

静脈内Galactose 負荷試験法に関する研究

第 二 編

Galactose 負荷試験の肝機能検査への応用

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

井 上 武 紀

【昭和51年2月27日受稿】

緒 言

Galactose を負荷して肝臓の機能を検査しようとする試みは、1906年に R. Bauer¹⁾ が30~50gのgalactose を経口投与して尿中への排泄量を測定する方法を報告したのが最初である。その後、多くの研究者により本法の改良がなされ、血中濃度の測定に加えて静脈内負荷法も考案されるに至った。しかしながら、galactose の測定法が複雑なことに加えて、高純度のgalactose の入手が困難であるために、未だ、一般の肝機能検査項目として利用されるに至っていない。

一方、現在 routine の検査法として重要な位置にある Bromsulphalein 試験(BSPと略す)と Indocyanine green 試験(ICGと略す)はいずれも胆汁中への色素排泄機序がその成績を支配する重要な要素の一つとして関与している。ところが、galactose 負荷試験では肝細胞によるgalactose より glucose への転換処理機能を検査するものであり、上記の色素排泄試験とは、その機序を異にしている。また肝の機能のうち糖質代謝の占める意義は大きいにも拘らず、それを適確に把える方法に欠けている現況でもある。このようなことから、北欧を中心に本法が再認識され、再検討される機運にある。著者はこのたび高活性 galactose oxidase (Sweden Kabi社製“GALAX”²⁾) を入手する機会を得たので、これを用いて血中galactose 測定法の検討を行い、負荷試験への応用を試みた。本編では、第1編で検討した著者の提案するgalactose 静脈内負荷試験(以下Gal TTと略す)を各種肝疾患患者に施行した結果について検討し、その検査の臨床的意義を考察したので報告する。

対象症例ならびに検査法

1. 対象症例

対象とした症例は昭和44年11月より同47年3月までの間に岡山大学第一内科に入院した症例のうち、急性肝炎14例、慢性肝炎17例、肝硬変16例、肝外閉塞性黄疸5例、肝内胆汁うっ滞2例および脂肪肝4例であった。また、対照症例として、肝機能検査成績が正常であった非肝疾患患者3例と健康青年医師7例、合計10例を正常例として用いた。

急性肝炎については、発病の初期であり血清Bilirubin 値が1.9mg/dl 以上、血清glutamic oxalacetic transaminase 活性(S-GOT)が100 K.U. 以上の症例を選び黄疸期とし、血清Bilirubin 値が1.2 mg/dl 以下、S-GOT が40 K.U. 以下となった時期の症例を回復期としたが、黄疸期の症例には11例に12回のGal TTを実施し、回復期の4例には4回実施した。このうち黄疸期と回復期に各1回測定した1症例を含んでいる。慢性肝炎のうち、腹腔鏡所見で、結節の形成は認めないが、肝表面に区域化の形成が認められ、肝組織像では肝小葉の歪みと門脈相互間の結合の出現を認めた7例を前硬変とし、肝小葉に変化のない他の10例より区別した。また、残りの10例の慢性肝炎のうちで犬山分類²⁾の活動型は8例、非活動型が2例であった。肝外閉塞性黄疸として扱った5例を詳細に見ると、膵頭部癌2例、胆道癌1例、慢性胆管炎による胆汁性肝硬変により死亡した1例と典型的な閉塞性黄疸の経過をとった原発性肝癌の1例計5例である。肝内胆汁うっ滞の2例はともに薬物性肝炎が疑われた症例であった。

これらの症例のうち、発病から治癒にいたるまで典型的な経過をとり、臨床的に急性肝炎と確診し得た6例を除く他の症例は、すべて腹腔鏡と肝生検の併用、開腹術および剖検等の精密検査により診断を確定した症例であった。

2. 検査方法

検査および測定法は第1編で検討した通りの方法

によった。すなわち、早朝空腹時に体重kg当り175 mgのgalactoseを30% galactose溶液として速やかに静脈内に注入し、正確に15分毎に1時間にわたって採血し、その血中濃度を求め、それを片対数グラフ上に打点し、4点を満たす直線を求めた。この直線より半減時間（以下Gal T_{1/2}と記す）を求めた。

次に他の肝機能検査（ICG, BSP, 血清Albuminおよび血清γ-Globulin, A/G, 血中Ammonia (NH₃) 血清Bilirubinの測定, Kunkel硫酸亜鉛反応(ZST), 血清GOT, 血清Alkaline phosphatase (ALP), 活性測定), 肝生検および腹腔鏡検査を同時に型の如く施行した。

成 績

1. 各種肝疾患時におけるGal T_{1/2}の分布

全対象症例のGal T_{1/2}の分布を表1と図1に示す。正常対照10例のGal T_{1/2}は6.5~12.5分で平均±標準偏差(M±S. D.)は10.5±1.9分であった。急性肝炎では、黄疸期12例ではGal T_{1/2}は8.0~33.0分とばらつきが大きく、M±S. D.は14.2±6.9分であり、回復期の4例では9.5~13.0分、M±S. D.は11.3±1.3分であった。すなわち、黄疸期のGal T_{1/2}は正常および回復期の成績より遅延していたが、推計学的には有意の差がなく、また、回復期の成績も正常例と差がなかった。図2に示すように、発黄後1ヶ月以上を経過し、なお黄疸の存続が認め

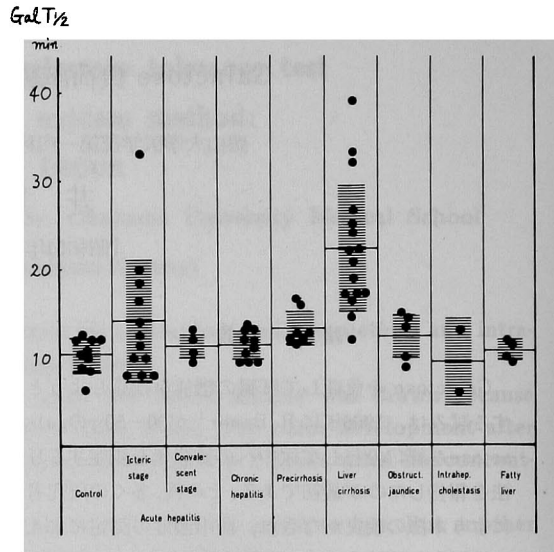


Fig. 1 Half time of blood galactose disappearance after intravenous administration of galactose 175mg/kg body weight in control and liver disease (68 cases).

られた6症例のGal T_{1/2}は20.0分, 18.5分, 16.5分, 14.0分, 12.5分および11.5分であった。このう

Table1 Number of cases, sex, age and Gal T_{1/2} in control and various liver diseases.

	No. of cases	Sex		Age (years)			Gal T _{1/2} (min.)			
		M	F	Max.	Min.	Mean	Max.	Min.	Mean±S. D.	
Control	(10)	8	2	53	29	36.1	12.5	6.5	10.5	1.9
Acute hepatitis (I)	(11)	6	5	70	22	39.5	33.0	8.0	14.2	6.9
Acute hepatitis (C)	(4)	2	2	47	17	37.4	13.0	9.5	11.3	1.3
Chronic hepatitis	(10)	9	1	41	22	30.9	13.5	9.5	11.4	1.5
Precirrhosis	(7)	6	1	62	25	42.4	16.5	11.5	13.3*	1.9
Liver cirrhosis	(16)	14	2	67	35	49.3	39.0	12.0	22.3**	7.1
Obstructive jaundice	(5)	4	1	72	49	59.0	15.0	9.0	12.4	2.4
Intrahepatic cholestasis	(2)	1	1	41	40	40.5	13.0	6.0	9.5	4.9
Fatty liver	(4)	3	1	54	28	38.8	12.5	9.5	10.8	1.1

(I) : Icteric stage, (C) : Convalescent stage

* : p<0.05. ** : p<0.01

ち黄疸が4ヶ月および5ヶ月続いた胆汁うっ滞型の急性肝炎の2例は12.5分と11.5分で正常値を示し、残り4例のうち3例が異常値を示したが、いずれも、治癒がやや遅延したのみで慢性化することなく軽快した。さらに、発黄13日目のGal T1/2が33.0分と高度に遅延し、他の肝機能検査でも強い肝実質障害が認められた重症の症例では黄疸が消失、他の肝機能成績も回復をみた発黄後65日目のGal T1/2は13.0分と正常に復していた(表2症例No. 11)。

慢性肝炎10例では、Gal T1/2は9.5~13.5分、M±S. D. は11.4±1.5分であり、正常例と差がなく、活動型の症例もとくに異常値を示さなかった。前硬変の7例では、Gal T1/2が11.5~16.5分、M±S. D. は13.3±1.9分で正常例、急性肝炎回復期および慢性肝炎に比してやや高値を示し、推計学的にもこれらとは危険率5%以下で有意差を認めたが、個々の症例を検討すると、14分以上の異常値を示す症例は2例にとどまった。

Table 2 Gal T1/2 and liver function tests in 58 cases with various liver disease.

No.	Age	Sex		Gal T1/2	KICG	BSP	Alb.	γ-Gl.	A/G	S-GOT	ALP	T-Bil.	ZST	NH ₃
1	48	F	A. h-I	12.5	—	—	2.7	2.0	0.61	150	—	15.2	6	—
2	70	M		20.0	0.10	—	3.8	0.7	1.94	128	3.6	12.0	9	—
3	25	M		16.5	—	—	4.8	1.0	1.82	116	3.7	9.7	6	—
4	22	M		10.0	0.14	—	3.8	1.5	1.04	110	3.0	9.2	8	—
5	37	M		11.5	0.13	—	4.1	1.8	1.22	530	3.2	4.6	12	—
6	55	M		18.5	0.096	—	3.6	1.4	1.41	142	3.2	3.4	6	65
7	23	F		8.0	0.15	—	4.9	1.1	1.86	110	2.5	2.0	—	—
8	48	F		8.0	0.13	8.9	4.1	2.0	1.10	100	3.2	1.9	11	—
9	40	F		14.0	0.12	—	4.5	1.9	1.25	122	1.8	2.0	11	—
10	28	M		8.0	0.094	—	4.8	0.9	1.82	880	4.5	13.3	2	25
				10.0	—	—	4.0	0.6	1.70	244	3.9	6.8	2	—
11	41	F		33.0	0.021	—	—	—	—	1020	4.4	22.0	8	85
			A. h-C	13.0	0.14	16.2	4.4	0.9	1.94	36	2.4	1.2	6	—
12	47	M		12.0	0.14	—	4.8	1.1	1.86	28	2.0	0.8	8	—
13	24	M		10.5	0.20	0.8	5.0	1.4	2.22	36	2.0	0.6	8	—
14	17	F		9.5	0.20	11.7	4.4	1.7	1.33	32	1.7	0.3	8	38
15	37	M	C. h	11.0	—	15.0	4.6	2.2	1.30	369	2.5	0.7	13	—
16	28	M		13.5	0.17	23.5	4.5	1.6	1.38	129	2.2	0.9	6	—
17	26	M		13.0	0.19	9.7	4.0	0.9	1.90	15	1.4	0.9	6	—
18	23	M		9.5	0.12	32.5	4.0	2.6	1.04	380	3.1	0.7	14	—
19	24	M		9.5	0.13	—	4.3	1.7	1.47	51	2.7	0.6	13	73
20	40	M		13.0	0.11	21.3	4.2	1.4	1.44	135	1.4	0.7	11	84
21	22	F		10.5	0.13	10.5	4.3	2.3	1.20	79	1.2	0.4	13	—
22	36	M		9.5	0.20	7.3	4.3	1.2	1.53	92	2.5	0.7	4	—
23	32	M		12.0	0.24	—	4.7	0.8	2.09	29	1.8	1.1	4	—
24	41	M		12.0	0.18	2.5	4.7	0.8	2.13	12	—	2.9	3	—
25	25	M	Prec.	12.0	0.17	22.8	4.4	1.7	1.60	117	1.9	1.1	14	—
26	48	M		16.0	0.082	12.5	4.3	1.9	1.27	67	3.0	0.8	12	—
27	38	M		12.5	0.15	—	4.5	1.4	1.60	70	2.0	2.2	11	—
28	45	M		12.5	0.14	11.7	3.4	1.9	1.08	80	2.4	—	11	—
29	29	M		11.5	0.24	—	4.0	1.2	1.63	21	1.9	0.5	8	—
30	38	M		12.0	0.17	8.5	4.5	1.8	1.38	60	2.1	0.6	10	—

No	Age	Sex	GalT1/2	KICG	BSP	Alb.	γ -Gl.	A/G	S-GOT	ALP	T-Bil.	ZST	NH ₃	
31	62	F	16.5	0.087	17.5	4.3	2.0	1.25	87	2.0	0.6	10	—	
32	54	F	L. c.	17.0	0.060	18.2	2.1	4.4	0.40	200	4.1	3.3	20	85
33	67	M		21.0	0.061	19.0	3.3	2.3	0.98	57	3.5	0.9	15	—
34	58	M		33.0	0.041	19.5	3.3	2.0	1.17	112	1.9	0.9	19	200
35	45	M		17.0	0.090	25.0	4.4	2.2	1.13	62	2.1	0.8	10	81
36	64	M		19.0	0.050	19.0	2.8	2.6	0.71	74	6.2	3.7	15	133
37	43	F		16.5	0.11	9.0	3.5	1.5	1.33	90	3.3	0.4	13	—
38	36	M		32.0	0.048	—	2.8	2.2	0.82	132	4.3	2.7	15	264
39	55	M		26.5	0.065	30.6	3.4	3.4	0.71	144	1.9	1.1	17	—
40	46	M		39.0	0.046	28.0	3.4	1.9	1.29	67	2.3	1.4	10	63
41	45	M		12.0	0.079	11.4	4.0	1.5	1.33	51	1.8	0.7	8	—
42	59	M		17.0	0.058	—	3.7	3.2	0.82	158	3.9	1.3	17	100
43	52	M		22.0	0.11	23.7	3.4	2.1	1.00	91	1.6	0.6	13	123
44	43	M		25.0	0.050	—	2.8	2.4	0.82	176	1.8	1.1	13	103
45	45	M		14.5	0.088	24.3	4.1	1.6	1.44	23	2.0	2.0	8	111
46	35	M		22.0	0.039	—	3.5	1.9	1.13	79	2.7	1.8	11	175
47	42	M		24.0	0.068	—	3.2	3.2	0.74	71	3.6	2.3	17	—
48	72	M	O. j.	10.0	0.067	—	3.7	0.7	1.35	104	12.6	28.9	3	106
49	55	M		9.0	0.038	—	3.5	1.4	0.87	94	20.0	31.2	4	73
50	61	F		15.0	0.055	—	3.4	1.8	1.00	113	7.2	15.6	8	108
51	58	M		13.5	0.061	—	3.6	0.7	1.25	68	9.9	17.4	2	51
52	49	M		14.5	—	—	3.5	1.2	1.00	217	20.6	7.1	3	65
53	41	M	I. cho.	6.0	0.087	—	4.3	1.9	1.00	235	11.4	20.5	5	—
54	40	F		13.0	0.020	—	3.2	2.0	0.78	58	4.5	21.1	10	—
55	28	M	F. l.	12.0	0.18	8.5	4.8	1.7	1.38	50	2.1	0.6	5	—
56	36	M		11.5	0.19	—	—	—	—	79	1.6	0.7	—	—
57	37	M		10.0	0.16	28.0	4.5	1.1	1.70	46	2.4	1.0	6	—
58	54	F		9.5	0.15	12.5	4.7	1.4	1.82	16	1.0	0.8	6	—

GalT1/2 : min., BSP : % (45 min.), Alb : g/dl, γ -Gl : g/dl,

S-GOT : K. u., ALP : B. L. u., T-Bil. : mg/dl, ZST : K. u.

and NH₃ : γ /dl

A. h. -I : Acute hepatitis Icteric stage, A. h. -C : Acute hepatitis Convalescent stage,

C. h. : Chronic hepatitis, Prec. : Precirrhosis

L. c. : Liver cirrhosis, O. j. : Obstructive jaundice, I. cho. : Intrahepatic cholestasis and F. l. : Fatty liver.

肝硬変のGalT1/2については、その値が12.0~39.0分であり、個々の成績では16例中1例のみが12.0分であり、正常域にあったが、残りの15例は14.5分以上の異常高値を示した。M \pm S. D. は22.3 \pm 7.1分で他群に比し明らかな高値を示し、他の群のすべてと危険率1%以下で有意差が認められた。また、本試験施行後1年9ヶ月から2年7ヶ月後に肝硬変

患者の追跡調査を実施したところ、図3に示したように、調査し得た15例中死亡例7例、生存例8例のGalT1/2の平均はそれぞれ27.9 \pm 6.6分および17.6 \pm 3.6分で両者の間には危険率1%以下で有意の差を認めた。すなわち、本試験は予後の判定にも意義のあるものと考えられる。

閉塞性黄疸の5例ではいずれも明らかな黄疸を認

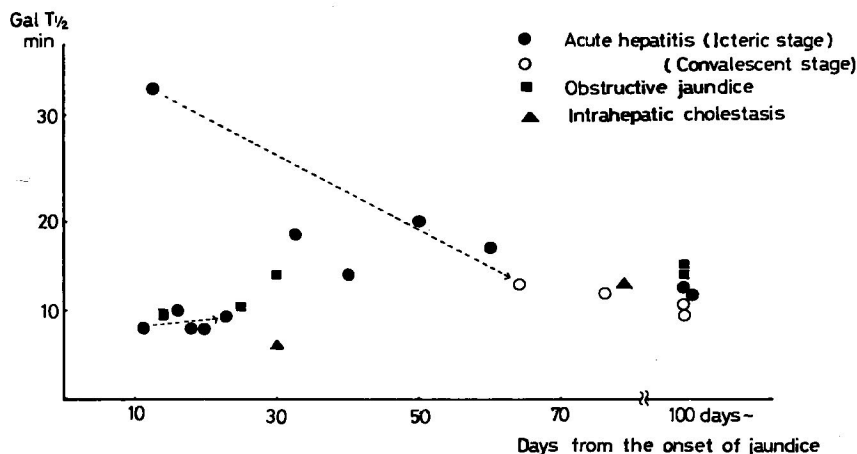


Fig. 2 Gal T_{1/2} values in patients with acute hepatitis, obstructive jaundice and intrahepatic cholestasis in relation to the onset of jaundice.

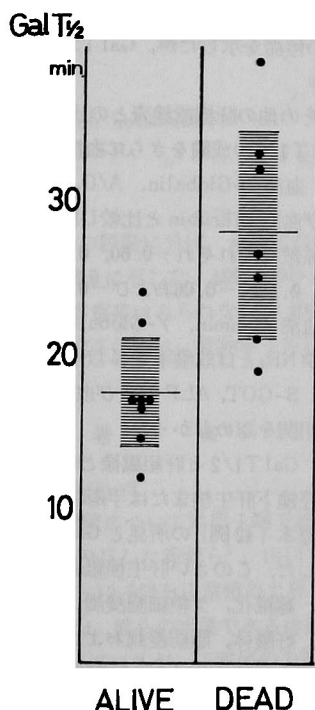


Fig. 3 Comparison of Gal T_{1/2} between the surviving and the dead of liver cirrhosis.

($p < 0.01$)

め、総 Bilirubin 値が 7.1 より 31.2 mg/dl に分布していたが、Gal T_{1/2} は 9.0~15.0 分、M ± S. D. は 12.4 ± 2.4 分と正常に近い値を示し、推計学的にも正常と有意差を認めなかった。個々の症例に対する

検討では、開腹術により膵頭部癌および胆道癌による黄疸と確診した、発黄 1 カ月以内の 3 症例では総 Bilirubin 値が 31.2、28.9 および 17.4 mg/dl と高値を示した時期に測定したが、Gal T_{1/2} は正常値であった。一方、3 ヶ月以上黄疸の持続した原発性肝癌例および慢性胆管炎例では、14.5 分、15.0 分と軽度の異常を示したが、この 2 例は剖検とともに続発性胆汁性肝硬変を合併していた。また肝内胆汁うっ滞の 2 例では、Gal T_{1/2} は 6.0 分および 13.0 分であり正常範囲の値を示した。

脂肪肝 4 例の Gal T_{1/2} は 9.5~12.5 分、M ± S. D. は 10.8 ± 1.1 分で、正常と差がなかった。

2. 各種肝機能検査と Gal T_{1/2} の比較

(1) ICG (KICG) との比較

ほぼ同時期にこの ICG と Gal T_{1/2} の両者を測定した 59 例について両検査成績を比較した。まず、KICG と Gal T_{1/2} の比較では、図 4 に見ることく KICG の小さいもの程 Gal T_{1/2} が遅延し両者の間には相関係数 -0.59、危険率 0.1% 以下で有意の相関を認めた。しかし、図中に黒丸で示した肝外閉塞性黄疸例と肝内胆汁うっ滞例では、Gal T_{1/2} が正常ないし軽度の遅延であるのに対して KICG は異常に低値を示し、両者の間に解離が認められた。この事実は galactose と ICG 間の代謝および排泄過程の差によるものと考えられる。

つぎに、閉塞性黄疸を鑑別するために、胆道よりの色素排泄能により強く影響を受ける ICG と、色素排泄能と関係なく、肝細胞障害のみを反映すると考えられる Gal TT の組合わせによる検討として、

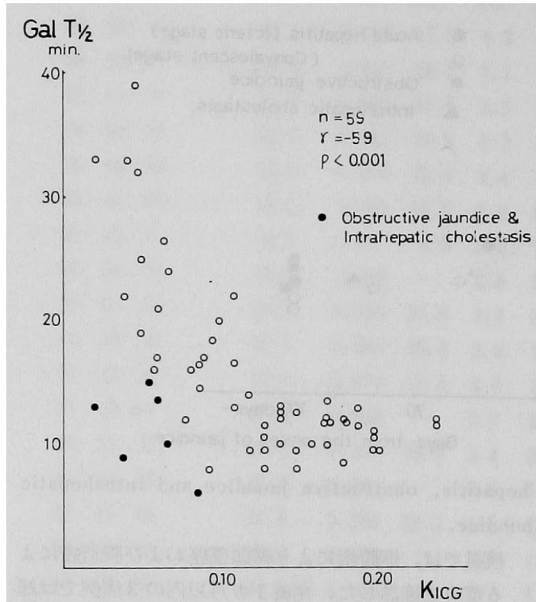


Fig. 4 Correlation between Gal T1/2 and KICG.

Gal T1/2 と ICGT1/2 の比の算出を試みた。図 5 に示すように各種肝疾患の Gal T1/2/ICGT1/2 の平均±標準偏差の分布を見ると、正常例(対象症例は 4 例)では 2.7 ± 0.3 であり、急性肝炎の黄疸期(9 例)では 1.9 ± 0.6 、同回復期(4 例)は 2.7 ± 0.3 、慢性肝炎(9 例)では 2.7 ± 0.8 、前硬変(7 例)は 2.7 ± 0.7 、肝硬変(16 例)は 2.0 ± 0.6 、肝外閉塞性黄疸(4 例)は 1.0 ± 0.3 、脂肪肝(4 例)は 2.5 ± 0.6 であり、肝内胆汁うっ滞を示した薬物性肝炎例の 2 例では 0.8 と 0.4 であった。すなわち、胆道中に通過障害が推定された肝外閉塞性黄疸と肝内胆汁うっ滞の 6 例ではすべて 1.2 以下の値であり、1.2 以下の値を示した他の症例は急性肝炎の黄疸期 9 例のうち 2 例と肝硬変の 1 例に認められたのみであった。また、急性肝炎の回復期では、黄疸期例に比し、この値の上昇がみられ、正常例の値に近づく。

(2) BSP との比較

BSP(45 分値)と Gal T1/2 の比較では、図 6 に示すように両者は相関係数 0.45、危険率 1% 以下で有意の相関を示したが、この両検査法の比較の際には図中※印で示したように、Glisson 鞘の周辺に中広い肝細胞壊死巣が認められ、小坂ら⁴⁾の亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎と脂肪肝の各 1 例では BSP の

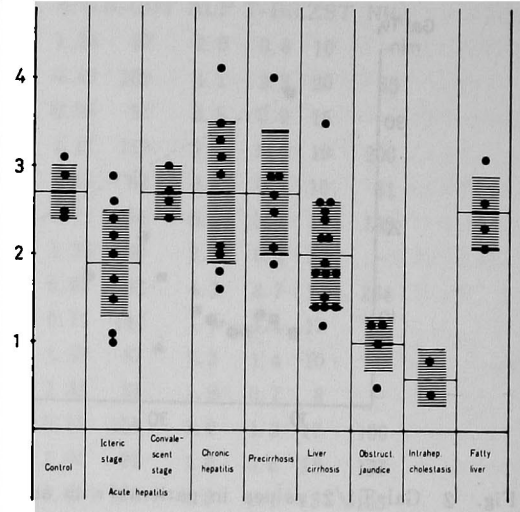


Fig. 5 Gal T1/2/ICGT1/2 values in control and liver diseases. (59 cases)

高度の停滞を示したが、Gal T1/2 は正常域値を示した。

(3) その他の肝機能検査との比較

Gal T1/2 の成績をさらに血清 Albumin、血中 NH₃、ZST、血清 γ -Globulin、A/G、S-GOT、血清 ALP および血清 Bilirubin と比較し図 7 a, b に示した。相関係数はそれぞれ -0.60, 0.58, 0.49, 0.43, -0.38, 0.15, -0.06 および -0.04 であった。すなわち、血清 Albumin、 γ -Globulin、A/G、ZST および血中 NH₃ とは危険率 1% 以下で有意の相関を示したが、S-GOT、ALP および血清 Bilirubin とは有意の相関を認めなかった。

3. Gal T1/2 と肝組織像との比較

腹腔鏡下肝生検または手術時肝生検を行って採取した標本(42 例)の所見と Gal T1/2 を比較し図 8 に示した。このさい肝生検組織所見については小葉変形、線維化、グラー細胞浸潤、境界層破壊、肝細胞壊死、好酸体、脂肪浸潤および星細胞反応の程度をそれぞれ(-)~(++)の 4 段階に分けて検討した。その結果、小葉変形、線維化、肝細胞壊死の程度と Gal T1/2 は、それぞれ相関係数 0.58, 0.38 および 0.31、危険率 1%、5% および 5% で有意の相関関係が認められたが、他の項目との相関は認められなかった。

4. Gal T1/2 と腹腔鏡所見との比較

島田らによる腹腔鏡番地分類⁴⁾に従って、腹腔鏡施行例 37 例の肝表面像を平滑で正常な肝紋理の認められる 100 番地から半球状結節のみられる肝硬変の

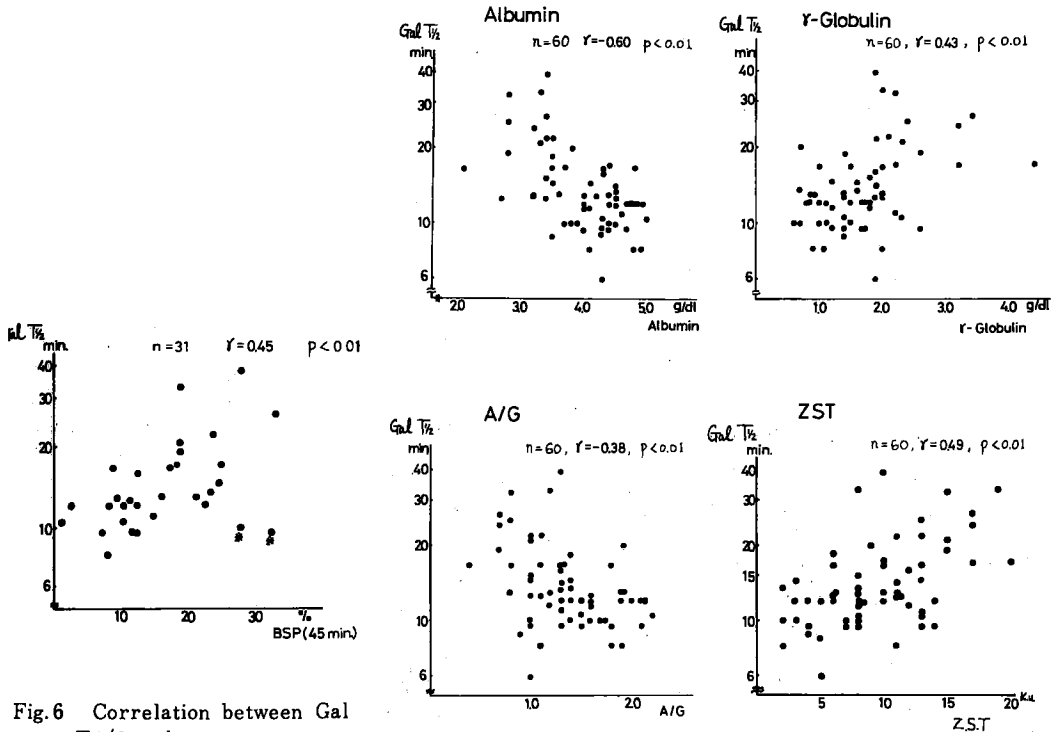


Fig. 6 Correlation between Gal T1/2 and BSP.

Fig. 7a. Correlation between Gal T1/2 and serum albumin, serum γ -globulin, A/G ratio, ZST.

500番地までの5つの段階に分け、それぞれのGal T1/2と比較し、図9に示した。100, 200および300番地までは互いに有意差はみられないが400および500番地は300番地以下に較べ、危険率1%以下で有意の差を示した。

考 案

1. Gal T1/2について

Gal T1/2の正常値については第I編で述べたが、体重kg当り350mg投与した滝野ら⁹⁾、山口ら⁸⁾は、それぞれ、14.5分と12.5分を正常値の上界としている。著者の成績では、彼らの半量である体重kg当り175mgを投与量としているが、正常値の上限は14分であった。以下各疾患毎に検討した成績について考察を加える。

(1)急性肝炎：B. Tengström⁷⁾は急性肝炎において発黄後3週間ですでに大半の症例のGal T1/2は正常化し、異常値の続く症例のうちには治癒遷延するものが多いと述べている。著者の症例では、黄疸期の12例では、Gal T1/2が8.0~33.0分に分布し、ばらつきが大きい。そのうちには1ヶ月以上経過した時もGal T1/2が異常値を示した症例も含まれて

おり、治癒の遷延を示したが、その後の経過では慢性化することなく治癒した。また重症肝実質障害の1例では、発病初期に高値を示し、病状の経過とともにGal T1/2の正常化を認めている。また、回復期にある4症例では、いずれも正常値を示した。これらのことから、Gal T1/2は肝細胞障害が主要所見である急性肝炎の治癒過程とよく平行した成績を示すことが明らかにされた。

(2)慢性肝炎：慢性肝炎に関するGal TTの報告は少ないが、滝野ら⁹⁾はgalactoseを標準体重kg当り350mg負荷で、特に慢性肝炎活動型でGal T1/2の値が平均20.6分であり、非活動型の平均16.9分との間に差を認めたと報告している。また、志賀ら⁸⁾も慢性肝炎活動型についての報告でGal T1/2は平均13.2分であり、正常対照の平均9.6分に比し有意の延長を認めたとしている。また、佐々木ら¹⁰⁾により経口Gal TTでも同様のことが報告されている。著者の成績では、慢性肝炎活動型の症例8例を含む10例の成績で、Gal T1/2が9.5~13.5分と正常範囲内の値を示し、滝野らの成績との間に差異が認められた。このことについては、著者の検査法が滝野らより投与量が少量であることも関係していると考えら

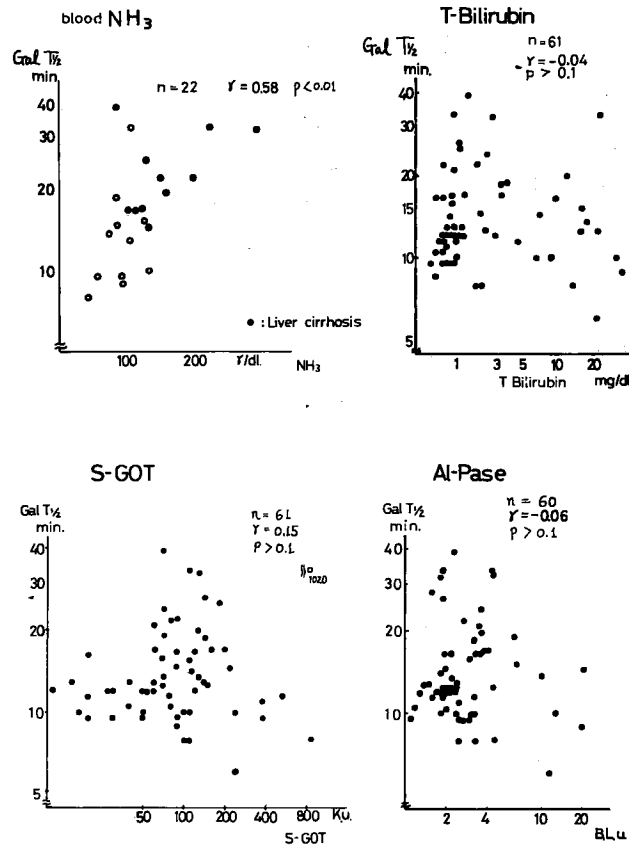


Fig. 7b Correlation between Gal T1/2 and blood NH₃, T-Bilirubin, S-GOT, ALP.

れるが、Glisson 鞘ないしその周辺に主要な病変を有する慢性肝炎に対しては、肝実質障害を反映する本検査法が鋭敏に反応しないことが主な理由であり、このことが肝実質障害を主とする急性肝炎における成績と異なる所以であると考えられる。

(3)前硬変：小葉の変形は認められるが、未だ、完全な偽小葉の形成を認めない段階にある慢性肝炎7例を前硬変として区別したが、そのうち2例のみが16.5分、16.0分と異常値を示し、他の5例は14分以下であった。また、平均値も他の慢性肝炎よりやや高値を示し、肝硬変との中間の値を示した。

(4)肝硬変：肝硬変のGal T1/2の値が異常値を示すことについては多くの報告があり^{5) 6) 7) 8) 9)}、Tengströmは84～89%の異常率をみとめており、Gal T1/2は9.5～69.0分に分布し平均29.5分であったと報告している。さらに、黄疸ないし腹水の両所見またはいずれかの所見を有する症例は、これらの所見を認めない症例に比し高値を示し、1年半以上の観察期間をおいた追跡調査で、死亡した症例のGal T1/2

の平均値は34.8分(14.0～65.0分)であり生存群の24.3分(9.5～48分)より高値を示したと報告している。著者の成績では、16例の平均Gal T1/2は22.3分で正常および他の肝疾患に比し有意に高値を示し、14分以上の異常例は16例中15例93.8%に認められ、予後追跡調査においてもGal T1/2の高度遅延例に早期死亡例が多かった。これらのことは本検査法が肝硬変の診断と予後の判定に有意義であることを示していると考えられる。

(5)閉塞性黄疸および肝内胆汁うっ滞：すでに述べたように、本検査法は血中に投与されたgalactoseが肝細胞によりglucoseに転換する機能を検査するもので、胆汁排泄機能とは関係なく反応が進行するものである。著者の成績では、発黄1ヶ月以内の3症例はいずれも正常値であり、3ヶ月以上黄疸持続例においても軽度の上昇に留まり、薬物性肝炎と考えられる肝内胆汁うっ滞の2例はいずれも正常値であった。これらの成績はGal TTが胆汁排泄機能に關係しないことを示している。

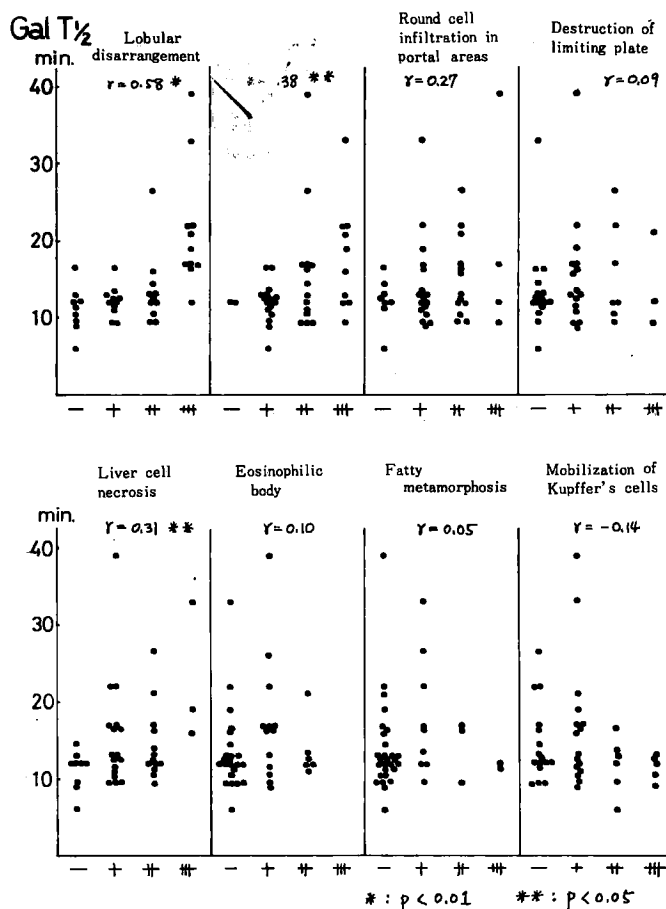


Fig. 8 Gal T1/2 in relation to histological findings (42cases).

(6)脂肪肝：脂肪肝に実施した Gal TT の報告は少なく、わずかに滝野ら⁹⁾が平均11.7分で正常と報告している。著者らの4例でも全例正常値を示し、肝細胞内への脂肪沈着がgalactoseのglucoseへの転換能に著変を来たさないことを示している。

2. 他の肝機能検査との比較

佐々木ら¹⁰⁾は経口法 Gal TT の再検討を行い、Galactose 40g 経口負荷後120分における血中濃度を他の肝機能検査と比較し、その相関が比較的少ないことを示し、そのことに Gal TT の意義を求めている。また、加藤ら¹¹⁾は同じ経口法 Gal TT で負荷後30, 60, 90, および120分における血中galactose濃度の総和をΣGala. とする計算法により、諸種の肝機能検査成績と比較した結果、血清γ-Globulin, Ch E-ase および ICG 消失率と相関したが、BSP (45分値) とは有意の相関を示さなかったと報告してい

る。一方、静注法 Gal TT では滝野ら⁹⁾は Gal T1/2 は BSP (45分値), ICG (R₁₅), ZST および血清γ-Globulin と有意の相関を示し、S-GOT, S-GPT, Ch E-ase, 血清蛋白とは相関は認められなかったと報告している。N. Tygstrup¹²⁾は肝硬変におけるgalactose除去能を他の肝機能検査と比較し、血清Albumin や Prothrombin とも相関するとしている。著者が検討した範囲では、KICG, BSP (45分値), 血清Albumin, 血清γ-Globulin, A/G, ZST および血中NH₂と危険率1%以下の相関を認めたが、血清Bilirubin, ALP および S-GOT とは有意の相関は認められなかった。さらに、疾患別に検討すると、ICG との比較において、胆汁排泄経路に異常が認められる肝外閉塞性黄疸と肝内胆汁うっ滞例で KICG が異常低値を示すにもかかわらず、Gal T1/2 はほぼ正常値を示した。さらに Gal T1/2 / ICG T1/2

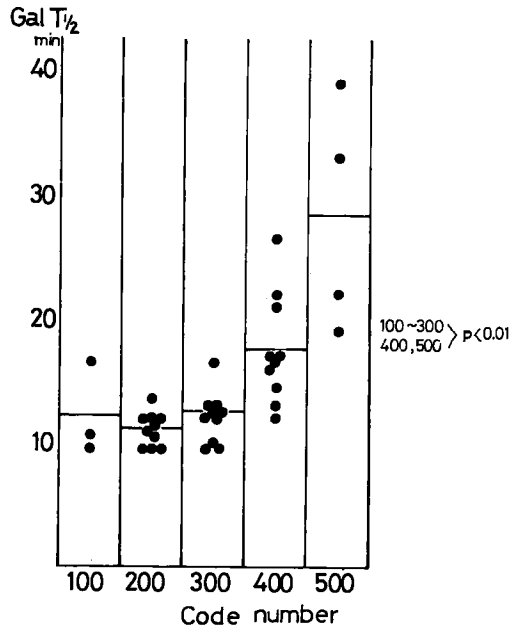


Fig. 9 Correlaition between Gal T 1/2 and peritoneoscopic diagnosis in code number system of Shimada's classification (37 cases).

を計算するとこれらの症例が他疾患に比較して、明らかに低値を示したことは本検査法が、ICGとの比較において、閉塞性黄疸の鑑別診断に価値があることを示している。

3. 肝組織像および腹腔鏡所見との関係

Gal TTの成績と肝組織像との関係については、肝線維化との関連について、J. Myren¹³らは線維化の程度と有意の関係があると報告し、滝野ら¹⁴は、これに加えて小葉変形、門脈域細胞浸潤、境界層破壊および肝細胞再生肥大とも有意の相関を示したが、肝細胞壊死、好酸体、胆汁うっ滞、脂肪浸潤および星細胞動員の程度とは相関は少ないと報告している。著者の症例では、小葉変形、線維化および肝細胞壊死の程度とGal T 1/2は相関が強く、Glisson 鞘内細胞浸潤、境界層破壊、好酸体、脂肪沈着および星細胞反応の項目のそれぞれの程度とは一定の相関傾向を認めなかった。これらの成績の差異については、

両報告に用いられた負荷量の差が影響するとも考えられるが、門脈域内細胞浸潤、境界層破壊と肝細胞壊死とは本質的に炎症と変性・壊死という質的に異なる病変を表示するものであり本検査によって明確に相関性に差異をみとめることこそ意味があるものと考えられ、その点では著者が提案した負荷量に妥当性があると考えられる。

また、腹腔鏡所見との比較では、島田の肝表面分類で未だ結節の形成が認められていない100~300番地では有意差はなく、肝表面に結節の出現した400および500番地で高値を示したことも首肯される。

これらのことを総合すると、本検査法は発病初期の急性肝炎と肝硬変で有意に高値を示すものであるから、肝細胞障害と強く関連するものと考えられる。ただ肝硬変では肝血流量の異常が強く、肝内へのgalactose 取込みの速度にも関係して考慮する必要があり、この点で本検査法ではどのような影響を考慮しておくべきかは更に注意を要することであろう。

結 論

galactose 体重kg当り175mgの静脈内負荷法を用い、急性肝炎14例、慢性肝炎17例(うち非活動型2例、活動型8例、前硬変7例)、肝硬変16例、肝外閉塞性黄疸5例、肝内胆汁うっ滞2例、脂肪肝4例および正常対照10例を対象として、galactose 血中消失半減時間を求め、諸種肝機能検査法と比較し、以下の結論を得た。

(1)Gal T 1/2の正常値は 10.5 ± 1.9 分であり急性肝炎黄疸期 14.2 ± 6.9 分で、ばらつきが多く、経過追っての追求がなされた1例では黄疸期33.0分より回復期13.0分と病状経過をよく表示した。回復期では 11.3 ± 1.3 分、慢性肝炎では 11.4 ± 1.5 分、前硬変では 13.3 ± 1.9 分、肝硬変では 22.3 ± 7.1 分、肝外閉塞性黄疸では 12.4 ± 2.4 分であった。なお脂肪肝および肝内胆汁うっ滞ではすべて正常値を示し、軽度上昇した肝外閉塞性黄疸の2例では続発性胆汁性肝硬変に移行していた。

(2)Gal T 1/2はKICGと比較的よい相関を示したが、肝外閉塞性黄疸と肝内胆汁うっ滞例ではKICGが低値を示すのに反してGal T 1/2は正常に近い値を示し、両者の間に解離が認められた。さらにこの両疾患ではGal T 1/2/ICGT 1/2値が他の疾患と比較して明らかに低値を示し、閉塞性黄疸鑑別の一つの指標になると思われる。

(3)Gal T 1/2を他の肝機能検査と比較すると、KICG

BSP 45分値, 血清 Albumin, γ -Globulin, A/G, ZST および血中 NH_3 と相関を認めたが, 血清 Bilirubin, ALP および S-GOT とは有意の相関を認めなかった。

(4) 肝組織像との比較では, 小葉改築, 線維化, 肝細胞壊死の程度と相関を認めたが, Glisson 鞘内細胞浸潤, 境界層破壊, 脂肪沈着, 好酸体および星細胞反応の程度とは相関を認めなかった。

(5) 腹腔鏡による肝表面像との比較では, 結節の完

成した 400 および 500 番地の症例で有意な Gal T1/2 値の上昇を認めた。

稿を終るにあたり, ご指導, ご校閲をいただいた小坂淳夫教授に深謝の意を表します。また直接ご指導いただいた島田宜浩助教授に感謝致します。

尚, Kabi 社製 GALAX および galactose 溶液の入手に際して, 日本商事株式会社の御協力に感謝します。

文 献

- 1) Bauer, R. : Über die Assimilation von Galactose und Milchzucker beim Gesunden und Kranken, Wien. Med. Wochenschr., **56**: 20, 1906.
- 2) 小坂淳夫, 太田康幸: 第 1 回犬山シンポジウム記録, 慢性肝炎, p. 5, 1967.
- 3) 小坂淳夫, 島田宜浩, 太田康幸, 小林敏成, 河野 宏, 遠藤 浩, 辻 孝夫, 幡 慶一, 水野保夫, 渡辺明治, 糸島達也, 武居篤史, 井上武紀, 太田 亘, 福原純一, 野崎 肇: 慢性肝炎の経過中にみられる亜小葉性肝壊死と肝硬変への進展, 日内会誌, **60**: 946, 1971.
- 4) 島田宜浩, 糸島達也, 太田 亘, 福原純一, 井上武紀, 窪田政寛, 小林敏成: 腹腔鏡による肝表面像の新しい分類, Gastroenterological Endoscopy, **13**: 68, 1972.
- 5) 滝野辰郎, 金網隆弘, 坂中俊男, 高森成之, 葛谷覚元, 増田正典, 福井 巖: 肝疾患における Galactose 静注負荷試験法の再評価, 肝臓, **13**: 220, 1972.
- 6) 山口春雄, 長井新一郎, 紀田邦子, 増田千恵子, 藤本修造, 友田恒典, 林 泰三: Galactose の酵素学的測定についての検討, 肝臓, **13**: 554, 1972.
- 7) Tengström, B. : An intravenous galactose tolerance test and its use in hepatobiliary disease, Acta Med. Scand., **183**: 31, 1968.
- 8) Tengström, B. : An intravenous galactose tolerance test with an enzymatic determination of galactose. A comparison with other diagnostic aids in hepatobiliary diseases, Scand. J. Clin. Lab. Invest., **18**: 132, 1966.
- 9) 志賀 修, 加藤活大, 菊地三郎: ガラクトース静脈内負荷試験法について, 臨床病理, **21**: 637, 1973.
- 10) 佐々木匡秀, 松村茂一, 藤瀬豊子: 肝機能検査としての Galactose 負荷試験の評価, 臨床病理, **18**: 515, 1970.
- 11) 加藤活大, 菊地三郎, 伊藤 円, 肥田野滋, 大屋敬彦, 志賀 修, 坂野 紘, 戸村明夫, 木村 浩: ガラクトース負荷試験の再評価 (ガスクロマトグラフィーによる), 肝臓, **12**: 423, 1971.
- 12) Tygstrup, N. : The galactose elimination capacity in relation to clinical and laboratory findings in patients with cirrhosis, Acta Med. Scand., **175**: 291, 1964.
- 13) Myren, J. & Kierulf, P. : The intravenous galactose test as indicator of the extent of fibrosis in patients with cirrhosis of the liver, Scand. J. Gastroent., **4**: 453, 1969.

Studies of intravenous galactose tolerance test on various liver diseases
Part II. A clinical significance of intravenous galactose tolerance test
to various liver diseases:

Takemichi INOUE

The First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Kiyowo Kosaka)

An intravenous galactose tolerance test with single injection of galactose of 175 mg/Kg body weight were performed in the patients with various liver diseases who admitted to The Okayama University Hospital, and half time of galactose disappearance (Gal $T_{1/2}$) was obtained.

1. The normal value of Gal $T_{1/2}$ was 10.5 ± 1.9 min. and Gal $T_{1/2}$ values in the patients with acute hepatitis in icteric stage and in convalescent stage were 14.2 ± 6.9 and 11.3 ± 1.3 min. In the patients with chronic hepatitis and precirrhosis, Gal $T_{1/2}$ were 11.4 ± 1.5 and 13.3 ± 1.9 min., respectively. Gal $T_{1/2}$ values in cirrhotic patients were remarkably elevated up to 22.3 ± 7.1 min. In patients with extrahepatic obstructive jaundice, Gal $T_{1/2}$ values were 12.4 ± 2.4 min. and patients with intrahepatic cholestasis and fatty liver had normal Gal $T_{1/2}$ values.

However, 2 out of 5 patients of extrahepatic obstructive jaundice showed elevated value of Gal $T_{1/2}$, in which cases secondary biliary cirrhosis was revealed at autopsy.

2. Gal $T_{1/2}$ values were closely correlated with K_{ICG} values and Gal $T_{1/2}$ / ICG $T_{1/2}$ value was appeared to be a marker for the differential diagnosis of parenchymal and obstructive jaundice.

3. Gal $T_{1/2}$ values were correlated well with K_{ICG} , BSP, serum albumin, serum gamma globulin, A/G ratio, ZST and blood NH_3 levels, but were not correlated with total serum bilirubin levels, ALP and S-GOT activities.

4. Histological examination showed that the elevation of Gal $T_{1/2}$ values were closely correlated with the development of fibrosis, disarrangement of hepatic lobules and hepatic cell necrosis.

5. The peritoneoscopic observation indicated that the Gal $T_{1/2}$ value appeared to increase in parallel with completion of the nodular formation on the liver surface.