The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	消化管粘膜病変発生における粘膜微小循環動態に関する研究 : 血小板活性化因子 (PAF) の役割
Author(s)	荻原, 達雄
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37548
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【85】

氏名・(本籍)	荻原達雄（おぎはら たつお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9586 号
学位授与の日付	平成3年3月14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	**消化管粘膜病変発生における粘膜微小循環動態に関する研究** **－血小板活性化因子（PAF）の役割－**
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 森 武貞　教授 志賀 健

論文内容の要旨

（目　的）

潰瘍やびらん等の消化管粘膜病変の発生には粘膜微小循環障害が深く関与すると考えられており，ストレス等の全身性の要因によって粘膜血流低下を生じることも明らかにされている。一方，臨床的にストレス等によって生じる急性粘膜病変は腸管に比して胃に多く発症することが知られているが，このような消化管部位による病変発生の相違に対し粘膜微小循環動態の面からの検討は少なく，また，粘膜の血流障害から病変発生へと至る機序についての詳細は今日なお明らかでない。本研究では，ラット出血性ショックモデルを用いて，胃・小腸・大腸の粘膜血行動態を，in-vivo microscopy 法，臓器反射スペクトル法，レーザー血流測定法により検討するとともに，病変発生にかかわる mediator として血小板活性化因子（PAF）の粘膜微小循環障害への関与を調べ，ストレス時における消化管粘膜病変の発生機序を明らかにせんとした。

（方法ならびに成績）

1．in-vivo microscopy 法による消化管粘膜微小循環の解析

250 g SD雄性ラットを麻酔後，胃および上行結腸を切開してステージへ半固定し，長焦点コンデンサを通した透過光による粘膜表層内微小循環の顕微鏡像を video camera にて動画記録した。video 画像に対する微小血管内血流速測定装置（CapiFlow）を用いて血管内赤血球速度を求めた。その結果，胃・大腸の両部位ともに血管毎に血流速には相当の差異が認められ，出血性ショック負荷による局所的な血流停止部位も観察された。

2．出血性ストレス時の消化管粘膜血行動態

ラットを麻酔後，体重の２％に当たる血液を15分かけて脱血した時の腺胃・回腸・上行結腸各粘膜血行動態の経時的変化に関し，粘膜血液量指標と酸素化度指標を臓器反射スペクトル解析装置（ＴＳ－200）により，血流速指標をレーザー血流計（ＢＰＭ403）により測定した。脱血負荷による血圧低下に伴って，粘膜血液量指標は徐々に下降し消化管の部位による差はみられなかったが，粘膜酸素化度指標に関しては，腸管では血圧約40mmHgまで緩徐に低下し平均低下率（前値からの％decrease，Mean±ＳＤ，ｎ＝６）が小腸42±８％，大腸46±18％であったのに対し，胃では血圧約80mmHg以下で急速に低下し（平均低下率67±15％），腸管に比して有意に（Ｐ＜0.01）低下が大であった。血流速指標についても，胃では血圧120mmHgから80mmHgにかけての急速な低下を認め，脱血負荷早期の粘膜内血流停滞の存在が示唆された。脱血・再還流により胃で小petechiaeの発生が認められたが腸管では認めなかった。

３．ＰＡＦの胃粘膜血流への影響

ＰＡＦを全身投与した場合に生じる血圧低下の影響を除外して胃への直接作用を検討するため，ラット脾動脈に逆行性に挿入した微細カニューレより胃動脈に直接薬剤を注入する近接動注実験系を用いてＰＡＦの胃粘膜血流への影響を調べた。ＰＡＦ0.1μg／kg／minの近接動注により，粘膜血液量の上昇（平均変化率＋８％）と粘膜酸素化度の低下（平均変化率－28％）がみられ，胃粘膜での血流鬱滞作用が確認された。

４．出血性ストレスによる粘膜血流障害に対するＰＡＦの役割

ＰＡＦ拮抗剤ＣＶ3988を脱血30分前に投与（10mg／kg，iv）したラットについて，出血性ショック負荷時の粘膜血行動態変化を測定した結果，ＣＶ3988非投与ラットに比し，血圧低下に伴う粘膜血液量の低下度は各消化管粘膜とも有意差はなかったが，粘膜酸素化度および粘膜血流速の低下は胃粘膜で有意に抑制され，病変発生も小であった。

（総　　括）

胃粘膜では出血負荷に伴う粘膜内血流速および粘膜酸素化度の低下が腸管粘膜に比して大であり，粘膜低酸素状態が病変の発生に密接に関連していると考えられた。胃粘膜でみられた出血負荷時の粘膜内血流停滞をもたらす因子としてＰＡＦについて検討した結果，粘膜血流鬱滞作用を有することが確認され，ＰＡＦ拮抗剤の前処置によって，脱血負荷時に生じる胃粘膜での血流停滞の改善と粘膜酸素化低下の抑制が示されたことから，出血性ストレスによる粘膜微小循環障害の発生に対しＰＡＦが関与していることが示された。

論文審査の結果の要旨

消化管粘膜病変の発生には粘膜の微小循環障害が密接に関係すると考えられているが，その詳細な機序についてはいまだ明らかでない。臨床的にストレスによる急性粘膜病変が腸管に比して胃に多いことも知られているが，本研究は，このような病変発生の相違に対して粘膜微小循環の面からの検討を行うため，ストレスによる急性粘膜病変発生モデルである出血性ショック負荷ラットについて，胃・小腸・

大腸の粘膜血行動態を，in-vivo microscopy 法，臓器反射スペクトル法，レーザー血流測定法により観察し，胃粘膜では，病変発生の引金となる低酸素状態の原因として出血負荷早期に血流停滞を生じることを明らかにした。

さらに，病変発生にかかわる mediator である血小板活性化因子（ＰＡＦ）の粘膜微小循環障害への関与を調べ，ＰＡＦの胃粘膜血流鬱滞作用を確認するとともに，ＰＡＦ拮抗剤により出血負荷時の胃粘膜血流停滞の改善作用を確かめ，胃での出血性ショックストレス時に生じる粘膜微小循環障害に対するＰＡＦの関与を示した。

以上の研究は，血流測定法の組合せによって得られる各種血流パラメータの解析により微小循環の詳細な観察が可能であることを明らかにしており，病態解明への微小循環からのアプローチとして臨床面へも重要な貢献が期待されるものであり，学位授与に値すると考える。