

学 位 論 文

十 束 英 志

本 文 3 3 枚

主 論 文

①

イヌ温阻血肝障害モデルにおける
Prostaglandin E₁門脈内投与の有用性
について

弘前大学医学部外科学第二講座

(主任：今 充 教授)

十 束 英 志

I . 緒 言

肝移植に際し肝温阻血再灌流障害は避けられない問題であり、その軽減のため種々の薬剤の投与が試みられている。Prostaglandin E_1 (PGE_1)は肝細胞保護作用を有する点からその投与効果が期待されている^{1) - 3)}。しかし大部分の報告は末梢静脈より投与した成績で門脈内投与の報告は極めて少ない。 PGE_1 は末梢静脈より投与した後速やかに代謝され⁴⁾、肝へ作用するのはごく少量であると考えられる。従って肝細胞に対する直接的な作用を発揮するには門脈内投与が最適と思われる。そこで今回イヌを用い、まず予備実験とし PGE_1 を末梢静脈内および門脈内に投与し、平均動脈圧、門脈血流量、動脈および門脈血中 PGE_1 濃度を比較検討した。さらに本実験として既報のごとく⁵⁾、90分間肝温阻血再灌流モデルを作成、阻血前後に PGE_1 を末梢静脈(静脈)内および門脈内より投与し比較検討を行った。

II. 予備実験 (PGE₁ の投与経路および投与量の検討)

1. 対象および方法

(1) 対象

体重 9.0~11.0 kg の雑種成犬 5 頭を用い、術前 24 時間は水のみを投与した。

(2) 手術方法

1) 麻酔および術中管理

thiopental sodium 20-30 mg/kg および
suxamethonium chloride 0.5 mg/kg を静注した
後気管内挿管を行い、半閉鎖式麻酔器に接続して room air にて調節呼吸 (15 ml/kg/回, 15 回/min) を行った。麻酔の維持は上記薬剤の静注にて行い、術中の輸液は右前腕静脈より乳酸加リンゲル液 (Hartmann pH8^R, ミドリ十字社製) を 20 ml/kg/h で施行した。

2) 手術操作および PGE₁ 投与方法

開腹後、右大腿動脈を栄養チューブ (8 Fr, アトム社製) にて、回結腸静脈、門脈本幹をシリコンラバーカテーテル (18 G, ニプロ社製)

にてカニュレーションした。PGE₁ (プロスタ
ンデイン[®], 小野薬品社製) を静脈内および門
脈内より 0.02 および 0.2 μ g/kg/min で各々 15 分
間持続投与し、その 15 分目に以下の項目を測
定した。

(3) 測定項目

1) 平均動脈圧および門脈血流量

平均動脈圧は右大腿動脈に留置したカニ
ューレより観血血圧メーター (日本電気三栄社
製) にて測定した。門脈血流量の測定は内径
5.0 mm のプローブ (FG 型, 日本光電社製) を脾静
脈合流部より肝側の門脈本幹に設置、電磁血
流計 (MF27, 日本光電社製) に接続して行った。

2) 動脈および門脈血中 PGE₁ 濃度

右大腿動脈および門脈よりインドメタシン
加採血し [³H] prostaglandin E ラジオイムノ
アッセイキット (Clinical Assays 社製) を用
いて血中 PGE₁ 濃度を測定した。

3) 統計学的処理

測定値は平均値 \pm 標準誤差で表し、有意差

判定は Student t-test にて検定、5%以下をもって有意と判定した。

2. 結果

1) 平均動脈圧および門脈血流量

平均動脈圧は $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で PGE_1 を静脈内より投与した際のみ非投与時に比較して有意に ($P < 0.05$) 低下を認め、門脈血流量は PGE_1 静脈内投与時には非投与時に比較して投与量に応じて有意に ($P < 0.05$) 増加した。一方、門脈内投与では平均動脈圧および門脈血流量のいずれも大きな変動はなかった (Fig. 1)。

2) 動脈および門脈血中 PGE_1 濃度

動脈血中 PGE_1 濃度は PGE_1 静脈内投与時には投与量に応じて非投与時に比較して有意に ($P < 0.05$) 上昇したが、門脈内投与時には著変はなかった。一方、門脈血中 PGE_1 濃度は PGE_1 門脈内投与時にいずれの投与量においても非投与時に比較して有意に ($P < 0.001$) 高値を示したが、静脈内投与において $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で投与した際にのみ有意に ($P < 0.05$) 上昇した

(Fig. 2)。

3. 小 括

PGE₁の投与経路および投与量の検討から以下の点が明らかになった。

(1) PGE₁を静脈内投与した際、0.02および0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与量で門脈血流量の増加が認められ、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では平均動脈圧の低下も認められた。門脈内投与ではいずれの投与量にても門脈血流量、平均動脈圧ともに著変を認めなかった。

(2) 動脈および門脈血中PGE₁濃度の測定結果より、PGE₁静脈内投与において0.02および0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のいずれの投与量でも肝に直接作用する濃度は、門脈内投与に比較し極めて低かった。

以上から、肝に対する作用として、PGE₁静脈内投与では門脈血流量増加による間接的な作用であり、門脈内投与では直接作用が主たる薬理作用であることが示唆された。そこで本実験として、雑種成犬に対して致死的とさ

れる⁶⁾90分間の肝温阻血を行い、PGE₁を平均動脈圧に変化を来さずに組織血流を改善させる量である0.02 μ g/kg/minにて静脈および門脈より投与した。

Ⅲ．本実験

1. 対象および方法

(1) 対象

実験日前日より水のみを投与した体重9.0～11.0kgの雑種成犬45頭を用いた。

(2) 麻酔および術中管理

麻酔および術中管理は予備実験と同様に行った。

(3) 肝温阻血モデルの作成

開腹後、右大腿動脈に栄養チューブ(8Fr, アトム社製)にて動脈ラインを設置し、採血ルートとして中肝静脈にバルーン付ウェッジプレッシャーカテーテル(6Fr, 日本メディカル・サプライ社製)、 PGE_1 注入経路として回結腸静脈より門脈内にシリコンラバーカテーテル(18G, ニプロ社製)を留置した。肝温阻血モデルは、門脈本幹に内径6.0mm、腎下部下大静脈には内径8.0mmのシリコン性T字管(イマムラ社製)をそれぞれ留置し、両者を連結して門脈下大静脈バイパスとした後、門脈と

肝動脈を含む肝十二指腸間膜および肝胃間膜を血管鉗子を用い肝流入血行を遮断することにより作成した。血流遮断時間は90分とし、血流再開と同時にバイパスは閉鎖して、門脈、下大静脈よりT字管を抜去、血管壁は7-0ナイロン糸(ジョンソン・アンド・ジョンソンメディコ社製)にて縫合閉鎖した。

(4) PGE₁投与と実験群

PGE₁は肝温阻血前30分間と阻血解除後12時間目まで、持続的に0.02 μ g/kg/minで投与した。PGE₁の投与経路から、A群：非投与(対照)群、B群：静脈内投与群、C群：門脈内投与群の3群を各10頭ずつ作成した。

(5) 測定項目

1) 平均動脈圧、門脈血流量

阻血前、阻血解除後5分、1、2、3、6時間目に平均動脈圧および門脈血流量を予備実験と同様に測定した。

以下、採血は項目2)、4)では阻血前、阻血解除後1、2、3、6時間目、項目3)、5)、8)は阻血前、

阻血解除後5分, 1, 2, 3, 6, 12, 24時間目、項目6), 7)は阻血前, 阻血解除後5分, 1, 2, 3, 6時間目に行い、採血ルートは項目4)のみ中肝静脈内カテーテルで、他はすべて動脈ラインとした。

2) 血液生化学検査

ヘパリン加採血し血漿分離後、glutamic oxaloacetic transferase (GOT), glutamic pyruvic transferase (GPT), alkaline phosphatase (ALP)を測定した。

3) 動脈血中ケトン体比

ヘパリン加採血し冷却下に血漿分離後、血中ケトン体比 (arterial ketone body ratio: AKBR)を血中ケトン体測定キット(ケトレックス[®], 三和化学社製)、血中ケトン体測定器 (KETO-340 II[®], 伊原電子社製)にて測定した。

4) 肝静脈血分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比

カテーテルのバルーンを拡張させ下大静脈からの逆流を防止してヘパリン加採血した。

血漿分離後アミノ酸分画を高速アミノ酸分析計(835型,日立社製)にて測定、分枝鎖アミノ酸(branched chain amino acids:BCAA)/芳香族アミノ酸(aromatic amino acids:AAA)比を算出した。

5)フィブリン分解産物

トロンビン,抗プラスミン加採血し血漿分離後、フィブリン分解産物(fibrin degradation products:FDP)をラテックス凝集反応⁷⁾にて測定した。

6)血清過酸化脂質

ヘパリン加採血し血漿分離後、血清過酸化脂質(lipid peroxide:LP0)をヘモグロビンメチレンブルー法⁸⁾にて測定した。

7)血小板活性化因子

ヘパリン加採血しエタノール16mlに全血4mlを混和して3,000rpm、10分で遠心分離後、上清中の血小板活性化因子(platelet activating factor:PAF)をラジオイムノアッセイ法(アマシャム社製)⁹⁾にて測定した。

8) 血中エンドトキシン濃度

無菌的に採血し、エンドスペシー法¹⁰⁾にて血中エンドトキシン(endotoxin:Et)濃度を測定した。

9) 墨汁を用いた肝Et処理能の検討

肝Et処理能を検討する目的で、さらにA,B,C各群5頭計15頭を用いて阻血解除後6時間目に墨汁(墨運堂社製)の原液0.2mlを門脈より注入、1時間後門脈よりヘパリン5,000単位含有生理食塩水500mlおよびホルマリン500mlにて灌流固定を行った。各標本についてhematoxylin-eosin(HE)染色後光顕下1,000倍で観察し、50視野中における墨汁を貪食したKupffer細胞および類洞内皮細胞の数を算定した。

10) 光学顕微鏡下病理組織学的検討

阻血解除後6時間目に肝生検で得た標本を10%ホルマリン固定後アルコールで脱水し、パラフィン包埋後厚さ5 μ mの切片を作製、HE染色にて光学顕微鏡下に病理組織学的検討を

行 っ た。

11) 電 子 顕 微 鏡 下 病 理 組 織 学 的 検 討

阻 血 前 , 阻 血 解 除 後 3 , 6 時 間 目 に 肝 生 検 を 施行、2.5%グ ル タ ー ル ア ル デ ヒ ド 液 で 1 時 間 3 0 分 前 固 定、カ コ ジ ル 酸 緩 衝 液 (pH 7.2, 0.05 mol) に て 洗 浄 後 1.0%オ ス ミ ウ ム 酸 液 で 1 時 間 固 定 した。ア ル コ ー ル で 脱 水 後、走 査 型 電 顕 用 標 本 は 酢 酸 イ ソ ア ミ ル (和 光 純 薬 社 製)、透 過 電 顕 用 標 本 は 酸 化 プ ロ ピ レ ン (和 光 純 薬 社 製) に て 置 換 した。走 査 電 顕 用 標 本 は 金 コ ー テ ィ ン グ 後、走 査 電 子 顕 微 鏡 (JSM 25SⅡ, 日 本 電 気 社 製) に て 観 察 した。透 過 電 顕 用 標 本 は Epok-812 (応 研 社 製) に 包 埋、超 ミ ク ロ ト ー ム (ULTRACUTE, Reichert 社 製) を 用 い て 超 薄 切 片 を 作 製 し、酢 酸 ウ ラ ン 飽 和 水 溶 液 と ク エ ン 酸 鉛 水 溶 液 で 二 重 染 色 を 行 っ た 後、透 過 電 子 顕 微 鏡 (JEM 100CX 型, 日 本 電 子 社 製) に て 観 察 した。

12) 統 計 学 的 処 理

測 定 値 な ら び に 統 計 学 的 処 理 は 予 備 実 験 と

同様に行った。

2. 結果

(1) 生存率

A, B群は全例が阻血解除後24時間以内に死亡、平均生存時間はA群が 7.3 ± 0.7 時間、B群 16.4 ± 0.8 時間であった。C群は10頭中8頭が24時間以上生存、そのうち6頭は3日目に犠牲死させるまで生存した。平均生存時間は 54.3 ± 8.6 時間で、A, B群に比較して有意に($P < 0.05$)生存時間の延長を認めた(Table 1)。

(2) 平均動脈圧および門脈血流量

平均動脈圧は全例阻血解除直後一過性の低下を示したが、1時間目には回復し3群間に有意差はなかった。門脈血流量は全例阻血解除後低下、時間の経過とともに上昇したが、B群では阻血解除後1時間目以降A, C群に比較して有意に($P < 0.05$)回復が早かった(Fig. 3)。

(3) 血液生化学検査

GOT, GPT, ALPは3群とも阻血解除後1時間目より高値を示し、以後も上昇傾向を示したが

3群間で有意差はなかった (Fig. 4)。

(4) AKBR

AKBRは3群とも阻血後著明に低下した。A群は阻血解除後も上昇を認めず、B群は阻血解除後1時間目より上昇し2時間目には1.0以上にまで上昇したが、以後再度低下し回復しなかった。C群では阻血解除後1時間目に 1.57 ± 0.15 と他2群と比較して有意に ($P < 0.05$) 上昇し、12時間目にはほぼ前値にまで回復した (Fig. 5)。

(5) 肝静脈血 BC AA / AAA 比

肝静脈血 BC AA / AAA 比はC群では前値を維持していたのに対し、A, B群では阻血解除後2時間目以降有意に ($P < 0.05$) 低下した (Fig. 6)。

(6) FDP

FDPはC群では著変を認めなかったが、A, B群では阻血解除後各々1時間目および3時間目以降有意に ($P < 0.05$) 上昇した (Fig. 7)。

(7) LPO

LPOは3群ともに阻血解除後上昇し、A, B群

では徐々に低下したのに対し、C群では2時間目以降、A、B群に比較して有意に($P < 0.05$)低下した(Fig. 8)。

(8) PAF

PAFはC群で阻血解除後1時間目に一過性の上昇を認めたが以後速やかに低下したのに対し、A、B群では阻血解除直後より急激な上昇を認め、2、3時間目ではC群に比較して有意に($P < 0.05$)高値を示した(Fig. 9)。

(9) 血中 Et 濃度

血中 Et 濃度は3群とも阻血解除後急激に上昇し、A、B群では低下を認めなかったが、C群では1時間目より低下し、12時間目には前値に復した(Fig. 10)。

(10) 墨汁を用いた肝 Et 処理能

得られた標本からは、類洞が拡大して血球成分が洗い流され、墨汁粒子を貪食しているKupffer細胞および類洞内皮細胞が明確に観察された(Fig. 11a, b)。墨汁貪食細胞数を1,000倍50視野で算定すると、A、B群に比較し

てC群では有意に($P < 0.05$)多かった(Fig. 11c)。

(11) 光学顕微鏡下病理組織学的検討

光顕下病理組織学的にはA, B群ではほぼ同様な組織像を呈しており、類洞内の高度なうっ血とそれに伴う類洞の拡張と破壊、さらに肝細胞索の構築の不整が認められた(Fig. 12a, b)。一方、C群では正常に近い組織像を示しており、肝微小循環が良好であることが窺われた(Fig. 12c)。

(12) 電子顕微鏡下病理組織学的検討

A, B群では阻血解除後3時間目において肝実質細胞膜類洞面にblebの形成を認め(Fig. 13b, c)、また細胞質内のミトコンドリアの膨化が軽度に観察された。さらに6時間目になるとblebに一致して細胞膜の断裂から細胞質の類洞への逸脱がみられるようになり、ミトコンドリアの膨化はさらに著明となった(Fig. 14b, c)。C群でこれらの所見は認められず、肝実質細胞膜およびミトコンドリアの構造は保持され(Fig. 13d, 14d)、阻血前(Fig. 13a, 14a)に

近い状態であった。

IV. 考察

一般に、肝の温阻血許容時間はイヌでは20~50分⁶⁾、ヒトでは約60分¹¹⁾とされ、その許容時間を越えると肝は不可逆的な代謝不全に陥る。その機序として、温阻血中の肝細胞におけるATPレベルの低下やそれに伴うCaイオンの過度の流入による細胞障害と、血流再開時における肝組織中の活性酸素発生による膜障害が挙げられている¹²⁾。その結果として肝実質細胞における種々の代謝系破綻²⁾とKupffer細胞のEt処理能低下¹³⁾が起るとされている。また肝温阻血後における再灌流は肝障害のみならず全身的にも阻血解除後早期よりショック状態をもたらす。この原因として肝内における播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulopathy: DIC)の全身への波及¹⁴⁾、endotoxin shock¹³⁾、hepatic out flow block syndrome¹⁵⁾および肝網内系細胞からのthromboxane A₂

¹⁶⁾やPAF¹⁷⁾などの各種 mediatorの放出が報告されている。これを改善する薬剤の1つにPGE₁があり、その肝保護作用として以下のものが挙げられている。すなわち、門脈血流量の上昇という間接的な作用と¹⁸⁾、肝細胞に対する直接的な保護作用である。この直接的な保護作用としては肝細胞質のcyclic 3'-5' adenosine monophosphateの上昇による細胞内Caイオン濃度の低下¹⁹⁾、肝ライソゾーム膜の安定化³⁾、肝組織における活性酸素産生の抑制²⁰⁾、さらにKupffer細胞のEt貪食能促進²¹⁾、などの作用が報告されてきた。しかし、これまでのin vivoの報告ではPGE₁の投与経路は末梢静脈がほとんどであり、門脈内投与に関しては門脈血流や肝微小循環に関する成績はみられるものの²²⁾、肝細胞に対する直接作用を明らかにした報告は見当たらない。PGE₁は静脈内に投与後約7割が速やかに肺で代謝され⁴⁾、次いで動脈および腸管でも利用されるため、門脈より肝に達する量は極めて

少量であり、 PGE_1 の効果を有効に発揮させるためには門脈内投与が有用であると思われる。

本実験において対照群および PGE_1 静脈内投与群に比較し、 PGE_1 門脈内投与群のほうが、生存率、生存時間ともに有意に改善され、 PGE_1 門脈内投与の有用性が示唆された。

肝障害の程度を反映する生化学検査では3群間に有意差を認めず、 PGE_1 の効果を判定することはできなかった。これは肝逸脱酵素の末梢血への放出の程度に大きな個体差があるためと考えられた。

一方、AKBRは肝ミトコンドリアの酸化還元能を反映していることから^{2,3)}、対照群では阻血解除後早期より、また PGE_1 静脈内投与群でも3時間目以降において肝は不可逆的な代謝不全に陥ったことが示唆された。ただし PGE_1 静脈内投与群において阻血解除後2時間目には一過性のAKBRの上昇を認め、安全域とされる1.0以上にまで達した。この成績は PGE_1 静脈内投与による門脈血流量の上昇に起

因する肝保護作用のためと思われた¹⁸⁾。しかし、以後AKBRは低下し、再灌流障害によるミトコンドリアの障害が進行したと考えられた。一方、PGE₁門脈内投与群では門脈血流量の上昇を認めなかったが、AKBRは阻血解除後早期より著明な改善を認め、PGE₁の肝に対する直接的な保護作用はPGE₁静脈内投与に比較してさらに再灌流障害を軽減したものと解された。

同様なことは肝アミノ酸代謝能においても認められた。肝は末梢組織で利用されるBCAAを放出してAAAを取り込むことにより、末梢血中のBCAA/AAA比を3.5前後に維持しており²⁴⁾、肝静脈血のBCAA/AAA比は末梢血のそれに比較し高値を保っている。筆者は本実験と同じモデルで末梢血BCAA/AAA比は阻血前後において大きな変動はなかったが、肝静脈血では阻血解除後低下することを報告してきた²⁵⁾。これは肝温阻血後全身のアミノ酸プールからの修飾を受け末梢血BCAA/AAA比は早期

には変動しないが、肝不全に陥ると肝におけるBCAAとAAAの出入が障害されるためと考えられた。PGE₁門脈内投与群において肝静脈血BCAA/AAA比に著変を認めず、肝アミノ酸代謝能が維持されていた。

肝温阻血後再灌流による肝細胞障害の機序として活性酸素の関与が指摘されている²⁶⁾。すなわち肝温阻血後に発生した活性酸素により細胞膜リン脂質の過酸化が起こり、細胞膜の破壊と細胞障害が引き起こされると報じられている²⁷⁾。これに対してsuperoxide dismutaseやallopurinol²⁸⁾などとともにPGE₁も肝類洞細胞における活性酸素の産生系を抑制するとされる²⁰⁾。本実験におけるLPO値の変動から、PGE₁門脈内投与群で活性酸素産生は抑制されたが、他2群では活性酸素により細胞膜の障害が生じたものと推察された。

光顕による病理組織学的検討では、門脈内PGE₁投与群に比較して他2群で肝微小循環の障害が高度に確認されたが、肝実質細胞の障

害の程度は比較できなかった。一方、電顕による病理組織学的検討において、対照群および PGE_1 静脈内投与群では肝実質細胞膜の bleb 形成と破壊、細胞内におけるミトコンドリアの膨化が認められた。これらの所見は前述の活性酸素により膜リン脂質が破壊され細胞内のミトコンドリアの障害を引き起こしていることを示唆するものであった。 PGE_1 門脈内投与群ではこれらの障害はなく、肝実質細胞の温阻血後再灌流障害が軽減されていることが確認された。

ここで、肝温阻血後再灌流の全身に及ぼす影響と PGE_1 門脈内投与の効果を検討した。まず、FDPについてみると PGE_1 門脈内投与群で著変は認められなかったが、他2群では上昇しており、これらの群ではDICに陥っているものと考えられた。その原因を明らかにする目的で PAF および Et の血中濃度を検討した。

PAF はウサギ好塩基球より放出される強力な血小板活性化能を有する物質として報告さ

れたが²⁹⁾、近年、肝類洞内皮細胞でも産生されることが確認され、endotoxin shock³⁰⁾やDIC³¹⁾など多臓器不全の発生と関連するmediatorの1つとされている。PGE₁はPAFの産生を用量依存性に抑制するという報告がなされている³²⁾。本実験においても阻血解除後、対照群およびPGE₁静脈内投与群でPAFの上昇が認められたが、PGE₁門脈内投与群ではPAFの産生が抑制されていた。

次に肝のEt処理能について検討した。腸管内細菌由来のEtは、通常、門脈より肝に流入して肝Kupffer細胞で処理される³³⁾。本実験において肝温阻血解除後、血中Etは急激に上昇していた。これは阻血中の腸管の微小循環のうっ血により発生した内因性のEtが、門脈-下大静脈バイパスより大循環に移行したためと考えられた。阻血解除後、対照群およびPGE₁静脈内投与群で血中Etは低下しなかったが、PGE₁門脈内投与群では低下を示し、Kupffer細胞のEt処理能が同群において維持され

たものと判断された。

さらに Kupffer 細胞の機能を検討する目的で、墨汁を門脈より注入し、直接 Kupffer 細胞および類洞内皮細胞の貪食能を観察した。従来より墨汁を末梢静脈より注入して血中のクリアランスを求める方法は報告されているが^{3,4)}、同方法は全身の網内系の機能によるところが大きく肝に特異的ではないとされている。そこで本実験においては、墨汁を門脈より注入した後にヘパリン含有生食で灌流することにより、余分な墨汁と赤血球、白血球および血小板等の血球成分を除去して観察する方法をとった。墨汁を貪食しているのは主に Kupffer 細胞であったが、類洞内皮細胞も一部に貪食が認められた。対照群および PGE_1 静脈内投与群に比較して、 PGE_1 門脈内投与群では墨汁を貪食している細胞の数は約 3 倍以上認められ、Kupffer 細胞の Et 処理能は PGE_1 の直接作用により維持されていた。

以上より、温阻血肝障害に対する PGE_1 の投

与経路として、静脈内投与よりも門脈内投与の方がより効果的であることが判明した。

V. 結語

1. PGE_1 は静脈内投与では門脈血流量を増加させる作用はあるものの、肝に直接作用する量は極めて少ないことが確認された。
2. イヌを用いた90分間肝温阻血再灌流モデルにおいて、 PGE_1 門脈内投与群では対照群、静脈内投与群に比して、著明な生存率の改善がみられた。
3. 同モデルにおいて PGE_1 門脈内投与により肝組織内の活性酸素産生を抑制、肝実質細胞膜を保護し、その結果肝の糖、アミノ酸代謝能が維持されることが示された。
4. PGE_1 門脈内投与により炎症性 mediator の1つである PAF の放出が抑制された。
5. PGE_1 により肝 Kupffer 細胞の Et 処理能が維持され、肝阻血再灌流後の Et 血症が改善された。

VI . 文 献

- 1) Stachura, J., Tarnawski, A., Kevin, J. et al.: Prostaglandin protection of carbon tetrachloride-induced liver cell necrosis in the rat. Gastroenterology, 81: 211-217, 1981.
- 2) 花崎和弘 : 温阻血に伴う肝代謝異常とその対策 . 日外会誌 , 93: 274-287, 1992.
- 3) 宇田川郁夫 , 宮崎 勝 , 越川尚男 他 : 部分肝阻血時の肝ライソゾーム膜脆弱性より見た肝細胞障害およびプロスタグランジン E₁誘導体の影響 . 日外会誌 , 93: 288-294, 1992.
- 4) Golub, M., Zia, P., Matsuno, M. et al.: Metabolism of Prostaglandin A₁ and E₁ in Man. J. Clin. Invest., 56: 1404-1410, 1975.
- 5) 十束英志 , 佐々木睦男 , 豊木嘉一 他 :