

氏名	井田健 いだ たけし
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第768号
学位授与の日付	昭和54年1月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Glucose intolerance after massive liver resection in man and other mammals (人間及び動物における肝切除の耐糖能に及ぼす影響)

論文調査委員 (主査) 教授 日笠頼則 教授 沼正作 教授 戸部隆吉

### 論文内容の要旨

外科治療上その肝臓の機能的予備力を術前術後を通じ把握する事は大切であるが、従来の検査は主として肝の障害の程度をあらわしており再生の盛んな肝臓の予備力を見るには不十分である。そこでこの様な観点より動物にて70%肝切除術を施行し機能的な面より再生をとらえ臨床的応用をこころみた。

〔方法〕雄白色家兎及びウィスター系雄ラットを麻酔下にて70%肝切除術施行。家兎、ラットにそれぞれ経口的にブドウ糖を  $2\text{g/kg}$ ・体重及び  $3\text{g/kg}$ ・体重負荷(以下 OGTT と略す)し経時的に血糖値を測定。術後経時的に残在肝のミトコンドリア(以下 Mt と略す)を分離調整し酸素電極並びにそれに連動する pH の変化より Mt の酸化的磷酸化能、呼吸調節率(RC と略す)、State 3 呼吸( $ST_3$  と略す)、P/O比を計測。肝 Mt の呼吸酵素チトクローム  $a(+a_3)$  は二波長分光光度計にて測定。チトクローム  $a(+a_3)$  あたりの ATP 生成能は TN (turn-over number) で表わし式  $[\text{ATP 生成}/\text{チトクローム } a(+a_3)] \times 4$  (単位: 1/秒)にて計算。〔結果及び考按〕70%肝切除家兎に於て術後24時間で残在肝 Mt の  $ST_3$  呼吸, RC は著明に亢進, そして ATP 生成能(TN)は術前の約160%に増加。しかし術後48時間では肝 Mt の機能亢進は徐々に減少し術後一週間目にほぼ正常値に回復する。そこで術後24時間目に OGTT を施行すると負荷前血糖値は低血糖値を示すが負荷後徐々に血糖値は上昇傾向を示すものの5時間経ても約  $100\text{mg/dl}$  の plateau 型を示した。次に術後48時間目に OGTT を施行すると、負荷後3~5時間経て最高血糖値より血糖値のほとんど減少傾向のない linear 型を示した。次に肝 Mt の正常化した術後一週間目に OGTT を施行すると糖負荷後2~3時間目に血糖値は最高値を示しその後減少していく parabolic 型を示す。術後四週間目も parabolic 型を示すが正常のパターンにより近ずき、六週目には正常型に回復した。一方ネズミにおける70%肝切除後の OGTT の変化をみると肝切除後3~6時間で家兎の24時間にはほぼ相当する Plateau 型を示し肝切除後12時間で parabolic 型に移行し術後3日目には正常 OGTT パターンに回復した。

以上より考え家兎において70%肝切除を施行した場合、術後48時間までは核 DNA 合成にいたる再生初期課程の特にエネルギーを必要とする時期で主として肝 Mt の代償性機能亢進機構により細胞内エネルギー

一供給がなされていると考えられる。この間の OGTT パターンは plateau 型又は linear 型を示しておりこの様なパターンの時は残在肝にエネルギー負荷が強がかかっている事が推定され術後死亡率もこの時期に多く又この時期に他の負荷を加えると残在肝のエネルギーバランスは容易にこわれ死亡にいたる。

OGTT で parabolic 型を示す頃になるとエネルギーバランスも回復傾向にあり動物も死亡しなくなる。従って plateau 型や linear 型を示す時には肝の予備力も少く注意を要するが、この時期の長さは動物種属により異なりラットでは数時間、家兎、猿と長くなり人間では約 2 週間後と考えられる。この様に OGTT パターンの変化は肝切除後の機能的予備力の判定に有効であり、一般の肝障害症例の肝予備力判定への手がかりになるものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

肝癌に対する外科的治療の成績は、肝切除後に発生する肝不全の為に極めて悪い。本研究は肝切除後の代謝動態を解析し残存肝の機能的予備力の判定と、それに対応した治療手段確立を期することを目的とした。

肝切除患者と、実験的に肝切除を行なった家兎を対象とした。

肝大量切除後には残存肝の energy pool 例えば energy charge は急速に低下するが、それを回復すべくミトコンドリアの ATP 生成能は亢進する。肝切除後の肝不全は energy charge が著しく低下している時期に発生する。しかもこの時期には OGTT による耐糖能曲線が plateau 型または linear 型を示す。この時期を過ぎて予備力が温存しはじめると parabolic 型に変化する。この事実より、臨床的にも、肝切除術後には可及的早期に OGTT を行ない、もし parabolic 型ならば特別の治療を必要としないが、linear 型ならば侵襲を減じ、残存肝の energy charge の低下を防止する処置を積極的に行なう事が、肝大量切除術の成績向上につながることを明らかにした。以上の研究は、肝大量切除術後の病態解明に貢献し、肝癌治療に寄与する所が多い。

したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。