

| | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名 (本籍) | ルイス アレジャンドロ マコト LUIS ALEJANDRO MAKOTO ハシモト クロダ HASHIMOTO KURODA |
| 学位の種類 | 医 学 博 士 |
| 学位記番号 | 医 博 第 1054 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 2 年 3 月 28 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 5 条第 1 項該当 |
| 研究科専攻 | 東北大学大学院医学研究科 (博士課程) 外科学系専攻 |
| 学位論文題目 | Superselective Transcatheter Arterial Embolization and Chemoembolization of the Normal and Cirrhotic Rat Liver : Effects on Hepatic Energy Charge and Oxygen Free Radical Production (正常および肝硬変ラットにおける超選択的肝動脈塞栓術および化学塞栓術——肝エネルギー代謝および活性酸素発生に対する影響) |
| 論文審査委員 | (主 査) 教授 松 野 正 紀 教授 森 昌 造 教授 豊 田 隆 謙 |

論 文 内 容 要 旨

肝動脈術塞栓術 (TAE) 及び化学塞栓術 (TAC) によるoxidative stressに対する, 肝エネルギー代謝の変化を, 正常ラット及びthioacetamideにて作成した肝硬変ラットを用いて実験的に検討した。

正常ラット, 肝硬変ラットをそれぞれ, ①生理食塩水に溶解したゼラチンスポンジ (1.5mg/ml) を用い, 肝左・中葉を超選択的に塞栓したもの (TAE), ②ゼラチンスポンジにMMC (1.6mg/kg bw) を混じた化学塞栓 (TAC) を行なったもの, ③MMCのみを動注したもの (MMC), ④生理食塩水のみを動注したもの (SS), の4群にわけた。

TAE, TAC後, 塞栓域のEnergy chargeは正常肝, 硬変肝ともに低下したが, 3時間後には前値に復した。

正常肝では, adenine nucleotideに変化は見られなかったが, 硬変肝の塞栓域ではATP及びtotal adenine nucleotide contents (TAN) の一過性の低下が認められた。総肝血流量 (THBF) は正常肝, 硬変肝の塞栓域で約50%にまで減少し, 前値に復すまでに1週間を要した。

Total glutathione (TGSH) は, 硬変肝で, 正常肝のほぼ2倍, 逆に硬変肝のGPX活性は, 正常肝のほぼ2分の1であり, 硬変肝はoxidative stressより防御されていると思われた。

正常肝では, SS群を除く各群のTGSHの低下と過酸化脂質 (LPO) が増加しており, free radicalの産生が考えられた。一方, 硬変肝においてはTAC群とMMC群のみがfree radicalの産生を誘導すると考えられた。

TAEとTACの肝癌及び非癌部肝への効果は塞栓による虚血とMMCによるoxidative attackにより決定される事が示された。

審 査 結 果 の 要 旨

今日、血管造影的手法を用いた超選択的動脈塞栓療法（TAE）ないし抗癌剤動脈内注入を伴う塞栓療法（TAC）は肝硬変合併肝癌にたいして広く用いられる治療の一つである。しかし、これらの急速な普及および散発して認められる合併症の発生にも関わらず、本療法の作用機序に対する基礎的検討はこれまでなされていない。本研究はその未解決の問題点に答えたものである。

今回著者はラットで肝のTAEモデルを作成し、まず肝左葉および中葉のみを塞栓するためのカテーテルの改良、そして塞栓物質の選択、投与方法などを確立した。その結果本モデルは、従来の全肝を塞栓していたモデルと異なりはるかに臨床状況に近くなり、また塞栓、非塞栓部位の比較検討も可能となった。

注目すべき所見として、超選択的にそして末梢のみに行われたTAEおよびTACでは肝のエネルギー代謝は殆ど影響を受けないことがあげられる。このことは肝虚血による合併症を最小限にとどめるためには、塞栓領域をできるだけ限定するのが望ましいことを示唆している。

一部にはTAE、TACは肝切除に先立って行われることがあるが、その際には、肝再生に最も関与している肝血流量の十分な回復を待って塞栓部のみを切除することが望ましい。本研究は血流の回復までに要する期間についても検討を行っているが、これは新たな知見といえよう。

近年、活性酸素による様々の臓器に対する影響が注目されているが、なかでも臓器虚血に合併する解除後の酸素障害について多くの研究が行われてきた。TAE療法はまさに虚血を誘発するものであるが、それによるフリーラジカル産生の可能性に対する検討はこれまでなされていない。また抗癌剤の一部ではその薬理学的作用機序をフリーラジカルを介していることが知られている。さらには、硬変肝や肝細胞癌、特に後者は正常肝組織に比べ酸化作用に対して弱いとされている。それ故本研究でTAEやTACがフリーラジカル産生をもたらしていることを示唆していることは興味深いことである。本研究よりTAEやTACの作用はその虚血による効果のみならず、逆に活性酸素による障害にもよることが想定され、塞栓後の合併症の一部は逆に酸化作用によると思われることが示された。

これらの知見より塞栓療法後には、肝の抗酸化作用を有する生体防御の起点を働かせることにより、その合併症のいくつかを未然に防ぐことができるであろう。

以上の研究成果より本研究は学位に値するものと思われた。