

閉塞性黄疸ラットにおける肝蛋白代謝におよぼす高カロリー輸液の影響

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/2297/8974

閉塞性黄疸ラットにおける肝蛋白代謝におよぼす 高カロリー輸液の影響

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

草 島 義 徳

(昭和57年2月8日受付)

ラット閉塞性黄疸肝における蛋白合成とくにアルブミン合成や肝機能変化および肝の病理組織学的変化におよぼす高カロリー輸液の影響について、実験的研究を行った。閉塞性黄疸の作製は、総胆管の結紮切離によって行ない、一方単開腹術を施行したものを非黄疸群とした。いずれの群も2週間の経口摂取後、1週間、絶食状態にて高カロリー輸液 (296 cal/kg/day) と低カロリー輸液 (108 cal/kg/day) とで管理した。点滴終了後、ラット腹腔内に 100 μ Ci の³H-leucine を注入し、30分後の肝総蛋白、肝マイクロゾーム蛋白、肝マイクロゾームアルブミンおよび血清アルブミンへの取込み活性を比較した。肝マイクロゾームアルブミンへの取込み活性は、非黄疸群の高カロリー輸液群と低カロリー輸液群では、有意差は認められないのに対し黄疸群では、いずれも低下し、ことに低カロリー輸液群では顕著であった。また肝総蛋白、肝マイクロゾーム蛋白および血清アルブミンへの取込み活性についても同様の現象が認められた。黄疸群の低カロリー輸液群では、血清 GOT の著明な上昇と血清総蛋白および血清アルブミンの低下が認められるのに対し、高カロリー輸液群では、血清 GOT の上昇が抑制され、血清総蛋白および血清アルブミンの低下が防止された。閉塞性黄疸による肝細胞壊死や Glisson 鞘における胆管と細胆管の増生および炎症細胞浸潤の程度は、低カロリー輸液群では著明に認められるのに対し、高カロリー輸液群では軽度であった。以上のことより、閉塞性黄疸時における肝細胞障害は、低栄養状態によってさらに重篤化するが高カロリー輸液による栄養補給は肝機能の低下を抑制し、黄疸肝の蛋白代謝障害とくにアルブミン合成障害の改善に有用であると結論された。

Key words Intravenous hyperalimentation, Obstructive jaundice, Albumin synthesis.

近年、胆管癌、膵頭部領域癌などの閉塞性黄疸症例に対する手術療法の機会が著しく増加している^{1)~3)}。これらのうちとくに黄疸が長期におよぶ例では、手術侵襲を契機とした術後合併症の発生頻度が高く、治療成績は必ずしも良好とは言えない⁴⁾。その原因として、胆汁うっ滞による肝障害のみならず、経口摂取不良による低栄養状態が肝細胞障害をさらに増悪させていることも、大きな因子と考えられる⁴⁾⁵⁾。そこでこれら閉塞性黄疸症例の手術成績向上のためには、術前の減黄処置とともに、高カロリー輸液によって十分な栄養管理を行い、肝予備能力を改善させることが重要となる^{6)~9)}。しかし、閉塞性黄疸患者に高カロリー輸液が施行される場合、肝機能の悪化^{10)~12)}、耐糖能やアミノ酸処理の

低下¹³⁾¹⁴⁾、および肝の脂肪変性発生¹²⁾の可能性など、数多くの問題があり、ことに肝における蛋白代謝に与える影響については、ほとんど解明されていないのが現状である。

そこで著者は、閉塞性黄疸ラットを高カロリー輸液と低カロリー輸液とで飼育し、閉塞性黄疸時の栄養補給の影響を主として肝蛋白代謝の面から検討した結果、2, 3の興味ある知見を得たので報告する。

材料および方法

I 実験動物および閉塞性黄疸の作製法

実験動物は体重 200 g 前後の Wister 系雄ラットを用い、エーテル麻酔下に開腹、総胆管を二重結紮切離し

The Influence of Intravenous Hyperalimentation on Albumin Synthesis in Rat Liver under Obstructive Jaundice. Yoshinori Kusajima, Surgery II (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

閉塞性黄疸を作製した。対照群は非黄疸群とし、単開腹手術を施行したものをを用い、いずれの群も術後2週間は水および固型飼料(オリエンタル製 CRF-1)を充分与え、体重が順調に増加したものを実験に供した。

II 輸液の施行および輸液組成

閉塞性黄疸作製ならびに単開腹術施行後2週間目のラットに宗田¹⁵⁾の方法に従って持続点滴を行った。点滴施行中は絶食状態とした。

輸液組成は、Tao¹⁶⁾や谷沢¹⁷⁾の組成に準じ、高カロリー輸液群と低カロリー輸液群の2群とし、パレメンタルA[®](森下製薬)、モリブロン[®](森下製薬)および5%グルコースを用い、無菌的に調製した。すなわち高カロリー輸液群は、20%グルコース、3.3%アミノ酸を使用し、投与量は296 cal/kg/dayとした。低カロリー輸液群は、5%グルコース、3.3%アミノ酸を使用し、投与量は108 cal/kg/dayとした。なお脂肪は必須脂肪酸欠乏防止¹⁸⁾のため両群ともイントラリンピッド[®](ミドリ十字)を用い、1g/kg/dayを投与した(Table 1)。

いずれの群も1週間の持続点滴終了後、エーテル麻酔下に開腹し、腹部大動脈より採血後屠殺し実験に供した。

III 実験群の設定

実験群は以下の4群とした。

1. 黄疸高カロリー輸液群
2. 黄疸低カロリー輸液群
3. 非黄疸高カロリー輸液群
4. 非黄疸低カロリー輸液群

なお以下に述べるIV-1, 2, 3に関しては実験群1, 2間で比較検討し、IV-4以下の実験では、上記4群間で検討した。

IV 測定事項および測定方法

1. 体重および窒素平衡

体重は毎朝測定し、全経過中の増減は閉塞性黄疸作製時の体重を100とした%で表示した。持続点滴施行中の窒素平衡は、1日の投与アミノ酸の窒素量と全尿中の窒素量との差で表示した。全尿中の窒素量は1日の輸液終了後に採取した全尿をmicro-Kjeldahl法¹⁹⁾によって測定した。また尿糖は、OTB法²⁰⁾によって測定し、1日尿糖排泄量を求めた。

2. 血清生化学的検査

血清ビリルビン、血清総蛋白(T. P)および血清アルブミンをそれぞれJendrassik-Cleghorn法²¹⁾、Biuret法²²⁾、BCG法²³⁾に従って測定した。また血清Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT)および血清Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT)をUV法²⁴⁾に従って測定した。

3. 病理組織学的検査

採取した肝組織は10%ホルマリンにて固定し、型の如くパラフィン包埋し、H. E染色、PAS染色を施行した。一部の材料については、ジアスターゼ消化後にPAS染色を行った。ズダンIIIによる脂肪染色には、凍結肝組織を用いた。

4. 肝における蛋白、アルブミン合成の測定

肝における蛋白、アルブミン合成を³H-leucineをトレーサーとして、蛋白合成の場であるマイクロゾームを中心に検討した。

1) 標識アミノ酸の投与および肝ホモジネートの作製

1週間の持続点滴終了後、腹腔内に100 μ Ci/ratの³H-leucine (L-[4,5-³H]-leucine, 65 ci/m mol, TRK-170, RCC-Amersham製)を注入し30分後に腹部大動脈より採血し屠殺した。屠殺後直ちに冷生食水30 mlにて肝を灌流しこれを採取した。細切した肝組

Table 1. Composition of intravenous regimen

	High calorie regimen	Low calorie regimen
Glucose	62 g	15 g
Amino acid	10 g	10 g
Fat (Intralipid)	1 g	1 g
Na	12 mEq	12 mEq
K	7 mEq	7 mEq
Cl	8 mEq	8 mEq
Total calorie	296 cal	108 cal
Water	300 ml	300 ml
Non prot-cal/N	161	43

Rats were infused with the high calorie regimen (296 cal/kg/day) or the low calorie regimen (108 cal/kg/day) for 7 days.

織 2.5 g に Medium A (0.25 M Sucrose, 5 mM TrisHCl pH 7.5, 1 mM EDTA) を加え 25% 肝ホモジネートを作製した。

2) 肝への ^3H -leucine の取込み活性測定

肝ホモジネート 0.1 ml に氷冷した 5% 過塩素酸 (PCA) 5 ml を加え遠心 (3,000 rpm, 10 分) し、沈殿を PCA 不溶性分画 (肝蛋白分画) とし、上清を PCA 可溶性分画 (非蛋白分画) とした。PCA 不溶性分画は、NCS solubilizer (Amersham 製) 1 ml にて溶解後、その 0.5 ml を 10 倍量のシンチレーター (Toluene 700 ml, DPO 4 g, POPOP 0.1 g, Triton 300 ml) に入れ、液体シンチレーションカウンター (アロカ LSC-671) にて ^3H の放射能活性を測定した。PCA 可溶性分画は、その 0.5 ml を同じく 10 倍量のシンチレーターに溶解して、 ^3H の放射能活性を測定した。PCA 不溶性分画の蛋白量は Lowry 法²⁵⁾ に従って測定した。

3) 肝細胞分画法および各分画蛋白への ^3H -leucine の取込み活性測定

肝ホモジネートは、de Duve²⁶⁾ らの法に準じ細胞分画を行い、核分画 (N), ミトコンドリア分画 (Mt), マイクロゾーム分画 (Ms) および肝上清分画 (S) を分離した。また各分画の ^3H の放射活性と蛋白量は、上記と同様の方法にて測定し、各分画の単位蛋白量当たりの ^3H -leucine の取込み活性を求めた (Fig.1)。

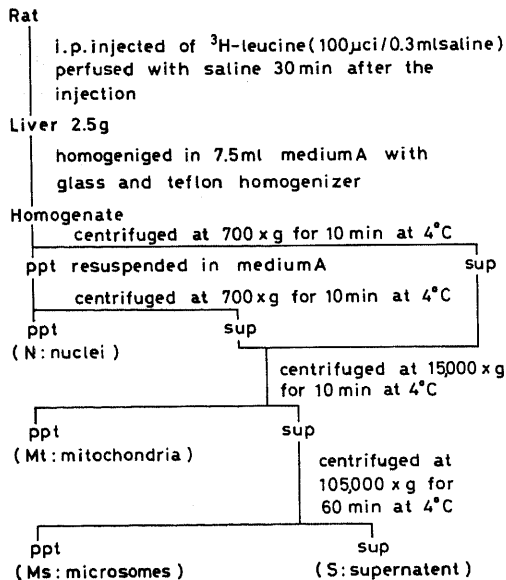


Fig.1. Fractionation of rat liver homogenate labeled with ^3H -leucine. Medium A contained 0.25 M sucrose, 5 mM Tris HCl, pH 7.5 and 1 mM EDTA.

4) マイクロゾーム DOC (sodium deoxycholate) 可溶性分画の抽出およびマイクロゾームアルブミンへの ^3H -leucine の取込み活性測定

Fig.2 の如くマイクロゾーム DOC 可溶性分画を抽出し、得られた DOC 可溶性分画は、Ultrogel AcA 44 (1.6×75 cm, LKB 製) にて分画 (70 drops/tube, 2.6 ml) し、ラット血清アルブミンと同一のフラクションをマイクロゾームアルブミンとし、ボイド部分のフラクションを membranous protein rich fraction とした。次に各フラクションから各々 0.5 ml ずつ採取し、それぞれの ^3H の放射能活性を測定するとともに 280 nm の吸光度を測定し蛋白量を求めた。

5) 血清アルブミンへの ^3H -leucine の取込み活性測定

採取した血清を上記の Ultrogel AcA 44 にて分画し、各フラクションにつき、 ^3H の放射能活性および蛋白測定 (OD 280 nm) を行った。

6) 肝細胞内外のアミノ酸プールの検討

^3H -leucine の肝蛋白への取込み量が、肝細胞内外の遊離アミノ酸プールの変動によって影響を受ける可能性があるため、それを吟味する目的で、血清および肝細胞内の遊離アミノ酸含量を測定した。

ズルホサリチル酸で除蛋白した血清と肝ホモジネートの PCA 可溶性分画をそれぞれ、自動アミノ酸分析機 (日立 835) にて分析し、遊離アミノ酸含量を求めた。得られた値の統計的処理は、T 検定に従った。

成 績

I 体重変化および窒素平衡

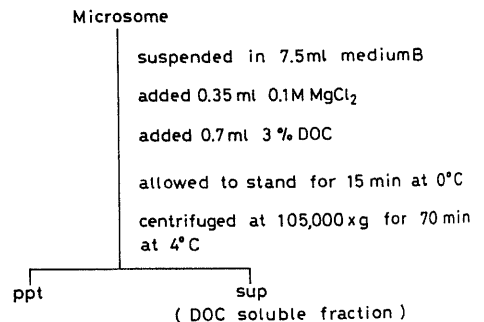


Fig.2. Solubilization of microsomal proteins with sodium deoxycholate (DOC). Medium B contained 0.35 M sucrose, 35 mM KHCO_3 , 25 mM KCl, 4 mM MgCl_2 and 20 mM K_2HPO_4 . DOC soluble fraction was subjected to following analyses such as gel chromatography on Ultrogel AcA 44 column, liquid scintillation counting and absorbance measurement at 280 nm.

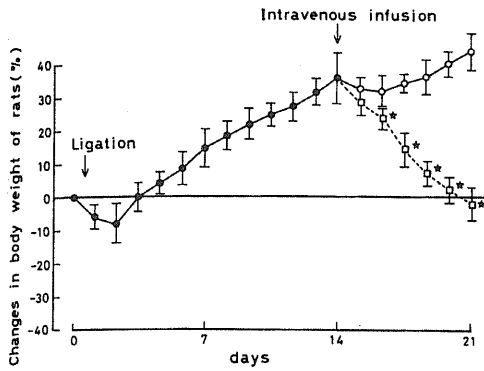


Fig. 3. Effect of intravenous infusion with low or high calorie regimen on body weight of rats with ligation of common bile duct. Common bile duct of rats was ligated to cause the obstructive jaundice. Two weeks after ligation, the rats were infused intravenously with the low (□-----□) or high (○——○) calorie regimen. Each value represents a mean ± S. D. of 23 rats. ★ :Significantly difference from the corresponding value of rats given the high calorie regimen.

黄疸高カロリー輸液群では、体重は増加し、点滴施行後7日目には平均7.2%の体重増加が認められた。一方黄疸低カロリー輸液群では著明な体重減少をきたし、点滴施行後7日目には、平均38%の体重減少が認められた (Fig.3)。

持続点滴施行中の窒素平衡は黄疸高カロリー輸液群では、点滴施行当日より正の値をとるのに対し、黄疸低カロリー輸液群では、負の値をとり続けた (Table 2)。

持続点滴施行中の尿糖排泄量は、黄疸高カロリー輸液群では投与量の平均0.013%以下であり、黄疸低カロリー輸液群においても投与量の平均0.024%以下と、両群とも極めて低い値を示した (Table 3)。

II 血清生化学的検査

血清ビリルビン値は総胆管結紮切離後、直ちに上昇し、3日目には7.0±1.2 mg/dl となり、以後2週間目までは同様の高値をとり続けた。持続点滴施行後もその高値は続き、低カロリー輸液群では、やや増加の傾向がみられたが、両群間に有意差は認められなかった (Fig.4)。

血清 GOT は、黄疸作製後直ちに上昇し、2週間目には、500±96 u に達した。持続点滴7日目では、低カロ

Table 2. Daily nitrogen balance of rats with obstructive jaundice under infusion with low or high calorie regimen

Groups of rats	Nitrogen balance of rats under infusion ¹⁾						
	Days after infusion						
	1	2	3	4	5	6	7
Rats given high calorie regimen	+71±23	+128±38	+160±87	+186±52	+168±21	+126±32	+118±45
Rats given low calorie regimen	- 3±28	- 38±10	- 38±10	- 98±120	- 24±22	- 31±28	- 24±35

Rats with obstructive jaundice were infused intravenously with the low or high calorie regimen for 7 days. Nitrogen balance of rats was calculated as follows: (nitrogen content of regimen given to rats) - (nitrogen content of rat urine/day) (mg/day). Each value represents a mean ± S.D. of 16 rats.

Table 3. Daily urinary sugar excretion of rats with obstructive jaundice under infusion with low or high calorie regimen

Groups of rats	Urinary sugar excretion*						
	Days after infusion						
	1	2	3	4	5	6	7
Rats given high calorie regimen	0	0	0.041±0.003	0.045±0.004	0.071±0.003	0.061±0.002	0.081±0.004
Rats given low calorie regimen	0.021±0.001	0.01±0.002	0.013±0.002	0.009±0.003	0.009±0.003	0.024±0.008	0.01±0.0004

* g/kg Body Weight
Each value represents a mean ± S.D. of 6 rats.

リー輸液群の GOT 値は 768 ± 70 u となるのに対し、高カロリー輸液群では 566 ± 62 u であり、低カロリー輸液群に比べ有意に低い値を示した。一方血清 GPT 値は全経過を通じてほとんど上昇せず、点滴施行後も両群間に有意差は認められなかった (Fig.5)。

T. P 値、血清アルブミン値は、黄疸作製後 2 週間目までは、それぞれ 6.0 ± 0.6 g/dl, 3.1 ± 0.8 g/dl と、術前に比較してほとんど変動を示さなかった。しかし持続点滴施行後 7 日目では、低カロリー輸液群で、T. P 値が、 4.5 ± 0.51 g/dl, 血清アルブミン値が、 2.3 ± 0.36

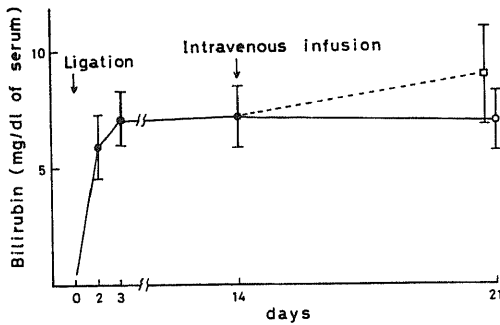


Fig. 4. Changes of serum bilirubin level of common bile duct ligated rats under infused with low or high calorie regimen. The treatments of rats were the same as those described in legend of Fig. 3. Each value represents a mean \pm S. D. of 12 rats.

○ : high calorie group □ : low calorie group

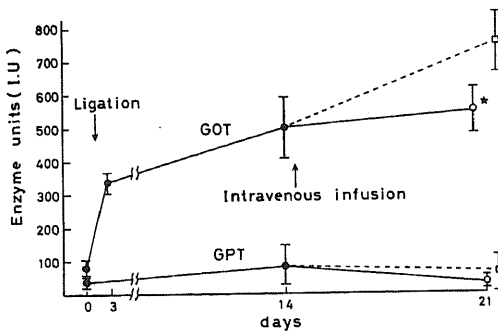


Fig. 5. Changes of liver function of common bile duct ligated rats under infused with low or high calorie regimen. The treatments of rats were the same as those described in legend of Fig. 3. GOT and GPT represent glutamic oxaloacetic transaminase and glutamic pyruvic transaminase, respectively. Each value represents a mean \pm S. D. of 12 rats. $\star p < 0.01$

○ : high calorie group □ : low calorie group

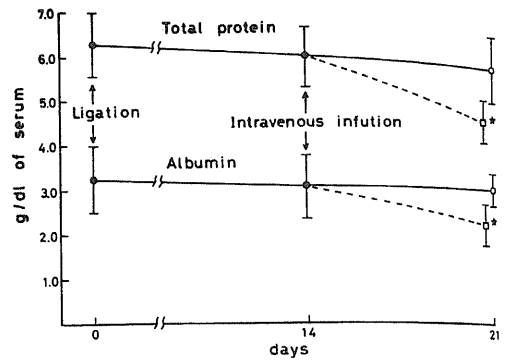


Fig. 6. Effect of untrifurcal regimen on rat serum protein and albumin under obstructive jaundice. The treatments of rats were the same as those described in legend in legend of Fig. 3. Each value represents a mean \pm S. D. of 23 rats. $\star p < 0.01$

○ : high calorie group □ : low calorie group



Fig. 15. Histological findings of the liver of high calorie nourished rat. Proliferation of the bile ducts and mild infiltration of small round cell in the portal tracts are observed. Hematoxylin and eosin staining. $\times 180$

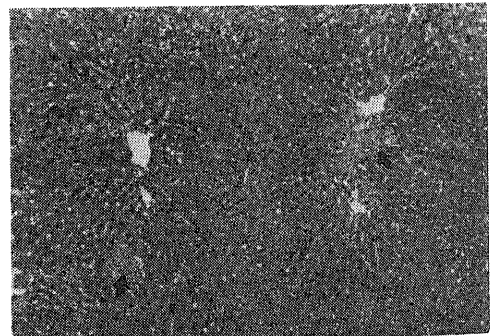


Fig. 16. Histological findings of the liver of low calorie nourished rat. The focal necrosis (arrows) and fatty changes of the liver cells are noted. Proliferation of bile ducts and small round cell infiltration in the portal tracts are also observed. Hematoxylin and eosin staining. $\times 180$

g/dl と著明な低下をきたすのに対し、高カロリー輸液群では T. P 値が 5.75 ± 0.75 g/dl、血清アルブミン値が 3.0 ± 0.38 g/dl であり、持続点滴施行前と同様に維持されていた。(Fig.6).

III 肝の病理組織学的所見

1. 黄疸高カロリー輸液群

肝小葉構築像には破壊は認められなかったが、Glisson 鞘には胆管、細胆管の著明な増生がみられた。胆管周囲には少数の好中球および小円形細胞浸潤があり、拡張した胆管内にはまれにしか胆汁栓は認められなかった。肝小葉内には好酸性変性を示す肝細胞が散見され、巣状壊死は極めてまれであった。PAS 染色では、肝細胞はび慢性に陽性を示し、Kupffer 細胞内にも陽性物質が認められた。肝細胞内の PAS 陽性物質は、ジアスターゼにより消化され、グリコーゲンと考えられたが、Kupffer 細胞のものはジアスターゼ抵抗性であった。Sudan III 染色では、ごく少数の肝細胞のみが陽性で、Kupffer 細胞では陰性であった (Fig.15).

2. 黄疸低カロリー輸液群

黄疸高カロリー輸液群の変化と本質的には同一であるが、Glisson 鞘における胆管と細胆管の増生および炎症細胞浸潤の程度は、一般に強く認められた。肝細胞についても好酸性を示す肝細胞や巣状壊死の頻度は、より高かった。PAS 染色では Kupffer 細胞のみが陽性で、肝細胞では陰性であった。また Sudan III 染色陽性の中性脂肪顆粒が、肝細胞内にび慢性に認められた (Fig.16).

IV 肝における蛋白、アルブミン合成

1. 肝への³H-leucine の取込み活性

PCA 可溶性分画への³H-leucine の取込み活性は、4 群ともほぼ同様の値を示しており、肝細胞のアミノ酸取込み能に関しては、有意差は認められなかった。

PCA 不溶性分画では、非黄疸群の高カロリー輸液群と低カロリー輸液群では、それぞれ、 $20.4 \pm 1.6 (\times 10^5)$ dpm/g tissue, $22 \pm 2.2 (\times 10^5)$ dpm/g tissue であり、両群間に有意差は認められなかった。一方黄疸群では

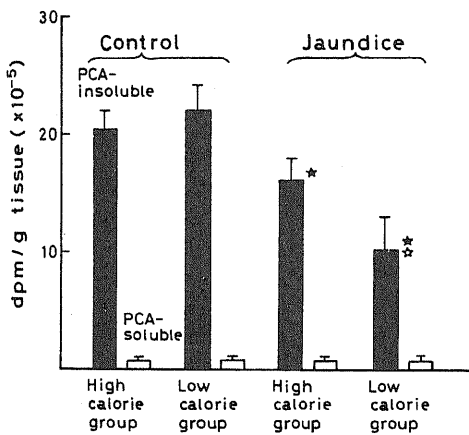


Fig. 7. PCA-soluble and -insoluble radioactivity in liver homogenate 30 min after an i. p. injection of ³H-leucine. Intravenous alimentation was started two weeks after operation and was continued for one week. And then 100 μCi of ³H-leucine was injected i. p. to each rat. The rats were killed 30 min after the injection. Liver homogenate was treated with 5% PCA. PCA-soluble and -insoluble ³H-radioactivities were measured.
 ■ : PCA-insoluble radioactivity □ : PCA-soluble radioactivity
 Each value represents a mean ± S. D. of 8 rats.
 ★ : Significant difference from control groups at p < 0.01
 ☆ : Significant difference from other groups at p < 0.01

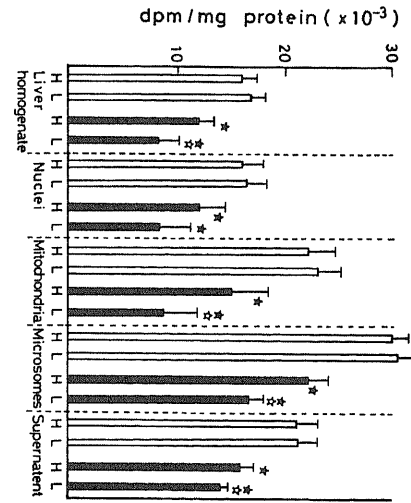


Fig. 8. Protein-bound radioactivity in homogenate and its subcellular fractions 30 min after an i. p. injection of ³H-leucine. Rats were treated as described in Fig. 7. The fractionation of liver homogenate labeled with ³H-leucine was carried out according to the method presented in Fig. 1.
 □ : control animals ■ : jaundiced animals
 H : high calorie group L : low calorie group
 Each value represents a mean ± S. D. of 6 rats.
 ★ : Significant difference from control groups at p < 0.01
 ☆ : Significant difference from other groups at p < 0.01

非黄疸群に比して、いずれも低値を示したが、高カロリー輸液群では、 $16.2 \pm 1.8 (\times 10^5)$ dpm/g tissue、低カロリー輸液群では $10.2 \pm 2.8 (\times 10^5)$ dpm/g tissue と、後者において低下が著明であった (Fig.7).

2. 各分画蛋白への ^3H -leucineの取込み活性

各分画蛋白への取込み活性をみると、いずれの分画においても黄疸群では低下しており、肝ホモジネートへの取込みパターンと同様であった。

肝内の蛋白合成の場であるマイクロゾーム分画への取込み活性について注目してみると、非黄疸群の高カロリー輸液群と低カロリー輸液群では、それぞれ $30 \pm 1.6 (\times 10^3)$ dpm/mg protein, $30.6 \pm 1.6 (\times 10^3)$ dpm/mg protein であり、有意差は認めなかった。一方黄疸群では、非黄疸群に比べ、いずれも低値を示すものの、高カロリー輸液群では $22 \pm 1.8 (\times 10^3)$ dpm/mg protein と、低カロリー輸液群の $16.6 \pm 1.4 (\times 10^3)$ dpm/mg protein に比較して良好な値を保っていた (Fig.8).

3. マイクロゾーム DOC 可溶性分画のゲルカラムクロマトパターンおよびマイクロゾームアルブミンへの ^3H -leucineの取込み活性

ゲルカラムクロマトパターンでは、membranous protein rich fraction においても、マイクロゾームアルブミンにおいても、非黄疸群では、低カロリー輸液群、高カロリー輸液群ともに高いピークを示した。一方黄疸群では非黄疸群に比べ、いずれも低いピークを示したが、低カロリー輸液群では高カロリー輸液群に比べ、より顕著な低下を示した (Fig.9).

マイクロゾームアルブミンにおける単位肝組織 (湿重量) 当たりの ^3H -leucineの取込み活性は、非黄疸群の高カロリー輸液群と低カロリー輸液群では、それぞれ $3.5 \pm 0.5 (\times 10^4)$ dpm/mg tissue, $3.34 \pm 0.81 (\times 10^4)$ dpm/mg tissue であり、両群間に有意差は認められなかった。一方黄疸群では、非黄疸群に比べ、いずれも低値を示し、低カロリー輸液群では、 $0.76 \pm 0.36 (\times 10^4)$ dpm/mg tissue であり、高カロリー輸液群の $2.12 \pm 0.27 (\times 10^4)$ dpm/mg tissue と比べ有意に低い値を示した (Fig.10).

4. 血清アルブミンへの ^3H -leucineの取込み活性

ゲルカラムクロマトパターンをみると、血清アルブミンへの ^3H -leucineの取込み活性は、非黄疸群の場

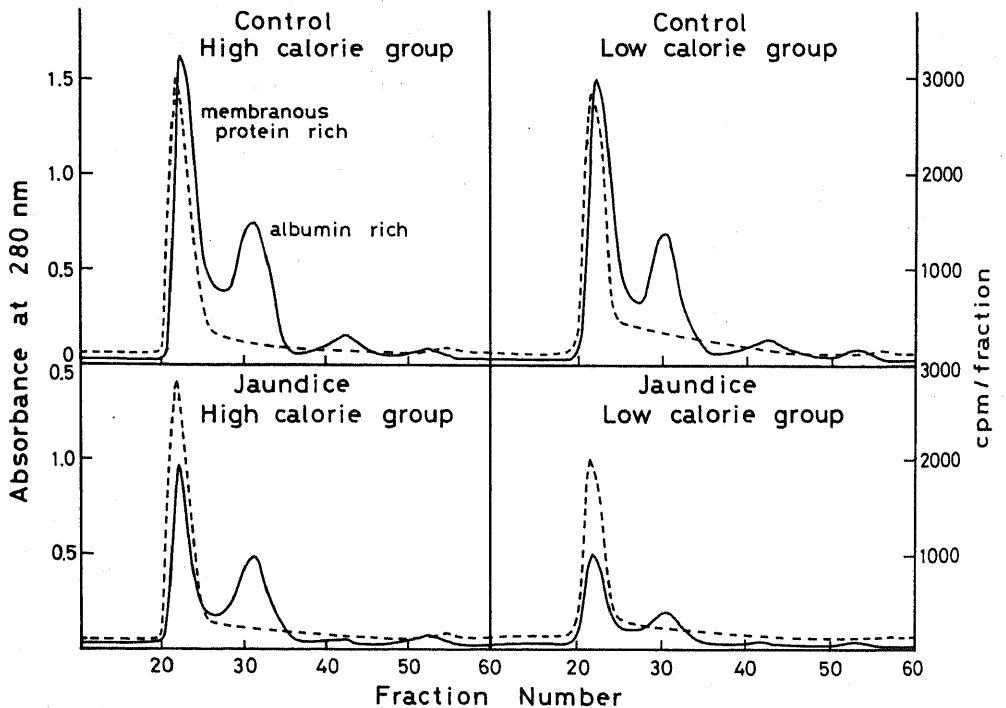


Fig. 9. Elution profile on an Ultrigel AcA 44 column of DOC solubilized fraction from liver microsomes of rats labeled in vivo with ^3H -leucine. Rats were treated as described in Fig. 7. The solubilization of microsomal protein with DOC was performed by the method of Fig. 2.

----- : OD 280 nm ——— : cpm

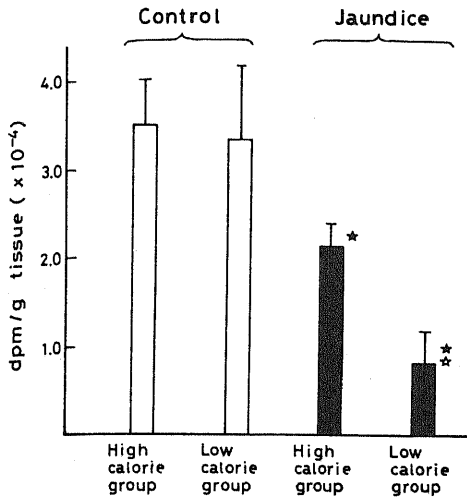


Fig. 10. Microsomal albumin radioactivity 30 min after an i. p. injection of ³H - leucine to rats. The each value was calculated from the radioactivity of albumin rich fraction separated by gel chromatography as described in Fig. 9. Each value represents a mean ± S. D. of 6 rats. ★ : Significant difference from control groups at p<0.01 ☆ : Significant difference from other groups at p<0.01

合、低カロリー輸液群でも高カロリー輸液群でも同様の高いピークを示した。一方黄疸群では非黄疸群に比べ、いずれもピークは低く、低カロリー輸液群では高カロリー輸液群に比べ、より著明な低下を示した (Fig. 11)。

単位血清当たりのアルブミンへの³H - leucine の取込み活性では、非黄疸群の高カロリー輸液群と低カロリー輸液群では、それぞれ $9.8 \pm 1.5 (\times 10^4)$ dpm/ml, $10 \pm 0.86 (\times 10^4)$ dpm/ml であり、両群間には有意の差は認められなかった。一方黄疸群では、非黄疸群に比べ、いずれも低値を示したが、低カロリー輸液群では、 $1.51 \pm 0.25 (\times 10^4)$ dpm/ml であり、高カロリー輸液群の $6.24 \pm 0.14 (\times 10^4)$ dpm/ml に比較して、より著明な低下を示した (Fig. 12)。

5. 肝細胞内外の遊離アミノ酸含量

血清遊離アミノ酸含量についても、PCA 可溶性分画の遊離アミノ酸含量についても、4 群間に明らかな差はなく、肝細胞内外の遊離アミノ酸プールは、いずれの群においても、大きな変動は認められなかった (Fig. 13, 14)。

考 察

高カロリー輸液の肝におよぼす影響として長期施行

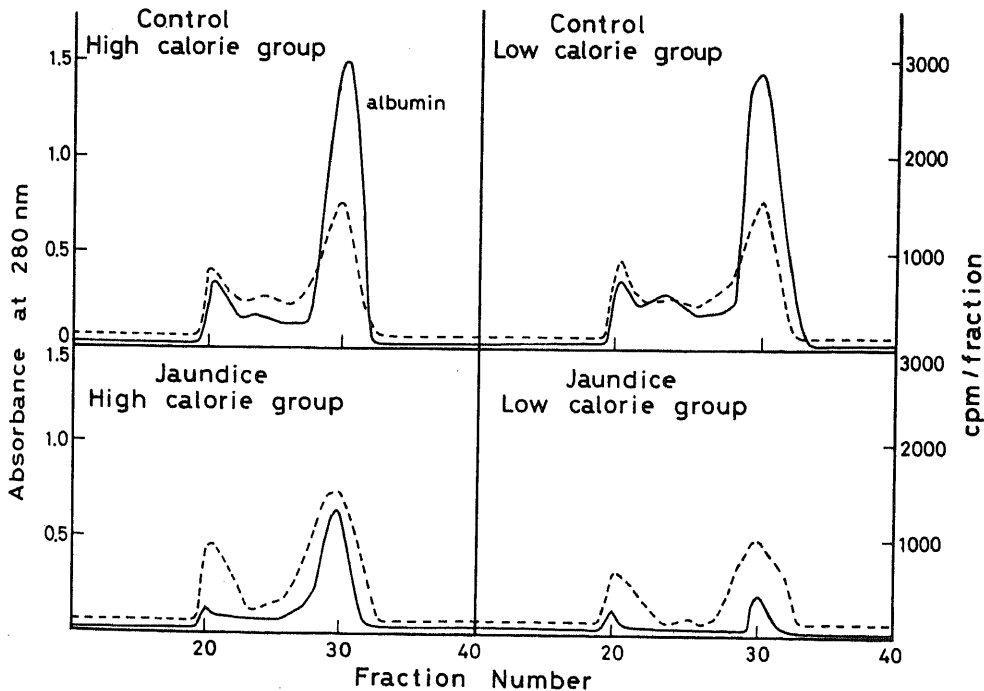


Fig. 11. Elution profile on an Ultrogel AcA 44 column of serum from rat i. p. injected with ³H - leucine. Serum was withdrawn 30 min after the injection of $100 \mu\text{Ci } ^3\text{H}$ - leucine. ----- : 280 nm OD ——— : cpm

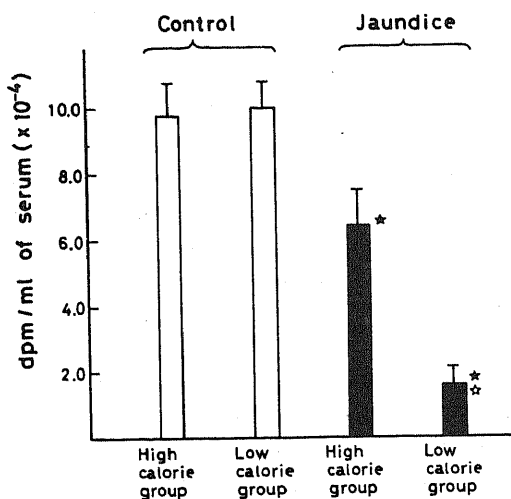


Fig. 12. Newly formed serum albumin radio-activity 30 min after an i. p. injection of ³H-leucine. The each value was calculated from the radioactivity of albumin rich fraction separated by gel chromatography as described in Fig. 11. Each value represents a mean ± S. D. of 6 rats. ★ : Significant difference from control groups at p<0.01 ☆ : Significant difference from other groups at p<0.01

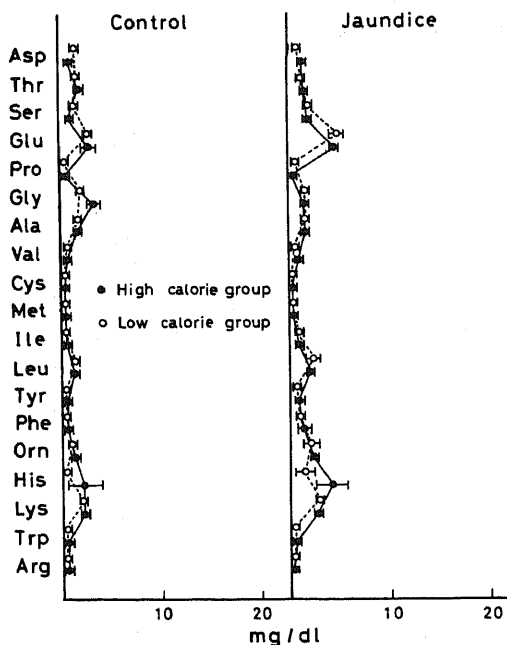


Fig. 13. Amino acid composition of rat serum ● : high calorie group ○ : low calorie group Each value represents a mean ± S. D. of 6 rats.

例における肝腫大、肝機能の悪化^{10)~12)27)}および肝細胞の脂肪変性¹²⁾²⁸⁾、また小児例では、しばしば肝内胆汁うっ滞¹²⁾などが認められ、また閉塞性黄疸患者においては、耐糖能¹³⁾やアミノ酸処理能¹⁴⁾および脂肪利用率¹³⁾の低下など、高カロリー輸液を施行するうえで問題となる様々な病態が報告されている⁹⁾。従って、閉塞性黄疸患者に高カロリー輸液が施行される場合、投与された糖質、アミノ酸および脂肪が、生体で充分利用されず、かえって over loading²⁷⁾などのために肝障害を悪化させる可能性も十分に考慮しなければならない。

しかし本実験においては、高カロリー輸液群では正の窒素平衡とともに体重の増加が得られており、一方尿糖排泄量はほとんど認められないことより閉塞性黄疸時においても高カロリー輸液によって投与されたグルコース、アミノ酸は生体内で充分利用され得るものと考えられた。

肝機能変化をみると、黄疸低カロリー輸液群では点滴施行後も黄疸期間の延長とともに GOT は上昇を続け、T. P 値、血清アルブミン値は著明な低下をきたした。一方高カロリー輸液群では、GOT の上昇が抑制されており、T. P 値、血清アルブミン値も点滴施行前と同様のレベルに維持されていた。従って閉塞性黄疸では、低栄養状態が閉塞性黄疸によって惹起される肝機

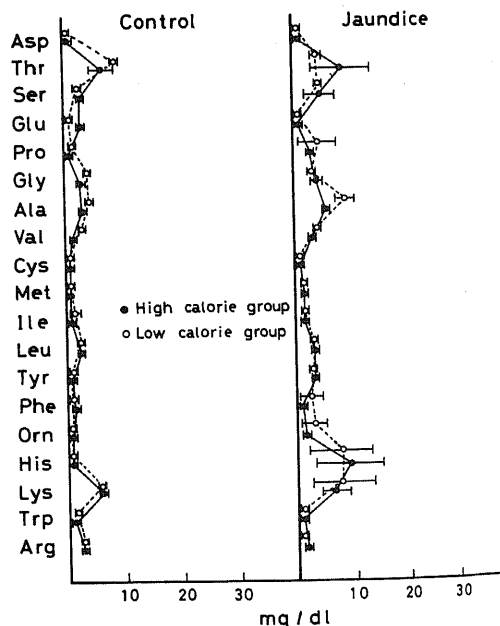


Fig. 14. Amino acid composition of PCA-soluble fraction of rat liver ● : high calorie group ○ : low calorie group Each value represents a mean ± S. D. of 6 rats.

能障害を一層悪化させるのに対して、高カロリー輸液による栄養補給は、これら肝機能障害の悪化を抑制することが示唆された。

金杉²⁹⁾や大柳³⁰⁾らは、閉塞性黄疸犬に高カロリー輸液を施行し、肝内の解糖系中間代謝産物や解糖系律速酵素を測定することによって、黄疸肝に対する高カロリー輸液は、糖代謝を抑制せず、かえって糖代謝障害の改善に有効であったと報告している。また竹野¹³⁾は、同じく閉塞性黄疸犬に高カロリー輸液を施行し、total GOT, mitochondria GOTの変動から、高カロリー輸液が、閉塞性黄疸による肝機能障害をある程度防止することを観察しており、本実験の結果とよく一致している。

一方肝の病理組織学的検索においては、肝細胞壊死やGlisson鞘における胆管や細胆管の増生程度³¹⁾³²⁾は、高カロリー輸液群の方が低カロリー輸液群に比べて軽度であり、肝機能検査にみられた所見とよく一致する。また肝細胞内のグリコーゲンは、低カロリー輸液群ではほとんど認められないのに対し、高カロリー輸液群ではび慢性に認められた。Portis³³⁾らやSoskin³⁴⁾らは、実験的に急性肝障害を起こせしめた場合、肝細胞内のグリコーゲンの蓄積が著明に減少することや、肝細胞内に充分量のグリコーゲンの蓄積があれば、肝障害が起りにくいことを報告しているが、著者の成績は、これを別の面から裏付けたものといえよう。

ところで、高カロリー輸液の悪影響として時に肝構築像の破壊、肝細胞の脂肪変性およびKupffer細胞内への高度脂肪沈着などの生ずることが報告されている¹¹⁾¹²⁾²⁸⁾。しかし本実験では、閉塞性黄疸による組織学的変化は強いものの、上記のような明らかな異常所見は認められておらず、適切な組成と投与量であれば、高カロリー輸液による悪影響はないものと思われた。

次に黄疸肝のアルブミン合成を中心とした蛋白代謝におよぼす栄養補給の影響を検討した。本実験では³H-leucineを用いたin vivoでの取込み実験を行ったが、この際注意しなければならない点はいくつかある^{35)~37)}。まづ肝細胞内外の³H-³H-leucineの取込み量に影響をおよぼす程、大きく変動したかどうかを吟味する必要が有る。もし大きな変動があれば、本実験における肝蛋白への³H-leucineの取込み活性は、肝の蛋白合成を表す正確な指標とはなり得ない。本実験では、同量の混合³H-³H-leucine輸液を施行したためか、すべての群において、血清およびPCA可溶性分画の遊離³H-³H-leucine含量がほぼ同一であることから、肝細胞内外の³H-³H-leucineに大きな変動は認められなかった。またPCA可溶性分画への³H-³H-leucineの取込み活性についても、

全群でほぼ同程度であったことより、肝細胞自体の³H-³H-leucine取込み能に関しても、各群間に大きな差異はないものと考えられた。

さて肝における蛋白合成は、大きく2つに分けられる^{38)~44)}。一つには肝細胞を構成する蛋白の合成であり、他の一つはアルブミンなどの分泌性蛋白の合成である。最近までの知見によれば、前者のうちで細胞内外小器官を構成する蛋白の大部分は、小胞体上の膜結合型ポリソームで合成され、種々の修飾を受けた後、個々の細胞内小器官に移送され、また細胞間質を構成する可溶性蛋白は、遊離型ポリソームで合成される場合が多いとされている。一方後者のアルブミンに代表される分泌性蛋白は小胞体上の膜結合型ポリソームで合成され、小胞体内腔に分泌後、ゴルジ装置および分泌顆粒を経て血中に放出されると考えられている。いずれにせよ全体として肝で合成される蛋白量は、遊離型ポリソームに比べ、小胞体上の膜結合型ポリソームにおける方がはるかに多く、小胞体が蛋白合成の主たる場になっている⁴⁶⁾。従って本実験において肝蛋白、特にアルブミンの合成能を検討する手段として、マイクロソームアルブミンへの³H-leucineの取込み活性を測定する方法を用い、磯部⁵⁰⁾らの研究結果から、³H-leucineのマイクロソームアルブミンへの取込み活性がピークに達する30分目の値を指標としたことは、妥当な方法と考えられる。

マイクロソーム蛋白およびマイクロソームアルブミンへの³H-leucineの取込み活性をみると、非黄疸群では高カロリー輸液群、低カロリー輸液群の2群間に有意差は認められないが、黄疸群では非黄疸群に比較して低値を示し、ことに低カロリー輸液群では、その低下が著明であった。これらの結果から、閉塞性黄疸肝にみられるマイクロソームのアルブミンを含む主な蛋白合成の低下は、低栄養状態によってさらに重篤化するものの、高カロリー輸液による適切な栄養補給は、これらの障害をかなりの程度、防止し得るものと考えられた。⁴⁵⁾⁴⁷⁾⁴⁹⁾

さて本実験のマイクロソームDOC可溶性分画のゲルカラムクロマトパターンをみると、DOCで可溶化された蛋白が、DOCが除かれて再び集合した巨大分子の集合体、つまりマイクロソームの膜蛋白と考えられるポイド部分において、蛋白量と³H-leucineの取込み活性が、黄疸群とくに低カロリー輸液群で顕著な低下が認められる。またAuranenら⁵¹⁾は、閉塞性黄疸肝のマイクロソームにおけるRNA含量やリン脂質の低下を観察しているが、これらの結果は、マイクロソームにおけるポリソーム総量の低下を示唆するものであり、低栄養閉塞性黄疸群にみられたアルブミン合成の低下は、

小胞体の蛋白合成の場の減少として説明し得る^{48)~50)}。

一方、これらの蛋白、アルブミン合成の場の減少に対して、高カロリー輸液が抑制的に働くことが注目されるが⁵²⁾⁵⁵⁾、この機序に関しては、本実験の範囲で明確な推論を下すことは出来ない。しかし閉塞性黄疸肝では、エネルギー需要⁵⁶⁾⁵⁷⁾や、RNA およびリン脂質合成素材の需要が高まっているため⁴⁸⁾、高カロリー輸液によるエネルギー基質の補給が重要な役割を果していることは推定に難くない⁵⁸⁾⁵⁹⁾。

ところで、非黄疸群の高カロリー輸液群と低カロリー輸液群の間においては、蛋白、アルブミン合成に有意差は認められなかったが、これは健常肝における予備能力の大きさと代謝上のホメオスタシスが正常に維持されているためと考えられる⁵⁴⁾。

アルブミンの血中への分泌段階に影響をおよぼす因子としては、血漿膠質浸透圧や肝組織間液のアルブミン濃度などが想定されているが、アルブミン代謝プールや異化率などの複雑な因子がからむため、その詳細は不明とされている^{60)~62)}。本実験では、マイクロゾームでのアルブミン合成がピークに達する時点での検討を行ったが、血清アルブミンへの³H-leucine の取込み活性は、マイクロゾームでの合成がそのまま反映されていることから、アルブミンの分泌段階には、大きな変動はないものと解釈された。

結 論

閉塞性黄疸ラットに高カロリー輸液と低カロリー輸液を施行し、まづ両者における肝機能変化および肝の病理組織学的変化について検討した。さらに、非黄疸ラットに対しても同様の輸液を施行し、³H-leucine をトレーサーとして肝への取込み実験を行い、肝細胞におけるアルブミン合成を中心とした蛋白代謝におよぼす高カロリー輸液の影響について検討した。

1. 体重変化、窒素平衡、尿糖排泄量からみて閉塞性黄疸時においても高カロリー輸液は生体で充分利用されるものと考えられた。

2. 閉塞性黄疸作製と同時に、血清ビリルビン値、GOT の急激な上昇が認められたが、GPT、血清総蛋白値、アルブミン値はほとんど変化しなかった。黄疸作製後2週目より高カロリー輸液群と低カロリー輸液群に分けて飼育した結果、前者では、GOT の上昇が抑制されたのに対し、後者ではさらに上昇を続けた。また血清総蛋白、アルブミン値は、低カロリー輸液群で著明に低下した。

3. 黄疸肝の病理組織学的変化は、高カロリー輸液群の方が低カロリー輸液群に比べ軽度であった。また高カロリー投与による悪影響は認められなかった。

4. 肝のマイクロゾーム蛋白およびマイクロゾームアルブミンへの³H-leucine の取込み活性は、非黄疸群の高カロリー輸液群と低カロリー輸液群では有意差は認められなかった。一方黄疸群ではいずれも低値を示したが、高カロリー輸液群ではその低下が軽度であるのに対し、低カロリー輸液群では著明であった。

5. 血清アルブミンへの³H-leucine の取込み活性についても、非黄疸群では高カロリー輸液群と低カロリー輸液群の間では有意差は認められなかった。一方黄疸群ではいずれも低値を示したが、高カロリー輸液群では、その低下が軽度であるのに対し、低カロリー輸液群では著明であった。

以上のことにより、閉塞性黄疸時における肝細胞障害は低栄養状態が加わることによってさらに悪化するが、高カロリー輸液による栄養補給は、肝機能の低下を抑制し、黄疸肝の蛋白代謝障害とくにアルブミン合成障害の改善に有用であると結論された。

本論文の要旨は昭和55年7月19日、第17回術後代謝研究会(千葉)において発表した。

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。また本研究のために直接御指導をいただいた藤田秀春博士ならびに、御教示、御助言をいただいた第一生化学教室の松川茂博士に深謝致します。また多大な御協力をいただいた第一病理学教室の岡田保典博士に感謝致します。最後に、種々の御援助下さいました第一生化学の米山良昌教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) 佐々木英制・近藤博・柿田章・葛西洋一：脾頭領域癌の病態と手術成績に関する検討。日外会誌, 80, 968 - 971 (1979)。
- 2) 羽生富士男・中村光司・高田忠敬・今泉俊秀・鈴木重弘・福島靖彦・原俊明・吉川達也・金山成保：脾頭部領域癌の外科的治療。日外会誌, 80, 978 - 982 (1979)。
- 3) 中山和道：脾頭部領域癌の治療成績。日外会誌, 80, 983 - 987 (1979)。
- 4) 高三秀成・本庄一夫：閉塞性黄疸(石川・玉熊編), 第1版, 292 - 303 頁, 東京, 医歯薬出版株式会社, 1978。
- 5) 佐藤寿雄・松代隆：閉塞性黄疸(石川・玉熊編), 第1版, 285 - 290 頁, 東京, 医歯薬出版株式会社, 1978。
- 6) 草島義徳・藤田秀春・大戸司・磯部芳彰・宮崎逸夫・松川茂：ラット閉塞性黄疸肝における蛋白代謝。術後代謝研究会誌, 14, 184 - 186 (1980)。
- 7) 藤田秀春・草島義徳・磯部芳彰・永川宅和・宮崎逸夫：悪性閉塞性黄疸に対する高カロリー輸液の検討。医学のあゆみ, 115, 890 - 892 (1980)。

- 8) Sidransky, H.: Nutritional disturbance of protein metabolism in the liver. *Am. J. Pathol.*, **84**, 649 - 667 (1976).
- 9) Mezey, E.: Progress in hepatology. *Gastroenterology.*, **74**, 770 - 783 (1978).
- 10) 藤田秀春・草島義徳・磯部芳彰・沢崎邦宏・佐々木誠・宮崎逸夫: 高カロリー輸液中にみられる肝機能異常に関する検討. 術後代謝研究会誌, **14**, 394 - 398 (1980).
- 11) Sheldon, G. F.: Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch. surg.*, **113**, 504 - 508 (1978).
- 12) Rodger, B. M.: Intrahepatic cholestasis with parenteral alimentation. *Am. J. surg.*, **131**, 149 - 155 (1976).
- 13) 竹野雅之: 肝障害時の高カロリー輸液, 神大医紀, **38**, 61 - 72 (1978).
- 14) 辻肇重: 肝障害とアミノ酸処理能に関する実験的研究. 日外会誌, **80**, 119 - 132 (1979).
- 15) 宗田滋夫・岡田正・佐谷稔・典直部寿夫: 栄養輸液の実験モデル作成法. 医学のあゆみ, **92**, 56 - 57 (1975).
- 16) Tao, R. C., Yoshimura, N. N., Chinn, I. B. & Wolfe, A. N.: Determination of intravenous non-protein energy and nitrogen requirement in growing rats. *J. Nutr.*, **109**, 904 - 915 (1979).
- 17) 谷沢久之・岡本博夫・菊地武夫: 電解質加高張グルコース液 (IVH - 1A, IVH - 1B) の栄養学的効果に関する研究. 薬理と治療, **6**, 421 - 442 (1978).
- 18) Steiger, E., Naito, H. K., O' Neill, M. B. A. & Cooperman, A.: Serum lipid in total parenteral nutrition. *J. Surg. Res.*, **24**, 527 - 534 (1978).
- 19) 藤井暢三: 生化学実験法 (定量篇), 第13版, 80 - 83頁, 東京, 南山堂, 1964.
- 20) 佐々木匡秀: オルトトルイジン硼酸法による血糖超微量定量法. 臨床病理, **12**, 434 - 437 (1964).
- 21) Thompson, R. P. H.: Modification of Michaelsson's method for the measurement of plasma total bilirubin. *J. Clin. Path.*, **22**, 439 - 441 (1969).
- 22) 水野映二・仁科甫啓・北村元仕: 血清総蛋白定量法の改良, 臨床病理, **19**, 427 - 430 (1971).
- 23) Doumas, B. T., Watson, W. A. & Biggs, H. G.: Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin. Chim. Acta.*, **31**, 87 - 96 (1971).
- 24) 日本消化器病学会肝機能研究会: 血清トランスアミナーゼ測定標準操作法補遺. 医学のあゆみ, **69**, 577 - 579 (1969).
- 25) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265 - 275 (1951).
- 26) de Duve, C., Pressman, B. C., Gianetto, R., Wattiaux, R. & Appelmans, F.: Tissue fraction studies. *Biochem. J.*, **60**, 604 - 617 (1955).
- 27) Dudrick, S. J., Macfadyen, B. V., Vanburen, C. T., Ruberg, R. L. & Maynard, A. T.: Parenteral hyperalimentation. *Ann. Surg.*, **176**, 259 - 264 (1972).
- 28) 久保雅子: 幼若期高カロリー輸液における肝臓の組織学的変化に関する実験的研究. 日小外会誌, **12**, 269 - 297 (1976).
- 29) 金杉和男: 閉塞性黄疸時の高カロリー輸液による肝への影響. 日外会誌, **80**, 572 - 588 (1979).
- 30) 大柳治正・白川勝・山下修一・関田幹雄・奥村修一・中谷正史・鄭正秀・永津正章・光野孝雄: 閉塞性黄疸の病態生理と手術時期についての検討. 日消外会誌, **8**, 211 - 219 (1975).
- 31) Schaffner, F., Bacchin, P. G., Hutter, F., Schrnbeck, H. H., Sarkozi, L. L., Denk, H. & Popper, H.: Mechanism of cholestasis. *Gastroenterology.*, **60**, 888 - 897 (1971).
- 32) Blanchard, J., Steiger, E., O'Neil, M. B. A., Naito, H., Sebeck, B. & Shamberger, R. J.: Effect of protein depletion and repletion on liver structure, nitrogen content and serum protein. *Ann. Surg.*, **190**, 144 - 150 (1979).
- 33) Portis, S. A. & Weinbeg, S.: Recent advances in the medical treatment of cirrhosis of the liver. *J. A. M. A.*, **149**, 1265 - 1272 (1952).
- 34) Soskin, S. & Hymann, M.: Physiologic basis of intravenous dextrose therapy for disease of the liver. *Arch. Int. Med.*, **129**, 1265 - 1270 (1939).
- 35) 緒方規矩雄: 蛋白質アミノ酸代謝研究法. 代謝, **13**, 1743 - 1751 (1976).
- 36) Wu, C.: Metabolism of free amino acid in fasted and zein - fed rats. *J. Biol. Chem.*, **207**, 775 - 786 (1954).
- 37) 原滋郎: 手術後の蛋白代謝改善因子に関する実験的研究. 日外会誌, **71**, 684 - 701 (1970).
- 38) 緒方規矩雄: 血清アルブミンの生合成, 蛋白質・核酸・酵素, **12**, 1346 - 1351 (1975).
- 39) 水野義晴: アルブミンの生合成. 代謝, **5**, 835 - 841 (1968).
- 40) 平山千里・福田勉・平塚敏・河辺光国: 肝障害と

蛋白代謝異常. 代謝, 3, 122 - 130 (1966).

41) Peter, T., Jr.: The biosynthesis of rat serum albumin. *J. Biol. Chem.*, 237, 1186 - 1189 (1962).

42) Campbell, P. N., Greengard, O. & Kernot, B. A.: Studies on the synthesis of serum albumin by the isolated microsome fraction from rat liver. *Bioch.*, 74, 107 - 117 (1960).

43) Fleck, A., Shepherd, J. & Munro, H. N.: Protein synthesis in rat liver. *Science.*, 150, 628 - 629 (1965).

44) 岡博: 肝の循環・代謝・酵素 (織田・阿部・中川・滝島・堀内・鎮目・古川・祖父江・内野・尾前編), 第1版, 1 - 16頁, 大阪, 永井書店, 1979.

45) 木藤半平: 蛋白質欠乏白鼠肝切片及び無細胞系の蛋白質生成能, 新潟医学会誌, 85, 462 - 472 (1971).

46) 池原征夫: アルブミンの生合成と分泌. 福大医紀, 6, 85 - 93 (1979).

47) 平山千里: 血漿タンパク質 (平山・右田編), 第1版, 287 - 328頁, 東京, 医歯薬出版株式会社, 1979.

48) Denk, H., Eckerstorfer, R. & Rohr, H. P.: The endoplasmic reticulum of the rat liver cell in experimental mechanical cholestasis. Correlated biochemical and ultrastructural - morphometric studies on structure and enzyme composition. *Exp. Molec. Pathol.*, 26, 193 - 203 (1977).

49) 川田尚鋪: 肝リボソーム RNA の生合成及び分解過程に及ぼす蛋白欠乏の影響. 新潟医学会誌, 89, 335 - 347 (1975).

50) 磯部芳彰: 閉塞性黄疸における肝蛋白合成に関する実験的研究. 十全医誌, 91, 203 - 218 (1982).

51) Auranen, A.: Liver involvement in cholecystitis and in obstructive icterus. *Acta. Chir. Scand.*, suppl 424, 1 - 52 (1972).

52) Striebel, J. P., Holm, E., Lutz, H. & Storz, L. W.: Parenteral nutrition and coma therapy with amino acid in hepatic failure. *J. P. E. N.*, 3, 240 - 246 (1979).

53) Host, W. R., Serlin, O. & Rush, B. F.: Hyperalimentation in cirrhotic patients. *Am. J. Surg.*, 123, 57 - 62 (1972).

54) Munro, H. N.: Carbohydrate and fat as factors in protein utilization and metabolism. *Physiol. Rev.*, 31, 449 - 488 (1951).

55) Rothschild, M. A., Oratz, M. & Schreiber, S. S.: Alcohol, amino acid, and albumin synthesis. *Gastroenterology.*, 67, 1200 - 1213 (1974).

56) Schersten, T., Bjokerud, S., Jakoi, L. & Bjorutorp, P.: Oxidation and phosphorylation reactions in isolated liver mitochondria in normal and icteric condition. *Scand. J. Gastroent.*, 1, 284 - 291 (1966).

57) Farber, E., Shull, K. H., Villa - Trevino, S., Lambardi, B. & Thomas, M.: Biochemical pathology of acute hepatic adenosinetriphosphate deficiency. *Nature.*, 203, 34 - 40 (1964).

58) Wittman, J. S., Lee, K. & Miller, O. N.: Dietary and hormonal influences on rat liver polysome profiles; fat, glucose and insulin. *Biocchim. Biophys. Acta.*, 174, 536 - 543 (1969).

59) Lundholm, K., Schersten, T., Lindstedt, G. & Lundberg, P. A.: Studies on the biosynthesis of albumin and proteins in human liver tissue. *Eur. J. Clin. Invest.*, 7, 275 - 282 (1977).

60) Tracht, M. E., Tallal, L. & Tracht, D. G.: Intrinsic hepatic control of plasma albumin concentration. *Life Science.*, 6, 2621 - 2628 (1967).

61) Rothschild, M. A., Oratz, M., Evans, C. D. & Schreiber, S. S.: Role of hepatic interstitial albumin in regulating albumin synthesis. *Am. J. Physiol.*, 210, 57 - 62 (1966).

62) Goodlad, G. A. J.: Diet and the action of cortisone on protein metabolism. *Biochem. J.*, 73, 343 - 348 (1959).

Influence of Intravenous Hyperalimentation on Albumin Synthesis in Rat under Obstructive Jaundice Yoshinori Kusajima, Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. Juzen Med. Soc.*, **91**, 280—293 (1982)

Key words: Intravenous hyperalimentation, Obstructive jaundice, Albumin synthesis

Abstract

An experimental study was carried out to investigate the influence of intravenous hyperalimentation on protein synthesis, especially albumin synthesis and hepatic function and histopathological changes of rat liver under obstructive jaundice. Jaundice was developed by ligating and dividing the common bile duct and sham-operated jaundice-free rats were used as control. Intravenous alimentation with high (296cal/kg/day) or low (108cal/kg/day) calorie solution was initiated two weeks after the operation and was continued for one week without oral intake. At the end of intravenous alimentation, 100 μ Ci of 3 H-leucine was intraperitoneally injected into each rat and the incorporation of 3 H-leucine into liver total proteins, liver microsomal proteins, liver microsomal albumin and serum albumin was measured 30 min after the injection. No significant difference in 3 H-leucine incorporation into liver microsomal albumin was observed in jaundice-free rats between two groups infused with the high and low calorie solution. On the other hand, the incorporation was decreased in jaundiced rats compared with that in jaundice-free rats. The decrease was more evident in rats nourished with the low calorie solution. The similar effect of intravenous hyperalimentation was observed in 3 H-leucine incorporation into the liver proteins, the liver microsomal proteins and serum albumin. The administration of high calorie solution could definitely protect against the increase in serum GOT and the decrease in serum total protein and albumin, caused by that of low calorie solution in jaundiced rats. Histopathological changes in liver such as focal necrosis, proliferation of the bile ducts and small round cell infiltration in the portal tract due to obstructive jaundice were remarkable in the rats infused with the low calorie solution. On the other hand, these unfavorable changes were less evident when the high calorie solution was infused. It was concluded from these results that nutritional supply by intravenous hyperalimentation was one of the most important measure to maintain the hepatic function including albumin synthesis under obstructive jaundice.