



Title	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
Author(s)	西村, 宏明
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(6), p. 480-490
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16623
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

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

神戸大学医学部放射線医学教室（指導：榎林和之教授）

西 村 宏 明

(昭和50年11月27日受付)

(昭和51年2月12日最終原稿受付)

Studies on Lymphostatic Diseases of the Liver using ^{131}I -HSA

By

Hiroaki Nishimura

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

Research Code No.: 729

Key Words: ^{113}I -HSA, Liver, Lymphodynamics, Tissue clearance

The purpose of this investigation is to clarify the mechanisms of liver congestion by the tissue clearance method using ^{131}I -labeled human serum albumin ^{131}I -HSA. Direct injection of ^{131}I -HSA into hepatic parenchyma of the dog was followed by measurement of its radioactivity by external counting. The disappearing ^{131}I -HSA showed two exponential curve, which suggested that the injected ^{131}I -HSA was carried away by blood flow at first, but later by lymph and bile flow; the component of the first curve was due to disappearance of ^{131}I -HSA through blood vessels and that of the second curve was through lymph and bile duct. The T_{1/2} of the second phase was used as an index for lymphodynamics of the liver.

Various hepatic diseases were also studied same manner. The clearance of ^{131}I -HSA in chronic hepatic diseases was delayed compared with normal subjects. A close correlation was recognized between the T_{1/2} in various hepatic diseases and, liver function test and scintigraphic finding.

These result may be summarized as follows:

- 1) The clearance of ^{131}I -HSA introduced directly into the hepatic parenchyma may indicate lymphodynamics of the liver.
- 2) A correlation was found between hepatic lymph and intrahepatic bile duct.
- 3) The clearance of ^{131}I -HSA in chronic hepatic diseases was delayed in comparison with normal subjects.
- 4) The amount of hepatic lymph flow may be proportional to that of hepatic blood flow and could then be considered an indication of fibrous changes in the liver.

目 次

I. 緒言

II. 基礎的実験

方法；実験1. ^{131}I -HSA, ^{133}Xe の注入部肝に於ける消失曲線の比較

実験2. ^{131}I -HSA の注入部肝に於ける

消失曲線の解析

実験3. 総胆管結紮時に於ける¹³¹I-HSAの注入部肝に於ける消失曲線

実験4. ¹³¹I-HSA静注による血液、リンパ液及び胆汁中の放射活性の変動

結果

小括

III. 臨床的検討

1. 局所肝リンパ動態の測定方法

2. 血清学的肝機能検査

3. 肝シンチグラムの分類

結果

小括

IV. 考案

V. 結論

I. 緒言

肝は極めて豊富な血管床を有する臓器である。すなわち、肝には特有の循環系²¹⁾があり、機能血管としての門脈と、栄養血管である肝動脈が流入して互いに合流すると共に、ジヌソイドを形成し、肝静脈を経て下空大静脈へ流出する。

肝の病態生理が主として血液循環動態の変化によるものとしている多くの報告²¹⁾²⁴⁾があり、その血管構築について理解することは、種々の肝の病態解明に資することができる。これら肝内血管系に関する知見は、門脈圧亢進症、あるいは肝疾患の診断、治療に大きな貢献をしたのみならず²³⁾²⁹⁾³⁰⁾、肝形態学についての研究に大いに役立つている。しかし、肝循環系には血管系の他に、リンパ系²⁰⁾、胆管系が存在し、肝の病態生理を理解するには、これらを総合したものとして考えなくてはならない。

肝リンパは Disse 腔が主役を演じていることが明らかとなり、門脈圧亢進症において、ジヌソイド圧の上昇により、Disse 腔内のリンパ生成量が増加し、肝リンパ液が肝表面より腹腔内に濾出して腹水が形成される³¹⁾³⁶⁾。肝硬変症あるいは閉塞性黄疸などにおける腹水、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²⁹⁾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。一方、胆管系については、胆管を閉塞すると直ちに肝リンパが増量し、胆汁成分が肝リンパ中への出現を見るという報告²⁹⁾がある様に、リンパ系、胆管系が重要な関係があり、これに加いて血管系が関与して、初めて肝の病態生理が理解される。

肝リンパ系の形態については、色素²⁷⁾、造影剤³⁰⁾¹⁵⁾を用いての若干の報告が見られるが、その動態については今だ明確ではなく、不明な点が多い。ラジオアイソトープを用いた組織クリアランス法²⁶⁾²⁸⁾により、リンパ流を究明しようとする試みは、これまで肝以外の臓器では、若干報告³¹⁾³²⁾³³⁾されているが、肝リンパ系については今だ報告を見ない。

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 (¹³¹I-HSA)による組織クリアランス法を用いて動物実験により、肝の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、考察を行つた。

II. 基礎的実験

方法

実験1 ¹³¹I-HSA、¹³³Xe の注入部肝に於ける消失曲線の比較 (Fig. 1)

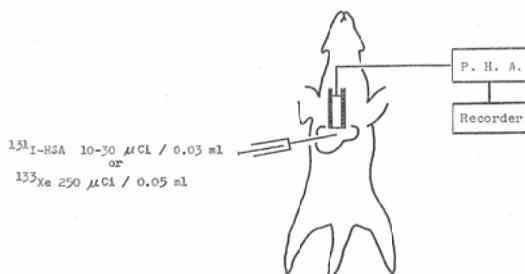


Fig. 1. Measurement of hepatic clearance using ¹³¹I-HSA and ¹³³Xe

実験動物には、体重8～12kgの正常成犬を用いた。腹腔内に Nembutal (2mg/kg) を注入し、全身麻酔を施行、上腹部切開下に肝臓を露出し、¹³¹I-HSA 10—30μCi/0.03ml、或いは、¹³³Xe 生食水溶液 250μCi/0.05ml を各々肝内に穿刺注入した。Fig. 1 の如く、注入部の放射活性の変動を

$2''\phi \times 2''$ NaI クリスタルに Cylindrical collimator を装着した Scintillation counter を注入部に装着し波高分析器 (P H A) を経て、120分間体外計測を行い Recorder に記録した。Cylindrical collimator は内径 3 cm ϕ 、厚さ 1.5cm、長さ 10cm の Pb 製を使用した。

実験 2 ^{131}I -HSA の注入部肝に於ける消失曲線の解析 (Fig. 2)

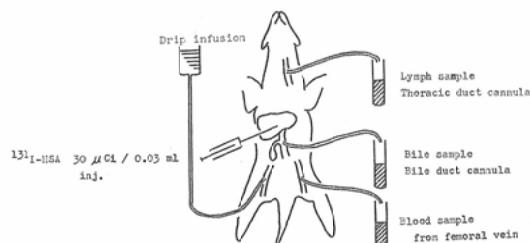


Fig. 2. Measurement of radioactivity in the thoracic duct, bile, and blood sample

実験 1 と同様に全麻下の正常成犬の腹腔内に 0.5%エパンスブルー液 5ml を注入後、開腹下に肝を露出し、 ^{131}I -HSA 30 $\mu\text{Ci}/0.03\text{ml}$ を穿刺注入した。又胸管露出を行い、青染した左胸管には、ビニールチューブを挿入し、 ^{131}I -HSA を注入直後より 10 分間毎のリンパ液全量を 150 分後迄経時に採取した。一方末梢血は大腿静脈より、 ^{131}I -HSA 注入後 5 分毎に 1 ml ずつ 150 分後迄採血した。胆汁液は総胆管にビニールチューブを挿入し、注入直後より 20 分毎に全量を 150 分後迄採取した。なお実験犬に生理的食塩を 5 ml/min の割合で点滴静注し、リンパ液の增量を計った。得られたリンパ液、血液、胆汁中の放射能量は、

well type scintillation counter により測定した。

実験 3. 総胆管結紮時に於ける ^{131}I -HSA の注入部肝に於ける消失曲線

実験 2 と同様に実験犬の総胆管を結紮後、 ^{131}I -HSA を注入した。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 ^{131}I -HSA の放射活性値を注入後 150 分間経時的に観察した。

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

8 kg の正常成犬を用いて、 ^{131}I -HSA 40 $\mu\text{Ci}/0.1\text{ml}$ を舌下静脈より注入後、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経時的変動を静注後 120 分迄測定した。同様に 10 kg の正常成犬を用いて、総胆管を結紮後、舌下静脈より ^{131}I -HSA 40 $\mu\text{Ci}/0.1\text{ml}$ を注入、末梢血、リンパ液を採取し各々の放射活性値の経時の変動を注入後 20 分迄測定した。

結果

I 体外計測により得られた肝の放射活性の変動。 (Fig. 3 a, b)

実験 1 より、肝内に直接穿刺注入された ^{131}I -HSA、並びに ^{133}Xe の注入部に於ける消失曲線は Fig. 3 a, b の如くであった。即ち、 ^{131}I -HSAにおいては、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。一方 ^{133}Xe では注入直後より、急速に減少しつづける 1 相性の曲線が得られた。

II 肝内に穿刺注入された ^{131}I -HSA のリンパ

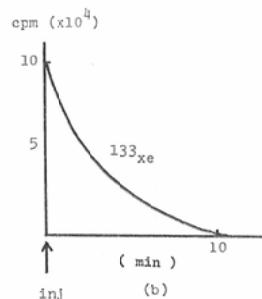
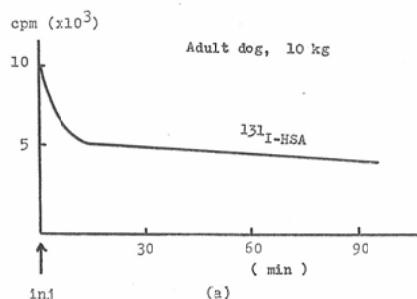


Fig. 3. Disappearance curve of ^{131}I -HSA and ^{133}Xe solution recorded over injected area

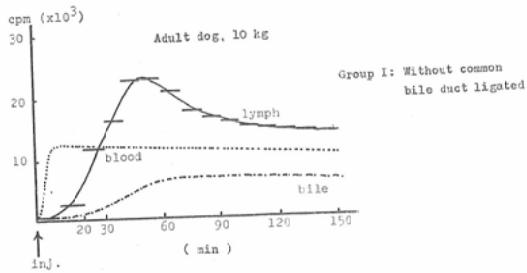


Fig. 4. Radioactivity in the lymph, blood, and bile after injection of ^{131}I -HSA into hepatic parenchyma

液、血液、胆汁中の経時的放射活性値の変動 (Fig. 4).

実験2の方法により、肝内に穿刺注入された ^{131}I -HSA の胸管より採取したリンパ液中の放射活性の変動は、Fig. 4 に示す如く注入直後より徐々に上昇しはじめ、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た。以後速かな減少を示したが、90分後からは緩徐な減衰に移行した。一方、末梢血中の RI 濃度は、 ^{131}I -HSA 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 plateau を示したが、その後極めて緩徐な減衰を示した。又、胆汁中の RI 濃度は、 ^{131}I -HSA 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。

III 総胆管を結紮した場合のリンパ液、血中の放射活性の経時的変動 (Fig. 5)

実験3により、総胆管を結紮した場合、胸管からのリンパ液中の RI 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

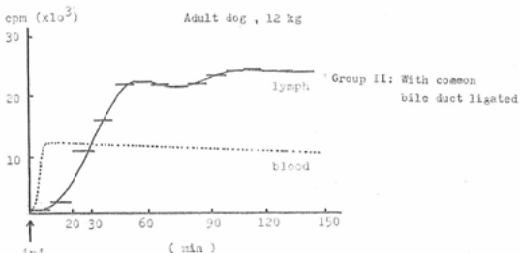


Fig. 5. Radioactivity in the lymph, blood, and bile after injection of ^{131}I -HSA into hepatic parenchyma

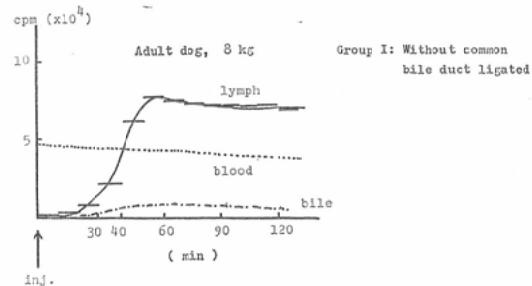


Fig. 6. Radioactivity in plasma, hepatic lymph, and bile after intravenous injection of ^{131}I -HSA

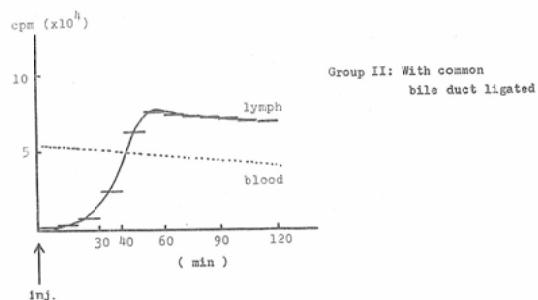


Fig. 7. Radioactivity in plasma, hepatic lymph, and bile after intravenous injection of ^{131}I -HSA

~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 RI 濃度の時間的変動は、実験結果IIと同様であつた。

IV ^{131}I -HSA 静注による血液、リンパ、胆汁の放射活性の変動 (Fig. 6, 7)

^{131}I -HSA $40\mu\text{Ci}/0.1\text{ml}$ を舌下静脈より注入後、血中、リンパ液、胆汁に於ける放射活性の変動は Fig. 6 の如くであつた。すなわち、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 RI 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 RI 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。穿刺注入した場合に比して、静注した場合の胆汁中に見られる RI 濃度は低く、リンパ液中の最高 RI 活性値に対して、胆汁中の最高 RI 活性値は約 8 % であつ

た。(穿刺注入した場合の胆汁中の最高R I活性値は約36%) 総胆管結紉を施行した場合の血中、リンパ液中のR I濃度はFig. 7に示す如く結紉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つた。

小括

以上実験結果より、¹³³Xeの消失曲線と¹³¹I-HSAの曲線と比較してみた。¹³³Xeは、高い溶解性と組織内で自由に拡散する性質をもち、しかも局所の血流量に比例して拡散される³⁵⁾。実験犬の肝に¹³³Xeを注入すると、10分以内で吸収される1相性の消失曲線が得られた。肝に於ける¹³³Xeは主として門脈、肝動脈血により吸収される¹⁸⁾とされており、注入後急速に減少する1相性の曲線は、肝の血流量を表わしており、リンパ流には直接関与していないものと考えられた。一方、アルブミンは分子量(約70,000)が大きく、血管外組織に於いては直接血管系には流入せず、リンパ系をへて、体循環に入る²⁸⁾。又、リンパ液中の蛋白質は全てが血漿由来する^{4,12)}とされており、¹³¹I-HSAはリンパ流の指標となり得ると考えた。実験犬の肝に¹³¹I-HSAを穿刺注入すると、急速に減衰する第1相と緩徐な減衰を示す第2相の二相性の曲線が得られた。この二相性の曲線の意義を解析するために、¹³¹I-HSAを肝内に穿刺注入し、血液、リンパ液、胆汁中のR Iの活性を調べた。実験2, 3の結果に見られた様に血中のR I濃度は、注入後急速に増加し以後減衰する。これは第1相の曲線と一致し、一相目は肝組織内に於ては血液により消失していくと考えられた。一方、リンパ液中のR I濃度は経時的に変動を示した。放射活性のpeakは注入後50~60分で血中のpeakより遅く、第2相は主としてリンパ液、胆汁により消失していくことが判明した。即ち、肝に¹³¹I-HSAを穿刺注入すると、R Iは血中へ流入するものの、肝内リンパ管、毛細胆管に吸収されて胸管、総胆管へと流入する経路より消失していくことが判明したが、¹³¹I-HSAは主としてリンパ、胆管より消失してゆく。Hyman, Paldino²⁶⁾が¹³¹I-HSAのリンパ流の指標としては、¹³¹I-HSA

が最適であるとしている様に、¹³¹I-HSAの消失曲線を解析することにより、肝のリンパ動態を観察することが可能と考えた。次に、肝内リンパ管と胆管との関係については、両者に交通があるという報告²⁰⁾や、黄疸時にリンパ管が関与している^{5,11),34)}とするされている。実験犬の総胆管を結紉することにより、リンパ液中の放射活性が増加した。すなわち、胆管へ流出すべき¹³¹I-HSAがリンパ管に逆流して胸管リンパに流れていることを確認した。Fig. 5に見られる様に注入後90分でカウント数が増加しているが、これは元来総胆管に流入すべき放射活性と考える。次に¹³¹I-HSAを静脈内に注入すると、穿刺注入法の場合に比しやや遅れるが比較的速かにリンパ液中に放射活性を認めた。しかし穿刺注入法に比してリンパ内に現れる放射活性値が注入直後より立ち上りが緩徐である。これは血中のR Iがリンパに移行する時間的動態と思われる。一方、穿刺注入法のリンパ内放射活性値の立ち上りが急激なのは、直接血中に入るものもあるが、組織内から直接リンパ管内に移行したものと考える。すなわち、分子量の大きさによる血管透過性の差を示しているものと考えられる^{14),28)}。肝内穿刺注入された¹³¹I-HSAは、Fig. 4に示す如く90分後よりその部位に於いて減衰するのに反し、静注された¹³¹I-HSAは、90分後より略一定の放射活性値を示した(Fig. 6)。又、総胆管結紉時、肝内穿刺注入された¹³¹I-HSAは注入後90分後より、カウント数が増加するのに対し、静注した¹³¹I-HSAの胸管内リンパ液中のカウント数には変動を見なかつた。これらの事より、穿刺注入した場合、肝内胆管が重要な役割を演じているものと推定される。すなわち、¹³¹I-HSA静注の場合、血中の¹³¹I-HSAはリンパ管を経て流出するものもあるが、総胆管を結紉してもリンパ液中の放射活性に変化がない事より、肝内胆管の関与が少ないと考えられる。しかし穿刺注入した場合は、肝内胆管による影響が大きい。肝リンパ動態及び肝内胆管動態を観察するには、¹³¹I-HSAを用いた肝内穿刺法が有用であると考えた。

III. 臨床的検討

1. 局所肝リンパ動態の測定方法

^{131}I -HSA (第1ラジオアイソトープ社製) の $30 \sim 50\mu\text{Ci}/0.1\text{ml}$ を、背臥位における患者の右中腋窩線上、第8肋間に局所麻酔後、深さ5cmで、24ゲージのカテーテル針を用い、肝に経皮的に穿刺注入した。注入後、位置確認のため19孔、honey cone collimator を装着した、神戸工業製シンチスキャナーを用いたシンチグラムの hot area に対して、cylindrical collimator を装着したシンチレーション検出器で体外計測法により注入後、1, 3, 6, 12及び24時間迄各々3分間測定記録した。使用した collimator は内径3cm ϕ 、厚さ1.5cm、長軸10cmである。また肝対側部をも同様に測定し background とした。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。対象は、肝生検等で組織学的に確認された急性肝炎1例、慢性肝炎10例、肝硬変6例、転移性肝癌3例、原発性肝癌4例、閉塞性黄疸1例及び正常肝9例の計34例である。

2. 血清学的肝機能検査

対象とした血清学的肝機能検査は γ -グロブリノン、アルカリファスファターゼ、コリンエステラーゼ、GOT、GPTで肝リンパ測定の1週間以内の検査成績を用いた。

3. 肝シンチグラムの分類

肝シンチグラムは、粒子径25m μ の ^{198}Au コロイド(ダイナボットR I研究所製) $300\mu\text{Ci}/0.4\text{ml}$ 静注し、有効肝血流指數を測定後、4,000ホールダイバージングリコメーターを装置した東芝製シンチカムラで撮像した。得られたシンチフォト上、即ち肝形態と肝リンパ動態とを比較検討を行つた。又、有効肝血流指數(KL値)と各々の半減時間 $T_{1/2}$ とも比較した。肝シンチフォトの分類で脾影、骨髄像出現度は次の通りである。

splenic uptake

(-) ; none

(+) ~ (++) ; less than liver uptake

(++) ; equal to liver uptake

or greater than liver uptake

Bone marrow uptake

(-) ; none

(+) ; faint visualization

(++) ; more marked but less than liver uptake

結果

1. 各種肝疾患の肝リンパ動態

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時間までは急速に減衰し、以後緩徐な減衰を示した(Fig. 8)。各々 background

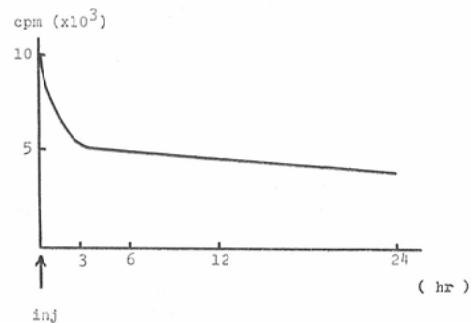


Fig. 8. Disappearance curve of ^{131}I -HSA recorded over injected area

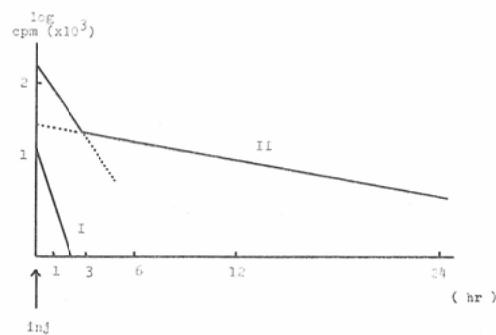
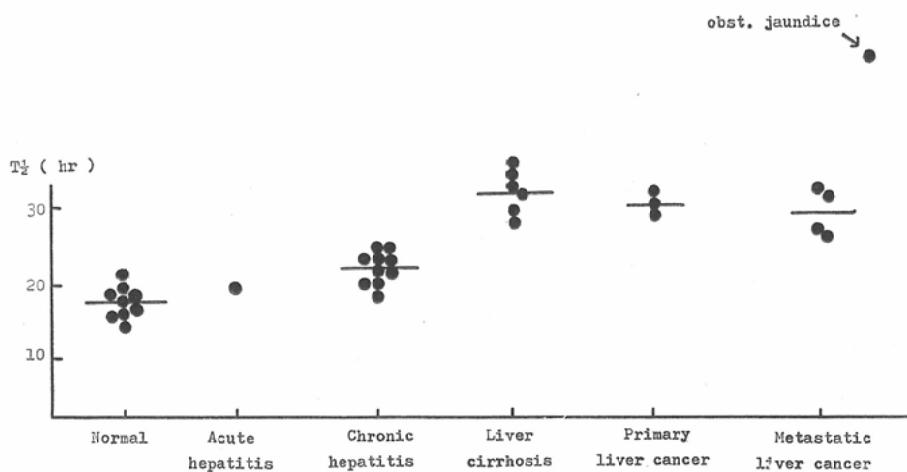
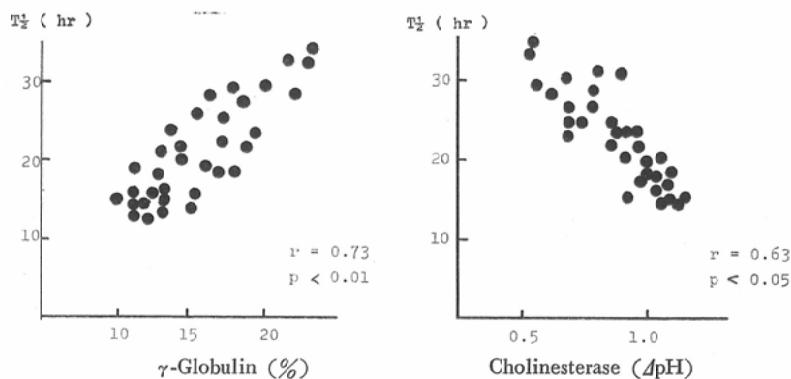
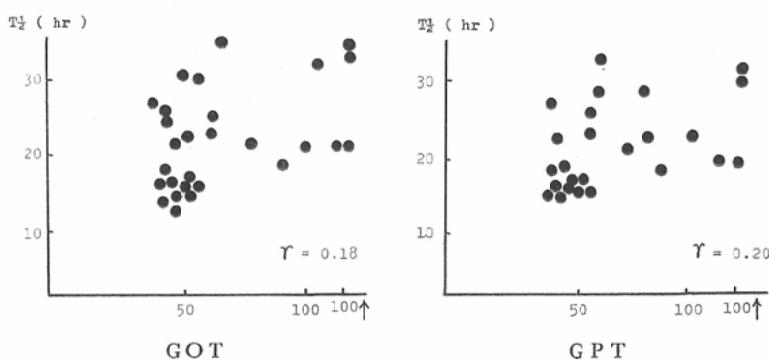


Fig. 9. Disappearance curve of injected ^{131}I -HSA in logarithmic scale

で補正した値を片対数表で示すと、全ての症例について二相性の曲線が得られた(Fig. 9)。各症例について、第2相の半減時間 $T_{1/2}$ を算出し、各疾患別について見ると Fig. 10の如くであつた。すなわち、慢性肝炎は平均21時間、肝硬変31時間、原発性肝癌30時間、転移性肝癌28時間、閉塞

Fig. 10. Disappearance rate ($T^{1/2}$) of ^{131}I -HSA in various liver diseasesFig. 11. Relationship between $T^{1/2}$ and liver function test in various liver diseasesFig. 12. Relationship between $T^{1/2}$ and liver function test in various liver diseases

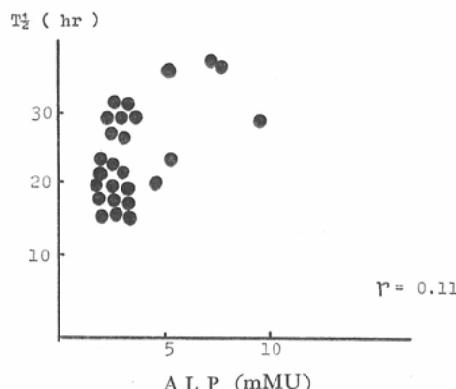


Fig. 13. Relationship between $T^{1/2}$ and liver function test in various liver diseases

性黄疸例では55時間と正常例に比して延長しており、平均時間の間には、相互に重なりを見られたが、ある程度の傾向がうかがえた。

2. 肝リンパ動態と血清学的肝機能検査との比較 (Fig. 11, 12, 13).

各種肝疾患の $T^{1/2}$ と肝機能検査とを比較してみると Fig. 11に示すように、有意の相関が見られたのは、コリンエステラーゼ及び γ -グロブリンであつた。コリンエステラーゼ値の低下を示す症例は、半減時間 $T^{1/2}$ が正常に比して長く、相関係数0.63、危険率5%以内で負の相関が認められた。 γ -グロブリンの増加している症例では、 $T^{1/2}$ が延長しており、相関係数0.73、危険率1%以内で正の相関が見られた。その他の肝機能検査所見とは相関が見られなかつた (Fig. 12, 13).

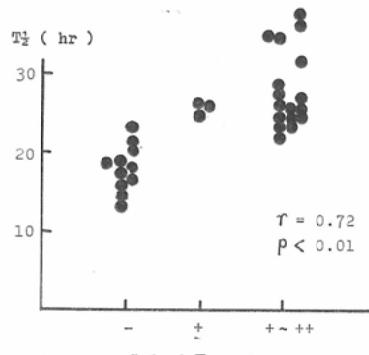


Fig. 14. Relationship between $T^{1/2}$ and scintigraphic findings

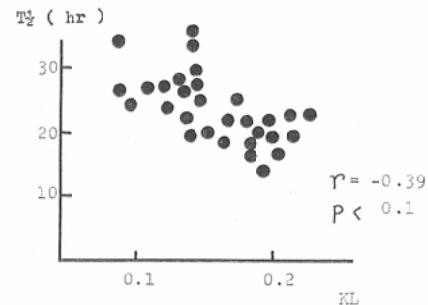


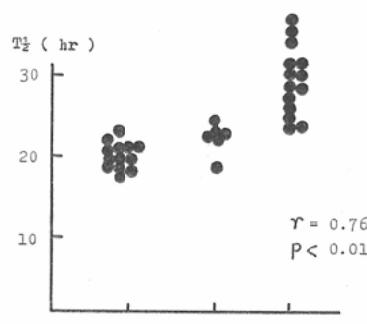
Fig. 15. Relationship between $T^{1/2}$ and KL in various liver diseases

3. 肝リンパ動態と肝シンチグラム及びKL値との比較 (Fig. 14, 15).

^{198}Au コロイドによるシンチフォト上、脾影、骨髓像の出現度と各種肝疾患の $T^{1/2}$ と比較した。すなわち、Fig. 14に示す様に脾影の陽性度が高い程 $T^{1/2}$ は延長しており、相関係数0.72、危険率1%以内で正の相関が見られた。又、骨髓像が著明に出現している症例ほど半減時間 $T^{1/2}$ が延長しており、相関係数0.76、危険率1%以内で正の相関が認められた。KL値との比較では、Fig. 15に示す如くKL値が正常に近い程 (0.20), $T^{1/2}$ も短く相関係数0.39、危険率10%以内で負の相関が認められた。

小括

基礎実験に基づいて、臨床例について検討した。正常例の半減時間より各種肝疾患の半減時間は延長していたが、各々疾患群にも遅延の程度に差が認められた。特に肝硬変あるいは閉塞性黄疸



例では、正常に比して著明にリンパ動態が障害されていた。リンパ動態が障害されている症例について検討してみると、肝機能検査上、コリンエステラーゼ及び γ -グロブリンの異常値を示す症例、 ^{198}Au コロイドによる肝シンチグラム上、正常では見られない脾像、骨髄像の出現している症例及び有効肝血流指数（K/L値）の低下を示す症例に於いては、半減時間 $T_{1/2}$ が正常例に比較して遅延しており、リンパ動態が障害されている。コリンエステラーゼ及び γ -グロブリンが異常を示すことは、肝血行動態の異常あるいは線維増生を示しており、又、脾像、骨髄像がシンチグラム上現れることは、肝血流量の減少によるものであるとされている。いずれにせよ肝血流の異常あるいは、肝の線維化がリンパ動態に重大な影響を及ぼしていると理解される。

IV. 考 案

肝疾患に見られる腹水、黄疸などは肝の循環動態を具現したものであるが、これまで循環動態は血管系からの検索が主であった。しかし肝の循環系は血液循環だけでなく、リンパ系、胆管系にも関与していることを考えれば、肝の病態生理的意義を考察する場合、リンパ系、胆管系についての検討が必要である。肝リンパが生成されるのは、いわゆる Disse 腔と云われている。この Disse 腔の液は、類洞内の血漿に由来しているが次いでグリソン氏鞘に流入し、その部のリンパ管を経て、肝門部リンパに入り、胸管にいたるもののが主流とされている²⁷⁾。門脈圧亢進症に於いて、ジヌソイド圧の上昇により、リンパ生成量が増加し肝リンパは肝表面より洩出し腹水が形成される³¹⁾³⁶⁾。Witte et al.³⁶⁾は胸管リンパの大半は肝および肝外門脈床に由来しており、特に肝硬変では胸管リンパ量が増加していると述べている。しかも胸管内リンパ流量は3～6倍に増加しており、胸管へのカニューレ挿入により腹水を軽減したとも述べている。以上の如く肝リンパと腹水の関係を重要視する研究は多数報告されてきた¹⁾²⁾⁴⁾¹⁰⁾¹³⁾⁸⁷⁾。これら腹水あるいは黄疸の主役を演ずる肝リンパについての形態的検討は種々報告³⁾⁴⁾²⁷⁾¹⁷⁾²⁰⁾され

ているが、その動態については未だ明確な報告を得ていない。Radioisotope を用いたリンパ流の測定についての報告は多数見られる⁸⁾⁹⁾²⁶⁾³²⁾³³⁾。即ち、Hollander⁹⁾は皮下組織に注入された¹³¹I-HSA は主としてリンパ管によつて吸収され、リンパ性浮腫では、リンパ流は遅延すると報告している。又、Harvey⁸⁾は乳房摘出術後の上肢のリンパ性浮腫に¹³¹I-HSA を用い術前術後のクリアランス値の変動よりリンパ性浮腫の診断を行つた。アルブミン、PVPなどの高分子物質は、僅かながら血管内から組織内に漏出するが、逆に組織内から直接血管内に移行することはなく、大部分はリンパ管内に移行する²⁸⁾。即ち、これらの物質の組織内からの消失速度は、リンパ管による排除消失の速度を表わすためリンパ流の Indicator として用いることが出来る⁹⁾²⁶⁾²⁹⁾³²⁾³³⁾。著者は¹³¹I-HSA を用いて肝リンパ動態測定の可能性について検討した。実験犬の肝に直接穿刺注入した¹³¹I-HSA 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¹³¹I-HSA が直接血中に入るか、あるいは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。これらの事は実験の小括の項でも述べた様に、¹³¹I-HSA の第1相は¹³³Xe の消失曲線と一致していた。次いでリンパ管により吸収されるが、これらが第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。各種肝疾患に於ける肝からの¹³¹I-HSA の吸収を見ると、全ての症例について消失曲線は二相性を示した。その第2相の半減時間 $T_{1/2}$ について検討した。即ち第2相は基礎実験及び¹⁹⁸Au コロイドの半減時間 $T_{1/2}$ が分単位であるが、¹³¹I-HSA の第2相の $T_{1/2}$ が時間単位であることより、¹³¹I-HSA 消失曲線の第2相は肝血流による消失ではないと考えた。正常肝に比して、慢性肝疾患は一般に $T_{1/2}$ が遅延しており、肝リンパ流に障害があることを示している。慢性肝疾患のうちでも特に肝硬変、閉塞性黄疸においては著明に延長しているのが認められ、肝リンパ流は高度に障害されている。門脈圧亢進例で

は、リンパ管や胸管の流量増加のためにリンパ造影は不均等で、リンパ流は遅く、リンパ管の拡張と蛇行があり、胸管も太く静脈への流れは抑制されている¹⁰⁾。小林¹⁸⁾らは、腹水発生時に肝リンパ排出路として胸管にかかる over loading, その原因として thoracic duct-venous junction の重要性を示している。すなわち、門脈圧亢進症では多量の肝リンパが産生され、その輸送路である胸管の capacity を越えると、肝被膜下リンパ管等から腹腔内に漏出する。胸管に於ける状態は屈曲、蛇行しリンパのうつ滞を想定させる。Clain⁹⁾ らも慢性肝疾患に於ける肝リンパ管の異常を指摘している。いずれにせよ臨床例の結果にも見られる様に、肝硬変など門脈圧亢進症では、正常では理解出来ない変動がリンパ流に起きていることが推定出来る。肝リンパ流に障害を与える因子として、異常値を示す肝機能検査、肝シンチグラム所見等がある。各種肝疾患の $T_{1/2}$ と相関するコリンエステラーゼ、 γ -グロブリンについて検討してみると、コリンエステラーゼ値の減少は、肝の血行動態の異常あるいは肝細胞障害を示す。 γ -グロブリンの増加は細胞浸潤と線維増生を示すといわれている²⁵⁾。実験的にリンパ管閉塞を長期につづけると停滞した液は、結合組織全般に広がり Disse 腔に液が停滞し、それにより腔の拡大と線維増生が起る。すなわち線維増生を中心に、二次的に起る肝血管系の変化を現しており、これらの組織学的变化が肝リンパ流に影響を及ぼしているものと推定される。肝血流量と肝リンパの関係について検討してみると、肝血流量の減少は主として門脈血流の減少を示しており、相対的に肝動脈血流が増加する。類洞内圧は動脈血の流入によって高められ、そのため門脈血の流入は多少とも制限をうけ、門脈圧にも影響を及ぼすと云っている。特に肝硬変では肝動脈門脈吻合ができ門脈圧亢進の一原因とも報告³¹⁾されている。これらの事より肝血流量が減少しても、¹³¹I-HSA の $T_{1/2}$ が減少するとは限らないと解釈される。次に肝シンチグラム上、脾影、骨髄影の出現機序については種々の報告⁵⁾¹⁶⁾があるが、肝血流量の減少に伴う相対

的脾血流量の増加、更に肝網内系の障害により脾、骨髄における網内系細胞の賦活によるものとされている。特に脾影の出現は、肝の線維化に相關しているとの報告¹⁶⁾もあり、これら肝シンチグラム所見と血清学的検索の総合より、脾影、骨髄影の出現は肝血流量の減少に加え、肝の線維化に伴い肝リンパ流の障害が考えられるが、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ものと思われる。正常状態に於ける胆汁成分は、リンパ腔 (perisinusoidal space) に入らず肝細胞を経て胆管に入る。西丸²⁰⁾らは、肝小葉内で肝細胞を隔てて胆管と perisinusoidal space があり、両者は交通し得る可能性があるとしている。Dumond, Mullholland⁷⁾ らは、閉塞性黄疸患者の胸管リンパ内にビリルビンが出現していることを報告しているが、胆汁排泄障害の場合、リンパ系が代償的作用を果すことは、犬を用いた基礎実験でも確認した。すなわち肝内リンパと肝内胆管が交通出来るという結果を得た。腹水を伴つた症例でも黄疸を合併している例では、半減時間は著明に延長しており、肝内胆管の障害が肝リンパ動態に重要な影響を及ぼすことが判つた。この様にして ¹³¹I-HSA を用い半減時間 $T_{1/2}$ を測定することにより、各種肝疾患のリンパ動態の検索が可能であり、病態生理を理解する上に重要な役割をもつものと考えられる。

V. 結論

1. 肝内に直接穿刺注入された ¹³¹I-HSA 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により肝リンパ動態が観察される。
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、¹³¹I-HSA を直接肝に穿刺注入することにより明らかになつた。
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。

(稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜つた植林

和之教授に深甚なる謝意を表します。又本研究に対し
多大なる御援助、御指導を賜つた京都府立医科大学放
射線医学教室、前田知穂助教授に深く感謝するもので
あります。)

文 献

- 1) Aiello, R.G., Enquist, I.F., Ikezono, E., Levowitz, B.S.: *Surg. Gynec. Obstet.* 111 (1960), 77—81.
- 2) Baggenstoss, A.H., Cain, J.: *New Engl. J. Med.* 256 (1957), 531—535.
- 3) Clain, D., McNulty, J.: *Br. J. Radiology* 41 (1968), 662—668.
- 4) Cain, J.C., Grindlay, J.H., Bollman, J.L., Flock, E.V., Mann, F.C.: *Surg. Gynec. Obstet.* 85 (1947), 559—562.
- 5) Christie, J.H.: *Radio.* 88 (1967), 334—341.
- 6) Deimer, E.: *R.o.f.o.* 114 (1971), 84—102.
- 7) Dumont, A.E., Dubilet, H., Witte, C.L., Mulholland, J.H.: *Ann. Surg.* 153 (1961), 774—780.
- 8) Harvey, R.F.: *Br. J. Radio.* 42 (1969), 260—265.
- 9) Hollander, W., Reilly, P., Burrows, B.A.: *J. Clin. Invest.* 40 (1961), 222—233.
- 10) 石田 修: 日本医事新報, 2397 (昭45), 47—53.
- 11) Johnson, L.E., Mann, F.C.: *Am. J. Physiol.* 163 (1950), 723—724.
- 12) 小谷正彦: 日本臨床, 28 (1970), 13—22.
- 13) 小林迪夫, 楊 総三, 堀 元則, 小川勇一郎, 井口 淳: 外科, 34 (1972), 571—577.
- 14) Krebs, J.S., Brauer, R.W., Bollman, J.L.: *Am. J. Physiol.* 207 (1964), 877—882.
- 15) Ludwig, J., Linhart, P.: *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie.* 52 (1968), 563—567.
- 16) 三輪清三, 上野高次, 大森正雄, 国安芳夫: 診療, 22 (1969), 946—956.
- 17) 鈴木ミ子: 日本医師会雑誌, 67 (昭47), 1445—1453.
- 18) 中尾宜夫: 日放会誌, 34 (昭49), 302—315.
- 19) Nix, J.T., Flock, E.V., Bollman, J.L.: *Am. J. Physiol.* 164 (1951), 117—118.
- 20) 西丸和義, 八田博英: 最新医学, 11 (昭31), 377—383.
- 21) 中村省三: 最新医学, 20 (昭40), 316—323.
- 22) 中村 隆, 中村省三, 渡辺正光, 鈴木敏光, 木村 亨, 佐藤 匠, 鶴田克彦, 金子長次, 磯野 恒雄: 臨床放射線, 3 (1958), 604—617.
- 23) Nebesar, R.A.: *Radio.* 86 (1966), 284—292.
- 24) 奥平雅彦: 最新医学, 20 (昭40), 254—263.
- 25) 織田敏次: 診断と治療, 57 (1969), 390—397.
- 26) Paldino, R.L., Hyman, C.: *Am. J. Physiol.* 210 (1966), 576—578.
- 27) 島田宣浩, 小林敏成, 前田種雄, 木津裕州, 橋本宏之, 名和 伸, 糸島達也: 肝臓, 7 (1966), 346—351.
- 28) 関 清: 日本臨床, 28 (1970), 109—113.
- 29) 杉浦光雄, 坂本啓介, 阿部秀一, 三浦 健, 小倉正久, 市原莊六, 築瀬正邦, 室井竜夫, 出月 康夫, 野村 満, 二川俊二: 肝臓, 11 (1970), 90—92.
- 30) 柴田 茂, 木住里咲, 岩崎尚弥: 臨床放射線, 16 (昭46), 456—467.
- 31) 三辺 謙, 木谷威男, 大北速男: 現代内科学大系; 消化器疾患 IV (1961), 187—94. 中山書店,
- 32) Seki, K., Yamane, Y., Shinoura, A., Uechi, M., Mori, K., Nagasaka, M., Yoshitoshi, Y.: *Am. Heart J.* 75 (1968), 620—629.
- 33) Taylor, G.W., Kinmonth, J.B., Rollinson, E., Rotblat, J., Francis, G.E.: *Brit. M.J.* 19 (1957), 133—137.
- 34) 田中幹夫: 肝臓, 7 (1966), 352—359.
- 35) 上田英雄, 飯尾正宏: 核医学臨床生理学診断法, (昭46), 133—136, 医歯薬出版。
- 36) Witte, C.L., Witte, M.H., Cole, W.R., Chung, Y.C., Bleisch, V.R., Dumont, A.E.: *Surg. Gynec. Obstet.* 129 (1969), 1027—1033.
- 37) 山崎善弥: 日外会誌, 66 (1965), 1931—1955.