

氏 名（本籍）	い 今	む 村	つ と む 勉
学 位 の 種 類	医	学	博 士
学 位 記 番 号	医	第	2016 号
学位授与年月日	昭 和 63 年 9 月 14 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 53 年 3 月 東北大学医学部医学科卒業		
学 位 論 文 題 目	実験的肺水腫犬における投与ノルエピネフリンの 動脈血中濃度の推移		

(主 査)

論文審査委員	教授 橋 本 保 彦	教授 渡 辺 建 彦
	教授 平 則 夫	

論文内容要旨

近年、ノルエピネフリン、セロトニンなどの生体内活性アミンの代謝に、肺が重要な役割を演じていることが知られるようになった。その機序の主座は、肺泡毛細血管内皮細胞であると考えられている。ノルエピネフリンは肺血管床を1回通過するだけで、最高30%程度が循環から除去され、肺内で代謝されるが、この循環から取り除かれる量は、内皮細胞の障害によって影響を受けることが期待される。しかしながら、臨床的に肺における取り込みの絶対量を測定することは、多くの困難が伴う。本研究では、肺泡毛細血管内皮細胞が損傷された場合、動脈血中ノルエピネフリン濃度にそれが反映されるだろうとの予測から正常犬、および、ARDS (adult respiratory distress syndrome) 研究の有用なモデルとして認められている、オレイン酸による肺水腫犬を用いて、静脈内に投与されたノルエピネフリンの動脈血中濃度を経時的に追跡し、比較した。

実験には雑種成犬8頭を用いた。サイオペンタールで麻酔後、気管内挿管を行い、 PaCO_2 40 mm Hg 前後になるように調節呼吸を行なった。大腿動静脈、肺動脈にカニューレーションを行い、循環動態観察、薬剤投与、採血に用いた。30分ないし60分の安定期間をおいた後、基礎ノルエピネフリン濃度測定のために、最初の血液サンプルを大腿動脈から採取した。ついで、大腿静脈から1 μg のノルエピネフリンを bolus で投与し、静注30秒、60秒、90秒、120秒、150秒後に、同様に大腿動脈から動脈血を採取した。これらのサンプルを正常犬群とした。

正常肺での実験終了後、同一犬で肺水腫を作製した。オレイン酸 0.075 ml /Kg を大腿静脈から投与し、 PaO_2 が約 50 mm Hg となった時点で、基礎ノルエピネフリン濃度測定のための動脈採血を行い、ついで、ノルエピネフリン 1 μg を大腿静脈から投与し、投与30秒、60秒、90秒、120秒、150秒後に動脈採血を行なった。これらのサンプルを肺水腫犬群とした。

各サンプルはTHI (trihydroxyindol) 法に従って前処理を行い、高速液体のクロマトグラフでノルエピネフリン濃度を測定した。

ノルエピネフリン静注直前の血圧、心拍数、心拍出量、平均肺動脈圧は、正常犬群、肺水腫犬群の間に有意差は認められなかった。正常犬群の基礎ノルエピネフリン濃度は 0.53 ± 0.07 ng/ml であった。ノルエピネフリン 1 μg 投与 30 秒後に、動脈血中濃度は 1.21 ± 0.08 ng/ml に達し、この値は基礎ノルエピネフリン濃度と比較して有意に高値であった。その後、濃度は低下傾向を示し、60秒には基礎ノルエピネフリン濃度との間に有意差はなくなった。肺水腫犬群の基礎ノルエピネフリン濃度は 0.68 ± 0.04 ng/ml であった。ノルエピネフリン投与 30 秒後、動脈血中濃度は 1.89 ± 0.15 ng/ml に達し、これは基礎ノルエピネフリン濃度より有意に高かった。その後、

ノルエピネフリン濃度は低下傾向を示したが、60秒、90秒においても、依然として基礎ノルエピネフリン濃度より高値を示した。さらに、基礎ノルエピネフリン濃度を除く、他のいずれの時点においても、肺水腫犬群のノルエピネフリン濃度は、対応する正常犬群の濃度より有意に高かった。

本研究における、投与ノルエピネフリンの動脈血中濃度に影響を与える因子として、心臓での取り込みと肺での取り込みが考えられた。心臓での取り込みには、交感神経終末からの取り込みを示す uptake 1 と、それ以外の部位からの取り込みを示す uptake 2 の2つの機序があるが、前者は取り込み速度の遅いこと、後者は低濃度での取り込み量の少ないことから判断して、いずれも、本実験モデルにおける動脈血中ノルエピネフリン濃度へ与える影響は小さいと思われた。肺にも交感神経終末からのノルエピネフリン取り込みが存在するが、心臓における uptake 1 同様、緩徐な機序であることを考慮すると、本研究においては、肺の交感神経終末以外の部位からの取り込み、とりわけ、肺泡毛細血管内皮細胞からの取り込みが、動脈血中ノルエピネフリン濃度の変化に主たる役割を演じていると思われた。したがって、オレイン酸による肺障害が肺泡毛細血管内皮細胞の障害が主であることを考えると、本研究で観察された肺水腫犬群のノルエピネフリン濃度低下の遅延は、おもに、肺泡毛細血管内皮細胞からのノルエピネフリン取り込みの減少を反映したものと思われた。しかしながら、特異性確立のために、肺泡毛細血管内皮細胞損傷以外の、他の肺疾患モデルでの実験が必要と考えられた。さらに、肺におけるノルエピネフリン取り込み量低下の程度と、内皮細胞損傷の程度との相関性も検討されなければならないと思われた。

審査結果の要旨

肺は呼吸器のみならず、代謝臓器としての認識が高まってきている。特にノルエピネフリンは、肺泡毛細血管内皮細胞により取り込まれることが知られているが、ARDSや種々の原因による肺障害時のノルエピネフリンの取り込みの変化についての報告は極めて少ない。本研究は、オレイン酸注入による肺水腫犬を作成し、ノルエピネフリン静注後の動脈血中のノルエピネフリン濃度の時間的推移を正常犬と比較し、肺泡毛細血管内皮細胞の損傷を主体とする疾患の初期診断の有用性を検討したものである。

実験方法として著者は、雑種成犬に1 μg のノルエピネフリン投与30~150秒後までの動脈血中ノルエピネフリン濃度を測定し、これを正常犬群とした。その後同一犬にオレイン酸投与による肺水腫を作成し、正常犬と同様な検討を行った。

ノルエピネフリン1 μg の静注により、正常犬、肺水腫犬群とも投与30秒後の動脈血中濃度はそれぞれ最高値を示した。その後両群とも減少傾向を示したが、いずれの時点でも肺水腫犬のノルエピネフリン濃度は、対応する正常犬群の濃度よりも有意の高値を示した。なお、大腿動脈圧、心拍数、心拍出量および肺動脈圧は両群間の有意差はみられていない。静脈内に投与されたノルエピネフリンは心臓と肺とで取り込まれることが知られているが、心臓での取り込みは極めて緩徐であり、ノルエピネフリン取り込みの主座は肺泡毛細血管内皮細胞にあるものと考えられる。したがって、肺水腫犬群の動脈血中ノルエピネフリン濃度が正常犬と比較して、常に高値を示したことおよびエピネフリン濃度の低下遅延がみられた主な要因は、オレイン酸による肺泡毛細血管内皮細胞の損傷を反映したものと思われた。しかし、これらの結果を臨床的に応用するには、ノルエピネフリンの取り込みに影響を与える各種因子に関する研究がさらに必要と考えられるが、本研究の基礎的検討は有用であると推察された。

結論として、本研究で示されたノルエピネフリンの少量投与と動脈血中のノルエピネフリン濃度の測定という比較的簡便な方法により肺障害の診断の一助になることが明らかにされ、臨床的な応用も比較的容易であることが同時に示唆された。

以上より、本研究は肺障害の診断を動脈血中ノルエピネフリン濃度の推移より解明し、臨床上の貢献も大であると考えられ、学位授与に値すると思われる。