HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

PLATELET-ACTIVATING FACTOR IN HEPATIC ISCHEMIA / REPERFUSION INJURY —THE EFFECTS OF A PAF ANTAGONIST COMBINED WITH A PROSTAGLANDIN I2 ANALOGUE—.

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: 西山, 雷祐 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1469

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　１９２号	学位授与年月日	平成　６年１２月１６日
氏　　名	西　山　雷　祐		
論文題目	PRATELET-ACTIVATING FACTOR IN HEPATIC ISCHEMIA / REPERFUSION INJURY -THE EFFECTS OF A PAF ANTAGONIST COMBINED WITH A PROSTAGLANDIN I_2 ANALOGUE- (肝虚血/再灌流障害における血小板活性化因子(PAF)PAF 拮抗剤とプロスタグランディンI_2誘導体との併用投与の効果について)		

博士(医学)　西 山 雷 祐

論 文 題 目

PLATELET-ACTIVATING FACTOR IN HEPATIC ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY-THE EFFECTS OF A PAF ANTAGONIST COMBINED WITH A PROSTAGLANDIN I_2 ANALOGUE - .

(肝虚血 / 再灌流障害における血小板活性化因子 (PAF) -PAF 拮抗剤とプロスタグランディン I_2 誘導体との併用投与の効果について)

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的) 微小環境の重要なメディエーターである血小板活性化因子 (platelet-activating factor : PAF) の肝虚血 / 再灌流障害における関与を調べるため、PAF 拮抗剤とプロスタグランディン I_2 (PGI_2) 誘導体を用いて実験を行った。

(対象及び方法) ラットの門脈-頸静脈間に外シャントを作成し、肝門部で肝動脈、門脈、胆管の遮断及び解除により、肝温阻血 / 再灌流モデルを作成した。

実験群はシャント作成のみの対照群 (n=15) 、生理食塩水を投与後60分温阻血を行った NS 1 群 (n=15) に対して、生理食塩水を阻血前投与した NS 2 群 (n=16) 、PGI_2誘導体 (OP-41483) を阻血前投与した PGI_2群 (n=26) PAF 拮抗剤 (TCV-309) を再灌流時投与した TCV 群 (n=25)、PGI_2誘導体と PAF 拮抗剤を併用投与した PGI_2+TCV群 (n=25) の 4 群には120分温阻血を負荷した。以上の 6 群で 1 ケ月生存率、再灌流後 1 時間の胆汁産生量、再灌流 1 時間後の門脈及び肝静脈血中エンドトキシン量、肝組織中還元型及び酸化型グルタチオン量 (GSH 及び GSSG)、肝組織像を比較検討した。

(結果) 1 ケ月生存率：対照群は100% (5 / 5)、NS 1 群は80% (4 / 5) と良好であった。NS 2 群は再灌流後 5 ～13時間で死亡し (0 / 6)、PGI_2、TCV、PGI_2+TCV 群は50% (8 / 16)、80% (12 / 15)、86.7% (13 / 15) と改善した ($P<0.05$)。PGI_2+TCV 群は PGI_2群と比べ有意に改善した ($P<0.05$)。胆汁産生量:NS 2 群の胆汁産生は他群に比べ不良であった ($P<0.005$) 。PAF 拮抗剤を投与した 2 群は PGI_2群より、PGI_2+TCV 群はそれぞれ単独投与の群より胆汁産生が保存された ($P<0.025$)。胆汁産生量は生存率と強い相関を示した ($R=0.884$)。門脈及び肝静脈血中エンドトキシン量:NS 2 群の門脈及び肝静脈血中エンドトキシン量は他の 5 群に比べ高値を示した ($P<0.05$)。PGI_2誘導体を投与した 2 群は TCV 群に比べ有意に上昇が抑えられた ($P<0.05$)。肝組織グルタチオン量:PAF 拮抗剤を投与した 2 群は PGI_2群に比べ GSH が保存された ($P<0.05$)。全ての120分温阻血群は NS 1 群より GSSG が増加したが、PGI_2+TCV 群の増加は他の群に比べ軽度であった ($P<0.01$)。GSSH/GSH の比は NS 1 群で120分温阻血群より低値であった ($P<0.001$)。PAF 拮抗剤を投与した 2 群は PGI_2群より ($P<0.05$)、PGI_2+TCV 群は TCV 群より ($P<0.01$) 低値を示した。組織学的所見：対照群には肝組織の障害はなく、NS 1 、PGI_2、TCV 及び PGI_2+TCV 群は類洞内の軽度の鬱血を認めるのみであった。NS 2 群は辺縁帯から中間帯にかけて強い鬱血と肝細胞の空胞変性を認めた。

(考察) ラットの全肝温阻血時間の限界は60-90分といわれている。本実験において120分温阻血 / 再灌流後の生存率は80-87％で、このような良好な成績の報告はない。

再灌流中の胆汁産生は肝細胞中 ATP の回復と相関するといわれている。PAF 拮抗剤は単独または

PGI_2誘導体との併用投与で肝細胞のATP回復に有効で、生存率の改善につながったと考えられる。

本実験では腸管の鬱血予防のために外シャントを作成したが、PGI_2誘導体を投与しない120分温阻血群では血中エンドトキシンが高値となった。これはPGI_2誘導体の細胞保護及び微小循環改善作用が腸管粘膜を保護し、エンドトキシンの血中への侵入を防いだものと考えられる。ラットの血小板にはPAF受容体はないが、エンドトキシンはPAFを誘導し、PAFの投与によりエンドトキシンショック様の反応を示すことが報告されている。PAF拮抗剤がエンドトキシンの高値にかかわらず生存率を改善したことは、PAFの肝温阻血/再灌流障害における関与を示している。更にPAFは内因性のPGI_2を誘導し、PGI_2はPAFの放出を抑制するため、PAF拮抗剤とPGI_2誘導体の併用投与は互いの効果を増幅したと考えられる。

グルタチオンは肝に存在する抗酸化物質で、GSSG/GSHの比が酸化的ストレスの指標になること、虚血/再灌流後の中間帯における肝細胞壊死はキサンチンオキシダーゼにより発生するフリーラジカルが原因であることが報告されている。PAF拮抗剤とPGI_2誘導体は酸化的ストレスを抑えることにより、肝細胞壊死を防いだと考えられる。

（結論）PAF拮抗剤は120分肝温阻血/再灌流後の生存率、胆汁産生及び肝組織グルタチオンの保存を有意に改善した。肝温阻血/再灌流後の病態にPAFが関与している。PGI_2誘導体は肝温阻血/再灌流後のエンドトキシン血症を抑制した。PAF拮抗剤とPGI_2誘導体の併用は再灌流後の病態を更に改善した。

論文審査の結果の要旨

肝移植、肝切除、肝腫瘍摘出等の肝手術に際して、肝の虚血、再灌流時の障害を最小限に抑えることが、重要な課題である。申請者はラット肝の温阻血、再灌流傷害における血小板活性化因子（PAF）の役割、およびPAF拮抗剤とプロスタグランディンI_2誘導体の傷害抑制作用について研究した。すなわち、ウイスター系雄ラットを用い、門脈遮断時の門脈圧亢進による腸管のうっ血を避けるために門脈－頸静脈間に外シャントを作成し、肝門部で門脈、肝動脈、胆管を遮断、解除することにより肝の温阻血/再灌流モデルを作成した。このような肝温阻血/再灌流モデルラットにPGI_2誘導体、PAF拮抗剤、をそれぞれ単独、または両者を併用して投与し、それぞれ生存率、胆汁産生量、エンドトキシン血中濃度、肝組織グルタチオン量を測定し、また、それらの肝組織所見を対照群と比較することにより薬剤の効果を検討した。その結果、

①生存率は、120分間肝の温阻血後再灌流を行うと、胆汁産生量が低下して、5～13時間で全例が死亡するが、PGI_2誘導体、PAF拮抗剤投与により生存率が著明に改善し、特にPAF拮抗剤投与群でその効果が強く、胆汁産生量も生存率と平行して増加した。

②肝静脈血および門脈血中のエンドトキシン量は両薬剤投与により低下するが、特にPGI_2誘導体の投与によりその効果が強く出現した。

③肝におけるグルタチオン量は、温阻血/再灌流により、還元型が減少し、酸化型が増加するが、PAF拮抗剤により、その反応が抑制され、PGI_2併用によりPAFの効果が増強された。

④温阻血120分後再灌流により、肝小葉は辺縁帯から中間帯にかけて強いうっ血と肝細胞の空胞変性を来したが、両薬剤投与により傷害防禦効果がみられた。

以上より肝温阻血/再灌流後の病態にはPAFが関与しており、PAF拮抗剤が、その傷害予防に有効であること、またこの際みられるエンドトキシン症の発症の予防にPGI_2が有効で、両薬剤の併用が

再灌流後の病態の改善に有用であることを証明した。

本研究では、肝温阻血／再灌流の有用なモデル動物を作成し、肝手術にみられる肝温阻血／再灌流障害の予防に有用な薬剤を見出し、今後の臨床応用が期待できるものとして高く評価された。

申請者の発表に対し次のような質疑が行われた。

①薬物投与量の決定方法

②シャント作成の意義。シャントチューブの太さは適切か

③PGI_2を用いた理由

④PGI_2がエンドトキシンを低下させる機序

⑤PGI_2誘導体の作用時間

⑥PGI_2と過酸化脂質との関係

⑦ラットの死因は何か

⑧エンドトキシン産生部位はどこか

⑨グルタチオン比を用いた理由

⑩肝小葉中間帯の障害がおこる機序について

⑪PAF の産生部位はどこか

⑫PAF の測定は可能か

以上の質問に対する申請者の解答は適切であり研究内容も博士（医学）の学位論文にふさわしいものと全員一致で判定した。

論文審査担当者　主査　教授　吉見輝也

副査　教授　平光忠久　副査　教授　藤瀬裕

副査　助教授　浦野哲盟　副査　助教授　室博之