

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 大河原 健人

本研究は、外科的侵襲を受けた後に血中甲状腺ホルモン濃度が低下する euthyroid sick syndrome (ESS)の成因と生体に対する意義を明らかにするために、消化器外科手術後のESSを調べた臨床研究と、Lipopolysaccharide (LPS)によりESSを誘導した動物実験により、以下の結果を得ている。

1. 開腹手術（胃切除術）と腹腔鏡下手術（胃切除術あるいは胆嚢摘出術）の術後7日間の甲状腺ホルモンの経時的変化を調べた結果、血中triiodothyronine (T3)濃度はどちらの手術後にも低下し、消化器外科手術後にESSが発症していることが確認された。また、手術侵襲の大きい開腹手術後で甲状腺ホルモン（T3）は有意に低下し、術前値までの回復も遅延していたことから、侵襲が大きいほどESSの程度が大きいことが示された。

2. ラットに lipopolysaccharide (LPS)を投与すると、血中T3濃度は低下してESSが誘導された。また、ラットに交感神経刺激薬（epinephrine）を外因性に投与すると、LPSで誘導されたESSと同様の血中T3、T4濃度の低下を示し、交感神経系の賦活がESSの発症に重要な役割を演じていることが示された。

3. LPSで誘導したESSラットに α 受容体遮断薬（phentolamine）を投与すると、血中T4濃度の低下は抑制された。また、ESSラットに β 受容体遮断薬（propranolol）を投与すると、血中T3濃度の低下が抑制された。これらの結果、ESSでは甲状腺からのT4の分泌は α 受容体を介して抑制され、末梢でのT4からT3への合成の抑制は β 受容体を介して抑制されていることが示唆された。

4. LPSで誘導したESSラットに外因性にT3を投与して血中T3値を改善させると、血清AST、ALT値は有意に増加し、血漿interleukin-6値も有意に増加した。すなわち、LPS投与の侵襲に対してESSを改善させることは肝機能、免疫能に悪影響を及ぼすことが示された。

5. 致死量のLPS投与によるマウスのESSで、外因性にT3を投与して血中T3値を改善させると、生存率が有意に低下した。すなわち、ESSは生体にとって有利な防御反応の一つであると考えられた。

以上、本論文は消化器外科手術後のESSの臨床研究とLPS刺激によるラット、マウスのESSモデルの実験から、ESSの成因には交感神経系の賦活が重要な役割を演じていることと、LPS刺激によるESSは生体にとって有利な防御反応であることを明らかにした。本研究は、これまで明らかでなかった生体に対するESSの意義にひとつの回答を与え、また、発症機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。