The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Ibuprofen reduces ethchlorvynol lung injury : possible role of blood flow distribution
Author(s)	八木, 啓一
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38454
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

【 87 】

氏　　名	八　木　啓　一（やぎ　けいいち）
博士の専攻分野の名称	博　士　（医　学）
学位記番号	第　10530　号
学位授与年月日	平成5年2月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Ibuprofen reduces ethchlorvynol lung injury: possible role of blood flow distribution （イブプロフェンによる ethchlorvynol 肺障害の抑制：血流分布変化の役割について）
論文審査委員	（主査） 教授　杉本　侃 （副査） 教授　井上　通敏　　教授　松田　暉

論文内容の要旨

〔目　的〕

Acute lung injury におけるサイクロオキシゲナーゼ系アラキドン酸代謝産物の役割は種々の実験モデルで研究されてきたがまだ一定の見解が得られていない。本研究では透過性亢進型の肺水腫を引き起こすのが特徴の ethchlorvynol（ECV）を犬に投与し，サイクロオキシゲナーゼ阻害剤であるイブプロフェンの前投与が循環動態・肺血管外水分量・肺内シャント率（Qva／Qt）に及ぼす効果を検討した。

〔方法ならびに成績〕

雑種犬21頭（19.2〜22.6kg）にペントバルビタール（30mg／kg）麻酔下で気管切開を行い $F_iO_2$0.4で機械換気を行った。右大腿動脈•静脈に Lung-Water ならびに Swan-Ganz カテーテル，左大腿動脈•静脈に動脈圧ラインならびに点滴ライン，さらに右外頚静脈に ECV 注入用のラインを挿入した。カテーテル挿入後循環動態の安定化を待って，無治療群11頭（Ⅰ群）には生食を，イブプロフェン投与群10頭（Ⅱ群）にはイブプロフェン12.5mg／kgを点滴静注した。30分後に前値として循環動態と肺血管外水分量の測定を行い，直後に ECV20mg／kgを静注した。以後15，30，45，60，90，120分後に上記各項目の測定を行った。肺血管外水分量は熱色素二重指示薬希釈法により測定（EVTV）し，実験終了時には摘出肺で実測（EVLW）した。血漿・肺胞洗浄液中のエイコサノイド濃度測定のため，それぞれ実験3日前の値をコントロール値とし，血漿では5，60，120分後に，肺胞洗浄液は120分後にサンプリングした。

エイコサノイドの測定項目は Thromboxane B_2（TxB_2），6-ketoprostaglandin $F_1\alpha$（6-keto-$PGF_1\alpha$），Leukotriene B4，C4，D4，E4であり，RIA法により測定した。

1．エイコサノイドの産生

血漿中の TxB_2と6-keto-$PGF_1\alpha$はⅠ群では ECV 投与5分後にコントロール値よりの有意な増加を認めたが，Ⅱ群ではこの増加は見られなかった。肺胞洗浄液中ではⅠ群で TxB_2がコントロール値より15倍の増加を見たが，6-keto-$PGF_1\alpha$には変化は見られなかった。Ⅱ群ではTxB_2と6-keto-$PGF_1\alpha$の双方ともコントロール値よりむしろ低値となった。Leukotriene 類は血漿中でも肺胞洗浄液中でも両群間に差はなかった。このように本研究で使用さ

れたイブプロフェンの量はECV投与後のサイクロオキシゲナーゼ活性を抑制するのに充分な量であり，かつLeukotrieneの産生には影響を与えなかった。

2. 循環動態の変化

血圧，肺動脈楔入圧は両群とも有意な変化を示さなかった。心拍出量はECV投与直後より両群とも減少した（Ⅰ群：4.8±1.3→3.4±1.0 l／min，Ⅱ群：3.9±1.4→2.9±0.9 l／min　※mean±SD，前値と120分後の値を示す。以下同様。）。肺動脈圧はECV投与後より両群で漸増した（Ⅰ群：15.5±2.7→20.5±5.5mmHg，Ⅱ群：14.4±2.1→17.3±3.0mmHg）。しかしいずれのパラメーターも両群間に有意差はなく，イブプロフェン使用による循環動態の変化，すなわち肺毛細管静水圧に変化はなかったと考えられた。

3. 肺水分含量の変化

EVTVは両群ともECV投与後より進行性に増加した。しかしⅡ群のEVTVは常にⅠ群より有意に小さかった（Ⅰ群：5.8±1.2→16.8±5.0 ml／kg，Ⅱ群：6.1±1.4→11.3±1.7 ml／kg）。

このようにイブプロフェンの投与は肺毛細管静水圧には変化を与えないでECV投与後の肺水分量の増加を抑制した。EVTVとEVLWは両群において有意に相関し，EVTVはEVLWを反映することが確かめられた（Ⅰ群：EVTV＝0.987×EVLW－1.86，Ⅱ群：EVTV＝0.361×EVLW＋5.75）。

4. 肺内シャント率の変化

Qva／QtはⅠ群でECV投与後より30分後にかけ急激に増加し，その後も漸増した（6%→32%）。Ⅱ群ではQva／Qtの有意な増加は見られなかった（4%→7%）。Qva／QtとEVTVには有意な相関が両群で認められたが，回帰直線の傾きは両群間で有意に異なった（Ⅰ群：Qva／Qt＝2.43×EVTV－6.39，Ⅱ群：Qva／Qt＝0.77×EVTV－2.26）。すなわちQva／QtはEVTVに比例して悪化したが，同程度のEVTVの場合Ⅱ群での方がQva／Qtの悪化は軽度であった。これはイブプロフェン投与により損傷肺胞部への血流が抑制され健常部に再分配されたことによりQva／Qtが改善したと考えられる。これはまた肺水腫抑制の機序ともなり得る。

〔総　括〕

犬のＥＣＶ肺障害モデルでイブプロフェン投与の効果を検討し以下の結論を得た。

1. 投与されたイブプロフェンはサイクロオキシゲナーゼ活性を充分に阻害した。
2. ＥＣＶ投与後の血管外肺水分量の増加とシャント率の増加はイブプロフェン投与により抑制された。
3. これらの効果は損傷肺胞部への血流を抑制する機序によると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究はethchlorvynolによる実験的肺水腫にたいし，イブプロフェンの前投与を行い，それによって肺のプロスタノイド活性が殆ど正常化し，肺血管外水分量の増加と肺内シャント率の悪化が著しく抑制される事を示したものである。

この実験で，イブプロフェン投与は肺血管外水分量の増加を抑制するが，それよりも肺内シャントの改善効果がはるかに大きい事を明らかにした。その機序としては，サイクロオキシゲナーゼの阻害によって血管拡張性プロスタノイドの産生が抑制され損傷肺のhypoxic vasoconstrictionが回復した事が考えられる。以上の研究は，透過性亢進型肺水腫の発生にプロスタノイドの関与する機序および肺障害時における換気血流比の不均衡の病態を考える上で多くの示唆を与えるものである。

本論文は以上の観点から学位授与に値する研究であると思われる。