

氏 名	芝 壽 彦 しば とし ひこ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 526 号
学位授与の日付	昭 和 48 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	Lathyrogen (β-mercaptoethylamine) 投与による 肝線維症の治療に関する臨床的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 深 瀬 政 市 教 授 翠 川 修 教 授 本 庄 一 夫

論 文 内 容 の 要 旨

肝内の線維化防止対策は肝の臨床的重要な問題であるが未だ解決の端緒さえ見出されていない。Lathyrogen と呼ばれる一連の物質は collagen の成熟過程を阻止し、肝線維化の防止対策の上で興味をもたれる。しかし重篤なる副作用のため、無選択にこれを臨床的に試用することは出来ない。私は Lathyrogen として β -mercaptoethylamine (以下 β MEA) を選び臨床的研究を行った。その理由は β MEA は CoA の一分子を形成しており、少量は遊離形としても体内に存在し、且つ放射線障害に短期間使用されたが中毒例の報告がなかったためである。

本論文の目的は第一に β MEA はラッテにおいて確かに lathyrogenic な作用があるが果して人においても lathyrogenic な効果があるか否かの検討、第二にもし効果が認められるならば、肝線維症の患者に長期間投与して肝内の線維増生の抑制が可能か否かを検討することにある。

lathyrogenic な効果の有無の検討には動物に Lathyrogen を投与すれば短期間で血中の collagen が増加する事実を臨床的に応用した。すなわち β MEA を正常人、慢性肝炎・肝硬変症等41名に1日 300 mg ずつ14~15日間投与し、血中 collagen の変動を観察した。その結果 β MEA 投与後には殆んどの症例において血中 collagen 値の上昇が認められ、慢性肝炎活動型においてその傾向が特に著明であり、この際全ての症例において何ら副作用を認めなかった。

次に慢性肝炎9例、肝硬変症4例に β MEA 300 mg を6週間から22週間の長期間に亘って投与し、肝内の線維増生の抑制を検討した。線維化抑制を知る指標としては肝生検による肝組織像、血中 collagen、尿中 hydroxyproline、血中 monoamine oxidase を選び、同時にルーチンの肝機能検査成績、肝内循環血液量を検討した。組織中の可溶性 collagen 量と平行すると云われる血中 collagen 値は β MEA 投与後、慢性肝炎では2~3週、肝硬変症では3~5週にかけて上昇し、以後は漸次下降し、4~8週以降は β MEA 投与前値以下となった。尿中 hydroxyproline 値は体内 collagen の分解を示す指標と考えられるが β MEA の投与によりほとんど変動を示さなかった。collagen の架橋形成に関与する monoamine

oxidase の血中値は慢性肝炎、肝硬変症において減少傾向を示した。これらの結果 β MEA の投与により collagen の不溶性化が抑制され、一過性に組織中の可溶性 collagen が増大してもこれらはやがて分解されていくものと考えられた。

しかしながら肝組織所見では β MEA の投与により明らかな線維の減少は認められなかった。これは先の体液中の生化学的な成績と合せ考えると β MEA は積極的に成熟 collagen を分解するものではなく、成熟を抑制するものであると類推された。肝機能検査では血中ビリルビン値、血中 γ -グロブリン値、血清アルカリフォスファターゼ値、BSP の停滯率とくに血清トランスアミナー値、肝内循環血液量は β MEA 投与により改善傾向を示した。このことは β MEA が肝内の線維化抑制に有効であるのみならず、肝細胞障害に対しても改善がもたらされることを示すものである。尚全例において明らかに副作用と思われるものは認められなかった。

以上の成績から β MEA は人において明らかに lathyrogenic な作用を有し、慢性肝疾患に対し可成り長期間投与しても何らの副作用を認めず肝線維化の防止および治療の有力なる薬剤たり得ることを認めた。この結果 Lathyrogen は肝線維症の治療に曙光を見出し得る可能性を有するとの結論を得た。

論文審査の結果の要旨

慢性肝疾患時の過剰な線維の増殖を防止することは慢性肝疾患および硬変の予防、治療上重要と考えられる。著者は β -mercaptoethylamine (β -MEA) を人に肝線維化の予防、治療のための lathyrogen として使用することが可能か否かを検討した。

Lathyrogenic な作用の判定には血中および尿中の hydroxyproline (OH-proline), collagen の架橋形成に関与する酵素 monoamine oxidase (MAO) 並びに肝生検組織像を指標とし一般肝機能検査所見を参考とした。観察対照は正常人、慢性肝炎、肝硬変等41名で、投与量は1日 300 mg である。14~15日間の投与では血中 collagen 値は殆んどすべての例で増加し、特に慢性肝炎活動型で著明であった。6~22週間の長期投与では慢性肝炎では 2~3 週、肝硬変症では 3~5 週を頂値として血中 collagen は増加し、4~8 週以後は投与前値以下になった。一方投与後 MAO 値は漸次減少の傾向を示した。又血中ビリルビン値、 γ -globulin 値、血中 alkali-P-ase, BSP, 肝内循環血液量は何れも改善の傾向を認めた。然し組織学的には線維の量に著変は認め得なかった。全例に副作用は認め得なかった。以上の成績から β -MEA を人に於て lathyrogen として安全に使用しうることを明にした。

よって、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。