

氏 名（本籍） 白 石 裕 治

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 1031 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 元 年 3 月 24 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
（ 博 士 課 程 ） 外 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 心 肺 除 神 經 が 抗 利 尿 ホ ル モ ン ， 心 房 性 ナ ト リ ウ ム
利 尿 ペ プ チ ド 分 泌 に 及 ぼ す 影 響 に つ い て

（ 主 査 ）
論 文 審 査 委 員 教 授 仲 田 祐 教 授 毛 利 平
教 授 滝 島 任

論文内容要旨

心肺には容積受容体が存在し、神経反射、及びホルモンを介して体液系の調節に重要な役割を果たしている。しかし移植後には心肺は除神経されるため、心肺の求心性・遠心性神経経路が欠如した状態となる。体液の調節ホルモンである抗利尿ホルモン（ADH）の分泌は、視床下部の浸透圧受容体以外に、脱血や心房伸展時には心房の容積受容体から迷走神経を介して調節される事が知られている。一方心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）が心房から分泌されることが発見され、その分泌は主として心房の伸展により起こるとされている。さらに抗利尿ホルモンと心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌の間には種々の関連性が示唆されている。そこで著者は心肺が除神経された後の体液調節を理解する目的で、抗利尿ホルモン、心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌に与える心肺除神経の影響を検討した。

雑種成犬（9～28kg）25頭を2群に分け、一群（15頭）に心肺除神経術を施行し、もう一群（10頭）に対照群として両側開胸術を行った。術後2週間以上生存した心肺除神経群犬8頭、対照群犬7頭に脱血負荷実験を術後14日に、容量負荷実験を術後21日に行った。負荷実験はpento-barbital sodium麻酔下に、脱血負荷実験では1 ml/kg/minの速度で40ml/kg体重までの脱血を、容量負荷実験では3%デキストラン・乳酸加リンゲル液を同じ速度で40ml/kg体重まで注入した。

その結果、脱血負荷実験では大動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧は脱血に伴い両群で有意に低下し、両群間に有意差は認めなかった。心拍数は対照群では脱血中有意な変化は認めず、心肺除神経群では脱血に伴い有意に増加した。血漿ADH濃度は脱血により両群で有意に増加したが、心肺除神経群では脱血中の血漿ADH濃度の増加は対照群に比べ有意に抑制された。対照群の血漿ADH濃度は脱血前 20 ± 2.8 pg/ml, 10ml/kg脱血時 50 ± 16 pg/ml, 40ml/kg脱血時 956 ± 189 pg/mlであり、心肺除神経群では脱血前 16 ± 5.0 pg/ml, 10ml/kg脱血時 26 ± 6.2 pg/ml, 40ml/kg脱血時 455 ± 114 pg/mlであった。血漿ANP濃度は脱血により両群で有意に低下し、負荷中の血漿ANP濃度には両群間で有意差を認めなかった。対照群の血漿ANP濃度は脱血前 315 ± 69 pg/ml, 40ml/kg脱血時 166 ± 45 pg/mlであり、心肺除神経群では脱血前 358 ± 89 pg/ml, 40ml/kg脱血時 180 ± 85 pg/mlであった。

容量負荷実験では、大動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧は有意に上昇し、両群間には有意差を認めなかった。心拍数は心肺除神経群では容量負荷により有意に増加し、対照群では心拍数が増加する傾向を示した。血漿ADH濃度は容量負荷により両群で低下した。対照群の血漿ADH濃度は負荷前 20 ± 2.0 pg/ml, 10ml/kg負荷時 14 ± 1.1 pg/ml, 40ml/kg負荷時 10 ± 1.5 pg/mlであ

り、心肺除神経群では負荷前 $22 \pm 3.4 \text{ pg/ml}$ 、 10 ml/kg 負荷時 $16 \pm 2.9 \text{ pg/ml}$ 、 40 ml/kg 負荷時 $14 \pm 3.7 \text{ pg/ml}$ であった。負荷中の血漿ADH濃度には両群間で有意差を認めなかった。血漿ANP濃度は容量負荷により両群で有意に上昇した。対照群の血漿ANP濃度は負荷前 $206 \pm 34 \text{ pg/ml}$ 、 20 ml/kg 負荷時 $675 \pm 165 \text{ pg/ml}$ 、 40 ml/kg 負荷時 $2038 \pm 623 \text{ pg/ml}$ であり、心肺除神経群では負荷前 $273 \pm 72 \text{ pg/ml}$ 、 20 ml/kg 負荷時 $826 \pm 293 \text{ pg/ml}$ 、 40 ml/kg 負荷時 $1829 \pm 607 \text{ pg/ml}$ であった。負荷中の血漿ANP濃度には両群間で有意差を認めなかった。

これらの結果から脱血中の抗利尿ホルモンの分泌反応は心肺受容体の除神経により抑制される事が示された。また、大動脈圧が著明に低下する程の脱血では高圧系の圧受容体から迷走神経や舌咽神経を介しても抗利尿ホルモンの分泌が促進される事を示している。容量負荷では血漿ADH濃度の変化に両群間で有意差を認めなかったが、心肺除神経群での血漿ADH濃度の低下の原因として、(1)高圧系の圧受容体からの反応で血漿ADH濃度が低下した可能性、(2)心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌増加による抗利尿ホルモンの分泌抑制の可能性、(3)血漿量増加による血漿ADH濃度の血液希釈が挙げられる。

血漿ANP濃度が容量負荷により有意に増加し、この反応には対照群と心肺除神経群とで差がなかった事は、心房伸展に伴う心房性ナトリウム利尿ペプチド分泌には神経性調節が存在しない事を示している。脱血負荷では血漿ANP濃度は両群で有意に低下し、この反応には両群間で差を認めなかった。従って、心房圧低下に対して心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌は低下し、この分泌反応も神経性調節を受けないと考えられる。また、血漿ADH濃度が上昇しているのに対し血漿ANP濃度は低下しており、抗利尿ホルモンの心房性ナトリウム利尿ペプチドに対する分泌促進作用は認められなかった。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、抗利尿ホルモン（ADH）及び心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）の分泌に、心肺除神経が如何なる影響を与えるかを観たものである。

従来の研究は主として心臓の受容体がこれらのホルモンに及ぼす作用を観たものが中心である。心肺全体の除神経が及ぼす影響については迷走神経切断という手段が用いられて来たが、この手法では心肺以外に腹腔臓器への神経経路も切断され、心肺除神経の影響だけをみる事は出来ない。この点に関して、本論文の著者は心肺除神経という手段を開発し、これによって心肺のみの除神経がADH、ANPの分泌に与える影響を検討している。イヌにおいては呼吸異常により長期生存の心肺除神経犬を得ることが困難であったため、本論文の様な研究は今迄皆無である。

本研究において、著者は心肺除神経により脱血負荷に対するADHの分泌反応が抑制される事を示した。この事は脱血時のADH分泌増加には、心肺の受容体から迷走神経を介した脳下垂体への神経性調節が主要な役割をしている事を明らかにした。また、高度の脱血におけるADH分泌は心肺除神経によっても完全には消失しない事から、高圧系の受容体からの神経性調節がADH分泌に影響を及ぼす可能性も明らかにした。一方、ANPの分泌は心肺除神経には影響されない事から、ANP分泌には神経性調節が存在しない事が明らかとなった。しかし、容量負荷時に血漿量の増加が心肺除神経の方で優位に高値を示した事から、ANPの増加が必ずしも容量負荷時の利尿を引き起こすとは限らず、心肺の受容体からの神経反射がむしろ重要である可能性が示された。

この研究から得られた結果は、心肺移植後に体液の調節系がどの様に変化しているかを解明する為の、ひとつの重要な手掛かりとなると確信する。即ち、心肺移植の術後管理を行う上での必要不可欠なデータである。

以上より、本論文は学位論文に値すると考える。