

氏名(国籍)	こ 顧	ばい 梅(中国)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	博甲第2694号	
学位授与年月日	平成13年3月23日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
審査研究科	医学研究科	
学位論文題目	Pharmacologic Protection against Hepatic Ischemia and Reperfusion Injuries in Liver Surgery (肝臓外科領域における、肝虚血再灌流障害に対する薬理的保護効果に関する研究)	
主査	筑波大学教授	医学博士 金子道夫
副査	筑波大学教授	薬学博士 幸田幸直
副査	筑波大学教授	医学博士 松井陽

論文の内容の要旨

(目的)

肝切除術、肝移植など肝臓外科領域において肝虚血再灌流障害は不可避的な過程である。肝移植では心停止ドナー(NHBD)を用いた肝移植はグラフト肝バイオアビリティが低下する。肝切除術では、出血量減少を目的とした肝血行遮断という操作により肝は温虚血再灌流障害を受ける。本研究では肝虚血再灌流障害の予防、改善を目的としてエンドセリン(ET)と血小板活性化因子(PAF)拮抗剤を用いた薬理的制御法が肝機能に与える保護効果について検討した。

(対象と方法)

実験1:ブタを用いた。ドナーは、深麻酔下に呼吸器停止により心停止を誘導し、45分間の温虚血を加えた後にグラフト肝を採取した。UW液を用いて8時間の冷却浸漬保存後、レシピエントに同所性全肝移植を行った。実験群を2群に分けた。I群は無治療のコントロール。II群では、ET拮抗剤TAK-044をUW液内(10mg/L)とレシピエント(10mg/kg)に投与し、さらにPAF拮抗剤E5880をレシピエント(0.3mg/kg)に投与した。

実験2:ウサギを用いた。静脈麻酔下、肝門部にPringle法で阻血しながら70%肝切除を行った。阻血は20分間行い、その後閉腹した。実験群を4群に分けた。I群は70%肝切除のみ、II群は20分間Pringle法のみ行った。III、IV群には両操作を加えた。III群は無治療のコントロール。IV群では、PAF拮抗剤であるE5880(0.3mg/kg)を手術前に投与した。

(結果)

実験1:術後7日間生存率はI群17%、II群100%であった($P < 0.05$)。グラフト再灌流後1時間での血清GOTはI群 588 ± 105 、II群 304 ± 65 (IU/L, $P < 0.05$)、術後3日目の血清T-BilはI群 2.5 ± 0.5 、II群 0.2 ± 0.1 (mg/dL, $P < 0.05$)と、グラフト肝機能はII群において有意に良好であった。また再灌流後1時間において、II群の門脈圧はI群に比べて有意に低下していた。

実験2:I群、II群の7日間生存率は100%であった。III群は0%、IV群38%であった($P < 0.05$)。再灌流後1と4時間での血清GOT、GPT、mGOTとLDHではIV群はIII群より有意に($P < 0.05$)低値であった。再灌流後4時間でのIV群の門脈圧はIII群に比べて有意に低下していた。

(考察)

実験1：臨床における NHBD からの肝移植において、TAK-044 と E5880 を併用した治療法はドナー前投与を回避したグラフト肝機能保護法として有用である可能性が示唆された。

実験2：流入血行遮断下肝切除術モデルにおける肝機能障害において、血小板活性化因子は重要な役割を果たしていることが示唆され、その拮抗剤 E5880 の投与により障害を軽減させることが可能であった。

(結論)

肝臓外科における肝虚血再灌流障害に対して、ET-1拮抗剤を用いた薬理的な肝機能保護法の有効性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

肝移植は我が国では脳死肝移植がまだ少数で大多数が生体部分肝移植である。脳死肝移植が広く行われている欧米でもドナーの絶対的不足に悩まされているのが現状である。脳死に抵抗がある現状でドナーを増加させる方法としては、心停止後肝移植があるが、その場合良好な移植肝をいかにして得るかがきわめて重要な課題である。

本研究は肝臓の虚血再灌流障害を薬剤により緩和し、肝移植、特に心停止後肝移植の実現に向けて行われたものである。虚血再灌流障害を起こす原因物質はいくつか知られているが、この研究ではエンドセリンと血小板活性化因子 (platelet activating factor : PAF) に注目し、その拮抗剤を心停止後に投与して、術後の門脈圧、肝機能、energy charge、肝組織像に及ぼす影響を検討した。実験はブタを用いてエンドセリン拮抗剤を肝灌流液と全身投与し、さらに PAF 拮抗剤を全身投与して検討した実験1と、ウサギを用いて70%肝切除し、肝切除と虚血に対する PAF 拮抗剤の肝庇護効果を比較した実験2からなる。実験1は大きな実験系で、著者を含む消化器外科移植グループにより施行された。このような大型動物を用いた実験系では安定した実験成績、実験結果をあげるにはかなりの予備実験と周到な用意、実験の実績が必要である。ブタの肝移植実験は技術的にも困難な実験であるが、移植後治療群のブタは全例生存し、きわめて明快な実験結果が得られたことは高く評価できる。

一方、実験2はウサギを用いて行われ、実験条件設定の予備実験から著者によりほとんど単独で実験が施行された。予備実験による適切な条件設定もあって、この実験もきわめて明快な結果が得られており、PAF 拮抗剤の有効性が十分裏付けられた。

これらの実験結果から、虚血を伴う肝臓外科、特に肝移植での薬理的な肝庇護に対し大きな寄与する可能性があり、さらなる研究により心停止後肝移植にも十分応用が可能な基礎的動物実験であると評価できる。

実験1については、すでに Transplantation への論文として出版され、また、実験2も Journal of Surgical Research に accept された。

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。