

| | | | |
|---------|--|------|------|
| 氏名(本籍) | なつ い ひろ あき 夏井裕明(東京都) | | |
| 学位の種類 | 博 士 (医 学) | | |
| 学位記番号 | 博 甲 第 2695 号 | | |
| 学位授与年月日 | 平成13年3月23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 | プロスタグランジンE ₁ の局所動脈内投与が筋肉内微小循環に及ぼす効果に関する生体顕微鏡的研究 | | |
| 主査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 落合直之 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 吉田 薫 |
| 副査 | 筑波大学助教授 | 医学博士 | 鬼塚正孝 |
| 副査 | 筑波大学助教授 | 医学博士 | 筒井達夫 |

論文の内容の要旨

(目的)

皮弁手術は生命予後の点からは比較的安全な手術であるが、皮弁の生着率の点からは100%の成功率は保障されていない。皮弁の血流量低下による皮弁の壊死の予防、もしくは皮弁の生着領域を拡大する目的でさまざまな薬物療法が試みられてきている。プロスタグランジンE₁(PGE₁)は、上記の目的で臨床的に使用されている最も一般的な薬物の一つである。PGE₁は投与経路の簡便さから経静脈的に投与されるのが一般的であるが、主として肺で代謝されるなど、体内薬物動態の観点から動脈内投与の方がより効果的であると考えられる。しかしPGE₁を動脈内投与した場合の効果を、微小循環の血行動態の観点から詳しく解析した報告は見あたらない。本研究の目的は、ラットの挙筋を筋(皮)弁として挙上してPGE₁の局所動脈内投与のモデルを作製し、共焦点レーザー走査型生体顕微鏡システムを用いて挙筋内の微小循環の血行動態を解析することである。

(対象と方法)

体重100～150gのウイスター系雄性ラット15匹を用いた。ペントバルビタール80mg/kgの筋肉内注射による麻酔の後、気管、頸動脈、頸静脈にカテーテルを挿入した。頸動脈に挿入したカテーテルから心拍数、動脈血圧を経時的に測定し、ポリグラフに記録した。定法に従い、左挙筋を観察用ステージの上に展開した。さらに開腹して右総腸骨動脈にカテーテルを挿入し、PGE₁の局所動脈内投与の経路とした。PGE₁を生理食塩液で溶解して0.06, 0.6, 6, 60, 600ng/mlの濃度に調整し、インフュージョンポンプを用いて0.01～100ng/kg/minの投与量で段階的に10分間ずつ投与した。血管内径と赤血球流速を計測する目的で、rhodamine B isothiocyanate-dextran (RITC-dextran 70s)と fluorescein isothiocyanate (FITC)で標識した赤血球を頸静脈に挿入したカテーテルから投与し、共焦点レーザー走査型生体顕微鏡システムと高感度テレビカメラシステムを用いて可視化し、VTRに録画した。実験終了後、再生画面上の距離と最終倍率から血管内径と赤血球流速を計測し、血流量を計算した。血管内径に基づいて80 μmから140 μmの太い細動脈、20 μmから40 μmの細い細動脈、150 μmから200 μmの太い細静脈、30 μmから80 μmの細い細静脈および10 μm以下の毛細血管の5つに分けて血行動態を解析した。さらに毛細血管については、単位時間にFITC標識赤血球の通過が確認された毛細血管の長さを灌流毛細血管長(perfused capillary length, PCL)として、画像処理システムを用いて計測した。

(結果)

ラット挙筋筋肉内の微小血管と赤血球は、本実験システムにて明瞭に可視化された。PGE₁の局所動脈内投与によって、100ng/kg/minの投与量においても心拍数および動脈血圧に対して影響はなかった。ラット挙筋筋肉内の血流量は、PGE₁の局所動脈内投与によりほぼ用量依存性に増加した。その程度は、太い細動脈および太い細動脈よりも細い細動脈、細い細静脈でより大きく、毛細血管で最も増加した。PCLでは容量依存性の増加を示さなかった。

(考察)

PGE₁は強力な末梢血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有するが、体内では肺において代謝され、速やかにその生理活性を失う。すなわち、同じ投与量であれば、静脈内投与よりも局所動脈内投与の方が局所の血流量増加という目的には有利である。本研究では静脈内投与との比較は行わなかったが、PGE₁の局所動脈内投与によって、細動脈、毛細血管、細静脈のいずれの微小血管においても血流量が増加することが示された。しかし、この血流量の増大効果は血管の内径によって異なっていた。太い細動脈、太い細静脈よりも細い細動脈、細い細静脈において、より大きな血流量の増大を観察し、とりわけ毛細血管で血流量の増大が最も大きかった。一方、動脈内投与の方がより有効であることが示されても、投与方法が容易であることから静脈内投与が臨床的に行われている。すべての皮弁に対して局所動脈内投与が必ずしも臨床的に可能ではないが、投与経路を工夫することによって、より大きな臨床的効果が期待できると考えられる。

(結論)

PGE₁の局所動脈内投与は、筋(皮)弁の血流量増加をもたらす。このことは、皮弁の壊死予防と生着領域の拡大に有利に働くと考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

PGE₁を動脈内投与した場合の微小循環の血行動態への影響を、ラットの挙筋筋を処理した有茎筋弁を対象として rhodamine B isothiocyanate-dextran と fluorescein isothiocyanate で標識した赤血球を静注し共焦点レーザー走査型生体顕微鏡システムを用いて可視化された血管内径と赤血球流速ならびに灌流毛細血管長を解析している。

挙筋筋内血流量は、PGE₁容量依存性に増加し、特に毛細血管で最も増加する事が示された。本論文は、筋[皮]弁作成に当たりPGE₁の動脈内投与の有用性を示した価値あるものである。

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。