

Title	ハロセン頻回麻酔による実験的肝障害
Author(s)	廣瀬, 伊佐夫
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31902">https://hdl.handle.net/11094/31902</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

【 6 】

氏名・(本籍)	廣 瀬 伊 佐 夫
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	第 3 9 7 4 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 5 月 12 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	<b>ハロセン頻回麻酔による実験的肝障害</b>
論文審査委員	(主査) 教授 八木 俊雄
	(副査) 教授 川勝 賢作 教授 鈴木不二男 助教授 猪木 令三
	助教授 作田 正義

論 文 内 容 の 要 旨

ハロセンはすぐれた麻酔剤であるが、反面麻酔後の広汎な肝壊死の報告が多くみられる。ハロセンの肝障害にかんする大規模な調査結果では、頻回に麻酔を受けた場合に、その発生頻度が高いと報告されている。またハロセンの臨床的使用濃度であれば、肝変化は極く軽微なものであるとの報告もある。

一方、肝障害の臨床的指標として、今のところ血清 transaminase (GOT, GPT), alkaline phosphatase (ALP-ase) 等を測定しているが、これらがその時点での肝障害程度、特に病理形態学的変化を正確に反映しているかどうかについては疑問がある。

本研究はハロセンの頻回麻酔による実験的肝障害モデルを作製して経時的に血清酵素(GOT, GPT, ALP-ase)の測定、病理組織学的検索、酵素組織化学的検索(GOT, ALP-ase)、電子顕微鏡的検索、電顕組織化学的検索(GOT, ALP-ase)などから、疑問点の解明をこころみたものである。

ウイスター系雄性ラット (180~220 g) を 3 群に分け、プラスチック製 anesthesia chamber 中、flow-through system で麻酔を行った。すなわち、純酸素中 1% ハロセンを 1 回 1 時間、2 日間隔として、第 1 群には 3 回、第 2 群には 6 回、第 3 群には 9 回の反復吸入麻酔をおこなった。各群とも最終麻酔後 2 日目に採血および肝の摘出し、障害過程の検索をした。回復過程は各群とも最終麻酔後 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目および 8 週目に採血と肝の摘出をして検討をおこなった。コントロールは同一条件下で飼育した無処置のウイスター系雄性ラット (180~220 g) をもちいた。

なお、GOT の酵素組織化学的証明はクリオスタット切片で重金属塩法を、ALP-ase はアゾ色素結合法を用いた。電顕用資料は、肝細片をグルタルアルデハイド前固定、オスミウム酸後固定後、

通法によりエポソニ包埋した。電顕組織化学的GOT活性の証明はLeeの方法を応用し、ALP-aseはGomoriの変法を用いた。

## 障 害 過 程

### 1. ハロセン頻回麻酔による血清酵素活性への影響

血清GOT, GPT, ALP-ase活性値は共に、無処置コントロール群と比較して、変動はわずかであり、肝障害は推察できなかった。

### 2. 病理組織学的検索

ヘマトキシリン・エオジン染色で、第2群と第3群に軽度の肝細胞基質の淡明化として退行性病変をみることがあった。また吸入回数とともに肝の脂肪化が進んだが、顕著なものではなかった。

### 3. 酵素組織化学的検索

ALP-aseは第2群で最も陽性反応が強く、コントロール群、第1群、第3群には、ほとんど陽性反応はみられなかった。

GOT活性は、第2群と第3群に濃染傾向がみられた。

### 4. 超微構造変化

H-E染色での病理組織標本では顕著な変化は認められなかったが、超微構造的には種々の所見が得られた。第1群では、滑面小胞体の増加、糸粒体の数の増加、グリコーゲン野の減少、電子密度の低い糸粒体の出現等がみられた。また障害が強いと思われる細胞では、糸粒体の膨化傾向、クリステの乱れやミエリン様変性をとりつつある像が認められた。第2群および第3群では、糸粒体の変性像の増加と、細胞質内の層状構造物の出現、大型の脂肪滴の出現がみられた。また細胞によっては粗面小胞体の零細化と、その近辺の糸粒体の細胞質を含めた大きい autolysis が認められた。

### 5. 電顕組織化学的検索

ALP-aseは酵素組織化学的に陽性を示した第2群について検討した。肝細胞辺縁部の空胞化した糸粒体の膜とその近辺の粗面小胞体のリボゾームおよび細胞膜に相当する部位に強い陽性反応が認められた。

GOTは第2群および第3群の糸粒体の膜およびクリステに一致して陽性反応が認められ、これらの群ではコントロール群および第1群に比し酵素活性の上昇がうかがわれた。また、電子密度の低い膨化傾向にある糸粒体では、不規則で比較的大きな鉛沈着として陽性反応が観察された。

## 回 復 過 程

第1群および第2群では、最終麻酔後、1週間後にも糸粒体の電子密度の低下像が存続し、lysosome様dense bodyの増加が著明であった。また細胞によっては、大小の脂肪滴の増加がみとめられた。しかし2~3週以後のものにはほとんど異常所見が認められなかった。9回吸入群も前者と同様に比較的早期に修復したが、なかには8週後においても異常所見が存続しているものもあった。各群とも血清GOT, GPT, ALP-ase活性値には著明な変動はみられなかった。

以上のことから、ハロセン頻回麻酔による肝障害は、超微構造的に主として糸粒体に強い影響を与えることが判明した。

障害過程，回復過程を通じ，血清酵素学的に著変を認めない時期にも，形態学的には部分的に肝障害が現われており，一般の臨床検査に異常の現われる前に超微構造的変化の起っていることがたしかめられた。

本研究に使用したハロセン濃度は臨床麻酔に使用される程度のものであり，低濃度ハロセンでも，頻回に麻酔をおこなう場合には肝障害発生の危険性を秘めていると思われる。

### 論文の審査結果の要旨

本研究はハロセン頻回麻酔によるラットの実験的肝障害について，経時的に血清酵素の測定と形態学的観察をおこない，両者の関連性について研究したものである。本研究により血清酵素学的に著変を認めない時期にも形態学的には，糸粒体をはじめ超微構造的に種々の変化のおこっていることが確認された。本実験結果は，臨床においてハロセン麻酔をくり返しおこなうことに関して重要な示唆を与えるものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は歯学博士の学位を得る資格があると認める。