

氏 名（本籍）                    すな            むら            ま            こと  
砂            村            真            琴

学 位 の 種 類                    医            学            博            士

学 位 記 番 号                    医            第            1 9 9 6            号

学位授与年月日                    昭 和 63 年 2 月 24 日

学位授与の要件                    学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴                    昭 和 56 年 3 月  
弘前大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目                    急性膵炎時の肺障害の病態と人工サーファクタン  
トを用いた治療に関する実験的検討

（主 査）

論 文 審 査 委 員                    教授 佐 藤 寿 雄            教授 後 藤 由 夫

教授 滝 島            任

# 論文内容要旨

## はじめに

急性肺炎には高頻度に呼吸不全を合併するが、 $\text{PLA}_2$  (phospholipase  $A_2$ ) の果す役割が注目されている。肺胞表面は表面活性物質である肺サーファクタントの膜で被われているが、 $\text{PLA}_2$  は肺サーファクタントの主成分である lecithin を lysolecithin に分解し、肺表面張力を増加させ肺機能障害を助長すると考えられている。本研究の目的は、重症肺炎モデル犬を用い、1) 肺サーファクタントの破壊による肺表面張力の変化を呼吸生理学的に評価すること、2) 人工サーファクタントの肺障害に対する治療効果を検討すること、にある。

## 方法及び結果

体重15kgから20kgの雑種成犬を用い、pentobarbital (25mg/kg) 静脈麻酔下に開腹し、15% Na-taurocholate 1 ml/kgの主膵管内注入により出血壊死型肺炎を作成した。脱水状態を改善するために、実験中は5%糖加電解質維持液を8 ml/kg/hrの速度で投与した。(実験1) 実験群は4群に分け、急性肺炎作成後3時間、12時間、20時間に屠殺したものを各々3時間群 (AP-3h)、12時間群 (AP-12h)、20時間群 (AP-20h) とし、単開腹の後、実験に供したものを対照群 (Control) とした。heparin 静脈注射後、全肺を摘出し、右肺を用いて肺 pressure volume curve (P-V curve) を作製し肺表面張力を測定した。P-V curveは肺に空気を送り込ながらクロー型レスピロメーターでvolumeを、トランスデューサーでpressureを測定し、X-Yレコーダーにて同時に記録した。左肺下葉には生食水を注入して肺胞洗浄液を回収した。肺サーファクタントの主成分はlecithinであるため、その破壊の程度は、洗浄液中のlecithinおよびその分解産物である lyso-lecithin の濃度比 (Ly/Le) によって評価した。左肺上葉の湿重量と乾燥重量を求め、両表の比 (Ww/Dw) を肺血管外水分量の指標とした。左肺中葉は組織学的検討に使用した。また、血中膵酵素 ( $\text{PLA}_2$ , amylase) 値を測定し、 $\text{PaO}_2$  値、 $\text{PaCO}_2$  値から  $A-a\text{DO}_2$  値を算出した。 $\text{PLA}_2$  値、amylase値ともに肺炎作成直後より上昇し、3時間後より有意な高値を示した。Ly/Le値はControl 1.92に対し、AP-3h 6.27, AP-12h 10.06, AP-20h 19.66と増加し、いずれも有意に高値であった。肺表面張力は、AP-3h, AP-12hではControlに比し変化を認めていないが、AP-20hでは有意に増加した。Ww/Dw値、 $A-a\text{DO}_2$ 値ともに3時間後より上昇し、いずれの群もControlに比べ高値であった。また、AP-20hの肺組織所見では肺血管周囲に軽度の浮腫を認めるものの、肺胞腔内には血漿成分の漏出は認めなかった。(実験2) 以上の結果をもとに、肺炎作成15時間後に気管内より15

mg/kg の人工サーファクタントを投与し、治療効果について検討を加えた。肺機能の評価は、pancronium0.5mg/kg静脈注射にて自発呼吸を消失させた後、気管チューブより40ml/kgの空気を注入し、同時にトランスデューサーで気道内圧を測定して作製した intra-tracheal pressure and lung capacity relationship (P-C relationship) にて行なった。測定に際し、およそ3分から4分間実験犬を無呼吸状態とした。P-C relationshipから全肺容量の85%容量時の気道内圧 (p-85) を求めパラメーターとした。肺炎作成前、作成15時間後および人工サーファクタント投与後にP-C relationshipを作製した。同時に血中腓酵素値を測定し、PaO<sub>2</sub> 値とPaCO<sub>2</sub> 値からA-aDO<sub>2</sub> 値を算出した。P-C relationshipは肺炎作成15時間後では悪化した。人工サーファクタントの投与により改善傾向を認めた。p-85の値は、前値13.1cmH<sub>2</sub>Oに対し15時間後では17.1cmH<sub>2</sub>Oと顕著な上昇を認めたが、人工サーファクタントの投与により14.6cmH<sub>2</sub>Oと有意な改善を認めた。改善率は37%から89%、平均65%であった。A-aDO<sub>2</sub> 値は、前値16.1mmHgに対し15時間後には33.3mmHgと有意な悪化をみとめたが、人工サーファクタントの投与後は33.4mmHgで変化を認めなかった。腓酵素値は先の実験と同様に肺炎作成直後より上昇した。結論：1) 肺胞洗浄液中のlecithin濃度の低下とlysolecithin濃度の上昇を認め、腓PLA<sub>2</sub>による肺胞腔内lecithinの分解が示された。2) 肺胞腔内のlecithinの分解にともない肺表面張力の上昇を認め、肺サーファクタントの破壊が示唆された。3) 人工サーファクタントの気管内投与により悪化した肺コンプライアンスは改善し、肺サーファクタントの破壊が確認された。4) 急性肺炎時の肺障害に対し、人工サーファクタント補充療法は有効な治療法となり、重症肺炎例における呼吸管理を容易にするものと考えられた。

## 審査結果の要旨

重症急性肺炎は肺局所の病変にとどまらず多臓器障害を合併するが、呼吸不全は高頻度に認められる合併症のひとつである。肺 phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) は、肺サーファクタントの主成分である lecithin を lysolecithin に分解する作用を有しており、肺サーファクタントの破壊は急性肺炎に特徴的な病態と考えられている。これまでに肺サーファクタント障害に関しては幾つかの実験的報告を見るが、いずれも生化学的に lecithin の分解を捉え、肺サーファクタントの破壊を推察しているにすぎない。本研究は重症急性肺炎モデル犬を用い、1) 肺サーファクタントの破壊による肺表面張力の変化を呼吸生理学的に評価すること、2) 人工サーファクタントの肺障害に対する治療効果を検討すること、を目的としている。

急性肺炎モデル犬は15% sodium taurocholate を主肺管内に注入し作成している。まず、肺表面張力の変化を検討するために摘出肺を用い、肺に空気およびオイルを注入しながら、気道内圧と肺容量の変化を X-Y plotter で同時に記録し、肺の pressure volume curve を作製している。同時に肺腔内の lysolecithin/lecithin 比 (Ly/Le)、血清 PLA<sub>2</sub> 値、A-aDO<sub>2</sub> 値および肺血管外水分量の測定と組織学的検討を行ない、以下の結果を得ている。1) 肺表面張力は肺炎作成後12時間から20時間に上昇していた。2) A-aDO<sub>2</sub> 値は12時間後から、他の値はいずれも3時間後から有意な上昇を認めた。3) 肺腔内には血漿蛋白の漏出は認めない。すなわち肺 PLA<sub>2</sub> による lecithin の分解にともない肺表面張力は上昇し、急性肺炎時における肺サーファクタントの破壊が明らかにされた。肺サーファクタントの破壊は、肺の機能的残気量の減少および肺コンプライアンスの低下を招き、肺障害の進展に重要な役割を果たしていると考えられる。また、肺血管透過性の亢進は肺表面張力の悪化に先行することも示されている。次に、肺炎作成後に気管内より人工サーファクタントを投与し、その治療効果を intratracheal pressure and lung capacity relationship (P-C relationship) から検討している。肺炎作成後肺コンプライアンスは悪化し、P-C relationship から求めた85%肺容量時の気道内圧 (P-85) は作成前に比し有意な上昇を認めている。しかし、人工サーファクタントの投与により P-85 は有意に低下し、人工サーファクタント補充療法が有効な治療法となることを明らかにした。

本研究は急性肺炎時における肺障害の病態を解明するとともに、初めて肺サーファクタントの破壊を証明している。さらに人工サーファクタントの治療効果についても検討を加えており、極めて独創的で、本疾患の治療法の確立に貢献するものとして高く評価される。よって、学位授与に値するものと認める。