

氏名(本籍)	はし 橋	もと 本	ゆう 雄	じ 二
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	医	第	2255	号
学位授与年月日	平成2年9月12日			
学位授与の条件	学位規則第5条第2項該当			
最終学歴	昭和57年3月20日 岩手医科大学医学部卒業			

学位論文題目 手術侵襲に対する生体反応の研究
研究1. 手術侵襲下におけるホルモン変動
研究2. 手術侵襲下における好中球glycogen
synthase, phosphorylase活性の変動

(主査)
論文審査委員 教授 森 昌造 教授 大井 龍司
教授 松野 正紀

論文内容要旨

研究 1. 手術侵襲下におけるホルモン変動

【目 的】

Mooreの報告以来, 手術侵襲に対する生体反応として内分泌系の変動が注目されるようになり, その後数多くの報告がなされ, 内分泌系は病態や侵襲により大きく変動する事が明らかになってきた。しかしこれまで同一症例で多項目にわたり経時的にホルモン変動をみた報告はなく, いずれのホルモン変動が手術侵襲の指標に有用であるかはまだ明らかにされていない。

本研究では, 手術が頸部・胸部・腹部におよび侵襲が非常に大きい胸部食道癌手術症例におけるホルモンの基本的変動を詳細に検討し, いまだ明らかにされていない食道癌手術侵襲に対する生体反応の良い指標を解明しようとした。

【結 果】

- (1) T_3 , T_4 を除くすべてのホルモンが増加し術直後が最も不安定な時期であった。
- (2) GH, ソマトメジンCが最も早く増加しついでコルチゾール, その後, グルカゴンが増加した。
- (3) 尿中総カテコールアミン排泄量は術後増加しその回復には10~14日かかった。また拡大郭清例で最も増加した。
- (4) 食道癌手術侵襲下の甲状腺ホルモンの変化をまとめると, 術中から T_3 , T_4 , free T_3 , free T_4 は低下するが, TSHは変化せず, reverse T_3 が上昇する。術中から術後早期にかけて, 尿中への T_3 , reverse T_3 の排泄量増加が見られるが, T_4 は排泄されない。そしてこれらの回復には2週間を要した。
- (5) ホルモン変動は血中濃度よりも, 尿中排泄量(総カテコールアミン, T_3 , r- T_3)の変化が明らかで侵襲の強さを良く反映しており, 指標として有用であった。特に, 術後管理上最も重要な第1~3病日の尿中排泄量の変化をみれば, 各個体への侵襲の強さを把握できると考えられた。

研究 2. 手術侵襲下における好中球glycogen synthase, phosphorylase 活性の変動

【目 的】

手術侵襲によるホルモン変動が, 生体にどのような影響を与えるかを知る目的で好中球を材料として研究を進めた。好中球は手術侵襲や感染に対してす早く反応し生体防御機構の中心的役割を果たし, また臨床例において経時的に採取できる細胞である。さらに好中球は糖代謝機能を持ち,

その作用発現の為にエネルギーを産成している。糖代謝など生体反応を制御する重要な酵素は、Adrenaline, Glucagonなどによって活性化されるprotein kinaseを介するリン酸化と、Insulinなどによって活性化されるprotein phosphataseを介する脱リン酸化による刺激のon off機構により調節されている。食道癌手術症例の好中球で、経時的に測定できるglycogen synthase, phosphorylaseは、ホルモン変動にともないprotein kinase, protein phosphataseによってリン酸化型、脱リン酸化型となりglycogen合成分解を調節している。そこでこれら酵素のリン酸化、脱リン酸化の状態のバランスを好中球でみる事により、ホルモン変動の生体への影響をとらえられると考えた。そこで本研究では糖代謝の指標として、好中球に存在するグリコーゲン合成分解酵素であるglycogen synthase, phosphorylase活性を測定し、術後の酵素活性を検討した。さらにin vitroにおいて好中球のホルモン添加効果を測定し、術後のホルモン変動の生体への影響を検討した。

【結 果】

- (1) 食道癌手術症例において、好中球のglycogen代謝酵素活性は術直後から低下し第7病日から第14病日にかけて回復した。また第7病日以降は脱リン酸化型で不活性型であるphosphorylase bが多くなりglycogenは合成へ向かう傾向がみられた。
- (2) 酵素活性の低下している第2病日においてpredonine, adrenalinなどのホルモン添加効果が認められ、リン酸化型で活性型であるphosphorylase aが著明に上昇した。
- (3) 術直後には好中球のホルモン被刺激性が亢進していると考えられた。

審査結果の要旨

本研究は、手術侵襲に対する生体反応を、食道癌手術患者を主な研究対象として、術中術後のホルモン変動と、患者血中顆粒白血球のグリコーゲン代謝について詳細に検索したものである。

研究結果として、ホルモン変動においては、胸部食道癌術後に、①甲状腺ホルモンを除く全てのホルモンが増加し、術後4時間目が、最も変動が大きいこと。②成長ホルモン、ソマトメジナーCが最も早く、開胸直後に上昇すること。③尿中カテコールアミン排泄量が術中から著明に上昇し、その回復には、10～14日かかること。④術式によって尿中カテコールアミンの排泄量に差がみられること。⑤甲状腺ホルモン (T_3 , T_4) は、術中から著明に低下し、対照的にリバーズ T_3 が上昇し、さらに尿中に T_3 , リバーズ T_3 が排泄されること。⑥尿中 T_3 , リバーズ T_3 排泄は、胆石手術ではみられず、食道癌術後でみられることなどを見い出しており、生体への侵襲の強さをとらえる手段のひとつとして、尿中のホルモン排泄量の変化が有用であると結論している。

さらに、このようなホルモン変動を基盤に、好中球のグリコーゲン代謝を、リン酸化、脱リン酸化の面から研究し、その結果、①好中球グリコーゲン合成酵素活性は、術後活性が低下し、7～10病日に回復すること。②ホスホリラーゼ活性も低下すること。③術直後は、リン酸化型のホスホリラーゼaが優位であるが、7病日以降は、脱リン酸化型の6型が優位になり、同化期に入ること、④2病日の好中球にプレドニン、アドレナリン、グリカゴンなどの異化ホルモンを加えると、ホスホリラーゼaの活性が著明に上昇すること。⑤この反応が、術前や7病日の好中球ではみられず、2病日のみみられることなどを見い出している。

以上の結果を総合すると、本研究では、食道癌患者を中心に、術後の広範なホルモン変動の全容を明らかにしており、さらに、nonthyroidal illnessにおける、尿中 T_3 , リバーズ T_3 排泄量の増加という新たな知見を見出すとともに、手術侵襲を尿中ホルモン排泄量から、把えうることが明らかにされた。

また、好中球に着目して、そのグリコーゲン代謝酵素活性から、ホルモン変動にともなう、生体の異化期から同化期への転換をとらえることができることを酵素学的に明らかにし、さらに、好中球のホルモン感受性が術直後に著明に亢進することを見い出し、個体の反応性、感受性の面からも、手術侵襲の研究をすすめる必要性を示している。

本論文の内容は、術後代謝変動を酵素学的に解析する上で独創性にとみ、今後の研究の基礎となる研究であり、よって学位授与に値する論文である。