

Title	肝65Zn摂取動態の解析と臨床応用
Author(s)	西, 常男
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29874">http://hdl.handle.net/11094/29874</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	西	常	男
	にし	つね	お
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	1 5 5 4	号
学位授与の日付	昭 和 43 年 11 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
学位論文題目	肝 $^{65}\text{Zn}$ 摂取動態の解析と臨床応用		
論文審査委員	(主査)		
	教授	阿部	裕
	(副査)		
	教授	山村 雄一	教授 近藤 宗平

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

肝硬変患者では血漿、肝組織中亜鉛含量が減少し尿中亜鉛排泄量の著増することが知られ、肝障害時の亜鉛代謝に異常のあることが示唆されている。一方健常動物に投与した放射性亜鉛 ( $^{65}\text{Zn}$ ) は他臓器に比し肝臓に強い親和性を持つことが知られている。

著者は  $^{65}\text{Zn}$  を用い、定量的且つ簡便に肝障害時の肝亜鉛摂取動態を把握し、臨床的に応用しうる方法を開発するために本実験を行なった。即ち肝障害及び門脈狭窄動物に於ける  $^{65}\text{Zn}$  摂取異常を摘出肝或いは外計測法で検討し、次いで multiple compartment analysis を導入し外計測法で得た  $^{65}\text{Zn}$  肝摂取曲線から肝機能を察知する方法を考案、更に本法を臨床的に応用し肝疾患の診断に資せんとした。

#### 〔方法ならびに成績〕

##### 1, 障害肝に於ける $^{65}\text{Zn}$ 摂取率

wistar 系雄性ラット15匹を3群に分け、四塩化炭素 ( $\text{CCl}_4$ ) 肝障害群は週2回吸入、正常群と同じ標準固形飼料で、チオアセトアミド (TAA) 肝障害群は 0.05% TAA 含有固形飼料で、各々5ヶ月飼育し、これらに体重 100 g 当り  $^{65}\text{Zn}$  5  $\mu\text{C}$  宛腹腔内注射し、1時間後肝組織 1 g に 30% KOH 2 ml を加え24時間後 well type scintillation counter で放射能を測定した。

$\text{CCl}_4$  或いは TAA 慢性肝障害ラットでは肝湿重量 1 g 当りの  $^{65}\text{Zn}$  摂取率は健常群の 2.2% に比し 1.2%, 1.4% と、肝蛋白 1 g 当りでは健常群の 13% に比し 5.8%, 9.4% と、いずれも著減した ( $p < 0.01$ )。

##### 2, 肝臓外計測実験

###### A 犬に施ける門脈狭窄実験方法

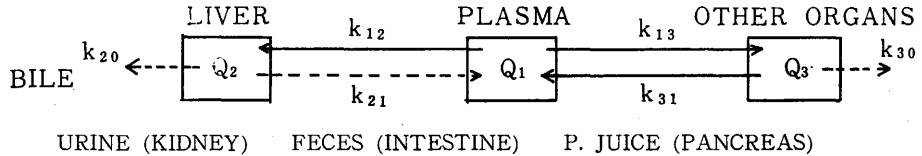
体重約 8 Kg の健常成犬を用い、2 頭には開腹後上腸間膜静脈圧が 2 倍になるよう門脈を狭窄し、正常群 2 頭には sham operation を行なった。肝臓外計測は collimated scintillation detector を犬肝臓部に垂直に装置し、正中舌下静脈より  $^{65}\text{Zn}$   $10\mu\text{C}$  を 5 秒間で注入、medical spectrometer を用い  $^{65}\text{Zn}$   $\gamma$  線エネルギーの photo peak で放射能の推移を recorder で約 30 分間記録した。

### B 臨床実験方法

診断確定せる肝硬変 9 例、慢性肝炎 12 例、健康成人 8 例を対象とし、右乳線上肝濁音界の中央部で collimated detector を垂直に装置し、 $^{65}\text{Zn}$   $10\mu\text{C}$  を背側中手静脈より 5 秒間で注入、前述した方法で放射能の推移を記録した。

### C $^{65}\text{Zn}$ 肝摂取曲線の解析

$^{65}\text{Zn}$  肝摂取曲線を定量的に評価するために以下の multiple compartment analysis を試みた。投与された  $^{65}\text{Zn}$  は多くの臓器に分布するが、肝臓以外の臓器を一括した模型を考え、図の如く各 compartment の  $^{65}\text{Zn}$  濃度を  $Q$ 、 $^{65}\text{Zn}$  移行の rate constant を  $k$  とした。この場合  $k_{21}$ 、 $k_{20}$ 、 $k_{30}$  は体外計測を行なう短時間内では無視出来、 $Q$  の経時的变化と各  $Q$  は次の如くなる。



$$\frac{dQ_1}{dt} = -(k_{12} + k_{13})Q_1 + k_{31}Q_3 \quad \frac{dQ_2}{dt} = k_{12}Q_1 \quad \frac{dQ_3}{dt} = k_{13}Q_1 - k_{31}Q_3$$

$$Q_1 = \frac{k_{31} - \alpha}{\beta - \alpha} Q_{10} \exp(-\alpha t) + \frac{\beta - k_{31}}{\beta - \alpha} Q_{10} \exp(-\beta t)$$

$$Q_2 = \frac{k_{12}k_{31}}{\alpha\beta} Q_{10} + \frac{(\alpha - k_{31})k_{12}}{\alpha(\beta - \alpha)} Q_{10} \exp(-\alpha t) + \frac{(\beta - k_{31})k_{12}}{\beta(\alpha - \beta)} Q_{10} \exp(-\beta t)$$

$$Q_3 = \frac{k_{13}}{\beta - \alpha} Q_{10} \exp(-\alpha t) - \frac{k_{13}}{\beta - \alpha} Q_{10} \exp(-\beta t)$$

multiple compartment analysis で求めた各パラメーター、即ち各 component の勾配  $\alpha$ 、 $\beta$ 、初期値 (外挿値)  $a$ 、 $b$  との関係は次の如くなり、 $k_{12}$  が  $^{65}\text{Zn}$  肝摂取能を反映する係数である。

$$k_{12} = a\alpha + b\beta \quad k_{31} = \frac{\alpha\beta}{a\alpha + b\beta} \quad k_{13} = \frac{ab(\alpha - \beta)^2}{a\alpha + b\beta}$$

### D 犬 $^{65}\text{Zn}$ 肝摂取曲線の解析

門脈狭窄犬の  $^{65}\text{Zn}$  肝摂取係数値は正常犬同係数値の約  $\frac{1}{2}$  であった。

### E 臨床例 $^{65}\text{Zn}$ 肝摂取曲線の解析

正常者の  $^{65}\text{Zn}$  肝摂取係数は 745~426、平均 546 に対し、慢性肝炎例では、370~191、平均 276 と低値を示し、肝硬変例では、227~89、平均 170 と著明に低かった。

### F 臨床例の $^{65}\text{Zn}$ 肝摂取係数と BSP 値の関係

BSP 血中濃度  $Ct$  は  $C_0 \exp(-kt)$  で変化するので、 $^{65}\text{Zn}$  肝摂取係数と  $\log$  BSP 値との相

関を検討した結果、高い逆相関関係が認められた。

〔総括〕

- 1, 実験的四塩化炭素, チオアセトアミド慢性肝障害ラットを用い肝臓に施ける  $^{65}\text{Zn}$  の摂取能を検討し, 慢性肝障害動物の肝臓の  $^{65}\text{Zn}$  摂取能が健常動物に比し著明に低下することを明らかにした。
- 2, 犬を用い  $^{65}\text{Zn}$  投与直後の肝臓外計測を行ない,  $^{65}\text{Zn}$  肝摂取曲線の multiple compartment analysis から  $^{65}\text{Zn}$  肝摂取係数を算出し, 正常犬に比し門脈狭窄犬でこの係数が著明に低値をとることを明らかにした。
- 3, 上記  $^{65}\text{Zn}$  肝臓外計測法を臨床検査として応用した結果,
  - A  $^{65}\text{Zn}$  肝摂取係数と log BSP 値との間に密接な逆相関関係の存在することを明らかにしえた。
  - B  $^{65}\text{Zn}$  肝摂取係数は, 慢性肝炎例で正常例に比し著しく低値をとるが, 肝硬変例では一層低値となり, これを利用して肝硬変例と慢性肝炎例とを鑑別しうる可能性を示した。

論文の審査結果の要旨

本論文は先ず慢性肝障害動物の肝  $^{65}\text{Zn}$  摂取能が健常例に比し著しく低下することを明らかにし, 次いで動物に  $^{65}\text{Zn}$  を投与後肝臓外計測を行い肝  $^{65}\text{Zn}$  摂取能は肝細胞機能と肝血流量により影響されることを compartment model を用いて証明し, これを臨床例に応用し model から算出した  $^{65}\text{Zn}$  肝摂取係数を指標として諸種肝障害患者での肝臓の  $^{65}\text{Zn}$  摂取能の異常を明らかにしたものである。