

氏名(本籍)	うえむらあき 上村明(山梨県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1899号
学位授与年月日	平成15年1月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Inhaled olprinone improves contractility of fatigued canine diaphragm (横隔膜疲労に対するオルプリノンの吸入療法の効果)
主査	筑波大学教授 薬学博士 後藤勝年
副査	筑波大学教授 医学博士 関澤清久
副査	筑波大学助教授 医学博士 鬼塚正孝

## 論文の内容の要旨

### (目的)

心不全患者の治療に使用されているPDEⅢ阻害薬のアムリノン、ミルリノン、オルプリノンの静脈内投与は呼吸不全の一因である呼吸筋疲労(横隔膜疲労)を改善し、なかでもオルプリノンはその効果が最も大きいとされている。近年、オルプリノンの吸入療法が喘息患者の気管支拡張をもたらすことが示された。本研究は、オルプリノンの吸入療法が横隔膜疲労時における横隔膜の収縮力を改善するか否かを調べることを目的とした。

### (対象と方法)

ペントバルビタール麻酔・人工呼吸下の雑種成犬(体重10~15kg)24頭に、まず動脈圧測定及び血液ガス分析用と輸血及び麻酔薬追加用に、それぞれ大腿動脈ラインと大腿静脈ラインを確保した。横隔膜疲労は、頸部横隔神経に装着した電極により、10~15V, 20Hzの条件で30分間連続刺激をして作成した(低周波数疲労)。胃と食道に留置したラテックスバルーンを用い、胃内圧と食道内圧の差を測定して経横隔膜圧差とし、横隔膜収縮力の指標とした。対象を8頭ずつの生理食塩水群、オルプリノン1mg群およびオルプリノン2mg群の3群に分割し、それぞれ疲労作成後De Vilbiss 646ネブライザーを用いて0.14ml/minで30分間吸入させた。吸入療法終了後、種々パラメーターを測定し、結果をANOVAとStudent's t-testを用いて有意差(p<0.05)検定を行った。

### (結果)

オルプリノン2mg吸入後、有意な心拍数の増加と平均血圧の低下を認めたが、他群では認められなかった。低周波刺激後に横隔膜収縮力は刺激前(疲労前値)に比べ、有意に低下した(疲労値)。生理食塩水群では疲労値に変化はなかったが、オルプリノン吸入群では収縮力は疲労値よりも有意に大きく、特に2mg吸入群では疲労前値よりも大きい傾向が認められた。

### (考察)

自発的な横隔神経発射の周波数は低周波領域(5~30Hz)にあるので、低周波数(20Hz)を用いて作成した横隔膜疲労は临床上重要であるといえる。PDEⅢ阻害薬であるアムリノン、ミルリノン、オルプリノンの静脈投与は横隔膜疲労によって低下した横隔膜の収縮力を増加させ、なかでもオルプリノンの効力が最も大きいことが既

に報告されている。今回の吸入実験によっても、オルプリノンは静脈投与と同様に横隔膜疲労を改善させることが示され、臨床でも有用な改善薬となり得ることが示唆された。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、PDEⅢの阻害薬であるオルプリノンの吸入療法が横隔膜疲労を改善する効果があるか否かを調べたもので、生理的条件に近い低周波数（20Hz）で横隔神経を30分間持続的に刺激して横隔膜疲労を作成している点と、オルプリノンの吸入療法を試みているところに特徴がある。作用機構の解明は今後に残された課題であるが、横隔膜疲労は呼吸不全につながる可能性があり、疲労改善効果は臨床的に大きな意義があるとして、本研究は高く評価された。

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。