

Mesobilirubinogen の臨床的意義に関する研究

第 2 編

実験的肝障害時に於ける尿中 Mesobilirubinogen の意義

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂淳夫教授)

谷 幹 彦

〔昭和40年6月30日受稿〕

緒 言

Urobilinogen は Mesobilirubinogen と Stercobilinogen との2種の物質の総称で Fischer, H. Meyer-Betz, F¹⁾ (1911), Lemberg, R. Lockwood, W. H. & Wyndham, R. A²⁾, (1938), Watson, C. J. ³⁾ (1944), Baumgärtel, T. ⁴⁾ (1950), らは正常尿中には主として Stercobilinogen と微量の Mesobilirubinogen があり病的尿中には Mesobilirubinogen が比較的多量に存在することを確認している。その臨床的意義に就いては, Stich, W. ⁵⁾ 中野⁴⁴⁾, 山口⁴⁵⁾, 武内⁴⁶⁾, 西山⁴⁷⁾, らの研究があるにも拘らず殆んど解明されていない現況である。著者は Ehrlich 氏 aldehyde 反応陽性の各種疾患患者尿について Fischer, H. & Libowitzky, H⁶⁾, の Mesobiliviolin 反応を行い, 本問題の解明につき検討を行い, 第1編において報告したが, 今回は家兎を用い検討を加え, 臨床的検査結果の裏付けを行った。

実験材料並びに実験方法

1. 実験動物

体重 2.5~3 kg の健康成熟雄性家兎を使用した。なお実験前に尿中 Urobilinogen が陰性であること, 溶血状態の無いことを確めて使用した。

2.1. 肝障害法

2.1. Chloroform による肝障害法

家兎体重毎 kg 当り, Chloroform を 20% の割に Olive 油に溶解したもの 1.0cc を後肢大腿部外側筋内に注射した。注射は隔日に15~30回程度行つた。

2.2. 四塩化炭素による肝障害法

家兎体重毎 kg 当り, 0.2cc を隔日に 15~30 回程度経口的に投与した。

2.3. 蟻酸 Allyl による肝障害法

家兎体重毎 kg 当り, 30 mg を後肢大腿部外側筋肉内に隔日に15~20回程度注射した。

3. 採尿法

家兎を一羽ずつ別個の箱に入れ, 床を竹藎でつくり, 下部を漏斗状としその下に酸化を防ぐ目的で黒色紙で被覆した褐色瓶をもつて採尿した。採尿は毎24時間に行い少量の Toluol を加え腐敗を防いだ。

4. 肝機能検査法

4.1. Urobilinogen 反応

定性的には Ehrlich の Aldehyde 試薬を Hildebrandt の処方により調製し使用した。定量的には Heilmeyer, L. & Krebs, W⁷⁾ の方法に準じた。

4.2. Mesobiliviolin 反応

Fischer, H. & Libowitz, H. ⁶⁾ の法に倣い行つた。なお詳細は第一編記載の方法によつた。

4.3. 血清膠質反応

家兎の耳静脈より採血し, 3000回転5分間遠沈した後の血清を使用した。

4.3.1. 高田反応

Jezler 氏変法⁸⁾ により行つた。

4.3.2. Thymol 混濁 試験 (T. T. T.)

Maclagan¹⁰⁾ の方法により行つた。

4.3.3. Cephalin-Cholesterol 絮状反応 (C. C. F.)

Hanger⁹⁾ の方法により行つた。

4.3.4. 塩化 Cobalt 反応

雲の方法により行つた。家兎の正常値は R₂~R₄ とした。

4.3.5. Bromsulphalein 試験 (B. S. P.)

家兎体重毎 kg 当り 10 mg を耳静脈より注入し, 注入30分後に反対側の耳静脈より採血し, 型の如く血清を分離し, 第一製薬基準液を使用して比色した。注入色素 Bromsulphalein は第一化学薬品 3cc 中 B. S. P. 150 mg 含有のものを使用した。家兎の

正常値は B. S. P. 注射後 10 分は 10~12%, 30 分 5%, 45 分 0% とした。

4. 3. 6. 血清 Bilirubin

Jendrassik & Cleghorn 法で測定した。家兎の正常値は 0.35~0.50 mg/dl とした。

5. 1. Paper Chromatography

5. 1. Paper

独 Schleicher & Schüll Nr. 2043 a を使用し、使用に際して何等前処置は行なわなかつた。

5. 2. 試料

各種肝障害剤により生成された肝障害家兎尿を毎 24 時間畜尿したものに Mesobiliviolin 反応を行つた後、Chloroform 抽出を行い、減圧乾固し得られる褐紫赤色の粉末を試料とした。

5. 3. Mesobiliviolin の精製

Fischer, H.³⁰⁾ の方法により、第一編記載の方法で調製した。

5. 4. 展開

直径 7cm 長さ 45cm の硝子円筒に刻み目の入つた No. 6 のゴム栓を施して、展開装置となし、試料を原点に直径 5mm 以内に吸着させ、桜井³⁰⁾の方法により n-Butanol, Methanol, Ammonia (2:2:1) を展開剤として室温下一次元上昇法を行つた。展開は展開剤が原点より 20cm 前後上昇するまで行つた。対照として調製した Mesobiliviolin についても同様の操作により展開した。

6. 病理組織学的検査

肝障害を惹起させた家兎より開腹により日を追つて肝組織を採取し、Formalin 固定並びに Carnoy 固定後型の如く Paraffin 切片を作り、Haematoxylin-Eosin 染色を行つて検討した。

実験成績

1. Paper Chromatography による Mesobilirubinogen の検出、

Fischer, H. の方法により結晶 Bilirubin より調製した Mesobilirubinogen をそれぞれ 0.25, 0.5, 1.0 mg % の割合に Methanol に溶かし、これを対照として陽性度の規準を (±), (+), (++) とした。Chloroform 肝障害家兎群では被検尿 152 中 Mesobiliviolin 反応陽性度 (±) 20, (+) 7, (++) 4 で (±) 以上の陽性度を示したものは 31 (20.4%) であつた。四塩化炭素による肝障害家兎群では被検尿 74 に対し Mesobiliviolin 反応陽性度 (±) 5, (+) 2, (++) 2 で (±) 以上のもの 9 (12.1%) であり、蟻酸 Allyl による肝障害家兎群では被検尿 27 中 Mesobiliviolin 反応陽性度 (±) 以上を示すものは皆無であり、いずれも高度の黄疸を起し死亡した。以上の結果より Chloroform 肝障害家兎群に Mesobiliviolin 反応陽性を示すものが多い。

2. 尿中 Urobilinogen と Mesobiliviolin 反応

Chloroform 肝障害時における Urobilinogen 濃度と Mesobiliviolin 反応との関係について検討すると第 I 表の如く Urobilinogen 濃度 0.05 mg/dl 以下の

表 1 Urobilinogen 濃度と Mesobiliviolin 反応との関係

Urobilinogen 濃度 (mg %)	Chloroform による肝障害例				四塩化炭素による肝障害例				蟻酸 allyl による肝障害例				全症例			
	(-)	(±)	(+)	(++)	(-)	(±)	(+)	(++)	(-)	(±)	(+)	(++)	(-)	(±)	(-)	(++)
0 ~0.05	47	2	0	0	35	1	0	0	19	0	0	0	101	3	0	0
0.051~0.1	29	7	1	0	21	3	1	0	8	0	0	0	58	10	2	0
0.11 ~0.2	11	5	1	0	5	0	0	1	0	0	0	0	16	5	1	1
0.21 ~0.4	7	3	0	1	3	1	1	1	0	0	0	0	10	4	1	2
0.41 ~0.6	10	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	10	3	1	2
0.61 ~0.8	4	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	3	0
0.81 ~1.0	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	1
1.01 ~1.2	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0
1.21 ~1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.41 ~1.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.61 ~1.8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
1.81 ~2.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2.01 ~2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.51 ~3.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3.01 ~	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

表3の2 四塩化炭素による家兎肝障害実験

経過日数 検査事項	No. 7 (3.8 kg)							No. 6 (2.8 kg)		
	31	45	52	69	80	102	115	1	2	3
Urobilinogen 濃度 (mg%)	0.03	0.1	0.06	0.03	0.06	0.04	0.04	0.02	0.03	
Mesobiliviolin 反応	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
高田反応	(-)	(-)	(±)	(±)	(±)	(+)	(+)	/	(-)	死
T. T. T.	2.6	2.8	2.9	2.6	2.9	3.2	3.4	/	1.0	
C. C. F.	(-)	(+)	(±)	(-)	(±)	(±)	(+)	/	(-)	
B. S. P.	2.5	7.5	5.0	5.0	7.5	7.5	7.5	/	2.5	亡
血清-Bilirubin 値	{0.71 0.33	1.48 0.90	0.71 0.14	0.71 0.33	0.71 0.14	0.90 0.33	0.52 0.33	/	0.52 0.14	
塩化-Cobalt 反応	R ₄	R ₅	R ₆	R ₆	R ₈	R ₅	R ₆	/	R ₃	

表4 蟻酸 Allyl による家兎肝障害実験

経過日数 検査事項	No. 5 (2.7 kg)							No. 8 (2.5kg)		No. 9 (3.4 kg)		
	12	21	25	28	38	43	50	2	3	5	12	19
Urobilinogen 濃度 (mg%)	0.02	0.03	0.02	0.04	0.02	0.03	0.03	0.08	0.1	0.1	0.02	0.06
Mesobiliviolin 反応	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
高田反応	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)
T. T. T.	0	1.2	1.0	1.2	1.2	1.0	1.2	1.2	1.0	2.9	3.0	3.0
C. C. F.	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)
B. S. P.	2.5	2.5	2.5	5.0	2.5	2.5	2.5	35.0	/	5.0	5.0	22.5
血清-Bilirubin 値	{0.52 0.14	0.71 0.14	0.52 0.33	0.52 0.33	0.52 0.14	0.71 0.14	0.52 0.14	3.65 3.24	/	0.71 0.4	0.90 0.33	4.85 4.36
塩化-Cobalt 反応	R ₂	R ₃	R ₃	R ₃	R ₃	R ₃	R ₃	R ₃	R ₃	R ₅	R ₅	R ₅

bilinogen濃度の上昇は著明でなく、全例Mesobiliviolin 反応陰性を呈した。

3. 肝障害時の各種肝機能検査成績

Chloroform, 四塩化炭素, 並びに蟻酸 Allyl による肝障害家兎群の各種肝機能検査成績を経過を追って追及すると第2, 3, 4表に示す如くなる。Chloroform, 四塩化炭素による肝障害時の Urobilinogen 濃度は蟻酸 Allyl のそれに比し著明である。然しながら, Urobilinogen 濃度の上昇は肝障害度と必ずしも平行せず, Mesobilirubinogen とも平行し

ない。

4. 各種肝機能検査成績と Mesobiliviolin 反応

a) 血清膠質反応と Mesobiliviolin 反応

高田反応と Mesobiliviolin 反応との関係は第5表に示す如くで Chloroform 障害家兎群では明きらかに相関を認め、四塩化炭素並びに障害群では比較的な相関が認められた。

T. T. T と Mesobiliviolin 反応との関係は第6表に示す如くで Chloroform 障害家兎群では比較的な相関を認めるが四塩化炭素, 蟻酸 Allyl では相関は

表5 高田反応と Mesobiliviolin 反応

Mesobiliviolin 反応	Chloroform による肝障害例				四塩化炭素による肝障害例				蟻酸 Allyl による肝障害例				全症例			
	(-)	(±)	(+)	(++)	(-)	(±)	(+)	(++)	(-)	(±)	(+)	(++)	(-)	(±)	(+)	(++)
(-)	8	2	0	0	8	3	2	0	10	2	0	0	26	7	2	0
(±)	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
(+)	0	3	4	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	4	5	0
(++)	0	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	3	1

表 6 T. T. T. と Mesobiliviolin 反応

Mesobiliviolin 反応	Chloroform による肝障害例				四塩化炭素による肝障害例				蟻酸 Allyl による肝障害例				全症例			
	0 ~2.0	2.01 ~3.0	3.01 ~4.0	4.01 ~	0 ~2.0	2.01 ~3.0	3.01 ~4.0	4.01 ~	0 ~2.0	2.01 ~3.0	3.01 ~4.0	4.01 ~	0 ~2.0	2.01 ~3.0	3.01 ~4.0	4.01 ~
(-)	7	2	0	1	5	0	0	0	9	3	0	0	21	5	0	0
(±)	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
(+)	2	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	4	1	0
(+)	0	0	2	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2	2

表 7 C. C. F. と Mesobiliviolin 反応

Mesobiliviolin 反応	Chloroform による肝障害例				四塩化炭素による肝障害例				蟻酸 Allyl による肝障害例				全症例			
	(-)	(±)	(+)	(+)	(-)	(±)	(+)	(+)	(-)	(±)	(+)	(+)	(-)	(±)	(+)	(+)
(-)	5	7	1	0	6	3	1	0	7	5	0	0	18	15	2	0
(±)	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0
(+)	0	0	1	0	1	2	4	0	0	0	0	0	1	2	5	0
(+)	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	4	1

認められなかった。

C. C. F. と Mesobiliviolin 反応との関係は第7表に示す如くで、Chloroform、四塩化炭素では極めて良い相関を認めるが蟻酸 Allyl による肝障害家兎群では相関は認められない。

b) B. S. P. と Mesobiliviolin 反応

B. S. P. と Mesobiliviolin 反応との関係は第8表に示す如くで Chloroform による肝障害家兎群では極めてよい相関を認めるが四塩化炭素並びに蟻酸 Allyl による肝障害家兎群では相関は認めがたい。

表 8 B. S. P. と Mesobiliviolin 反応

Mesobiliviolin 反応	Chloroform による肝障害例				四塩化炭素による肝障害例				蟻酸 Allyl による肝障害例				全症例			
	~5.01 5.0~7.5	7.51 ~10.0	10.1 ~	~	~5.01 5.0~7.5	7.51 ~10.0	10.1 ~	~	~5.01 5.0~7.5	7.51 ~10.0	10.1 ~	~	~5.01 5.0~7.5	7.51 ~10.0	10.1 ~	~
(-)	8	1	0	1	1	4	0	0	7	0	0	2	16	5	0	3
(±)	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
(+)	0	4	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5	3	0
(+)	0	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1

註. 30分値%.

c) 血清 Bilirubin 値と Mesobiliviolin 反応
血清 Bilirubin 値と Mesobiliviolin 反応との関係は第9表に示す如くで Chloroform、四塩化炭素によ

る肝障害家兎群では極めてよい相関を認めるが、蟻酸 Allyl による肝障害家兎群では相関を認めなかった。

表 9 血清 Bilirubin 値と Mesobiliviolin 反応

Mesobiliviolin 反応	Chloroform による肝障害例				四塩化炭素による肝障害例				蟻酸 Allyl による肝障害例				全症例			
	0~0.51 0.5~1.0	1.01 ~1.50	1.51 ~	~	0~0.51 0.5~1.0	1.01 ~1.50	1.51 ~	~	0~0.51 0.5~1.0	1.01 ~1.50	1.51 ~	~	0~0.51 0.5~1.0	1.01 ~1.50	1.51 ~	~
(-)	2	7	1	0	0	3	2	0	0	9	0	2	2	19	3	2
(±)	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
(+)	1	5	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	6	2	1
(+)	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	2	1

表 10 Urobilinogen 反応と Mesobiliviolin 反応の各種肝機能検査に於ける比較

	Urobilinogen 反応陽性例		Mesobiliviolin 反応陽性例	
	陽性例	陽性例	陽性例	陽性例
高田反応	50.9%	94.1%	(±)以上	(±)以上
T. T. T.	49.0%	64.7%	2単位以上	2単位以上
C. C. F.	62.2%	88.2%	(±)以上	(±)以上
B. S. P.	42.3%	82.3%	30分値5%以上	30分値5%以上
血清 Bilirubin 値	28.8%	40.0%	0.51mg%以上	0.51mg%以上

5. 各種肝機能検査別における Urobilinogen 反応と Mesobiliviolin 反応の相関関係。

各種肝機能検査別に Urobilinogen 反応陽性例と Mesobiliviolin 反応陽性例の比較を行つてみると第 10 表の如くなる。

高田反応疑陽性以上をとつて Mesobiliviolin 反応疑陽性以上の場合と比較すると 94.1%において一致するが、Urobilinogen 反応陽性の場合とでは 50.9%に一致した。T. T. T. では Mesobiliviolin 反応陽性例とは 64.7%、urobilinogen 反応陽性例とは 49.0%に又、C. C. F. ではそれぞれ 88.2%、62.2%と相関を示した。次に B. S. P との関係では 30分値 B. S. P. 残留 5%以上を陽性とする、Mesobiliviolin 反応陽性例が 82.3%と相関した。Urobilinogen 反応陽性例は 42.5%と相関した。血清 Bilirubin 値 0.51mg/dl 以上を異常値とすると Mesobiliviolin 反応陽性例は 40.0%、Urobilinogen 反応陽性例は 28.8%と相関を示した。

6. 各種肝障害による病理組織像

肝切片の採取時期を第一回目は肝障害開始後始めて尿 Urobilinogen 反応陽性を呈した時期に第二回目は肝障害開始後 2~3 週で尿 Urobilinogen 反応陽性が持続する様になつた時期を選び、

表 11 各種肝障害による病理組織像

	各種肝障害による病理組織像																	
	No. 1-1	1-2	1-3	No. 2-1	2-2	2-3	No. 3-1	3-3	No. 4	4-1	4-2	No. 5	No. 6	No. 7	7-2	7-3	No. 8	No. 9
小葉改築	-	-	-	±	+	+	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-
中心帯 肝細胞核の変性中間 辺縁	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
中心帯 肝細胞変性 中間 辺縁	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
肝細胞壊死	+	-	+	±	+	-	±	±	-	+	+	±	+	±	-	+	+	+
星細胞増殖	+	+	±	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-
間質細胞浸潤	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
グリア結合線増殖	+	+	+	+	+	+	-	-	-	±	±	-	-	-	+	+	-	-
線維化	-	-	-	±	±	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

第3回目は更に進行したと思われる時期を選んで行った。

Chloroform, 四塩化炭素並びに蟻酸 Allyl による肝障害時の組織像の変化は第11表に一括して示した。

著者の例では Chloroform による肝障害家兎群並びに四塩化炭素による肝障害家兎群では肝細胞の大小不同, 肝細胞核 肝細胞の変性脂肪化が認められ, 星細胞の腫大増殖が認められた。蟻酸 Allyl による肝障害家兎群では早期に死亡した例が多かつた為か内被細胞障害や脈管系の変化は認められず前者による肝障害家兎群と同様肝細胞不同, 肝細胞核並びに肝細胞変性を認めた。Mesobiliviolin 反応陽性の場合の組織像では星細胞の腫大, 増殖などの星細胞反応が認められる例に必発であるが, 肝細胞並びに肝細胞核の変性とは必ずしも完全な相関は認められなかつた。

一方尿 Urobilinogen が最初に陽性となる時期即ち2~7日頃では Urobilinogen は一過性に陽性で短時間で消失するが組織像がかなり著明な変化を示す時期になると尿中 Urobilinogen は毎常陽性となる。その時期は3~4週頃で組織像では慢性肝炎に匹敵する像である。

考 按

1892年に V. Müller, F は急性肝炎, 肝硬変症, 転移性肝癌に Urobilinogen が尿中に出現すること, 又各種伝染性疾患即ち発疹熱, チフテリア, 猩紅熱, 肺結核, 化膿疹, 麻疹, マラリヤ, Weil 氏病に出現することを記載し次いで Justy (1912) Kingsbury (1925)らは殊にマラリヤで著明に証明しうることを報告した。Hildebrandt, W. は1909年 Urobilinogen 尿は肝機能不全を示すことを記載しその後の研究から潜在性肝障害を示すものと提唱した。Urobilinogen は Mesobilirubinogen, Stercobilinogen, d-Urobilinogen よりなりその性状については Baumgärtel, T. 20), Watson, C. J. 22)23) Gray, C. H. 24)25) 井内41), 沢田42)らの詳細な報告がある。教室野呂35)は Urobilinogen にも Bilirubin の間接, 直接型の如く, 遊離型の Urobilinogen と Ester 型 Urobilinogen が生体内で存在することを報告し, Gray, C. H. 26) はその説を容れ, Ester 型 Urobilinogen の中には Urobilinogen と Peptide 結合した型と Urobilinogen と Glucuron 酸が Ester 結合した型とがあることを報告し, Kahn, I. L. & Kahn, A. 18) も電気泳動法により同様の所見を得ている。さて, これらの Urobilinogen

の生成については Mesobilirubinogen は肝臓内で酵素作用により, Stercobilinogen は腸管内で腸内細菌よりそれぞれ生成されるという Baumgärtel, 27)28)33) T. の2元説と Mesobilirubinogen は Stercobilinogen の前駆物質で, d-Urobilinogen と共に腸管内で生成されるとする Watson, C. J. 29)3) らの1元説が提唱されており教室松井30), 小坂43)らは小腸内容を Müller-Abbot 氏管にて採取検討し, 腸管内にて Mesobilirubinogen より Stercobilinogen が生成されることを確認し, 教室の野呂の実験はあるが, 生体内での生成は主として Watson, C. J. 説によることを明らかにした。さて肝障害時に尿中 Urobilinogen の増量, 就中 Mesobilirubinogen の増量のみみられることは従来より認められて来たことであるがその意義については不明である。著者は第一編において Urobilinogen と肝機能検査との関係よりも Mesobilirubinogen 増量と肝機能検査との間により密接な相関を認めた。そこでこれらの関係をさらに確認し, Mesobilirubinogen の臨床的意義を明らかにするため, 動物実験を試みた。著者の場合最も手近かで, 潜在性肝障害の混入を容易に防ぎうることの出来る家兎を使用した。先ず Ehrlich 氏 Aldehyde 反応陽性尿と Mesobiliviolin 反応との関係について検討したところ, 各種条件下では必ずしも一致した結果が得られなかつた。この成績は第一編の人体尿における成績と同一である。

ところで動物実験において尿中 Mesobilirubinogen を証明する場合, Mesobiliviolin 反応物質を同定し, 定量的測定を行うためには, 人体例の如く Column Chromatography によることは困難であるので, 著者は Paper Chromatography を応用して満足すべき成績をえた。

各種肝障害時の尿中 Mesobilirubinogen の陽性率は低く, Chloroform 障害で(±)程度のものを含み20.4%, 四塩化炭素障害で12.1%, 蟻酸 Allyl 障害で0%であつた。この際各種肝機能検査と Mesobiliviolin 反応との関係をみると, Chloroform 障害例では各検査成績とよく一致し, 四塩化炭素障害では T. T. T. と B. S. P. 試験を除けばよく相関したが, 蟻酸 Allyl 障害では各検査ともに相関性を示さなかつた。

これらの成績から Mesobilirubinogen の尿中出现は一見肝実質障害と関係があるかにみえながら, 全く無関係であるとの印象を受ける。

Popper, H. & Schaffner, F. 40)は Chloroform, 四

塩化炭素による肝障害時の肝組織の変化は脂肪変性を伴う中心性壊死, 小葉中心部の肝細胞の水腫状膨化, 静脈洞の閉塞, 更に中間帯の肝細胞の変性に伴う障害度の進行を挙げており, Loeffler & Nordmann も静脈洞の閉塞による肝小葉内の血流障害を挙げている. Himsworth & Glynn²¹⁾は四塩化炭素障害にみられる小葉中心性の肝細胞壊死は間質細胞膨化により静脈洞が狭窄を起し, 局所性の無酸素状態を誘発するためであるとし, Christie & Judah³²⁾は直接に細胞ミトコンドリア膜の透過性を増大するため, 呼吸酵素系障害を起し, DPN の減少を惹起するためであるとしている. 蟻酸 Allyl による障害については Popper, H. らは内被細胞障害と脈管系の変化を重視している. 著者のえた成績では Chloroform, 四塩化炭素による障害では肝細胞の大小不同, 肝細胞核, 肝細胞の変性, 脂肪化を認め, とくに星細胞の腫大, 増殖がみられた. 蟻酸 Allyl による障害では, 著者の各例とも早期に死亡した例が多かつた為か, 内被細胞障害や脈管系の変化は認められず, 前二者による障害と同様に肝細胞の変化が主体であつた. これらの肝組織像と尿中 Mesobilirubinogen の消長との関係を見ると, 尿中 Mesobilirubinogen 陽性例では星細胞の腫大, 増殖は必発であるが, 肝細胞の変性, 壊死は必ずしも必発ではなかつた. このことは先の肝機能検査と尿中 Mesobilirubinogen との関係が肝障害の種類により異なる異常な成績を矛盾なく肯定させるものである. 即ち Mesobilirubinogen の肝内代謝には肝細胞よりも肝網内系(星細胞)が関与することを実証するものである. 先に教室の野呂³⁵⁾は腸管より吸収された Urobilinogen は肝細胞で肝内網内系で処理されることを実証したが, これに一致する成績であつた.

次に各種肝機能検査成績と尿 Urobilinogen 及び Mesobilirubinogen との相関性を検討すると, Meso-

bilirubin は高田, T. T. T., C. C. F., BSP と高い相関性をみとめるが, 尿 Urobilinogen はむしろ低い相関性を示しており, Mesobilirubinogen が肝網内系の変化と強い相関性を示しながら, 広く肝機能をつかがう意味から Mesobilirubinogen, Stecobilinogen, d-Urobilinogen を総括した Urobilinogen より遙かに有力な指標となることを明らかにした. この成績は第一編の臨床成績を裏付けるものであつた.

結 論

健康成熟家兎に Chloroform, 四塩化炭素並びに蟻酸 Allyl を投与し実験的肝障害を惹起させ同時に尿中 Urobilinogen 陽性時の Mesobiliviolin 反応と各種肝機能検査との関係について検討し次の結果を得た.

1. 尿中 Urobilinogen 濃度と Mesobiliviolin 反応陽性とは比例的関係を認めないが正常値では Mesobiliviolin 反応は常に陰性である.

2. Mesobiliviolin 反応陽性の肝組織像では星細胞反応が強く, 肝細胞変性度とは必ずしも相関しない.

3. Mesobiliviolin 反応陽性時に高田反応, C. C. F 陽性とはそれぞれ94.1%, 88.2%と極めてよく相関する. T. T. T. 試験とは64.4%でやや低値を示し, 血清 Bilirubin 値と Mesobiliviolin 反応陽性とは相関は認められなかつた. B. S. P. 障害度とは82.3%とよく相関する. 一方尿中 Urobilinogen 量とこれらの肝機能との間には相関性が低い.

4. 従つて Mesobilirubinogen の処理は肝網内系にあるとしても, Urobilinogen よりもより強く肝障害を表示するものであるといえる.

文 献

- 1) Fischer, H. & Meyer-Betz, F.: Hoppe-Seyl. Z. 75, 232, 1911.
- 2) Lemberg, R., Lockwood, W. H. & Wyndham, R. A.: Aust. J. exp., Biol. med. Sci. 16, 169, 1938.
- 3) Schwartz, S., Sborov, K. & Watson, C. J.: Amer. J. Clin. path. 14, 598, 1944.
- 4) Baumgärtel, T.: Physiologie und Pathologie des Bilirubin-stoffwechsel. als. Grundlagen der Ikterusforschung. Stuttgart, Tiem, 1950.
- 5) Stich, W.: Freiburger Symposium, 184, 1957.
- 6) Fischer, H. & Libovitzky, H.: Hoppe-Seyl. Z. 258, 255, 1939.
- 7) Heilmeyer, L. & Krebs, W.: Biochem. Z. 231, 393, 1931.
- 8) Jetzler: Zscher. Klin. Med. 114, 793, 1930.
- 9) Hanger: J. Clin. Investigation, 18, 261, 1939.
- 10) Maclagan: Brit J. Exp. patho. 25, 234, 1944.

- 11) Steigmann, F., Dyniewicz, J. M.: *Gastroenterology*, 1, 743, 855, 1943.
- 12) Stich, W.: *Klin. Wschr.* 26, 365, 1948.
- 13) Eppinger, H.: *Die Leberkrankheiten*, Springer, Wien, S. 280, 1937.
- 14) Meulengracht, E.: *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 137, 38, 1921.
- 15) With, T. K.: *Acta med. Scand.* 119, 214, 1944.
- 16) Hildebrandt, W.: *Münch. med. Wschr.* 56, 710, 763, 1909.
- 17) Royer, M., Chiaravalle, A., Aranburu, H. G.: *Rev. Soc. argent. biol.* 17, 208, 1941.
- 18) Royer, M.: *La urobilina en el estado normal y. pathologico* 2 ed., Buenos Aires, El. Ateneo, 1943.
- 19) Kahan, I. L. & Kahan, A.: *Nature* 183, 463, 1959.
- 20) Baumgärtel, T. & Zahn, D.: *Dtsch. Zschr. Verdauungskrh.* 11, 257, 1957.
- 21) Glynn, L. E. & Himsworth, H. P.: *J. Pathol. Bacteriol.* 56, 297, 1944.
- 22) Watson, C. J.: *J. Biol. Chem.* 235, 787, 1960.
- 23) Watson, C. J., Lowry, P. T.: *J. Biol. Chem.* 218, 633, 1956.
- 24) Gray, C. H. & Nicholson, D. C.: *Nature* 181, 483, 1958; 180, 336, 1957.
- 25) Gray, C. H., Nicholson, D. C. & Nicolaus, R. A.: *Nature* 181, 183, 1958.
- 26) Gray, C. H.: *Bile Pigment in Health and Disease*, P. 73, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois U. S. A. 1961.
- 27) Baumgärtel, T.: *Klin. Wschr.* 24, 25, 184, 1947.
- 28) Baumgärtel, T.: *Med. Klin.* 42, 231, 1947.
- 29) Lowry, P. T., Ziegler, N. R., Cardinal, R. & Watson, C. J.: *J. biol. Chem.* 208, 543, 1954.
- 30) 松井: *医学研究*, 29卷, 1094, 昭34.
- 31) Watson, C. J., Sborov, V. & Schwartz, S.: *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 49, 647, 1942.
- 32) Christie, G. S. & Judah, J. D.: *Proc. Roy. Soc. (London)* 142, 241, 1954.
- 33) Baumgärtel, T.: *Münch. med. Wschr.* 91, 407, 1944.
- 34) Loeffler z. Nordmann: *Virchows Arch*, 257, 119, 1925.
- 35) 野岳: *岡山医誌*, 71卷, 651, 昭34.
- 36) Lopez-Garcia, A., Zelasco, J. F. & Pedace, E. A.: *Inst. invest. fisicas.* 5, 13, 1943.
- 37) 齋藤: *日本医事新報* No. 1751, 112, 昭32.
- 38) Fischer, H. & Orth, H.: *Die Chemie des Pyrrols*, Leipzig, akdaemische. Verlag., M. B. H. II Band, I. S. 690.
- 39) 桜井: *岡山医誌*, 71卷, 651, 昭34.
- 40) Popper, H. & Schaffner, F.: *Liver: Structure and Funktion*, Mc. Graw Book. Company, Inc. New York, P. 391, 1957.
- 41) 井内, 柴田, 島田: *日血会誌*, 22卷, 204, 昭34.
- 42) 沢田, 柴田, 黒田: *日消会誌*, 55卷, 351, 昭33.
- 43) 小坂, 川口, 光田, 松井: *日内会誌*, 43卷, 740, 昭34.
- 44) 中野, 福島, 一戸: *北海道産婦会誌*, 9卷, 93, 昭33.
- 45) 山口: *日伝染会誌*, 33卷, 1023, 昭34.
- 46) 武内, 喜多: *日消会誌*, 55卷, 479, 昭33.
- 47) 西山, 青木: *労働科学*, 33卷, 492, 昭32.
- 48) 宮田: *山口医学*, 8卷, 820, 昭34.
- 49) 光田: *日消会誌*, 57卷, 1081, 昭35.

Clinical Significance of Mesobilirubinogen

2. Significance of urinary mesobilirubinogen in experimental liver injury

Mikihiko Tani

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School, Okayama, Japan
(Director: Prof. Kiyowo Kosaka)

Author's Abstract

After inducing experimental liver injury in normal adult rabbits by the injection of chloroform, carbon tetrachloride, or allyl-formate the relationship between the mesobiliviolin reaction at the time when urinary urobilinogen is positive and the results of various examinations on liver function was studied simultaneously, and the following results were obtained.

1. There is found no proportional relation between the concentration of urinary urobilinogen and the positivity of mesobiliviolin reaction, and when urobilinogen is at normal level, the mesobiliviolin reaction proves to be always negative.

2. The histological pictures of the liver when it is mesobiliviolin positive reveal a strong stellate reaction, showing a marked correlation, but there is not necessarily their correlation with the degree of liver cell degeneration.

3. At the time when mesobiliviolin reaction is positive, Takata's reaction and CCF give the rate of 94.1% and 88.2% respectively, showing a marked correlation with one another. TTT gives the rate of 64.4%, being somewhat lower, but there can be observed no correlation between the serum bilirubin level and the positivity to the mesobiliviolin reaction. The degree of BSP injury is 82.3%, showing a good correlation. On the other hand, between the urinary urobilinogen content and these liver functions there is no appreciable correlation.

4. Therefore, even assuming that mesobilirubinogen is disposed of by the liver endothelial system, it represents a more marked injury of the liver than urobilinogen.
