

論文目録

岐阜大学

報告番号	乙第706号	氏名	小島孝雄
主論文			
閉塞性黄疸におけるグルカゴン負荷試験の臨床的意義に関する研究			1冊
(I) 閉塞性黄疸時における肝機能不全にかんする研究 (I) グルカゴン負荷試験による肝予備能の臨床的評価 平成元年11月発行 岐阜大医紀 37(6): 1114~1129			
(II) 悪性腫瘍による閉塞性黄疸症例における減黄率“b”値の推計学的予測 -とくにグルカゴン負荷試験 Δc-AMP15分値の有用性について- 平成元年12月発行 肝臓 30(12): 1738~1739			
参考論文			
1) 肝胆道疾患における血漿 cyclic GMP 値の変動とその臨床的意義			1冊
昭和56年5月発行 肝臓 22(5): 626~636			
2) 糞便から clostridium difficile toxin を検出した潰瘍性大腸炎の一例			1冊
昭和56年6月発行 日本消化器病学会雑誌 78(6): 1298~1302			
3) 劇症肝炎-診断と治療における進歩			1冊
過去5年間における全国集計の成績からみた実態 昭和56年11月発行 肝胆膵 3(5): 637~648			
4) D-Galactosamine 肝炎ラットにおける肝 nascent peptide chains および DNA 合成について			1冊
-とくにGlucagon-Insulin および Prednisolone投与の影響- 昭和58年3月発行 肝臓 24(3): 261~270			
5) 救急医療の実際-劇症肝炎			1冊
昭和58年9月発行 臨床成人病 13(9): 1767~1774			
6) 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization: TAE) の臨床的意義に関する検討			1冊
とくに血漿遊離アミノ酸の変動について 昭和61年1月発行 岐阜大医紀 34(1): 403~421			
7) 肝硬変および肝細胞癌の予後判定におけるグルカゴン負荷試験の臨床的意義			1冊
昭和61年2月発行 日本消化器病学会雑誌 83(2): 170~179			
8) 急性肝不全における Prednisolone および内因性 Hydrocortisone の血中動態からみたステロイド療法の検討			1冊
昭和61年2月発行 肝臓 27(2): 165~173			
9) 末期癌難治性腹水に対する自家腹水濾過濃縮再静注法の臨床研究			1冊
昭和61年6月発行 京府医大誌 95(6): 777~782			
10) 出血性胃潰瘍に関する内視鏡的検討 -特に再出血について-			1冊
昭和61年7月発行 京府医大誌 95(7): 891~898			
11) 血漿交換時の循環動態			1冊
昭和62年2月発行 最新医学 42(2): 371~377			
12) 末期癌難治性腹水に対する自家腹水濾過濃縮再静注法の検討 (第2報)			1冊
昭和62年2月発行 京府医大誌 96(2): 183~188			

13) Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis : -Usefulness of rT ₃ and the rT ₃ /T ₃ ratio as prognostic indices 昭和62年3月発行 Gastroenterologia Japonica 22(3) : 344~353	1冊
14) 免疫混合法にて診断しえた IgG, κ 結合型マクロアミラーゼ血症の1例 昭和62年11月発行 京府医大誌 96(11) : 953~958	1冊
15) 末期癌難治性腹水に対する自家腹水濾過濃縮再静注法の検討 (第3報) 昭和62年12月発行 透析会誌 20(12) : 931~936	
16) H ₂ -receptor antagonist 出現による胃潰瘍治癒率の変遷 昭和63年4月発行 京府医大誌 97(4) : 425~432	1冊
17) 胃びらんの臨床的, 内視鏡的検討 昭和63年7月発行 京府医大誌 97(7) : 889~896	1冊
18) 微小胃癌診断のコツ -肉眼所見と対比して 内視鏡の立場から 昭和63年7月発行 胃と腸 23(7) : 781~789	1冊
19) 末期癌難治性腹水に対する自家腹水濾過濃縮再静注法の検討 (第4報) -免疫療法と化学療法の併用効果 (特に cis-Diamminedichloroplatinum II 腹腔内投与について) - 昭和63年10月発行 最新医学 43(10) : 2269~2275	1冊
20) 「最新の胃癌治療の現状と展望」 早期胃癌の内視鏡治療はどこまで可能か? -1. レーザー治療- 平成元年5月発行 Pharma Medica 7(5) : 13~19	1冊
21) 慢性関節リウマチに合併した著明な好酸球増多の1症例 平成元年11月発行 最新医学 44(11) : 2383~2388	1冊
22) 亜急性肝炎を併発し, 興味ある甲状腺ホルモン動態を示した甲状腺機能亢進症 の1例 平成元年11月発行 日本消化器病学会雑誌 86(11) : 2592~2596	1冊
23) 閉塞性黄疸時における肝機能不全にかんする研究 (II) 血漿遊離中性アミノ酸パターンからみた検討 平成元年11月発行 岐阜大医紀 37(6) : 1130~1140	1冊
24) 閉塞性黄疸時における肝機能不全にかんする研究 (III) 閉塞性黄疸患者に出現する意識障害の特徴 平成元年11月発行 岐阜大医紀 37(6) : 1141~1153	1冊
25) 重回帰分析を用いた肝細胞癌高危険群の設定とその限界 -多施設アンケートによる集計ならびに早期診断症例の臨床的検討- 平成元年12月発行 日本消化器病学会雑誌 86(12) : 2833~2838	1冊

主論文

③

閉塞性黄疸におけるグルカゴン負荷試験の臨床的意義に関する研究

(I) 閉塞性黄疸時における肝機能不全にかんする研究 (I)

グルカゴン負荷試験による肝予備能の臨床的評価

平成元年11月発行 岐阜大医紀 37(6) : 1114~1129

(II) 悪性腫瘍による閉塞性黄疸症例における減黄率“b”値の推計学的予測

—とくにグルカゴン負荷試験 Δ c-AMP 15分値の有用性について—

平成元年12月発行 肝臓 30(12) : 1738~1739

小 島 孝 雄

(I) 閉塞性黄疸時における肝機能不全にかんする研究 (I)

グルカゴン負荷試験による肝予備能の臨床的評価

小 島 孝 雄

岐阜大学医学部第1内科学教室 (主任 武藤泰敏教授)

Studies on Hepatocellular Failure in Obstructive Jaundice. I

Clinical Evaluation of Functioning Liver Mass
by Plasma c-AMP Response to Exogenous Glucagon

Takao KOJIMA

1st Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. Y. MUTO)

Reprinted from
ACTA SCHOLAE MEDICINALIS UNIVERSITATIS IN GIFU
Vol. 37 No.6 November 1989.

閉塞性黄疸時における肝機能不全にかんする研究 (I)

グルカゴン負荷試験による肝予備能の臨床的評価

小島孝雄

岐阜大学医学部第1内科学教室 (主任 武藤泰敏教授)

Studies on Hepatocellular Failure in Obstructive Jaundice. I

Clinical Evaluation of Functioning Liver Mass
by Plasma c-AMP Response to Exogenous Glucagon

Takao KOJIMA

1st Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. Y. MUTO)

Net increases of plasma cyclic AMP 15 minutes after administration of glucagon: $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ were studied in 107 patients with jaundices due to hepatobiliary disorders. The present study was conducted to investigate whether or not this response to exogenous glucagon may differ among patients with obstructive jaundice (OJ), intrahepatic cholestasis (IHC) and parenchymal liver diseases. The following results were obtained:

- 1) Patients with OJ due to cholelithiasis showed $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ similar to or higher than that in controls, whereas patients with OJ due to malignancy consisted of two distinct groups: i.e. high responders whose $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ was similar to or higher than that in controls and low responders in whom $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ was below the control range.
- 2) In patients with serum total bilirubin above 20 mg/dl, $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ was found to be significantly lower in OJ than that in IHC, and significantly higher as compared with that in parenchymal liver damage (liver cirrhosis and fulminant hepatitis). Thus, $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ seems to be useful for differential diagnosis among OJ, IHC and parenchymal liver damage in patients with severe jaundice.
- 3) $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ showed significant positive correlations with Hepaplastin test, prothrombin time, total cholesterol and choline esterase activity, and a significant negative correlation with total bilirubin. Hence, $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ is strongly suggested to be one of useful parameters for the functioning reserve of the liver.
- 4) In patients with OJ due to malignancy, the high responders showed higher decreasing rate of serum total bilirubin (b) as well as longer survival period as compared with those in the low responders. In addition, a significant positive correlation was observed between $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ and decreasing rate of serum total bilirubin (b) in OJ patients. Therefore, $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ is also valuable to estimate prognosis of OJ patients following biliary decompression.

緒言

閉塞性黄疸 (以下 OJ) においては黄疸の持続により次第に肝細胞機能が障害され、その結果、肝予備能は低下し、ついには肝不全、消化管出血などの合併症により不幸な転帰をとる場合がきわめて多い。そこで近年、OJ の治療にあたって、可逆的速やかに胆道を減圧して黄疸の軽減をはかり、ついで根治手術を施行するのが原則である。そうすることによって、術後合併症は著減し、治療成績も著しく向上している。一方、減黄処置後も黄疸や肝障害が遷延する症例や減黄効果が得られても消化管出血や心・腎不全などの重篤な合併症を来たして予後不良となる場合も少なくない。このような病態には肝機能予備力が大きく関与していると考えられ¹⁾、それを予知することは減黄効果や予後を判定する上でもきわめて重要である。しかしながら、従来的一般生化学検査は肝予備能を必ずしも十分に反映しないため、近年肝の代謝能や排泄能を指標とした種々の負荷試験や、細胞内小器官の機能にかんする検査方法が考案されている²⁾³⁾。グルカゴン負荷試験はグルカゴンの経静脈的投与により増加した血漿 cyclic-adenosine-3',5'-monophosphate (以下 c-AMP) が肝細胞に由来すること⁴⁾⁵⁾⁶⁾から、その応答性が肝機能総量を反映するとされ、しかも比較的簡便な検査法であることと相俟って臨床への応用がなされている。著者らも、従来より外因性グルカゴン投与による血漿 c-AMP の反応性 (グルカゴン負荷試験) を肝実質細胞障害において検討し、とくに肝硬変や劇症肝炎など重篤な実質性障害肝の予備能を良好に反映し、さらにグルカゴン-インスリン療法の適応の決定、治療効果や予後の判定にも有用な指標であることを報告してきた⁷⁾。本研究は、グルカゴン負荷試験により肝細胞において誘導された c-AMP の胆道系への排泄機構に注目し、外因性グルカゴンに対する血漿 c-AMP の反応性が、胆汁うっ滞に伴う肝の代謝機能や排泄機能の障害度を知らる良好な指標にもなりうるとの仮説のもとに、OJ を対象としてグルカゴン負荷試験を施行し、肝内胆汁うっ滞 (以下 IHC) や種々の肝実質細胞障

害例との鑑別、percutaneous transhepatic biliary drainage (以下 PTBD) 後の減黄効果の予測や予後の判定における有用性について、各種肝機能検査と比較検討するとともに、動物モデルを用いて IHC と OJ における血漿 c-AMP の反応性についても比較検討した。

対象と方法

1. 臨床的検討

① 対象

岐阜大学第1内科に入院し腹部超音波検査、腹部 CT 検査、endoscopic retrograde cholangiopancreatography (以下 ERCP)、percutaneous cholangiography (以下 PTC)、肝生検、腹腔鏡検査などで確定診断しえた各種肝胆道疾患の中でグルカゴン負荷試験時の血清総ビリルビン値 (以下 T. Bil.) が 2 mg/dl 以上を呈した 107 例を対象とした。その内訳は OJ 40 例、IHC 16 例、急性肝炎 (以下 AH) 14 例、劇症肝炎 (以下 FH) 19 例、肝硬変 (以下 LC) 18 例であった。TABLE 1 に年齢、男女比や各種肝機能検査成績を示した。なお OJ 40 例中、悪性腫瘍によるものは 32 例 (胆管癌 16 例、胆嚢癌 3 例、膵臓癌 11 例、転移性肝癌 2 例) であり、いずれも根治手術不能例で、うち 25 例に PTBD などの減黄処置を施行した。なお残りの 8 例は胆石症例であった。健康者 13 名 (男性 5 名女性 8 名、年齢 30 歳~75 歳平均 52 歳) を対照とした。

② 方法

早朝空腹時 EDTA-4Na 入りスビッツにて採血後、グルカゴン 1 mg (ノボ社製、デンマーク) を生理食塩水 10 ml で溶解し静注、その後 15 分間隔で 60 分まで経時的に採血した。血漿を分離後 c-AMP 濃度を RIA 法⁸⁾ (ヤマサ社製キット、千葉) にて測定した。血清総蛋白 (以下 T. P.)、アルブミン (以下 Alb.)、総ビリルビン (以下 T. Bil.)、直接ビリルビン (以下 D. Bil.)、総コレステロール (以下 T. Chol.)、グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (以下 GOT)、グルタミン酸-焦性ブドウ酸トランスアミナーゼ (以下 GPT)、アルカリフォスファターゼ (以下 ALP)、乳酸脱水

TABLE 1 Laboratory findings in patients with various hepatobiliary diseases.

	IHC	OJ		AH	FH	LC
		benign	malignant			
No. of individuals	16	8	32	14	19	18
Males: Females	10: 6	6: 2	22: 10	6: 8	9: 10	15: 3
Age (yr.)	46±16	59±9	66±11	37±15	49±18	53±9
Total protein (g/dl)	6.2±0.7	6.4±0.6	6.4±0.9	6.6±0.9	5.9±0.9	6.5±0.8
Albumin (g/dl)	3.6±0.6	3.7±0.4	3.3±0.7	3.7±0.4	3.1±0.7	3.2±0.4
Total bilirubin (mg/dl)	20.9±14.5	7.0±3.5	17.0±7.9	4.5±2.5	19.1±8.8	10.8±10.8
Direct bilirubin (mg/dl)	9.7±7.3	4.7±2.2	11.8±5.3	2.8±1.5	12.8±7.0	8.9±8.1
Total cholesterol (mg/dl)	335±223	175±40	195±79	157±45	97±40	108±64
GOT (IU/l)	112±119	85±86	106±84	662±872	1706±1861	119±99
GPT (IU/l)	114±146	126±121	105±110	985±106	1909±2084	98±158
ALP (IU/l)	1251±1764	556±436	985±733	382±142	315±168	305±161
LDH (IU/l)	510±564	298±87	370±159	512±410	1236±2455	407±148
Choline-esterase (ΔpH)	0.5±0.3	0.7±0.3	0.5±0.2	0.7±0.3	0.4±0.1	0.3±0.2
Prothrombin time (%)	92±18	98±7	84±20	82±20	20±11	43±19
Hepaplastin test (%)	97±31	97±26	84±33	68±14	14±6	29±13

IHC : intrahepatic cholestasis AH: acute hepatitis (mean±S.D.)
 OJ : obstructive jaundice FC: fulminant hepatitis
 benign : OJ due to cholelithiasis LC: liver cirrhosis
 malignant : OJ due to malignancy

素酵素(以下 LDH), 及びコリンエステラーゼ(以下 ChE.)は, 岐阜大学医学部附属病院中央検査部, SMA 12/60 にて測定, プロトロンビン時間(以下 PT)は, クイック1段法(第1化学社製キット, 東京), ヘパプラスチンテスト(以下 HPT)は Owren 法(エーザイ社製キット, 東京)にて測定した。

減黄率 b 値は清水らの方法⁹⁾により算出した。統計学的方法として, 2×2 分割表に関する検定には, χ^2 検定を用いた。2 群間の平均値の差の検定ならびに相関係数の検定には, student's *t* 検定を用い, 3 群間以上の平均値の差の検定には Bonferroni's *t* 検定を用いた。

2. 動物実験

実験動物としてウイスター系雄性ラット(体重 200 g)を用いた。胆道閉塞群は, ラットをエーテル麻酔下に開腹し Cameron の方法¹⁰⁾に従い, high ligation の位置で胆管を結紮切断した。術前, 術後 4, 14 時間, 1, 2, 3 日, 及び 1, 2 週間後にグルカゴン 20 μ g/kg を経静脈的に投与し, 負荷後 5 分間隔で 2 回採血し, 血漿 c-AMP 濃度及び各種肝機能検査を施行した。また肝内胆汁うっ滞のモデルは, ラットに α -naphthyl isothiocyanate (ANIT) (半井化学社製, 大阪)を, 100 mg/kg を経口投与して作製し, 投与前, 投与 1, 2, 3, 4 日後に胆道閉塞群と同様の方法でグルカゴン負荷試験を施行した。

結 果

1. 各種肝胆道疾患における血漿 c-AMP 基礎値
 健常者 13 名の血漿 c-AMP 基礎値は 19.4 ± 8.2 pmoles/ml (平均値±S.D.) であり, OJ のうち悪性腫瘍による症例では 20.1 ± 8.9 , 胆石による OJ では 17.9 ± 2.7 , AH では 20.1 ± 7.0 , LC では 23.3 ± 6.2 と健常者に比し有意差は認められなかった。IHC では 32.1 ± 21.5 とやや健常者に比して高い傾向 ($P=0.057$) が認められ, FH では 28.2 ± 9.1 と健常者に比較して有意に高値を示した ($P<0.05$)。

2. OJ および IHC におけるグルカゴン負荷試験の血漿 c-AMP 濃度の経時的変動

FIG. 1 に OJ 及び IHC におけるグルカゴン 1 mg 静注後の血漿 c-AMP の増加量の経時的変動を示した。健常者, OJ, IHC ともに血漿 c-AMP 増加量は 15 分後にはピーク値を示し, OJ では 15 分値 1230 ± 731 , 30 分値 800 ± 424 , 45 分値 $466 \pm$

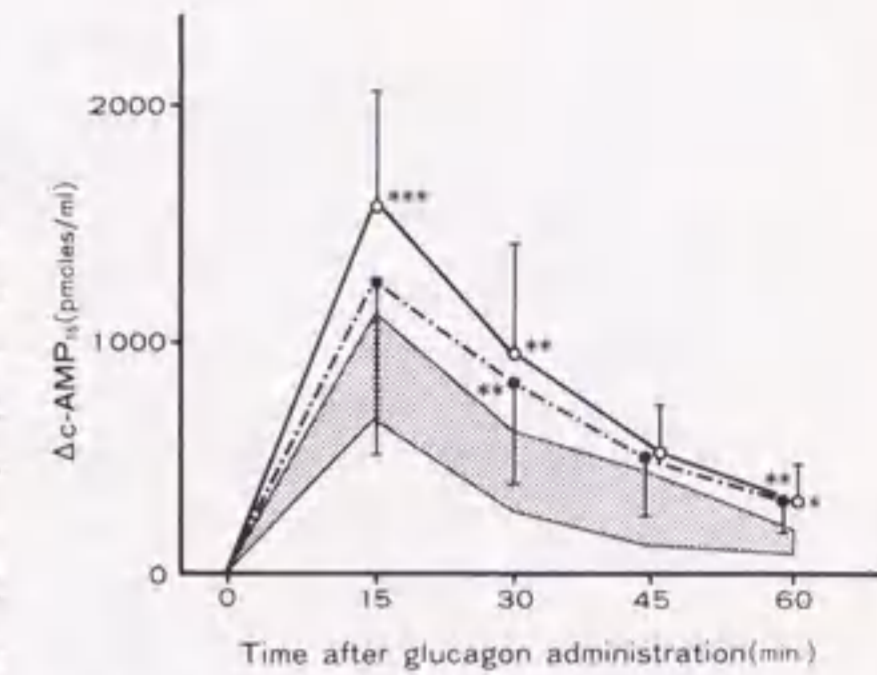


FIG. 1 Responses of plasma c-AMP to exogenous glucagon in patients with obstructive jaundice (●—●) or intrahepatic cholestasis (○—○). The shaded area shows mean±S.D. in normal subjects. Each point and vertical bar represent mean±S.D. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ as compared with normal subjects.

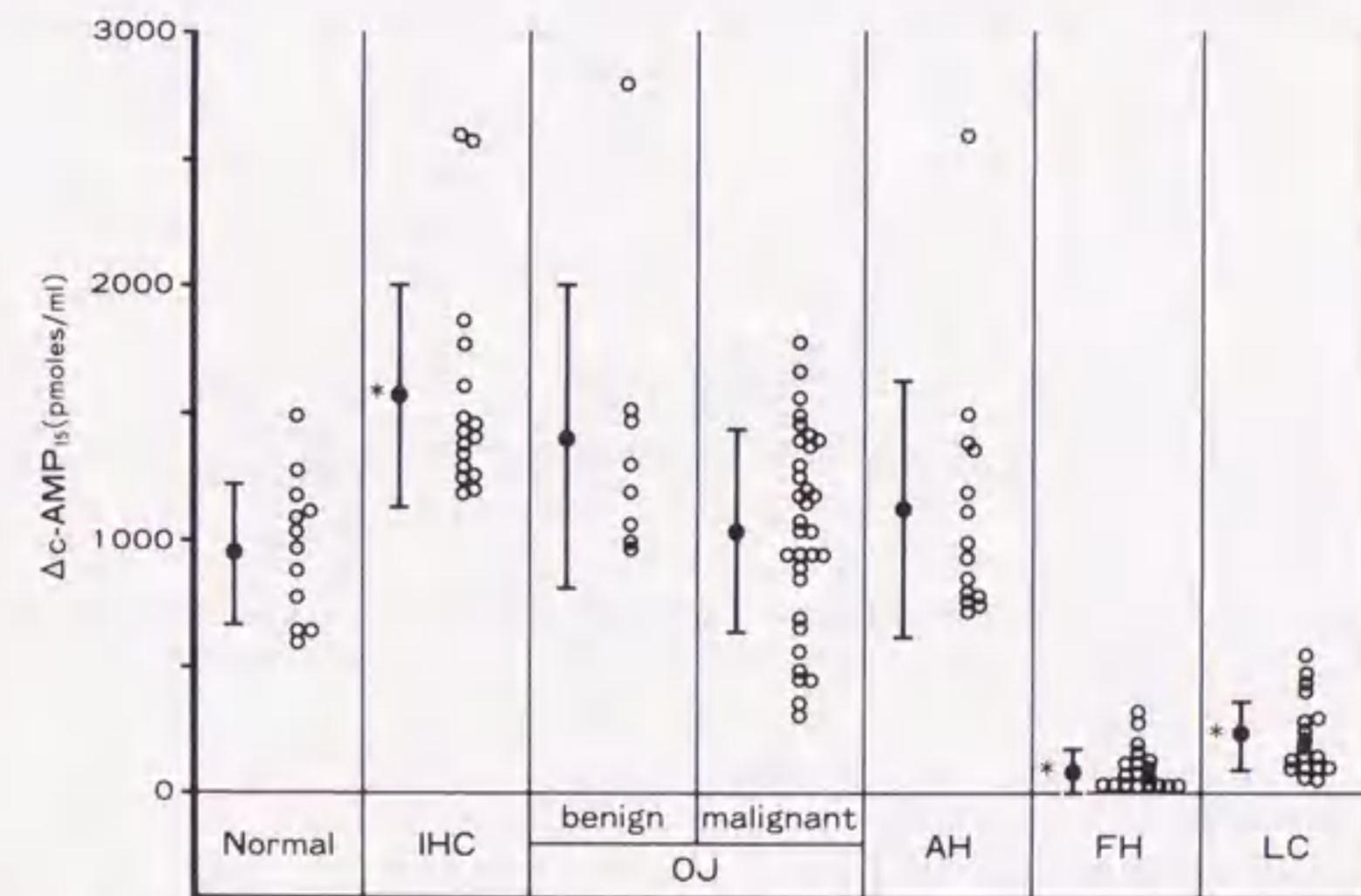


FIG. 2 Responses of plasma c-AMP to exogenous glucagon in normal subjects and patients with various hepatobiliary diseases. Each point and vertical bar represent mean±S.D. * $P<0.05$, as compared with normal subjects.

231, 60分値 325 ± 151 を示し, 15分値では標準偏差が大きく健常者と有意差は認めなかったが, 30分値と60分値では各々1%以下の危険率で有意な高値を示し, 血漿 c-AMP の消失遅延の傾向が認められた。一方, IHC では15分値 1550 ± 465 , 30分値 946 ± 429 , 45分値 477 ± 277 , 60分値 280 ± 159 であり, 15分値 ($P < 0.001$), 30分値 ($P < 0.01$), 60分値 ($P < 0.05$) ともに健常者に比し有意な高値を示し, 特に15分値の高値が顕著であった。

3. 各種肝胆道疾患におけるグルカゴン負荷後15分の血漿 c-AMP 増加量 (FIG. 2)

今回対象とした各種肝胆道疾患におけるグルカゴン負荷後15分の血漿 c-AMP 増加量 (以下 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$) を検討した。悪性腫瘍による OJ では高反応を呈する症例から逆に低反応を示すものまで幅広い範囲に存在し, 全体としては $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は

1036 ± 400 と健常者と有意差は認められなかった。胆石による OJ では, 低反応を示す症例はなく全体として 1394 ± 596 とほぼ健常者と同様な反応値を示した。一方, IHC では, 1560 ± 438 と健常者に比し有意な高反応を認めた ($P < 0.001$)。なお, AH では 1115 ± 499 と健常者と有意差はなく, FH では 85 ± 92 , LC では 230 ± 146 とともに0.1%以下の危険率で健常者に比し有意に低反応を示した。

4. $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と血清総ビリルビン値との関係

グルカゴン負荷試験時の T. Bil. 値と $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ との関係は OJ, IHC 及び肝実質細胞障害群 (AH, FH 及び LC) に区分して検討した。OJ では, $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と T. Bil. 値の間に有意な負の相関 ($r = -0.459$, $P < 0.01$) があつた (FIG. 3)。T. Bil. 値が 20 mg/dl 以下の症例では29例中28例が $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ が高反応あるいは正常な反応を

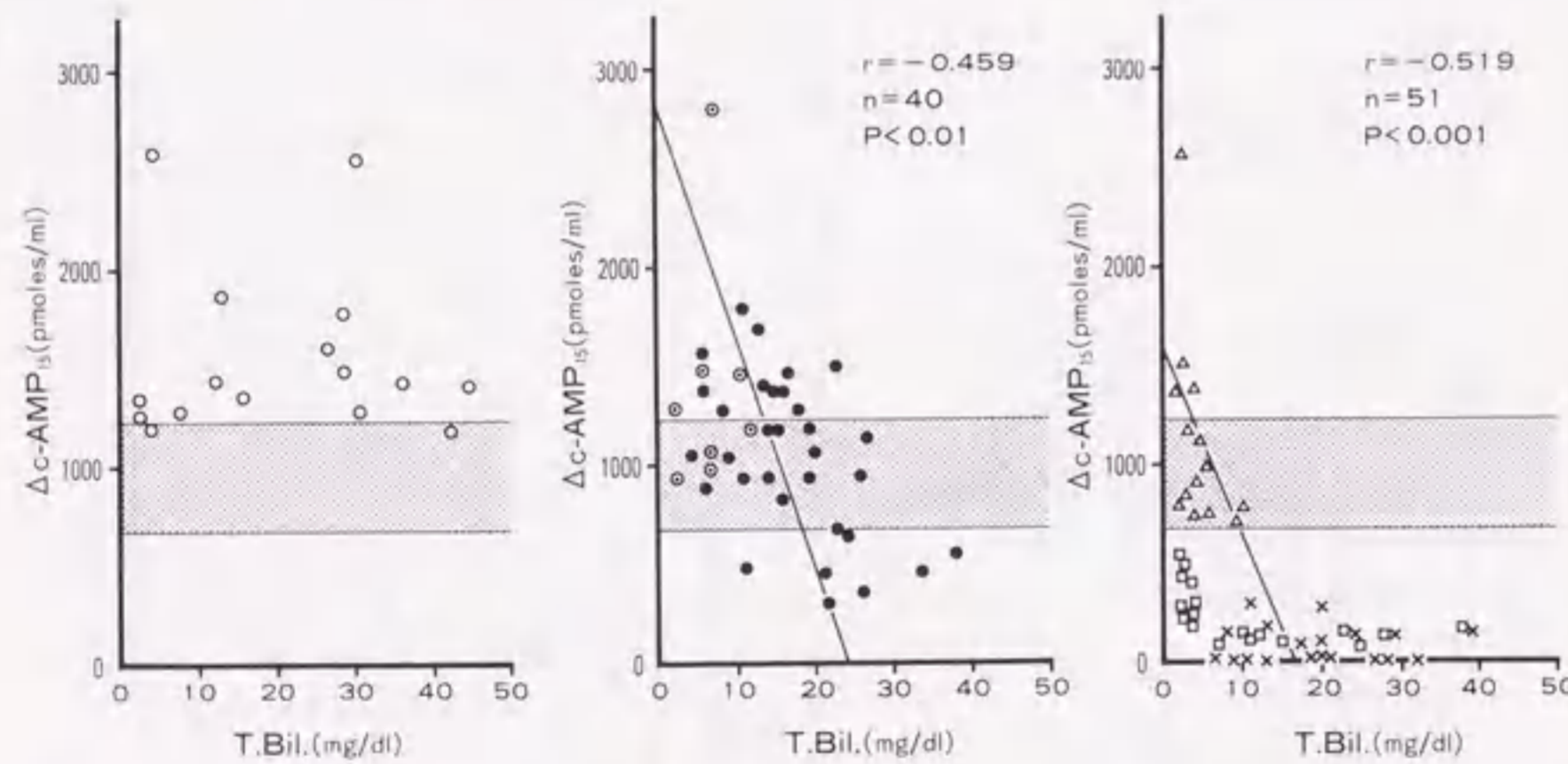


FIG. 3 Correlations between $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ and serum total bilirubin in patients with various hepatobiliary diseases.

- : intrahepatic cholestasis
- : obstructive jaundice due to malignancy
- △ : acute hepatitis
- : liver cirrhosis
- × : fulminant hepatitis
- ⊙ : obstructive jaundice due to cholelithiasis

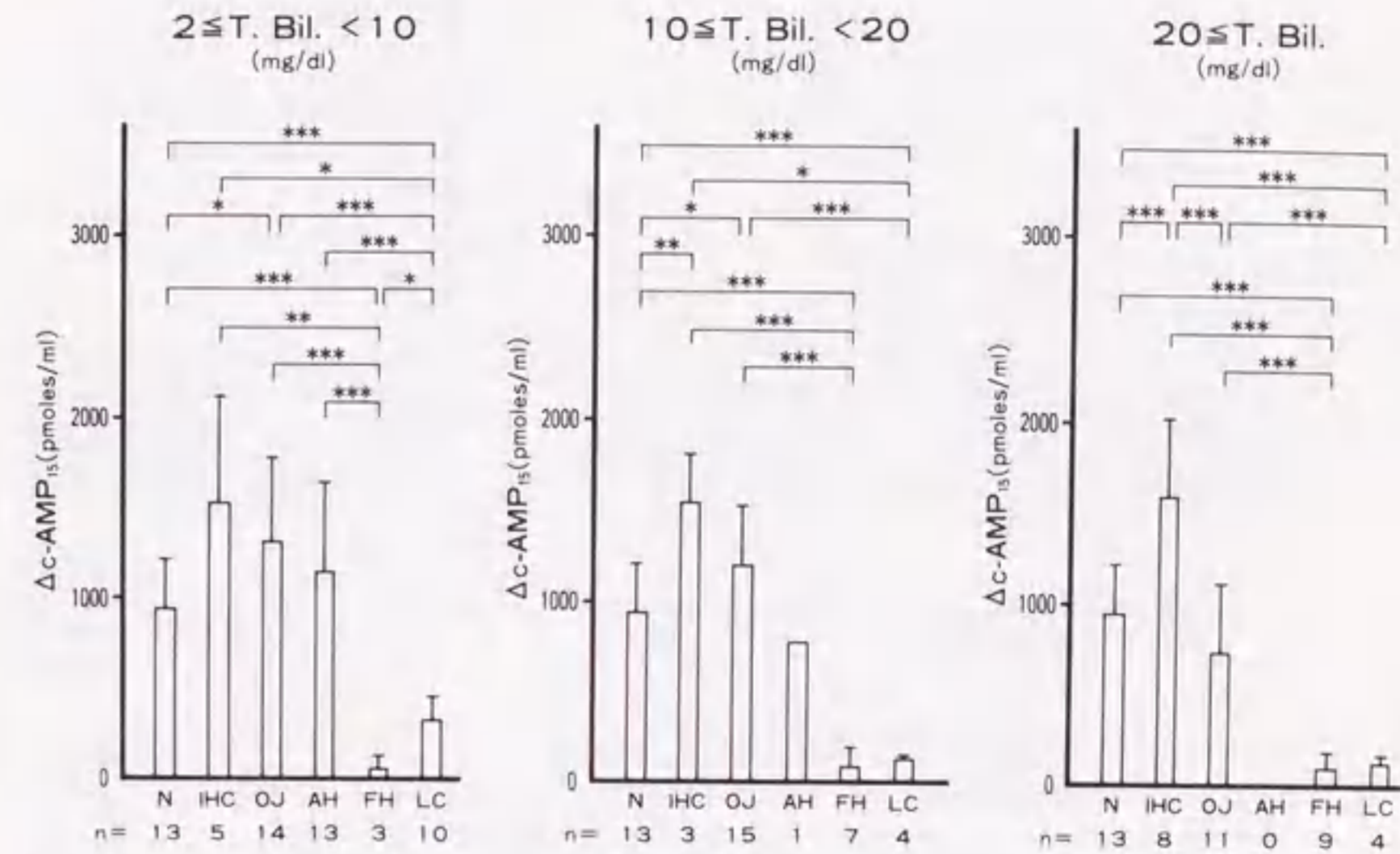


FIG. 4 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ in patients with hepatobiliary diseases stratified by serum levels of total bilirubin.

- N : normal
- IHC : intrahepatic cholestasis
- OJ : obstructive jaundice
- AH : acute hepatitis
- FH : fulminant hepatitis
- LC : liver cirrhosis
- * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

示したが, これ以上の高度黄疸例では11例中6例が低反応を示し, その反応性の差は推計学的に有意であった ($P < 0.001$)。しかし, IHC では, 黄疸の程度にかかわらず $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は常に高反応を示した。また肝実質細胞障害群では, OJ と同様に $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と T. Bil. 値との間に有意な負の相関 ($r = -0.519$, $P < 0.001$) を認めたが, 同程度の T. Bil. 値では OJ に比して $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は著明な低反応を示した。さらに, 各疾患群を T. Bil. 値が $2 \sim 10 \text{ mg/dl}$, $10 \sim 20 \text{ mg/dl}$ 及び 20 mg/dl 以上の3群に分け, $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ との関係を検討した (FIG. 4)。まず T. Bil. 値が $2 \sim 10 \text{ mg/dl}$ の黄疸群では, OJ の $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は 1307 ± 476 と健常者に比

し有意に高反応を示し ($P < 0.05$), IHC も 1532 ± 589 と高反応性を示した。また T. Bil. 値が $10 \sim 20 \text{ mg/dl}$ の群では, OJ においては 1200 ± 341 と $2 \sim 10 \text{ mg/dl}$ の群に比して反応性が低下したが, 健常者に比べるとなお有意に高値であった ($P < 0.05$)。しかし, T. Bil. 値が 20 mg/dl 以上の高度黄疸群になると OJ の $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は 730 ± 379 と健常者に比し低値となり $10 \sim 20 \text{ mg/dl}$ 群に比しても有意に低反応性を示した ($P < 0.01$)。一方, IHC では, 20 mg/dl 以上の黄疸群でも 1583 ± 435 と 20 mg/dl 以下の群と同様に高反応性を示した。なお FH 及び LC 症例では, いずれの群にても著明な低反応性を示した。黄疸の程度に関係なく Δc

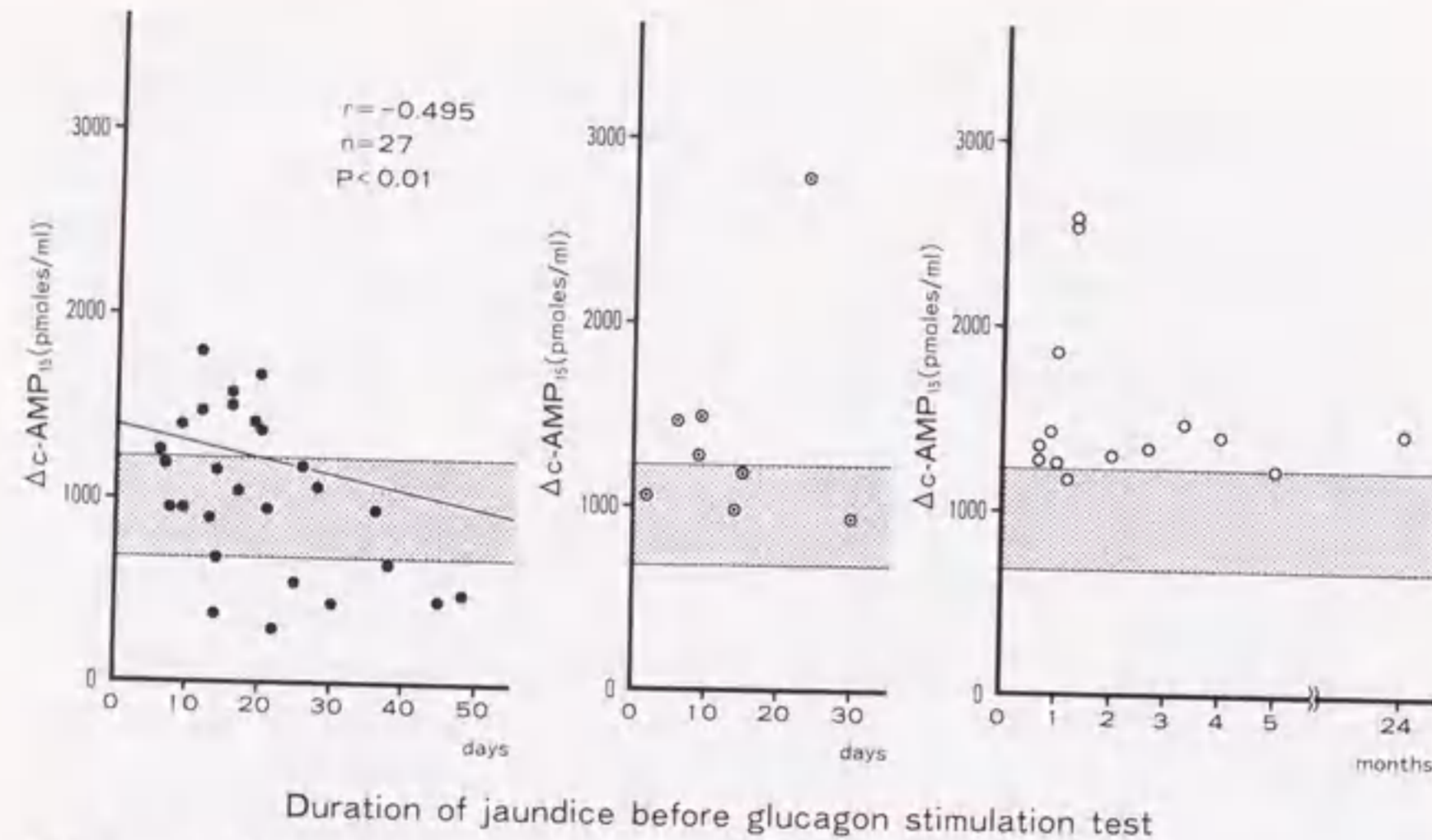


FIG. 5 Correlations between $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ and duration of jaundice before glucagon stimulation test in patients with obstructive jaundice and intrahepatic cholestasis. The shaded area shows mean \pm S.D. in normal subjects.
 ○ : intrahepatic cholestasis
 ⊙ : obstructive jaundice due to malignancy
 ● : obstructive jaundice due to cholelithiasis

$\Delta c\text{-AMP}_{15}$ はOJとFH, OJとLCとの間ですべて0.1%以下の危険率で有意差を認め, T. Bil. 値が20 mg/dl以上の症例に限定すると, OJとIHCとの間にも0.1%以下の危険率で有意差が認められた。

5. OJ及びIHCにおける $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と黄疸持続期間との関係 (FIG. 5)

OJ及びIHCに関して, $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と発黄からグルカゴン負荷試験までの黄疸持続期間との関係について検討した。悪性腫瘍に伴うOJにおいては, $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は黄疸出現からの期間が長くなるほど有意に低反応を示した ($P < 0.01$)。特に3週間以上黄疸が持続した症例では10例中6例低反応を示したのに対し, 3週間以内では17例中1例のみ低反応を示し, 両者間に有意差がみられた ($P < 0.01$)。一方, 胆石によるOJやIHCでは黄疸の持続期間に関係なく $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は正常ないし

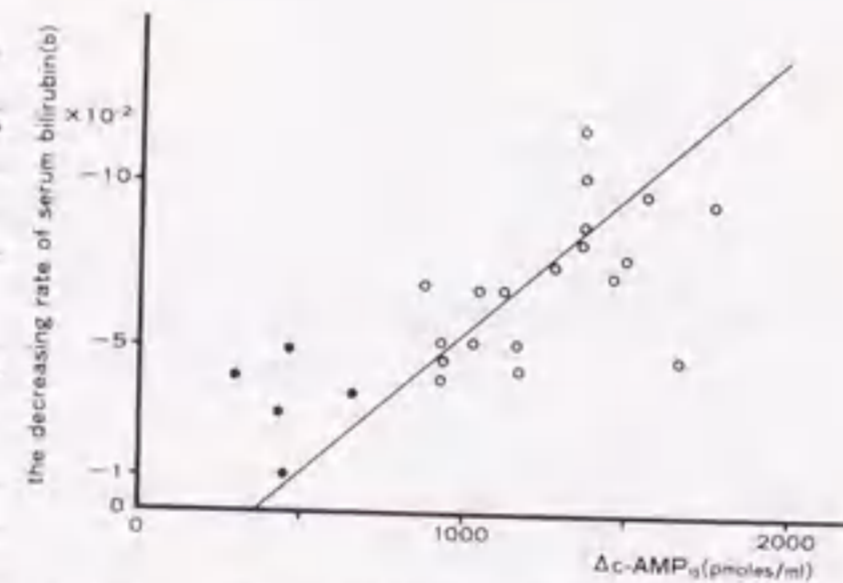


FIG. 6 A significant correlation between $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ and the decreasing rate of serum bilirubin (b) in 24 patients with obstructive jaundice due to malignancy ($r = 0.723$, $P < 0.001$).
 ○ : high responders of $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ ($n = 19$)
 ● : low responders of $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ ($n = 5$)

高反応性を示した。

6. $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と減黄率との関係 (FIG. 6)

TABLE 2 Correlation coefficients between the decreasing rate of serum bilirubin (b) and $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ including various liver function tests.

	the decreasing rate of serum bilirubin (b)	
$\Delta c\text{-AMP}_{15}$	0.723	***
T. Bil.	0.518	**
D. Bil.	0.538	**
GOT	0.165	
GPT	0.456	*
Alb.	0.608	**
T. Chol.	0.411	*
ChE.	0.654	***
PT	0.429	*
HPT	0.403	

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

PTBD等の減黄術前にグルカゴン負荷試験を施行しえた悪性腫瘍に伴うOJ症例における $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と減黄率b値との関係について検討した。 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ が, 高反応から正常反応を示す症例では, 減黄効果が良好である症例が多く, 低反応例では, 減黄不良であった。 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と減黄率b値との間には有意な相関 ($r = 0.723$, $P < 0.001$) が認められた。 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ 以外に各種肝機能検査と減黄率との関係について検討すると (TABLE 2), ChE., Alb., T. Bil., D. Bil., GPT, PT及びT. Chol.と減黄率との間に有意な相関が認められたが, $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ との間の相関係数が最も高値を示した。

7. $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ とOJの予後 (FIG. 7)

予後の確定した悪性腫瘍に伴うOJ症例について $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と生存期間との間には有意な相関 ($r = 0.537$, $P < 0.01$)を認め, $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ が低反応性を示した症例は全例2カ月以内に死亡し, 予後不良であった。

8. OJ及びIHCの臨床経過と $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ の経時的変動 (FIG. 8)

OJ 6例 (胆管癌3例, 胆嚢癌1例, 胃癌, 膵臓癌肝門部進展各1例)とIHC 2例 (AH由来の急性肝内胆汁うっ滞1例, 慢性薬剤性肝内胆汁うっ滞1例)の計8例におけるT. Bil.の経過 (FIG. 8の下段)と $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ の経時的変動 (FIG. 8の上段)との関係を検討した。OJでは入院時 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ が正常から高反応を示した4例は, PTBD後 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ の反応性は正常化し, 減黄効果も非常に良好であった。しかし, 入院時すでに低反応を示した症例では (破線で表示), PTBD後においても $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ はさらに低反応を示し有効な減黄も得られず2カ月以内に死亡した。一方IHCは2例とも, 黄疸の軽減にもかかわらず $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ の高反応は持続した。

9. $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ とヘパラスチンテストとの関係 (FIG. 9)

HPTと $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ との関係を, OJ, IHC, 肝実質細胞障害群 (AH, FH及びLC)に区分して検討した。OJでは $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ とHPTの有意な正の相関 ($r = 0.379$, $P < 0.05$)を認めた。HPT

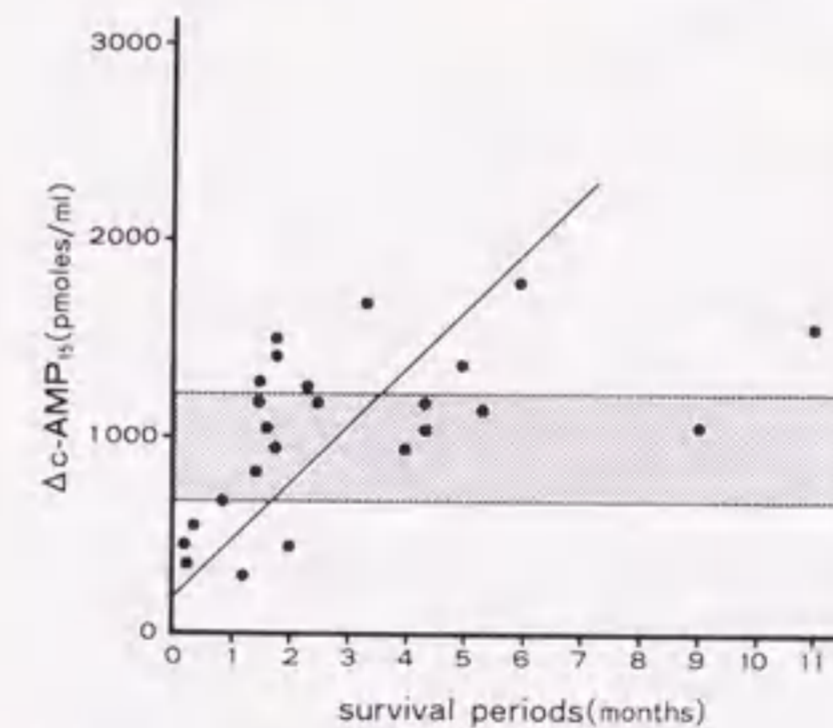


FIG. 7 A significant correlation between $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ and survival periods of 24 patients with obstructive jaundice due to malignancy ($r = 0.537$, $P < 0.01$). The shaded area shows mean \pm S.D. in normal subjects.

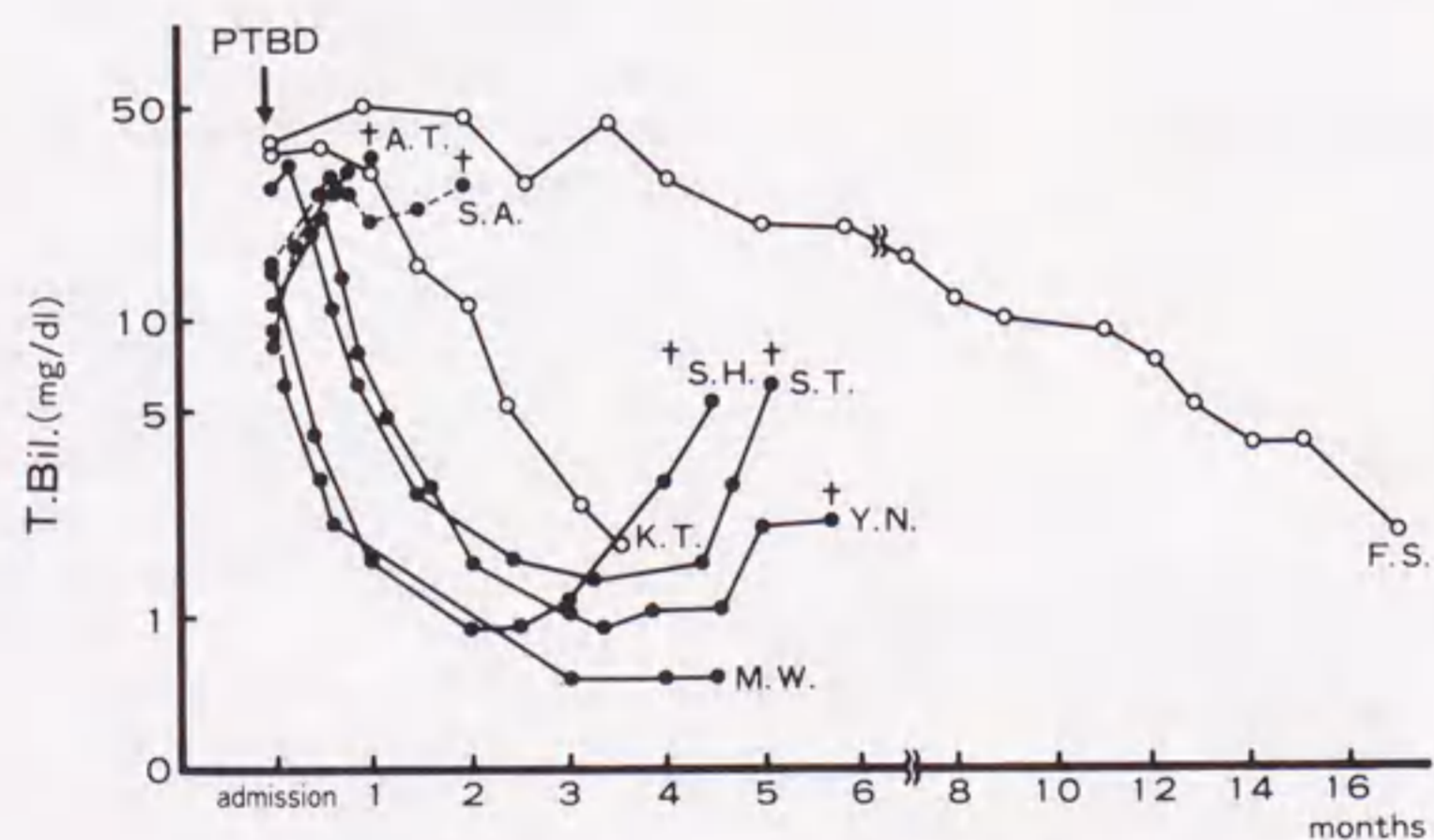
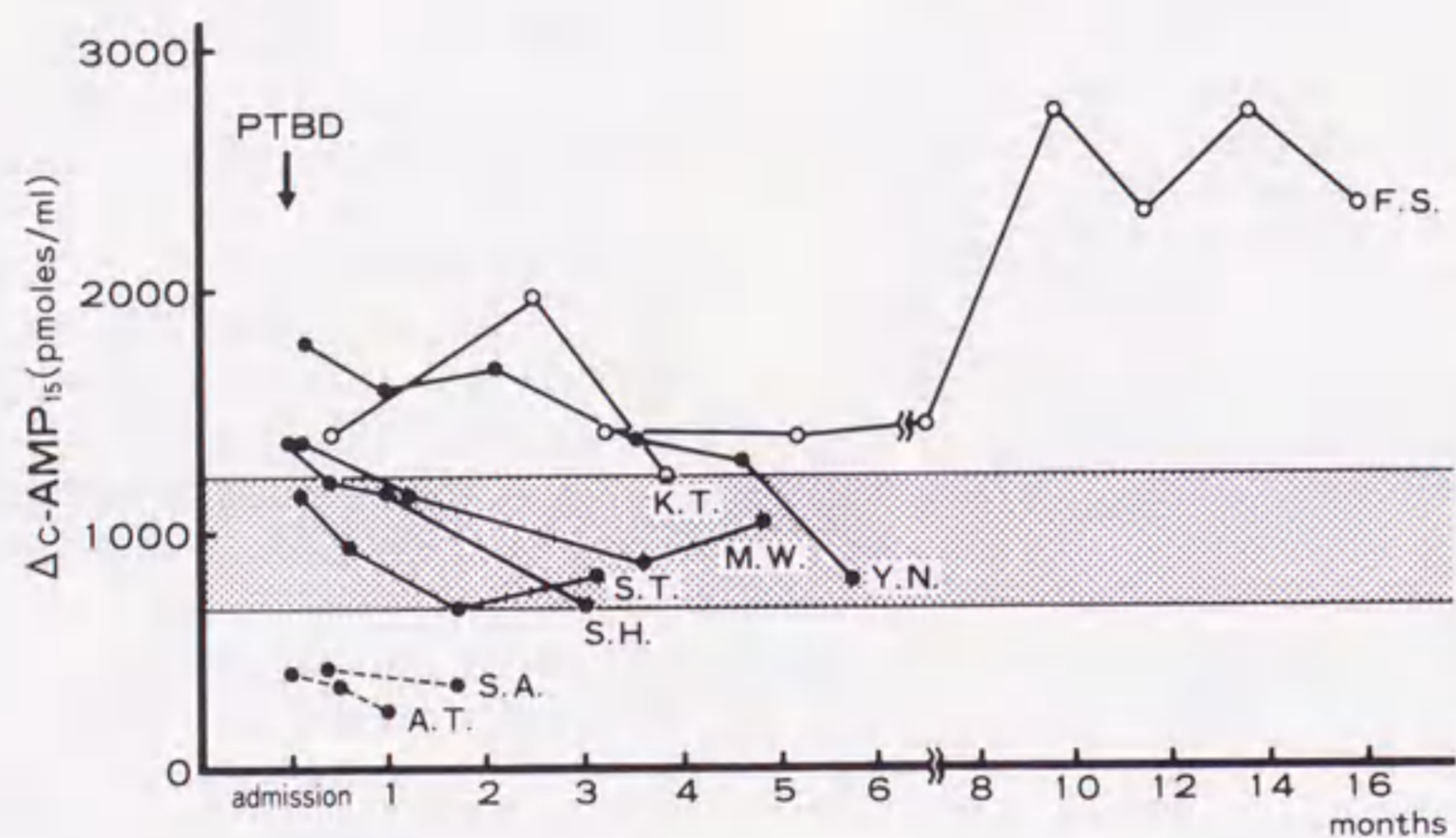


FIG. 8 Time course of changes in $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ and serum total bilirubin in patients with obstructive jaundice due to malignancy before and after biliary decompression or with intrahepatic cholestasis.

- : obstructive jaundice due to malignancy
- : high responders of $\Delta c\text{-AMP}_{15}$
- : low responders of $\Delta c\text{-AMP}_{15}$
- : intrahepatic cholestasis

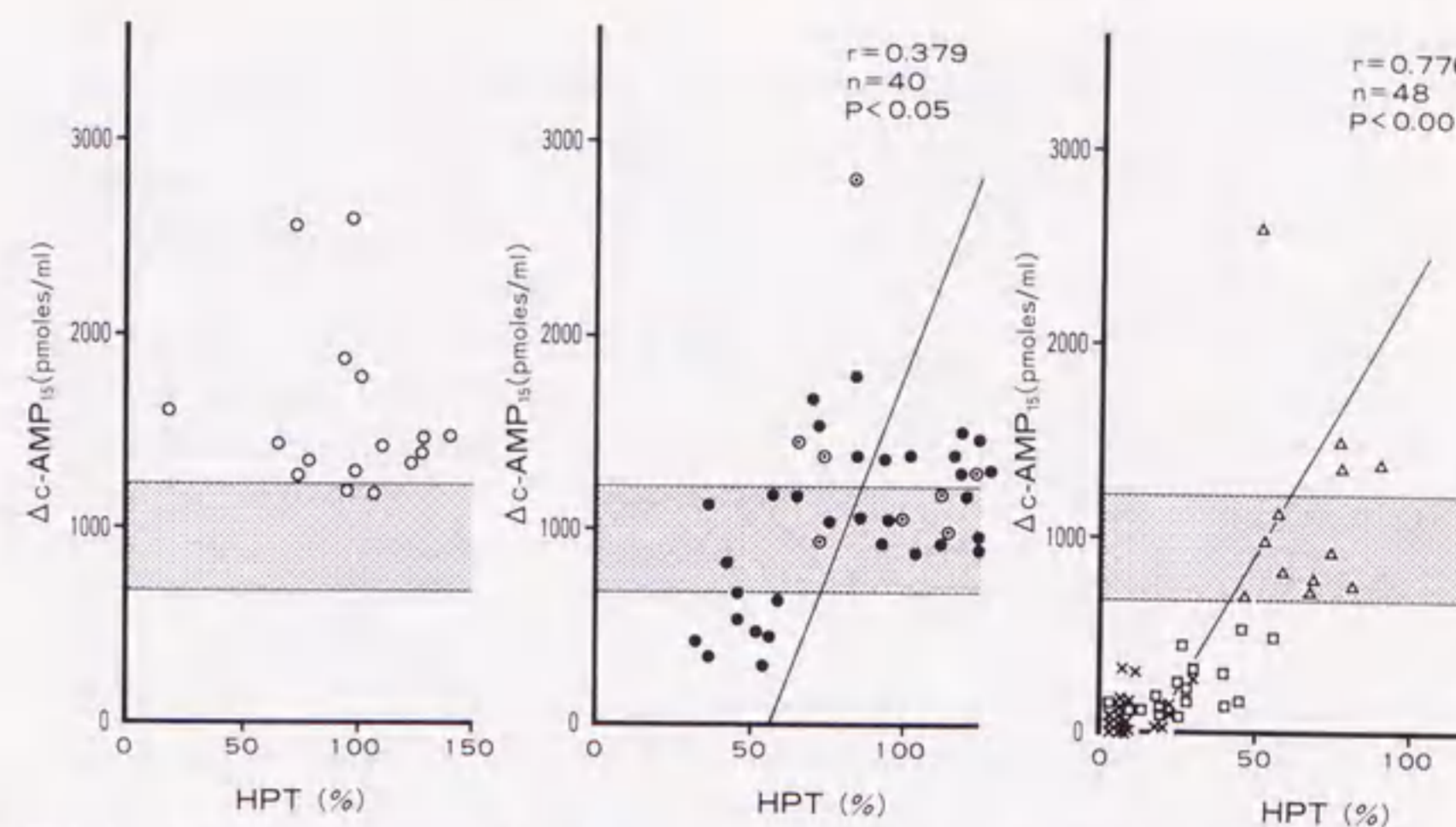


FIG. 9 Correlations between $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ and Hepaplastin test in patients with various hepatobiliary diseases.

- : intrahepatic cholestasis
- : obstructive jaundice due to malignancy
- ⊙ : obstructive jaundice due to cholelithiasis
- △ : acute hepatitis
- × : fulminant hepatitis
- : liver cirrhosis

60%以上の症例は29例全例が正常以上の反応を示し、それ以下では11例中7例が低反応を示し、両者間に有意差がみられた($P < 0.001$)。そのうち胆石によるOJでは $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は全て高反応で、

HPTは全例60%以上であった。またIHCではHPTの値に関係なく $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は高反応を呈した。なお肝実質細胞障害群では、 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ とHPTの間に有意な正の相関($r = 0.776$, $P < 0.001$)が認められた。さらに特に悪性腫瘍に起因するOJに限ってHPTを含めて各種肝機能検査と $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ との相関を見ると(TABLE 3), T. Bil., D. Bil., T. Chol., Alb., ChE., PT及びHPTと $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ との間に有意な相関を認めた。

10. 悪性腫瘍によるOJの $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ の反応性による分類 (FIG. 10)

胆石によるOJでは、 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は正常ないし高反応を示したのに対し、悪性腫瘍に起因するOJ

における $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は700 pmoles/mlを境界として、低反応群(以下L群)(483 ± 131 pmoles/ml)と高反応群(以下H群)(1221 ± 262 pmoles/ml)の2群に分類された。

11. 悪性腫瘍によるOJのH群とL群との各種肝機能、黄疸持続期間、減黄率の比較検討(TABLE 4)

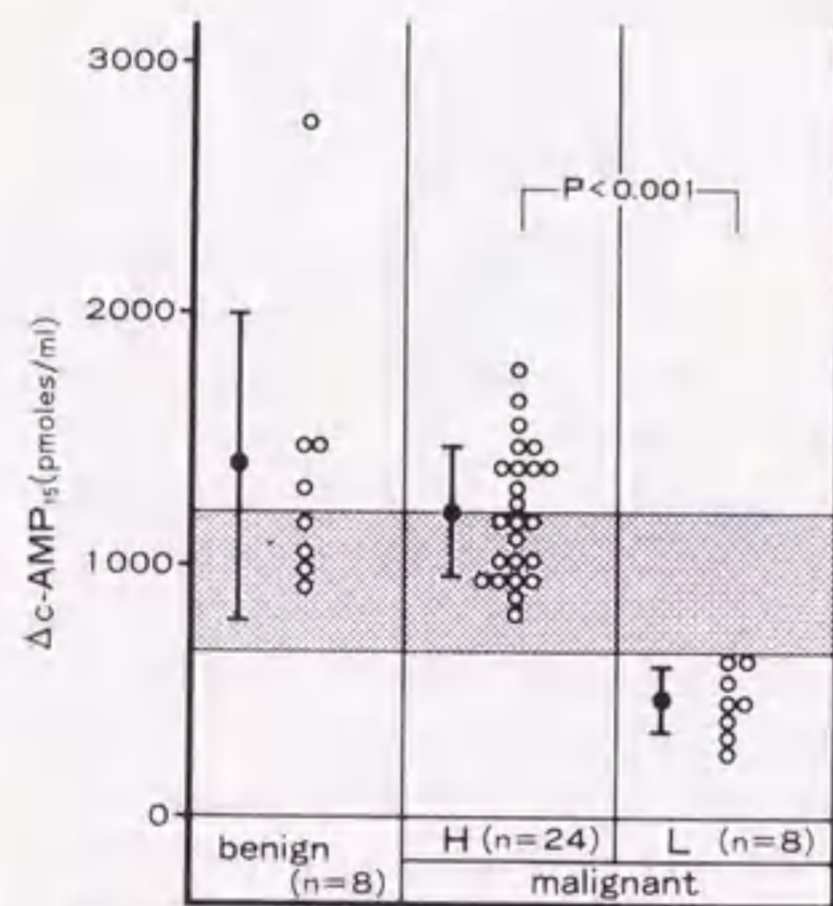
悪性腫瘍のL群は、H群に比して減黄術までの黄疸持続期間に特に差はなかったが、その生存期間は有意に短く($P < 0.001$)予後は不良であった。また、一般肝機能検査においてL群ではH群に比して有意にAlb., T. Chol., ChE., PT, HPT, の低下やT. Bil., D. Bil.の上昇を認めた。さらに減黄率もL群では、H群に比較して有意に不良であった($P < 0.01$)。

12. 胆管結紮ラット及びANIT投与ラットにおけるグルカゴン負荷試験

TABLE 3 Correlation coefficients between Δc -AMP₁₅ and various liver function tests.

	Δc -AMP ₁₅	
T. Bil.	-0.495	**
D. Bil.	-0.542	**
GOT	-0.008	
GPT	0.302	
ALP.	0.222	
T. Chol.	0.551	**
Alb.	0.487	**
ChE.	0.596	***
PT	0.624	***
HPT	0.523	**

* P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001

FIG. 10 Δc -AMP₁₅ in patients with obstructive jaundice.H: high responders of Δc -AMP₁₅L: low responders of Δc -AMP₁₅

benign: OJ due to cholelithiasis

malignant: OJ due to malignancy

大部分のラットにおいてグルカゴン負荷5分後に血漿c-AMP濃度上昇のピークを認めたため、ラットではグルカゴン負荷5分後の血漿c-AMP増加量(以下 Δc -AMP₅)を指標として検討した。胆管結紮ラットにおける Δc -AMP₅はFIG. 11に示すように、術前1173±426(n=4)に対し、術後4時間1330±552(n=4)、14時間1505±846(n=4)、24時間2083±820(n=4)と高値を示したが、2日後703±184(n=3)、3日後957±481(n=5)、1週間後804±281(n=5)と漸次低下し、2週間後には384±238(n=5)と著明な低値を示した。術前値と術後2週間における Δc -AMP₅値との間には有意差を認めた(P<0.05)。一方、ANIT投与ラットでは、FIG. 12に示すように、 Δc -AMP₅は投与1日後1806±181(n=4)、2日後712±67(n=4)、3日後3668±702(n=4)、4日後2900±694(n=4)であり、2日後に一過性に低反応を示したが、その後は著明な高反応を維持し、投与前値と投与4日後の Δc -AMP₅値との間には有意差を認めた(P<0.01)。

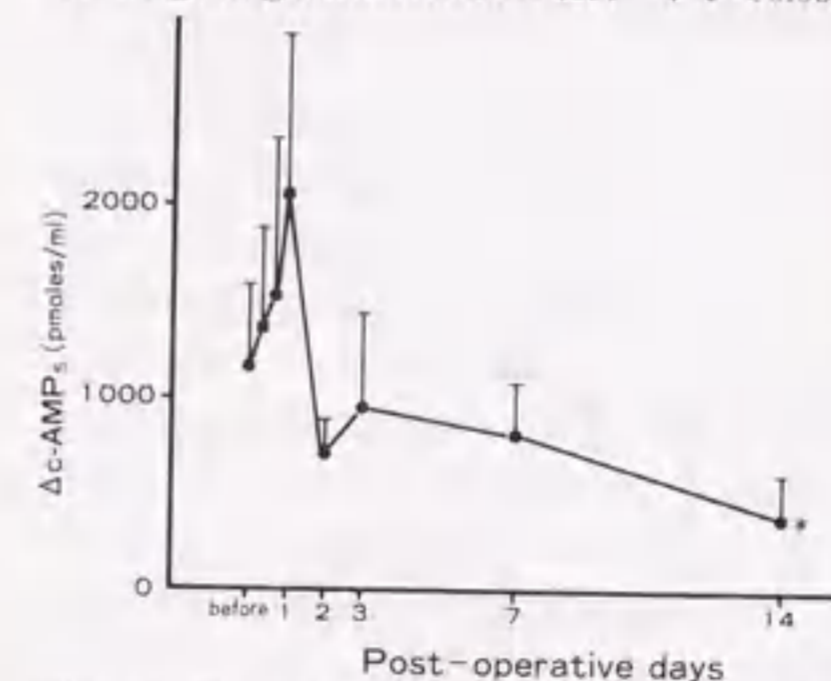
考 察

グルカゴンは肝をはじめ多数の標的臓器を有するホルモンで、肝に対してはその細胞膜のグルカゴンレセプターと結合し、adenyl cyclaseを介してATPよりc-AMPを生産する⁴⁾。その際肝組織内に増量したc-AMPは血中に放出され、外因性グルカゴン投与後は早期に血漿c-AMP濃度の上昇が認められる⁴⁾⁵⁾。しかもこの上昇は、肝内濃度と平行して変動することが知られており⁴⁾⁵⁾⁶⁾、従って外因性グルカゴン投与後の血漿c-AMPの上昇率は、グルカゴンに対する肝細胞の応答性の指標となると考えられている。これらの事実から、グルカゴン投与後の血漿c-AMPの上昇率が種々の肝疾患で変化することが考えられ肝疾患の鑑別診断への応用や臨床意義について検討されてきた。著者らも、グルカゴン負荷試験が肝実質細胞障害の予備能を良好に反映する検査法になりうることをすでに報告してきた⁷⁾。本研究では、さらにグルカゴン負荷により肝細胞で誘導されるc-

TABLE 4 Δc -AMP₁₅, liver function tests and survival period in three subgroups of patients with obstructive jaundice: benign, malignant high(H) and low(L) responders.

	benign (n=8)	malignant	
		H (n=24)	L (n=8)
Δc -AMP ₁₅ (pmoles/ml)	1394±596	1221±262	483±131***
survival period (days)		99±61	25±21***
duration of jaundice before GST (days)	14±9	31±40	30±13
Alb. (g/dl)	3.7±0.4	3.5±0.7	2.7±0.3***
GOT (IU/l)	85±86	111±94	90±41
GPT (IU/l)	126±121	123±122	53±27
T. Chol. (mg/dl)	175±40	225±66	104±22***
ALP (IU/l)	556±436	1091±784	667±454
ChE. (Δ pH)	0.68±0.25	0.52±0.20	0.25±0.10***
PT (%)	97.5±7.1	94.6±14.0	58.3±8.6***
HPT (%)	96.5±25.6	95.8±29.2	47.6±9.6***
T. Bil. (mg/dl)	7.0±3.5	14.5±6.1	24.8±8.2***
D. Bil. (mg/dl)	4.7±2.2	10.0±4.2	17.4±4.6***
decreasing rate of serum bilirubin (b)	-0.156±-0.089	-0.0701±-0.0221	-0.0335±-0.014**

GST: glucagon stimulation test * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 between H and L.

FIG. 11 Time course of changes in Δc -AMP₅ in rats after ligation of common bile duct. Each point represents mean±S.D.

* P<0.05 as compared with normal subjects.

AMPの胆道系への排泄機構に注目し、外因性グルカゴン負荷に対する血漿c-AMPの反応性が、胆汁うっ滞、とくにOJに伴う肝の代謝能及び排泄能の障害を知る良好な指標になりうるという作業仮説を立て検討を加えた。

その結果、OJにおけるグルカゴン負荷後の血漿c-AMPの反応性は、胆石症によるOJでは正常ないし高反応性を示したが、悪性腫瘍に伴うOJではheterogeneousな反応性を示し、高反応を示す症例から低反応を示すものまで幅広い範囲に存在していた(FIG. 2)。さらに、 Δc -AMP₁₅とT. Bil. 値との間には有意な負の相関が認められ、高度黄疸例では低反応を示した(FIG. 3)。しかし Δc -AMP₁₅の低下の程度は、同程度の黄疸を呈する肝実質細胞障害(FH, LC)に比較して軽度であ

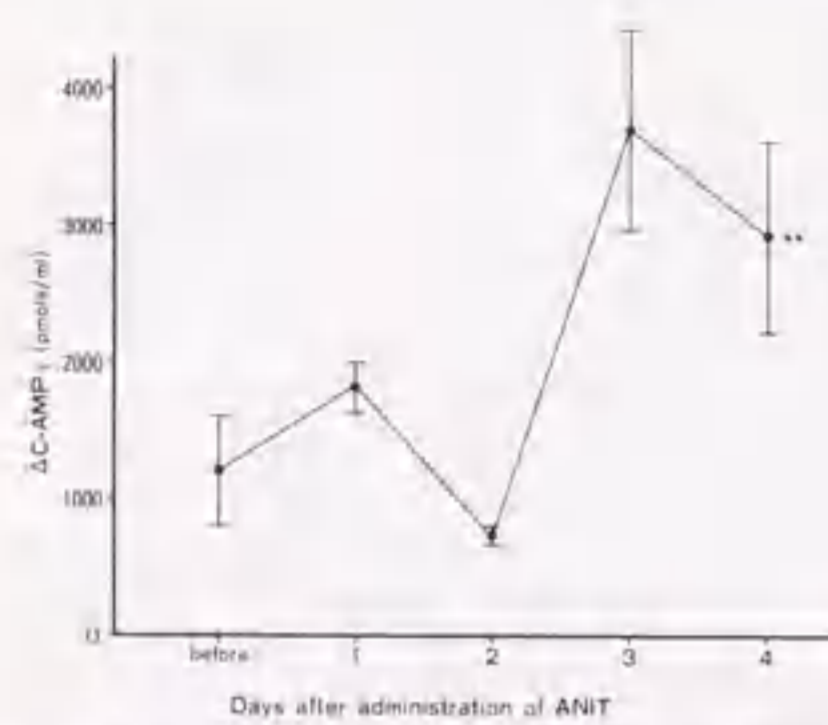


FIG. 12 Time course of changes in $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ in rats after administration of ANIT. Each point represents mean \pm S.D. * $P < 0.01$ as compared with normal subjects.

った (FIG. 4)。とくに T. Bil. 値が 20 mg/dl 以上の高度黄疸症例における $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は、OJ では IHC に比して有意な低反応を示し、さらに FH や LC では黄疸の程度にかかわらず OJ に比して有意な低反応を呈し (Fig. 4)、グルカゴン負荷試験は特に高度黄疸例における IHC と OJ、OJ と FH 及び LC との鑑別に有用と考えられた。なお、OJ における c-AMP の反応性は、胆石症による OJ では黄疸持続期間にかかわらず高反応を示したのに対して、悪性腫瘍による OJ では、黄疸持続期間と有意に相関し (FIG. 5)、黄疸持続期間が長い程その反応性が低下する傾向が認められ、とくに 3 週間を境として、その反応性は健常者より低下すると考えられた。

さて、悪性腫瘍による OJ では、黄疸が持続すると肝実質障害や線維化が生じ、肝の幅広い対応能力、すなわち肝予備能の悪化を来たすため、速やかな減黄を図ることがきわめて重要である。さらに、PTBD 等による減黄処置で良好な減黄効果を期待するためには十分な肝予備能が不可欠であると考えられている¹⁾。しかし一般肝機能検査のみでは、肝予備能の推定や減黄効果の予測は困難と

されている。最近、OJ における肝予備能を推定する検査法として ICG Rmax¹¹⁾、OGTT²¹⁾、aminopyrine breath test¹³⁾ や antipyrine elimination¹⁴⁾ 等が施行され、ある程度は有意なものと考えられているが、これらの方法はいずれも検査方法として複雑で、一般的な臨床応用としては制約がある。その点、グルカゴン負荷試験はその検査方法及び測定方法が比較的簡便で経過を追い頻りに測定可能な点で有用な検査である。今回の検討によって、OJ 症例においても、肝実質細胞障害群 (AH, FH, LC) と同様にグルカゴン負荷試験後の $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ が HPT を始めとして、PT, Alb., ChE., T. Chol. との間に有意な相関を示したことから、 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ が OJ においても肝予備能の把握に有用と考えられた。さらに今回の肝予備能を反映すると推定される $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と清水らの提唱する減黄率 b 値⁹⁾ との間にも有意な正の相関を認め、 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は減黄効果の予測にも有用であることが明らかとなった。なお減黄率と各種肝機能検査値とのあいだの相関を検討した結果では、T. Bil., D. Bil., Alb., ChE., PT, GPT, T. Chol. と有意な相関を認めたが、相関係数は $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ との間で最も高値を示した (TABLE 2)。しかし、減黄率と黄疸持続期間の間には一定の関係は認められなかった。さらに、悪性腫瘍による OJ の予後に影響を与えるものとして、原疾患そのものも重要であるが、胆汁うっ滞により重篤な肝実質障害を来たした症例における予後は、極めて不良であった。著者の成績でも $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と生存期間の間には有意な負の相関を認め、 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ が低反応を呈した症例の予後は著しく不良で、減黄効果も不良で全例 2 カ月以内に死亡していた。経過を追ってグルカゴン負荷試験を施行したもので減黄効果の良好であった症例では、黄疸の軽快とともに血漿 c-AMP の反応性は正常化し、一方不良群では、 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は低値を持続した。以上のようにグルカゴン負荷試験は、悪性腫瘍による OJ における減黄効果の予測及び予後の推定にも有用と考えられた。

さて、OJ におけるグルカゴン負荷後の c-AMP の反応性については、従来、Davies, Francavilla,

Carstensen らが全例高反応を呈すると報告している¹⁵⁾ (17)。しかし、著者の成績から明らかであるが、彼らの対象とした OJ はおそらく黄疸発現から短時間の軽度黄疸症例であると推測された。実際には悪性腫瘍による OJ の血漿 c-AMP の反応性は前述したように heterogeneous なため、今回とくに、悪性腫瘍による OJ を $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ により高反応群 (H 群) と低反応群 (L 群) の 2 群に別けて各種肝機能検査、減黄率や予後について再検討してみた。その結果、悪性腫瘍による OJ の L 群では、H 群に比して減黄術までの黄疸持続期間にとくに差は認めなかったが、その生存期間には有意に短く予後不良であった。また、L 群では、H 群に比して有意に Alb., T. Chol., ChE., PT, HPT, の低下や T. Bil., D. Bil. の上昇を認め、これらは併存する肝実質障害を反映するものと考えられた。さらに予後に大きく関与する減黄率 b 値も L 群では、H 群に比して有意に不良であった (TABLE 4)。これらの成績から悪性腫瘍においては OJ における肝実質障害の程度を知り、適切な治療の選択や予後の推定のために、グルカゴン負荷後の血漿 c-AMP の反応性で 2 群に区分して検討することの重要性が明らかとなった。なお、OJ における $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ の高反応性の機序としては、山岡ら¹⁶⁾によれば、主として肝細胞内エネルギー代謝の亢進に起因すると考えられ、その他 c-AMP が胆汁中にも排泄されることから胆汁中 c-AMP の血中への逆流現象も少なからず関与しているものと推定されている。一方、 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ の低反応性の機序としては、逆に肝細胞膜の変性¹⁷⁾、肝細胞膜の c-AMP 放出機構の変化¹⁸⁾ や肝細胞内 ATP 生産量の減少¹⁹⁾ 等の諸因子が考えられている。すなわち胆汁うっ滞においては、それが発現した初期は $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ の高反応が示すように肝細胞のエネルギー代謝の機能亢進状態があり、次第に機能不全状態に移行してエネルギー代謝が低下して、その結果 c-AMP の反応性としては正常反応からさらに低反応性を呈するようにと変化して来るのではないかと考えられるが、今後さらに検討を要することと思われる。

最後に、動物実験による胆道完全閉塞モデルで

は、その持続期間と肝障害度との関連が、とくに閉塞解除の時期の点から検討されている。ラットを用いた種々の検討^{12,20,21)} で、肝のアミノ酸代謝能、ミトコンドリアの形態や機能、エネルギー代謝などは、胆道結紮後 2 週間を越すと強く障害され、それ以前に閉塞を解除すれば、それらの機能は回復するが、3 週間を超えると irreversible であるといわれている。著者の胆管結紮実験では、術後 1 日目まではグルカゴン負荷後の血漿 c-AMP は高反応を呈し、臨床例における OJ 高反応群 (H 群) に対応するものと推定された。しかし、2 日目以後は、近藤ら²²⁾ の成績と同様に漸次低下し、2 週間後には著明な低反応を呈し、OJ 低反応群 (L 群) に対応するものと考えられた。c-AMP の反応性の著明な低下が、胆道結紮後 2 週間目に出現するという点は、白川ら²⁰⁾ の m-GOT などからみた肝実質細胞障害のピークの時期とはほぼ一致しており、グルカゴン負荷試験が肝予備能を知る有用な指標であることをさらに裏付けるものと言えよう。

結 語

閉塞性黄疸にグルカゴン負荷試験を施行し、以下の結果を得た。

1. 胆石症による閉塞性黄疸では、 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は健常者以上の反応性を示し、一方、悪性腫瘍による閉塞性黄疸では健常者以上の反応性を示す群 (高反応群: H 群) と低反応性を示す群 (低反応群: L 群) の 2 群が存在した。これに対し肝内胆汁うっ滞では高反応を示し、肝実質細胞障害 (劇症肝炎、肝硬変) では低反応を示した。
2. とくに、血清総ビリルビンが 20 mg/dl 以上の高度黄疸例では、閉塞性黄疸患者の $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ は肝内胆汁うっ滞よりは有意に低く、一方、肝実質細胞障害例よりは有意に高値であった。従って、高度黄疸例では、閉塞性黄疸例と肝内胆汁うっ滞及び肝実質細胞障害例との鑑別にグルカゴン負荷試験は有用であった。
3. 悪性腫瘍による閉塞性黄疸において、 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ はヘパラスチンテスト、プロトロンビン時間、総コレステロール値、コリンエステラーゼ

値と有意な正の相関、血清総ビリルビン値と有意な負の相関を示し、肝実質細胞障害でのそれと同様に肝予備能の指標になりうることを示唆された。

4. 悪性腫瘍による閉塞性黄疸のうち、H群ではPTBD後の減黄率は良好であり、生存期間が長かった。一方、L群では、減黄効果は殆どみられず予後は極めて不良であった。 $\Delta c\text{-AMP}_{15}$ と減黄率b値との間には、有意な相関が認められた。

以上の結果、グルカゴン負荷試験は悪性腫瘍による閉塞性黄疸におけるPTBDによる減黄効果の予測及び予後の推定にきわめて有用であった。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った武藤泰敏教授、森脇久隆講師に深謝し、岐阜大学第1内科共同研究者諸氏に謝意を表す。

文 献

- 1) 佐藤寿雄, 小山研二: 閉塞性黄疸の病態生理. 外科, **36**, 426-433 (1973)
- 2) 小沢和恵: 肝障害. 外科, **36**, 1092-1098 (1974)
- 3) 山岡義生, 南部裕和, 高三秀成: ミトコンドリア機能からみた閉塞性黄疸. 医学のあゆみ, **86**, 499-503 (1973)
- 4) Liljeenquist, J. E., Bomboy, J. D., Lewis, S. B., Sinclair-Smith, B. C., Felts, D. W., Lacy, W. W., Crofford, O. B. and Liddle, G. W.: Effect of glucagon on net splanchnic cyclic AMP production in normal and diabetic men. *J. Clin. Invest.*, **53**, 198-204 (1974)
- 5) Jermus, G., Hardy, K. J. and Eisman, J. A.: The cyclic AMP response to glucagon. Comparison of tissue and plasma cyclic AMP levels in the rabbit. *Diabetes*, **26**, 81-88 (1974)
- 6) Strange, R. C. and Mjøs, O. D.: The sources of plasma cyclic AMP. Studies in the rat using isoprenaline, nicotinic acid and glucagon. *Europ. J. clin. Invest.*, **5**, 147-152 (1975)
- 7) 加納 隆, 宮川秀子, 武藤泰敏, 高橋善弥太: 肝予備能検査法としての Glucagon 負荷による血中 cyclic AMP の反応性. 日本消化器病学会雑誌, **77**, 195-205 (1980)
- 8) Honma, M., Satoh, T., Takezawa, J. and Ui, M.: An ultrasensitive method for the simultaneous determination of cyclic AMP and cyclic GMP in small-volume samples from blood and tissue. *Biochem. Med.*, **18**, 257-273 (1977)
- 9) 清水武昭, 吉田圭介, 武藤輝一: 減黄率b値より試みた閉塞性黄疸病型分類とその検討. 日本外科学会雑誌, **80**, 93-97 (1979)
- 10) Cameron, G. R. and Oakley, C. L.: Ligation of the common bile duct. *J. pathol.*, **35**, 769-798 (1932)
- 11) 野口 孝: 閉塞性黄疸における肝予備能力と肝切除限界の研究. 日本外科学会雑誌, **80**, 931-940 (1979)
- 12) 小林 衛, 武藤正樹, 嶋田 紘, 新明紘一郎, 阿部哲夫, 呉 宏幸, 鬼頭文彦, 土屋周二: 閉塞性黄疸における耐糖能およびインスリン反応と予後. 日本消化器外科学会雑誌, **15**, 486-490 (1982)
- 13) Bircher, J., K pfer, A., Gikalov, I. and Preisig, R.: Aminopyrine demethylation measured by breath analysis in cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **20**, 484-492 (1976)
- 14) Mcphersow, G. A. D., Benjamin, I. S., Boobis, A. R., Brodie, M. J., Hampden, C. and Blumgart, L. H.: Antipyrine elimination as a dynamic test of hepatic functional integrity in obstructive jaundice. *Gut*, **23**, 734-738 (1982)
- 15) Davies, T. F., Prudhoe, K. and Douglas, A. P.: Plasma cyclic AMP response to glucagon in patients with liver diseases. *Brit. Med. J.*, **17**, 931-933 (1976)
- 16) Francavilla, A., Pansini, F., Sansone, F., Albano, O. and Martellotta, G.: Effect of glucagon infusion on plasma cyclic AMP in patients with cholestatic hepatitis and obstructive jaundice. New test of hepatic cholestasis. *Clin. Chim. Acta*, **75**, 351-357 (1977)
- 17) Carstensen, H. E., Brunn, E., Hansen, O. H., Marcussen, H. and Mollerup, C.: Glucagon stimulated plasma cyclic AMP in the differential diagnosis of jaundice. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **149**, 503-505 (1979)
- 18) Podbell, M., Krans, H. M. J., Pohl, S. L. and Birnbaumer, L.: The glucagon-sensitive adenylyl cyclase system in plasma membranes of rat liver. *J. Biol. Chem.*, **246**, 1861-1870 (1971)
- 19) 浦壁重治, 白井大祿, 上田尚彦, 湯浅繁一: サイクリック AMP の細胞膜透過. 総合臨床, **23**, 1175-1182 (1974)
- 20) 白川 勝: 総胆管結紮 (ラット, イヌ) による実験的閉塞性黄疸の解除の時期に関する生化学的検討. 日本消化器外科学会雑誌, **11**, 359-368 (1978)
- 21) 大和田康夫, 小山研二, 高木 靖, 姉崎 功: 閉塞性黄疸肝におけるアンモニア代謝について. 肝臓, **18**, 333-340 (1977)
- 22) 近藤正道: 閉塞性黄疸における血中 cAMP に関する実験的研究. 日本消化器病学会雑誌, **80**, 76-84 (1983)

(Ⅱ) 悪性腫瘍による閉塞性黄疸症例における減黄率“b”値の
推計学的予測—とくにグルカゴン負荷試験

Δc-AMP15分値の有用性について—

小島 孝雄 加納 隆 齊藤公志郎 河合 秀子
越野 陽介 加藤 則廣 森脇 久隆 武藤 泰敏

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

PHYSICS DEPARTMENT

PHYSICS 311

LECTURE 10

STATISTICAL MECHANICS

LECTURE 10

STATISTICAL MECHANICS

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

ENTROPY

悪性腫瘍による閉塞性黄疸症例における減黄率“b”値の推計学的予測—とくにグルカゴン負荷試験

Δc-AMP15分値の有用性について—

小島 孝雄 加納 隆* 齊藤公志郎 河合 秀子
 越野 陽介 加藤 則廣 森脇 久隆 武藤 泰敏

閉塞性黄疸(OJ)症例における経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)後の減黄率b値は合併症発生頻度や死亡率とよく相関し、予めb値を予測することはOJ患者のPTBD後の治療・管理方針を決定し、あるいは予後を判定する上で極めて重要である¹⁾。従来、いくつかの因子(後述)がb値の予測に有用であることが知られてきたが、いずれも各因子単独について検討したのみであり、複数の因子のうち何がより有用であるかを検討した報告はない。今回我々は悪性腫瘍によるOJ患者のb値をPTBD前に推測する上で有用と思われる因子について、多変量解析を用いて検討を加えたので報告する。

Table Standard regression coefficients, F-values and statistical significances of parameters affecting the serum bilirubin decreasing rate “b” in patients with biliary tract cancer.

Parameter	Standard regression coefficient	F-value	Statistical significance
Age	-0.00058	1.714	p<0.10
Sex	-0.00107	0.006	NS
Days from onset of jaundice to PTBD	0.00005	0.019	NS
Δc-AMP ₁₅	0.00004	7.192	p<0.01
Fischer's ratio	0.00512	0.134	NS
Albumin	0.01360	2.896	p<0.05
GOT	-0.00004	0.120	NS
Total cholesterol	0.00002	0.071	NS
Total bilirubin	-0.00120	2.067	p<0.10
Direct/Indirect	-0.00147	0.085	NS
Alkaline phosphatase	-0.00000	0.110	NS
Prothrombin time	0.00068	3.553	p<0.05

Constant=0.0787, Overall F-value=3.3865, Adjusted R-square=0.5546
 NS: not significant

岐阜大学第1内科

(*現, 自治医科大学消化器内科)

<受付日1989年7月6日>

対象と方法 対象は1982年より1988年までに岐阜大学第1内科において経験した胆道癌によるOJ 24例で、内訳は胆管癌13例、胆嚢癌3例、膵臓癌8例であった。PTBD後の減黄率b値は清水ら²⁾に従って算出した。説明変数としては年齢(歳)、性別(男=1, 女=0)、発黄からPTBDまでの期間(日)、グルカゴン負荷試験によるΔc-AMP₁₅(pmoles/ml/15min)、血清フィッシャー比(BCAA/AAAモル比)、albumin(g/dl)、GOT(IU/l)、total cholesterol(mg/dl)、total bilirubin(mg/dl)、direct bilirubin/indirect bilirubin比、alkaline phosphatase(IU/l)、prothrombin time(%)を用いた(Table)。推計学的検討は重回帰分析により行った。

結果 先に述べた13個の説明変数全てを用いた場合の分析結果をTableに示す。有意にb値に寄与することが判明した変数は、有意性の高い順にΔc-AMP₁₅、prothrombin time、albuminであり、また、total bilirubinと年齢がb値に寄与する傾向が示された。その他の変数のF値はいずれも0.2以下であり、推計学的に有意性はなかった。つぎに、変数を上記の5個のみ限定することにより、

y (減黄率“b”) = 0.0539 + 0.00004x¹Δc-AMP₁₅ + 0.01395x²albumin - 0.00042x³prothrombin time - 0.00094x⁴total bilirubin - 0.00051x⁵age

との回帰式が得られた。この際、5個の変数はいずれもb値に有意に寄与し、F値は順に17.256, 7.624,

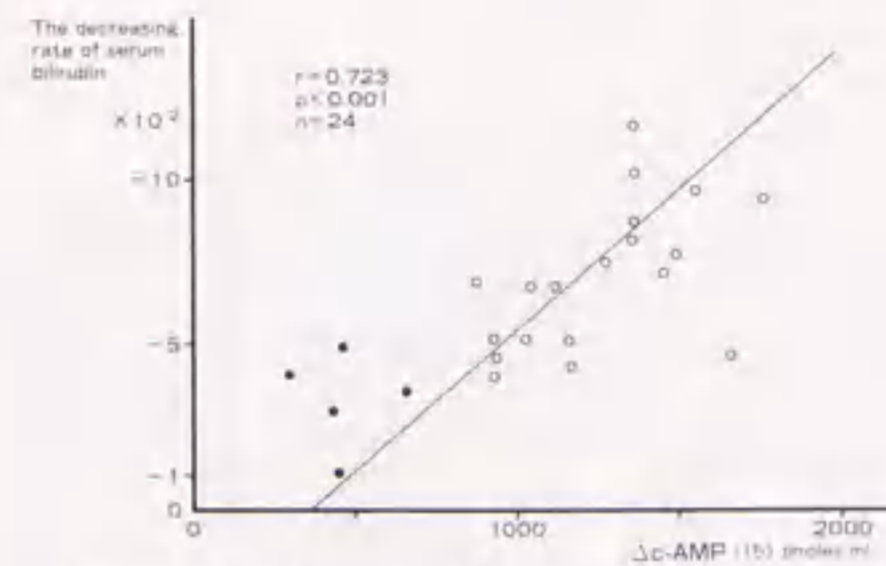


Fig. A significant positive correlation between the serum bilirubin decreasing rate and Δc-AMP₁₅ in patients with biliary tract cancer. Open and closed circles represent high responders of Δc-AMP₁₅ (Δc-AMP₁₅ ≥ 700 pmoles/ml) and low responders (Δc-AMP₁₅ < 700), respectively.

4.122, 3.911, 3.163, 危険率はp<0.001, p<0.01, p<0.05, p<0.05, p<0.05であった。なお、この回帰式より得られた推定b値と実測b値との差のstandard errorは0.002539で、平均実測b値の4.07%であった。さらに、最も有意性の高い寄与度を有するΔc-AMP₁₅とb値との相関をFig.に示す。

考察 我々は従来よりΔc-AMP₁₅が減黄率と高度の相関を示すことを報告したり、また、減黄不良(b<0.025)の症例では有意にtotal bilirubinが高く、prothrombin timeが低値であることも知られている³⁾。しかしこのような因子のうち、何がb値を予測する上で最も大きく寄与するかを検討した成績はみられない。今回の検討から、上記の3項目はいずれもb値に寄与するが、加えて年齢、血清albuminも重要であ

ること、推計学的有意性はΔc-AMP₁₅が際だって高く、albumin、prothrombin time、total bilirubin、年齢の順であること、これら5つの項目を組み合わせるにより、標準誤差4.07%と高い精度をもってb値の予測が可能であることが示された。なお、b値を予測する上では血清総胆汁酸や分画比も意義があり⁴⁾、当施設からも報告した⁵⁾。ただし今回の対象中、胆汁酸分析を施行した症例は11例のみで、推計学的処理の全体としての有意性を維持するため説明変数からは除外した。なお、11例のみを対象とした場合、総胆汁酸はΔc-AMP₁₅、albumin、prothrombin time、total bilirubinに次いで第5位であった。

Δc-AMP₁₅は副症肝炎や肝硬変においては肝予備能の良好な指標であるが⁶⁾、OJにおいては正常以上の高反応を示す群から低反応群までheterogenousであり⁷⁾、必ずしも実質障害の程度あるいは肝予備能のみを反映するものではない。しかし、今回の対象症例のうちΔc-AMP₁₅高反応群(700 pmoles/ml/15min以上)のb値(0.040~0.116, n=19)が、低反応群(700以下)のb値(0.011~0.049, n=5)に比し有意に(p<0.01)良好であったことも含め、Δc-AMP₁₅はOJのPTBD後のb値、ひいては以後の合併症や予後を推測する上で最も優先すべき検査の1つと考えられる。

索引用語: 胆道癌, 減黄率, Δc-AMP 15分値

文献: 1) 清水武昭, 吉田奎介: 胆と膵 10: 583-590, 1989 2) 清水武昭, 吉田奎介: 肝臓 19: 479-485, 1978 3) 加納 隆, 宮川秀子, 武藤泰敏, 他: 日消誌 77: 195-205, 1980 4) 河合秀子, 小島孝雄, 加納 隆, 他: 日消誌 81: 227-237, 1984 5) 植田章, 真鍋邦彦, 高橋雅俊, 他: 胆と膵 10: 591-597, 1989 6) 小木曾和夫: 岐阜医紀 30: 525-539, 1982

Pre-drainage estimation of the serum bilirubin decreasing rate “b” in patients with obstructive jaundice due to malignancy, in special relation to usefulness of Δc-AMP₁₅

Takao KOJIMA, Takashi KANO, Koshiro SAITO, Hideko KAWAI, Yosuke KOSHINO, Tomohiro KATO, Hisataka MORIWAKI and Yasutoshi MUTO*

* First Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine (Gifu)

