

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 高木 健裕

論 文 題 目

Liver regeneration following experimental major hepatectomy
with choledochojejunostomy

(胆管空腸吻合を伴う肝切除術後の肝再生)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

小寺 泰弘 

委員

名古屋大学教授

後藤 泰亨 

委員

名古屋大学教授

中羽 孝男 

指導教授

名古屋大学教授

柳野 正人 

論文審査の結果の要旨





胆管空腸吻合が肝切除術後の肝再生に及ぼす影響を解明するため、ポリエチレンカテーテルを用いた胆管空腸吻合と70%肝切除を施行したラットモデル(Hx+CJ群)を作成し、肝切除のみのモデル(Hx群)と比較した。Hx+CJ群はHx群と比較して炎症性サイトカイン(IL-6、TNF- α)や肝再生促進因子(HGF、EGF)の高い発現を示した。また、Hx+CJ群はHx群と比較して肝重量から計算した肝切除術後の肝再生率は有意に低下していた。肝再生促進因子を産生する肝星細胞の活性化も間接的に示され、過剰な炎症と肝星細胞の活性化が肝再生の抑制に関与している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 胆管空腸吻合部からの逆行性感染が、過剰なIL6、TNF- α の発現させ肝再生を抑制すると考えられた。また、炎症反応による肝星細胞の活性化が肝再生促進因子の発現低下を介する事も肝再生が抑制される一因と考えた。ただし本研究では胆管空腸吻合による肝星細胞の活性化は間接的な証明に留まっており更なる追試が望まれる。
2. SIRS等の重症感染症により肝再生が抑制されるという報告は散見される。本モデルにおいてSystemic inflammationに関しても両群間で差があるかを検討するため、血中WBCとエンドトキシン値を比較した。血中WBC値に差はなく、血中エンドトキシン陽性例はHx+CJ群のみに認められたが(8例中3例)有意差は認めなかった。
3. 本研究とは別に、当科の連続した右葉切除171例を胆管空腸吻合の有無で二群に分けて術後一週間の肝再生率をCT volumetryを用いて計算した。単純右葉切除では肝再生率の中央値14.6%に対して、胆管空腸吻合を伴う右葉切除の群では7.9%と、臨床データでも胆管空腸吻合の有無によって肝再生率に差を認めた。
4. 今回の研究では胆管空腸吻合のnegative impactを組織学的、分子生物学的レベルで証明している。胆管空腸吻合によるTLR4のupregulationが肝星細胞の過剰なactivationにつながって肝再生が抑制されているのであれば、実臨床でも使用可能なTLR4 antagonistsなどを使用することが胆管空腸吻合術後の肝再生能改善につながる可能性がある。これらの仮説は今回作成したモデルを使って検証できる。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	高木 健裕
試験担当者	主査 小寺泰弘  指導教授 柳野正人   			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 逆行性胆管炎が肝再生を抑制する機序について
2. 本モデルにおいて胆管空腸吻合により引き起こされる胆管炎は、
Local cholangitis か Systemic inflammationか
3. 臨床の肝外胆管切除における再現性について
4. 本モデルの臨床における有用性について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。