



Pancreatic damage resulting from temporary portal triad interruption during partial hepatectomy : Protective effect of a Prostaglandin I2 analogue

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 落合, 秀人 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1576

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 299号	学位授与年月日	平成11年 3月 9日
氏 名	落 合 秀 人		
論文題目	Pancreatic damage resulting from temporary portal triad interruption during partial hepatectomy:Protective effect of a Prostaglandin I₂ analogue (間歇的肝流入血行遮断下の肝切除術後の膵障害に関する実験的研究 : Prostaglandin I₂誘導体の保護作用について)		

博士(医学) 落合秀人

論文題目

Pancreatic damage resulting from temporary portal triad interruption during partial hepatectomy: Protective effect of a Prostaglandin I₂ analogue

(間歇的肝流入血行遮断下の肝切除術後の膵傷害に関する実験的研究: Prostaglandin I₂ 誘導体の保護作用について)

論文内容の要旨

[はじめに]

肝切除術中の出血制御目的のため、間歇的肝流入血行遮断法 (Pringle 法) が広く用いられている。出血量を減少させるためには Pringle 法は有用であるが、虚血・再灌流障害による残肝への影響に加え、門脈系の鬱血による膵および小腸の組織傷害を引き起こすことが考えられる。これに関連して、Pringle 法施行下の肝切除術後の高アミラーゼ血症に関する報告も散見され、その中には重篤化した症例の記載もあるが、その原因である膵組織傷害の発生機序についての詳細な検討は行われていない。

Prostaglandin I₂ (以下、PGI₂) は血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を有し、微小循環障害の改善に加え、細胞保護作用についても知られている。PGI₂ の誘導体は安定性に優れ、作用時間の延長も認められるが、本薬剤の膵組織に対する効果は冷保存膵への保護作用が明らかにされているのみで、Pringle 法施行下の肝切除における膵傷害に対する効果は明らかにされていない。

Pringle 法施行下肝切除における膵傷害の原因として、門脈圧亢進による小腸の透過性亢進と、それに伴う内因性エンドトキシン血症の関与の可能性を考え、本研究ではこの仮説を証明することと、そのような病態下での PGI₂ 誘導体の有効性を検討した。

[材料ならびに方法]

雄性SDRat (240~270g) をバルビタール麻酔下に開腹し、肝門部で肝動脈、門脈、胆管を一括遮断する。10分間遮断した後5分間遮断解除し、これを4回繰り返した後にHiggins and Andersonの方法に準じて70%の肝切除を行った。

実験群として、1 ml の生理食塩水にて溶解した PGI₂ 誘導体 (200 μ g/kg) を大伏在静脈から持続投与した群 (PG群) と、同量の生理食塩水を投与した群 (NS群) を作成し、以下の項目を比較検討した。

- (1) 7日間の生存率
- (2) 平均動脈圧および門脈圧
- (3) 遮断終了後3、6、12、24、72時間の門脈血中のアミラーゼ、リパーゼ、エンドトキシン値および大動脈血中のAST、ALT値
- (4) FITC-labelled dextranを用いた小腸の透過性の経時的変化
- (5) HE染色標本による肝・肺・膵・回腸の組織学的評価
- (6) 膵組織中のアポトーシス細胞の検出 (TUNEL法)

[結果]

- (1) 生存率はPG群が100%、NS群が50%であり、有意差を認めた ($p < 0.05$)。
- (2) 平均動脈圧および門脈圧は両群間に有意差を認めなかった。

- (3) NS群に比し、PG群では肝切除後6、12、24時間でのアミラーゼ、リパーゼの上昇と3、6時間でのエンドトキシンの上昇が有意に抑えられた ($p < 0.05$)。両群の血漿 GOT、GPT は肝切除後24時間目に頂値を示したが、両群間に有意差は認められなかった。
- (4) 術後、小腸の透過性は両群において術前値より有意に上昇したが、肝切除後1、3時間でのPG群の小腸の透過性はNS群に比し有意に抑えられた。
- (5) 脾組織にはラ氏島周囲を主体とした浮腫、出血および腺房細胞壊死がみられた。また、肝・肺では好中球の浸潤が、回腸では粘膜内への出血による傷害がそれぞれ認められた。これらの組織傷害は両群において肝切除後24時間目に最も強くみられたが、72時間目まで両群間に明らかな差は認められなかった。
- (6) 脾組織中のアポトーシス細胞は肝切除12、24時間目のNS群の組織にのみ少数認められ、PG群には全くみられなかった。

〔考察〕

Pringle 法施行下のラット部分肝切除術後には、脾組織の鬱血障害、小腸の透過性亢進と、それに起因すると考えられる門脈血中のエンドトキシン値の上昇を認め、生存率の低下もみられた。

エンドトキシン血症が脾傷害を惹起することは実験的に証明されており、本実験での結果から Pringle 法施行下の肝切除術後における脾組織傷害には門脈圧上昇による鬱血だけでなく、小腸の透過性亢進によるエンドトキシンの門脈血中への移行も関与していると考えられた。

一方、 PGI_2 誘導体投与により肝切除術後の生存率は有意に向上することが判明した。これには PGI_2 誘導体の脾組織に対する保護作用に加え、小腸の透過性亢進を抑え、結果として門脈血中へのエンドトキシン流入が減少したことにより脾組織傷害が軽減されたことが関係したものと考えられた。

〔結論〕

Pringle 法施行下の肝切除術後の脾組織傷害の発生には、門脈圧亢進による脾組織の鬱血と小腸の透過性亢進によるエンドトキシンの門脈血中への移行が関与している可能性がある。

本病態下での脾組織傷害の軽減に、 PGI_2 誘導体の投与は有効である。

論文審査の結果の要旨

肝切除術中の出血制御目的のため、臨床で広く用いられている間歇的肝流入血行遮断法 (Pringle 法) は有用であるが、残肝に対する虚血・再灌流障害をはじめとして、種々の臓器への影響が指摘されている。

しかしながら Pringle 法施行下肝切除術後の脾傷害に関する研究は、臨床例の解析結果の報告が散見されるものの実験的検討は現在までなされておらず、その詳細は不明である。申請者は脾傷害の原因として門脈圧亢進による小腸の透過性亢進と、それに伴う内因性エンドトキシン血症の関与の可能性を考え、ラットでの Pringle 法施行下肝切除における脾を中心とした臓器傷害を評価した。また、冷保存脾や、腸管粘膜に対する組織保護作用が示されている Prostaglandin I_2 (以下、 PGI_2) 誘導体の投与が、Pringle 法施行下肝切除術における脾傷害に対して有効かどうかを検討した。

結果として Pringle 法施行下のラット部分肝切除術後には、脾組織の鬱血障害、小腸の透過性亢進と、それに起因すると考えられる門脈血中のエンドトキシン値の上昇を認め、生存率の低下もみられたが、

PGI₂誘導体投与により肝切除術後の生存率は有意に向上することが判明した。これにはPGI₂誘導体の脾組織に対する保護作用に加え、小腸の透過性亢進を抑え、結果として門脈血中へのエンドトキシン流入が減少したことにより脾組織傷害が軽減されたことが関係したものと考えられた。

本研究は、Pringle 法施行下肝切除術後の脾を中心とした組織傷害を初めて実験的に評価し、かつ本病態下での脾組織傷害に対してのPGI₂誘導体投与の有効性を示しており、臨床における肝切除術後の脾傷害の研究と防止においても、有意義な研究であると評価された。

論文審査の過程で申請者に対し、論文内容について以下の質問が為された。

- 1) Pringle法における血行遮断時間、再還流時間の設定
- 2) PGI₂を使用した背景
- 3) 組織傷害におけるフリーラジカルの役割、またフリーラジカルとPGI₂の関連
- 4) 生存率を7日間で評価した理由
- 5) 小腸の透過性を分子量4000と70000のデキストランを用いて評価したことの妥当性
- 6) 実験群の設定において、Pringle法のみ及び肝切除のみの群を設定しなかった理由
- 7) Pringle法施行下肝切除術において血中エンドトキシン値が上昇した機序
- 8) 小腸の透過性亢進の機序およびそれに対するPGI₂の抑制効果の機序
- 9) apoptosisを調べた理由
- 10) PGI₂受容体の臓器分布について
- 11) 鬱血とエンドトキシンのいずれが脾傷害を引き起こしたと考えられるか。
またその裏付けとなるデータについて
- 12) Pringle法施行下肝切除術を施行したラットの生存率が低い理由
- 13) PAFアンタゴニストとPGI₂の併用効果について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も充分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 中 村 浩 淑

副査 教授 筒 井 祥 博 副査 助教授 花 井 洋 行