【140】

氏　名(本　籍)	平沼孝之(東京都)
学位の種類	博　士(医　学)
学位記番号	博　乙　第　999　号
学位授与年月日	平成6年4月30日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	肝動脈塞栓療法に伴う上部消化管病変の発生機序に関する研究
主　査	筑波大学教授　医学博士　板井悠二
副　査	筑波大学教授　医学博士　稲田哲雄
副　査	筑波大学教授　工学博士　大島宣雄
副　査	筑波大学教授　医学博士　本村幸子
副　査	筑波大学助教授　医学博士　藤井敬二

論文の要旨

〈目的〉

肝細胞癌に対して，近年臨床の場で広く施行されている肝動脈塞栓療法（リピオドール溶解抗癌剤肝動脈動注療法；Lp-TAI を含む）は，切除不能の肝癌患者にとって大きな福音となったが，同時にその合弁症である急性胃粘膜病変はときに致命的とも言える消化管出血をきたし，臨床家にとって早急に解決しなければならない問題となった。本研究では，肝動脈塞栓療法に伴う上部消化管病変の発生機序，危険因子を明かにすることを目的とした。

〈対象及び方法〉

（1）臨床例の検討

1984年9月より1988年8月までの4年間に，肝細胞癌の治療のため筑波大学附属病院に入院しLp-TAI 療法を受けた患者のうち，Lp-TAI 前後に上部消化管内視鏡検査が施行された68例（延べ125回）を主対象とした。内視鏡所見は，Lp-TAI の前後で比較検討し，Lp-TAI 療法後に新たに発生した病変について，胃十二指腸潰瘍群，びらん性胃炎群に分け，変化のなかったものについては無変化群として上部消化管病変の発生率や病変の形態的特徴につき検討した。また患者を Lp-TAI 療法前の肝機能障害の程度，門脈圧亢進症の程度，Lp-TAI の経験回数，動注時のカテーテル先端の位置，動注した抗癌剤の量，H_2-blocker の予防投与の有無などで分け，上部消化管病変の発生率との間の関連性を統計的に検討した。

（2）雑種犬を用いた基礎的検討

動注物質の種類によって上部消化管病変の発生率や発生機序が異なることを明らかにするため，28

頭の雑種犬を5群に分け，各々胃大網動脈にカテーテルを挿入して5種類の動注物質を動注し，内視鏡下に胃粘膜の変化を観察すると共に電解式血流計を用いて胃粘膜血流の変化を測定した。5種類の動注物質としてリピオドール単独，MMC単独，リピオドール・MMC懸濁液，1 mm角Gelfoam片，Gelfoam powderを選んだ。またPGE_1誘導体が，Gelfoam powder動注後の急性胃粘膜病変に対し予防効果を有するか否かを検討した。

〈結果及び考察〉

1）Lp-TAI後の上部消化管病変の発生率は38.4％と高率で，そのうち潰瘍の発生率は12.0％であった。Lp-TAI後の潰瘍の形態的特徴は辺縁が不規則で，比較的浅く，周囲に発赤と浮腫が強いことであった。

2）Lp-TAI後の上部消化管病変の発生率は，肝機能障害の程度や門脈圧亢進症の程度とは相関せず，Lp-TAIの経験回数と関連していた。このことは，Lp-TAIを繰り返し施行すると肝動脈が狭小化し，動注物質が胃動脈へ逆流し易い血流環境となるためと考えられた。

3）近年における血管造影用カテーテルやガイドワイヤーの材質の改良に伴い，年々超選択的に肝動脈へのカテーテルの挿入が可能になってきていることを考慮し，おもにLp-TAIに使用したカテーテルの太さの違いから対象期間を1987年3月を境とする前期と後期に分けて，上部消化管病変の発生率を検討すると，前期48.8％に比較して後期33.3％と有意に低下して更に著者の最近4年の経験では3.2％に激減している。

4）ストレスによる急性胃粘膜病変の予防に効果があるといわれるH_2-blockerの予防的投与は，Lp-TAI後の上部消化管病変の発生率を抑制することはなかった。

5）上記の2)，3)，4)の理由により，Lp-TAI後の上部消化管病変の発生は，リピオドール・MMC懸濁液の胃動脈への流入に起因するところが大きいと考えられた。

6）雑種犬による基礎的研究によれば，リピオドール単独動注やMMC単独動注では胃潰瘍の発生率は低いが，リピオドール・MMC懸濁液として動注すると，リピオドールによる虚血作用とMMCによる直接粘膜障害作用が相乗的に作用し潰瘍の発生率は高かった。1 mm角Gelfoam片よりもGelfoam powderの方が虚血性潰瘍を高率に発生させた。PG-E_1製剤は，Gelfoam powderによる潰瘍の発生に対し実験的には有意な予防効果を示さなかった。

7）以上よりLp-TAI後に発生する上部消化管病変の予防には，可能な限り胃支配動脈にリピオドール・MMC懸濁液を逆流させない努力が必要であると考えられ，最近4年の成績もこれを裏づける。

審　査　の　要　旨

Lp-TAIは肝細胞癌の多い本邦で開発された治療法で，現在世界的に広く用いられている。しかし新たな治療法は新たな合併症を招き，上部消化管病変，殊に出血の対策が求められるに至った。本論文では同病変の内視鏡的特徴を明らかにし，かつ発生要因として塞栓物質の逆流の関与を重視する臨床データを得た。これに基づき，犬により塞栓物質種類別の消化管病変の発生頻度，薬物による防止

の可否を検討した。抗癌剤・リピオドール懸濁液の胃支配動脈逆流が最も大きな原因と結論づけ，機器，手技の改善によりその後の臨床例での発生率を更に大幅に減少させることに成功した。逆流が主因と見做す報告は他からもなされているが，一連の臨床観察，動物実験，臨床成績への還元がなされており，臨床研究として価値を有するものである。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。