

Title	低体温の肝循環, 肝酸素需給, 肝代謝, 虚血性肝障害の発生に及ぼす影響について
Author(s)	永野, 公一
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37382
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 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)	なが 永	の 野	こう 公	いち 一
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9 2 5 6	号	
学位授与の日付	平 成 2 年 6 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	低体温の肝循環，肝酸素需給，肝代謝，虚血性肝障害の発生に及ぼす影響について			
論文審査委員	(主査)	鎌田 武信		
	(副査)	森 武貞	教授	志賀 健

論文内容の要旨

〔目的〕

肝臓移植，肝胆膵の広範囲臓器切除術，重症心肺疾患や肝疾患を伴う患者の手術では，虚血性肝障害の発生がしばしば手術成績を左右するとともに，手術の適応範囲を限定する要因になっており，その予防が重要な臨床課題になりつつある。心臓外科や脳外科領域では，臓器虚血障害の発生予防を目的に低体温が臨床応用され，めざましい成果を挙げているが，消化器領域での応用は殆ど進んでいない。そこで本研究は，肝血流，肝酸素需給，肝代謝，ならびに肝虚血障害の発生に及ぼす低体温の影響を，ミニブタを使用して *in vivo* で検討することにより，消化器領域での低体温応用にあたって必要な消化器低温生理研究を行うことを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

24時間絶食したミニブタ18頭を3群に分け，それぞれ正常体温群 ($n=6$ ，体温 38°C)，軽度低体温群 ($n=6$ ，同 34°C)，中等度低体温群 ($n=6$ ，同 30°C)とした。動物の麻酔を *pentobarbital*， 30 mg/kg i.v. により行い，動物を体表面から氷嚢で冷却して低体温の導入と維持を行った。肝動脈血流と門脈血流の測定を特殊な体外シャントに装着した電磁流量計で行った。このシャントは肝動脈のシャントと門脈のシャントから成り，前者は総頸動脈と総肝動脈との間に，後者は門脈を切断した後，その遠位端と近位端を再び結合する形で作製した。さらに門脈シャントにはその途中でYコネクターを用いて外頸静脈につながるシャントを設置することにより，門脈の血流を遮断した際にこのシャントを通じて大循環に還流できるようにした。肝動脈血，門脈血，肝静脈血をこれらのシャントもしくは肝静

脈に挿入したカテーテルから採取し、血液ガス分析及び肝酵素活性、全血乳酸含量の測定を行った。さらにこれらの測定値から肝酸素供給ならびに肝酸素消費、肝乳酸摂取 (hepatic lactate uptake) を算出した。実験は先ず baseline の測定を行った後、徐々に肝血流を減少させ、その時に生じる肝酸素需給、肝代謝の変化を体温別に検討した。その後60分間の完全肝虚血を負荷し、再灌流後に生じた肝障害の程度を肝酵素の漏出、肝代謝の回復の割合により比較検討した。その結果、以下の成績が得られた。

- ① 体温30℃までの低体温は、肝血流には著しい変化を与えなかった。低体温群で血圧の減少が認められたにも関わらず、肝血流が維持された機序として、肝臓をはじめとする腹腔内臓器の血管抵抗の減少が示唆された。
- ② 肝酸素消費 (HVO₂)、肝乳酸摂取でみた肝代謝は、温度依存性に体温の低下と共に減少した。
- ③ 低体温群の肝酸素供給 (HDO₂) は、preportal tissue の酸素消費の減少により、正常体温群に比べてむしろ増加する傾向にあった。このため低体温群では、肝酸素需給勾配 (HDO₂-HVO₂)、肝酸素需給比 (HDO₂/HVO₂) など、肝酸素需給関係を示す指標は、正常体温群に比べて著しく改善し、肝酸素化が進展した。
- ④ 肝酸素供給と肝酸素消費の関係について検討すると、体温にかかわらず、肝酸素消費が肝酸素供給に依存する部分と肝酸素供給に依存しない部分からなる二相性の変化を示した。
- ⑤ 肝酸素消費と肝乳酸摂取の間には、体温にかかわらず、直線関係が存在した ($y = -2.24 + 1.29x$; $r = 0.94$, $p < 0.05$)。肝酸素供給の減少に応じて肝酸素消費が減少し、肝乳酸摂取が0からマイナスに転じる時点で、肝代謝は好気性代謝優位から嫌気性代謝優位にかわり、肝臓は大量の乳酸を放出し始めた。この時の肝酸素消費は1.74 ml/min/100gで、正常体温時の肝酸素消費の約3分の1であった。
- ⑥ 再灌流後の肝酵素の漏出、肝代謝の回復の割合でみた60分間肝完全虚血による肝障害は、低体温群では正常体温群に比べ著しく抑制された。
- ⑦ 正常体温群で虚血再灌流後に見られた肝循環障害は、再灌流後も肝障害の更なる拡大を招く増悪因子として重要と考えられたが、低体温群では温度依存性に抑制された。

〔総括〕

肝血流は30℃までの低体温に対して著しい変化を示さず、肝酸素消費などの肝代謝は温度依存性に低下した。これにより低体温は肝酸素需給関係を改善した。さらに低体温は虚血に対しても肝臓を直接保護することから、虚血性肝障害発生の予防に極めて有用であると考えられた。今後本法は、例えば消化器外科領域などで臨床応用された場合、虚血性肝障害に起因する術後肝障害の発生頻度を減少させるのみならず、手術の適応範囲を飛躍的に拡大する可能性があると思われる。

論文審査の結果の要旨

本研究は低体温の肝循環，肝酸素需給，肝代謝，虚血性肝障害発生に及ぼす影響をミニブタで検討したもので，体温30℃までの低体温は肝血流量に有意な変化を及ぼさずに温度依存性に肝酸素消費を減少させ，肝酸素供給を増大し肝酸素需給を改善することを明らかにするとともに，低体温下では ischemia /reperfusion injury の発生が有意に抑制されることを示した。さらに肝動脈血流と門脈血流を自由に調節することのできる特殊実験系を組み立て，低体温下における肝酸素需給のダイナミックスと肝酸素消費と肝乳酸代謝の関連性を検討し，それらの関係の温度依存性を明らかにした。本研究の成果は消化器低温生理学に新たな知見をもたらすものであり，さらに臨床医学においても虚血性肝障害の病態の解明およびその予防に重要な貢献をなすものである。よって本研究は学位に値すると考える。