〈原 著〉

肝不全の治療に関する研究

第1報 異種肝体外灌流の基礎的研究

——とくに肝酵素活性の変動を中心にして*——

小山 研二 渡部 健一 木村 俊一 柏村 征一
松尾 靖司 佐藤 寿雄 橋本 一夫 岩永 隆夫
岩見 潔翼 尾形 正弘 石戸 谷 豊**

最近肝性昏睡患者の体液を交換輸血，人工透析，体外肝灌流などの方法で一時的に正常化することによって昏睡から覚醒したとの報告がみられるようになった。しかし，実際にこれらの治療法を実施する場合，その適応や肝灌流持続時間の決定，効果を判定する指標，合併症の対策など，多くの解決されるべき問題が残されていた。著者らは今日まで，この体外肝灌流の基礎的研究を行い，また体外肝灌流法と人工透析とを比較検討し，さらにこれらを肝不全動物へ応用するとともに臨床例にも実施する機会をもった。以下一連の報告を行うが今回の第1報は犬および豚肝を人血で体外灌流し，とくに肝酵素活性の経時的変動を追求することにより灌流肝の代謝の面から体外肝灌流持続可能な時間を検討した結果を報告しようとするものである。

I. 材料ならびに方法

灌流肝 体重 10～15kg の雑種成犬および体重 20kg 前後の仔豚の無菌的摘出肝を用いた。肝摘出法は諸家¹⁻³⁾の述べているごとく肝の低酸素状態を可及的避ける意味から肝門部神経のブロックと肝動脈遮断前に経門脈的にヘパリン，キシロカインを加えた 4°C 乳酸加リンゲル氏液 5l を用いて肝の冷却を行った。摘出肝には肝下部下大静脈，肝動脈，総胆管に所定のチューブを挿入固定しプラスチック製の籠に入れて後述の liver box 内に置いた。次いで肝動脈，門脈より 37°C 乳酸加リンゲル氏液 5l で flush し血液の完全な除去と肝温上昇を計

りひきつづいて血液による肝灌流を開始した。

灌流血液：人 ACD 血またはヘパリン血を Ht 20～25 % に希釈して用いた。

灌流装置および回路 図1のごとく気泡型人工肺 (MERA 製) ローラーポンプ，フィルター，熱交換器 (いずれもトノクラ製)，保育器 (アトム製) を利用した liver box よりなり，チューブ，Reservoir などはいずれも塩化ビニール製 (MERA 特注) で disposable type とし滅菌保存され直ちに使用可能としている。

灌流条件 Liver box および熱交換器を 37.5°C に保ち，肝動脈からは血圧 150mmHg 前後，門脈からは 300 mmH₂O で灌流し総肝血流量は 0.8ml/min/g 前後とした。回路全体の血液量は図2における R₁ に 1000ml，R₂ に 400ml 入れ約 2000ml である。胆汁は 20cmH₂O の陰圧で持続吸引し肝表面から漏出するいわゆる腹水は回路に還元しなかった。また，経時的に代謝性アシドーシスになることは諸家の述べるところであり著者らの予備実験でも認められたのでそれを避けるため 7%NaHCO₃ を毎時約 40ml ずつ添加したがその結果灌流血液は pH7.3～7.45 に保たれた。

検査項目 以下の項目について灌流前および1時間毎に5時間まで測定，検査した。特に検査法を明記しないものは通常の臨床検査法を用いた。

1) 肝動脈，門脈血流量 (電磁流量計)。血液ガス分析 (Astrup 法)。肝酸素消費量 (前2者より算定)

2) 血液生化学的検査

血清 Hb，電解質 (Na, Cl, Ca, K, Pi)。血漿蛋白分画。中性脂肪。磷脂質。総コレステロール。遊離脂酸。血糖。焦性ブドウ酸 (Friedman-Haugen 法)⁴⁾。乳酸 (Barker-Summerson 法)⁴⁾。GOT (Karmen 法)。GPT

* 本研究は文部省科学研究費 (一般研究 87055) による。
K. Koyama, K. Watanabe, S. Kimura, S. Kashimura, Y. Matsuo, T. Sato: 東北大学模外科; K. Hashimoto, T. Iwanaga, K. Iwami M. Ogata, Y. Ishidoya (助教授): 同中央検査部。

図 1. 肝体外灌流装置の全景

図 2. 体外灌流回路

(前法). LDH(Wróblewski 法). Alkaline phosphatase (以後 Alp, K-A 法). クエン酸 (UV 法). α -ケトグルタル酸 (以後 α -kg 前法). アンモニア (藤井・奥田法)⁵⁾. 尿素窒素. BSP. 低級脂酸 (水蒸気蒸溜法)⁶⁾.

3) 肝ホモジェネート各種酵素活性

GOT, GPT, ALP, LDH, Arginase (以後 Arg, Brown-Cohen 法)⁷⁾. Ornithine carbamyl transferase (以後 OCT 前法). Arginine synthetase (以後 AS 前法). Isocitric dehydrogenase (以後 ICDH, UV 法). Glutaminase (以後 GL 前法). Glutamate dehydrogenase (以後 GLDH 前法) 肝酵素は肝縁を契状に約 5g 採取し水

分を十分除去してからホモジェネートとして測定し、湿肝 1g あたりの活性で表わした。

4) 胆汁分泌量. 胆汁中ビリルビン, コレステロール濃度

II. 検索成績

この成績は犬肝10例における今回と同一条件による予備実験によって灌流手技の安定を得てからのものである。

1. 肝血流量, 肝酸素消費量

犬肝および豚肝のこれらの成績を図3に示した。門脈血流量は各1例に減少をみたが他には著変をみなかった。肝動脈血流量はいずれも軽度の減少をみた。酸素消費量は両者とも全例が経時的減少を示し灌流5時間後には1時間値の60~70%となっている。また血液ガス分析の結果、犬肝、豚肝とも前述のごとく NaHCO_3 添加により灌流血液はほぼ正常な pH を保持し、酸素分圧、炭酸ガス分圧にも著しい変動をみなかった。

2. 血液生化学的検査

1) 血清 Hb

血清 Hb は図4左のごとく経時的に増加する傾向がみられ溶血の進行を示すものである。なお灌流開始前より 40mg/dl 以上の高度の溶血を示す血液は人工心肺に1度使用したものである。

2) 血清電解質

灌流1時間目の値を基準として犬肝灌流中の経時的変化を図4右に示した。Na, Cl, Ca は著変を示さないが

図 3. 肝血流量, 酸素消費量 (左: 犬肝, 右: 豚肝) いずれも湿肝 1g, 1 分間の値

図 4. 左: 豚肝, 犬肝灌流時の血清 Hb
右: 犬肝灌流中の血清電解質変動. 灌流 1 時間値を 1.0 とした.

K, Pi は漸増した。豚肝灌流においても同様な成績を示している。

3) 血漿蛋白およびその分画

豚肝灌流中の血漿蛋白およびアルブミン量の経時的変動を図 5 左に示したがいずれも著変を示さなかった。グロブリン分画にも明らかな変動を認めず、また犬肝でも

同様であった。

4) 血清脂質

図 5 右に示すごとく灌流 1 時間値を基準として豚肝では中性脂肪の軽度増加、磷脂質、総コレステロールの軽度減少および遊離脂酸の著しい減少を認めた。犬肝もほぼ同様な傾向を示したが中性脂肪の増加は認めなかった。

図 5. 左: 豚肝灌流中の血漿蛋白とアルブミン
右: 豚肝灌流中の脂質. TG: 中性脂肪, PL: 磷脂質, Chol: 総コレステロール, FFA: 遊離脂酸, いずれも灌流1時間値を1.0とした。

5) 血糖, 焦性ブドウ酸, 乳酸

犬肝, 豚肝のこれらの値を図6に示した。血糖は両者とも経時的に減少した。焦性ブドウ酸は犬肝では灌流3時間以後著しい増加を示すが豚肝では著変がなかった。

図 6. 犬肝, 豚肝灌流中の血糖, 焦性ブドウ酸, 乳酸

乳酸は両者とも増加した例もあったが多くの著変を示さなかった。

6) クエン酸, α -ケトグルタル酸

図7のごとく豚肝ではクエン酸の経時的減少と α -kgの増加がみられたが, 犬肝では明らかな変化を示さな

図 7. 犬肝, 豚肝灌流中のクエン酸, α -ケトグルタル酸

図 8. 犬肝, 豚肝灌流中の血清酵素活性の変動

図 9. 犬肝, 豚肝灌流中のアンモニア, 尿素窒素

った。なお3例の豚肝灌流でクエン酸が著しい高値を示すのは ACD 保存血を用いたためである。

7) GOT, GPT, AIP, LDH

予備実験では AIP が不変である以外いずれも軽度の経時的増加を示し灌流5時間で GOT 50, GPT 60,

図 10. 犬肝アンモニア負荷試験

左: 頻回負荷

右: 持続負荷, 推定アンモニア濃度は肝でまったく除去されないと仮定した時の濃度

LDH 1,000 単位前後であった。しかし本実験では図 8 のごとく GOT は犬肝, 豚肝とも, GPT は犬肝で予備実験の値以上の経時的増加を示した。AIP, LDH は予備実験と同様な成績であった。

8) アンモニア, 尿素窒素

予備実験の成績ではアンモニアは経時的に明らかに減少し尿素窒素が軽度増加する傾向を示した。図 9 は本実験の犬肝, 豚肝の各 2 例を示すがいずれも予備実験と同様な傾向を示している。

9) アンモニア負荷試験

図 10 左は犬肝灌流中に NH_4Cl 0.5g を 90~120 分間隔で頻回負荷した際の血中アンモニア値である。灌流 4 時間前後では除去率はやや低下するが 60 分間に 3500 γ/dl から 300 γ/dl にアンモニアを低下せしめ十分な除去能を示している。また同図右はアンモニア持続負荷時の成績で肝で全く除去されない場合の推定アンモニア濃度に比してよく除去されていた。豚肝でも同様に良好に除去されていた。

10) BSP 負荷試験

犬肝において BSP 150mg を負荷した際の BSP 血中濃度は図 11 下に示したが, よく除去されている。豚肝でも同様な成績であった。

図 11. 犬肝低級脂酸, BSP 負荷試験

11) 低級脂酸負荷試験

犬肝において n -酪酸ソーダを負荷した際の血中酪酸

濃度 (C_4) は図 11 上に示すごとく, 30 分でほとんど全量除去され, 灌流 90 分目に再度負荷した例でもただちに除去された。それと逆にアセトン体の増量を認めた。

3. 胆汁に関する検索

予備実験における犬肝の胆汁分泌量は 4 時間の総量で 4~20ml であった。しかし多量に分泌された胆汁は水様一部血性でビリルビン濃度は極めて低かった。このような胆汁の水様, 血性化は肝動脈圧を過大 (250mmHg) にした時にみられ可逆的な変化であることが予備実験で判明したので本実験では肝動脈圧に十分注意した。図 12

図 12. 豚肝灌流中の胆汁分泌量, ビリルビン, コレステロール濃度

は本実験における豚肝の毎時胆汁量とビリルビン, コレステロール濃度を示すが, 胆汁量が多いとビリルビン, コレステロール濃度は低下する傾向がみられた。

4. 肝酵素活性

1) GOT, GPT, LDH, AIP

これらの酵素は図 13 に示すごとく明らかな経時的変化を示さなかった。個々の肝における活性値の差異は肝切片採取部位, 組織水分量, 線維量などの差によるものと思われる。GPT, LDH は豚肝が低値を示し, 中でも GPT は犬肝の $1/10$, 豚肝 GOT の $1/7 \sim 1/8$ であった。

2) GL, GLDH, ICDH

図 14 のごとく豚肝では GL, GLDH に変化なく, ICDH の経時的活性低下がみられた。犬肝では GLDH, ICDH とも明らかな活性低下がみられ, 特に ICDH は

図 13. 肝 homogenate 酵素活性
GOT, GPT は Karmen 単位, LDH は
Wróblewski 単位. AIP は KA 単位. い
ずれも湿肝 1g あたりの活性値

図 14. 肝 homogenate 酵素活性
GL: glutaminase, GLDH: glutamate dehy-
drogenase, ICDH: Isocitrate dehydrogenase
単位はいずれも湿肝 1g あたりの μM 数

図 15. 肝 homogenate の酵素活性
AS: arginine synthetase, Arg: Arginase,
OCT: ornithine carbamyl transferase
単位はいずれも湿肝 1g あたりの μM 数

図 16. 肝 homogenate の酵素活性変動の
平均値. 灌流 1 時間値を 100% と
する.

顕著であった。

3) AS, Arg, OCT

AS, Arg は図 15 のごとく灌流 1 時間目に高値を示し以後経時的に減少する傾向を示したが犬肝にこれが著明であった。OCT は、犬肝、豚肝とも明らかな経時変化を示さなかった。

以上の 1)~3) の肝酵素活性について体外灌流の安定した 1 時間値を基準としてその経時的変動の平均値を図示すると図 16 のごとくである。まず酵素全体をみると犬肝での経時的活性低下が著しく灌流 3 時間で半数の酵素活性が 90% 以下となり、5 時間ではすべての酵素活性が 75% 以下、うち半数は 50% 以下に低下している。それに対して豚肝では酵素活性の低下は軽微で灌流 3 時間で ICDH 以外すべて 90% 以上、5 時間でも ICDH 以外すべて 80% 以上の活性を保っていた。これらの酵素のうち最も活性低下の著明なものは犬肝、豚肝とも ICDH で、次いで AS、すなわち、TCA cycle と urea cycle の律速酵素であった。次に、胆汁量と肝酵素活性の関係を図 17 に示した。上段 2 例は胆汁分泌量の少ない例で各酵素活性、特に ICDH 活性の経時的低下が顕著であるが下段 2 例は胆汁分泌量も多く酵素活性の低下も軽微である。

図 17. 豚肝灌流中の胆汁量と肝酵素活性
酵素活性は灌流 1 時間値を 100% とした

III. 考 案

体外肝灌流が不全肝の一時的代行を目的とする以上全ての肝機能を十分に営むことが要求されそのためには肝提供動物種、灌流装置、灌流液組成、温度、灌流圧などの灌流諸条件の設定が重要な問題となる。これらの問題についてはすでに多くの検討¹⁻³⁾が加えられている。たとえば灌流肝は outflow block が起りにくいことや無菌性という点から豚および仔牛の肝が望ましいこと。灌流液としては稀釈全血、温度は 37~38°C、肝血流入路は肝動脈、門脈両者が望ましいが血流量が 0.5ml/min/g 以上なら門脈のみからの灌流でも肝は機能を十分に営み得ることなどはすでに定説になっているといえよう。これらの諸家の報告を考慮して著者らは前述のごとき灌流装置を作製したがこの装置では特に liver box として保育器を用い、恒温高湿、紫外線殺菌可能という好適な条件が得られ、また各 Reservoir、チューブなどは滅菌済みの disposable set とし回路の組立を迅速容易とした。

著者らの成績では一定圧での門脈血流量は 5 時間の灌流中著変を示さないが肝動脈血流量の減少する傾向が認められ肝動脈床の血流抵抗増大を示唆している。経時的に増強するアシドーシスもその一因と思われるので補正に留意すべきである。

次に、この灌流で少なからぬ溶血がみられたが、これは灌流血液がすでに 1 度使用されたものが多く灌流前にもかなりの溶血がみられ赤血球抵抗も減弱していたものと推定される。また、気泡型人工肺、ローラーポンプなどを用いる灌流回路ではこの程度の溶血はやむを得ないと思われる。

血清電解質のうち K 、 Pi は経時的増加を示したがこれは溶血の結果と思われ灌流による本質的な意味での電解質の変動はみられなかった。

本実験において脂質代謝を考える場合、胆汁の肝腸循環がなく、また血液稀釈により脂質濃度の低下していることを考慮しなければならないが、磷脂質とコレステロールの減少は胆汁酸への変化や胆汁への分泌の結果と解釈される。また豚肝においては中性脂肪の増加と遊離脂酸の著明な減少が認められたが Spitzer⁸⁾によると正常ラット肝の遊離脂酸摂取率は 37% でその 13% が中性脂肪になるという。著者らの成績でも遊離脂酸の減少率は灌流 2 時間で 25~40%、4 時間で 20~30% であり、減少率はこの灌流回路では肝摂取率を意味するものである。したがって灌流豚肝は、少なくとも遊離脂酸に関し

てはラットの生体内の正常肝に匹敵する機能を有するものといえ良好な灌流状態の証左と考えられる。

通常、肝灌流中に血糖は漸増するものとされているが著者らの実験で漸減したのは灌流血液が著しく高血糖であったためと思われる。肝における糖の摂取と放出は血糖値に依存する点が多く、Bondy ら⁹⁾は動脈血糖値が 175mg/dl 以上になるとそれまで糖を放出していた肝が逆に糖の摂取を始める」と述べている。焦性ブドウ酸は過血糖の環境下ではグリコーゲン産生の方向よりもむしろ AcCoA を経て TCA cycle に入るべきものであるから著者らの犬肝灌流で焦性ブドウ酸の蓄積のみられることは TCA cycle の回転不全を推察させる。Vang ら¹⁰⁾は生体内で肝を循環の面からだけ遊離した仔牛肝灌流実験で乳酸負荷試験を行い肝動脈、門脈両者からの灌流では乳酸およびそれより生成された焦性ブドウ酸の減少が良好であるが門脈のみからの灌流ではそれらの減少が不十分であると述べている。彼らの方式は肝灌流としては最良の条件であり、それにもかかわらず乳酸、焦性ブドウ酸の減少をみない場合のあることは著者らの方法を含めて臨床的应用を目的とする肝灌流法ではある程度の焦性ブドウ酸の蓄積傾向は不可避のものといえよう。さらに、低級脂酸を負荷するとそれが一部乳酸に合成されとの報告¹¹⁾もあり、乳酸したがって焦性ブドウ酸の増加は当然予想されることと思われる。

肝酵素の血中への逸脱は肝細胞の変性壊死細胞膜透過性の変化に影響されることが多いが他に、肝における酵素産生の増加、酵素の血中での寿命なども関係する。著者らの成績では血中 GOT, GPT, AIP, LDH は経時的に増加はするが著しい高値にはならず諸家^{12,13)}の成績と一致している。ただ、本実験において予備実験よりも血中酵素活性の上昇が著明なのは経時的に肝切片を採取したことも影響しているものと思われる。また、GOT, GPT は溶血によって見かけ上高値を示すのでその補正を行ったが LDH は赤血球内に血清の 150 倍の活性があるので溶血の影響は避けたい。豚肝灌流中には血中 GPT の増加がほとんどみられないがこれは豚肝の GPT 活性値が犬肝の $1/10$ という低値であるためと思われる。一方、肝の GOT, GPT, AIP, LDH は経時的に減少する傾向を示し、全体としては血中酵素活性と鏡像関係を呈するが、個々の灌流例を詳細に検討すると血中酵素活性上昇率と肝酵素活性の減少率は不規則で厳密に鏡像関係とはいえない。したがって血中逸脱酵素活性から肝酵素活性の状態、すなわち肝障害の程度を判定すること

は困難な場合が多く妥当性に欠けるといえよう。

さて、アンモニアの頻回および持続負荷を行った際灌流肝がよく除去することは前述のごとく灌流 5 時間後もアンモニア処理能をよく保ち、体外肝灌流が高アンモニア血症に対する有効な治療法であることを示している¹¹⁾。周知のごとくアンモニアは肝の urea cycle でその大部分が処理され尿素となるが測定した urea cycle 酵素, AS, Arg, OCT のうちでも AS が律速酵素であるといわれており、事実 AS 活性の経時的低下が最も著明であった。豚肝の場合はこれら酵素活性の低下が軽度で、もっとも低下する AS も灌流 5 時間で 1 時間値の 80% を保っておりアンモニア負荷試験の結果とよく一致している。しかし、犬肝では AS および Arg 活性の 5 時間値は 1 時間値の 40% にすぎずかなりの活性低下と考えられるが負荷されたアンモニアはよく処理されていた。したがって犬肝の場合 urea cycle 以外のアンモニア処理経路、たとえば GLDH に触媒されて α -kg と結合して glutamate, glutamine になる経路の関与も想像される。しかし、後に述べるように犬肝の場合には TCA cycle の早期の回転不全が推定され、そのために α -kg 供給には限度がありしたがって α -kg と結合して処理されるアンモニアにも当然限界があるはずで、もし urea cycle 回転不全が高度なら血中アンモニア値上昇は必至であろう。にもかかわらず犬肝灌流においてもアンモニアがよく除去されているのはこの程度の酵素活性でも処理能力としては不足していない、と解釈すべきであろう。したがって血中アンモニア値を測定しても肝 urea cycle の障害程度、あるいはその予備力というべきものを正しく判定することは困難でアンモニアを肝不全の指標とするのは適当とはいえない。酵素活性からみて urea cycle のアンモニア処理の予備力は犬肝より豚肝をはるかに勝りこの点からも豚肝の優位が認められる。

次に、犬肝において ICDH 活性が著明な経時的低下を示し、クエン酸が減少せず α -kg の増加傾向もみられないこと、さらに前述のごとく焦性ブドウ酸蓄積の傾向がみられることなどは TCA cycle の回転不全を意味している。豚肝では灌流に ACD 血を用いたため灌流前から血中クエン酸は著しく多いが順調に減少し、 α -kg も増加し、焦性ブドウ酸の蓄積傾向も初期にはみられない。しかし、灌流 4～5 時間目には犬肝ほどではないが ICDH 活性は明らかに低下し同時に焦性ブドウ酸の蓄積傾向もみられ始めている。すなわち、灌流 4～5 時間で豚肝にも TCA cycle 回転不全の徴が現われ肝灌流の時間

の限界を示している。勝沼ら¹⁴⁾はアンモニアが ICDH 活性を阻害して TCA cycle 回転不全を惹起すると述べているが著者らの成績ではアンモニアがよく処理されている時点ですでに ICDH 活性の低下がみられ少なくとも灌流肝では urea cycle より TCA cycle のほうが早期に障害されるものと推定される。生体におけるエネルギー産生の中心である TCA cycle の回転不全は代謝肝としての意義の消失を意味し、そればかりでなく循環不全に陥った肝からは肝性昏睡惹起の主要因子とされる低級脂酸が産生される可能性¹⁶⁾もあることから、この時点で肝灌流を中止すべきであろう。

灌流肝の胆汁の分泌は肝機能の重要な指標であり諸家の指摘^{13, 15)}しているところである。肝動脈血流量増加によって低濃度ではあるが胆汁量が増加するのは肝動脈が胆管周囲によく分布しているためといわれている。このような非生理的な胆汁分泌を避けるために著者らは肝動脈圧を 150mmHg 以下に保って灌流したが胆汁量、ビリルビン、コレステロール濃度にはかなりの差があった。肝の機能として重要なのは、ビリルビン、コレステロールなどの分泌量であることはもちろんであるが、胆汁分泌量は肝灌流中にもっとも簡単に得られる指標であり、これが肝酵素活性の変動とよく平行することは興味深い。肝酵素活性と胆汁量の関係は、胆汁分泌と密接な関係をもつ BSP の移送に ATP を主としたエネルギーが必要で、この ATP 産生は、すなわち TCA cycle の回転を意味することからも推察されよう、このように、胆汁分泌量が肝の総合的な機能、予備力をよく反映するものと考えられ、肝灌流持続時間を決めるもっとも簡単な指標といえる。

アンモニアと並んで低級脂酸が肝性昏睡発現の有力な因子であることは高橋ら¹⁶⁾によってしばしば強調されているが、その一つである n 酪酸ソーダを負荷した際、これが灌流肝によってよく除去された。これらの詳細は別に報告するが McCarthy ら¹¹⁾の山羊肝灌流による成績と一致している。先に述べたごとく、アンモニア、BSP とともに低級脂酸もよく除去されることは体外で異種血によって灌流されている肝が、ある時間的限界内ではあるがよくその機能を営み、不全肝の一時的代行を果し得ることを示している。

IV. 結 語

犬肝、豚肝を独自の灌流装置を用い、人血で体外灌流し、血行動態、血液生化学的検査、肝ホモジェネートの

各種酵素活性測定、胆汁の分析などを行い次の結論を得た。

- 1) 肝動脈血流量、肝酸素消費量は犬肝、豚肝とも経時的に減少する傾向を示した。
- 2) 蛋白、糖質、脂質代謝は犬肝、豚肝とも比較的よく保たれていた。
- 3) 肝酵素のうち、ICDH の経時的活性低下が最も著明で、とくに犬肝では灌流 3 時間目で ICDH 活性は 1 時間値の 40% に低下し 5 時間目では 25% 程度となった。豚肝では灌流 3 時間目で 1 時間値の 70%、5 時間目でも 60% の活性を示した。これら酵素活性や、アンモニア、クエン酸、焦性ブドウ酸などの変動から灌流肝では TCA cycle の回全転不全がもっとも重要かつ早期に出現する障害で、犬肝では 2 時間、豚肝でも 5 時間が灌流の限界といえる。

ICDH に次いで AS の活性低下が著しかったが負荷されたアンモニアはよく除去された。したがって urea cycle には潜在性の回転不全あるいは予備力の低下があるものと推定された。

- 4) 肝酵素活性の変動と胆汁量は比較的よく平行し、胆汁量は灌流肝の状態を知るもっとも簡単な指標といえる。また、従来指標とされていた血中逸脱酵素や血中アンモニア値は妥当性に欠けることが明らかとなった。

- 5) アンモニア、BSP、低級脂酸などを負荷するとよく灌流肝がそれらを処理、除去し肝灌流が障害(不全)肝の一時的代行としての役割を十分に果たすことが認められた。

文 献 1) Eiseman, B.: Arch. Surg. **83**, 356, 1961. 2) Tart, I.B.: Arch. Surg. **93**, 131, 1966. 3) Norman, J. C.: Transplantation **5**, 809, 1967. 4) 標準生化学実験法, 文光堂, 1953. 5) 奥田拓道ほか: 最新医学 **21**, 622, 1966.

6) 佐々木康之ほか: 日畜会誌 **40**, 139, 1969. 7) Brown, G. W. et al.: J. Biol. Chem. **234**, 1769, 1959. 8) Spitzer, J. J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **132**, 281, 1969. 9) Bondy, P.K.: J. Clin. Investig. **28**, 238, 1949. 10) Vang, J. O. et al.: Ann. Surg. **163**, 545, 1966.

11) McCarthy, R. D. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **99**, 560, 1958. 12) 久保田進三郎ほか: 移植 **3**, 312, 1968. 13) Vang, J. O. et al.: Arch. Surg. **93**, 142, 1966. 14) 勝沼信彦ほか: 最新医学 **20**, 305, 1965. 15) Ham, J. M. et al.: Surg. Gynec. Obstet. **128**, 470, 1969.

16) 高橋善弥太ほか: 綜合臨床 **11**, 1592, 1962.