

氏名(本籍)	とも やす まこと 友安 信(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2951号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	超音波トランジットタイム流量計による羊胸管リンパ流に関する研究 Endothelin-1誘発心不全に対する phosphodiesterase III inhibitor の効果及び、歩行運動による 胸管リンパ流の変化について
主査	筑波大学教授 医学博士 関 沢 清 久
副査	筑波大学教授 医学博士 大 塚 盛 男
副査	筑波大学教授 医学博士 落 合 直 之
副査	筑波大学助教授 医学博士 斎 田 幸 久

論文の内容の要旨

(目的)

手術侵襲により体水分が third space に移動することは良く知られた事実である。リンパ循環系は、毛細血管から漏出した組織間液を血液循環系に戻す重要な経路のひとつであり、胸管は体内で産生されたリンパの大部分を血液循環系に返還する最大の脈管であるにもかかわらず、そのリンパ流動態については未だ不明の点が多い。

胸管のリンパ流動態を解明することは生理学的意義にくわえ、手術侵襲後におこる体液の貯留を防ぎ心不全、肺水腫、ARDSなどの術後合併症治療の一助となりうる。本研究は、羊心不全モデルを作成し phosphodiesterase III 阻害薬の治療効果を検討すると共に運動負荷の胸管リンパ流に及ぼす影響を調べることを目的とした。

(対象と方法)

実験1：麻酔下に羊を開胸し、胸管を露出し胸管リンパ流量測定用超音波プローベにて胸管リンパ流量を測定した。同時に中心静脈圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧を測定し、endothelin-1 (400 pmol/kg, 3分間) のリンパ流量、血行動態に及ぼす効果を検討した。また phosphodiesterase III 阻害薬である Olprinone (30 μ g/kg, 5分間) の endothelin-1 誘発心不全に及ぼす効果を調べた。

実験2：実験1と同様に胸管を露出し、胸管リンパ流量測定用超音波プローベを取りつけ、計器への接続ラインを皮下を通して背側中央に固定。また、血圧測定用に右内胸動脈に wireless transmitter transducer を挿入した。その後、閉胸。2週間後、無麻酔下で endothelin-1 (100 pmol/kg, 200 pmol/kg, 400 pmol/kg, 3分間) の胸管リンパ流量、血行動態に及ぼす効果を検討した。

実験3：実験2で作成した羊モデルを用い、endothelin-1 (400 pmol/kg, 3分間) 誘発心不全に対する Olprinone (100 μ g/kg, 5分間) の効果を検討した。

実験4：実験2で確立した無麻酔羊モデルを用い、羊をトレッドミル上で2マイル/時で20分間歩行させた前後で胸管リンパ流量、血行動態を測定した。

(結果)

実験1：endothelin-1投与により肺血管，体血管抵抗が上昇し，心拍出量が対照に比べ50%以下に低下した。同時に胸管リンパ流量は増加した。Olprinoneは循環動態を改善すると共に胸管リンパ流量を更に増加した。
実験2：無麻酔羊モデルにおいても，endothelin-1は用量依存性に心拍出量を減少し，胸管リンパ流量を増加した。
実験3：無麻酔羊モデルにおいても，Olprinoneは循環動態を改善すると共に胸管リンパ流量を更に増加した。
実験4：運動開始直後より，胸管リンパ流量は著増し，運動中に漸減，運動直後より著減し，運動前値より低下した。

(考察)

麻酔下，麻酔下ともにendothelin-1は冠動脈を収縮し心筋虚血を引き起こすのみならず，末梢抵抗血管抵抗を増大し心不全を生じると考えられる。更に，endothelin-1は体循環と肺循環の微小血管圧を上昇せしめ末梢のリンパ産生を亢進，胸管のリンパ駆出力を増強し胸管リンパ流量を増加すると推測された。Olprinoneは抹消血流増加作用と抹消リンパ管拡張にともなうリンパドレナージ能の亢進により胸管リンパ流量を増加すると思われる。従って，Olprinoneは心不全の改善に効果があるものと考えられる。運動負荷時にみられた胸管リンパ流量の増加は，体循環と肺循環の微小血管圧上昇にともなう血管透過性の亢進と骨格筋運動にともなうリンパドレナージ能の亢進によるものと推測された。以上，無麻酔羊心不全モデルを確立することにより，心不全時における胸管リンパ流動態の把握が可能になった。このモデルを用いて phosphodiesterase III 阻害薬の心不全に対する有効性の機序が明らかにされると共に将来，治療薬の探索が容易になるものと期待される。また，運動負荷時の胸管リンパ流動態の検討より，リンパ系の運動予備能に新知見がえられるものと考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究により，無麻酔羊心不全モデルが確立されると共に無麻酔状態で胸管リンパ流動態の把握が可能となった。また，はじめて phosphodiesterase III 阻害薬の心不全状態における胸管リンパ流動態に及ぼす効果や運動負荷にともなう胸管リンパ流動態の変化が明らかにされた。このモデルの開発は手術侵襲後におこる体液の貯留に対する薬物療法，手術後のリハビリテーションに有用な情報をもたらすものと期待される。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。