

氏 名 (本 籍)	中 ^{なか} 村 ^{むら} 博 ^{ひろ} 史 ^{ふみ} (長 野 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	博 乙 第 1,523 号		
学位授与年月日	平 成 11 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
学 位 論 文 題 目	成長・加齢に伴う薬物代謝能の変化の究明と小児における定量的肝機能評価法の開発		
主 査	筑波大学教授	医学博士	松 井 陽
副 査	筑波大学教授	医学博士	田 中 直 見
副 査	筑波大学助教授	理学博士	石 井 哲 郎
副 査	筑波大学助教授	医学博士	野 村 文 夫

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

小児肝疾患においては、障害肝の機能的予備能の評価、予後の予測、肝移植の適応の決定、大量肝切除術での耐術評価およびその術後肝再生の評価が必要である。しかしこれらを定量的に評価できる検査法として、現在のところ確立されたものはない。本研究の目的は、成長・加齢に伴う肝機能の変化を薬物代謝の面から明らかにし、従来の検査法では把握できなかった、小児の定量的肝機能の評価法を開発することにある。

(対象と方法)

(1) 成長・加齢に伴う薬物代謝能の変化

a. 犬

1. in vivo の検討：ビーグル犬から 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 150 週齢で採血し、一般血清生化学的検査に供した。この他に trimethadione (TMO) とその代謝産物 dimethadione (DMO) をガスクロマトグラフィーで、caffeine (CA) とその代謝産物を高速液体クロマトグラフィーで測定した。
2. in vitro の検討：雄ビーグル犬の 1, 3, 7, 15, 30, 150 週齢における肝ミクロソーム分画を調製し、P450 の主要な分子種に対応する代表的な 7 種類の基質について酵素活性を測定し、成長に伴う変化を調べた。

b. ヒト

肝障害や長期薬物投与の既往のない、6～12歳の小児49例（男32例，女17例）にTMOを4 mg/kg経口投与し、4時間後に採血してTMO，DMOを同様に測定した。

(2) 臨床応用

TMO 負荷試験を胆道閉鎖症患児19例，小児肝癌 2 例の患児に行い，定量的肝機能評価を試みた。

(結果と考察)

(1) 成長・加齢に伴う薬物代謝能の変化

a. 犬

1. in vivo の検討：成長に伴う TMO, CA の代謝能の変化にはほぼ同様の傾向が認められた。すなわち出生直後は代謝能が低く、その後急速に亢進して 7～10 週齢で最高となった後、徐々に低下した。また TMO 投与 2 時間後における DMO/TMO 比と、TMO 半減期およびクリアランスの間に高い相関を認めた。
2. in vitro の検討：TMO N-demethylation, CA N-demethylation の酵素活性は 1 週齢では低く、15 週齢で最

高となった後、徐々に低下して成犬値に達した。

以上から成長に伴う薬物代謝能の変化に影響を及ぼす最大の因子は、肝における酵素活性の変化であること、またTMOを指標薬物として肝機能検査を用いる際には、1回の採血で評価が可能であることが示唆された。

b. ヒト

TMOの代謝能は新生児期には有意に低く、生後6か月までに成長値に達した後、さらに増加して1～2歳時に最大になった。その後は緩やかに低下して成人値に達した。以上からTMO負荷試験の小児における正常値が明らかになった。

(2) 臨床応用

胆道閉鎖症におけるTMO負荷試験の結果は、肝硬変の総合的重症度判定に用いられるChild-Pughの基準や、原発性胆汁性肝硬変の予後予測に用いられるMayo risk scoreとの間に高い相関を認めた。またその経時的变化の観察も予後予測に有用であることが示唆された。肝芽腫ではDMO/TMO比が高値で、腫瘍の縮小に伴ってほぼ正常値に低下した。このことは肝芽腫の周術期における肝機能評価に、本負荷試験が有用かもしれないことを示唆している。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は成長・加齢に伴う薬物代謝能の変化の究明と小児における定量的肝機能評価法の開発を目的とした、臨床指向の極めて高い研究である。特にTMO負荷試験は投与後4時間で1回採血することにより定量的に肝機能、特に予備能を評価しうることから、小児患児に適している。本検査は一般的肝機能検査ではないが、肝予備能を客観的に評価する必要がある、小児肝臓病学の臨床的局面において有用であることが、本研究により明らかになった。

以上からこの論文は学位に十分値するものと評価する。

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。