EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC ETHANOL ADMINISTRATION ON HEPATIC HEMODYNAMICS AND HEPATIC OXYGEN CONSUMPTION IN AWAKE RATS

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 早田, 謙一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1022

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第　１６９号	学位授与年月日	平成　６年　３月２５日
氏　　名	早　田　謙　一		
論文題目	EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC ETHANOL ADMINISTRATION ON HEPATIC HEMODYNAMICS AND HEPATIC OXYGEN CONSUMPTION IN AWAKE RATS (覚醒ラットにおける急性および慢性エタノール投与の肝酸素需給動態におよぼす影響)		

医学博士　早田謙一

論文題目

EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC ETHANOL ADMINISTRATION ON HEPATIC HEMODYNAMICS AND HEPATIC OXYGEN CONSUMPTION IN AWAKE RATS

（覚醒ラットにおける急性および慢性エタノール投与の肝酸素需給動態におよぼす影響）

論文の内容の要旨

〔目的〕アルコール性肝障害の発症機序の一つとして、肝ハイポキシアが考えられている。慢性のエタノール消費により肝酸素消費量は亢進するとされ、それに相応する酸素供給が得られない時に、肝の壊死が生じるというものである。しかしながら、エタノールの肝酸素需給動態におよぼす影響にはまだ一定の見解はなく、また in vivo における十分な検討もなされていない。今回、覚醒ラットを用い、急性および慢性エタノール投与における肝酸素需給動態を検討した。

〔方法〕Sprague-Dawley 雄性ラットを18時間絶食後、エーテル麻酔下に大腿動脈、門脈、肝静脈、左心室にカテーテルを留置し、約4時間の覚醒時間をおき下記実験デザインに基づき肝血流量、血液酸素含量の測定を行った。血液酸素含量は、大腿動脈、門脈、肝静脈カテーテルより採血し、血液ガス分析装置にてヘモグロビン酸素飽和度より求めた。肝血流量は上記採血後ただちに放射性マイクロスフェアー法にて測定した。肝酸素供給量および肝酸素消費量は肝血流量と各血液酸素含量より算定した。

1）急性経口エタノール投与における肝酸素需給動態の検討

1、2、3 g／kg body weight（bw）のエタノールを胃管にて投与し、1時間後に血液酸素含量および肝血流量を測定した。対照群には水を投与した。（ラット数は各群7～9匹とした。）

2）急性経口エタノール投与における肝酸素需給動態の経時的変化の検討

5 g／kgbwのエタノールを胃管にて投与し、1、3、5、12、24時間後に測定した。対照群には水を投与した。（ラット数は各群4～20匹とした。）

3）急性血管内エタノール投与における肝酸素需給動態の検討

1、2 g／kgbwのエタノールを30分かけて心室内投与し、1時間後に測定した。対照群には、生理的食塩水を投与した。（ラット数は各群5～10匹とした。）

4）慢性エタノール投与における肝酸素需給動態の検討

総カロリーの36％をエタノールで置換したエタノール含有液体飼料（アルコール食）とスクロースを用いたコントロール液体飼料（コントロール食）にて6週間 pair-feeding した。コントロール食群、アルコール食群ともさらに急性エタノール追投与群と非投与群の計4群に分けた。急性エタノール追投与は2 g／kgbw のエタノールを30分かけて心室内投与し、1時間後に測定した。急性エタノール非投与群は術後5時間後に測定した。（ラット数は各群6匹とした。）

〔結果〕急性エタノール投与においては、経口投与、血管内投与とも心拍出量や肝動脈血流量には差は見られなかったが、門脈血流量はエタノール群において有意な増加が認められた。血液酸素含量はエタノール投与により肝静脈血で著明な上昇が見られた。肝酸素供給量はエタノール投与により有意な増加が見られたが、肝酸素消費量は有意に減少していた。この変化は5 g／kgbw のエタノール経口投与では、投与1時間後から5時間後まで持続し、24時間後には肝酸素供給量はコントロールと同等となったが、肝酸素消費量は逆に有意な増加が見られた。慢性エタノール投与においては、急性エタノール非投与時(慢性エタノール投与離脱期)では肝血流量および肝酸素供給量はコントロール食群と差はなかった

が、肝酸素消費量は有意に増加していた。アルコール食群への急性エタノール追投与はコントロール食群への急性エタノール投与と同様、門脈血流量と肝酸素供給量を有意に増加させ、肝酸素消費量を有為に低下させた。

〔結論〕覚醒ラットを用いて、エタノール投与における肝酸素需給動態を検討したところ、慢性エタノール投与離脱期及び急性エタノール投与24時間後は、肝酸素供給量は変化せず、肝酸素消費量の増加が認められた。一方、急性エタノール投与数時間後までは、エタノールの投与方法の違いや慢性エタノール投与の有無に関係なく肝酸素供給量は増加し、肝酸素消費量は減少した。この肝酸素消費量の減少は急性エタノール投与により何らかの肝酸素利用障害が生じている可能性を示唆するものと思われた。

論文審査の結果の要旨

アルコール性肝障害の発生機序に係わる因子として肝臓の低酸素状態が従来から挙げられている。この低酸素状態は肝に対する酸素供給と肝における酸素消費のバランスが崩れることによって発生するが、申請者はラットを用いた急性ならびに慢性エタノール投与実験において肝における酸素供給量と酸素消費量をそれぞれ測定することにより両者のバランスがいかに崩れるかという点について検討した。

肝に対する酸素供給量は門脈血流量と肝動脈血流量、さらにそれぞれの血液酸素含量から求めた。また肝における酸素消費量は上記の酸素供給量から、肝静脈血として肝から流出する酸素残量を差し引いて求めた。

以上の様な肝の酸素供給消費動態の変化を次の4項について検討した。

1）エタノール急性経口投与時において投与量を変えた場合、つまり投与量における検討

2）エタノール急性経口投与後において24時間までの経時的検討

3）エタノール急性血管内投与に代えた際の経口投与との違い

4）6週間にわたるエタノール慢性経口投与とさらにこれにエタノールを急性血管内投与した場合の検討

以上のような実験下でえられた結果としては、まず急性エタノールの1、2、3g／kg体重の投与では肝に対する酸素供給量は増加するものの（これは門脈血由来による）、逆に肝の酸素消費量は減少していた。この現象は経口とともに血管投与時において同じように認められた。この酸素消費量の減少は急性エタノール投与により肝において酸素利用障害が生じたためと申請者は解釈している。

他方、急性投与時であっても24時間を経過したあとでは肝への酸素供給量は元に復していたが、肝の酸素消費量は逆に増加していた。また6週間の慢性投与後では肝への酸素供給量には異常はないものの肝における酸素消費量は増加していた。このような慢性投与ラットにさらに急性に血管内投与を負荷すると、肝への酸素供給量の増加、肝における酸素消費量の減少という現象が再度みられた。

以上の成績からエタノールの急性投与によってラット肝において酸素の利用障害が、また慢性投与によって肝における酸素利用の亢進が発生するものとみなされ、いずれもアルコール性肝障害のメカニズムに関与する可能性が示唆された。

本研究に関連して次のごとき質疑応答がなされた。

1）ラットを用いた本実験におけるエタノール投与量と投与期間はヒトの場合どの程度に相当するか

2）肝循環における buffer response 発生の有無

3）急性投与時における門脈血流量増加と肝酸素消費量減少の機序

4）経口投与と血管内投与時における門脈血エタノール濃度の違いとその影響

5）抗エンドセリン薬投与の影響

6）本慢性実験とアルコール依存症との関連性

7）アイソトープ希釈法による心拍出量測定とそれに係わる血行動態測定値の誤差

これらの質問に対して申請者の回答は適切であり、研究内容も博士（医学）の学位論文として十分であると全員一致で評価した。

論文審査担当者　主査　教授　池田和之

副査　教授　大原健士郎　副査　教授　金子榮蔵

副査　助教授　植松俊彦　副査　助教授　中村達