

論文内容要旨

重症感染症および肝障害における外因性脂質の代謝を解明するため、ラットを用い盲腸結紮穿刺法による実験的腹膜炎および塩酸D-ガラクトサミン腹膜内投与による薬剤性急性肝障害としたのち、 ^{14}C 標識リノール酸を成分とする静注用脂肪乳剤を投与後、呼気中に出現する $^{14}\text{CO}_2$ を6時間にわたり1時間毎に補集した。さらに投与量に対する代謝量の割合を $^{14}\text{CO}_2$ 累積回収率として表した(RRM: Radiorespirometry)。またRRM終了時の ^{14}C 濃度を、脂肪組織、肝、脾、肺、心筋、骨格筋について燃焼法にて測定した。さらにヘパリンナトリウム 250 Iu/kgを静注10分後の血漿を酵素源として2種類のPostheparin lipolytic activities (PHLA) すなわち Lipoprotein lipase activity (LPLA) および Hepatic triglyceride lipase activity (H-TGLA) の分別定量法について検討した。

RRMの結果

- (1)自由摂食群では絶食群に比し6時間後の $^{14}\text{CO}_2$ 累積回収率が有意に低かった。
- (2)高カロリー輸液群では自由摂食群に比し、6時間の $^{14}\text{CO}_2$ 累積回収率が有意に低かった。しかし高カロリー輸液群間では、脂質の占めるカロリー比が高い輸液ほど6時間後の $^{14}\text{CO}_2$ 累積回収率が高い傾向であった。
- (3)絶食下の早期腹膜炎では6時間の $^{14}\text{CO}_2$ 累積回収率は対照群より有意に低かったが、高カロリー輸液下の早期腹膜炎では対照群より有意に高値を示した。
- (4)絶食下の肝障害では5時間後の $^{14}\text{CO}_2$ 累積回収率は対照群より有意に低かったが、高カロリー輸液下の肝障害では対照群より高い傾向を示した。

組織内 ^{14}C 濃度測定の結果

- (1)絶食群、自由摂食群間で大きな差は認められなかった。
- (2)高カロリー輸液群では自由摂食群に比し、脂肪組織、肝の ^{14}C 濃度が有意に高かった。
- (3)絶食下の早期腹膜炎では対照群に比し、脂肪組織、脾の ^{14}C 濃度が有意に高かったが、高カロリー輸液下の早期腹膜炎では対照群との間に有意な差は認められなかった。
- (4)絶食下の肝障害では対照群に比し、肝、脾の ^{14}C 濃度が異常に高い値を示したが、高カロリー輸液下の肝障害では対照群との間に有意な差は認められなかった。

PHLAの結果

- (1)絶食群では自由摂食群に比し、PHLA、H-TGLAは有意に低値であり、LPLAは低い

傾向であった。

(2)高カロリー輸液群では脂質の占めるカロリー比が高い群ほど、LPLAは有意に高値であり、H-TGLAは有意に低値であった。しかし、PHLAは不変であった。

(3)絶食下、高カロリー輸液下に関わらず早期腹膜炎では、LPLAは高い傾向にあり、H-TGLAは有意に低値であった。

(4)絶食下、高カロリー輸液下にも関わらず肝障害では、LPLAは不変であり、H-TGLAは有意に低値であった。

結 語

(1)脂質の占めるカロリー比が0～40%の範囲の高カロリー輸液下においては、脂質の占めるカロリー比の高い輸液ほど外因性脂質の燃焼は良好であり、脂肪組織への蓄積も少なく、LPLAは高値を示した。しかし、H-TGLAは著しく低値となり、肝の脂質代謝を抑制している可能性を示唆する。

(2)絶食下の早期腹膜炎では、外因性脂質の燃焼は非病態下に比べ抑制された。しかし、高カロリー輸液下の早期腹膜炎では、非病態下に比べ外因性脂質の燃焼は亢進していた。絶食下、高カロリー輸液下に関わらずLPLAはいずれも高い傾向を示し、H-TGLAは低値であった。以上より、早期腹膜炎では外因性脂質の代謝は亢進していると考えられる。

(3)絶食下の肝障害では、外因性脂質の燃焼は非病態下に比べ抑制された。しかし、高カロリー輸液下の肝障害では非病態下に比べ外因性脂質の燃焼は亢進し、LPLAの低下も少なく、¹⁴Cの組織内への異常な蓄積もないことから、外因性脂質の代謝は円滑に行われていると考えられる。

審査結果の要旨

脂質はエネルギー源としてのみならず必須脂肪酸欠乏症予防の意味でも重要な位置を占めており、臨床場においては静注用脂肪乳剤として一般に用いられている。しかし、外因性脂質に関しては、重症感染症、急性肝障害などの病態下での代謝は言うに及ばず、非病態下における代謝も十分に解明されているとは言えない。

そこで重症感染症および肝障害における外因性脂質の代謝を解明するため、ラットを用い盲腸結紮穿孔法による実験的腹膜炎およびD-ガラクトサミン腹腔内投与による薬剤性急性肝障害としたのち、 ^{14}C リノール酸を成分とする静注用脂肪乳剤を投与後、呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し脂質利用率を測定した(Radio respirometry: RRM)。呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ は投与された標識脂肪乳剤の酸化分解の程度を示すため栄養学上の意義があると考えられる。さらに組織内 ^{14}C 濃度を測定し、合わせて検討することにより脂質の生体内での動態を推測した。またヘパリンナトリウム静注後の血漿を酵素源として2種類のPost heparin lipolytic activities (PHLA) すなわちLipoprotein lipase activity (LPLA) およびHepatic triglyceride lipase activity (H-TGLA) の分別定量法について検討した。PHLAは血中リポ蛋白の組織内利用に大きく関わる酵素といわれ特にLPLAは脂肪乳剤すなわち外因性脂質の代謝の主役であることが報告されている。しかし、PHLAに関しては、糖尿病、癌患者など臨床例での報告は散見されるが、動物の病態モデルでの測定の報告はほとんど見られない。したがって、今回行ったラットの高カロリー輸液法を用いた重症感染症モデルおよび急性肝障害モデルにおけるPHLA測定結果は、新しい知見である。

RRM、組織内 ^{14}C 濃度、PHLAの測定結果よりあくまでもラットの高カロリー輸液下に作成されたモデルではあるが、早期腹膜炎、急性肝障害においても外因性脂質は十分に利用されていると考えられる。したがって、臨床的にも早期腹膜炎あるいは急性肝障害の際に高カロリー輸液を施行するにあたり外因性脂質を併用しても十分利用されることが予想される。さらにPHLAの測定は臨床的にも十分可能であり、今後各病態に応じた脂質投与を行う際にもその至適投与量決定の指標となりうる可能性があると考えられ、この意義は大きい。このような発表は、これまで欧米および本邦でほとんど報告されていない。

以上より、本論文は学位授与に値すると思われる。