

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | 増田俊夫  |
| 学位の種類   | 博士(医学)  |
| 学位授与の番号 | 乙第2722号   |
| 学位授与の日付 | 平成24年4月20日  |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)  |
| 学位論文題目  | <b>An experimental study on lipid metabolism in rats with obstructive jaundice; focusing on cholesterol synthesis</b><br>(閉塞性黄疸ラットにおける脂質代謝に関する実験的研究; コレステロール合成を中心に) |
| 主論文公表誌  | 日本外科系連合学会誌 第35巻 第5号 745-751頁 2011年  |
| 論文審査委員  | (主査) 教授 山本 雅一<br>(副査) 教授 立元 敬子, 吉原 俊雄   |

## 論文内容の要旨

### 〔背景と目的〕

閉塞性黄疸においては、胆汁や脂質の排泄が障害され、血中総コレステロールが上昇する。しかし、閉塞性黄疸時の肝障害および脂質代謝とくに肝細胞内でのコレステロール合成の経時的変化については明らかにされていない。そこで、本研究では閉塞性黄疸ラットを用い、閉塞性黄疸の進行に伴う脂質代謝の変動について、コレステロール合成を実験的に検索した。

### 〔対象および方法〕

10週齢の雄性ラットを用い、麻酔下に開腹して総胆管を遊離し、再疎通せぬよう肝側および十二指腸側をそれぞれ5-0ナイロン糸で2重結紮してその間を切離し、閉塞性黄疸モデルを作製した。総胆管結紮後1週、2週、3週、4週(いずれもn=5)の各時点でのラットを麻酔下に再開腹し、下大静脈より採血し、さらに全肝を摘出した。また対照として正常ラット(n=5)を同じ麻酔法で犠牲死させ、採血、全肝摘出を行った。

測定項目は、黄疸の指標として総ビリルビン値(T-Bil)、脂質代謝の指標として血中総コレステロール値(T-Chol)、血中リポ蛋白中の低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)、超低比重リポ蛋白コレステロール(VLDL-C)を測定した。さらに肝組織を用いて、肝臓でのコレステロール取り込み能の指標としてLDL receptorのm-RNA発現量(LR発現量)、コレステロール合成能の指標としてHMG-CoA reductase活性(HR活性)を測定した。

### 〔結果と考察〕

- 1) T-Bilは総胆管結紮後2週目まで上昇し、その後プラトーに達した(p<0.0001 vs cont).
- 2) T-Cholは1週目で急激に上昇し、その後徐々に低下したが、4週目まで正常に比べ高値を維持した(p<0.0001 vs cont)。HDL-C, HR活性も同じように1週目で急激に上昇し、2週目まで正常に比べ高値を維持した(p<0.0001 vs cont)。2週目までは閉塞性黄疸早期と思われる、この時期、肝臓におけるコレステロール合成が亢進することを裏付ける結果と考えられる。
- 3) HDL-C, HR活性, LR発現量とも、4週目では正常に比べ低値を示した(p<0.0001 vs cont)。4週目は閉塞性黄疸完成期で、脂質代謝の障害と肝におけるコレステロール合成の低下がみられ、それに伴う障害を示唆する成績が得られた。

### 〔結論〕

閉塞性黄疸では黄疸が長期化するに伴って脂質代謝が障害され、コレステロール合成能も低下した。

閉塞性黄疸を伴う疾患の手術をする場合は、閉塞性黄疸の時期と脂質代謝の障害程度を考慮して手術術式を選択する必要があると考えられる。

## 論文審査の要旨

閉塞性黄疸時、胆汁脂質の排泄が障害され、血中総コレステロールが上昇することが知られているが、肝細胞内でのコレステロール合成能や取り込み能、脂質代謝の経時的変動は不明である。そこで合成能として肝組織中の HMG CoA reductase 活性値(HR 活性)を、取り込み能として LDL receptor の mRNA 発現量(LR 発現量)を、末梢血中の総ビリルビン値、血清リポ蛋白分画とともに測定した。黄疸初期には HR 活性が上昇し、黄疸発症3週以降では逆に HR 活性、LR 発現量の両者が低下し、コレステロール合成の低下を認めた。同時に測定した高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) は HR 活性と同じように推移していた。

これらの結果で閉塞性黄疸時の脂質代謝は黄疸発症からの時期により相違がみられ、とくに発症3週以降ではコレステロール合成能の障害が発現し、手術術式の選択など考慮する必要があると考えられた。閉塞性黄疸発症からの期間とコレステロール合成能を検討した論文で、学術的価値が高いと考えられる。

2

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | ハヤミ マサル<br>速水 克   |
| 学位の種類   | 博士(医学)  |
| 学位授与の番号 | 乙第 2723 号   |
| 学位授与の日付 | 平成 24 年 4 月 20 日  |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)  |
| 学位論文題目  | <b>Effects of emptying function of remaining stomach on QOL in postgastrectomy patients</b><br>(胃切除後残胃排出機能の QOL に対する影響) |
| 主論文公表誌  | World Journal of Surgery 第 36 巻 第 2 号 373-378 頁 2012 年  |
| 論文審査委員  | (主査) 教授 亀岡 信悟<br>(副査) 教授 川上 順子, 松井 英雄   |

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

近年、胃癌術後の QOL 低下が重要視されてきている。我々は胃排出能が、胃癌術後 QOL に影響するかを検出した。

### 〔対象および方法〕

胃癌にて胃切除を施行した 72 例 [distal gastrectomy (DG) 25 例, proximal gastrectomy (PG) 18 例, pylorus preserving gastrectomy (PpG) 16 例, total gastrectomy (TG) 13 例] を対象とした。胃排出能検査は<sup>13</sup>C 法を標準法変法である 2 時間法にて行い、呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 存在率曲線より Tmax を測定し、排出能の指標として解析した。術後の QOL をアンケート調査[包括的評価に short-form36(SF-36)、疾患特異的評価に gastrointestinal symptom rating scale (GSRs)]を用い評価し、<sup>13</sup>C 法の Tmax と比較した。

### 〔結果〕

<sup>13</sup>C 法の Tmax はコントロールが 40 分で、各術式の平均は DG15.4 分, PG21.1 分, PpG41.3 分, TG10.4 分であり、PPG 以外は有意に短縮していた。Tmax は術式間に差を認め、調査時期による変動は認めなかった。SF-36 は Tmax と相関を認めず、術式間で差を認めなかった。また SF-36 の各項目は術後低下し、半年以降になると標準と同スコアに改善していた。GSRs では下痢と全体スコアにおいて術式間に差を認めたが、調査時期による変動は認めなかった。GSRs の項目では腹痛、消化不良、全体スコアにおいて Tmax と相関を認め、全体スコアは Tmax 21 分未満で症状の悪化を示した。

### 〔考察〕

SF-36 による胃切除後の全般的な QOL は<sup>13</sup>C 法の Tmax と関連せず、術後半年以降で一般と同等の QOL を得