

Title	臓器不全における過酸化脂質及び抗酸化因子の動向に関する研究
Author(s)	天野, 勝
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36776
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	あま 天	の 野	まさる 勝
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8865	号
学位授与の日付	平成元年10月5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	臓器不全における過酸化脂質及び抗酸化因子の動向に関する研究		
論文審査委員	(主査) 教授	吉矢	生人
	(副査) 教授	谷口	直之 教授 杉本 侃

論文内容の要旨

〔目的〕

過酸化脂質は脂質の過酸化という生理的な反応により生成されるが、一方では活性酸素によって生体膜の重要な構成成分である多価不飽和脂肪酸が攻撃を受けることによっても生成される。それゆえ組織における過酸化脂質の増加は生体膜障害のあらわれ、さらには臓器の機能障害を反映するものと考えられる。さらに増加した過酸化脂質は蛋白の変性やSH-酵素の不活化を引き起こし、血中に遊出すれば他臓器にも変化を及ぼすことが考えられる。一方、生体内にはこれら活性酸素の攻撃を防止すべく抗酸化物質あるいは酵素が存在し、消去あるいは弱毒化している。本研究は重症患者における血中過酸化脂質のもつ臨床的意義、臓器不全との関係、抗酸化因子の変化等を明らかにし、さらに動物実験において血中過酸化脂質と臓器過酸化との関連を調べようとした。

〔方法〕

集中治療部にて管理した重症患者（敗血症、肺炎、心疾患、中枢神経障害）24例における血中過酸化脂質および α -トコフェロール含量の変化をASAリスク1および2で整形外科、婦人科、泌尿器科の予定手術を受ける患者40名を対照とし比較した。過酸化脂質はチオバルビタール酸反応物質（TBARS）として測定した。さらに別の敗血症患者14例について、血中過酸化脂質およびグルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-Px）活性を測定した。この敗血症患者において循環系、呼吸器系、中枢神経系、腎、肝、消化器における臓器不全の基準を任意に定めその基準を満たしたものを不全臓器とみなし、さらにDICを含めた7項目と血中過酸化脂質およびGSH-Pxとの関連を検討した。対照は健康成人15人とした。以上の臨床研究の後、腹膜炎による敗血症をラットに発生せしめ各臓器における抗酸化因子と過

酸化脂質との関係、臓器の過酸化脂質含量と血中濃度との関連を検討した。

〔成績〕

対照群における血中 TBARS 値は $7.36 \pm 1.36 \text{ nmol MDA/ml}$ (mean \pm SD) に対し、重症患者 24 例においては 9.69 ± 2.87 と有意な増加を認めた。疾患別では、敗血症および心疾患患者において 10 以上の高値を示した。今回対象とした心疾患患者は心臓手術後患者で臨床的に低心拍出量症候群と診断されており臓器の虚血および再還流による活性酸素性増加が臓器障害をひきおこした結果と考えられる。また敗血症においても動静脈シャントの増加、ショックなどによる血流低下、組織の低酸素状態の結果心疾患患者と同様の機序、さらにはエンドトキシンにより刺激された貪食球の活性酸素遊離により TBARS の増加をみたものと思われる。さらに両病態とも肝障害を伴いやすく処理能力の低下によって血中 TBARS の増加を招いた可能性もある。DIC (汎発性血管内凝固症候群) を発症した患者においてはその発症と回復に TBARS 値が相関を示した。DIC における TBARS の増加は虚血および再還流、アラキドン酸カスケードの活性化、補体による貪食球の刺激などによる活性酸素の増加が原因と考えられた。さらに TBARS の増加がプロスタグランジン I₂ 合成の抑制、血小板凝集の亢進、DIC の進行という悪循環を形成するものと考えられた。他の敗血症患者 14 例において検討した不全臓器数と血中 TBARS との関連については、不全臓器数が増加するにつれて血中 TBARS が増加する傾向が認められ不全臓器数が 6 以上になると有意な増加を示し TBARS の増加が臓器不全と関連していることが推察された。敗血症ラットにおいても臨床でみられたと同様に血中 TBARS の増加を認めた。臓器においては肝、脳に早期に、やや遅れて肺に過酸化亢進を認め、これらの臓器からの血中への漏出が考えられた。一方抗酸化因子である α -トコフェロールは、重症患者において 1 日 15 単位の補充にもかかわらず低下し、GSH-Px も敗血症患者、敗血症ラットともに低下していた。これは、これらの抗酸化因子が活性酸素を処理するために消費されたか、活性酸素による不活化されたなどの機序が考えられた。

〔総括〕

1. 重症患者における血中 TBARS は対照に比し有意な増加を認め、特に敗血症、心疾患で著明であった。一方、 α -トコフェロールは 1 日 15 単位の補充にもかかわらず減少していた。
2. 低心拍出量症候群、敗血症、DIC における血中 TBARS の増加には活性酸素が関与していると推察された。
3. 敗血症患者において、血中 TBARS 値と不全臓器数は相関する傾向を示した。
4. 敗血症ラットにおいては、肝、脳、肺において過酸化亢進がみられ、これらの臓器から血中への漏出がおこり血中過酸化脂質が増加するのではないかと考えられた。

論文の審査結果の要旨

敗血症や汎血管内凝固症候群 (DIC) が起こり高度の呼吸循環不全に引きつづいて、肝、腎、肺、中枢神経等の重要臓器障害からついに多臓器不全に陥って極めて予後が不良となることがまれではない。

本研究は、多臓器不全患者の病態を脂質過酸化から検討したものである。その結果、敗血症患者において血中TBARS（チオバルビタール酸反応物質）は増加、 α トコフェロール、グルタチオンペルオキシダーゼといった抗酸化物質は減少し、これらの現象が不全臓器数と相関する傾向があることを示した。またDIC合併例では血中過酸化脂質の増加はさらに著しく、止血凝固機能の回復とともに減少することが判明した。

一方、実験的敗血症ラットにおける検討では、肝、脳、肺などの臓器における脂質過酸化が亢進しており、その結果、血中過酸化脂質量が増加したものと考えられた。

以上のことより、本研究は重症患者における多臓器不全の病態解明ならびに管理法の進展に寄与するものと考えられる。