



Title	慢性尿毒症ラットにおける酢酸投与の影響：酢酸代謝と肝への脂肪沈着の関係について
Author(s)	山本, 忠司
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35813">https://hdl.handle.net/11094/35813</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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)	山	本	忠	司
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7510		号
学位授与の日付	昭和62年1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	慢性尿毒症ラットにおける酢酸投与の影響：酢酸代謝と肝への脂肪沈着の関係について			
論文審査委員	(主査) 教授 園田 孝夫			
	(副査) 教授 谷口 直之 教授 鎌田 武信			

### 論文内容の要旨

#### [目的]

血液透析療法の目的の一つに酸塩基平衡是正がある。この為に投与される酢酸は1回の透析で1モルにも達することがあり、透析中の愁訴や、長期的には脂質代謝に影響を及ぼすことが知られている。投与された酢酸はAcetyl-CoA合成酵素により cytosol と mitochondria で Acetyl-CoA に転換される。そして Acetyl-CoA は心筋、骨格筋では、主として mitochondria 内で燃料として代謝をうけ炭酸ガスと水になり、mitochondria 外へも輸送される。しかし肝、乳腺、脂肪組織では、主に mitochondria 外で脂質に合成されると考えられており、尿毒症状態での脂質代謝異常ともあわせて、慢性透析患者での酢酸投与の肝への影響が示唆される。本研究は、慢性尿毒症ラットでの長期酢酸投与の影響を、脂質代謝と肝への脂肪沈着という面から検討したものである。

#### [方法]

対象はSD系雄性ラット21匹。内11匹を尿毒症群として $\frac{3}{4}$ 腎摘出を行ない、3mmolのNaClを平均12週投与した群6匹(Urem-NaCl)と、3mmolのCH<sub>3</sub>COONaを平均13週投与した群5匹(Urem-NaAc)とした。残り10匹は、対照群として疑似手術を行ない、3mmolのNaClを平均12週投与した群5匹(Sham-NaCl)と3mmolのCH<sub>3</sub>COONaを平均13週投与した群5匹(Sham-NaAc)とした。投与法は3mmolのNaClまたはCH<sub>3</sub>COONaを蒸溜水で5mlに希釈し腹腔内注入とした。投与の終了した各群のラットをネンブタール麻酔下に腸骨動静脈にカテーテルを留置し3mmol/kgのCH<sub>3</sub>COONaを静脈カテーテルより注入して酢酸の半減期を測定した。1時間後、10μCi/kgの<sup>14</sup>CH<sub>3</sub><sup>14</sup>COONaと3mmol/kgのCH<sub>3</sub>COONaを静脈カテーテルより注入し、3時間呼気中の<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を搾取した後、屠殺し肝、

心, 骨格筋(広筋)及び脂肪組織を摘出, 総脂質を抽出し, その放射能活性を測定した。同時に血液化学検査として尿素窒素(BUN), クレアニン(Cr), 中性脂肪(TG), 総及びフリーコレスステロール(T-cho, F-cho),  $\beta$ -リボタンパク( $\beta$ -L), リン脂質(PL), 遊離脂肪酸(FFA), トランスアミナーゼ(GOT, GPT)を測定した。また, 肝, 心の重量測定と肝, 心, 筋組織のHE及び脂肪染色を行ない, 形態学的検討も加えた。

#### [成績]

慢性尿毒症群では, BUNは $82 \pm 3$ mg/dl, Crは $1.5 \pm 0.3$ mg/dlであった。T-cho, F-cho, TGはUrem-NaCl群, Urem-NaAc群で高値を示し, Urem-NaCl群とUrem-NaAc群ではUrem-NaAc群でより高かった。 $\beta$ -LはSham-NaAc群とUrem-NaAc群で高値を示した。PLとFFAは各群で有意差はなかった。酢酸の半減期は各群で差を認めなかった。 $^{14}\text{CH}_3\text{COONa}$ の呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ への回収率はSham-NaCl群,  $68 \pm 4$ %; Sham-NaAc群,  $65 \pm 6$ %; Urem-NaCl群,  $67 \pm 4$ %; Urem-NaAc群,  $55 \pm 6$ %とUrem-NaAc群で有意に低かった。 $^{14}\text{C}$ -酢酸から算出した臓器抽出脂質への酢酸合成量では, 各群で差はなく, 肝で平均 $387 \pm 117$ nmol/g組織, 心で $36 \pm 13$ nmol/g組織, 骨格筋で $30 \pm 21$ nmol/g組織, 脂肪組織で $95 \pm 34$ nmol/g組織と肝で高値を示し, 肝ではUrem-NaClで $320 \pm 75$ nmol/g組織と少ない傾向にあった。形態学的検討では, Sham-NaCl群で散在性に肝小葉に小脂肪粒の沈着を認め, Urem-NaCl群では脂肪粒を認めず, Sham-NaAc群, Urem-NaAc群では小及び大脂肪粒の沈着を認めた。またこれらの大脂肪粒は肝小葉周辺性であった。心の体重100g当たりの重量は慢性尿毒症群で $340 \pm 41$ mg/100g体重, 対照群で $259 \pm 100$ g体重と腎不全群で有意に高く, 心筋組織では一部に退行性の変化が認められた。肝の比重量は各群に差を認めなかった。

#### [総括]

慢性尿毒症ラットでは高脂血症が認められ, 酢酸の長期の投与によりそれは助長された。一回の酢酸投与による酢酸呼気 $\text{CO}_2$ への代謝は尿毒症で酢酸負荷群で低く, 同時に肝での脂肪合成は高かった。形態学的变化では非尿毒症, 尿毒症にかかわらず, 酢酸の長期投与により肝小葉周辺に脂肪粒の沈着を認めた。以上の結果より, 慢性血液透析患者における血液透析液からの非生理性な酢酸の負荷は長期には肝の脂肪変性の一因になることが示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

慢性尿毒症および対照ラットに酢酸ソーダを長期腹腔内投与し, 血中脂質, 放射性酢酸の代謝, 肝の形態学的検討を行った。その結果, 尿毒症ラットでは高脂血症が認められ, 酢酸の投与により更に助長された。酢酸の呼気 $\text{CO}_2$ への代謝は酢酸投与で低下した。形態学的变化では, 酢酸の投与により肝小葉周辺性に大脂肪粒の沈着を認めた。以上は慢性血液净化における酢酸の長期投与が, 高脂血症と肝の脂肪変性の一因になることを示唆するもので学位論文として価値あるものと認める。