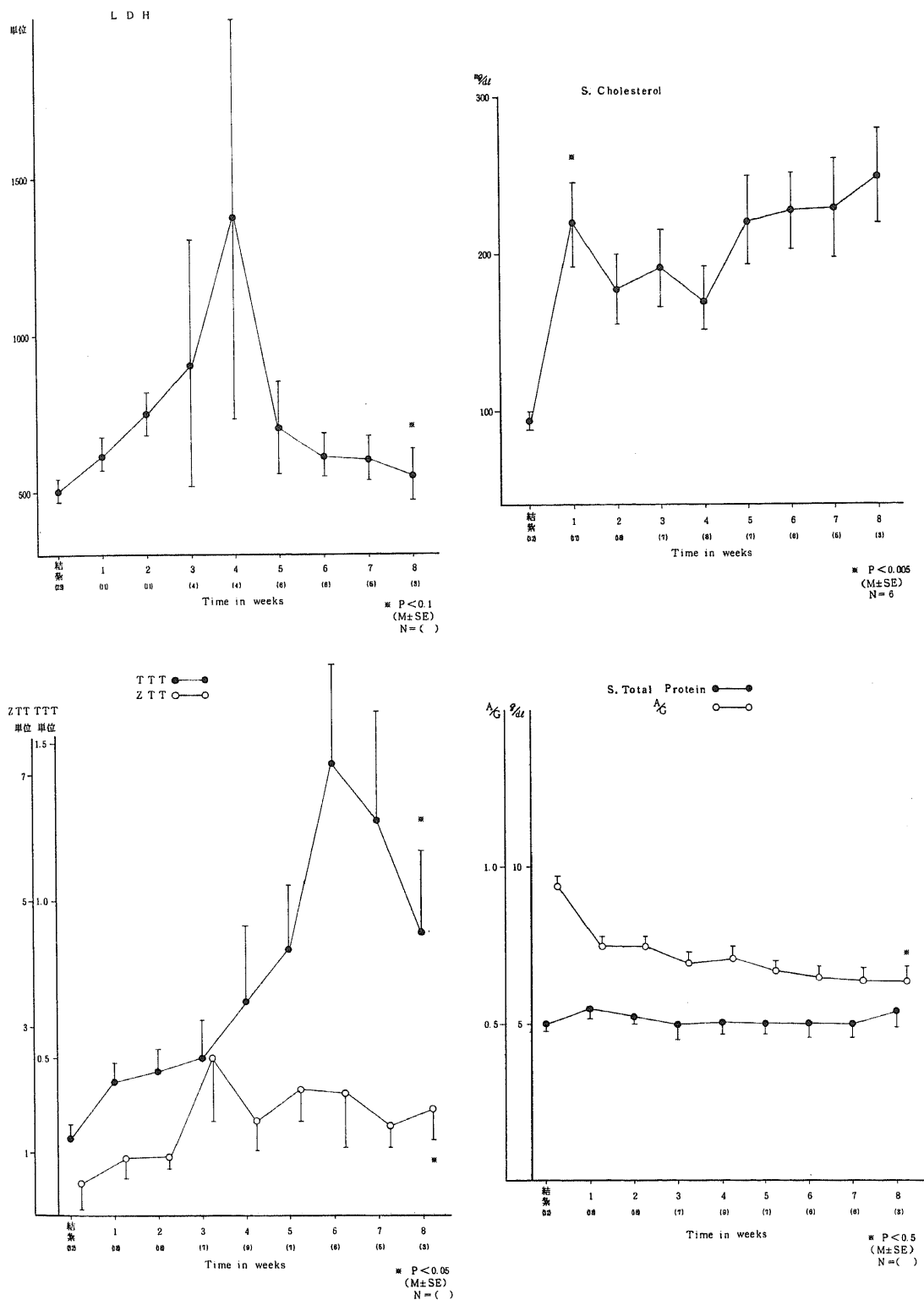


図2 胆管閉塞後の血漿生化学的变化

552.7 ± 82.2 単位 ($\gamma = 0.1160$, $P < 0.1$) と結紮前値と大差はなかった (図2)。

6) 血清総コレステロール値

結紮前値 93.9 ± 4.4 mg/dl に対し, 結紮後1週で 222.6 ± 30.2 mg/dl ($\gamma = 0.6375$, $P < 0.005$) と急激に上昇したが, 以後横這いを示し, 4週で 172.3 ± 20.3 mg/dl, 8週では 250.0 ± 30.7 mg/dl ($\gamma = 0.4305$, $P < 0.005$) であった (図2)。

7) TTT 値, ZTT 値

結紮前値 TTT 0.256 ± 0.043 単位, ZTT 0.548 ± 0.074 単位に対し, 結紮後1週で TTT 0.411 ± 0.079 単位, ZTT 0.900 ± 0.292 単位, 4週でそれぞれ 0.678 ± 0.262, 1.500 ± 0.527 単位, 8週で 0.900 ± 0.265 単位 ($\gamma = 0.5451$, $P < 0.05$), 1.533 ± 0.296 単位 ($\gamma = 0.3389$, $P < 0.05$) と閉塞期間とともに徐々に上昇した (図2)。

8) 血清総蛋白量

結紮前値 5.14 ± 0.13 g/dl に対し, 結紮後1週で 5.46 ± 0.19 g/dl, 4週で 5.09 ± 0.30 g/dl, 8週で 5.47 ± 0.62 g/dl と, 全期間を通じて有意な変化は認めなかった ($\gamma = -0.047$) (図2)。

9) A/G 比

結紮前値 0.94 ± 0.04 に対し, 結紮後1週で 0.75 ± 0.02, それ以後もわずかづつではあるが低下しつづけ, 8週では 0.63 ± 0.05 ($\gamma = 0.2051$, $P < 0.5$) となった (図2)。

2. ICG テスト

K, a, h は結紮前を 100 % とすると, 結紮後1週でそれぞれ K = 21.1 ± 1.7 % ($\gamma = -0.9956$, $P < 0.001$), a = 16.9 ± 1.8 % ($\gamma = -0.9978$, $P < 0.001$), h = 18.4 ± 1.9 % ($\gamma = -0.9974$, $P < 0.001$) に低下し, 以後各値は横這いを示し, 8週ではそれぞれ K = 17.0 ± 5.2 %, a = 16.8 ± 2.9 %, h = 11.7 ± 1.4 % であった。一方, b の低下は結紮後1週で 54.7 ± 8.8 % であり, その後も増加の傾向を示し, 3週で 79.4 ± 45.5 %, 8週で 94.3 ± 40.2 % となった。b が 20 % 近くまで低下した2例は, 1例 (b = 22 %) が翌日, 他の1例 (b = 20 %) は当日に死亡した (図3)。

3. ビタミンK 負荷 Hepaplastin Test

結紮前値 136.3 ± 7.3 % に対し, 結紮後1週で 134.2 ± 10.3 %, 4週で 132.8 ± 11.7 %, 8週で 148.0 ± 4.0 % と, 全期間を通じて活性値の変動はみられなかった。しかし, 1例だけ活性値が閉塞期間とともに低下していく症例がみられた (図4)。この症例は開腹所見にて明らかな胆道感染を認めた (写真1)。

4. MAO 値

結紮前値 35.8 ± 8.6 単位に対し, 結紮後2週で

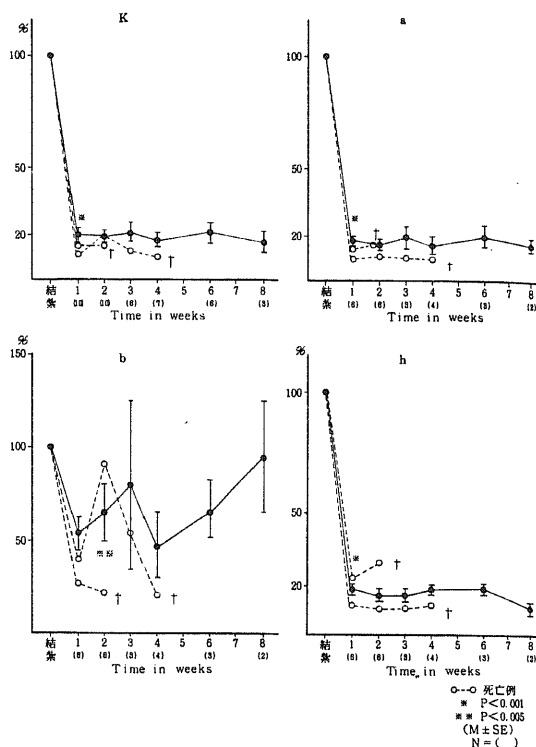


図3 胆管閉塞後の各移行率の変化

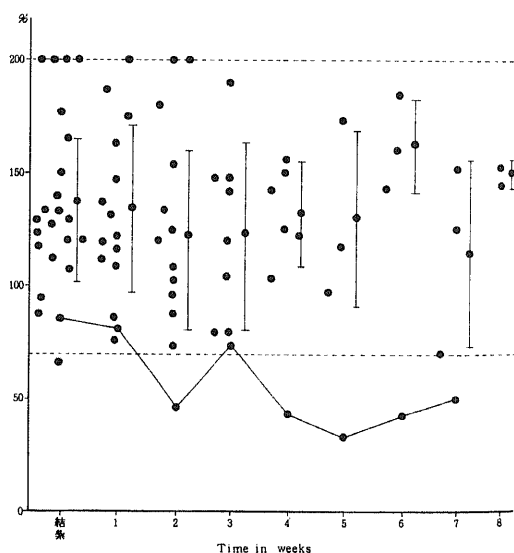


図4 ビタミンK 負荷 Hepaplastin test

63.5 ± 6.7 単位 ($\gamma = 0.8048$, $P < 0.001$) と急激に上昇し、以後4週で73.5 ± 10.0 単位、8週で83.8 ± 8.6 単位 ($\gamma = 0.6218$, $P < 0.001$) と上昇はゆるやかになったが、閉塞期間とともに有意に上昇を示した(図5)。

5. 肝の病理組織学的所見

まず、肝の線維化を中心にみてみると、線維化は結紮後2～3週で門脈領域に軽度認められるようになり(写真2)、門脈領域相互間が線維性に連絡する像をみたのは5週以後であった(写真3)。なお偽小葉の形成をみた症例はなかった。ついで、肝の線維化像と閉塞期間との関係を見る目的で、表2の如く肝の線維化をGrade 1から5に分類すると、閉塞期間と肝線維化の関係は表3の如くであり、線維化は閉塞持続期間に平行して増強した。

小 括

1. 血漿生化学的変動については、MG、血清総「ビ」値などは期間とともにある程度平行して上昇するが、SGOT 値、SGPT 値などは必ずしも平行して

上昇しない。また、血清直「ビ」値と血清総「ビ」値の比からみると結紮後8週までは肝のビリルビン抱合能は保持されている。

2. ICG テストにおけるK, a, b, h については胆管結紮後1週でK, a, h は結紮前値の20%前後に低下したが、b は50%前後と比較的保たれ、b の低下は予後不良を示した。

- Grade 1 線維化を認めないもの
- 2 門脈領域に軽度の線維化像を認めるもの
- 3 2 と 4 の中間
- 4 門脈領域相互間が線維性に連絡するもの
- 5 偽小葉の形成をみるもの

表2 肝の線維化像

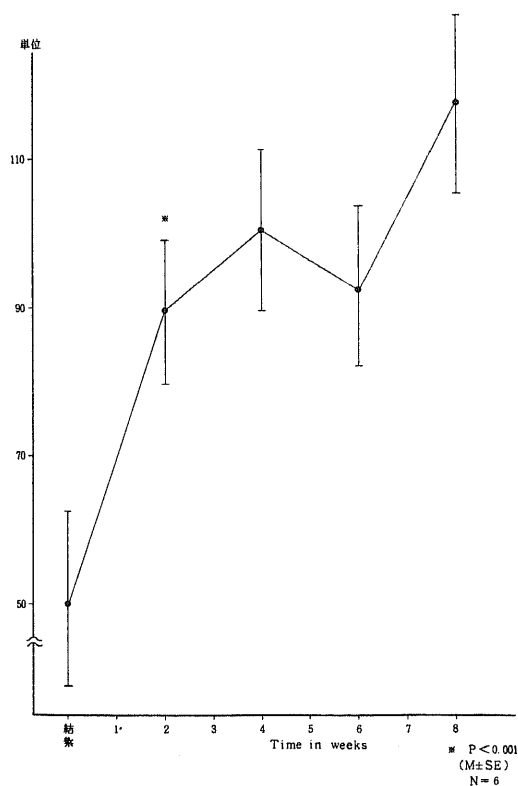


図5 胆管閉塞後の血中 MAO 値の変化

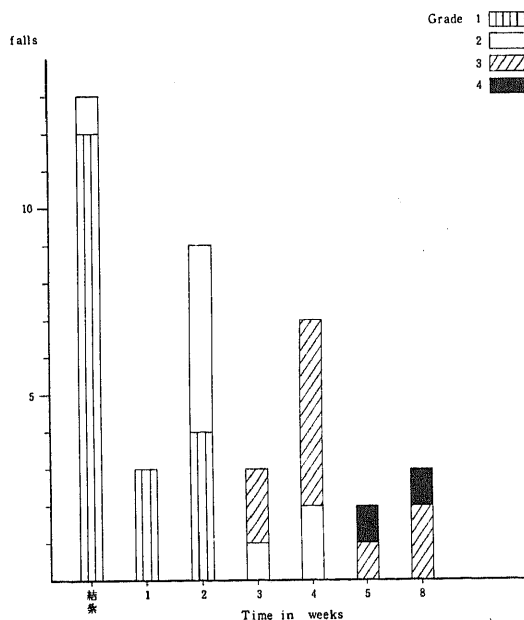


表3 閉塞期間と肝線維化

3. ビタミンK負荷Hepaplastin Testの結果からみると、観察した期間では肝の蛋白合成能は保持されている。

4. 血清MAO値は、胆管閉塞後1～2週で急激な上昇を示し、collagen生成が結紮後1～2週で旺盛であることを示唆した。

5. 組織学的に肝の線維化をみとめるのは結紮後3週頃からで、以後徐々に進行する。

〔II〕総胆管閉塞解除後の肝の病態

実験材料並びに方法

総胆管結紮後2週目の雑種成犬(10kg前後)6頭を使用し、黄疸作成時と同様の方法にて麻酔をかけ、上腹部正中切開にて開腹後、胆管および胆のう内の胆汁をエラスター針にて十分吸引除去後、胆のう十二指腸吻合を行なった。

検索項目並びに方法

1. 血漿生化学的検査

胆管結紮前、閉塞解除時、解除後の各週について股静脈よりヘパリン処理した注射器にて採血し、以下の諸検査を行なった。

1) 黄疸指数

Meulengraht値によった。

2) 血清ビリルビン値

Diazo反応によった。

3) 血清Alkaline Phosphatase活性値

Kind-King法によった。

4) 血清 γ Glutamyl transpeptidase値

Orlowski氏変法によった。

5) 血清Glutamic oxalacetic transaminase活性値

u-v法によった。

6) 血清Glutamic pyruvic transaminase活性値

u-v法によった。

2. Indocyanine Green Test

胆道閉塞時と同様の方法にて、結紮前、閉塞解除直後、解除後3日、1週、2週目に施行した。なお、解除直後は十分に止血してから施行した。

3. ビタミンK負荷Hepaplastin Test

胆管結紮前、閉塞解除時、解除後1週目に採血し、胆道閉塞時と同様の方法で測定した。

4. 血清Monoamine Oxidase値の測定操作法

胆管結紮前、閉塞解除時、解除後1, 2, 3週に採血し、胆道閉塞時と同様の方法で測定した。

5. 肝線維化の病理組織学的検索法

閉塞解除後2週の実験犬につき、胆道閉塞時と同様の方法にて行なった。

実験成績

1. 血漿生化学的検査

1) MG, 血清総「ビ」値

閉塞解除時 $MG 25.1 \pm 3.5$, 血清総「ビ」値 $4.65 \pm 0.85 \text{ mg/dl}$ に対し、解除後1週で $MG 5.2 \pm 0.5$ ($\gamma = -0.9111$, $P < 0.001$), 血清総「ビ」値 $0.54 \pm 0.07 \text{ mg/dl}$ ($\gamma = -0.9368$, $P < 0.005$) と著明に改善したが、閉塞前値に比べなお高値を示した ($P < 0.1$, $P < 0.005$)。しかし、それ以後も徐々に改善しつつ、解除後3週では $MG 2.0 \pm 0$ ($\gamma = -0.7682$), 血清総「ビ」値 $0.20 \pm 0.05 \text{ mg/dl}$ ($\gamma = -0.7305$) と正常値に復した(図6)。

2) Al-P値

閉塞解除時 292.1 ± 58.2 単位に対し、解除後1週で 95.3 ± 9.8 ($\gamma = -0.7579$, $P < 0.005$) と著明に改善し、それ以後も徐々に改善したが、3週では 55.4 ± 20.6 単位と閉塞前値に比べなお高値を示した ($P < 0.25$) (図6)。

3) γ GTP値

閉塞解除時 $54.0 \pm 6.1 \text{ mu/ml}$ に対し、解除後1週で $14.0 \pm 3.6 \text{ mu/ml}$ ($\gamma = -0.7505$, $P < 0.001$) と著明に改善し、3週後では $7.46 \pm 4.9 \text{ mu/ml}$ ($\gamma = -0.6423$, $P < 0.001$) となった(図6)。

4) SGOT値, SGPT値

閉塞解除時 $SGOT 157.3 \pm 37.5$ 単位, $SGPT 665.3 \pm 45.2$ 単位に対し、解除後1週では $SGOT 84.9 \pm 10.2$ 単位 ($\gamma = -0.5320$, $P < 0.005$) $SGPT 239.3 \pm 129.5$ 単位 ($\gamma = -0.4486$, $P < 0.01$) と改善したが、それ以後は横這いを示し、3週後でも $SGOT 80.7 \pm 39.3$ 単位, $SGPT 156.7 \pm 97.7$ 単位と結紮前値に比べやや高値を示した ($P < 0.25$, $P < 0.5$) (図6)。

2. ICGテスト

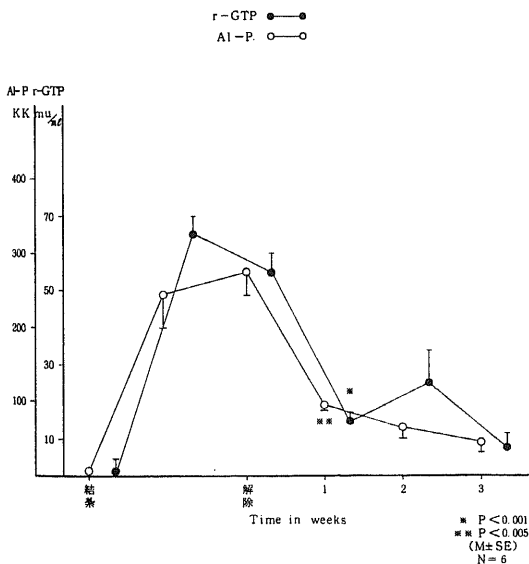
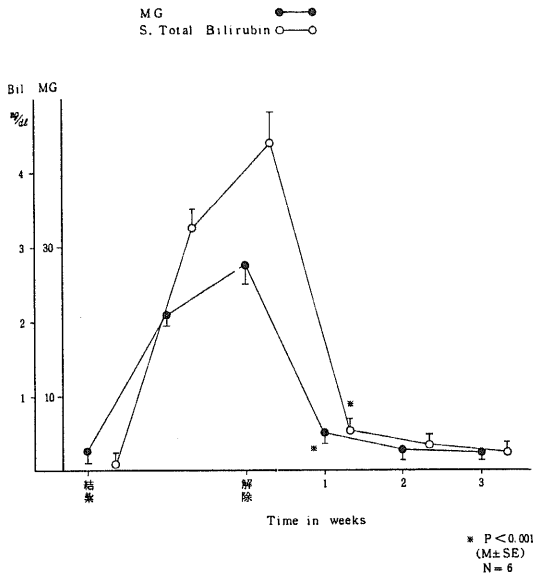
閉塞解除時 K, a, h はそれぞれ $K = 19.5 \pm 3.0\%$, $a = 15.7 \pm 2.4\%$, $h = 21.7 \pm 5.6\%$ であるのに対し、解除後3日目では $K = 50.1 \pm 5.6\%$, $a = 46.9 \pm 4.7\%$, $h = 65.5 \pm 10.9\%$ と改善し、それ以後も期間とともに改善、2週後では $K = 83.1 \pm 15.5\%$ ($\gamma = 0.8138$, $P < 0.01$), $a = 85.0 \pm 17.1\%$ ($\gamma = 0.8300$, $P < 0.01$), $h = 83.4 \pm 7.3\%$ ($\gamma = 0.6746$, $P < 0.01$) と結紮前値の80%前後を示した。一方、これに対して、bは閉塞解除時でも $60.4 \pm$

6.3%とある程度保持されており、解除後1週ですでに $116.8 \pm 19.6\%$ ($r = 0.4874$, $P < 0.05$) と正常値に復した(図7)。

3. ビタミンK 負荷 Hepaplastin Test

結紮前値 $132.3 \pm 16.6\%$ 、閉塞解除時 $129.7 \pm 15.5\%$ 、解除後1週で $140.3 \pm 21.9\%$ と全く有意の差は認めなかった(図8)。

4. MAO 値



閉塞解除時 76.6 ± 6.2 単位に対し、解除後1週で 62.3 ± 4.2 単位($r = -0.5075$, $P < 0.05$) と改善したが、この時点では結紮前値に比べなお高値を示した($P < 0.05$)。しかし、それ以後も徐々に改善しつづけ、3週後では 43.3 ± 11.9 単位と正常値に復した(図9)。

5. 肝の病理組織学的所見

胆道閉塞後2週の組織と比較して、解除後2週では肝線維化像には変化を認めなかった(写真4, 5)。

小 括

1. 血漿生化学的変動については、MG、血清総「ビ」値をはじめ、その他の検査成績も解除後1週で著明に改善し、3週後ではMG、血清総「ビ」値は正常に復するが、SGOT値、SGPT値などはなお高値を示した。

2. ICGテストからみると、閉塞解除後1週でbは結紮前値に復したが、K, a, hは、2週後で結紮前値の80%にまで改善した。

3. ビタミンK負荷Hepaplastin Testでは解除後生きたものでは有意の差はみられなかった。

4. 血清MAO値よりみれば、肝のcollagen生成は閉塞解除により著明に低下するが、解除後1週までは依然として高値を示し、collagen生成は正常時に比

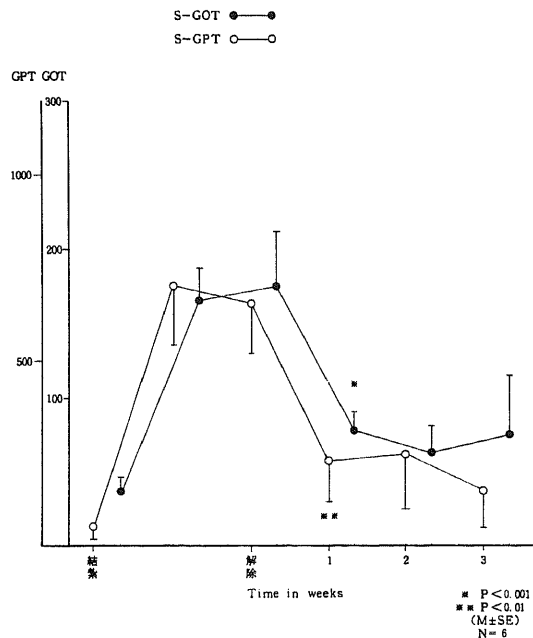


図6 閉塞解除後の血漿生化学的变化

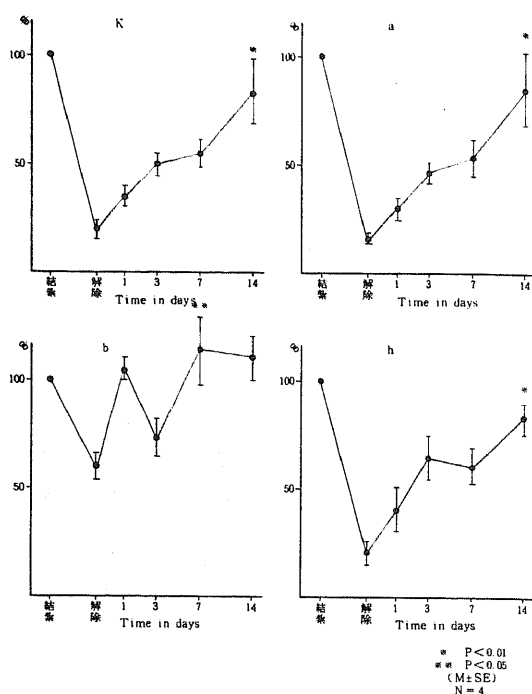


図7 閉塞解除後の各移行率の変化

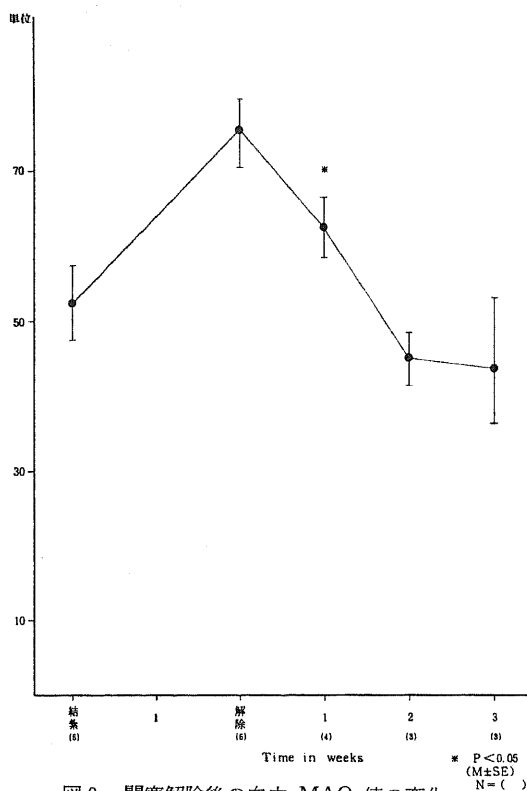


図9 閉塞解除後の血中 MAO 値の変化

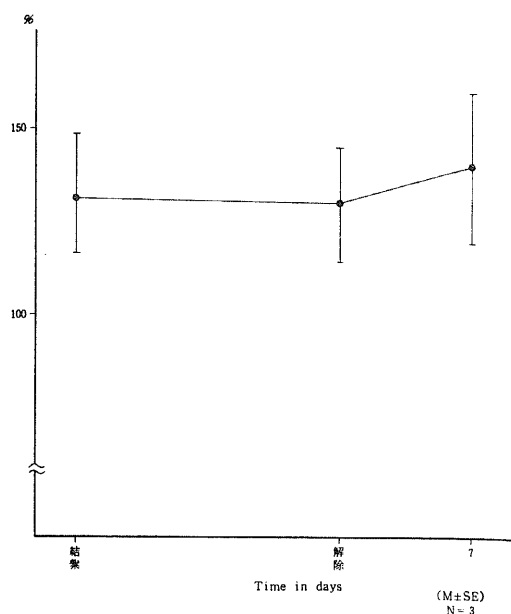


図8 閉塞解除後のビタミンK負荷 Hepaplastin test

へ亢進していることを示唆している。

5. 閉塞解除後2週間では、肝線維化像の改善は認められなかった。

考 察

はじめに述べたように、減黄術後の黄疸遷延に関しては、二次的肝内胆汁うっ滞が推定され、その原因として、肝線維化、細胆管レベルの閉塞、肝細胞機能障害などがあげられるが、それらに関する研究の報告はあまりなく、そのどの1つをとらえても、確定的なものはいえられていない。

とくに、減黄術前後の肝細胞機能をビリルビン代謝の面からとらえた研究はほとんどなく、著者は、この点に着目して、さらに肝細胞機能をビリルビンの抱合、移送をあずかる肝細胞内機能と、摂取、排泄をつかさどる肝細胞膜機能とに分け、黄疸遷延因子の追求を行った。

肝細胞内機能を見る方法として、従来、細胞内ミクロゾームの機能²⁰⁾、肝ミトコンドリアの呼吸能¹⁴⁾¹⁵⁾、Y、Z蛋白¹⁶⁾や、その他種々の酵素学的研究があるが、著者は細胞全体の機能を表現する指標として、肝細胞の蛋白合成能を忠実に反映するといわれる Hepaplastin Test に注目し、これにビタミンK負荷を併用することによって閉塞性黄疸に応用した。

肝細胞膜機能については、1963年、浪久²¹⁾が ICG 投与後、血中 ICG を 60 分間観察し、その消失曲線から、

肝の細胞膜機能をみる事が可能であると報告していることから、従来、閉塞性黄疸ではとり入れなかった本法をあえて採用し、閉塞性黄疸におけるビリルビン代謝を類推しようとしたわけである。

以上2つの検索が本論文の根幹であるが、閉塞性黄疸を論ずる場合、肝細胞機能のみならず、他の肝の病態をさけてとおることは当然不可能である。そこで著者は、従来より行なわれている血中ビリルビンの測定と胆管酵素を中心とする一般生化学的検査ならびに、肝線維化をみる指標として、血中MAO値の測定と肝の病理組織学的検索をあわせて行なった。以下これらの個々の検査成績について、まず、胆道閉塞解除前、つづいて閉塞解除後の順で考察をすすめていきたい。

閉塞性黄疸においては、血中のビリルビンが増加することは周知の事実であるが、実験的に犬の胆管を結紮すると、ビリルビンは2～3時間後にすでに血中に増加するが²²⁾、その消長をみると、胆管閉塞の持続にもかかわらず、長期にわたると、その濃度は横這いして、むしろ低下の傾向さえみるとの報告²³⁾もあり、その原因としてビリルビンの産生阻害²⁴⁾、他経路よりの排出²⁵⁾²⁶⁾、組織への逸脱²⁵⁾等が考慮されている。

著者の実験では結紮後8週まで各週毎に経過をみているが、結紮後3週までは期間とともにMG、血清総「ビ」値は上昇し、3週から5週にかけてはその上昇は緩徐となり、むしろ横這い状態を示すが、6週目より再び強い上昇を示すという結果をえている。したがって、5週までは諸家の報告に近い経過をたどったといえるが、6週以降は異なっている。教室の永川²⁷⁾によると、臨床上、完全閉塞の状態でもそのMGまたは血清総「ビ」値はあるところで横這いを示すが、これに胆道感染が加わると再び上昇すると述べているが、著者の実験でも、経過中胆道感染が加わったものと考えている。なお、胆道感染が加わった場合、何故血清総「ビ」値が上昇するかについては不明であるが、著者は胆汁の胆管内逆流阻害をあげたい。このように、血清総「ビ」値が閉塞持続期間と必ずしも平行して上昇するものではないということは臨床上非常に興味深い問題である。

血清直「ビ」値と血清総「ビ」値の比については、閉塞期間が長びくと肝細胞機能が障害されて低下するとの報告や、一方、肝のビリルビン抱合能はかなりの期間保持されとの報告もみられる。著者の実験では、結紮後1週目より8週まではほぼ同値を示した。この値は抱合から排出過程までの機能をすべて反映していると考えられることから、ただちに抱合能を論ずることはできないが、その値が健常例とほぼ同じということ

は、抱合能が保持されていることを推定させる。

胆管酵素は1930年頃から基礎的、臨床的研究がなされてきている^{28)~33)}。

胆管酵素の血中への増加についての実験的研究では、胆管閉塞後3週頃までは期間とともに上昇するが、4週頃からはむしろ低下の傾向があるとの報告²³⁾もみられる。著者の成績では、Al-P値、 γ GTP値はともに結紮後1週で著明に上昇したが、それ以後の上昇は緩徐であり、 γ GTP値はむしろ4週頃から横這いの傾向を示し、低下するような成績はえられなかった。このことは、胆道内圧が一定圧に達すると活性の上昇する速度が減弱ないし停止することを示唆しており、成績の相違は実験動物の違いとともに閉塞による肝障害の程度の差によると考えられる。

SGOT値、SGPT値、LDH値は胆管閉塞とともに著明に上昇し、その後も期間とともに徐々に上昇ないし横這いを示す^{23),34),35)}といわれるが、著者の実験でも、結紮後1週で著明に上昇し、3週または5週ではむしろ低下する傾向がみられ、とくにSGPT値は4週以後再び上昇した。今日、閉塞性黄疸に胆道感染が併発すると、これら酵素活性値も著しく上昇することが知られており、著者の実験における再度の上昇は胆道感染の存在によるものと考えている。

コレステロールは、ほとんどが酸化されて、胆汁酸の形で胆汁中に流出し、大部分は腸管で再吸収され、いわゆる胆汁酸の腸肝循環を形成している³⁶⁾。胆管閉塞時には、コレステロールの胆汁中への排泄障害のほか、胆汁中の胆汁酸やリン脂質の濃度なども複雑に関与して、血中に増加してくることが一般に知られており、著者の実験でも、結紮後1週ではかなりの高値を示した。

ビリルビンの動態を観察するには今日、放射性ビリルビンを用いた研究³⁷⁾がなされているが、その調節あるいは純化には煩雑な操作が必要であり、さらには、放射線障害などの問題もあって、広く用いられるには至っていない。これらの点から、ビリルビンの移送の研究には、ほぼ同様な機構によって移送されると考えられる人工色素を用い、その機構を解明しようとする試みも多い³⁸⁾³⁹⁾。

肝の色素排泄試験としては、従来ブロムサルファレン(BSP)が広く利用されていたが、BSPには抱合型が存在することやBSPの胆汁中排泄に抱合機転が関与するであろうこと、さらにまた、BSPには肝外摂取あるいは肝外排泄があることなどから、BSPによる色素排泄機構の解明にはなお不明の点が多い。一方、ICGは1957年、Fox⁴⁰⁾らによって始めて心機

能検査として用いられて以来、肝外摂取⁴¹⁾および肝外排泄⁴²⁾⁴³⁾などを認めず、さらに抱合型⁴¹⁾をつくらず、腸肝循環も⁴¹⁾⁴²⁾認めないことなどが明らかにされ、今日、ICGは肝の色素排泄機能検査として普及し、臨床的には、ICG 15分値の測定が一般的である。しかし、閉塞性黄疸では、当然この障害が大きく、ICG 15分値の測定のみでは無意味とされている。浪久^{21)44)~47)}によれば、ICG投与後、血中消失状態を60分間観察すると、その血中消失状態は、ある変曲点をもって2相性となり、測定法の項で述べた様な計算式で、血漿消失率K、および移行率a、b、hが求められ、これは色素の肝細胞内への取り込みや、肝細胞から胆道系への排泄状態、すなわち、肝細胞膜の機能を表現し、さらに、肝細胞内の貯蔵状態をも反映すると報告している。

本法を閉塞性黄疸に応用した報告は、ほとんどなく僅かに金井⁴⁸⁾の臨床的報告があるのみで、閉塞性黄疸では、a、hの著明な低下とbの著しい増大があったと述べている。

著者の実験成績では、胆管結紮後1週目よりK、a、hは結紮前値の20%前後に低下し、bも50%前後であり、以後8週目まではほぼ同様の値を示した。このことは、胆管完全閉塞状態においても、肝細胞では摂取、抱合、排泄が行われていることを示唆するものであり、aの著明な低下の原因としては、ビリルビンとの競合やICG排泄障害に起因するICG摂取障害などが考えられる。hが20%前後に保持されているのは、胆管から肝細胞への逆流や、胸管内リンパ系への移行⁴⁹⁾などが推測されるし、また、junctional complexの離開¹⁰⁾なども考えられる。さらに、著者は、証明していないが胆管壁よりの直接吸収も存在するのではないかと考えている。著者の成績では、金井説と異なり、bが増大せず50%前後に低下しているが、これは閉塞性黄疸におけるある程度の肝細胞内の移送能の低下を示唆しているものと考ええる。経過中にbが20%前後に低下した2例について検討すると、1例は、2週目でb=22.4%(K=19.7%, a=17.5%, h=28.3%)となり死亡した症例で、十二指腸球部に7×6mm、U1111の潰瘍を認め、血漿生化学的には胆管酵素、とくにSGPT値の著しい上昇をみた。また他の1例は、1週目よりSGPT値が1958単位と非常に高値を示し、4週目で死亡したが、b=20.0%(K=10.8%, a=9.1%, h=14.0%)であった。

以上の2症例は、胆道X-Pにては胆道感染所見が認められなかったことから、出血あるいは栄養不良にもとずく肝循環障害による強い肝細胞機能障害が推測された。一方、急性肝炎極期でもbは正常に保たれるとの

報告もあるが⁴⁸⁾、著者の成績からみれば、かなりの肝細胞障害があればbは低下するものと考えられ、bの低下は予後不良を示す指標になるものと推論する。

Hepaplastin Testは、1967年、Owren⁵⁰⁾により、抗凝血療法時、ビタミンK欠乏時、慢性肝炎、ルポイド肝炎、自己免疫疾患時にしばしば生じ、特に第X因子に特異的な阻害作用を示すPIVKA⁵¹⁾(protein induced by vit K absence or antagonist)の感受性を除去した血液凝固試験として考案された。さらに、本試験は、肝の蛋白合成能を忠実に反映するテストとしても最近注目されてきている。しかし、同テストは、閉塞性黄疸ではビタミンKの吸収障害があり、その結果としてビタミンK依存性凝固因子の活性低下が考えられる⁵²⁾⁵³⁾ため、そのままでは肝の実際の蛋白合成能をあらわす指標とはなりえない。すなわち、胆道閉塞症例においてはあらかじめビタミンKを投与しておく必要があるものと考えられる。

そこで、著者は、基礎実験において、ビタミンK₁10mg筋注後10時間前後で凝固因子の活性が最高に達することを確認したうえで、ビタミンK₁10mg筋注10時間後にHepaplastin Testを施行したわけである。その結果、胆道閉塞後各時期における活性値は、全期間を通じほとんどの症例において低下を認めず、観察しえた期間内では肝細胞の蛋白合成能は保持されているものと推察された。しかし、1例だけ期間とともにHepaplastin Testの活性値が低下していく症例を認めたので、屠殺後開腹してみると、胆管および胆のう内には白色膿様胆汁が充満し、胆道造影像では、肝左葉に梅花状陰影を認め、各種の検査成績でも典型的な化膿性胆管炎の状態を示した。今日、一般に、胆道感染は閉塞性黄疸症例の予後を左右する重要な因子と考えられているが²⁷⁾、この1例は高度の胆道感染が肝細胞の蛋白合成能に影響をおよぼした症例として興味深い。

肝疾患に伴う肝の線維形成の過程については、病理形態学的に以前より多くの研究がなされ、今日では、肝生検や腹腔鏡の併用により一段と進歩を遂げ、肝の線維増生の様式についても多くの報告をみる。しかしながら、肝の病態を形態学的に捉えることにはその性質上おのずから制限があるものと考えられる。従来よりこれらの不備を補うために、血清蛋白、膠質反応、血液凝固時間や肝循環血流量などの測定がなされてきたが、これらはいずれも間接的、非特異的なものであって、必ずしもすぐれた検査とはいえない。

肝の線維増生のメカニズムを生化学的立場から検討する試みは、1947年のMorrison⁵⁴⁾以来、種々の

報告が^{55)~62)}あるが、最近では、高橋⁶³⁾が肝Hydroxyprolineの定量を行なっている。これらのほとんどは、肝をホモジネートして測定する方法であり、臨床的に利用するには、かなりの困難性を有し、実用的な検査とはいえない。1966年、伊藤⁶⁴⁾はcollagen線維形成の最終過程である架橋形成に關与するMonoamine Oxidaseの血中測定法を開発し、同測定法が肝線維化の有力な補助診断法たりうることを強調した。すなわち、彼は血中の大部分のMAOは、結合織中のMAOと同一酵素であり、肝線維化が進行するにつれて、血中MAO値も高値を示し、一方、肝以外の臓器線維症においては、結合織に病変を有しても、collagenの増生を伴う場合でなければ、血中MAO値は高値を示さないことを明らかにした。

著者は、閉塞性黄疸における肝線維化の指標として、本法を取り入れたわけであるが、著者の実験において、血中MAO値の推移をみると、2週目ですでに 76.6 ± 6.2 単位と急激に上昇するが、以後その上昇はやや低下している。この結果は、肝Hexosamine⁵⁹⁾や肝Hydroxyproline⁶⁵⁾が組織の線維化に先だって、著しい上昇を示し、障害の継続によって、その上昇はやや低下するとの報告と一致している。これらの成績は、組織学的所見とも一致していることから、血清MAO値の測定は、閉塞性黄疸における肝の線維増生の程度をみる上で、临床上、有力な検査法であると考ええる。

ついで、閉塞解除後の考察にうつる。

临床上、高度黄疸症例でも閉塞解除によってMG、血清総「ビ」値は1~2週で著明に改善し、3週間後で第2次手術が可能なまでに低下するといわれて²³⁾²⁵⁾いるが、著者の実験では、MG、血清総「ビ」値はともに解除後1週で著明に改善し、3週ではともに正常化しており、諸家の臨床的報告ともよく平行した。このことは、閉塞解除によって肝細胞のビリルビン排泄能が急速に改善されることを示唆している。

胆管酵素は閉塞解除後1週で著明に改善するが、それ以後の回復は緩徐であるといわれる⁶⁶⁾。著者の成績でも、Al-P値、 γ -GTP値はともに解除後1週で著明に改善したが、3週でもなお閉塞前値に比べ有意に高かった。このことは、閉塞解除によって胆汁の排泄が行なわれるようになって細胞レベルでの回復はなお遅れ、肝細胞膜での生成亢進が持続しているものと考えられ、その回復過程については临床上注意すべきであると考ええる。

血清トランスアミナーゼ値も、一般に閉塞解除により1週で著明に改善することが知られている⁶⁶⁾⁶⁷⁾。しかし、著者の成績では、1週間には著明に改善してい

るが、以後の回復は緩徐であり、3週間でもなお高値を示している。このことは、胆汁うっ滞による同酵素産生能の増加とともに、細胞膜の透過性の変化がなおこの時期においても完全には正常化せず、肝細胞レベルでの治癒遅延を推測させる。このように、肝機能検査上でも、閉塞解除後も正常化までにはかなりの日数を要するものと考えられ、このことは肝ミトコンドリアの研究からも推測されている⁶⁷⁾⁶⁸⁾。

ICGテストについての研究は、主として、肝炎、肝硬変について検討されているのが現状であり、閉塞解除後のK、a、b、hの回復についての研究はみられない。

金井⁴⁹⁾は、急性肝炎症例での各移行率について検討しているが、それによれば、hよりもaの方が早く回復したと述べているが、その時期については言及していない。著者の成績では、K、a、hはともに同じような経過をとって解除後徐々に回復し、3週間では正常値の80%前後にまで回復している。一方、bは閉塞解除時でも60%前後と保持されており、解除後1週ですでに正常値に復した。このことより、肝細胞の色素移送能は比較的早く回復することが推測できる。一方、血清総「ビ」値が2週後に至りほぼ正常値に復しているにもかかわらず、K、a、hの各移行率が2週間でもなお80%にまでしか回復していないことは、閉塞性黄疸の解除後においては、みかけ上黄疸が好転しても、なお胆汁排泄能の低下があることを示唆し、閉塞性黄疸の治療上注意すべき問題点を提起している。またさらに、以上の結果は、ICGテストが閉塞性黄疸におけるビリルビン代謝を推測する上で有力なテストとなることを示しているものと考ええる。

ビタミンK負荷Hepaplastin Testは、閉塞期間中、とくに低下を認めなかったことは前述したが、閉塞解除時と解除後1週の活性値との間にもとくに有意の差を認めず、胆汁うっ滞が肝細胞の蛋白合成能におよぼす影響は、胆道感染症などの合併をみなければ、ごく軽微であることを再確認した。

胆道閉塞時には、肝に結合織の増生がおこることは前述した通りであるが、これらが広範囲かつ長期間存続した場合には、肝の高度の機能障害が当然もたらされる⁶⁹⁾⁷⁰⁾。しかし、この様な肝線維化が、閉塞解除によって、回復するかどうかは非常に興味深いところであるが、これらに関する報告はきわめて少なく、僅か武藤⁶⁵⁾が報告しているのみで、彼は、胆道閉塞解除によって、増加していた肝Hydroxyproline量は減少し、¹⁴C prolineのcollagen分画への取り込みも減少したと述べ、胆道閉塞解除によって肝線維化が回復するこ

とを示唆した。

閉塞解除後の血清 MAO 値の推移を検討した著者の成績では、閉塞解除により、血清 MAO 値は徐々に低下し、2～3 週ではほぼ正常に復したが解除 1 週後でもなお結紮前値に比べ明らかに高値を示したことより、著者は、解除により collagen 生成は確かに低下するが、解除後 1 週では依然として肝では線維化が進行しているものと推察している。

肝の組織像でも、この期間では線維化像に著明な改善は認められなかった。

以上、実験的閉塞性黄疸の解除前より解除後にわたる肝細胞機能を中心とした肝の病態生理について、多方向から検討を行なったが、とくに、ICG テストにおける K, a, b, h の変動、ビタミン K 負荷 Hepaplastin Test や、血清 MAO 値測定は閉塞性黄疸の病態を知る上で、臨床上也に充分役立ちうるものと考えられる。

結　　語

著者は、閉塞性黄疸における黄疸遷延因子追求を目的として、雑種成犬を用いて、実験的閉塞性黄疸犬を作成し、閉塞解除前後にわたって、主として、肝細胞機能を中心として、ICG 60 分採血法、ビタミン K 負荷 Hepaplastin Test を行ない、併せて、他の一般肝機能検査、血中 MAO 値の測定、肝の病理組織学的検索を加え、次のような結論をえた。

1. 胆道閉塞によって、血清ビリルビン値は急激に上昇するが、期間とは必ずしも平行せず 3 週目頃より横這いを示す。しかし胆道感染が加わると、この値は急激に上昇する。この傾向は他の生化学的検査でも、同様にみられた。

2. ビリルビンの D/T 比、ICG 60 分採血法、ビタミン K 負荷 Hepaplastin Test からみると、肝細胞内の機能は、胆道閉塞によって、ある程度抑制をうけるが、その程度は軽微であり、閉塞解除を行うと早期に回復する。一方肝細胞膜機能は、胆道閉塞によって、かなりの抑制をうけ、閉塞解除によっても、相当期間その回復は遅延する。

3. 閉塞性黄疸においては、ICG 60 分採血法における b 値の低下や、ビタミン K 負荷 Hepaplastin Test の活性値の低下は、予後不良を示す指標となる可能性があるものと推察する。

4. 血清 MAO 値からみれば、肝の線維化は閉塞期間とともに徐々に進行し、閉塞解除によっても線維の増生はなお、1 週間は亢進している。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩

師宮崎逸夫教授に謹んで謝意を捧げます。また本研究のための御教示、御助言をいただいた永川宅和講師をはじめ教室の諸先生に深謝致します。

文　　献

- 1) Virchow, R. : Virchow's Arch. pathol. Anat. & Physiol., **1**, 379 (1847).
- 2) Stern, H. : Arch. exp. pathol. Pharmacol., **19**, 39 (1885).
- 3) Minkowski, O. & Naunyn, B. : Arch. exp. path. pharmacol., **21**, 1 (1886).
- 4) Mc Nee, J. W. : Med. Clin. North Amer., **9**, 1125 (1913).
- 5) Aschoff, L. : Münch. med. Wschr., **69**, 1352 (1922).
- 6) Mann, F. C. & Magath, J. B. : Ergeb. Physiol., **23**, 212 (1924).
- 7) Van den Berg, A. A. H. : Biochem. Z., **77**, 90 (1916).
- 8) Eppinger, H. : Die Leberkrankheiten. Springer, Vienna, 1937.
- 9) 大野章三 : 黄疸発生一元論, 東京, 南江堂, 1973.
- 10) 大北速男 : 日臨., **18**, 170 (1960).
- 11) Rouiller, C. : Acta Anat., **26**, 94 (1956).
- 12) Harzon, V. : Acta phys. Scand., **28** (Suppl. 101), 1 (1952).
- 13) 税所宏光 : 日消会誌, **68**, 923 (1971).
- 14) Ozawa, K. : Amer. J. Surg., **124**, 16 (1972).
- 15) 山岡義生・南部裕和・高三秀成 : 医学のあゆみ, **86**, 499 (1973).
- 16) 岡 富子 : 肝臓, **18**, 239 (1977).
- 17) Schmid, R. : Science., **124**, 76 (1956).
- 18) Billing, R. H. and Lathe, G. H. : Biochem. J., **63**, 6 (1956).
- 19) Talafant, E. : Nature., **178**, 312 (1956).
- 20) Schaffner, F. : Gastroent., **60**, 888 (1971).
- 21) 浪久利彦 : 肝臓, **5**, 114 (1963).
- 22) 三木 亮 : 日消会誌, **67**, 10 (1970).
- 23) 佐藤寿雄 : 外科, **36**, 426 (1974).
- 24) Macgregor, C. A. : A. M. A. Arch. Surg., **67**, 878 (1953).
- 25) Billing, B. H., Ali, M. A. M. and Cartter, M. : Bilirubin Metabolism (ed. by. Bouchier, I. A. D. and Billing, B. H.), Oxford and Edinburgh, Blackwell Scientific Publications, 1967.
- 26) Abei, T. and Iber, F. L. : Bilirubin

- Metabolism (ed. by Bouchier, I. A. D. and Billing, B. H.), Oxford and Edinburgh, Blackwell Scientific Publications, 1967.
- 27) 永川宅和 : 日消外会誌, 9, 466 (1976).
- 28) Roberts, W. M. : Brit. J. Exper. Path., 11, 90 (1930).
- 29) Szewczuk, A., Orlowski, M. : Clin. Chim. Acta., 5, 680 (1960).
- 30) Goldbarg, J. A., Friedman, O. M., Pineda, E. P., Smith, E. E., Chatterji, R., Stein, E. H., Rutenberg, A. M. : Arch. Biochem. Biophys., 91, 61 (1960).
- 31) 鈴木 宏 : 治療, 57, 869 (1975).
- 32) Sebesta, D. G., Bradshaw, F. J. & Rockop, O. J. : Gastroenterology, 47, 166 (1964).
- 33) Kaplan, M. M. & Righetti, A. : J. Clin. Invest., 49, 508 (1970).
- 34) Hauss, W. H. : Klin. Wschr., 35, 65 (1957).
- 35) 鹿島 洋 : 日消会誌, 60, 641 (1963).
- 36) 大菅俊明 : 代謝, 10, 820 (1973).
- 37) 税所宏光 : 日消会誌, 68, 17 (1971).
- 38) Wheeler, H. O., Meltzer, J. I. and Bradley, S. E. : J. Clin. Invest., 39, 1131 (1960).
- 39) 浪久利彦・南部勝司・金井卓也 : 医学のあゆみ, 58, 69 (1966).
- 40) Fox, I. J., Brooker, L. G. S. : Fed. Proc., 16, 39 (1957).
- 41) Wheeler, H. O., Cranston, W. I., Meltzer, J. I. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 99, 11 (1958).
- 42) Cherrick, G. R., Stein, S. W., Leevy, C. M., Davidson, C. S. : J. Clin. Invest., 39, 592 (1960).
- 43) Rapaport, E., Ketterer, S. G., Wiegand, B. D. : Clin. Res., 7, 289 (1959).
- 44) 浅香正博・白石忠雄 : 日消会誌, 73, 536 (1976).
- 45) 柴田久雄・栗林宜雄・田島 幸 : 肝臓, 10, 286 (1969).
- 46) 榎本浩昌・中沢幸胤・井上喜美雄 : 肝臓, 10, 168 (1969).
- 47) 中川昌壮 : 日消会誌, 69, 23 (1972).
- 48) 金井卓也 : 日消会誌, 69, 228 (1972).
- 49) Gonzalez-Oddone, M. V. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 63, 144 (1946).
- 50) Owren, P. A. : Farmakoterapi, 25, 59 (1969).
- 51) Hemker, H. C., Muller, A. B. : Thromb. Diath. Haemorrh., 20, 78 (1968).
- 52) Suttie, J. W. : Fed. Proc., 28, 1696 (1969).
- 53) Hill, R. B., Paolucci, A. M., Rama Rao, P. B. : J. Biol. Chem., 243, 3930 (1968).
- 54) Morrione, T. G. : J. Exper. Med., 85, 217 (1947).
- 55) 岡崎 勲 : 肝臓, 13, 138 (1972).
- 56) 亀谷麒与隆 : 慶応医学, 45, 173 (1968).
- 57) 蒲池大八 : 日内誌, 51, 193 (1962).
- 58) Pogell, B. M., Gryder, R. M. : J. Biol. Chem., 228, 701 (1957).
- 59) 平山千里 : 日消会誌, 58, 17 (1961).
- 60) 丸山勝也 : 日消会誌, 72, 1 (1975).
- 61) 中野 博・伊藤憲一 : 肝臓, 13, 161 (1972).
- 62) S. Björkerud, P. Björntorp & T. Schersten : Scand. J. Clin. Lab. Invest., 20, 224 (1967).
- 63) 高橋忠雄 : 肝臓, 2, 206 (1960).
- 64) 伊藤憲一 : 最新医学, 25, 2342 (1970).
- 65) 武藤 功 : 肝臓, 14, 344 (1973).
- 66) 三上二郎 : 外治, 11, 42 (1964).
- 67) 菅原克彦・石川浩一 : 臨外, 30, 65 (1975).
- 68) 菅原克彦・河野信博・岩月 淳 : 臨外, 30, 341 (1975).
- 69) 小沢和恵・山田紀彦・上山泰男 : 手術, 24, 411 (1970).
- 70) 高橋善弥太 : 臨床神経学, 3, 344 (1963).

写真説明

- 写真1 摘出標本の胆道造影。拡張した胆管と肝左葉の梅花状陰影を認める。
- 写真2 胆管閉塞後4週の肝組織。グリソン鞘の胆管周囲に線維の増殖を認める。
- 写真3 胆管閉塞後8週の肝組織。グリソン鞘に瀰漫性の線維化がおこり隣接するグ鞘が線維で連絡する。
- 写真4 胆管閉塞後2週の肝組織。グリソン鞘の胆管周囲に軽度の線維の増生を認める。
- 写真5 閉塞解除後2週の肝組織。グリソン鞘の胆管周囲に軽度の線維化像が残る。

A b s t r a c t

Despite effective releasement of biliary obstruction, jaundice is often prolonged and the mechanism has not been clarified. In order to detect the factors that prolong jaundice, experimental obstructive jaundice was produced in mongrel dogs and liver cell functions before and after releasing the obstruction were studied, by ICG plasma disappearance and transfer rate, Vit. K loading hepaplastin test, serum Monoamine Oxidase value, general liver function test, and histological examination. The obtained results were as follows :

1. With biliary obstruction, the serum bilirubin level rapidly elevates and reaches to plateau in about three weeks. Biliary infection added accelerates the elevation and the same tendency is observed in other biochemical examinations.

2. The intra-cellular functions of the liver, which was detected by D/T ratio of serum bilirubin, ICG plasma disappearance and transfer rate, and Vit. K loading hepaplastin test, proved to be slightly suppressed and showed immediate restoration by releasing the obstruction. On the other hand, the function of hepatic cell membrane was found to be suppressed more strongly and required a longer term to be restored by releasing the obstruction.

3. Decreasement of the b-value in ICG plasma transfer rate and deterioration of the activity in Vit. K loading hepaplastin test are presumed to be the indicators to show poor prognosis of obstructive jaundice.

4. With the serum Monoamine Oxidase value, hepatic fibrosis is revealed to progress gradually during the obstructed period and keep progressing for one week after releasing the obstruction.

