

研究速報

虚血性障害肝に対する calmodulin 拮抗剤の効果

伊豆 稔 志賀 元  
長尾 桓 河野 信博

長島 郁雄 大盛 芳路  
森岡 恭彦

はじめに：虚血による細胞死の原因は，細胞膜の傷害により細胞内外の電位差を維持できなくなることにある。つまり虚血時，急増した細胞内  $Ca^{2+}$  イオンは，calmodulin を活性化し，さらに活性化した calmodulin が，phosphodiesterase, phospholipase などを活性化する。Phospholipase は細胞膜の構成成分であるリン脂質を分解し細胞膜の防御機能を破壊する<sup>1)</sup>。Ca 拮抗剤は細胞内への  $Ca^{2+}$  の流入を阻止することで，虚血による傷害を軽減するといわれている<sup>2)</sup>。今回われわれは，calmodulin 拮抗剤 (Elziverine：ロシュ) が虚血に対して有効か否かを検討した。

対象と方法：体重250～350gのSD系雄性ラットを用いケタラル (50mg/kg)，セルシン (10mg/kg) 麻酔下に開腹した。ヘパリン200U/kgを静注後，肝動脈，門脈，総胆管を血管鉗子で一括して遮断し，虚血性障害肝モデルとした。なお肝門部遮断に先立ち内径1mmのシリコンチューブで上腸間膜静脈一頸静脈シャントを作製し，門脈系の鬱血を回避した。

実験1：本実験モデルにおける肝門部遮断許容時間の限界を知る目的で，110分，120分，130分の肝門部遮断を行い術後1週間の生存率を見た。

実験2：実験1の結果を参考に，次の3群を作製し，遮断許容限界を越える130分の遮断を行い calmodulin 拮抗剤の虚血性障害肝に対する有効性をみると同時に，Ca-antagonist (nifedipine) の効果と比較検討した。

A 群：elziverine 5mg/kg を静脈内投与後130分の肝門部遮断

B 群：nifedipine 100 $\mu$ g/kg を静脈内投与後130分の肝門部遮断

成績：実験1では下記の結果を得た。

遮断時間	生存率
110分	100.0% (6/6)
120分	45.5% (5/11)
130分	16.7% (1/6)

本実験モデルにおける遮断許容時間のLD50は約120分と考えられた。実験2の各群の1週間後の生存率は次の通りであった。

A 群：100.0% (6/6)

B 群：83.3% (5/6)

薬剤を用いない対照群では130分間の肝門部遮断で1週間後の生存率が16.7%であったのに対し，elziverine 投与群 (n=6) では全例生存した (p<0.01)。また nifedipine 投与群 (n=6) も対照群に比べ有意に生存率を改善した (p<0.05)。

考察：elziverine は今回用いた虚血性障害肝モデルにおいて有意の救命効果を示した。その有効性は比較のために用いた nifedipine と同等かあるいはそれ以上と推定され，注目に値する。古来，肝門部遮断 (Pringle の手技) は，肝切除時の出血のコントロールの目的でしばしば行われている<sup>3)</sup>。しかし肝予備力の低下した肝硬変などでは，本法施行に伴う肝虚血が原因となり，術後肝障害，肝不全を来すことも少なくない。今回の実験成績は，本剤を肝門部遮断時に使用することにより，肝門部遮断の安全性を向上させ得る可能性を示唆している。また本剤は肝移植時の臓器保存においてもその有用性が期待できる。

Key word: calmodulin

文献：1) Siesjo BK: Cell damage in the brain. J. Cereb Blood Flow Metabol 1: 155-185, 1981 2) Yoshimi F, Ishimaru M, Sodeyama M et al: The effect of nifedipine, a calcium channel blocker, on liver ischemia in dogs. Jpn J Surg 18: 84-92, 1988 3) Delva E, Camus Y, Nordlinger B et al: Vascular occlusions for liver resections. Ann Surg 240: 211-218, 1989

The Effect of Calmodulin Inhibitor on Hepatic Warm Ischemia in Rats

Minoru Izu, Hajime Shiga, Ikuo Nagashima, Yoshimichi Omori, Takeshi Nagao, Nobuhiro Kawano and Yasuhiko Morioka, First Department of Surgery, The University of Tokyo

<1990年5月9日受理> 別刷請求先：伊豆 稔 〒113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部第1外科