

Title	肝硬変におけるアルブミン代謝
Author(s)	沢田, 憲志
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28870
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 6 】

氏名・(本籍)	沢田憲志 さわ だ けん じ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7 5 2 号
学位授与の日付	昭和 40 年 6 月 15 日
学位授与の要件	医学研究科内科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	肝硬変におけるアルブミン代謝
論文審査委員	(主査) 教授 西川 光夫 (副査) 教授 須田 正巳 教授 山村 雄一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

肝硬変における蛋白代謝の異常のうち、血清アルブミンの減少と γ グロブリンの増加が最も著明であり、その内アルブミン (Alb.) は肝臓においてのみ合成される点に着目し、 I^{131} -Alb.を用いて肝硬変、慢性肝炎、対照例の Alb. 代謝を追求し、その病態との関連、諸種治療の Alb. 代謝に及ぼす影響とその意義を検討した。

〔方法並びに成績〕

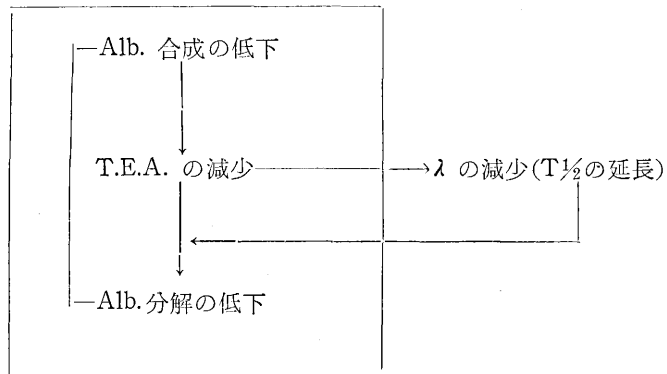
対象 対照 8 例、(代謝に異常を認めない)慢性肝炎 4 例、肝硬変 21 例 (治療例も含めて延 35 例) を対象とした。

方法 Abbott. Lab. 製の I^{131} -Alb. (RISA) 約 $70\mu\text{c}$ を静注し 15 分後に採血、その後 18 ないし 22 日間、隔日に採血。

毎日尿を採取。血清、尿の放射能を測定し、Berson 及び Yalow 等の方法に準じて、血漿容量 (P V : ml), 総 Alb 量 (T. E. A. : g/kg) 血管内外の Alb. 量 (I. V. A. および E. V. A. : g/kg) 半減期 ($T_{1/2}$: days), 分解率 (λ : %/day), Alb 分解量 (Deg : mg/kg/day) 等を算出した。血清 Alb. 濃度 (S. A. : g/dl) は Micro-Kjeldahl 法、沔濃紙電気泳動法を用い実験の前中後の 3 回測定しその平均値をとった。なお、実験前よりヨードカリの投与を続けた。治療には毎日、① 高蛋白食 (蛋白 100gm), ② プラズマ (200ml) 或いは ③ Glucocorticoid (GC : パラメザゾン 3 ~ 6 mg) を投与して、同一症例における Alb. 代謝の変動を検索した。

成 績 ① Alb. 代謝を示す各種測定値の中で、S. A., T. E. A., $T_{1/2}$ と比較して A. D. (定常状態では Alb. 合成量に等しい) が肝臓の Alb. 代謝の動態を最もよく反映していると考えられる。以下 Deg. を Alb. 代謝の主な指標として採用した。② 肝障害時 I. V. A./E. V. A. 比は増

加する傾向があるが、I. V. A. の絶対量は減少しており、E. V. A. の減少は更に著しい。③ 諸種肝機能検査成績（黄疸指数, B. S. P., G. P. T., Cobalt, Kunkel）と Deg. とは一定の関係を示さない。④ T. E. A. (X) と S. A. (Y) の関係を見ると、浮腫腹水のある肝硬変では、 $X=1.49Y-0.44$ ($r=0.919, p<0.001$) なる関係があり、代償性肝硬変、対照群と正常に向うにつれて、ばらつきは大となる。⑤ この関係を I. V. A. 及び E. V. A. に分けて見ると、S. A. は 4.8gm/dl 以上には増加せず、I. V. A. もほぼ 2.5gm/kg 以上には増加しないが、E. V. A. は正常に向うにつれて増加し貯蔵プールの存在を示す。⑥ 更に Deg.(X) と S. A. (Y) との関係を見ると、肝障害群と対照群との間には、ほぼ S. A. 4gm/dl. Deg. 220gm/kg/day を境として明瞭な差があり、対照群では Alb. 合成が増加しても血清 Alb. はほぼ一定範囲に保たれ、肝障害群では合成能の低下と共に血清 Alb. は減少する。 $(Y=0.0112X+1.40, r=0.706, p<0.001)$ ⑦ 次に治療による変動をみると、高蛋白食では Alb. 代謝上一定の傾向を示さず、他の原因によって左右される。プラスマ静注では、臨床状態の改善と共に Alb. 代謝も一定の方向に改善される。GC 投与では、Deg. は常に増加しており、T. E. A. は増加するか或いは著明な変動はなく、GC により Alb. 分解が亢進すると共に Alb. 合成が増加することを示している。いずれの治療においても最も変動の少ないのは、I. V. A. である点が注目される。⑧ Wells の式を用いて膠質滲透圧を計算すると対照群、肝硬変代償群および非代償群との間に、明らかに段階的な差が認められるので、血清 Alb. 代謝は正常及び病態のいずれでも、膠質滲透圧を維持するように変動すると考えられる。⑨ Deg. (X) と T. E. A. (Y) の関係を見ると正常及び病態の全てを含めて、Alb. 合成の低下と共に、T. E. A. は減少する傾向がある。 $(Y=0.0162X+1.48, r=0.853, p<0.001)$ ⑩ 従って $T\frac{1}{2}$ (X) と T. E. A. (Y) との間には、一般に双曲線で示される関係があり、 $T\frac{1}{2}$ の理論的下限 11.2 日が算出される。 $Y=b+\frac{ab}{X-a}$ ($a=16.2, a\ln 2=11.2, 0.16<b<2.80$) ⑪ 以上の事実を総合して、肝障害時の Alb. 代謝機構を図示すれば図の如くに要約される。



〔総括〕

① Alb. は肝臓でのみ合成される蛋白であり、Alb. 代謝の追求により肝臓の蛋白代謝の一面を動的に把握することができる。② 諸種肝機能検査成績は Alb. 代謝と一定の関係を示さない。③ 血清 Alb. は一般に 4.8gm/dl 以上には増加せず、それ以上に合成された Alb. は血管外にプールされるこの関係は正常・病態（治療による変動も含めて）を問わず存在するが、これは膠質滲透圧維持機構の存在を示すものと考えられ、生体の homeostasis の一表現である。④ Alb. 合成の低下と共に、T. E. A. は減少する。T. E. A. と $T\frac{1}{2}$ との間には、一般に双曲線で示される関係がある。

論文の審査結果の要旨

従来より ^{131}I -albumin を用いて肝硬変のアルブミン代謝を研究した報告もいくつかあるが、いずれも症例数に乏しかったり、方法の不備より不正確な結論を得ていると考えられるものも多く、概して系統的な信頼しうる研究とはいえない。本論文は、肝硬変におけるアルブミン代謝を R I S A (Abbott 社製 ^{131}I -人血清アルブミン) を用いて研究し、その病態との関連について詳細に論及し、かつ、代表的な肝硬変治療法のアルブミン代謝に及ぼす影響と意義を検討したものである。以下本論文において特に優れていると考えられる点を列挙すると、

- ① 正確なアルブミン代謝諸量を測定するために、血漿容量の測定に特に注意を払い、ほとんど完全な再現性を有する方法を考案した。
- ② アルブミン代謝諸量と血清アルブミン濃度とを比較検討して、両者の関係を数種の実験式で表わし、臨床的応用に便ならしめた。
- ③ 従来より肝硬変においてはアルブミンの半減期が延長するという定説があるが、これは必ずしも正しくなく、諸種の観点よりアルブミン分解量(定常状態では合成量に等しい)をその重症度の基準として採用すべきことを提案した。
- ④ 対照群、肝障害群(慢性肝炎・肝硬変)の全例を通じて、総アルブミン量とアルブミン分解量(=合成量)は高度の相関($r=0.853$, $p<0.001$)を有しており、 ± 2 S. D. で示されるちらばりの範囲内で、アルブミン合成の低下と共に総アルブミン量も低下するが、そのさい分解率が減少することにより、できるだけ総アルブミン量を保持しようとする生理学的機構が存在し、一つの法則として表わしうることを明らかにした(アルブミン代謝の homeostasis)。
- ⑤ その故に総アルブミン量と半減期の関係は直線ではなくて、実は双曲線で表わされることを示した。
- ⑥ endogenous なアルブミン分解が亢進しうる理論的極限は11.2日(半減期)、6.19%/日(分解率)であることを計算によって示した。従って、半減期が11.2日よりも短縮する例ではネフローゼ滲出性胃腸症にみられる如き、蛋白漏出機転を推定しうる。
- ⑦ 同一の肝硬変例の治療前後のアルブミン代謝の変動を追求したため、治療の影響を明確に比較することができた。
- ⑧ 高蛋白食は肝硬変治療の基礎として重要であるが、病勢の進行その他によってアルブミン代謝が悪化することも多く、それだけでは完全な治療法といえない。
- ⑨ プラズマ点滴静注はとくに腹水のある肝硬変に有効であり、予後の改善に役立つことを証明した。
- ⑩ Glucocorticoid は肝硬変の治療に広く用いられているが、未だに明確な使用基準がない。本論文はアルブミン代謝の面からこの問題について検討し、若干の示唆を与えた。