

氏名(本籍) 宮野 雅光  
学位の種類 医学博士  
学位記番号 医第 2085 号  
学位授与年月日 平成元年 2 月 22 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 54 年 3 月  
自治医科大学医学部医学科卒業

学位論文題目 Mucociliary clearance of magnetized iron particles on trachea, peripheral airway and in alveoli in anesthetized dogs  
(肺磁界測定装置を用いた気管, 末梢気道及び肺胞の粘液輸送能の比較)

(主査)  
論文審査委員 教授 滝島 任 教授 仲田 祐  
教授 本宮 雅吉

## 論文内容要旨

肺磁束計を用いて犬の気管、末梢気道、肺胞における粘液輸送能をin vivoの状況下で測定した。全身麻酔下に開胸し、経気管的に逆行性カテーテル（外径1.9mm、長さ8cm）を右下葉の径2mm付近の末梢気道に挿入固定し、他の先端を胸壁外に出し閉胸した。胸壁より逆行性カテーテルの内腔を通してさらに細径のチューブ（外径0.96mm）を気管内まで挿入し、四三酸化鉄 $\text{Fe}_3\text{O}_4$  30mg（0.2~0.3 $\mu$ ）を含む生理的食塩水0.05ml溶液を注入した。注入後ただちに体外より260ボルト、46アンペアで $7.4 \times 10^{-2}$  T（Tesla）の磁界を10秒間かけ、その後気管に注入された $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 粒子より発せられる残留磁界をフラックスゲート磁束計を用いて体表面より経時的に測定した。2分間隔で再磁化をくり返し同様に残留磁界の測定を行ない、最初の磁化から10分後までの経時変化を測定した。その後末梢気道の粘液輸送能を比較するため、肺内に固定された逆行性カテーテルの先端より約3mm口側に細径のチューブを挿入し同量の $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 溶液を末梢気道上に注入した。注入後ただちに磁化し、経時変化を気管と同様に測定した。最後に24Gの注射針を胸壁より肺胞腔内に刺入し、同量の溶液を注入し、磁化後同様に残留磁界の経時変化を測定した。次にイソプロテレノールの効果を調べるため気管、末梢気道、肺胞でそれぞれ15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注し、その前後での磁界の経時変化を比較検討した。磁化直後より $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 粒子から発せられる残留磁界の経時的減衰変化には2つの要素が関与し、1つは $\text{Fe}_3\text{O}_4$ の移動（clearance）による磁界の減衰と他の1つは $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 粒子のrandomな配列の乱れ（relaxation）による磁界の減衰が考えられる。磁化後、残留磁界を計測するまでに数秒を要するため、磁化直後の時間0秒における磁界の強さはextrapolatedして求め、最初の磁化直後の磁界の強さを100%とした。その後くり返される再磁化直後0秒の磁界の強さを経時的にプロットし、これをclearanceの指標とした。一方、再磁化直後に増加する磁界の変化はそれまでに $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 粒子の配列の乱れによって生じる磁界の減衰を反映しrelaxationの指標とした。磁化後の残留磁界の減衰の程度は気管で最も早く、次いで末梢気道、肺胞の順であった。clearanceによる磁界の減衰は10分後で気管が $83 \pm 14\%$ （mean $\pm$ SD）、末梢気道が $9 \pm 4\%$ 、肺胞で $3 \pm 4\%$ であった。イソプロテレノール投与によりclearanceは気管、末梢気道共に有意に増加したが、肺胞での変化は認められなかった。clearanceとrelaxationの関係を調べるために最初の磁化2分後における両者の関係を検討した。relaxationは気道では肺胞より有意に増大していたが、気管、末梢気道の間では有意な差は認められなかった。肺胞ではclearanceがほとんど認められないにもかかわらずrelaxationは存在していた。イソプロテレノール投与は気管及び末梢気道のclearanceを有意に増加させたが、relaxationには肺胞を含め各部位共に有意な変化を示さなかった。次に換気が

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>粒子に及ぼすrelaxation効果を検討するために、死亡犬を用いて実験を行なった。各部に同量のFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>溶液を注入し、そのrelaxationを測定し、その後ベンチレーターを用いて機械的な換気を加えrelaxationの変化を測定した。死後呼吸停止によりrelaxationは減少したが換気装作を加えることにより各部共にrelaxationに有意な増加を認めた。肺胞、末梢気道領域においては気流はおそく層流となり、気流自体がrelaxationに直接与える影響は少なくなってくるにもかかわらずrelaxationは存在していた。このことは気流による直接効果以外にrelaxationを引き起こす要素が存在する可能性を示唆している。換気による気道、肺胞系への機械的伸展、収縮効果が界面活性物質を含む粘液被覆層に周期的な表面張力の変化を引き起こし、その結果収縮方向への粒子の動きをもたらし、配列に乱れを生じ磁界の減衰を示すものと考えられる。一方、中枢側気道においては気流速度は速く乱流を呈し、その直接的効果もrelaxationの成因の一部となりうるものと考えられる。換気による粘液被覆層への伸展、収縮負荷及び気流の直接的負荷が肺内に沈着した粒子に作用しrelaxation効果を誘導し、一部は間接的に粘液輸送能に関与している可能性も考えられる。しかしこの粘液表層の不安定さが気流の変化とあいまって、どのような形で粘液輸送能にかかわっているかは明かではない。

これまでも肺磁界を応用し、気道、肺胞系全体のclearance及びrelaxationを検討した報告は認められるが、これらの多くは肺野全体からの磁界の変化をみており、肺の各部における比較検討を行なった報告はない。さらにrelaxationに関しては主にFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>粒子が肺胞マクロファージに貪食された後の変化を測定しているため、気道、肺胞の粘液層上に沈着した直後の早期の変化をみた報告はない。今回の我々の実験では肺磁界を応用し、肺の各部のclearanceの測定のみならず、そのrelaxationの変化についても測定することが可能であった。

## 審査結果の要旨

気道粘液輸送能（クレアランス）は呼吸器疾患において重要な防御機構の一つである。これまでラジオアイソトープを使った粒子を吸入させ、洗い出しをガンマカメラで追跡する方法や、ディスクを気道におきその移動距離を測定する方法などがあるが、いずれも中枢気道のクレアランスのみに言及しており、末梢気道のクレアランスについては報告がない。しかし、気道の炎症は末梢気道に発生し易いし、閉塞性障害も末梢気道に存在することから、末梢気道のクレアランスは重要である。

本研究は末梢気道のクレアランスを動物実験を用いて生体にて測定した最初の論文である。

逆行性カテーテルを麻酔犬を用いて挿入し、次に胸壁側より細かいカテーテルを逆行性カテーテルを通して末梢気道内に入れ、細かいカテーテルより0.05mlの鉄粉（3  $\mu$ m）を含んだ生理食塩液を注入した。ただちに、胸壁より磁場をかけ、末梢気道内の鉄粉を同一方向へならばせる。磁場をかけた直後より、胸壁より末梢気道内の磁性を測っていると、鉄粉がクレアランスにより中枢側へ移動するにつれて磁性が低下する。この際、クレアランスと共に鉄粉の並び方向がみだれることによって磁性は低下するため、これをレラクセーションと定義し、1分毎に再磁化をおこない磁性が再磁化によって高くなった分はレラクセーションと定義した。クレアランスは、レラクセーションを除いた磁性の減少分で評価した。

同時に気管と肺胞にも同様に鉄粉を入れ、クレアランスとレラクセーションを測定した。イソプロテレノールの影響もみた。

結果はクレアランスは気管、末梢気道、肺胞の順に大きく、レラクセーションは気道と末梢気道で同じ、肺胞でも少ないが有意に生じた。イソプロテレノールは気管と末梢気道でクレアランスを増したが、レラクセーションは変化させなかった。

麻酔を増加し、呼吸停止後のレラクセーションをみると、人工呼吸を付けたときと、停止したときでは、換気運動があることによってレラクセーションのほとんどが生じる結果をみた。即ち、レラクセーションは換気運動に伴う気道及び肺胞表面粘膜のかくはんが生じるためと考えられた。末梢気道クレアランスが気管より低いことは実験的に摘出気道を用いて証明されているが、in vivo で証明されたことはなかった。本方法は、気道に与える侵襲も少ない鉄粉を用いて末梢気道クレアランスを測定しうる方法であり、学位論文に価すると考えられる。