大量肝切除後におけるエンドトキシン血症の肝網内系に及ぼす影響に関する実験的研究

メタデータ	言語: Japanese
	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: 丸尾, 啓敏
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1424

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	医博論第　１４７号	学位授与年月日	平成　５年　３月　９日
氏　　名	丸　尾　啓　敏		
論文題目	大量肝切除後におけるエンドトキシン血症の肝網内系に及ぼす影響に関する実験的研究		

医学博士　丸尾啓敏

論文題目

大量肝切除後におけるエンドトキシン血症の肝網内系に及ぼす影響に関する実験的研究

論文の内容の要旨

目的〕大量肝切除後の早期死亡率は高く、早期死亡例にはエンドトキシン（ET）血症や重篤な感染症が合併している例が多い。血中のETはクッパー細胞（Kc）により処理されるが、肝切除後、肝再生過程にET血症が起こるとKcにどの様な影響を与えるかについての研究は少なく、とくに80%を越える肝切除後についての報告はない。そこで、致死量以下のETが肝再生中の肝網内系に及ぼす影響について実験的に検討した。

対象および方法〕ラットに34%、70%、84%の肝切除を行い、ET非投与群を各群の対照群とし、別に肝非切除ラットを正常対照とした。対照群と同様に作成した肝切除ラットに肝切除後1，3，5日目にETを経尾静脈的に投与した。致死量以下の安全な量として34%肝切除術後のいずれの時期に投与しても100%生存が得られた1mg／kg体重をET投与量とした。このET投与群は肝切除後同日数を経過したET非投与群との比較の上からET投与2日後に屠殺し、以下の検索を行い対照群と比較した。検索項目①生存率、②肝重量再生率、③Kcの分布：ジアミノベンチジンにて内因性パーオキシダーゼが染色された細胞をKcとし、区域別に単位面積当りのKc数を数えた。④網内系機能検査：炭粉クリアランスから血中消失率K値を算出した。⑤組織学的検索：HE染色、PTAH染色を行い、肝組織の傷害および修復の程度、血栓形成の有無を観察した。

結果〕(1)肝切除後ET投与群のみに死亡例がみられ、84%切除群3日目ET投与の生存率（20%）は70%切除群の1、3日目ET投与の生存率より有意に低下した（$p<0.05$）。(2)ET投与群と非投与群の間に肝重量再生率に差はなかった。(3)肝非切除の正常対照群ではET投与2日後の門脈域周囲、小葉中心域のKc数は各々1.1倍、1.3倍に増加した。70%および84%切除ET非投与群の小葉中心域Kc数は各々5日目と7日目に正常対照群の約2倍に増加して頂点に達し、小葉全体が均一なKcの分布密度を示した。一方、ET投与ラットにおいて34%切除群ではET投与後のKc数はET非投与群と同様の値を示した。70%および84%切除群のKc数はET投与により増加率が低下したが、特に小葉中心域では著明な減少を示し、肝切除後3日目にETを投与したラットでは、その2日後のKc数は70%切除群で術前値の1.1倍、84%切除群では0.7倍であった。(4)正常対照ラットの炭粉血中消失率K値は0.025±0.008であった。K値は肝切除ET非投与の全群で術後1日目に術前値以下に低下したが、70%切除の5日目には術前値の1.7倍に、84%切除の7日目には1.4倍に賦活化され、K値は小葉中心域Kc数の増加と相関を示した（$r=0.9$）。一方、ET投与2日後のK値は著明に低下したが、特にKcの再生が賦活化した肝切除後3日目にETを投与したラットでは、その2日後のK値は70%切除群0.016±0.003、84%切除群0.010±0.002と最も強くK値が低下した。(5)死亡例の肝組織中には全例に肝壊死と肝、腎、脾にフィブリンがみられ、DICの所見を認めた。

考案〕大量肝切除後の肝再生過程早期には軽度のET血症が術後死亡の原因になり得るとともに、Kcの増

殖抑制と数の減少を起こし、生体防御上重要な網内系機能を高度に抑制することを認めたが、これは正常肝において軽度のET血症がKc数の増加、網内系機能亢進を起こすこととは逆の現象である。現在までこのことを指摘した報告はなく、肝再生途上の患者において術後感染症によるET血症の病態を考える上できわめて重要な問題であると考える。また肝切除は個体のETに対する感受性を亢進させ、それが微小循環の傷害による肝壊死を発生する可能性が考えられた。

結論］大量肝切除ラットにおいて術後早期には致死量以下のET血症でもKcの数の減少と網内系機能の著明な抑制を引き起こした。さらに大量肝切除術後早期はETに対する感受性が亢進し、DICおよび肝壊死に陥り易い状態であることが判明した。

論文審査の結果の要旨

悪性腫瘍をはじめとする各種の重篤な肝疾患の際に大量肝切除術を行うが、術後しばしば種々の合併症を引き起こす。とくに、術後エンドトキシン（ET）血症が起こると肝再生過程や、網内系機能に対する影響が大きいと考えられるが、その詳細はまだ明らかでない。そこで、申請者は致死量以下の ET を実験的に肝切除を施したラットに投与し、肝再生中の肝網内系に及ぼす影響を解明しようとした。

審査委員会において申請者によりなされた口頭発表と論文内容について審査した結果、本論文の特徴として次の点が評価された。

1．Wistar系雄性ラットを用い、34%, 70%、84%肝切除を行い、E. coli由来LPSをETとして1mg／kg体重静脈内投与したのち、生存率、肝重量再生率、肝内クッパー細胞（Kc）の分布等の変化をET非投与群と比較検討している。この際用いた材料、方法、判定法等はいずれも本研究目的を解明する上で適切であると判断された。とくに、Kc分布を抗ラットMφ単クローン抗体（ED_2）を用いた免疫組織化学的染色法と、カーボンクリアランス法による網内系機能検査はいずれも特異性、精度、再現性において問題がないと判断された。

2．肝切除後ET投与群のみに死亡例が見られ、死亡例の肝組織内には全例に肝壊死と肝、腎、脾にDICの所見が認められることから、肝切除後の肝再生早期には軽度のET血症が術後死亡の原因になることを主張した。

3．肝内Kcの増加率の解析により、大量肝切除群（70%－84%）ではET非投与群と比べ、ET投与群でKcの増殖率の低下がみられ、とくに小葉中心域で顕著であることを見いだし、ET血症が肝切除後に起こるKcの増殖過程に抑制的に作用することを明らかにした。

4．肝の網内系機能をカーボンクリアランス法で解析した結果、大量肝切除群では術後3日目でET投与が網内系機能の回復を著しく抑制することを見いだし、Kcの増殖や活性の抑制と密接に関連することから、肝切除後のET血症が肝網内系機能を抑制し、肝再生に重篤な影響を及ぼすことを主張した。

委員会において、とくに独創的な所見として高く評価された点は、正常肝においては軽度のET血症が網内系機能の亢進を起こすのに対し、肝切除後の再生肝では反対に軽度のET血症が網内系機能を高度に抑制することを動物実験によって明らかにしたことである。また、大量肝切除が個体のETに対する感受性の亢

進や微小循環の障害に関係し、DIC や肝壊死の原因になる可能性を提示した点は、肝再生時の術後感染症による ET 血症の病態を考える上で示唆に富むものであるとして評価された。

審査の過程において次のような質疑が申請者になされた。

1．肝切除後の網内系刺激因子について
2．クッパー細胞の起源とその刺激因子について
3．Kc の分布域として、門脈域周囲と小葉中心域に分けて解析した理由とその意義について
4．肝切除術の対照として、sham 手術を行ったか
5．ET の投与量、投与経路、投与時期に関して基礎的検討を行ったか
6．肝内の Kc 数とカーボンクリアランス能、生存率との相関について
7．肝切除後、ET 投与群の死亡原因について
8．肝切除後の肝循環血行動態の変化について
9．肝切除後に惹起する DIC、および肝壊死の予防法について
10．肝壊死の部位と血栓症の惹起部位との相関について
11．ET の肝以外の他臓器への影響を考慮したか
12．germ free ラットにおいて本研究と同様の実験を行ったか

以上の試問に対し、申請者はほぼ適切な解答を行ったので本論文は博士（医学）の学位授与に値するものと審査員全員で判定した。

論文審査担当者　主査　教授　山下　昭
副査　教授　白澤春之　副査　教授　馬場正三
副査　教授　吉見輝也　副査　助教授　木村泰三