



Title	Ethionamideによる脂肪肝の発現機序に関する実験的研究
Author(s)	井上, 豊治
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30436
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	いの 井 上 豊 治
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 2572 号
学位授与の日付	昭和47年3月25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	Etionamide による脂肪肝の発現機序に 関する実験的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 坂本 幸哉 (副査) 教 授 阿部 裕 教 授 山村 雄一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

化学療法の進歩に伴い各種の副作用がしばしば指摘されているが、抗結核剤による治療に関してもその例外ではない。各種抗結核剤の副作用のうち、とくに肝障害については Pyrazinamide および Etionamide (TH) による発現率が最も高いといわれ、ことに TH については、容易に脂肪肝を惹起し得ることがラットで観察されている。脂肪肝発現の原因に関しては各種の脂肪肝において数多くの研究がなされており、その生成機作が明らかにされているものも少なくない。脂肪肝は肝硬変の前段階とも考えられており、その予防および治療はきわめて重要である。このような観点から、TH による脂肪肝の発現機序を明らかにする目的で、ラットにおける実験的 TH 脂肪肝の成因について検討を加えた。

〔方法ならびに成績〕

1. 実験動物には、固型飼料で飼育した体重80~100gのドンリュウ系雄ラットを用いた。THは2-ethylthioisonicotinamide原末を磨砕し、所定量を蒸留水に懸濁したものを、ゾンデを用いて胃内に強制投与した。同様の方法でCCl₄(流動パラフィンとの1:1混合液5 ml/kg)を投与し、TH投与ラットにおける実験成績と比較した。
2. TH (200 mg/kg)の投与により肝の肥大が認められ、肝組織切片にSudanⅢ染色を施すと、著明な脂肪の蓄積がみられ、また細胞の空胞化が認められた。CCl₄投与肝ではこれらの変化がさらに著明であった。
3. 肝総脂質をFolchの方法により抽出し、肝1g(湿重量)当たりの総脂質量を測定した結果、TH200 mg/kg投与後24時間では対照66.8mgの1.8倍、400 mg/kg投与後24時間では対照の1.6倍となり、その増量は著明であった。CCl₄投与ラット肝ではさらに著明な増加が認められた。
4. 肝総脂質に含まれる脂肪酸量をDrysedaleらの方法で測定した結果、肝1g(湿重量)当たり

の脂肪酸量は、対照の33.3mgに対しTH (400mg/kg) 投与後24時間では59.2mg、CCl₄投与肝 (24時間後) では対照の約2倍の増加が認められた。

5. TH 投与ラット肝総脂質の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにより分析し、対照と比較すると、C_{16:0}、C_{18:1}およびC_{18:2}の割合の増加とC_{18:0}およびアラキドン酸を主とする炭素数20の不飽和脂肪酸 (C20F) の割合の減少が特徴的であった。また TH 脂肝総脂質の脂肪酸組成は、正常肝および副睾丸脂肪組織における脂肪酸組成の中間的なパターンを示した。

6. TH (400mg/kg) 投与ラットの血中遊離脂肪酸量の変化を Itaya らの方法で測定した結果、対照との著明な差は認められなかった。これに対し CCl₄ 投与ラットでは、24時間後の血中遊離脂肪酸量の増加が著明であり、対照の2倍の値を示した。

7. TH 投与ラットの血清総脂質脂肪酸組成を分析した結果、対照にくらべC_{18:1}の割合の増加とC_{18:0}の割合の減少が特徴的であった。

8. 脂肪酸合成に要求される NADPH₂ の供給反応に関与すると思われる G 6PDH、ICDH および ME について、肝細胞質上清部分の酵素試料につき活性を測定した結果、TH投与肝ではG 6PDH の明らかな活性上昇が認められた。CCl₄投与肝においても同酵素の活性上昇の傾向を認めた。

[総括]

肝総脂質の脂肪酸組成および肝総脂肪酸量の変化から、TH 脂肝におけるC_{18:2}の実質的な増量を認めた。C_{18:2}は高等動物体内では合成されないで、その増量は、肝内蓄積脂肪が肝外に由来することを示唆する。TH 脂肝の脂肪酸組成が、正常肝および副睾丸脂肪組織における脂肪酸組成の中間的なパターンを示すこと、また TH 投与後の血清総脂質脂肪酸組成の変化等は、いずれも脂肪組織から肝への脂質の移行を裏づけるものといえよう。しかし一方、TH 脂肝の形成には肝内における脂肪酸合成の増進等の関与も考えられ、脂肝形成に関する他の要因およびこれら各因子相互間の関連についての検討が必要である。

論文の審査結果の要旨

一般に抗結核剤による治療は長期にわたり大量の投与が多いので、副作用発現の機会も多いことが予想される。とくに肝障害についてはEthionamide (TH) による発現率が高く、実験的にも容易に脂肝を惹起し得る。脂肝はしばしばみられる病変であるが、これが肝硬変症の前段階としての意味をもつことを考えると、その予防ないし治療はきわめて重要である。

本論文はこのような観点から、ラットにおける実験的 TH 脂肝の成因について考察を試みたものであるが、得られた実験結果から、TH による脂肝形成の過程においては、貯蔵脂肪の肝への動員が主要な因子の一つとしてあげられるほか、肝内における脂肪酸合成の増進も脂肝の形成に関与している可能性が明らかとなった。