

研究速報

血行遮断を伴うイヌ拡大肝切除における  
IL-1 $\beta$ ・TNF- $\alpha$ の産生阻害剤  
FR167653の有用性

小林 純哉 竹吉 泉 大和田 進 岩波弘太郎  
川島 吉之 松本 光司\* 森下 靖雄

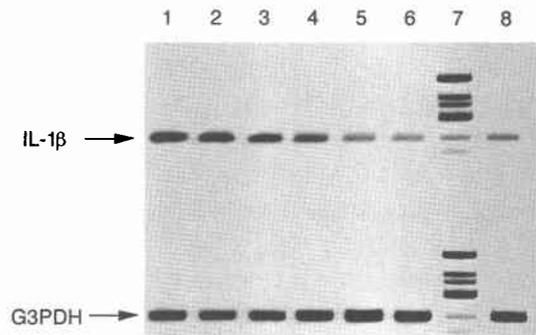
はじめに：拡大肝切除に際しては出血軽減のために血行遮断法が併用されることが多く、interleukin-1 (IL-1) や tumor necrosis factor (TNF) などの関与で虚血・再灌流障害がおり、残肝機能障害の原因となりうるとの指摘がある。そこで今回、流入血行遮断を伴う拡大肝切除モデルにおいて、IL-1 $\beta$ ・TNF- $\alpha$ の産生阻害剤であるFR167653 (以下、FRと略す。藤沢薬品工業、大阪)<sup>1)</sup>の肝保護効果を検討した。

対象と方法：実験には雑種成犬を用いた。右門脈・右肝動脈のみを60分遮断し、この間門脈系の鬱血を回避するため左門脈は開放した。再灌流後、左門脈・左肝動脈の流入域の約75%の肝切除を行った。この操作により流入血行遮断を受けた部分のみが残存した。実験を2群に分け、FR167653を経門脈的に1mg/kg/minで遮断前30分より再灌流後2時間まで投与したのをFR群(n=6)、vehicleのみを同様に投与したのを対照群(n=10)とした。右肝静脈血中のAST, ALT, LDH, Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP), Hyaluronic Acid (HA)を測定した。また、RT-PCR法によりIL-1 $\beta$ mRNAの発現を検出し、病理組織学的検討も併せ行った。

結果：FR群および対照群での再灌流30分後の値は、AST値(IU/L)が44±6, 352±85, ALT値(IU/L)が54±7, 358±121, LDH値(IU/L)が305±17, 1,211±329, PNP値(U/L)が11±2, 35±11, HA値(ng/mL)が75±7, 290±61であった。各メーカともFR群で有意に(p<0.05)低かった。また、FR群でIL-1 $\beta$ mRNAの発現が抑制されていた(Fig. 1)。組織学的にもFR群で肝細胞変性はみられず、好中球浸潤も対照群に比べ軽度であった。

考察：pyrazolotriazin誘導体であるFR167653はLPS刺激下のヒト末梢単球のIL-1 $\beta$ ・TNF- $\alpha$ の産生を阻害し、またラットDICモデルにおいてもIL-1 $\beta$ ・TNF- $\alpha$ の産生を抑制する<sup>1)</sup>。教室の鴨下ら<sup>2)</sup>も、イヌの肺虚血再灌流モデルにおいて、FRの有用性を報告している。流入血行遮断下に拡大肝切除を行うモデルでの今回の結果でも、対照群に比べFR群では各種の障害マーカーは有意に良好な値を示し、FRが血行遮断・再灌流と拡大肝切除の両者による障害に対し有効であ

Fig. 1 Expression level of mRNA for interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Lane 1-3: the expression level of mRNA from control dog after reperfusion (1, 3 and 6 hours, respectively); lane 4-6: the expression level of mRNA from FR-treated dog after reperfusion (1, 3 and 6 hours, respectively); lane 7: DNA size marker ( $\phi$  X174-Hinf I digest); lane 8: the expression level of mRNA from normal dog. Expression of IL-1 $\beta$  mRNA was more inhibited in the FR-treated group than in the control group at every time point after reperfusion. (upper = IL-1 $\beta$ , lower = glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)



ることが示された。また、FR群においてIL-1 $\beta$ mRNAの発現が抑制されており、血行遮断を伴う拡大肝切除における残肝障害へのIL-1 $\beta$ の関与が示唆された<sup>3)</sup>。

Key word: extended liver resection with ischemia  
文献：1) Yamamoto N, Sakai N, Yamazaki H et al: Effect of FR167653, a cytokine suppressive agent, on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pharmacol* 314 : 137-142, 1992 2) Kamoshita N, Takeyoshi I, Ohwada S et al: FR167653 ameliorates lung ischemic-reperfusion injury. *J Heart Lung Transplant* 16 : 1062-1072, 1997 3) Andus T, Bauer J, Gerok W: Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 13 : 364-375, 1991

The Effects of FR167653 on Extended Liver Resection with Ischemia in Dogs

Junya Kobayashi, Izumi Takeyoshi, Susumu Ohwada, Kotaro Iwanami, Yoshiyuki Kawashima, Koshi Matsumoto\* and Yasuo Morishita

Second Department of Surgery, Gunma University School of Medicine. Department of Pathology, Nippon Medical School\*

<1998年1月14日受理>別刷請求先：竹吉 泉

〒371-0034 前橋市昭和町3-39-22 群馬大学第2外科