

氏 名（本籍）	野 田 雅 史 <small>の だ まさ ふみ</small>
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 博 第 1 4 8 6 号
学位授与年月日	平 成 10 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）外科学系専攻
学位論文題目	肺胞上皮を介した水分吸収の調節におけるグルコ コルチコイドの意義

（主 査）

論文審査委員 教授 藤 村 重 文 教授 貫 和 敏 博

教授 佐々木 英 忠

論文内容要旨

研究目的

肺水腫液の再吸収に重要な肺胞上皮を介した能動的 Na^+ 輸送がデキサメタゾン投与により亢進されるか否かを、成熟ラット肺を用いて検討すること。

研究結果

I ラット麻酔換気下 in vivo モデルにおける検討

1. 実験モデルの検証

肺胞注入液アルブミン濃度は1時間の麻酔換気の間上昇し、この上昇は能動的 Na^+ 輸送の抑制により有意に減弱した。低 Na^+ 液を用いた実験では単位時間あたりの肺胞水分吸収量はコントロール値の10%以下に減少した。同様に、アミロライドやベンザミルを肺胞注入液に添加すると肺胞水分吸収量はコントロール値の約60%に減少した。一方、テルブタリン添加では肺胞注入液アルブミン濃度の上昇が有意に増大し、肺胞水分吸収量はコントロール値の約1.8倍に増大した。

アミロライドやベンザミル添加により肺胞上皮における Na^+ エントリーを抑制すると、肺胞 Na^+ 吸収量はコントロール値に比して有意に減少し、逆にテルブタリン添加で有意に増大した。これらの薬剤は肺胞 K^+ 吸収量には大きな変化をもたらさなかったが、肺胞 Cl^- 吸収量には肺胞 Na^+ 吸収量と同様の影響が認められた。

これらを肺胞 Na^+ 吸収量の関数としてプロットすると、肺胞水分吸収量には $r^2=0.812$ の有意な正の相関が認められた。肺胞 Na^+ 吸収量と肺胞 K^+ 吸収量との間には相関関係は認められなかったが、肺胞 Cl^- 吸収量との間には $r^2=0.715$ の有意な正の相関が認められた。

肺胞注入液注入前と回収時における動脈血酸素分圧の差 (ΔPaO_2) と肺胞水分吸収量との間には $r^2=0.631$ の有意な負の相関が認められた。

2. デキサメタゾンが肺胞水分吸収量におよぼす効果

0.2mg/kgのデキサメタゾンを腹腔内投与して72時間目では、肺胞水分吸収量はコントロール群の約の約1.6倍に増大した。対照群では有意な変化は認められなかった。電解質では、デキサメタゾン群では肺胞 Na^+ 吸収量の増加が認められたが、肺胞 K^+ 吸収量には大きな変化は認められなかった。一方、対照群ではいずれの項目においても有意な変化は認められなかった。

デキサメタゾンによる肺胞水分吸収量の増大に伴い、肺胞液注入前と回収時における動脈血酸素分圧の差 (ΔPaO_2) が有意に減少した。

II ex vivo モデルにおける検討

0.2mg/kgのデキサメタゾンを腹腔内投与後に24時間毎に犠牲死させ、ex vivo モデルを適用して肺胞水分吸収量を算出すると、48時間目までは大きな変動はなかったが、72時間目にコントロール値の1.8倍に有意に増加し、以降120時間目までにコントロール値に回復した。

デキサメタゾン投与後72時間目において、デキサメタゾン投与量と肺胞水分吸収量の関係を見ると、肺胞水分吸収量はデキサメタゾン投与量依存性に増加し、0.2mg/kgのデキサメタゾンでほぼ最大の亢進が得られた。

肺胞注入液にアミロライドを添加した実験でき、コントロール群の肺胞水分吸収量が約25%低下したのに対し、0.2mg/kgのデキサメタゾン腹腔内投与後72時間目ではその抑制は約50%に増大した。一方、アミロライド抵抗性の肺胞水分吸収量にはデキサメタゾン処置の有無による差は認められなかった。

同様に、肺胞注入液にウアバインを添加した実験でも、コントロール群の肺胞水分吸収が約50%が低下したのに対し、0.2mg/kgのデキサメタゾン腹腔内投与後72時間目ではその抑制が約70%に増大した。一方、ウアバイン抵抗性の肺胞水分吸収量にはデキサメタゾン処置の有無による差は認められなかった。

III 肺組織 $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性

0.2mg/kgのデキサメタゾン投与後に肺組織 $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性は48時間目で上昇ははじめ、72時間目にコントロール値の約2倍に達したのち、96時間目にはコントロール値に回復した。

審査結果の要旨

今日の呼吸器病学における重要な課題の一つは肺水腫の病態の解明とその治療法の開発である。筆者は肺胞上皮を介したイオントランスポート機能の面から解析することにより肺水腫の病態解明を試みた。本研究は、グルココルチコイドが肺胞液の再吸収を亢進させることを理論的に初めて明らかにした報告である。筆者は、はじめに麻酔換気下のラットにいわゆる fluid-filled lung を適用した実験モデルを開発し、肺胞からの水分クリアランスを算出することにより、肺胞上皮を介したイオントランスポートの生理学的意義を検証した。その結果、デキサメタゾン投与されたラットでは肺水腫液の再吸収が亢進して肺水腫液貯留による低酸素血症からの回復が促進されることを見いだした。ついで、この現象が肺胞上皮を介した能動的 Na^+ 輸送の亢進に起因していることを確認するためにイオントランスポーターが使用可能な摘出肺を用いた実験成績とも比較検討し、 Na^+/K^+ -ATPase 阻害剤のウアバインの抑制効果からデキサメタゾンによる肺水腫液の再吸収が Na^+ チャネルと Na^+/K^+ -ATPase を介した能動的 Na^+ 輸送の亢進に依存していることを明らかにした。さらに、こうした生理学的データを phosphate release assay による肺組織 Na^+/K^+ -ATPase 活性としても定量評価し、能動的 Na^+ 輸送の亢進と Na^+/K^+ -ATPase 活性の増大との間に密接な関連のあることを確認した。ここで提示された成績は、従来の抗炎症作用のみならず、肺胞上皮介したイオントランスポート機能の活性化という面からも肺水腫などの急性呼吸不全に対するグルココルチコイド剤使用に理論的な根拠を提供するものであり、画期的な業績である。今日その病態生理の解明と有効な治療法の確立が急務とされる肺水腫に対し、イオントランスポート機能の活性化という新しいアプローチが加えられたことは、将来の肺水腫治療に道を拓くものと期待される。

このように、本研究は独創的かつ画期的な内容を含んでいる。さらに、その論文構成は臨床的な疑問点から生理学的実験系を通じた検討と、さらなる疑問点については生化学的証明へというプロセスを経ており、極めて高い客観性をもった優れた論文であり、学位に値する。