The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	アルコール性肝障害における肝酸素需給動態の検討
Author(s)	笠原, 彰紀
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/34781
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

主論文

No.

アルコール性肝障害における
肝酸素需給動態の検討

大阪大学 第一内科
笠原 彰紀

20×20

要旨

アルコール性肝障害38例の肝局所血行動態・酸素需給動態を臓器散乱反射スペクトル解析法を用いて検討した。

肝局所血液量は、初期病変と考えられる脂肪肝の段階より非特異性変化に比し低下し、肝臓の線維化の進展により、また肝線維症に脂肪浸潤を伴なうことにより更に低下した。肝局所Hb酸素飽和度は肝硬変で有意に低下し、肝血流の低下に対するO_2 extractionの増大が示唆されたが、他病型では肝局所Hb酸素飽和度の低下はみられなかった。肝局所in vivo酸素消費は肝局所血液量と有意の正の相関関係があり、肝血流の低下に伴なって肝局所in vivo酸素消費は低下した。以上、アルコール性肝障害の進展に肝臓への酸素供給と利用障害が関与すると考えられた。

key words

肝血流
肝酸素消費
肝局所Hb酸素飽和度
アルコール性肝障害
反射スペクトル

緒言

アルコール性肝障害においては、肝臓の小葉中心域に脂肪浸潤や壊死が認められ[1]、この小葉中心域は肝小葉内で最も酸素分圧の低い部位である[2]ため、肝臓での酸素需給の異常がアルコール性肝障害の一因と考えられている。

著者らは、臓器反射スペクトル法および水素クリアランス法を用い、アルコール性肝障害の動物実験モデルにおける肝局所血行動態・酸素需給動態を検討し、初期病変と考えられる脂肪肝の段階ですでに肝局所血流量、肝局所 in vivo 酸素消費が有意に低下することを明らかにした[3]。このことは、アルコール性肝障害では病変の初期段階より肝臓での酸素需給の異常が存在し、この異常が病変の進展に関与する可能性を示唆している。しかし、ヒトのアルコール性肝障害においては、肝血流は低下するとの報告[4)-6)]に対し、増加する[7)]或いは変化しない[8)]との報告もあり、一定の

見解はかられない。また、酸素消費に関する検討は少なく、その結果も一定しない。

そこで、アルコール性肝障害患者の肝臓での酸素需給異常を明らかにするため、臓器反射スペクトル解析法および双極型水素電極を用い、肝局所血行動態・肝局所in vivo酸素消費を検討し、肝血行動態・酸素需給の異常がアルコール性肝障害の進展因子となりうるとの結果を得たので報告する。

対象ならびに方法

毎日5合10年以上飲酒を継続した大酒家38例を対象とした。全例とも輸血歴，肝炎の既往を認めず血清HBs抗原はRIA法またはR・PHA法にて陰性であった。診断は入院後14±3日後に施行した腹腔鏡・肝生検にて行い「アルコールと肝」研究班の分類[9]に基づいた肝組織像の内訳は，線維化，脂肪浸潤，グリソン鞘の細胞浸潤の認められない非特異性変化3例，脂肪肝3例，肝線維症7例，小葉の1/3以上の著明な脂肪浸潤を伴なう肝線維症（肝線維症＋脂肪肝）10例，肝硬変症15例であった。Table 1に対象とした症例の年齢，積算飲酒量，腹腔鏡施行直前の肝機能検査を示した。

アルコール性障害肝の散乱反射スペクトル[10][11]は既報の臓器反射スペクトル解析装置（住友電工TS－100型[4]）を用い、腹腔鏡施行時にoptical fiber bundle（径8mm）を腹腔内に挿入しチップを肝表面に密着させ0.1～0.2秒/400nmにて連続的に測定記録した[12][13]。肝局所血液量の指標としては、肝局所のヘモグロビン

(Hb)濃度と比例関係の成立する[10] 569と650 nmのスペクトル強度差($\Delta Er_{569-650}$)[13][14]を用い、肝局所のHb酸素飽和度(estimated SO_2)はoxy-Hb, deoxy-Hbの等吸収点である569, 586 nmとHbO_2のα-ピークである577 nmの吸収から求めた[14]。

肝局所のin vivo酸素消費量(estimated $\dot{V}O_2$)は、肝臓をoptical fiberにて持続的に圧迫した後の反射スペクトルの変化より算出した。[13][14] すなわち、肝臓を圧迫すると、圧迫局所の血液が駆逐されスペクトル強度が減少するとともに、局所への血液灌流が遮断され、局所に残存するHbは肝臓の酸素摂取によりoxy-Hbよりdeoxy-Hbへ変化する。従って、以下の式を用いて肝局所in vivo酸素消費を算出することができる。

$$\text{estimated } \dot{V}O_2 \ (\mu\text{moles } O_2/\text{min.} \cdot \text{g liver}) = x(f_1 - f_2)/t \times 4 \times 60$$

x: 肝局所Hb濃度(μmoles/g liver)

f: Hb酸素飽和度(estimated SO_2)
t: f_1, f_2のHb酸素飽和度を有する2本の反射スペクトルの測定間隔(秒)

肝局所血液量，肝局所Hb酸素飽和度，肝局所in vivo酸素消費の測定は、それぞれの患者において肝内3点以上で行い，その平均値を用いた。

肝局所血流量の直接測定には、双極型水素電極[4]を用いた。この双極型水素電極を腹腔鏡下に肝臓内に15mm刺入し、マスクにて水素ガスを1ℓ/分，2分間吸入させた。門脈よりの水素流入が無視できる[15]水素吸入終了1分以後の組織水素分子濃度を直流ポーラログラフ法により連続計測し、そのクリアランス曲線より肝局所血流量を算出した。なお腹腔鏡施行時には血圧・心電図をモニターしたが、水素クリアランス法施行時には変化を認めなかった。

有意差検定は、まずF検定を行い有意差が認められ分散の等しい場合はStudentのt検

定で，分散の等しくない場合はWelchの検定で行った。

成　績

1) 肝局所血液量（$\Delta Er_{569-650}$）

アルコール性肝障害の各病型において、肝局所血液量の指標となる$\Delta Er_{569-650}$は、非特異性変化1.01±0.09、肝線維症0.72±0.12、肝硬変症0.40±0.14と肝臓の線維化の進展に伴ない有意に低下していた。脂肪肝の$\Delta Er_{569-650}$は0.74±0.07と非特異性変化に比し有意に低下し、肝線維症＋脂肪肝の$\Delta Er_{569-650}$は0.53±0.09で肝線維症単独に比し有意に低下していた。(Fig 1)

2) 肝局所Hb酸素飽和度（estimated SO_2）

アルコール性肝障害の各病型においてestimated SO_2を検討すると、非特異性変化60±1%、肝線維症52±9%、肝硬変症42±9%と非特異性変化に比し肝線維症でestimated SO_2は軽度低下する傾向を認めたが有意差はなく、肝硬変症で非特異性変化、肝線維症に比し有意に低下していた。また、脂肪肝のestimated SO_2は62±7%と非特異性変化と同程度で、

肝線維症＋脂肪肝のestimated SO_2は60±11%と肝線維症単独に比し上昇する傾向を認めた。(Fig 2)

3) 肝局所 in vivo酸素消費(estimated $\dot{V}O_2$)

アルコール性肝障害の各病型における肝局所 in vivo酸素消費(estimated $\dot{V}O_2$)は、非特異性変化 1.06±0.22 μmoles O_2/min.・g liver, 肝線維症 0.54±0.13 μmoles O_2/min.・g liver, 肝硬変症 0.23±0.13 μmoles O_2/min.・g liverと肝臓の線維化の進展に伴ない有意に低下していた。脂肪肝のestimated $\dot{V}O_2$は0.88±0.09 μmoles O_2/min.・g liverと非特異性変化に比し低下する傾向を認め、肝線維症に脂肪浸潤を伴なえば0.39±0.16 μmoles O_2/min.・g liverと肝線維症単独に比しestimated $\dot{V}O_2$はさらに低下する傾向を認めた。(Fig 3)

4) 肝局所血液量($\Delta E_{r\,569-650}$)と肝局所 in vivo酸素消費(estimated $\dot{V}O_2$)の関係

肝局所血液量（△Er 569-650）と肝局所 in vivo 酸素消費（estimated $\dot{V}O_2$）の関係を検討すると、Fig 4に示す様に両者には有意の正の相関関係が認められ△Er 569-650の低下に伴ないestimated $\dot{V}O_2$は低下した。また、△Er 569-650が0.5以下およびestimated $\dot{V}O_2$が0.4 μmoles O_2/min.·g liver以下の11症例の内9例は肝硬変症であった。

5)肝局所 in vivo酸素消費（estimated $\dot{V}O_2$）と各種肝機能検査の関係

肝局所 in vivo酸素消費（estimated $\dot{V}O_2$）と腹腔鏡施行直前の各種肝機能検査の関係を検討した。Fig 5に示す様にICG 15分停滞率と有意の負の相関関係が，プロトロンビン時間，血清アルブミン値と有意の正の相関関係が認められた。しかし、ZTT, GOT, GPT, γ-GTP, γ-グロブリン値，コリンエステラーゼとestimated $\dot{V}O_2$の間には相関関係が認められなかった。

6) 肝局所血液量（△Er569−650）と水素クリアランス法による肝局所血流量の関係

アルコール性肝障害患者12例に臓器反射スペクトル解析法および水素クリアランス法を同時に施行し、肝局所血液量（△Er569−650）と水素クリアランス法により測定した肝局所血流量の関係を検討すると、両者には有意の正の相関関係が認められ（Fig 6），肝局所血液量の指標である△Er569−650は同時に肝局所血流量の良い指標となると考えられた。

考　　按

アルコール性肝障害の成因・進展には栄養学的要因[16]，免疫学的異常[17]，コラーゲン合成系の促進[18]，酸素需給の異常[3)4)]等が関与すると考えられている。しかし、肝臓の機能維持・発現に重要と思われる酸素需給動態に関する報告は少なく、未だ一定の見解は得られていない。そこで、著者は臓器反射スペクトル解析法を用いアルコール性肝障害患者の酸素需給動態を検討した。

アルコール性肝障害の動物モデルにおける検討では、著者らの報告[3)]と同様にラットの脂肪肝の段階ですでに肝血流が低下することが明らかにされている[19]。ヒトにおける検討では脂肪肝の段階で肝血流は軽度低下し[5)]、進行した肝硬変症ではさらに有意に低下する[6)]という報告に対し、肝血流は増加する[7)]或いは変化しない[8)]と言う相反する報告がみられ、アルコール性肝障害患者に関しては、統一的な見解が得られていない。その理由の一つ

として、前述の報告はすべて体表面積当たりの血流量を比較しているためで，アルコール性肝障害の様に肝容量の増加する疾患の場合には肝容量を測定し単位volume当たりの肝血流量を比較する方が望ましいと考えられる。その点臓器反射スペクトル解析による肝血流動態の検討は，単位volume当たりの類洞床のHbの定量を行うことにより肝血流の指標としているため、アルコール性肝障害における肝局所の血流動態の検討に本法は極めて有用であると考えられる。

水素クリアランス法による局所血流量の測定はAuklandにより理論的基礎が確立され[20]、その後組織血流測定の有力な方法として用いられている[3)4)15)]。この水素クリアランス法は、indicatorである水素が非常に拡散性の良好な脂溶性の物質であり、しかもその血液組織分配係数がほぼ1であるため、アルコール性肝障害の様に脂肪浸潤をしばしば伴なう肝病変の場合に、肝局所血流量を測定する方法とし

て優れていると考えられる。

今回の検討では、臓器反射スペクトル解析法により求めた肝局所血液量（ΔEr569－650）と水素クリアランス法により測定した肝局所血流量は有意の正の相関関係を示し、肝局所血液量（ΔEr569－650）は肝局所血流量の良い指標と考えられた。アルコール性肝障害における肝局所血液量は、非特異性変化，肝線維症，肝硬変症と肝臓の線維化が進展するのに伴ない有意に低下していた。また、脂肪肝の肝局所血液量は非特異性変化に比し、肝線維症＋脂肪肝のそれは肝線維症単独に比しそれぞれ有意に低下していた。すなわち、肝臓の線維化の進展および脂肪浸潤に伴ない肝局所血液量は低下し、この肝局所血液量の低下はヒトのアルコール性脂肪肝の段階でもすでに存在していた。この結果は、アルコール性肝障害においては他のウィルス性肝疾患などに比し hepatocyte enlargement が病初期より存在し、類洞床の狭小化が認められるという組織学的所

見[21]ともよく一致する。

in vivoにおける肝酸素消費は、従来splanchnic oxygen consumptionとして検討されてきた。アルコール性肝障害患者におけるsplanchnic oxygen consumptionはKesslerらによればアルコール群で対照群に比し高値を示し[5]、Leevyらは肝硬変症においても低下しない[22]としている。ヒトのアルコール性肝障害モデルにおける検討では、アルコール群と対照群のsplanchnic oxygen consumptionに有意差は認められていない[23]。しかし、splanchnic oxygen consumptionは肝臓のみの酸素消費を表わすのではなく[24]、肝病変の程度が変化すれば肝臓の寄与の程度が変化する[25]ので、慢性肝疾患の酸素消費を検討する方法としては問題がある。さらに、splanchnic oxygen consumptionは肝容量に比例関係が認められる[25]ため、アルコール性肝障害の様に肝容量が増加する場合には肝容量の測定を行わない限り、肝局所の酸素消費の検討に適さないと考えられる。

今回、臓器反射スペクトル解析法によりin vivo, in situでアルコール性肝障害患者肝の酸素消費を検討すると、非特異性変化，肝線維症，肝硬変症と肝臓の線維化の進展により肝局所in vivo酸素消費（estimated $\dot{V}O_2$）は有意に低下した。また、脂肪肝の肝局所in vivo酸素消費は非特異性変化に比し，肝線維症＋脂肪肝のそれは肝線維症単独に比しそれぞれ低下する傾向を認めた。すなわち、肝局所in vivo酸素消費は、肝臓の線維化の進展および脂肪浸潤に伴ない低下することが明らかとなった。

肝局所Hb酸素飽和度（estimated SO_2）は、肝動脈血流量，門脈血流量およびそれぞれの酸素含量と肝酸素消費に依存する。今回対象としたアルコール性肝障害患者では動脈血酸素分圧・酸素飽和度に有意な変化を認めず，また肝疾患でも肝動脈・門脈の酸素含量は一定と考えられるので、肝局所Hb酸素飽和度は肝局所において酸素が肝細胞にextractされると低下する。アルコール性肝障害において肝局

所Hb酸素飽和度を検討すると、肝硬変症では有意に低下しO_2 extractionの増大が示唆されたが、他病型では肝局所Hb酸素飽和度の低下は認められなかった。

正常のfeline liverでは、肝血流が正常の約1/2に低下するまでO_2 extractionを増大することにより肝酸素消費を正常と同程度に維持する[26]。慢性ウィルス性肝疾患では、肝血流の低下に伴ないO_2 extractionが増大、すなわち肝局所Hb酸素飽和度が低下し[11]、肝酸素消費を維持しているが、O_2 extractionの増大による代償が不十分な時は肝血流の低下に伴ない肝局所の酸素消費が低下することが明らかにされている[27]。アルコール性肝障害において、肝局所血液量の低下に対しO_2 extractionの増大が示唆されたのは、著明に肝血流が低下している肝硬変症のみであった。軽度のアルコール性肝障害においては、類洞床に利用可能な酸素が存在するにも拘わらず肝細胞が酸素を十分利用できない状態が存在すると考えられ、肝血流の

低下に対する肝局所Hb酸素飽和度の低下が認められなかった。従って、肝局所血液量の低下に伴ない肝局所 in vivo 酸素消費は低下した。

実験的アルコール性障害肝の liver slice[28] を用いた in vitro の検討では、肝酸素消費は増加し、肝生検材料を用いた検討でもミトコンドリアのチトクロームは増加する[29]という報告に対し、脂肪肝の段階でチトクローム，肝酸素消費は低下する[30][31]とも報告されている。この様に in vitro の肝酸素消費，チトクロームについての見解は一定しない。アルコール性肝障害において、肝血流の低下に対し類洞床に酸素が存在するにも拘わらず O_2 extraction の増大が認められない原因としては、病初期より Disse 腔の膠原線維が増加する[32]ことによる酸素の拡散障害[33]や肝細胞自体の酸素消費が低下していることが関与すると考えられる。このことは、実験的なアルコール性脂肪肝の段階で、肝血流の低下に対し O_2 extraction

が増大せず肝酸素消費が低下する[33]ことや、微小針型酸素電極を用いた検討で肝組織 pO_2 が低下している[34]ことからも示唆される。

肝機能の維持・発現に重要と思われる肝局所 in vivo 酸素消費（estimated $\dot{V}O_2$）と腹腔鏡施行直前の各種肝機能検査の関係を検討するとICG 15分停滞率と負の相関関係が、プロトロンビン時間，血清アルブミン値と正の相関関係が認められた。すなわち、プロトロンビン時間，血清アルブミン値と肝局所の in vivo 呼吸活性の間には密接な関係があることが判明した。ICG 15分停滞率は従来肝血流の指標として用いられてきたが，肝病変によりICGの extraction ratio は変化する[35]ので，ICGのクリアランスには肝血流と肝細胞機能の両者が関与する[36]。従って、実際の肝細胞機能発現に重要な意味をもつ肝局所 in vivo 酸素消費とICG 15分停滞率の間に負の相関関係が認められたものと考えられる。

以上の様に、アルコール性肝障害患者肝で

は、脂肪肝の段階ですでに肝局所血液量，肝局所 in vivo 酸素消費は低下しており、肝臓の線維化の進展および脂肪浸潤に伴ない肝局所血液量はさらに低下し、この肝血流の低下に従って肝局所 in vivo 酸素消費は低下した。この様な酸素供給・利用障害がアルコール性肝障害の進展に関与すると考えられた。

稿を終えるにあたり御指導・御校閲を賜わりました阿部裕教授に深甚なる謝意を表するとともに、御指導・御助言を賜わりました鎌田武信助教授，佐藤信紘講師に深謝いたします。

文献

1) Edmondson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S: The early stage of liver injury in the alcoholic. Medicine 46:119-129,1967

2) Rappaport AM: The microcirculatory hepatic unit. Microvasc. Res 6:212-228,1973

3) 鎌田武信, 林紀夫, 笠原彰紀, 目連晴哉, 井上敦雄, 黒沢和平, 佐々木裕, 吉原治正, 房本英之, 佐藤信紘, 阿部裕：慢性エタノール投与ラットの肝局所血行動態・酸素需給動態の検討 肝臓 in press

4) 笠原彰紀, 林紀夫, 黒沢和平, 吉原治正, 久保田真司, 目連晴哉, 井上敦雄, 佐々木裕, 房本英之, 佐藤信紘, 鎌田武信, 阿部裕：アルコール性肝障害の肝血流動態—臓器反射スペクトル法および水素クリアランス法による検討 日消誌 81:880-885,1984

5) Kessler BJ, Liebler JB, Sass M: The hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption in the alcoholic fatty liver. J. Clin. Invest. 33:1338-1345,1954

6) Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP: Hepatic circulation in

cirrhosis of the liver. Circulation 5:419-429,1952

7) Cohn JN, Khattri IM, Groszmann RJ, Ketelanski B: Hepatic blood flow in alcoholic liver disease measured by an indicator dilution technic. Am. J. Med. 53:704-714,1972

8) Iturriaga H, Ugarte G, Israel Y: Hepatic vein oxygenation, liver blood flow and the rate of ethanol metabolism in recently abstinent alcoholic patients. Eur. J. Clin. Invest. 10:211-218,1980

9) 武内重五郎, 粤平雅彦, 高田昭, 太田康幸, 藤沢洌, 伊藤進, 辻井正, 蓮村靖：わが国におけるアルコール性肝障害の実態,一全国集計の成績から 日消誌,76:2178-2185,1979

10) Sato N, Shichiri M, Hayashi N, Kamada T, Abe H, Hagihara B: Behavior of cytochrome oxidase in living liver tissue. Direct analysis of turnover of cytochrome aa_3 in liver in situ by reflectance spectrophotometry. Chance B, King TE ed.; Cytochrome Oxidase. 319-329, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam,1979

11) Sato N, Hayashi N, Kawano S, Kamada T, Abe H: Hepatic hemodynamics in patients with chronic hepatitis or cirrhosis assessed by organ-reflectance spectrophotometry. Gastroenterology 84:611-616,1983

12) 鎌田武信, 佐藤信紘, 林紀夫, 岸田隆,

松村高勝，斉藤光則，川野淳，小山亮，房本英之，末松俊彦，七里元亮，阿部裕：臓器反射スペクトル解析による肝病変の機能診断（II）慢性肝疾患肝臓局所の血流動態と酸素利用能に関する研究　肝臓 21:409-416,1980

13) 林紀夫：臓器反射スペクトル解析による慢性肝疾患患者肝の局所血流動態と酸素代謝動態の検討　日内誌 68:1554-1561,1979

14) Sato N, Shichiri M,Hayashi N, Matsumura T, Kamada T, Abe H, Hagihara B: Nondestructive measurement of tissue oxidative functions: Measurement of concentrations of respiratory enzymes and the rate of oxygen consumption in living liver tissue by reflectance spectrophotometry. Scarpa A, Dutton PI, Leigh J ed.; Frontiers in Biological Energetics. Vol 2. 1507-1515, Academic Press, New York, 1978

15) 黒沢和平，林紀夫，笠原彰紀，目達晴哉，佐々木裕，佐藤信紘，鎌田武信，阿部裕，荻原文二：水素クリアランス法による肝血流測定の基礎的検討　肝臓 24:728-732,1983

16) Lieber CS, Decarli LM: Quantitative relationship between the amount of dietary fat and the severity of alcoholic fatty liver. Am. J. Clin. Nutr. 23:474-478,1970

17) French SW: Mallory body: structure, composition and pathogenesis. Hepatology 1:76-83,1981

18) Mann SW, Fuller GC, Radil JV, Vidins EI: Hepatic prolylhydroxylase and collagen synthesis in patients with alcoholic liver disease. Gut 20:825-832,1979

19) Iturriaga H, Bunout D, Petermann M, Ugarte G, Israel Y: Effect of ethanol on hepatic blood flow in the rat. Alcoholism 5: 221-214,1981

20) Aukland K, Bower BF, Berliner RW: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. Circulation Res. 14:164-187,1964

21) Israel Y, Britton RS, Orrego H: Liver cell enlargement induced by chronic alcohol consumption: studies on its causes and consequences. Clin. Biochem. 15:189-192,1982

22) Leevy CM, George W, Lesko W, Deysine M, Abott CC, Halligan EJ, City J: Observation on hepatic oxygen metabolism in man. JAMA 178:565-570,1961

23) Shaw S, Heller EA, Friedman HS, Baraona E, Lieber CS: Increased hepatic oxygenation following ethanol administration in the baboon.

Pro. Soc. Exp. Biol. Med. 156:509-513,1977

24) Tygstrup N, Winkler K, Mellemgaard K, Andreassen M: Determination of the hepatic arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during sugery. J. Clin. Invest. 41:447-454,1962

25) Bircher J, Blankart R, Halpern A, Häcki W, Laissue J, Preisig R: Criteria for assessment of functional impairment in patients with cirrhosis of the liver. Eur. J. Clin. Invest. 3:72-85,1973

26) Lutz J, Schulze H-G: Oxygen consumption and oxygen extraction of the feline liver under different types of increased hypoxia. Silver IA ed.; Oxygen Transport To Tissue. Vol 3 537-543, Plenum Press, New York,1978

27) 林紀夫，佐藤信紘，斉藤光則，岸田隆，笠原彰紀，目連晴哉，吉原治正，房本英之，鎌田武信，阿部裕：臓器反射スペクトル解析による肝病変の機能診断－慢性肝疾患 in vivo 酸素消費に関する検討 肝臓 23:769-773,1982

28) Israel Y, Videla L, Bernstein J: Liver hypermetabolic state after chronic ethanol consumption: hormonal interrelations and pathogenic

implications. Fed. Proc. 34:2052-2059,1975

29) Sato N, Kamada T, Shichiri M, Hayashi N, Matsumura T, Abe H, Hagihara B: The levels of mitochondrial and microsomal cytochromes in drinkers' liver. Clin. Chim. Acta 87:347-351,1978

30) 小山亮, 佐藤信紘, 川野淳, 林紀夫, 岸田隆, 松村高勝, 斉藤光則, 角張尚道, 七里元亮, 鎌田武信, 阿部裕, 荻原文二, 児島淳之介, 高岡愛明: 人肝臓の呼吸能に関する研究 肝臓 22:157-164,1981

31) Gordon ER: Mitochodrial functions in an ethanol-induced fatty liver. J. Biol. Chem. 248:8271-8280,1973

32) Orrego H, Medline A, Blendis LM, Rankin JG, Kreaden DA: Collagenisation of the Disse space in alcoholic liver disease. Gut 20:673-679,1979

33) Schaffner F, Popper H: Capillarization of hepatic sinusoids in man. Gastroenterology 44:239-242,1963

34) 鎌田武信, 佐藤信紘, 目連晴哉, 井上敦雄, 笠原彰紀, 吉原治正, 佐々木裕, 林紀夫, 房本英之, 阿部裕, 岸田隆, 高木俊和, 加藤真三, 石井裕正, 土屋雅春: 肝組織酸素

分圧および肝局所血行動態からみたアルコール性脂肪肝の意義　日消誌 81:1019-1023, 1984

35) Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S: The use of indocyanine green in measurements of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. Clin. Sci. 21:43-57,1961

36) Groszmann RJ: The measurement of liver blood flow using clearance techniques. Hepatology 3:1039-1040,1983

Figure legend

Figure 1. The regional hepatic blood volume expressed as $\Delta Er_{569-650}$ in patients with alcoholic liver injuries. The $\Delta Er_{569-650}$ was calculated from several spectra of each patient. Each point represents an average regional hepatic blood volume in each patient. The statistical analysis, when significant, is represented by *mark: *$P < 0.05$; **$P < 0.02$; ***$P < 0.01$ and ****$P < 0.001$.

Figure 2. The estimated oxygen saturation level of hepatic blood hemoglobin(estimated SO_2)in patients with alcoholic liver injuries Each point represents an individual estimated oxygen saturation level of hepatic blood hemoglobin averaged in several spectra of each patient. The statistical analysis, when significant, is represented by *mark: *$P < 0.05$ and **$P < 0.01$.

Figure 3. The estimated in vivo hepatic oxygen consumption(estimated $\dot{V}O_2$)in patients with alcoholic liver injuries. Each point represents an individual estimated in vivo hepatic oxygen consumption. The statistical analysis, when significant, is represented by *mark: *$P < 0.05$; **$P < 0.01$ and ***$P < 0.001$.

Figure 4. Correlation between the regional hepatic blood volume ex-

pressed as $\Delta Er_{569-650}$ and the estimated in vivo hepatic oxygen consumption (estimated $\dot{V}O_2$) in patients with alcoholic liver injuries; (○) nonspecific change of liver; (△) fatty liver; (▲) liver fibrosis; (□) liver fibrosis + fatty liver; (○) liver cirrhosis. ($r=0.783$, $P<0.001$)

Figure 5. Relationship between the estimated in vivo hepatic oxygen consumption (estimated $\dot{V}O_2$), and plasma retention level of indocyanine green at 15 min. (ICG R_{15}) (top), prothrombin time (middle) and serum albumin (bottom), in patients with alcoholic liver injuries.

Figure 6. Correlation between the regional hepatic blood volume ($\Delta Er_{569-650}$) assessed by organ-reflectance spectrophotometry and the regional hepatic blood flow measured by hydrogen electrode. ($r=0.893$, $P<0.001$)

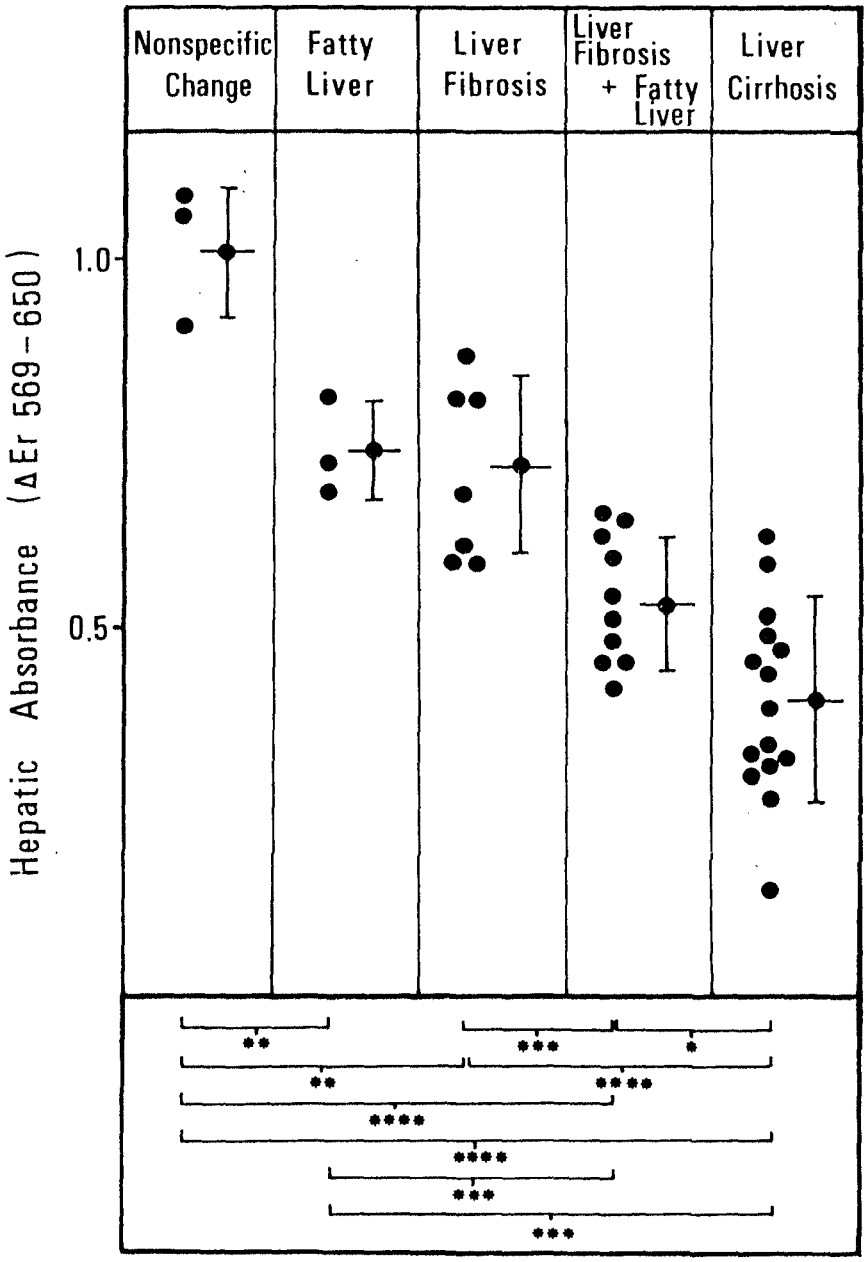
Nonspecific Change
Fatty Liver
Liver Fibrosis
Liver Fibrosis + Fatty Liver
Liver Cirrhosis
Hepatic Absorbance (ΔEr 569-650)
1.0
0.5
**
***
*
**
****
****
****
***
***

Figure I

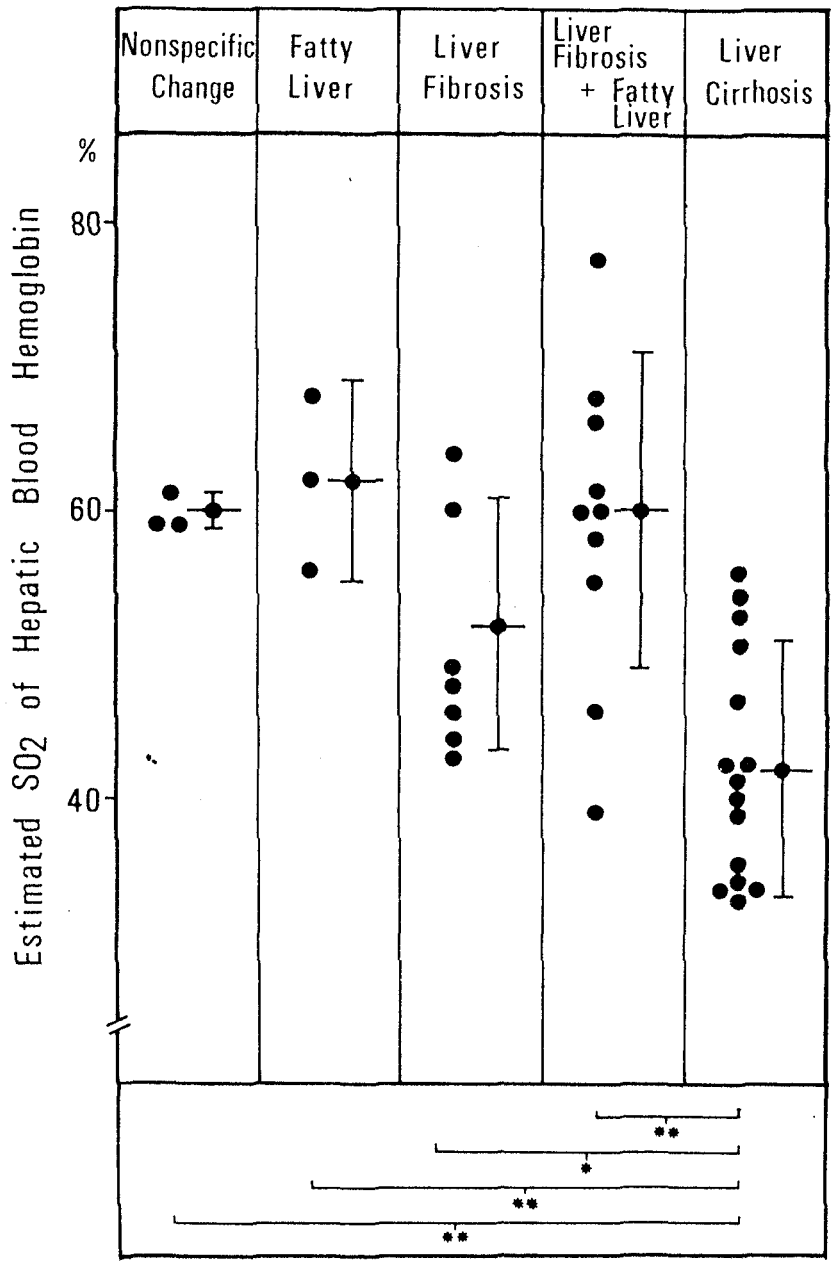
Nonspecific Change
Fatty Liver
Liver Fibrosis
Liver Fibrosis + Fatty Liver
Liver Cirrhosis
%
80
60
40
Estimated SO2 of Hepatic Blood Hemoglobin
**
*
**
**

Figure 2

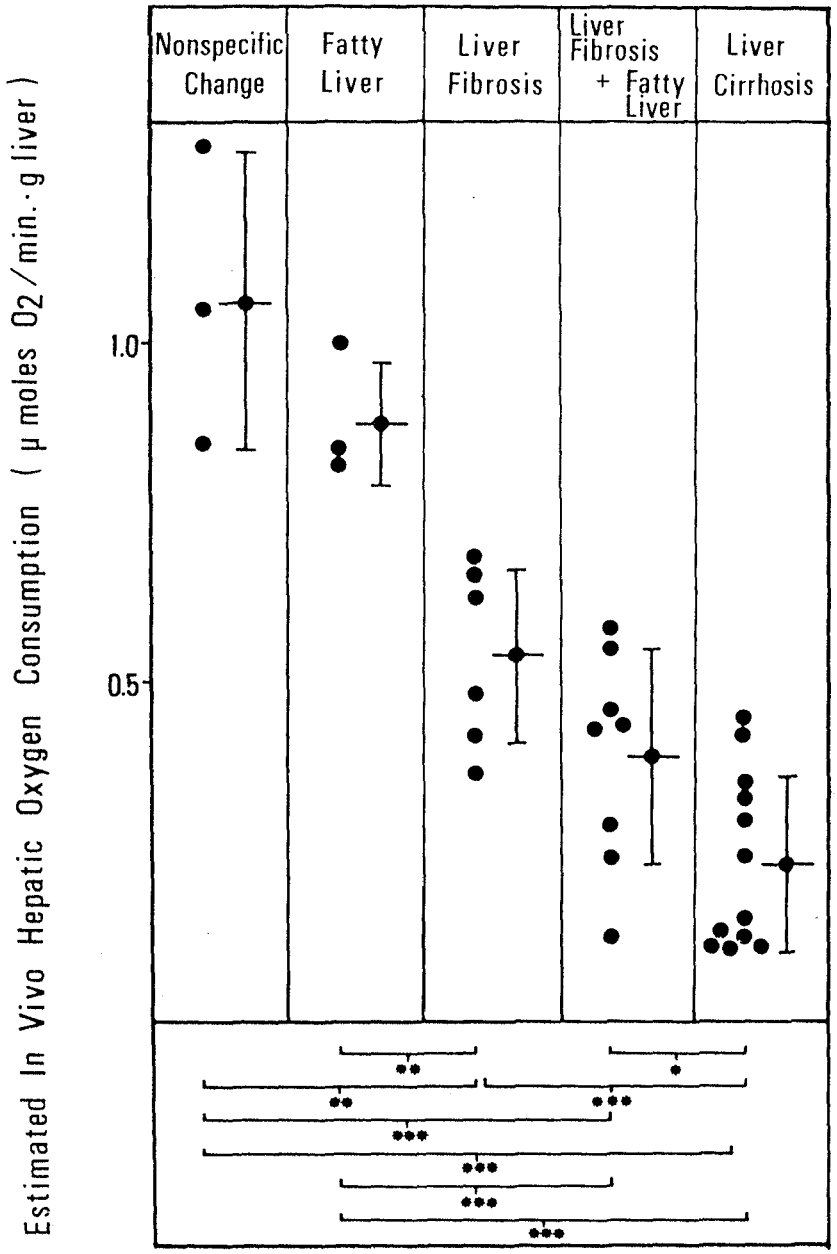
Estimated In Vivo Hepatic Oxygen Consumption (μ moles O2 / min. · g liver)
1.0
0.5
Nonspecific Change
Fatty Liver
Liver Fibrosis
Liver Fibrosis + Fatty Liver
Liver Cirrhosis
**
*
**
***
***
***
***

Figure 3

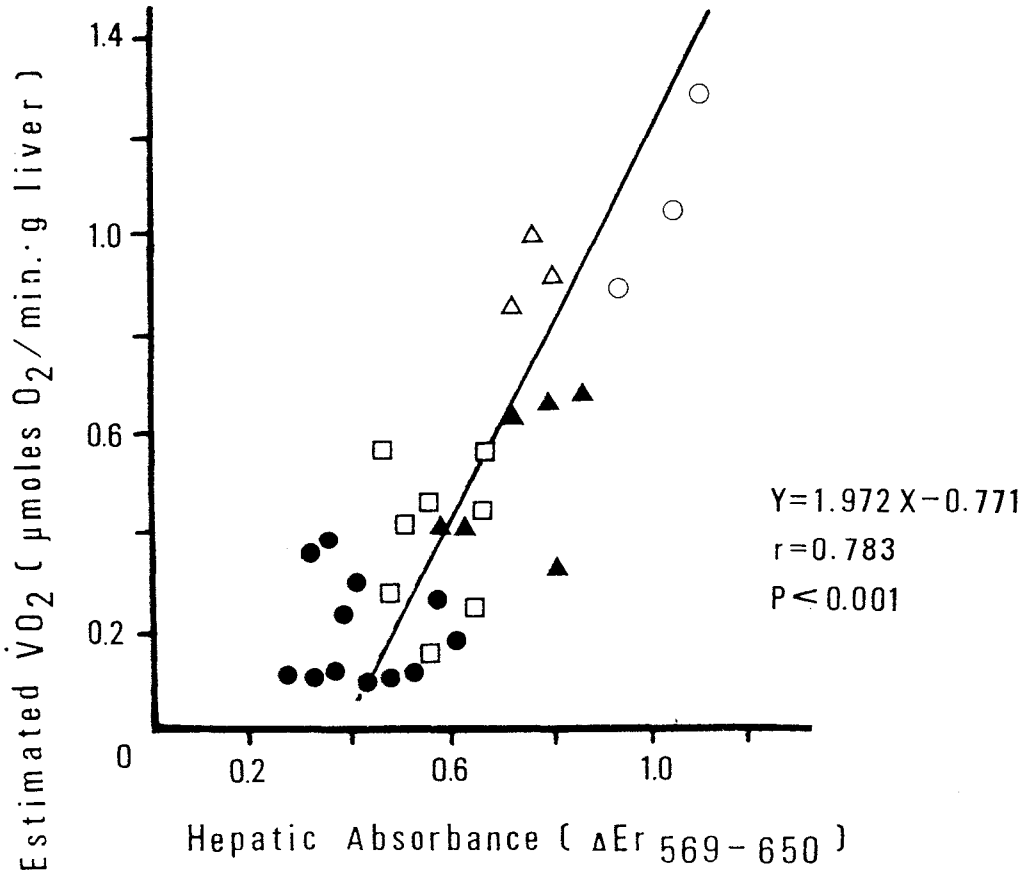

Figure 4

20 × 20

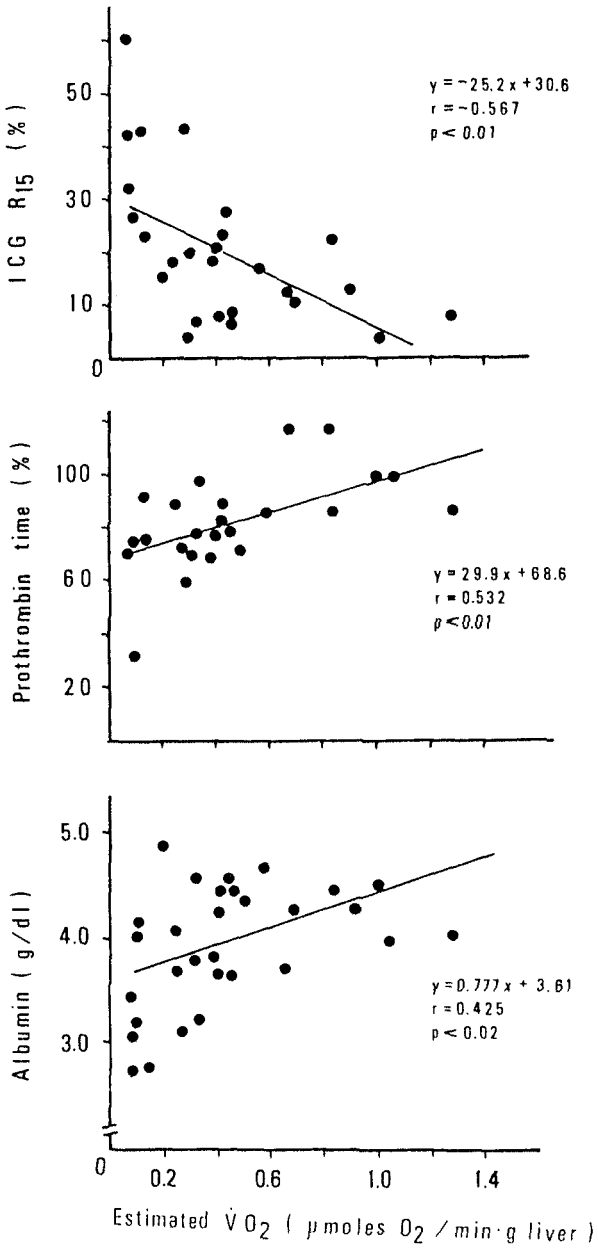
ICG R15 (%)
50
30
10
0
y = -25.2x + 30.6
r = -0.567
p < 0.01
Prothrombin time (%)
100
60
20
y = 29.9x + 68.6
r = 0.532
p < 0.01
Albumin (g/dl)
5.0
4.0
3.0
0
y = 0.777x + 3.61
r = 0.425
p < 0.02
0.2
0.6
1.0
1.4
Estimated V̇O2 (μmoles O2 / min·g liver)

Figure 5

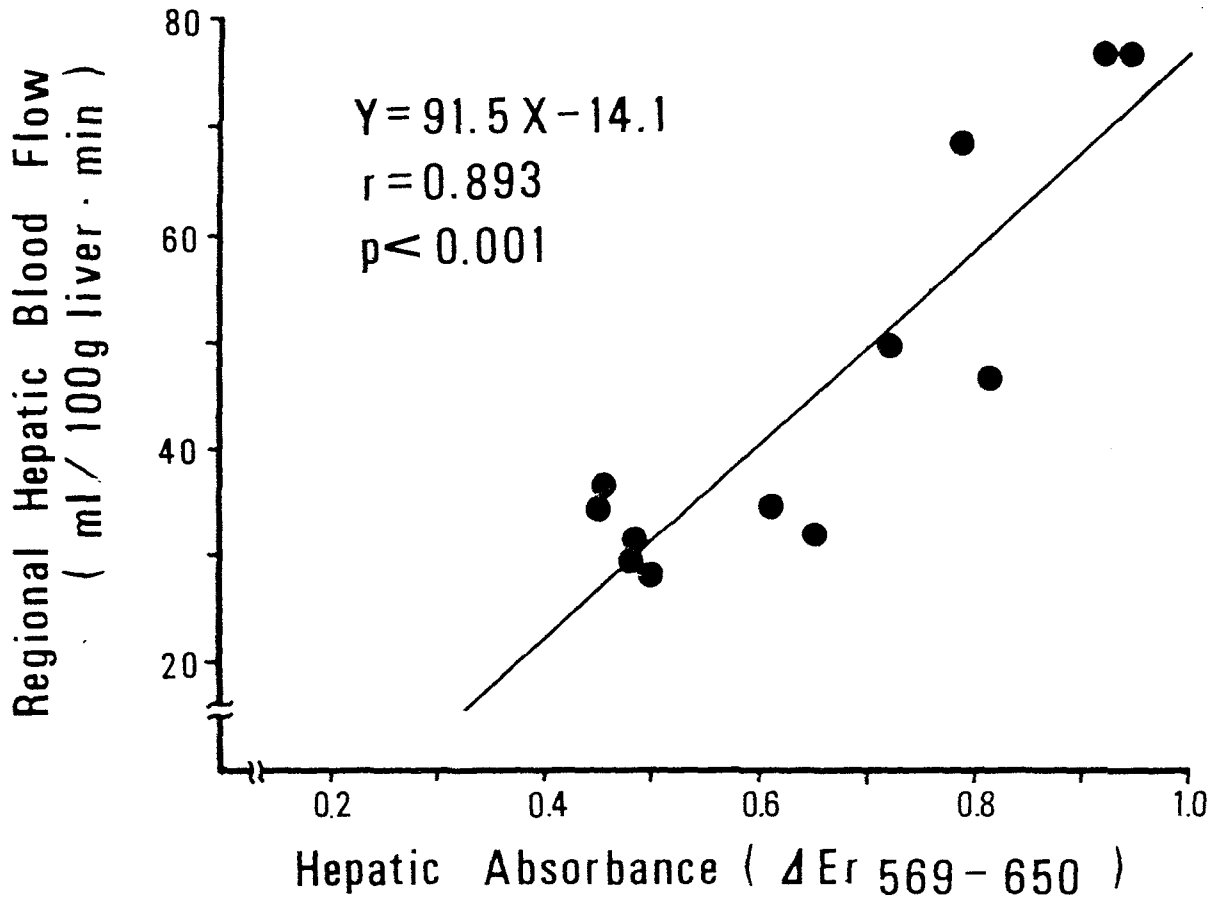

Figure 6

No.

20 × 20

Table 1 Age, total alcohol intake and biochemical findings at the time of peritoneoscopy in 38 patients with alcoholic liver injuries.

Liver histology	Age (yr)	Total alcohol intake (kg)	Liver function test						
			GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	r-GTP (mu/dl)	Albumin (g/dl)	r-globulin (g/dl)	P.T. (%)	ICG R_{15} (%)
Nonspecific change (3)	51±3	796±617	37±14	54±30	47±42	4.2±0.4	1.2±0.4	92±11	6.9±2.4
Fatty liver (3)	45±7	838±428	82±93	74±61	380±559	4.6±0.4*	1.1±0.4	101±18* ***	7.7±5.0**
Liver fibrosis (7)	40±6	696±227***	84±53	52±20	380±285	3.9±0.6	1.0±0.4 *	99±19* ***	9.5±6.6*
Liver fibrosis + Fatty liver (10)	47±5	1005±247	417±632	215±334	438±387	4.2±1.0	1.6±0.6	73±11	14.6±9.5
Liver cirrhosis (15)	45±6	1253±688	83±54	38±20	510±586	3.7±0.7	1.9±0.8	76±17	27.5±14.5

The data in the table are presented as mean ± S.D., *$P < 0.05$ vs. liver cirrhosis; **$P < 0.01$ vs. liver cirrhosis; ***$P < 0.05$ vs. liver fibrosis + fatty liver. The number in the parentheses represents number of patients. The abbreviations used are: GOT, glutamate oxaloacetate transaminase; GPT, glutamate pyruvate transaminase; r-GTP, r-glutamyl transpeptidase; P.T., prothrombin time; ICG R_{15}, plasma retention rate of indocyanine green at 15 min..

No.

ASSESSMENT OF HEPATIC HEMODYNAMICS IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE.

Akinori Kasahara

The First Department of Medicine,

Osaka University Medical School

Key words: liver blood flow, hepatic oxygen consumption, alcoholic liver disease, reflectance spectrum

Hepatic hemodynamics in 38 patients with alcoholic liver disease was investigated by organ-reflectance spectrophotometry during peritoneoscopy. The regional hepatic blood volume ($\Delta Er_{569-650}$) correlated well with the regional hepatic blood flow measured by hydrogen electrode. $\Delta Er_{569-650}$, the oxygen saturation level of hepatic blood hemoglobin (SO_2) and the in vivo hepatic oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) decreased with progress of fibrosis of liver, and $\dot{V}O_2$ decreased concomitantly with the decrease in $\Delta Er_{569-650}$. With fatty metamorphosis, $\Delta Er_{569-650}$ and $\dot{V}O_2$ decreased, while SO_2 didn't.

It is concluded that the disturbance of oxygen delivery and utilization could play a role in the progress of alcoholic liver disease.