

氏 名（本籍） えん どう まさ と  
遠 藤 雅 人

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 5 5 0 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 5 年 9 月 8 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 58 年 3 月 25 日  
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 Exploration of Pulmonary Hypertension  
Pathogenesis Resulted from Pulmonary  
Venous Obstruction.  
（肺静脈閉塞性病変による肺高血圧の発生機序に  
関する病理組織学的研究）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 毛 利 平 教 授 白 土 邦 男

教 授 藤 村 重 文

## 論文内容要旨

肺静脈閉塞性疾患では肺静脈圧の上昇とともに肺動脈圧が上昇する。我々は左肺静脈の狭窄と完全閉塞モデルを作成し、血行動態値と肺血管病変の関連より推測して、この条件下での肺高血圧発生機序を検討した。

### 【方 法】

生後約3週の幼若豚を用いて、左上肺静脈狭窄群（上狭窄群，6頭），左上下肺静脈狭窄群（上下狭窄群，6頭），左上下肺静脈完全閉塞群（閉塞群，8頭）を作成し、術前と術後8週間での血行動態値測定と肺組織の採取を行った。肺静脈狭窄は肺静脈を幅5mmのテープ總絡固定することにより動物の成長にしたがって徐々に狭窄が進行する方法により作成した。また、完全閉塞は左側全肺静脈を結紮して作成した。病理組織学的検索はElastica-Masson染色した肺組織標本の検鏡および肺動静脈の中膜厚測定で行った。測定は諏訪の方法を用い、各例の右肺，左上葉，左下葉のそれぞれ15本以上の肺小動脈と肺小静脈について半径と中膜厚を計測した。

### 【結 果】

閉塞群の2頭が肺出血のため手術直後に死亡したが，他の18頭はすべて生存した。術前の各群の肺動脈楔入圧は，それぞれ8.4，8.3，7.6torrで差はなかった。手術後8週間の右肺動脈楔入圧は各群でそれぞれ8.8，11.8，10.3torrで有意差はなかったが左平均肺動脈楔入圧は上下狭窄群で14.8torr，閉塞群で13.3torrと上昇しており，上狭窄群の9.3torrより有意に高かった。術前の平均肺動脈圧は3群でそれぞれ，17，19，19torrであったが，手術8週間後には上狭窄群20torr，上下狭窄群26torr，閉塞群25torrと上昇し，後2群で上狭窄群より有意に高値となった。肺組織像では剖検標本で肺小動静脈の中膜肥厚があり，肺静脈閉塞病変のある肺葉の臓側胸膜下，気管支周囲に内膜の細胞性増殖を伴う血管が豊富にみられた。次に各組織標本で計測された肺小動静脈の半径と中膜厚の値が両対数の相関直線をとることより半径100 $\mu$ での中膜厚を $Dr=100\mu$ として中膜厚の指標として用いた。手術時に採取した肺組織中の肺小動脈 $Dr=100\mu$ は3群それぞれ12.1，12.4，12.0 $\mu$ ，肺小静脈 $Dr=100\mu$ はそれぞれ12.0，12.3，11.7 $\mu$ で各群間に有意差はなかった。手術後8週間の剖検肺の肺小動脈 $Dr=100\mu$ は上狭窄群の右肺で19.6 $\mu$ ，左上葉で19.8 $\mu$ ，左下葉で19.4 $\mu$ ，上下狭窄群の右肺で25.1 $\mu$ ，左上葉で26.1 $\mu$ ，左下葉で26.1 $\mu$ であり狭窄2群とも右肺，左上葉，左下葉の間に有意差がなく両肺で同程度に中膜が肥厚したことが示された。しかし，閉塞群では右肺で22.2 $\mu$ ，左上葉で23.7 $\mu$ ，左下葉で26.3 $\mu$ であり，

左下葉で他の部位より高値であった。一方、手術後8週間での肺小静脈  $Dr=100\mu$  は上狭窄群の右肺で  $18.2\mu$ 、左上葉で  $31.1\mu$ 、左下葉で  $21.8\mu$ 、上下狭窄群の右肺で  $18.4\mu$ 、左上葉で  $31.4\mu$ 、左下葉で  $29.3\mu$ 、さらに閉塞群の右肺で  $17.2\mu$ 、左上葉で  $27.2\mu$ 、左下葉で  $27.9\mu$  であり、肺静脈に閉塞病変のある上狭窄群の左上葉と上下狭窄および閉塞群の左上下葉で他の肺葉より高値であった。血行動態値と  $Dr=100\mu$  の関連では左の肺動脈楔入圧と右肺、左上葉、左下葉の肺小動脈  $Dr=100\mu$  の間にそれぞれ相関係数  $0.83$ 、 $0.63$ 、 $0.61$  で正の相関が得られた。

### 【考 察】

狭窄の2群では一側の肺静脈の病変にもかかわらず両側肺の肺小動脈で同程度の中膜肥厚がみられた。また、左肺動脈楔入圧と左上葉、左下葉、さらには右肺の肺小動脈  $Dr=100\mu$  の間にも正の相関があり、一側肺の肺静脈系の圧上昇を感知し、同側ならびに他側の肺小動脈中膜肥厚をもたらす両肺間の相互作用機序が存在することを示唆すると考えられた。閉塞群の左下葉で他の肺葉より肺小動脈の中膜が厚くなったのは肺静脈結紮による急性な肺組織の浮腫の関与が考えられる。一方、肺小静脈の中膜肥厚は3群とも閉塞病変のある静脈系に限られており肺静脈圧上昇や血流うっ滞などが直接的に作用して、中膜の肥厚をもたらしたと推測される。また肺静脈閉塞病変のある肺葉の胸膜下や気管支周囲に豊富にみられた血管は肺静脈系の側副路として機能しているものと推測された。

### 【結 論】

肺静脈閉塞性病変による肺高血圧の発生には肺静脈系の圧上昇による直接的作用とともに、一側の肺静脈圧の上昇を感知して両側肺の肺小動脈の中膜肥厚をもたらす両肺間の相互作用機序の関与が示唆された。

## 審査結果の要旨

先天性心疾患患者の中には高肺血流により肺高血圧を呈するものがあり、その病理、成因に関して多くの研究がなされ次第に解明されて来た。一方、肺静脈閉塞性疾患に於いても肺静脈圧の上昇に次いで肺動脈圧が上昇するが、その成因に関しては未だ十分に解明されていない。

申請者は幼若豚を用い左側肺静脈の狭窄および完全閉塞モデルを作成し、それによる血行動態の変化と肺血管病変の組織学的所見との関連から肺静脈閉塞性肺高血圧症の発生機序の解明を行った。すなわち、対象の成長に伴い緩徐に狭窄が進行する手技を考案して左上肺静脈狭窄（6頭）左上下肺静脈の狭窄（6頭）群および左上下肺静脈の結紮による完全閉塞（8頭）の3群を作成し、手術8週後の血行動態および肺組織検鏡所見の変化を検討し、さらに諏訪の方法による肺動脈中膜厚の測定を行い成因を推測した。

完全閉塞群の2頭が肺出血で術直後に死亡した。8週後の右の平均肺動脈楔入圧は各群で変化は見られなかったが、左肺では上下狭窄群、閉塞群で有意に上昇した。また平均肺動脈圧もこの2群で上昇した。肺組織検査では、肺小動静脈の中膜肥厚と、肺静脈の狭窄や閉塞を作成した肺葉の臓側胸膜下および気管支周囲に内膜の細胞性増殖を伴う血管が豊富に存在する事が確認された。肺小動脈の半径  $100\mu$  での中膜厚は上狭窄群の右肺で  $19.6$  左上葉  $19.8$  左下葉  $19.4\mu$ 、上下狭窄群でそれぞれ  $25.1$ 、 $26.1$ 、 $26.1\mu$  であり、中膜が狭窄作成前の  $12\mu$  より肺葉間の有意差も無く、また両肺同程度に肥厚していた。閉塞群では、右肺  $22.2$  左上葉  $23.7$  左下葉  $26.3\mu$  となり左下葉で高値であった。

肺小静脈の内膜厚は上狭窄群で右肺  $18.2$  左上葉  $31.1$  左下葉  $21.8\mu$ 、上下狭窄群でそれぞれ  $18.4$ 、 $31.4$ 、 $29.3\mu$ 、閉塞群で  $17.2$ 、 $27.2$ 、 $27.9\mu$  と術前の  $12\mu$  より有意に肥厚した。また、肺静脈を狭窄、閉塞した肺葉の肺静脈内膜は他の肺葉のそれより高値であった。左肺動脈楔入圧と右肺、左上葉、左下葉の内膜厚の間にはそれぞれ  $0.83$ 、 $0.63$ 、 $0.61$  の正の相関があった。

以上の結果から、肺静脈閉塞性病変に伴う肺高血圧の成因には、肺静脈系の圧上昇による直接作用と、一側の圧上昇を感知する両肺間の相互作用機序があり、その結果両側肺の肺小動脈の中膜肥厚が起こると結論した。

本論文は、肺静脈閉塞病変により惹起される肺高血圧症の発生機序を解明したものであり、その臨床的意義は高く評価されるので、学位論文に値するものと判断する。