

氏名(本籍)	あおきひろみち 青木弘道(茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,271号		
学位授与年月日	平成6年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	限局性イヌ実験肺気腫における肺機能検査の検討 —肺気腫の早期発見のためのこころみ—		
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	小形岳三郎
副査	筑波大学教授	医学博士	三井利夫
副査	国立環境研究所地域 環境研究グループ 大気影響評価研究チーム総合研究官 (筑波大学併任教授)	薬学博士	嵯峨井 勝
副査	筑波大学助教授	医学博士	山下 衛

論 文 の 要 旨

肺気腫を中心とする慢性閉塞性肺疾患は、近年先進諸国において平均寿命の伸びと共に、増加の一途をたどっている。肺気腫は不可逆的な疾患であり、早期に気腫化病変を検出して悪化を防止することが重要である。肺気腫は、患者が呼吸困難感を主訴に医療機関を受診して発見されることが多い。しかし、自覚症状出現の以前から肺内の一部で気腫化が進んでおり、呼吸困難感があるような症例では、すでに肺気腫が高度に進行している。肺気腫の早期発見に有用な肺機能検査指標を開発するために多くの研究が行われてきたが、どの検査指標が有用かまだ明らかでない。本研究では、現在一般検査に導入されているスパイロメトリーとフローボリューム曲線では捕らえられない早期の肺気腫を検出でき、かつ検診に導入可能な肺機能検査指標を確立することを目的とし、肺気腫を作製したイヌを用いて、限局性気腫化病変が肺機能検査にどのように反映されるか検討した。

〈対象ならびに方法〉

はじめに、気腫化病変が肺の一部に限局している場合、体位が肺機能検査結果に影響することが予測されるので、正常なイヌで、体位が肺機能検査結果に及ぼす影響を検討した。健康な雑種成犬8頭(平均体重10.0kg)を対象とし、全身麻酔下で腹臥位、仰臥位および左右側臥位の4体位で肺機能検査を行った。施行した肺機能検査項目は、フローボリューム曲線、スパイロメトリー〔機能的残気量(FRC)等〕、静肺コンプライアンス(Cst)、単一呼吸窒素ガス洗い出し曲線〔CV/VC(closing volume/vital

capacity), CC/TLC(closing capacity/total lung capacity), 洗い出し曲線第Ⅲ相の傾斜(ΔN_2)] および気道抵抗(Raw および sGaw)である。また健康なビーグル犬3頭(平均体重8.7kg)を使用し, 4体位で動脈血液ガス分析を行った。限局性の肺気腫が肺機能検査にどのように反映されるかの検討には, 健康な雑種成犬9頭(平均体重10.5kg)を使用した。ヒトの右上葉に相当する右 apical lobe に限局した気腫化病変を作製するために, 5頭のイヌで気管内に挿入したカフ付き挿管肺チューブよりブタ隣エラストマーゼを4週間間隔で計3回注入した。注入前および各注入の4週間後に上記の肺機能検査を行い, 最終測定後に肺を摘出して組織計測を行った。2頭はエラストマーゼ1回注入後, 他の2頭はエラストマーゼ2回注入後肺を摘出して組織計測を行った。

〈結果および考察〉

正常なイヌを用いて行った肺機能検査に及ぼす体位の影響の検討では, 肺気量分画, フローボリューム曲線, CV/VC と CC/TLC, 気道抵抗および動脈血液ガス分析結果には体位による差が認められなかったが, Cst は側臥位で低値を示した。肺内換気不均等分布の指標である ΔN_2 は, 腹臥位で他の3体位と比べて, 有意に低い値を示した。腹臥位はイヌにとって最も肺内換気不均等分布の少ない体位と考えられる。

エラストマーゼ注入により作製された気腫化病変は, 気道病変を伴わず, ヒトの汎細葉性肺気腫と同様の組織像を示した。病変はほぼ右 apical lobe 内, すなわち肺内の約6分1の範囲に限局していた。エラストマーゼ1回注入後の病変の程度はヒトの軽度の肺気腫に相当すると考えられた。右 apical lobe に限局した気腫化病変を有するイヌのフローボリューム曲線, 肺気量分画, Cst, CV/VC, CC/TLC は, 正常なイヌとの間に有意差はなかった。

ΔN_2 は, エラストマーゼ1回目注入の4週間後より, 腹臥位, 仰臥位, 気腫化病変が上に位置する左側臥位で有意に上昇し, 右 apical lobe の単位体積当りの肺胞表面積(S/V)との有意な相関を示したので, ΔN_2 は肺内換気不均等分布を鋭敏に反映していると考えられる。しかし気腫化病変が下に位置する右側臥位では有意な変化を示さなかった。

sGaw は, エラストマーゼ注入2回目以降, 有意に低下し, 右 apical lobe の S/V と有意な相関を示した。しかし, その低下率はばらつきが大きく, エラストマーゼ注入前値に比べて最終測定時における低下率は13%と僅かなので, sGaw は肺気腫の初期病変の検出の目的には十分でないが, 経過観察には有用な指標と考えられる。

〈結論〉

単一呼吸窒素ガス洗い出し曲線の ΔN_2 は, 肺の一部に発生した肺気腫による肺内換気不均等分布を鋭敏に反映した。 ΔN_2 は, 気道の閉塞状況の指標ではないが, 肺気腫の早期発見には有用な指標であることが示唆された。

審 査 の 要 旨

本研究は, 肺気腫を検診の段階で早期に発見するためには, 肺機能検査の指標のうちのどれが有用

か検討したものである。イヌで全肺の約6分の1の範囲に限局し、かつヒトの軽度の肺気腫に相当する気腫化病変を作製して、種々の肺機能検査の指標を検討した結果、軽度の気腫化病変が肺内の一部に存在する場合には、肺内換気不均等分布の指標である ΔN_2 が気腫化の検出に一番鋭敏であることが明らかになった。肺気腫は短期間に脂肪に至る疾患ではないが、早期に発見して悪化を防止することが重要である。しかし、ヒトを対象とした場合には、肺機能検査結果と病理組織学的所見との詳細な比較が難しく、動物実験の果たす役割は大きい。本研究では、比較的大型の動物であるイヌで、エラスターゼの肺内注入により純粋な気腫化病変が作られ、病変の程度と範囲が詳細に検討されている。そのため、肺機能検査の精度、および検査指標と気腫化病変の程度との相関の解析結果は信頼がおける。さらに、本研究で有用性が認められた検査指標は一般検診でも測定可能であり、肺気腫の早期発見に十分役立つものと思われる。

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。