

氏名(本籍)	おに つか まさ たか 鬼塚正孝(茨城県)		
学位の種類	医学博士		
学位記番号	博乙第549号		
学位授与年月日	平成元年10月31日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	The effects of erythrocytes in lung liquid filtration (赤血球が肺血管における液体濾過に及ぼす効果) (dissertation形式)		
主査	筑波大学教授	工学博士	大島宣雄
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	土屋滋
副査	筑波大学教授	医学博士	内藤裕史
副査	筑波大学教授	医学博士	長谷川鎮雄

論文の要旨

〈目的〉

肺水腫は肺間質中に水分が過剰に貯留して呼吸困難を呈する病態であり、重症例の胸部外科手術後にしばしば合併して治療に難渋することから、その病態生理の解明が望まれている。これまでの肺生理学の研究からは、肺水腫の成因として、Starlingの平衡に関連する物理化学的因子や血液の有形成分ことに赤血球の関与が示唆されてきた。最近では、肺血管の中を流れる赤血球が血管から間質へ液体が濾過されるときに如何なる影響を及ぼすかに関して、多くの議論がなされているが、未だ定説はない。そこで本研究では、摘出肺の灌流法による生理学的な研究と形態学的検索とにより、肺の血管壁を介する水分の移動に及ぼす赤血球の作用を直接に解明することを目的とした。

〈対象と方法〉

a. 摘出肺灌流法による生理学的な研究

雑種成犬の摘出肺の血管系を種々の溶液で満たし、一定の充満圧の条件下で、単位時間当たりの肺の重量変化率を求め、それを単位組織当たりの値に換算して液体の間質への濾過率(liquid filtration rate)とした。溶液としては、自家全血、自家血漿、アルブミン加 Krebs 液、洗浄赤血球浮遊 Krebs 液、血小板血漿、血小板除去血漿の6種類を用いた。肺の条件としては、摘出直後の新鮮肺、摘出2時間以上冷蔵保存した肺、微小空気泡を右心房に持続注入して人為的に肺動脈側の血管内皮

に障害を与えた後に摘出した空気塞栓肺の3種類で行った。

b. 肺血管内皮細胞の形態学的検討

肺血管内皮の微細形態の変化を知る目的で、新たに考案した標本作成法によって血管内皮を露出し、電子顕微鏡で観察した。標本は前項の実験で濾過率を測定した後の肺を一定の灌流圧の条件で灌流固定したものをを用いた。固定標本から無作為に複数選んだ肺の動・静脈の血管内腔を実体顕微鏡下に露出し、血管の内皮表面の状態を走査型電子顕微鏡で観察した。その観察から、内皮の傷害の程度を4段階に分類した。無作為に多数枚撮影した電顕写真を分類して、各々の肺の動脈系及び静脈系の血管内皮の傷害度の定量化を行った。

〈実験の結果〉

a. 摘出肺灌流法による生理学的研究

新鮮肺と保存肺において、全血または血漿を用いて濾過率を比較した。試料とした肺の条件に拘わらず、肺血管を血漿で満たしたときに濾過率が高値を示す場合には、その血漿を全血に置換すると濾過率が有意に低下した。更に、その全血を再び血漿に置換すると、再度高い濾過率を示した。血漿を用いた場合に低い濾過率を示す肺では、全血に置換しても濾過率は変化しなかった。空気塞栓で傷害された肺の動脈側では、血漿やアルブミン加 Krebs 液を用いた場合に高い濾過率を示したが、全血や赤血球浮遊 Krebs 液では低値を示した。これに対し空気塞栓で傷害されない肺静脈側では、全ての溶液で低い濾過率を示した。血小板の有無は濾過率に影響を与えなかった。

b. 肺血管の内皮細胞の形態学的検討

血管内皮に認められた傷害は、新鮮肺では軽度または無傷害であり、保存肺では中程度であった。空気塞栓肺では動脈内皮に高度の傷害が認められたが、静脈系の内皮ではその傷害はごく軽度であった。標本固定前に測定した濾過率と内皮障害の程度との間には正の相関が見られた。また、少数の標本において、傷害されて剥離しかかった血管内皮と基底膜の裂隙に赤血球が嵌入している像が認められた。

〈考察と結論〉

生理学的研究からは、赤血球が水分濾過に影響を及ぼした肺では、血漿やアルブミン加 Krebs 液での濾過率が高値であること、すなわち肺血管が傷害されていることが必要であり、傷害のない肺血管では、赤血球の濾過率抑制効果は見出し得ないことが示された。また、その効果の発現が短時間で起こり、かつその変化は可逆的であるという事実から、赤血球の内皮細胞に作用して物理的に濾過率を下げている可能性があることが示唆された。このような赤血球の水分濾過抑制効果は Lunde (1967) 及び Nicolaysen (1971) らが家兎の摘出肺灌流実験で示した結果とも合致するものであった。

本研究で用いた形態学的手法は、Bastacky (1983) がヒトの肺標本について気道の内腔を中枢から最末梢まで露出して、気道上皮の構造を検討した microdissection 法を発展させたものである。本実験では肺血管の内皮を観察し、細血管の全長にわたって内皮傷害の程度を定量的に表現することが

できた。その傷害の程度と生理学的研究による濾過率との間に高い正の相関が認められたことから、本法は肺の血管内皮傷害の定量的評価に有用であると思われる。また、少数例において、傷害された内容の裂隙に赤血球が嵌入している像が認められたことから、このような物理的な閉塞が濾過率を減少させている重要な要因であると考えられた。

以上の結果から、赤血球が肺の血管において液体の濾過を抑制するように働くためには、血管内皮が傷害されていることが必要な条件であることが生理学的に証明された。さらにその抑制効果の作用の機序が赤血球の嵌入による物理的なものであることを推論し、形態学的にもその可能性を示した。これらの事実から、赤血球が肺水腫の形成過程で防御的作用を果たし得る可能性が示唆された。

審 査 の 要 旨

本研究は、肺水腫の成因となる水分濾過の亢進が肺の微小血管内皮の傷害により惹起され、このような状態下では、赤血球の存在が水分濾過を抑制することを生理学的実験により確かめるとともに、その抑制効果は赤血球が傷害された内皮の隙間に嵌入することによる物理的な機序に基づくものであることを形態学的検討から示唆したものであって、肺生理学のこれまでの論議に新しい知見を加えたものと評価できる。実験は、生理学と形態学の領域でよく確立された手法を基礎とするとともに、著者独自の手法も考案されており、研究の方法と得られた結果は信頼に値するものと考えられた。しかし、水分濾過の抑制の機序に関しては、これを赤血球の物理的な作用に求めることは、魅力的な仮説ではあるものの論拠が十分とは言えず、更なる傍証が望まれるところである。肺水腫の治療という臨床医学的な視点からも、赤血球による水分濾過の防御作用を証明することは重要な意義があり、引き続き検討が望まれる。これらの批評は主として本論文の考察に関わるものであって、論文全体の価値に影響するものではないと考えられた。

以上により、著者は臨床研究者としての基本的な能力を有しているものと評価される。よって著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。