

氏名(本籍)	稲垣雅春(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第2,164号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	ヒツジ胸管リンパ流に対する中心静脈圧の上昇・交感神経刺激・カテコラミン・エンドセリン-1の効果に関する研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	大野忠雄
副査	筑波大学教授	医学博士	中山凱夫
副査	筑波大学教授	医学博士	草刈潤
副査	筑波大学助教授	医学博士	筒井達夫
副査	筑波大学講師	医学博士	宮内卓

### 論文の内容の要旨

#### (目的)

リンパ系は間質腔に移動した水分が血液循環系に戻る経路の一つであり、その最終経路が胸管である。したがって、肺切除等の手術侵襲時に胸管リンパ流の動態に異常があると、心不全等の重篤な合併症が生じる可能性がある。このような事態に適切に対処するためには胸管リンパ流についての十分な理解が不可欠であるが、未だに不明な点が多い。方法論的には、正常の胸管リンパ流の動態を理解するためには、胸管と静脈系の連続性が保たれた状態でリンパ流を測定し、胸管内圧も同時に測定することが必要であるが、これまで用いられてきたカニューレーション法ではそれができなかった。本研究の目的は、胸管と静脈系の連続性が保たれた状態での胸管リンパ流動態の特性、および交感神経系、カテコールアミン、エンドセリンが胸管リンパ流に及ぼす効果を明らかにすることである。

#### (方法)

実験動物としてヒツジを用い、ハロセン麻酔・人工呼吸下で実験を行った。胸管に装着した超音波通過時間流量計で、胸管リンパ流量を測定した。動脈圧、中心静脈圧、肺動脈圧、気道内圧、心拍出量等も適宜測定した。胸管リンパ流の動態を解析する実験では、胸管内圧を測定するために留置針を胸管内に直接刺入し、胸管流出部静脈圧を段階的に変化させるために上大静脈内にバルーンを留置した。また、右外頸静脈に挿入したカテーテルを使って体重の5%の量のリンゲル液の急速輸液を行い、その効果を検討した。交感神経系が胸管リンパ流に及ぼす効果を検討するために、胸部交感神経幹に電気刺激(1, 4, 16 Hz)を加えた。さらに、ノルエピネフリン(0.2, 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )、ドパミン(3, 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )、イソプロテレノール(0.01, 0.02  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )の静脈内持続投与とエンドセリン(20, 200, 400 pmol/kg)の急速投与・緩徐投与が胸管リンパ流に及ぼす効果を解析した。

#### (結果と考察)

胸管リンパ流の拍動性変動は、動脈拍動・気道内圧変動とは無関係で、胸管リンパ流は自律的拍動流であることが確認された。急速輸液により、中心静脈圧は有意に上昇し、胸管内圧・胸管リンパ流量も有意に増加した。静脈圧の上昇に打ち勝ったリンパ流量の増加は、浮腫に対して予防的に働くものと考えられる。バルーンを膨張させて中心静脈圧を増加させると、胸管内圧は増加し、胸管リンパ流量は減少したが、胸管内圧は中心静脈圧と

有意に相関し、胸管リンパ流の減少は中心静脈圧・胸管内圧の増加と有意な相関を示した。胸管リンパの駆出圧（胸管内圧－中心静脈圧）と胸管リンパ流量は有意な相関を示した。多量のリンパを輸送する必要がある場合には、胸管の収縮性が高まるものと考えられる。胸部交感神経幹の電気刺激は胸管拍動数を増加させた。この刺激効果は心臓を介する影響を除去しても残るので、交感神経は胸管に直接作用すると考えられる。カテコールアミンの静脈内持続投与の実験で用いられた用量では、エピネフリン、ドパミン、イソプロテレノールのいずれも、胸管拍動数・中心静脈圧に有意な効果を及ぼさなかった。胸管リンパ流量はドパミン6  $\mu$ g/kg/minで増加した。ドパミンは腎血流量増加による利尿効果を介して浮腫の防止・軽減に有効に作用するが、胸管リンパ流量を増加させることも浮腫防止の機序のひとつである可能性が示唆された。エンドセリン-1は、胸管リンパ流量を、投与速度に関係なく、20 pmol/kgの用量で減少させ、200 pmol/kg、400 pmol/kgの用量で増加させた。用量により効果が異なる原因として、関与する受容体が異なる可能性があげられる。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、胸管と体静脈系との連続性が保たれている状態で、胸管リンパ流と胸管内圧をリアルタイムで測定し、胸管のリンパ流動態、胸管リンパ流に対する交感神経系、カテコールアミン、エンドセリンの影響について検討したものである。急速輸血により中心静脈圧は上昇するが、それに打ち勝って胸管リンパ流量が増加することが示された。また、胸管の圧勾配は正常リンパ流状態では小さいものの、過剰なリンパが産生される状態では、胸管の収縮性の充進により高い圧勾配がリンパ駆出のために作り出されている可能性が示された。これらのことは、胸管のリンパ流動態を理解するうえで重要な知見である。In vivoの生理的状态での交感神経節刺激の効果やドパミンとエンドセリンが胸管リンパ流に及ぼす作用に関して得られた知見は、浮腫の予防・治療等において臨床的に価値があるものと考えられる。

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。