



Title	肝疾患患者における肝臓の呼吸活性に関する研究
Author(s)	小山, 亮
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33133
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	小山亮
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5344 号
学位授与の日付	昭和 56 年 5 月 7 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	肝疾患患者における肝臓の呼吸活性に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 垂井清一郎 教授 萩原 文二

論文内容の要旨

[目的]

細胞機能の維持ならびに障害をうけた細胞や組織の再生修復には、エネルギー供給が不可欠である。なかでもミトコンドリアの呼吸系は大量のエネルギー産生を行うので、組織の呼吸能を知ることは組織のもつ機能や障害の程度を診断するのに役立つと考えられる。しかるに呼吸能の検索には、通常大量の組織からミトコンドリアを抽出する必要があり、これまで肝疾患患者肝のシステムティックな検索はほとんどなかった。そこで著者は肝疾患患者肝の呼吸能と肝疾患の病態との関連を明らかにするため、生検肝組織スライスで安定した測定の可能な酸素電極を作製し、ラット肝による基礎的検討を行ったうえ肝疾患患者の肝呼吸活性を測定し、肝病態との関連を明らかにせんとした。

[方法ならびに成績]

1) 酸素電極装置の作製および基礎的検討:

生検肝組織の呼吸活性測定には密閉式酸素電極装置を用い、陰極 (Pt) はアセトンとエタノールの等量混合液に溶解した 7.5% cellulose diacetate で二層に被覆した。陽極は 1 M KCl をブリッジとした AgCl-KCl を用いた。

この電極を用いた場合、ラット肝スライス 0.2~0.3mm で、反応液 245 μM O₂ の Krebs-Ringer bicarbonate buffer (pH 7.4, 25°C) が簡便でかつ呼吸活性も安定していた。また生検肝は 3 時間までは呼吸活性が維持されていた。呼吸基質としては TCA cycle 基質のコハク酸とグルタミン酸の同時添加により 0~20% の呼吸促進がみられたが、これら以外の TCA cycle 基質や n-カプリン酸、β-ハイドロキシ酪酸、α-グリセロ磷酸は全く呼吸を促進しなかった。

2) 人生検肝の呼吸活性測定：

組織学的診断のために、腹腔鏡下肝生検を行った173例の肝疾患患者（一次性糖尿病に合併した肝疾患患者を除く）を対象にした。その内訳は、急性肝炎回復期10例、慢性肝炎100例、肝硬変51例、脂肪肝8例および組織学的に異常なしと判定された4例である。

生検肝組織（10～30mg）を厚さ0.2～0.3mmとし、前述の反応液1.0mℓ、25℃に入れ密閉後、攪拌しながら内部呼吸活性（Ve）とコハク酸20mMおよびグルタミン酸20mM添加後の呼吸活性（Vs）を測定した。

3) 慢性肝疾患患者の耐糖能判定：

肝生検前後30日以内に50g経口ブドウ糖負荷試験を施行した肝疾患患者の血糖レベルを日本糖尿病学会の勧告値に基づき、正常型、境界型、糖尿病型の三群に分類した。

4) 慢性肝疾患患者肝の反射スペクトル測定：

腹腔鏡施行時、腹腔内にオプティカルファイバー（径6mm）を挿入して肝表層の反射スペクトルを測定し、肝血液（肝血流）量の指標として569nmと650nmの吸収（散乱）差 ΔE_r （569—650）を求めた。

急性肝炎回復期の内部呼吸活性（Ve）は正常肝（ $Ve=0.77\pm 0.13 \mu \text{moles O}_2/\text{グラム肝湿重量}\cdot\text{分}$ ）の57%に低下していた（ $P<0.025$ ）が、コハク酸およびグルタミン酸添加後の呼吸活性（Vs）は正常肝（ $Vs=1.04\pm 0.18 \mu \text{moles O}_2/\text{グラム肝湿重量}\cdot\text{分}$ ）の6%しか低下していなかった。慢性肝炎のVe、Vsはそれぞれ正常肝の42%、61%と有意に低下し（ $P<0.005$ 、 $P<0.025$ ）、肝硬変のVe、Vsもそれぞれ32%、51%と一層著明な低下を示した（ $P<0.005$ ）。また肝硬変のVeは慢性肝炎に比し有意に低下していた（ $P<0.025$ ）が、十分量の基質を添加したVsには有意差がなかった。また脂肪肝のVe、Vsは硬変肝と同程度の低下を示した。

慢性肝炎および肝硬変のVe、Vsは炎症細胞浸潤や線維増生などの組織変化や血清mGOT値、その他の生化学的肝機能検査と有意の相関を示さなかったが、耐糖能とは密接な関連を示し、耐糖能境界型のVe、Vsは耐糖能正常型に比し有意に低下し、糖尿病型のVe、Vsは一層著明に低下していた。

局所肝血液量 ΔE_r （569—650）は、肝硬変では慢性肝炎に比し有意に低下していた（ $P<0.025$ ）。耐糖能正常型の慢性肝炎では、呼吸活性は高くかつ局所肝血液量と比例する傾向を示したが、耐糖能境界型および糖尿病型の慢性肝炎、肝硬変では局所肝血液量が低下している場合だけでなく、比較的維持されている場合でも一般に呼吸活性の低下が著しかった。

[総括]

肝疾患患者における肝臓の呼吸活性は、慢性肝炎から肝硬変へと病態の進展とともに一般に低下した。この呼吸活性の低下は、耐糖能異常を示す肝疾患患者肝でより著明であった。また肝血流量の低下との関連も示唆された。以上、慢性肝疾患の病態進展に肝の呼吸活性の低下が関与することを明らかにした。

論文の審査結果の要旨

肝臓の多岐にわたる機能を適確に把握することは、病態診断とともに治療および予後判定にも関連し、極めて重要である。本論文は微量の生検肝組織で測定可能な酸素電極を作製して、肝疾患患者肝の呼吸能を測定し、肝の呼吸活性が肝疾患の病態進展と密接な関連を有することを明らかにしたものである。本法により肝臓の機能の根幹的なエネルギー産生能の把握が可能となり、治療方針の決定ならびに予後判定に資する所極めて大であり、学位論文に値すると考えられる。