The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	過栄養性脂肪肝におけるin vivo肝血行動態の解析 : Zucker肥満ラットにおける検討
Author(s)	井上, 敦雄
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35664
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、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

【33】

氏名・(本籍)	井上敦雄(いのうえあつお)
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7842 号
学位授与の日付	昭和62年8月3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	**過栄養性脂肪肝におけるin vivo肝血行動態の解析** **－Zucker肥満ラットにおける検討－**
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 垂井清一郎　教授 坂本 幸哉

論文内容の要旨

［目　的］

近年食生活の変化にともない肥満者が増加しているが，肥満者では高率に脂肪肝を合併していることが報告されている。これまで脂肪肝は進展性のない良性の肝病変として看過される傾向があったが，最近その進展性に関して議論がある。肥満に伴う過栄養性脂肪肝の病態生理を明らかにすることは過栄養性脂肪肝患者管理上重要であると考えられる。そこで遺伝的に肥満となり脂肪肝を発症するZucker肥満ラットをモデルとして肥満に伴う過栄養性脂肪肝の病態生理をin vivo肝血行動態・酸素需給動態の面から検討した。

［方法ならびに成績］

30％sucrose含有飼料にて飼育した10週齢雌性Zucker fatty rat（F群）（n＝6）を実験に供した。対照には同様に飼育した肥満の出現しないZucker lean rat（L群）（n＝6）を用いた。各ラットはsodium pentobarbital（37.5mg／kg ip.）にて麻酔し，気管内挿管を行い気道を確保した後，腹部正中切開にて肝を露出し以下の測定を行った。肝血行動態，酸素需給動態の解析は臓器反射スペクトル解析法にて行った。肝表面に軽く密着させたoptic fiber bundleより導かれた散乱反射光を分光器に導き，コンピューター処理により，得られた肝のスペクトルパターンより肝局所血液量指標（$\Delta Er_{569-650}$）および肝局所ヘモグロビン酸素飽和度（$Hb-SO_2$）を求めた。また，in vivoでの肝局所酸素消費（in vivo VO_2）はfiber bundle先端で肝を圧迫して肝表層局所の血流を遮断した後に経時的に得られた二本のスペクトルパターンの変化から求めた。肝局所血流量は水素クリアランス法にて測定した。in vitroの肝酸素消費は厚さ0.4－0.5㎜の肝スライスをKrebs－Henseleit溶液2㎖を入れたchamber内に入れ，Clark

型白金電極を用いて内在性および基質としてsuccinate（5mM）やglutamate（5mM）添加時の酸素消費を検討した。肝組織中の中性脂肪量はアセチルアセトン法にて測定した。肝の組織学的検討はin vivo顕微鏡システム（Leitzオルソルックス，水浸型レンズ25x，55x）並びに肝切片を中性ホルマリンにて固定後，HE染色，SudanⅢ染色，Azan－Mallory染色を行い検討した。なお統計学的解析にはStudent's t testを用い危険率0.05以下の場合を有意とした。

F群の体重，肝重量は283±21g，12.5±1.1gとL群の154±12g，6.4±1.3gに対し有意に重かった。F群では組織学的に脂肪肝が確認された。in vivo顕微鏡観察において，F群では脂肪滴を含む肝細胞の腫大を認め，また，interinusoudal sinusoidの数が減少していた。F群の肝局所血液量指標，肝局所血流量，肝局所ヘモグロビン酸素飽和度は0.75±0.10，60.8±12.6mℓ／100g liver／min，44.4±3.5%に対しcontrolのL群では0.95±0.03，78.3±8.8，53.0±1.8とそれぞれF群で有意な低下が認められた。肝局所血液量指標と肝組織中性脂肪量との間には負の相関が認められた（$r=-0.91$，$p<0.01$）。また，肝局所血流量と肝局所血液量指標との間には正の相関関係（$r=0.92$，$p<0.001$）が認めらた。

さらにF群では肝局所ヘモグロビン酸素飽和度は肝局所血液量指標の低下に応じて低下した。肝酸素消費はin vivo肝局所の検討ではF群（3.50±0.40μ molesO_2／g liver・min）はL群（4.53±0.47μ moles O_2／g liver・min）の77%までに有意に低下していたが，in vitroでの検討では両群間に有意差は認められなかった。

［総　括］

Zucker肥満ラット脂肪肝では，肝局所血流量の低下が認められたが，in vivo顕微鏡観察で肝細胞の腫大と類洞血管床の減少が認められており，また肝中性脂肪量と肝局所血液量指標とが逆相関することより脂肪浸潤にともなって肝血管床が減少したためと考えられた。本脂肪肝ではかかる微小循環の障害とともに肝局所ヘモグロビン酸素飽和度の低下で示される肝組織酸素化の低下，in vivo肝酸素消費の低下を生じた。またin vitro肝スライス酸素消費の低下が認められないことより肝細胞の呼吸能は保たれているものと考えられた。以上より，肥満に伴う過栄養性脂肪肝では肝微小循環の障害がin vivo肝酸素消費の低下に関与するものと考えられた。

論文の審査結果の要旨

肥満者では高頻度に脂肪肝などの肝病変を合併するが，脂肪肝の肝硬変などへの進展については明確でなく，その病態生理の詳細は不明な部分が多い。本研究では，肥満に伴ってみられる脂肪肝の肝局所の微小循環および肝酸素需給動態を検討し，微小循環障害および酸素供給異常が進展に関与することを明らかにし，その臨床的意義を明確にしたものである。その疾患の管理上，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。