

氏 名	たけ だ りょう じ 武 田 亮 二
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1827 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 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	Perioperative changes in carbonylhemoglobin and methemoglobin during abdominal surgery: Alternation in endogenous generation of carbon monoxide. (腹部外科手術における周術期のカルボキシヘモグロビンとメトヘモグロビンの変化: 内因性一酸化炭素生成の変動についての研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 一 山 智 教 授 今 村 正 之 教 授 山 岡 義 生

論 文 内 容 の 要 旨

一酸化炭素 (CO) は、一酸化窒素 (NO) との類似性から循環動態を維持し臓器機能を制御する新しいガス性伝達物質としての役割が報告されている。腹部外科手術が、ヘモオキシゲナーゼ (HO) 活性を修飾し、手術ストレスによって遺伝子レベルで HO の転写が誘導されることが予想される。この点を解明すべく腹部外科手術における周術期の内因性 CO の解析を試みた。全身麻酔下に行った腹部外科手術計397例で患者の動脈血を周術期の3点(手術前、術直後:手術終了し手術室からICUか外科病棟に帰室した時間、第一病日:手術翌朝)で採取し、分光分析法で一酸化炭素ヘモグロビン (COHb) とメトヘモグロビン (metHb) を測定した。周術期に生成される内因性 CO を解析するため、HO が多く存在する脾臓摘出術33例、肝切除術36例、HO が誘導されると予想される腹膜炎手術42例と、286例の対照群を比較した。切除した臓器の HO 活性が低いと HO を誘導し難いと考えられる手術を正常対照群とした。正常対照群の内訳は胆嚢摘出術89例、脾臓摘出を施行しない胃切除術76例、結腸・直腸切除術98例、食道切除術13例、副腎摘出術8例、腹部血管手術4例である。肝臓での CO の生成を直接解析するため、肝切除中の動脈血、肝静脈血、門脈血の COHb を測定した。

予備検定にて、喫煙と輸血が外因性及び内因性の CO を増加させる事が判明したので、喫煙と輸血の影響を除外した上で脾臓、腹膜炎、肝臓と CO の生成を解析するため、禁煙者で輸血を受けていない脾臓摘出術15例、腹膜炎術22例、肝切除術6例と正常対照群147例を解析した。脾臓摘出術群では、COHb が術前の $1.63 \pm 0.36 \text{ mg/dl}$ から術直後には $1.19 \pm 0.20 \text{ mg/dl}$ へと低下し、第一病日には $1.13 \pm 0.26 \text{ mg/dl}$ とさらに低下した。多くのサイトカインを有し HO 活性の高い脾臓を摘出した結果、内因性 CO の発生が低下したと考えられた。腹膜炎手術群で COHb は周術期に変化しなかったが、metHb は術翌日に $0.64 \pm 0.06 \text{ mg/dl}$ と正常対照群に対し増加した。腹膜炎ではエンドトキシンにより HO が活性化すると予想したが、COHb は増加しなかった。一方エンドトキシンにより NO 合成酵素が誘導され、NO が発生して metHb が増加したと考えられた。肝切除術6例では COHb は周術期に変化しなかったが、metHb は、術翌日に $0.73 \pm 0.10 \text{ mg/dl}$ と対照群に対し増加した。輸血、喫煙を含む肝切除群36例で輸血の影響を検討したが、輸血の有無にかかわらず COHb が術前に比べて手術翌日に増加していた。肝切除では多くの症例で輸血を必要とし輸血による COHb の増加が主な要因の一つだが、輸血を行わなかった肝切除症例でも COHb が手術翌日に増加していた。3例で施行した肝切除中の COHb 測定では、門脈、肝動脈の COHb に比較して肝静脈中の COHb が高値であり、肝臓から内因性 CO が発生することが証明された。

ヘモグロビン (Hb) は酸素の存在下で CO と NO に結合し COHb と metHb を形成する。CO は Hb との結合力が酸素の200倍であり、高濃度で CO 中毒を引き起こす。MetHb も酸素運搬能がなく metHb 血症は低酸素血症を引き起こす。COHb は肺で CO が酸素に置換され、metHb は生体内で還元されて NO と Hb に分解され、共に体内で有害にならない濃度で維持されている。同じガス性伝達物質であっても、NO と CO ではヘム蛋白との結合様式に違いがあるため、細胞内で作用に類似点と相違点が認められている。本研究により、CO 中毒や metHb 血症を来す程ではないが、周術期には動脈血中の COHb と metHb が変化することが明らかになった。これは手術ストレスで内因性に CO と NO の生成が変化するこ

とを示しており、CO と NO が腹部外科手術の臓器機能保持の役割を果たしていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究では、腹部外科手術が内因性一酸化炭素（CO）生成に関与するか否かが検討された。全身麻酔下に行った腹部外科手術で患者の動脈血を周術期の3点（手術前、術直後、第一病日）で採取し、分光分析法で一酸化炭素ヘモグロビン（COHb）とメトヘモグロビン（metHb）を測定している。ヘムオキシゲナーゼ（HO）が多く存在する脾臓摘出術、肝切除術、HO が誘導されると予想される腹膜炎手術と、HO 活性が低い HO を誘導し難いと考えられる手術例を比較し内因性 CO の変化について検討した。喫煙と輸血が外因性及び内因性の CO を増加させるので、禁煙、無輸血の脾臓摘出術15例、腹膜炎術22例、肝切除術6例と対照群147例を詳細に解析した。脾臓摘出術群では、COHb と metHb が術前から術直後、第一病日と低下した。多くのサイトカインを有し HO 活性の高い脾臓を摘出した結果、内因性 CO と NO の発生が低下したと考えられた。輸血を含む肝切除群36例では、COHb と metHb が術前に比べて手術翌日に増加していた。肝切除中の COHb 測定では、門脈、肝動脈に比較して肝静脈中の COHb が高値であり、肝臓から内因性 CO が発生することが証明された。本研究により、周術期には COHb と metHb が変化する事が明らかになった。これは手術侵襲で内因性に CO と NO の生成が変化する事を示しており、CO と NO が周術期の臓器機能維持を制御していると考えられた。以上の研究は手術ストレスと生体反応の解明に貢献し、腹部外科手術の術後管理に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成15年3月10日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。