

|         |                                              |
|---------|----------------------------------------------|
| 氏 名     | 漆 畑 勲<br>うるし はた いさお                          |
| 学位の種類   | 医 学 博 士                                      |
| 学位記番号   | 論 医 博 第 271 号                                |
| 学位授与の日付 | 昭 和 41 年 3 月 23 日                            |
| 学位授与の要件 | 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当                      |
| 学位論文題目  | スルフォ・ブロモフタレイン (BSP) の代謝に関する臨床<br>的ならびに酵素学的研究 |
| 論文調査委員  | (主 査)<br>教 授 三 宅 儀 教 授 脇 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫   |

### 論 文 内 容 の 要 旨

Sulfobromophthalein (BSP) の肝内での代謝がビリルビン代謝と類似しており、BSPの肝内貯蔵、グルタチオンとの抱合、肝汁内排泄の過程を経ることがようやく明らかにされてきた。著者は BSP の肝内での各代謝過程を臨床的に把握し、肝疾患の診断並びに病態生理の解明に応用せんとした。すなわち各種の肝疾患110例を選び、血中消失曲線の分析を行なうとともに、肝内貯蔵能、胆汁内最大排泄量を分離測定した。また肝内抱合能を知る指標として、針生検材料の一部より BSP 抱合酵素活性およびグルタチオン量を測定し次のごと成績を得た。

1) BSP クリアランスにおける limiting step は肝細胞より胆汁中への排泄過程にある。2) 肝内の BSP 抱合酵素の BSP クリアランスに対する病態生理学的な意義は少ない。また BSP 抱合酵素と極めて密接な関係にある肝内グルタチオンの多寡は BSP クリアランスに対して病態生理学的意義を有しない。3) 急性肝炎では BSP の貯蔵能、抱合能および排泄能のすべてが障害されるが、その回復に際しては貯蔵能の回復が最も早く、排泄能の回復がこれに次ぎ、最も回復の遅れるのが抱合能である。4) 慢性肝炎では活動性のものでも非活動性のものでも BSP の貯蔵能、抱合能および排泄能の三者はいずれも低下し、活動性肝炎では非活動性肝炎の場合に比して、排泄能の低下が著しい。5) 肝硬変症においては、BSP の貯蔵能、排泄能および抱合能の三者はともに低下の傾向を認めるが、特に BSP 抱合酵素活性の低下が著明である。6) Dubin-Johnson 症候群および Rotor 型過ビリルビン血症で見られる BSP45分値の遅延は、BSP の肝細胞より胆汁中への移行過程の障害によるものであって、BSP の肝内貯蔵能、抱合能などの異常に基づくものではない。Dubin-Johnson 症候群では抱合型 BSP の排泄障害が著明であることを明らかにし、また Rotor 型過ビリルビン血症では主として遊離型 BSP の排泄障害をきたすものと、主として抱合型BSPの排泄障害をきたすものとの二つの型があることを証明した。7) Dubin-Johnson 症候群および抱合型BSPの排泄障害をきたした Rotor 型過ビリルビン血症では、BSP の血中消失曲線は60分以降に血中 BSP 値の再上昇を認めた。この事実はこれら先天性過ビリルビン血症に特徴的である。

これら疾患群に Indocyanine Green を負荷した際、その血中消失率は低下していたが、これは本色素の排泄障害に基づくものと思われる。しかし BSP 負荷の場合のように血中消失曲線の再上昇を認めることはしない。すなわちこれらの症候群では先天性に色素の転送機構に異常があり、しかもその異常の様相は色素の種類によって異なる。8) 肝外性閉塞性黄疸では BSP の排泄能の低下のみが著明であり、二次的に肝障害をきたす場合には BSP の貯蔵能や抱合能も低下してくる。9) 蛋白同化ステロイド投与による BSP45 分値遅延例の大多数は排泄能の障害に基づくが、少数例では排泄能の障害と同時に BSP の貯蔵能に高度の障害が認められるものがある。また二次的に肝機能障害を起こした場合には BSP の貯蔵能の軽度の障害が起こる。

以上の成績から諸種の肝疾患において BSP 代謝を詳細に検討することによって肝細胞障害或いは胆汁うつ滞なども鋭敏に把握し得るのみならず、先天性過ビリルビン血症のごとき成因不明な疾患においても、その本態を究明する上に重要な示唆を与えることが明らかにされた。

### 論文審査の結果の要旨

著者は Bromosulphophthalein (BSP) の肝内での代謝を臨床的に研究した。BSP の肝内貯蔵能、胆汁内排泄量の分離測定とともに、肝内抱合能の指標として針生検材料から BSP 抱合酵素活性およびグルタチオン量を測定して、BSP クリアランスでは抱合酵素およびグルタチオン量の意義は少なく、肝細胞から胆汁中への排泄過程に limiting step があることを認めた。肝炎、肝硬変症では貯蔵能、抱合能、および排泄能はいずれも低下し特に抱合能の低下が著しいが limiting step での障害が BSP 値異常の主因であることを明らかにした。Dubin-Johnson 症候群および Rotor 型過ビリルビン血症では排泄過程のみが障害されるがこの際前者では抱合型 BSP の排泄障害があり、後者では遊離型 BSP の排泄障害をきたす型と、抱合型 BSP の排泄障害をきたすものとの二つの型があることを認め、これら症候群は先天性に色素の転送機構に異常があることを証明した。蛋白同化ステロイド投与による BSP45 分値遅延は排泄能の障害が一次的な原因であることを実証した。以上 BSP の詳細なる検討が肝疾患患者の病態生理の解明に重要な示唆を与えることが認められた。

以上本論文は学問的に有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認める。