日消外会誌　17（1）：40～44，1984年

閉塞性黄疸時の肝機能の評価―グルカゴン負荷 c-AMP 肝組織血流量および肝組織像を中心に―

金沢大学第1外科
川浦　幸光　　山田　哲司　　平野　　誠
石田　文生　　岩　　喬

EVALUATION OF LIVER FUNCTION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE-CHANGES OF C-AMP FOLLOWING GLUCAGON TOLERANCE TEST, BLOOD FLOW OF LIVES TISSUE AND HISTOLOGICAL FINDINGS

Yukimitsu KAWAURA, Tetsuji YAMADA, Makoto HIRANO
Fumio ISHIDA and Takashi IWA
Department of Surgery (I), Kanazawa University School of Medicine

総胆管結紮による閉塞性黄疸を作成し，肝に与える影響を検討した．① 黄疸期間の延長につれて門脈血・末梢血グルカゴン値の較差が大となった．② 閉塞解除時にはc-AMP値の低下を認めた．③ グルカゴン負荷c-AMP値は黄疸の期間が延長するにつれてc-AMPの応答が低下した．④ 閉塞解除が2週間以内になされた群ではc-AMP値の応答が正常群と同等にまで回復した．⑤ 肝組織血流量は2週間以内に閉塞が解除されれば，解除後1週間で正常に復した．⑥ 肝組織学的所見は胆汁うっ帯，類洞の拡張がみられた．3週間黄疸が続くと，閉塞解除後にもグリソン鞘の小円形細胞浸潤が残存した．以上より，肝外閉塞性黄疸は2週間以内に解除されるべきものと考えられる．

索引用語：肝外閉塞性黄疸，グルカゴン負荷c-AMP，肝組織血流量，門脈血中グルカゴン値

I. 緒　　言

肝外閉塞性黄疸は肝胆道系のみならずあらゆる臓器に影響をおよぼし，適切な処置を行わねば他臓器機能不全を惹起する．

肝外閉塞性黄疸の病態生理は複雑であり，とくに肝における代謝および膵ホルモンの関係などが重要視されている．

肝外閉塞性黄疸の解除時期や肝機能の評価に関する研究は意外に少ない．われわれはグルカゴン負荷によるc-AMPの変化および肝組織血流量を中心に検討し，肝外閉塞性黄疸の解除時期について実験を行った．

II. 実験方法

体重10kg前後の雑種成犬17頭を用いた．塩酸ケタミン筋注後，開腹し，中部総胆管結紮を行い，閉塞性黄疸を作成した．総胆管結紮を1週間行い，閉塞を解除した群（n＝5）（1週群と略），2週間行い，閉塞を解除した群（n＝5）（2週群と略）同様に3週群（n＝5）とした．

なお，閉塞性黄疸の解除は総胆管十二指腸吻合を行うことにより行った．

測定項目は以下に述べるとおりである．

1）血中総ビリルビン値の変化：1週，2週，3週目に測定した．閉塞解除後も各週に測定した．

II. 成　　績

1）血中総ビリルビン値の変化：総胆管結紮前値は0.68±0.17mg/dlであった．1週群では5.20±0.76mg/dl，2週群では8.52±1.28mg/dl 3週群では15±1.32mg/dlであった．閉塞解除後は1週群では2週で正常値に復し，2週群では1カ月を要し，3週群では1カ月以上を要した．

2）門脈血，末梢血血漿グルカゴン値（IRG）の測定：黄疸作製時および閉塞解除時に回結腸静脈からカテーテルを挿入し，門脈内に留置後，門脈血を採取した．

＜1983年10月18日受理＞別刷請求先：川浦　幸光
〒920　金沢市宝町13－1　金沢大学医学部第1外科

同時に末梢血として大腿静脈から採血した．グルカゴン測定は二抗体法によった．さらに，閉塞解除後1週間，2，3，4週間目に門脈血中IRG値を測定した．

3）c-AMP値：黄疸作製前，閉塞解除時，解除後1，2，3，4週後に大腿静脈から採血し，ヤマサc-AMP測定キットを用いて測定した．

4）グルカゴン負荷c-AMP値：閉塞解除時および閉塞解除後3週目にノボグルカゴン0.02mg/kgを皮下注した．採血は負荷前，負荷後10，20，30，40，50，60分とした．対照として正常犬2頭を用いた．

5）肝組織血流量の測定：水素クリアランス組織血流計（ユニ・メディカルKK社製）を用いて測定した．水素ガスクリアランス曲線がえられた後，Fickの原理を応用したKetyの理論式[1)2)]により求めた．測定は黄疸作製前，解除時，解除後，1，3週目とした．

6）肝組織学的検査：黄疸作製前，解除時および解除後3週目に肝生検を行いH・E染色にて検索した．

III. 成　績

1）門脈血・末梢血中IRG値（図1）：3週群ではIRG値は高値をとった．さらに門脈血中，末梢血中のIRG値の較差が200pgmol/mlあり，1週群（較差72 pgmol/ml），2週群(100pgmol/ml)に比して大であった．

2）閉塞解除後の門脈血中IRG値(図2)：3週群では1週群，2週群に比べて閉塞解除後も高値を持続した．1週群では1週間で前値に復した．2週群でも4週目には前値に復した．

3）末梢血c-AMP値（図3）：3群とも閉塞解除時は低値であった．1週群は解除後1週間で前値に復した．2週群では4週目に前値に復した．3週群でも解除後1週目から回復傾向を示したが，4週目でも前値より低値であった．

図1　門脈血，末梢血中のIRG値

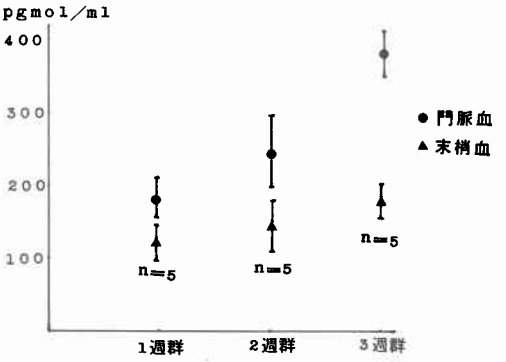


図2　閉塞解除後の門脈血中IRG値

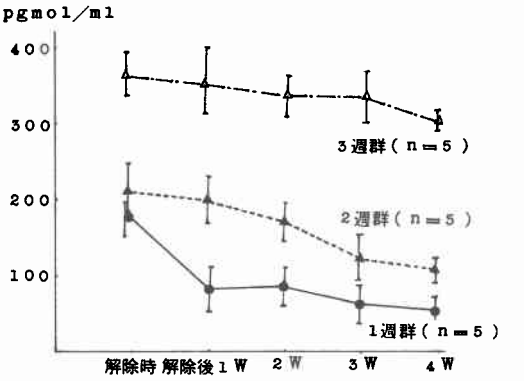
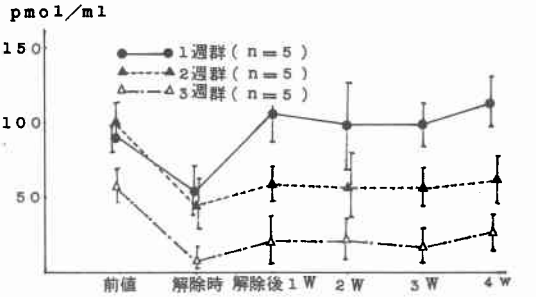


図3　末梢血中c-AMP値



4）閉塞解除時のグルカゴン負荷c-AMP値（図4）：各群とも負荷後10分に頂値を示した．対照犬では負荷前値の7倍にまで上昇した．1週群で約5倍，2週群で3.5倍，3週群で約2倍と上昇したが，3週群での応答が悪かった．

5）閉塞解除後3週目のグルカゴン負荷c-AMP値（図5）：1週群では対照犬と同等にまで回復した．2週群では1週群より応答が低下したが，解除時と比べると応答は改善した．3週群では解除時に比べて応答の改善は軽度であった．

6）肝組織血流量の変化（図6）：1週群では解除時には約80%にまで肝組織血流が減少した．解除後1週には前値に復していた．2週群では解除時には1週群との比較においてさらに低下した．解除後3週でも前値に復しなかった．3週群ではこの傾向がさらに強かった．

7）肝組織学的所見（図7）：閉塞解除時の組織学的所見では類洞の拡張，胆汁うっ帯，門脈の拡張が主な所見であった．3週群ではその程度が強かった．1週群，2週群では黄疸解除後3週の組織像は正常犬に近似したが3週群ではグリソン鞘内の小円形細胞浸潤が

図4　閉塞解除時のグルカゴン負荷 c-AMP 値

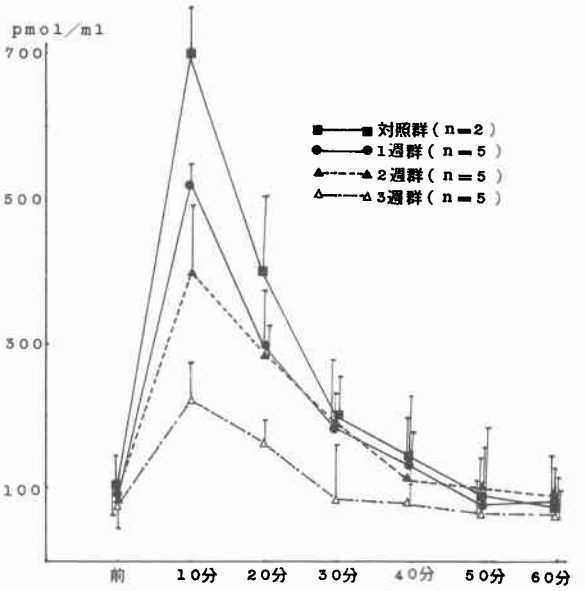
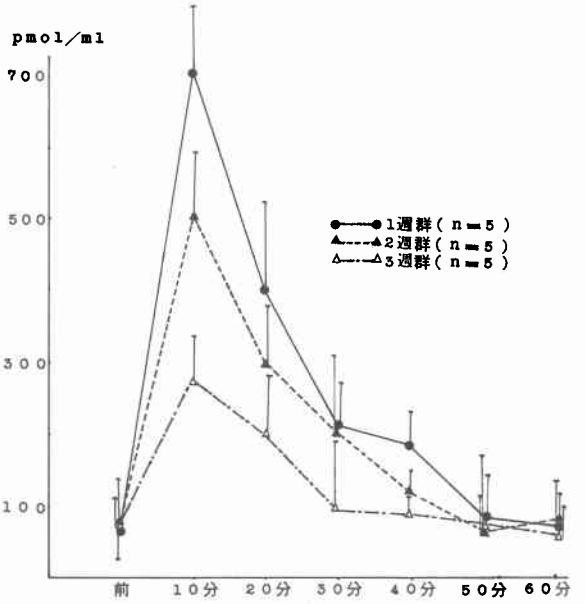


図5　閉塞解除後3週間目のグルカゴン負荷 c-AMP 値



著明であった．

IV. 考　察

肝外閉塞性黄疸の病態生理に関する研究が進み，肝細胞のミトコンドリアの作用を重視した研究が目立つようになった．Zetterström[3]はビリルビンがミトコンドリアの酸化的リン酸化を脱共軛し，細胞の呼吸作用

図6　肝組織血流量の変化

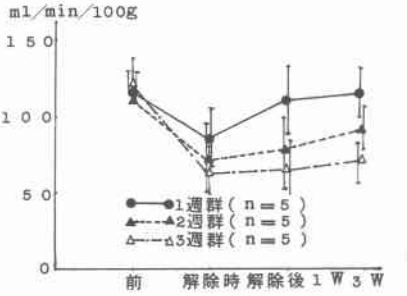
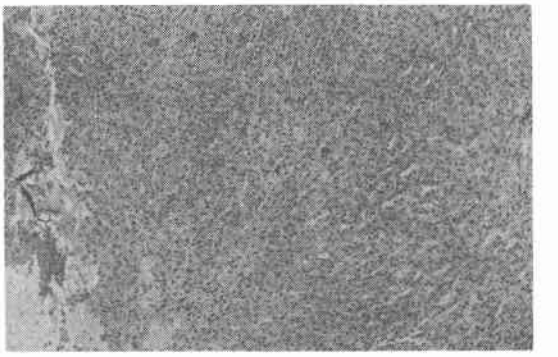
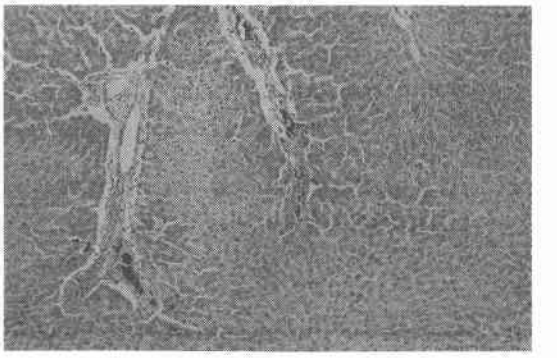


図7　肝組織学的所見

黄疸時の肝（3週群）類洞の拡張および小円形細胞の増生



閉塞解除後の肝（3週群）類洞の拡張が残存



を抑制することを報告した．白川ら[4]閉塞性黄疸期間の延長にともない，肝ミトコンドリアの Energy charge の低下を認めたと報告した．閉塞性黄疸における肝の病態生理について様々の報告がある．小林ら[5][6]は耐糖能から肝の評価を試み，その際，インスリン・グルカゴンの門脈血，末梢血における変動が重要であることを強調している．小沢ら[7]も同様に耐糖能から検討している．斉藤[8]は循環動態に注目し，閉塞性黄疸にみられる hyperdynamic state が肝障害の程度や予

後を反映すると述べている．大柳ら[9]は血中ミトコンドリアGOTの検討から，閉塞性黄疸に対する手術時期を検討した．このように研究者により閉塞性黄疸時の肝機能を評価するParameterは様々である．われわれはグルカゴン負荷c-AMPの変動および肝組織血流量の測定から肝機能を評価せんとした．グルカゴン負荷テストc-AMPの測定意義は池田ら[10]が報告している．それによれば肝障害が進むにつれてグルカゴン負荷によるc-AMPの反応が低下している．われわれの検討でも同様で，肝外閉塞性黄疸の期間が長くなるにつれて，c-AMP値は低値であった．一方血中のIRGは増加しているのにc-AMPが低値である現象を説明するには，肝におけるグルカゴン捕獲の障害と考えざるをえない．閉塞解除後にも負荷テストを行ったが，3週群では解除後3週間を経過した時点においてもc-AMP値の増加がみられなかった．2週群では1週群に近い回復がみられ，閉塞解除は2週間以内に行うのがよいと考えられる．

肝の組織血流量を検討すると3週群では閉塞解除後3週間を経過しても前値60%近くまで回復したのみであった．閉塞を解除してもただちに肝組織血流量が回復するわけではないといえる．牧野ら[11]は各種病態における肝組織血流量を測定し，門脈の影響を強調している．肝は門脈と肝動脈の二重支配を受けているため，組織血流量の低下を説明するのは困難で，門脈あるいは肝動脈を遮断しておいてから検討する必要があろう．牧野らの報告によると，肝炎急性期には肝組織血流量が著しく低下しているが，回復期には正常以上に増加している．すなわち，肝の病態をよく反映し，肝外閉塞性黄疸を有する肝の病態の示標にもなりえると思われる．事実，われわれの結果では，肝外閉塞性黄疸が長く続くと肝組織血流量は減少し，解除後3週間経ても前値に回復しなかった．

肝組織学的検査所見と対比してみると黄疸によると思われる胆汁うっ帯と類洞の拡張，がみられ，3週群ではグリソン鞘内に小円形細胞の浸潤が認められた．閉塞解除によって1週群，2週群は正常犬に近い組織像に復するが，3週群では線維化の傾向を強めた．佐藤ら[12]が閉塞性黄疸ラットの肝組織像について述べている．胆道閉塞1週間でグリソン鞘の線維化と胆汁うっ帯が生じ，4週目で偽小葉形成がみられたとしている．われわれは成犬を使用したためラットでの組織像ほど特徴的な所見はえられなかったが，2週群と3週群との比較ではグリソン鞘内に最も差をみることができた．2週群では閉塞の解除とともに正常に近似した組織像にもどるが3週群では不可逆的変化への道を歩むことの一端を推測させた．

V. 結　語

実験的に総胆管結紮を行い肝に与える影響を検討した．グルカゴン負荷c-AMP値の変動および肝組織血流量の変化を中心に検討した．その結果次の結論に至った．

① 黄疸期間が長い群ほどグルカゴン値が高くなり，門脈血・末梢血較差が大となった．

② 閉塞解除後も3週群ではグルカゴン高値であった．

③ 閉塞解除時には3群ともc-AMP値は低値であり，エネルギーレベルの低下を推測させた．

④ グルカゴン負荷c-AMP値では黄疸の期間が長くなるほどc-AMPの応答が低下した．

⑤ 閉塞解除後3週目のグルカゴン負荷c-AMP値は2週群においては1週群と同等にまで回復したが3週群では低下のままであった．

⑥ 肝組織血流量は閉塞解除後1週間で，1週群，2週群とも回復したが，3週群では低下のままであった．

⑦ 肝組織学的検査所見では胆汁うっ帯，類洞の拡張がみられ，3週群ではグリソン鞘内の小円形細胞浸潤が加わった．解除後は1週群，2週群とも正常犬の組織像に復したが3週群ではグリソン鞘の小円形細胞浸潤は残存した．以上の結果から，肝外閉塞性黄疸は2週間以内に解除すべきであると考える．3週間以上の持続はc-AMPの回復，肝組織血流量，組織像から検討しても回復はきわめてわるく，不可逆性変化への道をたどることが推測できる．

文　献

1) Kety SS, Schmidt CF: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentration. Am J Physiol 143: 53—66, 1947
2) Kety SS: Theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. Pharmacol Rev 3: 1—41, 1951
3) Zetterström R, Ernster L: Bilirubin, an uncoupler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria. Nature 178: 1335—1337, 1956
4) 白川　勝：総胆管結紮（ラット，イヌ）による実験的閉塞性黄疸の解除の時期に関する生化学的検討．日消外会誌　11: 359—368, 1978
5) 小林　衛，嶋田　紘，米沢　健ほか：閉塞性黄疸における耐糖能とインスリン・グルカゴンモル比の

変動．肝臓　22：46—51，1981
6）小林　衛，武藤正樹，鬼頭文彦ほか：実験的閉塞性黄疸における糖負荷時門脈血インスリン変動とその hepatic extraction の経時的変化．日消外会誌　16：869—873，1983
7）小沢和恵：肝障害—肝の代償性からみた肝の機能的予備力の把握．外科　36：1092—1098，1974
8）斉藤英昭：閉塞性黄疸の hyperdynamic な循環の病態とその意義に関する研究．日外会誌　82：483—497，1981
9）大柳治正，白川　勝，山下修一ほか：閉塞性黄疸の病態生理と手術時期についての検討．8：211—219，1975
10）池田雄祐，柿田　章，泰　温信ほか：障害肝における肝広汎切除の耐術能判定に関する実験的研究．1）—グルカゴン負荷と血中 c-AMP を中心に．医のあゆみ　107：168—170，1978
11）牧野隆光，石田　博：水素クリアランス法による肝組織血流量測定と臨床面への応用．日消病会誌　80：1238，1983
12）佐藤寿雄，小山研二：閉塞性黄疸の病態生理—肝障害を中心として—．外科　36：426—433，1974