

肝性昏睡の研究

第1編 特に肝障害時における ammonia 代謝と交叉循環 による ammonia の処理について

金沢大学大学院医学研究科第一外科学講座(主任: 卜部美代志教授)

清 崎 克 美

(昭和38年3月1日受付)

本文の要旨は昭和37年7月第10回人工内臓研究会にて発表した。

既に紀元前 Hippocrates は肝疾患における 精神神経症状について記載している。紀元2世紀頃になつて Gallen は黄疸を伴つた 精神症状に注目し胆汁を作る肝臓において natural spirit が存在し、これが心臓に達して vital spirit となり、さらに血行を介して脳に働くとした。

しかし肝疾患における精神神経症状、特に肝性昏睡の知見については、その後余り大きな進歩がみられず19世紀に至つている。1860年 Frerichs, Lyden らは胆汁酸類が血中に停滞し、精神神経症状を惹起せしめるという所謂 Cholemia なる概念をたてた。その後、暫くは肝性昏睡の本態について決定的な説明を与えるものが出していない。1893年 Hahn¹⁾ は Eck 氏瘻犬においての肉中毒を報告し、肝性昏睡の場合門脈循環異常と体内窒素溜溜のあることを注意している。その後 Monguio²⁾, Van Caulaert³⁾ らは肝疾患において血中 ammonia 値の上昇があると報告して以来、肝性昏睡における血中 ammonia の役割が注目されるようになった。

1930年 Kirk⁴⁾ は肝硬変患者の腹壁の副血行静脈から採取した血液の ammonia 濃度が高いことを報告し、1952年には Gabuzda⁵⁾ らが肝硬変患者に高蛋白食、塩化アンモン、陽イオン交換樹脂等の含窒素物質を投与すると肝性昏睡類似の症状を惹起すると報告した。さらに McDermott⁶⁾ は Eck 氏瘻犬患者において Hahn¹⁾ が報告した肉中毒と同じような窒素物質との相関を報告している。

さらに Sherlock⁷⁾ は肝硬変患者においては門脈血が肝臓を by-pass すると述べ、肝硬変患者における

蛋白代謝が中枢に及ぼす影響を重要視し、これを portal-systemic encephalopathy と呼び肝性昏睡に至るまでには、腸管内の窒素源の存在、肝機能障害、門脈下大静脈の短絡の存在の3要素を必要とすると述べている。

このように肝性昏睡の原因は ammonia であるという考え方は一般に強く信じられるようになり、ammonia の発生或いは処理についての研究も多く行われた。Folin⁸⁾ らは門脈血の ammonia 濃度が高いことを報告し、Silen⁹⁾ らも犬の消化管よりの種々の部位で静脈血 ammonia 値を測定し、ammonia の主な発生部位は結腸であると述べた。

また ammonia の処理については McDermott の門脈血、肝静脈血の ammonia 較差の研究や¹⁰⁾、肝の全剔により血中 ammonia が著増するという報告等¹¹⁾よりみて、肝において ammonia 処理が行われていることは明らかである。

一方肝性昏睡の ammonia 説に反対する人も少なくない。即ち彼らは肝性昏睡における ammonia 値が意識障害の程度と必ずしも平行しないことがあり、肝性昏睡患者でも血中 ammonia 値が余り増加していないことなどより ammonia 説に疑問を持つているものである。

最近木谷¹²⁾は臨床例における血中 ammonia と意識障害について検討し、肝脳疾患における高 ammonia 血症と異常行動に注目し、電気生理学的に推論して ammonia は肝性昏睡初期にみられる異常行動、異常情動の生起因子であるとし、この他に肝不全因子なるものを想定し、これが肝性昏睡の生起因子だと述べ

Studies on the Hepatic Coma. Part I. Ammonia Metabolism in Hepatic Insufficiency Dogs and the Eliminative Efficiency for Hyperammonemia by using Cross Circulation. Katsumi Kiyosaki, Department of Surgery, (Director: Prof. M. Urabe), School of Medicine, University of Kanazawa.

た。最近、高橋ら¹³⁾は低級脂酸がこの肝不全因子に相当すると述べ注目を浴びている。

このように現在では ammonia が肝性昏睡の生起因子であるとは断定されていないが、肝性昏睡の場合血中 ammonia が増加することが多いこと、ammonia 代謝の改善により昏睡より覚醒したいという報告等¹⁴⁾よりして、肝性昏睡時の ammonia の役割を全く否定出来ないものとしており、なお研究の必要があるう。

次に肝性昏睡の治療については1953年 Walshe¹⁴⁾が glutamin 酸 soda による治療により、昏睡より覚醒せしめたと報告して以来、治療方針は主として ammonia 代謝改善という方向に向けられた。Najarian¹⁵⁾は L-arginine による著明な効果を報告し、これと同じ意味で蛋白投与制限、腸内浄化、抗生物質投与等が行われている。この他副腎皮質 hormone 等による治療等いろいろの方向より治療が行われるがこれらの治療にも拘らず、肝性昏睡の予後は甚だ悪い。これらの治療法とは全く別の立場から1956年、Kiley¹⁶⁾は Kolff の人工腎臓を用いて血中 ammonia を除去したと報告して以来、本邦においても渋沢¹⁷⁾、稲生¹⁸⁾らにより肝不全に対する人工腎臓の有用性が述べられた。さらにこれらより出発して杉浦¹⁹⁾、三上²⁰⁾らによつて人工肝臓という新しい考え方が発表され、実験的或いは臨床的にその効果が論ぜられるようになった。しかし、人工腎臓或いは人工肝臓においては透析膜が前提にあり、これより考えて肝の持つ複雑な機能をすべて代行し得るとはいえず、肝不全に対する治療法としては未だ不完全なものである。Otto²¹⁾らが行っている剔出肝灌流法は一時的とはいえ、肝機能のすべてを代行せんとしたものであるが、肝の anoxia その他多くの問題があり、Starzl²²⁾の報告している同種肝移植も臨床的応用は未だ将来の問題といえよう。これらと全く別の面で Lillehei²³⁾は直視下心内手術の目的で交叉循環を試み、これを臨床にも応用している。

著者は肝障害犬について ammonia の処理能力を探索し、健康犬肝の処理能力と比較した。また人工腎臓、交叉循環等を操作して、肝不全に対する交叉循環応用の可能性について探索した。

実験動物と実験方法

1. 実験動物:

実験動物は 6~18kg の健康な雑種犬を使用した。

2. 実験方法

i) 肝障害犬の作製

肝障害犬の作製に当つては10%四塩化炭素 olive 油

溶液を体重 1 kg 当り 1.0 cc を腎筋内に注射し、これを隔日行い 5 週後に実験に供した。

ii) 肝機能の測定

肝機能については次の項目を検査した。

a) 血清蛋白

日立社製の屈折計により測定した。

b) 黄疸指数

Meulengracht 氏法により測定した。

c) 血清 cobalt 反応 (Co. 反応と略す)

井上、雲氏法により測定した。

d) 硫酸亜鉛試験 (ZTT と略す)

Kunkel 氏法により測定した。

e) Thymol 混濁反応 (TTT と略す)

Maclagan 氏法により測定した。

f) BSP 試験

30分後の血中停滞値を求めた。

iii) 肝血流量の測定²⁴⁾

肝血流量については Au¹⁹⁸ colloid 溶液 50 μ c を大腿静脈より注入、以後 1 分毎に大腿静脈より 1 cc 宛正確に採血し scintillation counter により半減時間を求め、次式により計算した。

$$LBF \text{ ml/min.} = CBV \text{ ml} \times K^{-1} \text{ min.}$$

LBF: 肝血流量, CBV: 循環血液量

K: 消失係数 T_{1/2}: 濃度半減時間

$$K = \frac{\log_e 2}{T_{1/2}} = \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

また肝動脈、門脈血液量を分離測定する目的で、開腹を行い、肝動脈、門脈を肝門部で露出し、これに tape をかけ各々別に遮断を行い、肝動脈を遮断した場合の Au¹⁹⁸ の半減時間より門脈血液量を、門脈を遮断した場合、同様にして肝動脈血液量を測定した。

iv) 血中 ammonia 窒素の測定

Conway の微量拡散定量法²⁵⁾を用い、Russel の方法にて発色させ、光電比色計により比色定量した。

v) 乳酸の測定

乳酸は Hydroxydiphenyl 法により測定した。

vi) pH の測定

血液の pH は硝子電極 pH 計により測定した。

vii) 血清の塩類

日立社製の炎光度計により測定した。

viii) 肝 Ferritin 量の測定²⁶⁾

米山の変法にて Ferritin を分離し α - α' -dipyridyl により発色させ光電比色により定量した。

ix) ammonia 負荷方法

ammonia を負荷し昏睡を起させるため、または上昇した血中 ammonia 窒素濃度の変化を調べるため

に、塩化 ammonium 溶液を負荷した。この際には大腿静脈を露出し、catheter を挿入し持続点滴装置を用いて 2% 塩化 ammonium 溶液を点滴注入した。点滴の速度は体重 1 kg 当り、1 分間に 0.2cc 宛を注入した。なお四肢及び脳の動、静脈血の ammonia 窒素濃度較差を求めるために、頸動静脈、大腿動静脈中に持続 catheter を挿入して採血した。また肝静脈血を採るために肝静脈中に catheter を挿入採血した。

x) 人工腎臓の回転方法

人工腎臓の装置としては、比較的安定した結果が得られ、しかも取扱いが便利なために、慈大式 Electro-dialyser²⁷⁾ を用いた。透析膜は青州堂の gatsheet を用い、灌流液は NaCl 23.2g, KCl 1.28g, NaHCO₃ 10.0g, glucose 28.0g, MgCl₂ 0.6g, NaH₂PO₄ 0.96g を 4ℓ の水に溶解し用いた。透析の際には、電流 4000mA, 電圧 25V とし、電極交換は 5 分毎に行つた。

回転の際には装置内は 70% alcohol を満たし消毒した後、生理的食塩水をもつて十分に洗滌した。装置内における容量は約 250cc で回転の際には、他の犬の血液をもつてこれを満たした。ammonia 負荷を行つた後人工腎臓を回転する際に、犬の血液中に負荷された ammonia が装置内に予め入れられた血液により稀釈されるのを防ぐ意味で、犬の循環血液量に比例した量の塩化 ammonium を装置内の血液にも注入し、人工腎臓を回転した。人工腎臓回転の際には血液は大腿動脈より吸引、大腿静脈中に注入したが流量は 1 分間 50cc とした。回転直前に犬の体重 1kg 当り 2mg の heparin を静注し、60 分後にさらに 1mg 追加した。人工腎臓の回転は 2 時間これを行い、術後 2 日間は penicillin 30 万単位宛投与した。

xi) 交叉循環法²⁸⁾

装置としては 1 個の 5 翼型 DeBaKey 型 pump を使用し、第 1 図のように 2 本のゴム管を挿入し、吸

引、注入を同時に行うようにし、各流量を一定にするようにした。流量は 100~400cc/min. 位まで自由に調節出来る。回路は vinyl 管とガラス管をもつて連結し、連結に要するガラス器具は silicone で処理したものを用いた。交叉循環において所謂 donor となるべき正常犬は recipient となるべき肝障害犬よりも 2~8kg 体重の大きいものを用いた。交叉循環を行う際には、吸引は大腿動脈より行い、相手方の大腿静脈内に注入した。交叉循環開始直前に健康犬、肝障害犬共に体重 1kg 当り 2mg の heparin を静注し、60 分後に再び 1kg 当り 1mg の heparin を追加した。交叉循環の際の流量は肝障害犬の体重 1kg 当り 30cc/min. とした。回転するに当り装置内の容量は僅か 30cc であるため、これを誤差の範囲と見做し、生理的食塩水をもつて満たした。また ammonia 負荷を行つた犬の血液が装置内の血液により稀釈されることは誤差の範囲内と見做した。

しかし肝障害犬に負荷された ammonia が交叉循環により、正常犬の血液により稀釈されることを補足する意味で循環血液量に準拠する相当量の塩化 ammonium を両犬に同時に負荷した。交叉循環は 2 時間これを行い、術後 2 日間 penicillin を投与し、術後 1 週目に肝機能検査、肝の組織学的検索を行つた。

実験成績

1. 四塩化炭素注射による肝機能、肝血流量、肝 Ferritin 量、肝の組織学的変化

A) 肝機能

i) 正常犬における成績

第 1 表に示す如く、特に異常所見はみられない。

ii) 肝障害犬における成績

第 2 表に示す如く、血清蛋白量はやや低く、膠質反応に軽度の障害を認める。黄疸指数はやや高く、BSP 排泄障害を認める。

B) 肝血流量

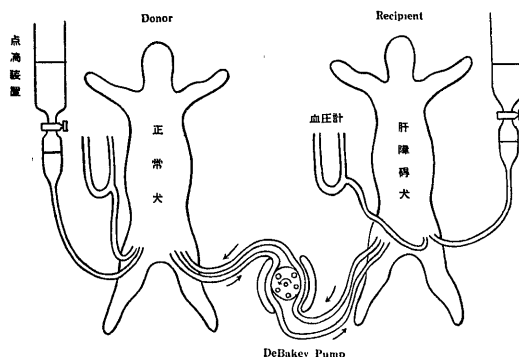
肝機能検査を行つた犬について Au¹⁹⁸ を用いて肝血流量を測定した結果は次の如くである。

i) 正常犬についての成績

第 3 表に示すように正常犬の肝血流量は、36.5~48.0cc/min./kg, 平均 41.5cc/min./kg を示す。なお開腹の上測定した肝動脈の血流量は 9.3~13.8cc/min./kg, 平均 11.06cc/min./kg となり、門脈血流量は平均 29.8cc/min./kg を示した。門脈血流量と肝動脈血流量の比は大体 3:1 であるが、両者の和は先に測定した肝血流量に必ずしも一致していない。

ii) 肝障害犬における成績

第 1 図 交叉循環模式図



第1表 正常犬における肝機能検査成績

No.	犬		血清蛋白 g/dl	黄疸指数 単位	血清コバ ルト反応	ZTT	TTT	BSP 30分値 (%)
	体重 kg	性						
1	10	♀	6.8	4	R2(5)	6.0	2.0	5
4	8	♂	7.0	3	R3(6)	4.0	1.6	7
5	7	♂	6.9	4	R2(5)	7.8	1.8	4
6	9	♀	7.2	6	R2(4)	3.8	1.5	3
8	8	♀	7.2	5	R5(7)	4.8	2.0	2

第2表 四塩化炭素注射犬における肝機能検査成績

No.	犬		血清蛋白 g/dl	黄疸指数	血清コバ ルト反応	ZTT	TTT	BSP 30分値 (%)
	体重	性						
11	7	♀	6.5	5	R0(3)	9.0	4.5	15
13	12	♀	6.6	8	R3(6)	15.5	3.0	20
14	10	♂	5.8	5	R4(6)	16.0	6.0	12
15	8	♂	6.5	10	R5(7)	16.0	3.8	13
17	7	♂	6.9	3	R2(5)	13.0	6.6	16
19	5	♀	7.0	12	R3(5)	14.5	5.8	19
22	6	♂	6.6	8	R5(7)	8.8	5.4	22
23	8	♀	6.2	6	R5(6)	15.0	6.4	19
24	10	♂	6.4	4	R6(8)	14.0	3.9	8
26	9	♀	6.5	3	R3(5)	10.5	2.0	12

第3表 正常犬の肝血流量

No.	犬		肝血流量		肝動脈 血流量 cc/min /kg	門脈血 流 量 cc/min /kg
	体重 kg	性	cc/min	cc/min /kg		
1	10	♀	445.1	44.5	11.8	29.5
4	8	♂	307.3	38.4	9.3	28.0
5	7	♂	336.1	48.0	13.8	31.2
6	9	♀	328.7	36.5	10.9	26.7
8	8	♀	318.6	39.8	9.5	28.4

第4表 四塩化炭素注射犬の肝血流量

No.	犬		肝血流量		肝動脈 血流量 cc/min /kg	門脈血 流 量 cc/min /kg
	体重	性	cc/min	cc/min /kg		
11	7	♀	171.5	24.5	7.2	15.4
15	8	♂	286.7	35.8	12.5	22.5
17	7	♂	154.8	22.1	8.3	12.4
23	8	♀	147.2	18.4	7.2	10.5
24	10	♂	269.5	26.9	7.4	16.8

肝障害犬における肝血流量は第4表に示す如く、18.4~35.8cc/min./kg, 平均 25.5cc/min./kg で肝血流量の著明な減少を認める。これを前述の方法で測定した門脈血流量は 10.5~22.5cc/min./kg, 平均 15.5cc/min./kg となり、肝動脈血流量は 7.2~12.5cc/min./kg, 平均 8.5cc/min./kg となつた。この際における門脈血流量、肝動脈血流量の比は大体 2:1 となり、門脈血流量の減少の割合が大きい。この際も両血流量の和は先の肝血流量の値に一致しない。

C) 肝 Ferritin 含量

肝機能、肝血流量測定後、直ちに肝の一部を切除し、肝 Ferritin 量を測定した。これは第5表に示す如く正常犬では平均 216 γ /g, 肝障害犬では平均 160 γ

第5表 肝 Ferritin 含量

正 常 犬		四塩化炭素犬	
No.	Ferritin γ /gr	No.	Ferritin γ /gr
1	285	11	150
4	210	13	175
5	185	14	160
6	190	15	120
8	180	19	180
9	245	24	165
		26	170
平均	216	平均	160

/g と著明な減少を認めた。

D) 四塩化炭素注射による肝の組織学的変化について

肝の組織所見は多少の個体差を示すものはあるが、いずれも肝細胞の変性、壊死の諸相を呈する。即ち肝実質細胞の原形質の空胞化、腫大と、これによる類静脈洞の圧迫消失、核の崩壊が瀰漫性に認められ、主として小葉中心性に現われている(写真1, 2)。それらの病変のさらに高度なものにあつては、中心静脈のまわりの肝細胞の壊死部に脂肪滴の出現が著しく、リンパ球、単球、組織球等の浸潤が認められ、出血を伴う部や、陳旧化して線維化の起り始めている像もみられる(写真3)。かかる肝の中心性壊死の病変のために小葉周辺には肝実質細胞の残存が認められ、再生像も若

干観察された。これらの肝変性所見は、犬に投与された四塩化炭素による障害像と認められる。

2. 塩化 ammonium 負荷時における血中 NH₃-N 濃度の変動について

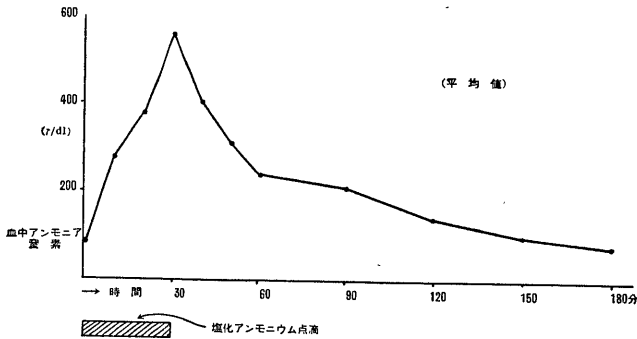
正常犬における成績

前述の如き方法で塩化 ammonium を大腿静脈内に点滴を行うが、点滴開始後暫くすると犬は不穏状態を示し、点滴30分で嘔吐、全身痙攣を示すに至り、平均50分で昏睡状態に陥る。ここで点滴注入を中止すると、次第に覚醒し始め、60分で点滴開始前の状態に回復する。これを血中 NH₃-N 濃度より窺うとに第6表に示す如く点滴開始と同時に血中濃度は急激に増加し、点滴中止と同時に血中濃度は上昇時と同じような curve をもつて減少し始めるが、点滴中止後30分す

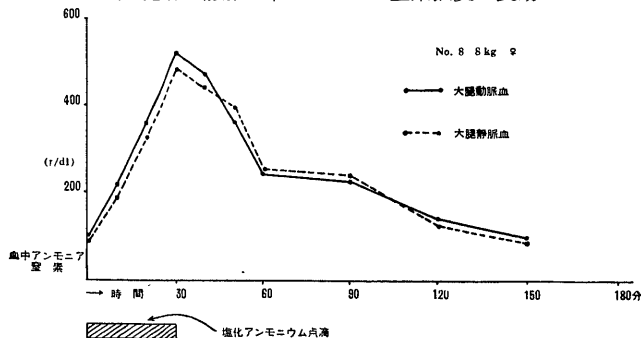
第6表 正常犬にアンモニア負荷を行つた際の血中アンモニア窒素濃度の変動 (γ/dl)

犬 No.	アンモニア負荷前	アンモニア負荷中			アンモニア負荷中止後					
		20分後	40 "	45 "	15分後	35 "	55 " "	75 "	95 "	115 "
1	80	510	650	720	560	380	250	180	140	85
5	60	380	520	810	610	360	280	155	120	90
6	70	420	530	650	550	345	220	180	135	80

第2図 正常犬にアンモニア負荷30分を行つた際の血中アンモニア窒素濃度の変動



第3図 正常犬にアンモニア負荷30分を行つた際の大腿動、静脈血中アンモニア窒素濃度の変動



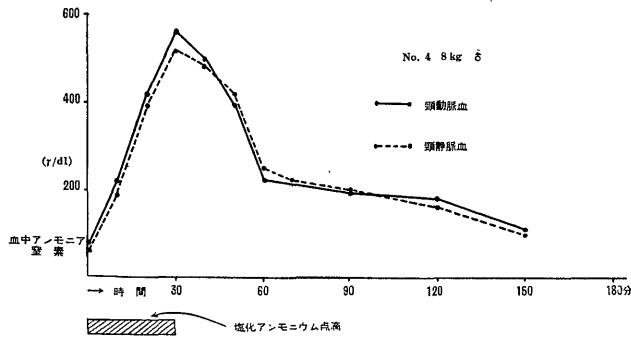
ると減少曲線は緩かになり 120 分で点滴開始前の値に回復する。

ただし塩化 ammonium 負荷により昏睡状態に陥る時間は正常犬では平均50分を要するが、肝障碍犬においては平均30分で昏睡状態に陥る。従つて比較対照するために正常犬においても30分間塩化 ammonium を点滴注入したものについて検索した。この結果は第2図にみられるように点滴負荷により急激に上昇した血中の NH₃-N は30分で平均 570 γ/dl に達し、以後点滴中止と同時に急に減少し始め、点滴中止後 120分

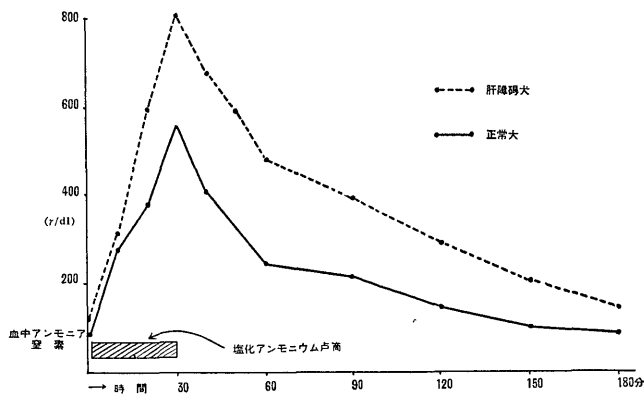
殆んど点滴前の値に戻る。

一方大腿動、静脈血の血中 NH₃-N 濃度の較差をみると、第3図にみられるように点滴中は動脈血の濃度の方が静脈血の濃度よりも高く、四肢においても ammonia の処理が行われていることが窺われる。しかし点滴中止後は一時この関係は逆になり、むしろ ammonia が放出される傾向を示している。静脈血値の方が動脈血値よりも高い状態は点滴中止後90分で元に戻るが、この間の動静脈血の NH₃-N 濃度の較差は 50 γ/dl 以内であつた。さらに頸動静脈血の較差を調

第4図 正常犬にアンモニア負荷を行つた際の頸動静脈血中アンモニア窒素濃度の変動



第5図 肝障碍犬にアンモニア負荷30分を行つた際の血中アンモニア窒素濃度の変動(r/dl)と正常犬における成績との比較



第7表 四塩化炭素犬にアンモニア負荷30分を行つた際の血中アンモニア窒素濃度の変動 (γ/dl)

犬 No.	体重 kg	アンモニア負荷前	アンモニア負荷中			アンモニア負荷中止後						
			10分後	20分	30分	40分	50分	60分	90分	120分	150分	180分
13	12	110	310	565	810	760	610	485	390	310	220	140
19	5	125	340	605	795	650	595	420	385	240	195	155
26	9	110	295	615	870	710	585	520	415	380	210	160
29	7	100	355	590	745	630	565	485	405	355	215	135
30	8	95	285	600	825	680	620	510	390	320	185	120

べた結果でも第4図に示すように大腿動静脈血の成績と大体同様な傾向を示している。

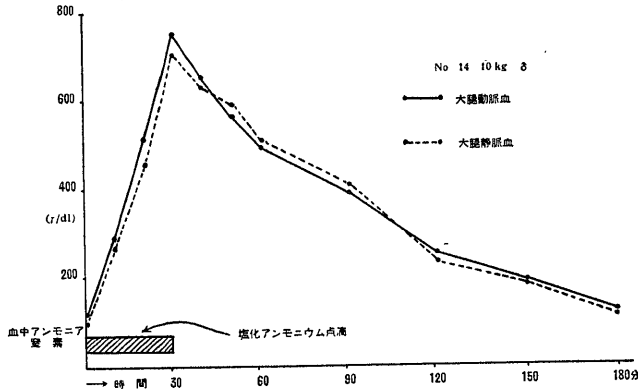
B) 四塩化炭素による肝障害犬における成績

正常犬と同様の方法で塩化 ammonium を負荷した場合、肝障害犬においては平均30分で昏睡状態に陥る。この際の血中 NH₃-N 濃度の変動は第7表に示す如くであり、正常犬に比して血中濃度の上昇が早く、点滴中止後は正常犬に比して減少が緩徐である。正常

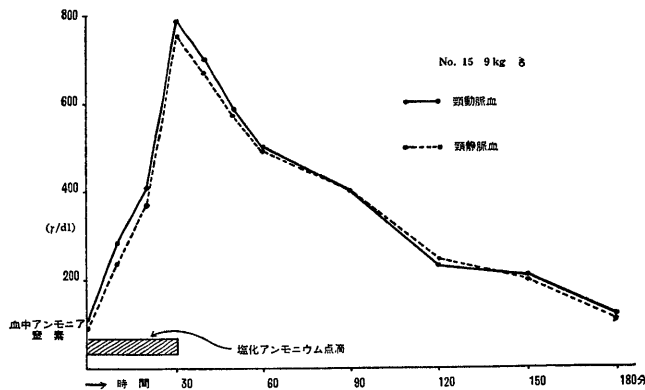
犬の成績と比較すると第5図の如くなり、同じ30分負荷を行つた場合30分後における血中 NH₃-N 濃度は、肝障害犬では正常犬よりも約 250 γ/dl 高い濃度を示している。また点滴中止後の血中 NH₃-N の消失曲線をみると肝障害犬では、正常犬に比して明らかに消失が遅延している。

大腿動静脈血中 NH₃-N 濃度の較差は、第6図に、頸動静脈血中の NH₃-N 濃度の較差は第7図に示す如

第6図 肝障害犬にアンモニア負荷30分を行つた際の大腿動、静脈血中アンモニア窒素濃度の変動 (γ/dl)



第7図 肝障害犬にアンモニア負荷30分を行つた際の頸動、静脈血中アンモニア窒素濃度の変動



第8表 肝障害犬にアンモニア負荷30分を行つた後、人工腎臓を2時間回転した際の血中アンモニア窒素濃度の変動 (γ/dl)

犬 No.	体重 kg	アンモニア負荷前	アンモニア負荷中			負荷後人工腎臓回転中						回転後
			10分	20分	30分	40分	50分	60分	90分	120分	150分	
35	8	110	295	510	785	510	405	310	230	190	150	95
37	7	95	245	485	760	545	365	255	210	185	160	120
39	11	130	250	540	720	605	390	295	230	205	170	110
40	6	120	260	580	755	520	385	280	185	155	145	105
42	9	105	305	620	815	690	410	320	195	180	145	130

くでいずれも正常犬におけると同様の傾向を示しており、四肢の筋、或いは脳による ammonia の処理能力は肝障害によつて殆んど影響を受けない。

3. 塩化 ammonium 負荷後、人工腎臓を回転せる際の血中 NH₃-N の変動

肝障害犬に対して30分間塩化 ammonium を負荷した後、直ちに人工腎臓を回転し検索した。塩化 ammonium 点滴による血中 NH₃-N 濃度は第8表に示す傾向をもつて上昇するが、点滴中止後直ちに人工腎臓を回転することにより、血中 NH₃-N 濃度の減衰曲線は肝障害犬に ammonia を負荷し放置した場合に比べ、急峻な下降を示し、人工腎臓回転による ammonia 除去の効果が示されている。

種々の実験群の成績を比較すると第8図の如く人工腎臓回転の場合の減衰程度は肝障害犬に ammonia 負荷を行つてそのまま放置した群の場合よりも速か

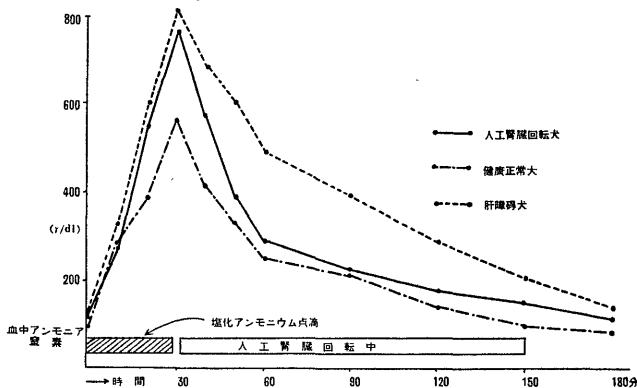
正常犬に ammonia 負荷を行つて放置した群の場合よりも遅い。またこの際の大腿動脈血、頸動脈血の血中 NH₃-N 濃度較差の変化も前述の実験におけると同様の傾向を示していた。

また肝静脈血—大腿動脈血の NH₃-N 濃度較差をみると第9図に示す如く、塩化 ammonium 負荷前は肝静脈血の NH₃-N 値は大腿動脈血のそれよりも低値を示し、塩化 ammonium 点滴開始と同時に両者の差は増大する傾向を示す。点滴中止後人工腎臓を回転するとその差は再び小さくなり点滴前の状態に復する。しかしこの際、肝静脈血の値が大腿動脈血の値よりも高くなることはない。

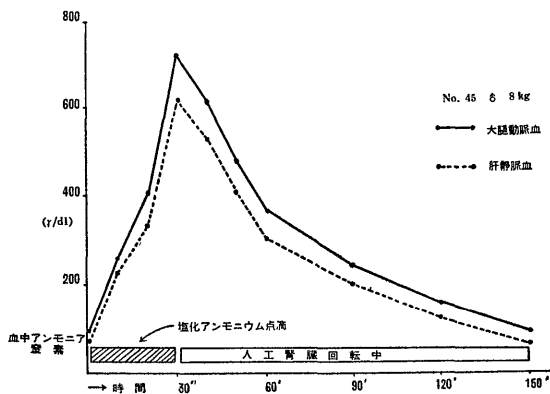
人工腎臓回転による全身状態の変化については第10図に示す如く、回転直後、一時血圧の低下を認めることがあるが、その後次第に回復し、以後著変がない。

4. 塩化 ammonium 負荷後、交叉循環を施行した

第8図 肝障害犬にアンモニア負荷30分を行つた後、人工腎臓を2時間回転した際の血中アンモニア窒素濃度の変動と正常犬及び肝障害犬に負荷のみ行つた成績の比較



第9図 肝障害犬にアンモニア負荷30分を行つた後、人工腎臓を2時間回転した際の肝静脈、大腿動脈血中のアンモニア窒素濃度の変動



際の成績

肝障害犬に対して30分間塩化 ammonium を負荷し、その後直ちに交叉循環を施行した場合の成績は次の如くである。

A. 交叉循環による血中 NH₃-N の変動

交叉循環開始前、肝障害犬、正常犬共に同一条件で塩化 ammonium を点滴負荷するが、この際、肝障害犬は30分で殆んどすべて昏睡に陥るが正常犬は昏睡に陥ることはない。負荷を30分行つた後、交叉循環を2時間施行したが、この際の血中 NH₃-N 濃度の変動は第9表に示される如く、負荷前、負荷中にあつては肝障害犬において正常犬におけるよりも血中 NH₃-N 濃度が高値を示している。交叉循環開始と同時に肝障害犬の血中 NH₃-N 濃度は次第に正常犬の値に近くなる。

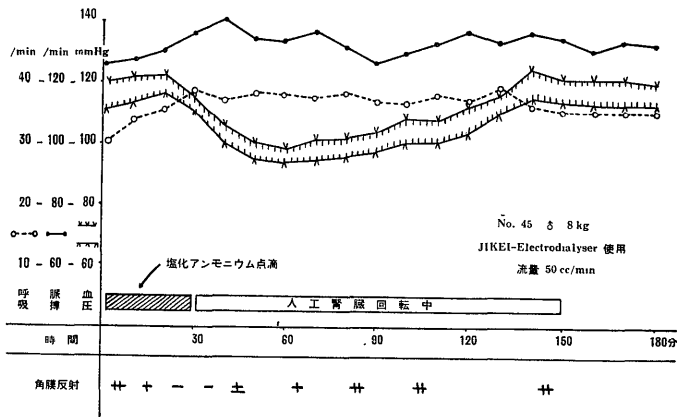
種々の実験群における成績と比較すると第11図の如く正常犬、肝障害犬に交叉循環を行つた場合、負荷中

止後、交叉循環開始と同時に血中 NH₃-N 値の変化の両実験群における差は次第に小さくなり、両群において肝障害犬に ammonia 負荷を行つて放置した場合、或いはそれに人工腎臓を回転した場合に比べて血中 NH₃-N 値のより早い減衰を示している。血中 NH₃-N 値は交叉循環開始後30分で両実験群において、200 γ/dl に低下し、120分で殆んど元の値に回復する。

正常犬及び肝障害犬に交叉循環を施した場合体重差による NH₃-N 減衰曲線の変化をみると、第12図に示す如く体重差による差異は認められず、この場合の ammonia 処理能力は体重差によつて影響されないものと考えたい。

交叉循環を行つた場合の肝静脈血、大腿動脈血中 NH₃-N 濃度をみると第13図に示す如く、負荷中、負荷後交叉循環施行時、正常犬、肝障害犬において肝静脈血の NH₃-N 値が大腿動脈血のそれよりも低い。こ

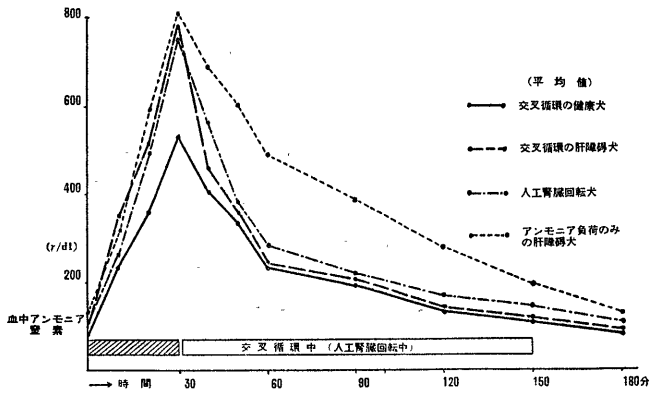
第10図 肝障害犬にアンモニア負荷30分を行つた後、人工腎臓を2時間回転せる際の全身状態の変化



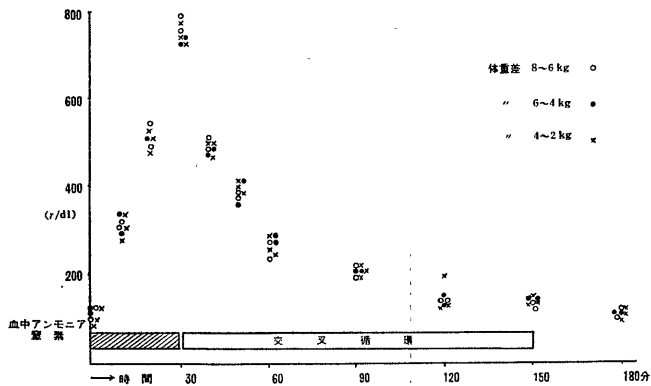
第9表 肝障害犬にアンモニア負荷30分後、交叉循環2時間施行した際の健康犬、肝障害犬の血中アンモニア窒素濃度の変動 (γ/dl)

実験 No.	犬		アンモニア負前	アンモニア負荷中			負荷後交叉循環施行中					施行後		
	No.	体重		10分	20分	30分	40分	50分	60分	90分	120分		150分	180分
1	健障	101	10	85	260	340	510	405	380	245	210	130	100	90
		55	7	95	320	510	795	450	405	255	220	135	105	100
2	健障	102	16	70	245	355	485	410	365	230	185	120	115	70
		57	8	105	345	565	810	495	390	245	190	125	105	80
3	健障	103	8	80	195	320	490	385	320	240	165	120	95	80
		61	6	105	360	550	795	450	365	260	180	125	105	90
4	健障	104	12	90	220	380	580	410	315	220	210	135	105	70
		63	7	100	380	460	765	440	340	245	230	140	110	80
5	健障	105	13	85	265	405	570	390	305	255	195	150	105	85
		64	6	110	345	510	780	455	310	280	205	160	115	95

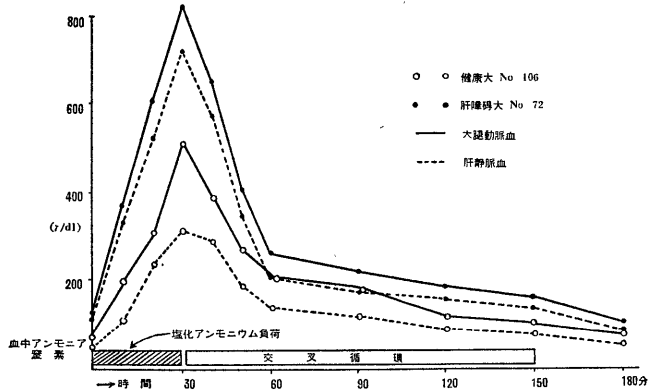
第11図 アンモニア負荷30分後交叉循環2時間施行した際の健康犬, 肝障害犬の血中アンモニア窒素濃度の変動と, 肝障害犬にアンモニア負荷のみを行つたもの, アンモニア負荷後人工腎臓を回転したものとの成績との比較



第12図 アンモニア負荷後交叉循環を施行せる際の健康犬と肝障害犬との体重差別による血中アンモニア窒素濃度の変動 (肝障害犬大腿動脈血)



第13図—アンモニア負荷後, 交叉循環を施行せる際の健康犬, 肝障害犬の肝静脈, 大腿動脈血中のアンモニア窒素濃度較差の変動



の場合正常犬の大腿動脈血—肝静脈血の $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度差は肝障碍犬のそれに比べてかなり大きい。

また交叉循環を行つた場合の大腿動、静脈血較差、または頸動静脈血の $\text{NH}_3\text{-N}$ 較差の変化は正常犬、肝障碍犬において交叉循環を行わない時の実験成績と同様の傾向を示した。

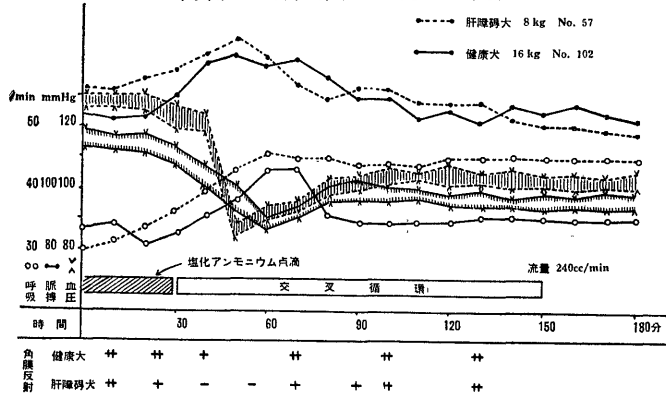
B. 次に交叉循環を行つた際の全身状態については第14図に示す如くで、交叉循環開始と同時に正常犬、肝障碍犬は一時血圧の低下、脈搏、呼吸数の増加をみ

るが、以後次第に回復し一定の状態を保つ。交叉循環開始後60分で正常犬、肝障碍犬は完全に覚醒しており、抗生物質を術後2日間投与するのみで死亡するものはなかつた。

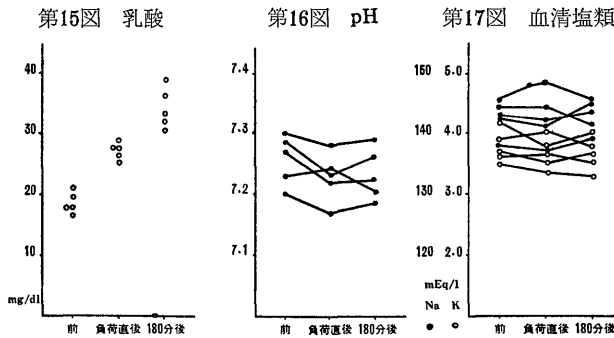
C. 交叉循環後の血液成分の変化において、乳酸は ammonia 負荷により増加し、交叉循環により術前のほぼ2倍に増加する(第15図)。pH は負荷、交叉循環後僅かに酸性側に傾く(第16図)。

血清の Na, K には著変が認められない(第17図)。

第14図 アンモニア負荷30分後交叉循環を施行した際の健康犬と肝障碍犬の全身状態の変化



アンモニア負荷30分後交叉循環を2時間施行した際の健康犬の血液成分の変化



第10表 交叉循環後1週目の健康犬、肝障碍犬の肝機能

犬		血清蛋白 g/dl	黄疸指数 単位	血清コバルト反応	ZTT	TTT	BSP 30分値 %	
No.	体重 kg							
肝障碍犬	55	7	6.4	8	R2 (5)	14.5	3.0	15
	57	8	6.0	10	R5 (7)	13.2	2.8	19
	59	6	5.8	7	R5 (7)	15.5	4.5	18
健康犬	101	10	6.9	3	R2 (5)	8.0	2.2	5
	102	16	7.0	5	R3 (6)	5.8	1.8	4
	103	8	6.8	6	R2 (5)	4.5	2.0	6

交叉循環施行後1週目に行つた肝機能検査によると正常犬、肝障害犬において術前に比べ著明な差異が認められない(第10表)。また正常犬における交叉循環施行後1週目の肝の組織学的所見には認むべき変化がない(写真4)。

総括並びに考按

四塩化炭素により肝障害の起るのは周知のことであり、その際の肝機能検査に関しても多くの臨床的、実験的な成績が出されている。著者も ammonia 代謝を調べる目的で四塩化炭素による肝障害を起し、その際の肝機能の変化を確認したものである。

肝障害時に肝血流量が減少することは山田²⁹⁾によつて Au¹⁹⁸ の方法に基づいて示されているが、著者も四塩化炭素肝障害の場合著明な肝血流量の減少を認めた。この際、門脈血流量と肝動脈血流量を別々に測定したが門脈血流量の方がより著明に減少している。上田³⁰⁾が別の方法で測定した結果も同じ傾向を示しており、肝血流量測定は肝機能の状態を判定する上に有用な方法といえる。

また著者が測定した肝 Ferritin 含量は肝障害時に著明に減少している。これは Heilmeyer³¹⁾ が述べているように肝における Apoferritin の合成能、その他の機能低下によるものと考えられる。

重症肝不全時にみられる肝性昏睡の原因については未だ完全な説明は与えられていない。Ammonia 説に対しても多くの疑問があり、高橋³²⁾らは低級脂酸が肝性昏睡の起因物質でないかと述べている。しかし肝不全時に血中 ammonia が増加していることは Monguio²⁾ 以来多くの人々に認められているところであり、血中 ammonia の増加させるような操作により肝性昏睡が惹起されることがある事実³⁾、肝障害患者に ammonium 塩を与えると、血中 ammonia 値が上昇し、肝性昏睡類似の症状を惹起する事実等³³⁾³⁴⁾ は肝性昏睡時における ammonia の役割を全く否定出来ないものにしてている。Ammonia は恐らくは肝性昏睡の生起因子になつていとはいえないまでも、肝性昏睡の病態を捉えるために主要な指標となり得るとしなくてはならない。

Ammonia の処理に関しては人工腎臓回転、交叉循環施行時の肝静脈血、大腿動脈血の NH₃-N 濃度差で見られるように、肝において十分に処理されていることが判る。McDermott¹⁰⁾ からも門脈血、肝静脈血の ammonia 較差を測定し肝における ammonia の処理を認めている。

肝以外において ammonia 処理が行われているよう

である。まず四肢の筋について検討するに大腿動、静脈血中の NH₃-N 濃度較差をみると、Artz³⁵⁾ らが述べているように ammonia の血中濃度が高くなると筋による ammonia の摂取が行われるが、血中濃度が低くなると逆に筋からの放出がみられる。この事実は筋肉における ammonia の処理はそれほど大きいものでないことを示している。

また脳については Bessman and Bessman³⁶⁾ が脳血管中の ammonia 値が高くなると脳は動脈血濃度に比例して ammonia を摂取すると述べているが、著者は頸動、静脈血の NH₃-N 濃度較差より脳における ammonia 摂取のあることを推定し得たが、逆に ammonia の放出も認め、脳の ammonia 処理能力もやはり大きいものとはいえない。

筋、脳等に比べ肝における ammonia の処理力は大きい。肝の全剔により血中 ammonia が著増する事実¹¹⁾、或いは McDermott¹⁰⁾ の業績等よりみて明らかである。著者らの肝静脈血、大腿動脈血の NH₃-N 濃度較差をみても肝における ammonia 処理能力の大きいことが判る。

肝障害の際に肝の ammonia 処理能力が低下することについては種々述べられている。Kirk⁴⁾ がクエン酸アンモンを投与した場合、肝炎や閉塞性黄疸では血中 ammonia は増加しないが肝硬変患者の腹壁の副血行枝の血中 ammonia 値が高いことから肝硬変症では門脈血が副血行枝を介して全身血行中に入るためであるとしている。White³⁷⁾ らは末梢静脈血と catheter により採取した肝静脈血との NH₃-N 値を比較測定し、肝炎の急性期にも肝の ammonia 処理能力は低下すると述べている。

著者の成績によると四塩化炭素肝障害犬の ammonia 負荷後の血中 NH₃-N 値の減衰曲線は正常犬のそれに比して著明に遅延している。Drapans³⁸⁾ も四塩化炭素肝障害においては ammonia 負荷後の肝の ammonia 除去率は正常時の80%より、38%に低下すると述べている。

しかし四塩化炭素障害の如く瀰漫性に肝が侵される場合と異なつて、正常肝において20%残存する如き肝切除を行つても尿素合成能は低下しない³⁹⁾。また Drapans³⁸⁾ が述べているように約70%の肝切除を行つた犬において、残存肝の ammonia 処理能力はなお50%の除去率を示すという。このように四塩化炭素による肝障害において ammonia 処理能力の低下するのは肝 arginase 活性が低下することにより尿素合成能の減退するためであると説明されている⁴⁰⁾。これに対し正常肝が ammonia 処理能力に富むことは著者が行

つた交叉循環実験成績に倣しても明らかである。

肝性昏睡の治療について現在までの傾向としては **ammonia** 代謝改善の方向に向けられているものが多い。高橋ら¹³⁾のいうように低級脂肪酸が肝性昏睡の生起因子であるとしても **ammonia** 代謝改善が肝性昏睡の治療法の一つであり、しかも大きな面を占めていることは事実である。しかし肝性昏睡に対する治療はその他多くの面から考えられている。内科的治療法以外に **Kiley**¹⁶⁾ 以来、主として **ammonia**, **bilirubin** 等を透析、除去しようとする外科的療法が試みられるようになってきた。本邦においても洪沢¹⁷⁾、稲生¹⁸⁾らは人工腎臓によつて血中の **ammonia** を除去し得ると述べている。ただ人工腎臓による肝性昏睡の治療効果は未だ不定であり、著者の人工腎臓実験によつても血中 **ammonia** の減衰には効果を示しているが、正常犬の肝を用いた場合より効果の少ないことが判明した。まして人工腎臓によつて肝のもつ複雑な機能をすべて代償することは不可能に近い。これらの欠点を除き、さらに広い代謝機能を補う試みとして杉浦¹⁴⁾らは人工肝臓を考案し臨床にも応用している。しかし人工肝臓も免疫学的な面等より透析膜を用いているので原則的には人工腎臓の範疇を出るものではなく今後の研究を必要とする。

著者は **ammonia** 負荷後、実験的に交叉循環を実施し、**Ammonia** 除去率は極めて良好であることを実証した。しかも交叉循環による全身状態への影響はさして著しいものではなく、**ammonia** 処理の面において交叉循環法は十分有用な方法といえる。しかし交叉循環法の肝性昏睡への臨床応用となるとなるとお問題が残されている。第1に免疫学的な面において、**donor** となるべきものは限られた人になる。この際血液交換或いは器械操作による血液破壊等によつて起る生体反応について未だ不明の点が多い。次に肝性昏睡時の代謝障碍によつて生じた各種の物質が **donor** の血中に移行することによる生体の変化等も今後解決を要する問題である。

結 論

肝障碍時における **ammonia** 処理について検索し、人工腎臓透析法及び交叉循環法の効果を検討した。この目的のために四塩化炭素による肝障碍犬を作製し、これに塩化 **ammonium** を負荷し血中 $\text{NH}_3\text{-N}$ の推移を観察した。

(1) 四塩化炭素による肝障碍において、肝機能低下、肝血流量(殊に門脈血流量)の減少、肝 **ferritin** の減少、肝組織学的所見の変化を確認した。

(2) 肝障碍犬においては正常犬に比べ2%塩化 **ammonium** の負荷により血中 $\text{NH}_3\text{-N}$ は著明に急増し、早く昏睡状態に陥る。肝障碍犬の血中 $\text{NH}_3\text{-N}$ の減少は正常犬のそれに比してかなり遅延している。

(3) 肝障碍犬に2%塩化 **ammonium** (0.2cc/kg/min.) を30分間静注負荷した後、人工腎臓(電気透析型にて流量50cc/min.) を回転すると、血中 $\text{NH}_3\text{-N}$ の減衰は、かなり早くなる。即ち人工腎臓による透析効果が認められる。

(4) 肝障碍犬に2%塩化 **ammonium** (0.2cc/kg/min.) を30分間静注負荷した後、正常犬との間に交叉循環法(流量 30cc/kg/min.) を行うと血中 $\text{NH}_3\text{-N}$ の減衰は早くなり、その減衰曲線は正常犬に **ammonia** を負荷した後の減衰曲線に近くなる。交叉循環法の場合、正常犬の肝によつて肝障碍犬の **ammonia** が処理されるが、正常犬肝の **ammonia** 処理能力にはかなりの余裕があり、従つて肝障碍犬の **ammonia** の減少を期待することが出来る。しかも交叉循環法によつて、正常犬、肝障碍犬の全身状態に著しい悪影響を認めないことを知つた。

(5) 肝静脈血、大腿動脈血の $\text{NH}_3\text{-N}$ 較差、大腿動脈静脈血の $\text{NH}_3\text{-N}$ 較差、頸動脈静脈血の $\text{NH}_3\text{-N}$ 較差の成績からみて **ammonia** 処理の大部分は肝において行われることが窺われる。

執筆するに臨み、終始御懇意な御指導、御校閲を賜つた恩師ト部美代志教授に対して衷心から感謝の意を捧げると共に、絶えず御援助、御協力下さつた教室員の皆様に厚く感謝します。

参 考 文 献

- 1) Hahn, M. Massen, O., Nencki, M. and Pawlow, J. : Arch. f. exp. Path. und Pharmak., 32, 161, 1893.
- 2) Monguio, M. und Krausea, F. : Klin. Wscher., 13, 1142, 1934.
- 3) Van Cauaert, C., et Davillier, C.: Comp. rend. soc. de biol., 111, 50, 1932.
- 4) Kirk, E. : Acta med. Scand., Suppl., 78, 1, 1936.
- 5) Gabuzda, G. J., Philips, G. B. and Davidson, C. S. : New. Eng. J. Med., 246, 124, 1952.
- 6) McDermott, W. V., and Adams, R. D. : J. Clin. Invest., 1, 1, 1954.
- 7) Sherlock, S., and Summerskill, W. H. J. : Lancet, 267, 453, 1954.
- 8) Folin, O. and Denis, W. : J. B. C., 11, 527, 1912.
- 9) Silen, W., Harper, H. A., Maudsley, D. L. and Weirich, W. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 88, 138, 1955.
- 10)

- McDermott, W. V. : Ann. Surg., 140, 539, 1954.
- 11) Bollman, J. and Mann, F. C. : Am. J. Physiol., 92, 92, 1930. 12) 木谷威男 : 日内会誌, 49, 341, 1960. 13) 高橋善弥太 : 日消会誌, 59, 61, 1962. 14) Walsche, J. M. : Lancet, 264, 1075, 1953. 15) Najarian, J. S., and Harper, H. A. : Am. J. Med., 21, 832, 1956. 16) Kiley, J. E., Welch, H. F., Pender, J. C. and Welch, C. S. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 91, 489, 1956. 17) 渋谷喜守雄 : 最新医学, 11, 3080, 1956. 18) 稻生綱政 : 日本臨床外科医誌, 17, 87, 1956. 19) 杉浦光雄 : 日消会誌, 54, 504, 1957. 20) 三上二郎 : 日本医事新報, 1797, 74, 1958. 21) Otto, J. J., Cleary, J. H., Sensenig, O. M. and Welch, C. S. : Surg., 43, 301, 1958. 22) Starzl, J. E. Kaupp, H. A. Brock, R., Lazarus, E. and Johnson, R. V. : Surg. Gyn. Obst., 111, 733, 1960. 23) Lillehei, C. W., M. Cohen, H. E. Warden, R. C. Read, J. B. Aust, R. E. Dewall, and R. L. Varco. : Ann. Surg., 142, 418, 1955. 24) Vetter, H., R. Falkner, and A. Neumayer. : J. Clin. Invest., 33, 1594, 1954. 25) Conway, E. J. : Microdiffusion analysis and volumetric error, London, Crosby Lookwood and Son LTD., 1950. 26) 岡本順三郎 : 臨床病理, 5, 190, 1957. 27) 南武 : 日本医事新報, 1844, 28, 1959. 28) 矢崎敏夫 : 十全医誌, 62, 1, 1959. 29) 山田一太 : 名古屋医学, 82, 982, 1960. 30) 上田英雄 : 日内会誌, 48, 1359, 1959. 31) Heilmeyer, L. : 最新医学, 10, 1556, 1955. 32) 高橋善弥太 : 綜合臨床, 11, 1592, 1962. 33) Schwartz, R. Phillips, G. B. and Davidson, C. S. : J. Lab. & Clin. Med., 42, 499, 1953. 34) Butt, H. R., Amatuzio, D. S., Bollman, J. L., Gabuzda, G. J., Giges, B., Sborov, V. M. and Seligson, D. : Gastroent., 25, 471, 1953. 35) Artz, C. P. and Stanley, T. V. : Surg., 44, 22, 1958. 36) Bessman, S. P. and Bessman, A. N. : J. Clin. Invest., 34, 622, 1955. 37) White, L. P., Phear, E. A., Summerskill, W. H. J. and Sherlock, S. : J. Clin. Invest., 34, 158, 1955. 38) Drapans, J., Kluge, D. N., Schreiber, M. and Stewart, J. D. : Surg. Gyn. Obst. 111, 58, 1960. 39) Mann, F. C., and Bollman, J. L. : Arch. Path. & Lab. Med., 1, 681, 1926. 40) 松尾重雄 : 日消会誌, 56, 16, 1959. 41) 杉浦光雄・堀原一・三浦健・小島靖 : 外科研究の進歩, 9, 237, 1958.

Abstract

The effects of the artificial kidney dialyse (electrodialyser type) and cross circulation (flow rate 30 cc/kg) on the eliminative efficiency of ammonia in blood were investigated in the hepatic insufficiency dogs administrated 10% carbon tetrachloride (1 cc/kg) for 5 weeks before experiments. In this experimental series, $\text{NH}_3\text{-N}$ in blood was determined by Conway's microdiffusion method. The summarized results are as follows.

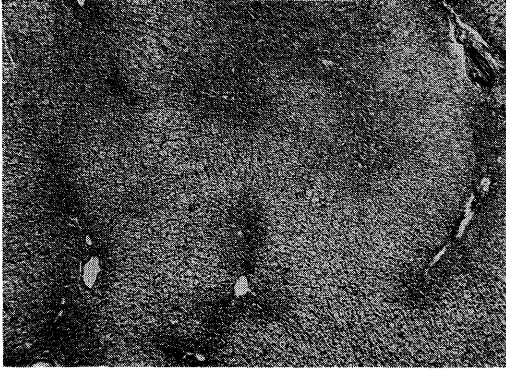
1) In the hepatic insufficiency dogs following an intravenous infusion of 2% ammonium chloride (6 cc/kg), the level of $\text{NH}_3\text{-N}$ in blood was elevated approximately 7-8 times as high as the level of pre infusion and the dogs fell into coma. In the group of the normal dogs, however, the value of $\text{NH}_3\text{-N}$ in blood was not so much increased as in the hepatic insufficient group and did not fall into coma following an infusion of the same quantity of ammonium chloride.

2) The effects of the artificial kidney upon the elimination of blood ammonia in the hepatic insufficiency dogs infused 2% ammonium chloride (6 cc/kg), were markedly demonstrated. By using the artificial kidney dialyse for 90 minutes, the level of $\text{NH}_3\text{-N}$ in blood decreased to its normal value.

3) By performing cross circulation with the normal dog, the blood ammonia in hepatic insufficiency dog infused 2% ammonium chloride (6 cc/kg) was decreased to normal level after circulation for about 70-80 minutes and the donor did not show any kind of side effects from the circulation. These results indicate that the normal dog has the eliminating ability of blood ammonia in sufficient reserve.

Judging from the differences of $\text{NH}_3\text{-N}$ content between hepatic venous and arterial blood as well as between femoral arterial and venous blood, in these experimental series of using the artificial kidney dialyse and cross circulation, it is presumed that the liver plays the most important role in the elimination of blood ammonia.

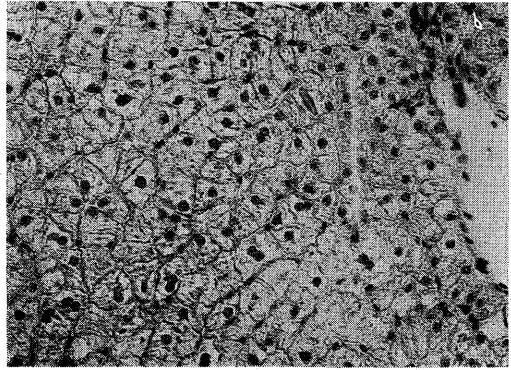
写真1 四塩化炭素注射犬 (No. 15) の肝



小葉中心帯及び中間帯の肝細胞の変性壊死が著明で、周辺帯において僅かに常態の肝細胞及び、再生像を認める

(H-E 染色 ×70)

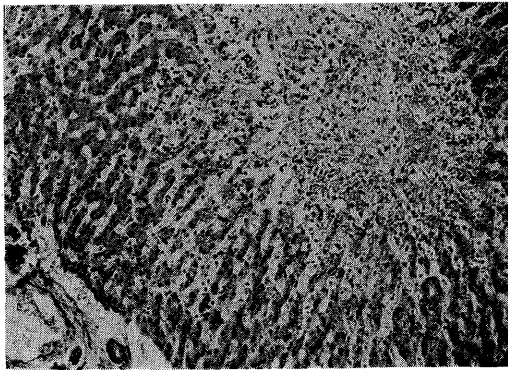
写真2 四塩化炭素注射犬 (No. 15) の肝



肝細胞原形質の空胞化腫大(所謂風船細胞の像)が著しく、核の濃縮または不染、消失等がみられる。類静脈洞は圧迫されて殆んど認められない

(H-E 染色 ×300)

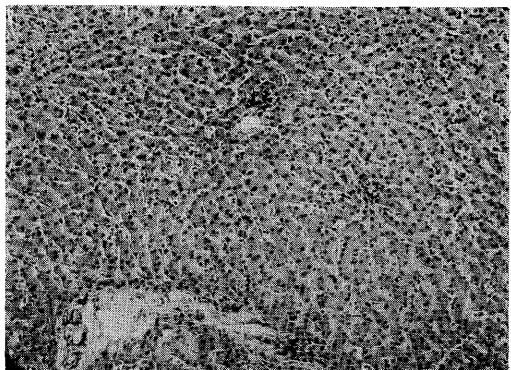
写真3 四塩化炭素注射犬 (No. 29) の肝



中心静脈のまわりに肝細胞の変性と壊死がみられ、軽度の脂肪化、細胞浸潤を伴う。肝の中心性壊死の像とみられる。

(H-E 染色 ×150)

写真4 交叉循環後1週目の正常犬 (No. 103) の肝



肝には特に著明な変化を認めない。即ち交叉循環による肝障害は、1週目では殆んど残らない。

(H-E 染色 ×150)