

氏 名（本籍） 三 國 潤 一

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 2 5 2 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 5 年 2 月 24 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 61 年 3 月 25 日
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 肝 切 除 術 後 早 期 に お け る 外 因 性 脂 肪 の 利 用 と 肝 エ
ネ ル ギ ー 代 謝 に 関 す る 実 験 的 検 討

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 松 野 正 紀 教 授 森 昌 造

教 授 豊 田 隆 謙

論 文 内 容 要 旨

肝切除術後、残肝は肝の多彩な機能を果たしながら尚且つ自己の機能的・形態的な再生を行わなければならない。このためには、栄養、水分、電解質をはじめとした厳重な術後管理が必要である。しかし、特に硬変肝切除術後は、術前より存在する低栄養や、糖利用能の低下などから、栄養管理に難渋することがしばしばである。今回、肝切除術後のエネルギー基質としての脂肪製剤投与の可能性を探るべく、長鎖トリグリセリド製剤（以下 LCT）と中鎖トリグリセリド製剤（以下 MCT）を用い、肝切除術後早期の外因性脂肪の利用状況と、脂肪製剤投与が肝エネルギー代謝におよぼす影響について実験的検討を加えた。

【対 象】

実験には、SD系雄性ラットを用いた。

8週齢、体重250グラム前後の正常肝ラット、6カ月間 Thioacetamide を飲料水として投与し作製した硬変肝ラットを対象とした。各々を、投与脂肪製剤の種類、肝切除術の有無により LCT 投与肝切除群、LCT 投与非肝切除群、MCT 投与肝切除群、MCT 投与非肝切除群の4群に分けた。

【方 法】

肝切除群は Higgins-Anderson の方法に準じ、70%肝切除術を行った。非肝切除群は肝切除群と同時間の開腹術を行った。

輸液組成は各群共に等カロリー（173Kcal/kgBW/day）、等窒素量とし、非蛋白熱量の3分の1を脂肪製剤で、3分の2をブドウ糖で投与した。

実験1：呼気ガス中¹⁴C回収率

12時間の絶食の後、70%肝切除術あるいは開腹術を加え、TPNを施行した。TPN開始12時間後に¹⁴Cで標識した脂肪製剤を投与し、投与後6時間にわたり呼気中¹⁴CO₂回収率を測定した。

実験2：全身オートラジオグラフィー

実験1にて¹⁴CO₂回収率測定終了後、ラットを犠死せしめ、肝、肺、脾を含む全身切片を作成し、オートラジオグラフィーを施行、¹⁴C標識脂肪製剤の局在を観察した。

実験3：肝ミトコンドリア呼吸能

12時間の絶食の後、70%肝切除術あるいは開腹術を加え、TPNを施行した。TPN開始12時間後、もしくは24時間後に採肝しミトコンドリア分画を精製、コハク酸を呼吸基質とした肝ミトコ

ンドリア呼吸能を測定。

実験4：肝エネルギーチャージ

実験3と同様に採肝し、高速液体クロマトグラフィーを用いて肝エネルギーチャージを測定。

【結 果】

実験1：MCTでは硬変肝、正常肝のいずれにおいても肝切除の有無に拘らず、極めて良好な¹⁴CO₂回収率が得られ、速やかにエネルギー源として酸化利用されていることが示された。一方LCTはMCTに比べて酸化利用率は劣り、特にLCT硬変肝切除群では有意に利用が抑制されていた。

実験2：LCTでは肝、肺、脾等の網内系諸臓器に多量に¹⁴Cの集積を見たのに対して、MCTでは肝に僅かに集積を見たにとどまった。

実験3：肝ミトコンドリアATP生成能は正常肝切除後12時間で、LCT投与群、MCT投与群いずれにおいても術前に比べて著明に亢進し、24時間後にも高値を保った。硬変肝では、術前から正常肝に比べて有意にATP生成能が低下していた。硬変肝切除後12時間、24時間におけるATP生成能は、MCT投与群では術前値に比べて有意な亢進が認められたものの、LCT投与群では有意の亢進は認められなかった。

実験4：残肝ECは肝切除術後低下し、正常肝LCT・MCT群および硬変肝MCT群では、24時間後までには回復傾向を認めたが、硬変肝LCT肝群では、著明な低下を認め、回復傾向は認められなかった。

【結 語】

LCTは、硬変肝切除後においてエネルギー源としての酸化利用は抑制されており、残肝エネルギー代謝を著しく抑制するため、硬変肝切除術後早期には投与を控えるべきである。これに対してMCTは正常肝、硬変肝いずれの場合にも肝切除術の有無にかかわらず効率良く酸化利用され、残肝のエネルギー代謝は良好に保たれるため、肝切除術後のエネルギー基質として有用であると考えられた。

審査結果の要旨

診断法の確立，術式の改良，術前・術後管理の進歩などにより，近年，肝細胞癌に対する切除術は積極的に行われるようになってきた。しかし，本邦における肝細胞癌は肝硬変合併率が高く，術後管理に難渋することが多いのが現実である。肝切除術は生体にとって大きな侵襲であり，術後は残存肝の再生をはじめとする生体諸反応のために大量のエネルギーが必要とされる。その供給源となっているのが肝ミトコンドリアであり，肝ミトコンドリアにおける ATP 生成が円滑に行われるように適切な栄養管理を行わなければならない。しかし，最近，硬変肝切除後早期においては，従来行われてきたブドウ糖による高カロリー栄養補給は，残肝エネルギー代謝に不利であることが明らかにされた。

そこで本研究では，耐糖能低下などによりブドウ糖のみでは十分なエネルギー投与が出来ない場合，エネルギー源としての脂肪製剤投与の可能性を探るべく，ラットを用い長鎖脂肪酸製剤（LCT）と中鎖脂肪酸製剤（MCT）投与時の肝エネルギー代謝について検討し，以下の点を明らかにしている。

^{14}C にて標識した LCT，MCT を投与し呼気ガス中 $^{14}\text{CO}_2$ の回収率を測定。MCT 投与群は，極めて良好な $^{14}\text{CO}_2$ 回収率が得られ，MCT が速やかにエネルギー源として酸化利用されていることが示された。一方 LCT は MCT に比べて酸化利用率は劣り，特に硬変肝切除後では有意に利用が抑制されていた。 ^{14}C にて標識した LCT，MCT を投与した後，全身オートラジオグラフィーを施行。LCT は肝，肺，脾等の網内系諸臓器に大量の集積を見たのに対して，MCT は肝に僅かに集積を見たにとどまった。硬変肝切除術後の肝ミトコンドリア ATP 生成能は，MCT 投与群では術前値に比べて有意な亢進が認められたものの，LCT 投与群では有意の亢進は認められなかった。残肝エネルギーチャージは肝切除術後低下し，MCT 投与群では，肝切除術後24時間までには回復傾向を認めたが，硬変肝 LCT 投与群では，著大な低下を認め，回復傾向は認められなかった。以上の結果より，LCT は，硬変肝切除後においてエネルギー源としての酸化利用は抑制されており，残肝エネルギー代謝を著しく抑制するため，硬変肝切除術後早期には投与を控えるべきであり，これに対して MCT は肝切除術後も効率良く酸化利用され，残肝のエネルギー代謝は良好に保たれるため，肝切除術後のエネルギー基質として有用であると考えられた。

従来，硬変肝切除術後には脂肪製剤の投与は控えるべきであると言われてきたが，肝エネルギー代謝の面からこれを詳細に検討した報告はなかった。本研究において，LCT が硬変肝切除術後に有害であり，MCT はエネルギー基質として有用であることが明らかにされたのは意義深く，十分に学位授与に値するものと考えられる。