



Title	肝細胞癌合併および非合併肝硬変症における単位肝体積当たりの antipyrine clearance
Author(s)	野田, 修造
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36644
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

氏名・(本籍)	野	田	修	造
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8501	号	
学位授与の日付	平成元年	3月	10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	肝細胞癌合併および非合併肝硬変症における単位肝体積当たりの antipyrine clearance			
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎			
	(副査) 教授 鎌田 武信 教授 谷口 直之			

論文内容の要旨

〔目的〕

antipyrine (AP) は、肝細胞ミクロソームの薬物代謝酵素であるシトクローム P-450 により代謝される。しかもその代謝速度は著しく遅く、その clearance (C1) は小さいため、肝血流量に左右されず、肝細胞機能を反映すると考えられている。さらに、単位肝体積当たりの C1 は肝細胞機能をより正確に反映することが知られている。しかし、肝硬変症では間質の増加により肝実質量の減少を見るが C1 と残存した肝実質量との関連は未だ明らかにされていない。

一方、担癌動物では肝細胞における薬物代謝の低下することが知られているが、肝硬変患者における肝細胞癌合併の薬物代謝への影響についてはよく知られていない。

本研究では、肝細胞癌合併肝硬変症 (LCeHCC) および非合併肝硬変症 (LCSHCC) において、antipyrine clearance と肝体積 (LV) を測定することにより C1 / LV を算出し、AP 代謝能によって表わされる肝細胞機能と組織学的に計測した肝実質量との関係を比較検討した。さらに、肝硬変症における担癌の薬物代謝に対する影響についても検討を加えた。

〔方 法〕

1. 対象

肝細胞癌合併肝硬変症 (LCeHCC) 12例、非合併肝硬変症 (LCSHCC) 12例、計24例を対象とした。肝硬変症の診断は腹腔鏡下肝生検により組織学的に診断し、すべて非アルコール性肝硬変であった。LCeHCC群では7例が男性、5例が女性で年齢は42歳から68歳まで平均56.1歳であった。LCSHCC群では9例が男性、3例が女性で、年齢は35歳から67歳まで平均52.4歳で

あり、両者間には年齢の差異はなかった。正常対照群は男性6例、女性2例であり、平均年齢は49.1歳で肝硬変群との間に差はなかった。全例、肝薬物代謝に影響を与える薬剤の投与は受けていない。また、1日20本以上の喫煙者や常習飲酒家は対象より除外した。

2. antipyrine 代謝能の測定

antipyrene (AP) 負荷試験は、絶食下で前採血後、体表面積当り600mgのAPを経口負荷し、正常対照群では3, 6, 9, 12, 24, 27時間後、肝硬変群では、さらに36, 48, 72時間後に追加採血し、血清分離後-20°Cで凍結保存した。血中AP濃度は、Teunissenらの方法に準じてHPLC systemにより測定した。antipyrene clearance (C1) は以下の式を用い算出した。

$$C1 = D/AUC$$

D : 投与量

AUC : 血中濃度時間曲線下面積

3. 肝体積 (LV) および腫瘍体積の測定

肝体積および腫瘍体積はCT scan の各スライスにおける肝断面積および腫瘍断面積を求め、それらを積算してそれぞれ算定した。担癌肝硬変の肝体積は肝体積から腫瘍体積を引いた値を用いた。

4. 肝硬変症における肝実質量の算定

肝実質量を表わす指標として各生検標本の全面積に占める間質を除いた肝実質の面積比を画像解析装置を用いて算出し、肝実質面積比とした。各症例の肝実質量をこの面積比を用いて、+1 (肝実質面積比: 45~60%)、+2 (60~75%)、+3 (75%以上) の3段階に分けた。

〔成績〕

1. C1はLCcHCC群では $8.3 \pm 3.7 \text{ ml/min}$ (mean \pm S.D.)であり、LCsHCC群では 13.2 ± 5.5 で、対照群の 29.4 ± 8.7 に比し、各々有意な低下がみられた($P < 0.01$, $P < 0.01$)。また、LCcHCC群のC1はLCsHCC群のそれに比し有意な低下が認められた($P < 0.02$)。
2. LCcHCC群の肝体積($98.1 \pm 29.2 \text{ cm}^3$)はLCsHCC群の肝体積(132.9 ± 37.2)に比し有意に低値を示した($P < 0.02$)。また、腫瘍占拠率は $9.2 \pm 5.5\%$ であった。

C1/LVはLCcHCC群では $0.009 \pm 0.004 \text{ ml/min/cm}^3$ であり、LCsHCC群では 0.010 ± 0.003 で、対照群の 0.028 ± 0.011 に比し、各々有意な低下がみられた($P < 0.01$, $P < 0.01$)。一方、LCcHCC群とLCsHCC群の両群間におけるC1/LV是有意差がなく単位肝体積当りのAP代謝能には差がないと考えられた。LCcHCC群のC1がLCsHCC群のそれに対して低下している理由として、LCcHCC群における肝体積の減少が考えられた。

3. C1/LVはLCcHCC群およびLCsHCC群において、肝実質量が減少するにつれて低下した($P < 0.05$)。

〔総括〕

1. LCcHCC群のC1はLCsHCC群のそれに比し有意な低下が認められた。
2. C1/LVは両群間ではほぼ同等の値を示したことより、LCcHCC群のC1がLCsHCC群のそれに対して低下している理由として、LCcHCC群における肝体積の減少が考えられた。
3. 肝硬変症においてC1/LVは肝実質量と正の相関を示した。

以上より、肝硬変症では肝細胞癌の有無にかかわらず、単位肝体積当たりのAP代謝能には差がなく、C1の差は肝体積の差によるものと考えられた。さらに、単位肝体積当たりのAP代謝能は肝実質量を反映していることが明らかとなった。

論文の審査結果の要旨

本研究は肝細胞癌合併肝硬変症（LCsHCC）における肝予備能を評価するため非合併肝硬変症（LCsHCC）との対比においてantipyrine代謝能を検討したものである。その結果、肝硬変症において単位肝体積当たりのclearance（C1/LV）は生検肝組織を用い組織学的に計測した残存実質量と相関することを明らかにした。またLCsHCCのclearance（C1）はLCsHCCのそれに比し有意に低下していたが、C1/LVでは両群間で差がなかった。このことは、LCsHCCでのC1の低下は肝体積が小さいためであり、担癌による単位肝体積当たりの薬物代謝能の低下はないことが示された。

本研究は、肝硬変症における単位肝体積当たりのclearanceを測定することにより肝組織における残存実質量を推定しうることを明らかにし、かつ担癌による薬物代謝能への影響がないことを示したものであり肝細胞癌合併肝硬変症における肝予備能の評価の上で貴重な情報を提供するものであり、学位に値すると考えられる。