



放射性ヨウ化人血清アルブミンによる肝リンパ動態の研究

西村, 宏明

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1976-02-04

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0386

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000386>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 ・ 本 籍	にし　むら　ひろ　あき　（大阪府）
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 ろ 第 318 号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	昭和51年2月4日
学位論文題目	放射性ヨウ化人血清アルブミンによる肝リンパ動態の研究

審 査 委 員	主査 教授 橋 林 和 之
	教授 光 野 孝 雄 教授 京 極 方 久

論 文 内 容 の 要 旨

I 緒 言

肝硬変症あるいは閉塞性黄疸などに於ける腹水、黄疸の本態が肝リンパ系の関与によるものであると報告されて以来、肝の病態生理学的意義を追求するには、肝リンパ系の役割を解明することが重要であると共に、各種肝疾患の本態を把握することも可能となる。肝リンパ系の形態については若干の報告が見られるが、その動態については明確ではなく、不明な点が多い。

著者は、各種肝疾患の肝リンパ動態解明の目的で、放射性ヨウ化人血清アルブミン（ $R^{131}ISA$ ）による組織クリアランス法を用いた動物実験により、肝リンパ動態を明確にし、これを臨床的に応用して、肝の病態生理学的意義について検討、考察を行った。

II 基礎的実験

方法並びに結果；

実験1 $R^{131}ISA$ 、 ^{133}Xe の注入部肝に於ける消失曲線

正常成犬を用いNembutalにて全身麻酔後、肝臓を露出し、 $R^{131}ISA$ $10\sim30\mu Ci/0.03ml$ 、或いは ^{133}Xe 生食水溶液 $250\mu Ci/0.05ml$ を各々肝内に穿刺注入した。注入部の放射活性の変動を、120分間体外計測を行い記録した。肝内に直接穿刺注入された $R^{131}ISA$ は、注入直後約10分迄は、放射活性値は急速に減少し、以後緩徐な減衰を示す2相性の曲線を示した。 ^{133}Xe は注入直後より、急速に減少しつづける1相性の曲線が得られた。

実験2 $R^{131}ISA$ の注入部肝に於ける消失曲線の解析

全麻下の正常成犬を用い胸管を露出後、ビニールチューブを挿入し、 $R^{131}ISA$ を注入直後より10分間毎

のリンパ液全量を採取した。

末梢血は大腿静脈より、 $R^{131}ISA$ 注入後5分毎に1mlずつ採血した。胆汁液は総胆管にビニールチューブを挿入し、 $R^{131}ISA$ 注入直後より20分毎に全量を採取した。各液は $R^{131}ISA$ 注入後より、150分迄経時的に観察し、得られたリンパ液、血液及び胆汁中の放射能量はWelltype scintillation counterにより測定した。リンパ液中のR.I.の放射活性の変動は、注入直後より徐々に上昇し始め、注入より20~30分後では急激に上昇し、40~50分で最高カウントに達し、以後速かな減少を示したが、90分後からは緩徐な減衰を示した。末梢血中のR.I.濃度は、注入後5分迄は、急速に上昇し最高カウントに達し、その後はほぼプラトーを示したが、以後極めて緩徐な減衰を示した。胆汁中のR.I.濃度は、注入後約20分で放射活性を認め、60分迄上昇し続け以後プラトーに達した。

実験3 総胆管結紮時に於ける $R^{131}ISA$ の注入部肝に於ける消失曲線

実験犬の肝に総胆管を結紮後 $R^{131}ISA$ を注入した。注入後胸管より10分毎に全リンパ液を採取、末梢血は大腿静脈より5分毎に採血し、各々の放射活性値を注入後150分迄経時的に観察した。リンパ液中のR.I.濃度は注入直後より徐々に上昇し始め、20~30分後では急激に上昇し、40~50分で最高カウントに達した。その後減衰を示したが、90分で再び上昇を始め、以後プラトーに達した。血中のR.I.濃度の時間的変動は実験2と同様であった。

実験4 $R^{131}ISA$ 静注による血液、リンパ液及び胆汁中の放射活性の変動

$R^{131}ISA 40\mu Ci/0.1ml$ を舌下静脈に注入後、5分毎に大腿静脈より末梢血を、10分毎に胸管よりリンパ液を、胆管より20分毎に胆汁液を夫々採取し、各々の放射活性値の変動を静注後120分迄測定した。血中の放射活性の変動は、静注後急速に最高カウントに達し、以後緩徐な減衰を示した。リンパ液中のR.I.濃度は、静注後40分頃より急激に上昇し始め、60~70分で最高に達し以後緩徐な減衰を示した。胆汁中のR.I.濃度は、注入後僅かに認められ低い活性値を示しながらも50~60分で最高に達した。以後緩徐な減衰を示した。

一方、総胆管を結紮後、舌下静脈より $R^{131}ISA$ を注入、末梢血、リンパ液を採取し各々の放射活性値の変動を120分迄測定した。血中、リンパ液中のR.I.濃度は結紮しない場合とほぼ同様のパターンを示し、特にリンパ液中のR.I.濃度には変化が見られなかった。

Ⅲ 臨床的検討

1. 局所肝リンパ動態の測定方法及び結果

$R^{131}ISA 30\sim 50\mu Ci/0.1ml$ を背臥位に於ける患者の右中腋窩線上、第8肋間に局麻後、深さ5cmで24ゲージのカテラン針を用い、肝に経皮的に穿刺注入した。注入部位に於いて体外計測法により注入後1, 3, 6, 12及び24時間迄3分間測定し記録した。得られた放射活性の経時的変動を、片対数グラフに表示し、1相2相に分析した。基礎的実験に基づいて、第2相の半減時間 $T_{1/2}$ で比較検討した。注入部位において、測定した放射活性の変動は注入後約3時間迄は急速に減衰し、以後緩徐な減衰を示した。各々backgroundで補正した値を片対数表で示し、各症例について第2相の半減時間 $T_{1/2}$ を算出し各疾患別に分類した。慢性肝炎は平均2.1時間、肝硬変3.1時間、原発性肝癌3.0時間、転移性肝癌2.8時間、閉塞性黄疸例では5.5時間と正常例に比して慢性肝疾患は延長していた。

2. 血清学的肝機能検査と肝リンパ動態との比較

対象とした血清学的肝機能検査は γ -グロブリン、アルカリフォスファターゼ、コリンエステラーゼ、GOT及びGPTで肝リンパ測定の前1週間以内の検査成績を用いた。各種肝疾患のT 1/2と有意の相関が見られたのは、 γ -グロブリン、コリンエステラーゼであった。即ち、 γ -グロブリンの増加している症例及びコリンエステラーゼ値の低下を示す症例では、T 1/2が延長していた。

その他の肝機能検査所見とは相関が見られなかった。

3. 肝シンチグラム及びKL値と肝リンパ動態との比較

肝シンチグラムは ^{198}Au コロイド $300\mu\text{Ci}/0.4\text{ml}$ を静注し、有効肝血流指数(KL値)を測定後、4000ホールダイバーシングコリメーターで撮像した。得られたシンチフォトより、肝形態と肝リンパ動態とを比較検討した。KL値と各種肝疾患の半減時間T 1/2とも比較した。シンチフォト上、脾影、骨髓像が著明に出現している症例ほど半減時間T 1/2が延長していた。KL値との比較では、KL値が正常に近い程T 1/2も短く両者に相関が見られた。

IV 考 案

実験犬の肝に直接穿刺注入した R^{131}ISA の放射活性は、急速に減衰する第1相と緩徐な減衰を示す第2相の消失曲線を得たが、第1相は R^{131}ISA が直接血中に入るか、周辺組織の損傷等により血管に吸収されたと考えられた。次いでリンパ管により吸収されるが、これが第2相として消失曲線に現れ、このクリアランスを測定すれば局所の肝リンパ動態の観察が可能である。また、実験犬の総胆管を結紮することにより、リンパ液中の放射活性が増加したが、胆管へ流入すべき R^{131}ISA がリンパ管に逆流し胸管リンパに流入することを示している。即ち、肝内胆管と肝リンパ管が密接な関係があることが判明した。慢性肝疾患はT 1/2が正常に比して遅延しており、肝リンパ流に障害があることを示している。肝リンパ流に障害を与える因子として、異常値を示す γ -グロブリン、コリンエステラーゼがある。即ち線維増生を示す組織学的変化が肝リンパ流に影響を及ぼしている。また、肝シンチグラム上脾影、骨髓影の出現は肝の線維化に相関していると言われている様に、特に線維化が肝リンパ動態障害に重要な役割を示している。

V 結 論

1. 肝内に直接穿刺注入された R^{131}ISA は、血液、リンパ液及び胆汁中に認められるが、肝リンパ中の放射活性の変動は肝リンパ動態を示唆する。即ち R^{131}ISA は肝リンパ動態の指標になり得る。

2. 総胆管の閉塞により、肝内リンパ管と胆管との間に密接な関係があることが判明した。これは直接肝に R^{131}ISA を注入することにより明らかになった。

3. 慢性肝疾患は正常肝に比して、リンパ動態は阻害されている。

4. 肝の血行動態の異常あるいは肝線維化によりリンパ動態は影響をうける。

論文審査の結果の要旨

各種肝疾患に於ける腹水貯溜等の肝リンパ系の役割解明の重要性より放射性ヨウ化人血清アルブミンによる肝リンパ動態を明確にするため組織クリアランス法を用いた動物実験を行い、これを臨床に応用し、肝の病

態生理学的意義について検討，考察を加えた。

I. 基礎的実験として成犬を用い $R^{131}ISA$ ， ^{133}Xe の肝直接注入部位に於ける夫々のR.I. ($R^{131}ISA$ 10～30 μCi 或いは ^{133}Xe 250 μCi)の放射活性の変動を体外計測し，時間的変動を記録した。

肝内 $R^{131}ISA$ の活性は2相性の減少曲線を， ^{133}Xe は1相性の急激に減少する曲線を示した。この消失曲線を解析するため正常犬の胸管を露出し，肝に $R^{131}ISA$ を注入後10分毎のリンパ液全量を採取し，また大腿静脈より5分毎に採血，胆汁液は胆管より20分毎に採液し，夫々の $R^{131}ISA$ の放射活性の変動を測定したが，リンパ液は注入直後より徐々に上昇し始め40～50分で最高カウントに達し以後速かに減少し，90分後からは緩徐な減衰をみた。末梢血中のR.I.濃度は注入後5分迄は急速に上昇しその後はPlateauに達し緩徐な減衰を表わし，肝汁中のR.I.濃度は注入後20分より60分迄上昇し，以後Plateauに達した。総胆管を結紮した場合は $R^{131}ISA$ 肝内注入後胸管より10分毎に全リンパ液を採取，大腿静脈より5分毎に採血150分迄観察したが，リンパ液中のR.I.濃度は注入直後より徐々に上昇し始め50分迄急激に上昇し，その後減衰し，90分で再び上昇し以後Plateauに達し，血液中のR.I.濃度は，前実験と同様の時間的変動をみた。

$R^{131}ISA$ を舌下静脈に注入後5分毎に大腿静脈より末梢血を，10分毎に胸管よりリンパ液を，胆管より20分毎に胆汁液を夫々に採取し，各々の放射活性値を静注後120分迄測定したが，血中のそれは静注後急速に最高カウントに達し，以後減衰し，リンパ液中のR.I.濃度は静注後40分頃より急激に上昇し始め60分で最高に達し，その後次第に減衰した。胆汁中のR.I.濃度は注入後低い活性値を示しながら60分で最高に達し，以後減衰した。

総胆管結紮後舌下静脈より $R^{131}ISA$ を注入すると末梢血，リンパ液の放射活性値は結紮しない場合と同様のPatternを示した。

II. 臨床的検討として患者の右中腋窩線上第8肋間に於て局麻下に深さ5cm迄肝内に経皮的に $R^{131}ISA$ 30～50 $\mu Ci/0.1ml$ 穿刺注入し，その部位での体外計測を注入後1, 3, 6, 12, 24時間迄3分間測定記録した。得られた放射活性の経時的変動を片対数グラフに表示し，1相，2相に分析した。

基礎実験に於ける如く第2相の半減時間 $T_{1/2}$ を測り各種肝疾患別に比較検討したが，慢性肝炎は平均21時間，肝硬変は31時間，原発性肝癌は30時間，転移性肝癌28時間，閉塞性黄疸例では55時間と正常例に比し延長していた。

血清学的肝機能検査結果と肝リンパ動態との比較を行ったが，各種肝疾患の $T_{1/2}$ と有意の相関がみられたのは γ -グロブリン，コリンエステラーゼであり，肝硬変，慢性肝炎等線維性増生を示す組織学的変化が肝リンパ動態に影響を及ぼしていることが明らかとなった。

肝シンチグラム及びK.L.値と肝リンパ動態との比較を行ったが，シンチフォト上，脾影，骨髓像が著明に現れる疾患は肝リンパ動態上 $T_{1/2}$ が延長し，K.L.値が正常に近い程， $T_{1/2}$ も短く，両者に相関がみられた。即ち， $R^{131}ISA$ による肝リンパ動態の検索は肝疾患の診断に重要な役割を果していると結論できる。

本研究は肝リンパ動態を従来行なわれなかった放射性同位元素を用いることにより明らかにし，本検査法が肝疾患の診断に高率に寄与する重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認め，本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。