

氏 名 (本籍) なか がわ くに とし
 中 川 國 利

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 6 8 8 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 0 年 9 月 1 1 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 1 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 硬 変 肝 切 除 時 に お け る 網 内 系 賦 活 の 意 義 に 関 す る
 実 験 的 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 佐 藤 寿 雄 教 授 後 藤 由 夫

 教 授 京 極 方 久

論文内容要旨

目 的

肝硬変症では肝実質細胞機能の低下とともに、網内系機能も低下していることは、その肝切除前後に長期にわたる高熱、腎不全、呼吸不全、DICなどの合併症が多発し、最終的には敗血症様症状を呈することが多いことから容易に想像される。この網内系機能低下に基づく諸病態が肝実質細胞障害を増悪させ、肝硬変症における肝切除術の成績を不良にしているものと思われる。そこで著者らは、ラットに肝硬変を作成して70%肝切除を行い、それに対する網内系賦活の意義を各種肝機能、血清補体価、肝エネルギー代謝、肝再生などの面から検討した。

方 法

SD系雄性ラットに0.03% thioacetamide 水溶液を5ヶ月間経口摂取させ、硬変肝モデルを作成した。肝硬変ラットの対照には、thioacetamide 非投与のSD系雄性ラットを用いた。網内系賦活はOK-432を25KEずつ生理的食塩水に溶解し、肝切除48時間および24時間前に、腹腔内に投与することにより惹起せしめた。実験群を、正常肝では単開腹群と肝切除群、硬変肝ではOK-432非投与の単開腹群と肝切除群およびOK-432投与の単開腹群と肝切除群の6群とし、以下の検索を行った。①網内系機能測定は⁵⁹Fe 標識コンドロイチン硫酸鉄を用い、注入前、注入5分、20分後に採血し、その放射活性より貧食指数K値を算出した。また⁵⁹Fe 標識コンドロイチン硫酸鉄の注入20分後、生体灌流を行ってから、肝脾肺のhomogenateを作成し、その放射活性を測定して、各臓器別の⁵⁹Fe 摂取率を算定した。②肝切除または単開腹後12、24、36および48時間経過時に、各群ラットにおいて心穿刺より採血し、LDH、GOT、GPT、ヘパプラスチンテストおよび血清補体価CH₅₀を測定した。③前項と同ラットの肝を採取し、ミトコンドリア画分を分離調整し、溶存酸素濃度記録計にて呼吸曲線を記録した。これよりState 3の酸素消費量と酸化的リン酸化(p/o)を求め、ATP生成能を算定した。④各群ラットにおいて肝切除または単開腹後11、23、35、47時間を経て³H-orotic acidを腹腔内投与し、1時間後に肝を採取、RNAおよびDNAを抽出・定量した。またRNA、DNAの放射活性を測定して比活性を算定し、それぞれの合成能とした。

成 績

①正常肝に比べて硬変肝のK値は約1/3に低下し、しかも肝での摂取率の低下および脾肺での代償的亢進を認めた。70%肝切除により、K値は正常肝も硬変肝もともに単開腹の約1/3にな

った。一方OK-432投与により硬変肝の網内系機能は著明に賦活され、単開腹ではK値は非投与の2.4倍に上昇し、正常肝のそれに近似した。また肝切除24時間後においても非投与肝切除後の2.3倍と高値を示した。②LDH、GOT、GPTは正常肝と硬変肝において、いずれも有意差は認めなかった。硬変肝切除後これらの肝機能は著明に増加し、LDH、GPTは12時間後、GOTは24時間後に最高値となり、以後漸減した。OK-432投与により、LDH、GOT、GPTは非投与群と比較し、いずれも有意に上昇が抑制された。③ヘパプラスチンテスト値は、硬変肝では正常肝の約1/2と著明に低下していた。また硬変肝切除後、36時間まで漸次低下した後、72時間後に肝切除前の値まで回復した。OK-432投与により、その減少程度は軽減し、特に肝切除後6時間から36時間では、非投与群と比較し有意に低下が抑制された。④補体価 CH_{50} は、正常肝と比較し硬変肝では有意に低下し、肝切除によりさらに低下を示した。しかしOK-432投与により、この肝切除後の低補体価傾向は抑制され、特に12時間後の CH_{50} は非投与群に対し有意差を認めた。⑤硬変肝でのミトコンドリアのATP生成能は、正常肝と比較しやや低値を示した。また肝切除により硬変肝でのATP生成能は亢進し、OK-432投与群においてその亢進は著明であった。⑥硬変肝でのRNA合成能は肝切除後12時間より著明に亢進し、OK-432投与によりさらに亢進する傾向にあった。肝1g当たりのRNA量は肝切除後次第に増加し、特にOK-432投与群では非投与群と比較し、24および36時間で有意に増加した。DNA合成能は肝切除後24時間で最大値を示し、その後次第に減少した。肝1g当たりのDNA量は肝切除後著明に減少し、その後次第に回復した。DNA量および合成能双方において、OK-432投与群は非投与群を上回ったが、その間に有意差は生じなかった。

結 語

実験的肝硬変ラットに、OK-432投与による網内系賦活後に肝切除を行うと、肝機能障害が軽減され、補体価は保持され、エネルギー代謝も亢進するとともに、蛋白合成能が改善されることが示唆された。従って網内系賦活は、硬変肝切除を安全に行うために有効な方法であると考えられる。

審査結果の要旨

硬変肝切除後の予後を不良にする理由として、網内系機能低下をはじめとする各種予備能の低下が考えられている。本論文は実験的に硬変肝を作成し、硬変肝切除時における網内系賦活の意義について、残存肝のエネルギー代謝および肝再生能の動態を中心に検討したものである。

まずラットにチオアセトアミドを5ヶ月間経口投与することにより、硬変肝モデルを作成し、70%肝切除前後における⁵⁹Fe 標識コンドロイチン硫酸鉄静注後の血中消失率の減少、肝での摂取率の低下および脾肺での代償的亢進を認め、肝硬変症の病態とよく類似していることを証明している。つぎにこの硬変肝モデルにおいて、OK-432による肝切除前2日間連続腹腔内投与により、網内系機能が著明に賦活されることを証明した上で、硬変肝切除時における網内系賦活の意義を検討し、以下の結論を得ている。

肝切除により、GOT、GPT、LDHなどの各種血清酵素は著明に上昇するが、網内系賦活により有意にこの上昇が抑制され、残存肝機能障害が軽減されることを示した。また補体価CH₅₀は、肝切除後著明に低下するが、網内系賦活により肝切除後の低補体価傾向が有意に抑制されることを認めた。さらに肝ミトコンドリア呼吸能を測定し、ATP産生能は肝切除後亢進するが、網内系賦活によりさらに増加を示し、エネルギー代謝が促進されることを確認している。RNA、DNA合成能の変動を³H-*orotic acid*を用いて測定した検討でも、RNA合成能は網内系賦活によりさらに亢進し、肝1g当たりのRNA含有量も肝切除後有意に増加した。さらにDNAにおいても、肝切除後合成能および含有量双方で、網内系賦活によりさらに亢進しており、肝再生能が促進されることが示唆された。さらに、ヘパラスチンテスト値の検討においても、肝切除後の急激な減少が、網内系賦活により低下が有意に抑制され、肝での凝固因子の生成能が促進されることが示された。

以上本研究は、実験的に作成した硬変肝ラットにおいて、網内系賦活により、肝切除後残存肝機能障害の軽減や術後低補体価傾向の抑制を認め、さらにエネルギー代謝や肝再生能が促進されることを示している。従って網内系の賦活は、硬変肝切除を安全に行なうためには有効な方法であると考えられ、今後臨床面での応用が大いに期待できるものと高く評価される。よって本論文は学位授与に値するものと思われる。