

Title	オレイン酸肺水腫に対する (1-Sar, 8-Ile) オンギオテンシンIIの治療薬としての評価
Author(s)	行岡, 哲男
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35544
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	行 岡 哲 男
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7427 号
学位授与の日付	昭和61年8月5日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	オレイン酸肺水腫に対する(1-Sar, 8-Ile) オンギオテンシンIIの 治療薬としての評価
論文審査委員	(主査) 教授 杉本 侃 (副査) 教授 熊原 雄一 教授 吉矢 生人

論文内容の要旨

〔目的〕

(1-Sar, 8-Ile) アンギオテンシンII (以下(1-Sar, 8-Ile) AII) は、オクタペプチドでアンギオテンシンIIアナログの一種である。本剤は主として高血圧の鑑別診断を目的として開発された薬剤であるが、最近、呼吸不全の治療薬としての有効性を示唆する報告がある。しかしながら、これらの報告は、主として限られた臨床例についてであり、系統的な研究はなく、その詳細は不明であった。本研究は、羊のオレイン酸肺水腫を急性呼吸不全の動物実験モデルとし、本剤投与により呼吸機能に変化を認めるか否か、また認めるのであれば、その機序を解明することを目的とした。

〔方法〕

32匹の羊(28~32kg)を対象とし、これをコントロール群(12頭)と治療群(20頭)の2群に大別した。さらに治療群は、(1-Sar, 8-Ile) AIIの投与量により次の3つの群に分けた。①300群: 9頭、(1-Sar, 8-Ile) AIIを300ng/kg/minで投与、②600群: 6頭、600ng/kg/minで投与、③2000群: 5頭、2000ng/kg/minで投与。

全対象例に対し、全身麻酔(pentobarbital, 20mg/kg iv)下に、気管内挿管し、従量式人工呼吸器にて調節呼吸(TV 12ml/kg, RR 15/min)を行った。なお、自発呼吸は、筋弛緩剤(pancuronium bromide 0.065mg/kg)にて停止させた。Swan-ganzカテーテル、CVPカテーテルを挿入、動脈ラインを留置し約2時間の安定期間の後、血液ガス、心拍出量算出を含む呼吸・循環動態の測定を行った。この後、全対象例に、オレイン酸 0.075ml/kgを10分間で、CVPカテーテルより投与した。コントロール群は、オレイン酸投与後30分毎に270分まで、9回、初回と同様の呼吸・循環動態の測定を行った。

一方、治療群においては、コントロール群と同様に呼吸・循環動態の測定を行ったが、オレイン酸投与終了2分後より、(1-Sar, 8-Ile) A IIの持続静脈内投与を開始し、実験終了まで続けた。統計学的検討に際しては、repeat-measures designの2元配置分散分析法を用い、 $P < 0.05$ にて統計学的有意とした。

[成績]

- (1) 実験期間中の(1-Sar, 8-Ile) A IIの Pao_2 に及ぼす影響を評価すべく、Integrated- Pao_2 (I- Pao_2 , torr·min)を計算した。これは、オレイン酸投与30分後より270分後までの Pao_2 を時間で積分した概念の値であるが、コントロール群では、 $15.8 \times 10^3 \pm 3.08 \times 10^3$ ($\bar{x} \pm S.D.$, torr·min)であった。このコントロール群の平均値+3S.D.以上の値を示した治療例を有効例、それ以下を無効例とすると、治療群のうち、300群では、9例中4例、600群では6例中2例が無効例であった。一方、2000群では、全例、有効例と判定された。
- (2) 300群と600群において、I- Pao_2 より無効と判定された6例と、有効と判定された9例の、呼吸・循環の各パラメーターは、オレイン酸投与前には差を認めなかった。すなわち、オレイン酸投与前においては、呼吸・循環動態より有効・無効の判定はできなかった。
- (3) コントロール群12例と、2000群5例に関して、呼吸・循環動態のより詳細な検討を行い、以下の成績を得た。
 - ① Pao_2 は2000群で有意に高く、肺シャント率は同群で有意に低かった。
 - ② $Paco_2$ 及び気道抵抗は、2000群で有意に低値であった。 $Paco_2$ の低いことは、肺胞換気的良好なることを示す。気道抵抗の低値、及び肺シャント率の低値という2000群の特徴を合わせて考えると、(1-Sar, 8-Ile) A IIより、気道系を介して、肺胞の換気状態が改善され、同時に肺シャント率が減少したことが示唆された。
 - ③ 肺血管抵抗(PVR)は、実験後半においてコントロール群では、持続的に上昇したが、2000群では、大きな変化を示さなかった。この差は、(1-Sar, 8-Ile) A IIが、肺循環にも影響を及ぼす可能性のあることを示唆する。
 - ④ 平均動脈圧、心指数は、2000群でよく維持されており、本実験系においては、(1-Sar, 8-Ile) A II投与により、体循環に悪影響を与えることはなかった。

[総括]

- (1) 羊・オレイン酸肺水腫を動物実験モデルとし、(1-Sar, 8-Ile) A IIの急性呼吸不全に対する治療効果について検討を加えた。
- (2) (1-Sar, 8-Ile) A II 300および600ng/kg/minの投与では、 Pao_2 に及ぼす影響からみる限り、15例中6例は無効であった。
- (3) 2000ng/kg/minの投与では、全例血液ガス所見の改善、気道抵抗、肺シャント率の低下を認め、本剤の気道系に対する影響が示唆された。
- (4) 治療群では、オレイン酸投与に伴う血圧低下、心拍出量の低下も少なく、体循環もよく維持されていた。

- (5) 以上のごとく、(1-Sar, 8-Ile) A IIは、本実験モデルにおいて、呼吸機能に良好な変化をもたらし、一定の治療効果を有することが明らかとなった。

論文の審査結果の要旨

急性呼吸不全の治療は、現在のところ呼吸管理がその主体をなし、有効な薬物療法の開発が待たれる。本研究は、羊、オレイン酸肺水腫を急性呼吸不全の動物実験モデルとし(1-Sar, 8-Ile) アンギオテンシンIIの肺機能に及ぼす影響について検討し、その治療薬としての評価を行っている。肺水腫作成後の本剤の比較的大量の持続静脈内投与により、血液ガス所見は、全例において改善を認めた。また呼吸循環動態の解析により作用機序に関しては、気道系を介した作用が主たるものであることが示唆された。一方、本剤の大量投与によっても体循環は良好に維持され、治療薬として有効に作用した。

以上、本論文は(1-Sar, 8-Ile) アンギオテンシンIIが、急性呼吸不全に対する治療効果のあることを示した最初の系統的論文であり、学位に値するものとする。