

氏 名	佐 藤 守 さとう まもる
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 779 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 3 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	Adaptive increase of respiratory enzymes in the mitochondria from cirrhotic livers of patients and rats, and its relationship to glucose tolerance (硬変肝におけるミトコンドリア呼吸酵素の増加適応及びその耐糖能との関連について)
論文調査委員	(主 査) 教 授 内 野 治 人 教 授 佐 野 晴 洋 教 授 戸 部 隆 吉

論 文 内 容 の 要 旨

肝硬変患者の手術に際し、肝の機能的予備力を的確に把握することは現代外科学の一課題である。そのための指標を求めて硬変肝におけるミトコンドリア（以下 Mt と略す）機能を検索し、その変化を耐糖能検査（以下 GTT と略す）によって把握することができるかどうかを検討してみた。

〔研究対象及び方法〕 手術適応のあった肝硬変症12例と四塩化炭素（ CCl_4 ）で誘導された肝硬変ラットを対象とした。肝硬変はウイスター系雄ラットにフェノバルビトンを投与しながら、 CCl_4 を第1週目には 0.1 mg/kg、第2週以降は 0.4 mg/kg を週2回、2～3ヶ月皮下に注射して作成し、対照としては、 CCl_4 投与ラットと同時期に生まれ、同様に飼育したフェノバルビトンのみの投与群及び無処置群を用いた。硬変肝は組織学的に確認されたものを用い、肝 Mt の分離調整は小沢の方法により、Mt の酸素消費量、ATP 産成能、呼吸調節比は酸素電極並びにそれに連動する pH の変化から計測し、電子伝達系成分（呼吸酵素）の各量は酸化還元差スペクトルを用いて測定した。またブドウ糖を肝硬変患者には 50 g、肝硬変ラットには 3 g/kg の割で負荷し、経時的に血糖値を測定した。

〔成績及び考案〕 肝硬変患者12例の肝 Mt 内電子伝達系成分、その代表としてのチトクローム $a(+a_3)$ 量は $0.1 \sim 1.7 \times 10^{-10}$ モル/mg 蛋白〔正常： 0.81 ± 0.02 （平均±標準誤差）〕と広範囲に分布している。このうちチトクローム $a(+a_3)$ 量が正常かそれ以上の9症例は肝右葉切除、胃全摘等の大手術に耐えているが、正常の60%にあたる 0.5×10^{-10} モル/mg 蛋白（以下 $\times 10^{-10}$ モル/mg 蛋白は省略す）以下の3例は試験開腹術、胃部分切除術にもかかわらず21日以内に死亡している。前者の GTT 曲線は糖負荷後2時間までに頂値を示す parabolic 型を呈し、血清インシュリンもやや高値を示したが、後者は2時間値においても血糖値が直線的に上昇傾向を示す linear 型を呈し、血清インシュリン値も低値を示した。

肝硬変ラットにおいてもチトクローム $a(+a_3)$ 量は $1.49 \sim 3.00$ 〔コントロール群： 1.8 ± 0.1 〕と広範囲に分布しており、チトクローム $a(+a_3)$ 量が 1.8 以上のラットでは GTT 曲線で parabolic 型を呈し、70%肝切除を施行しても、大部分はコントロール群と同じように単位チトクローム $a(+a_3)$ あたりの ATP

産生能が著明に亢進して手術に耐えた。しかし、チトクローム a (+a₃) 量が 1.6 以下のラットでは肝 Mt の ATP 産生能は低下しており、GTT 曲線も平坦型で、70%肝切除を施行すると大部分死亡した。また肝硬変ラットでチトクローム a (+a₃) が 1.8 以上のものの酸化的磷酸化能はコントロール群よりも増加していたが、単位電子伝達系成分あたりの ATP 産成能をみるとコントロール群よりも低下していた。そこで単位電子伝達系成分あたりの ATP 産生能をみるために横軸にチトクローム a (+a₃) 量を、縦軸にチトクローム a (+a₃) あたりの ATP 産生能をとると、チトクローム a (+a₃) 量が 1.8 以上では明らかな負の相関を示した ($r = -0.70$, $P < 0.005$)。つまり硬変肝に発生した単位電子伝達系成分あたりの ATP 産生能の減少は、呼吸酵素量を増すことによって補われていると考えられる。

以上の臨床的、実験的事実より、硬変肝においては Mt の呼吸酵素量を増加させることによって ATP 産生能を維持しており、その肝の機能的予備力を知る手掛りとして GTT が有効なことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

肝癌は肝硬変を合併することが多く切除術後肝不全を併発し予後が悪い。著者は、肝硬変合併時の手術適応、特に肝硬変合併肝癌症例の肝切除に際し、肝の機能的予備力を把握する為の指標を肝のエネルギー代謝の面から追求した。

対象及び方法：肝硬変患者及び CCl₄ 肝硬変ラットを対象とし、肝ミトコンドリアの酸化的磷酸化能をポーログラフィ法で、呼吸酵素量を差スペクトルで測定した。

結果：肝硬変患者の cytochrome a a₃ は $0.10 \sim 1.74 \times 10^4$ モル/mg。蛋白と広範囲に分布したが、正常の 60% に相当する 0.5 以下の症例は小手術にもかかわらず全て死亡し、術前 GTT 曲線は linear 型であった。一方、cyt. a a₃ が正常か増加した症例では術前 GTT 曲線が parabolic 型で大手術に耐えた。肝硬変ラットに於ても cyt. a a₃ が正常か増加しているものでは GTT が parabolic 型で、肝切除に耐えたが、減少しているものは肝切除で死亡した。

従って、肝硬変症では、呼吸酵素の定量は、手術の安全域を定める指標となり、臨床的に応用し得る検査法として GTT が有用であることを実証した。

以上の研究は肝硬変の病態を解明し、肝臓外科手術に寄与する所が多い。

従って、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。