



Title	Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function after sepsis in a swine model
Author(s)	小倉, 裕司
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38978
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

氏 名	小 倉 裕 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 8 2 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function after sepsis in a swine model (一酸化窒素吸入が敗血症後の肺機能に及ぼす効果—豚モデルを用いた検討—)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 杉 本 侃 (副査) 教 授 松 田 暉 教 授 吉 矢 生 人

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

微量の一酸化窒素 (NO) 吸入は、体血管抵抗を低下させることなく、選択的に肺血管拡張作用を有する。この作用は、種々の薬剤を用いた肺高血圧症の動物モデルで認められているほか、慢性閉塞性肺障害、ARDS、先天性心疾患、肺高血圧症などの患者でも報告されている。しかし、敗血症に伴う肺障害に対する効果については、十分には検討されていない。敗血症に伴う肺障害は、肺血管収縮、肺毛細血管透過性亢進、肺コンプライアンス低下、さらには肺換気血流比不均衡に伴う低酸素血症、肺浮腫等を特徴とする。今回我々は豚モデルを使用し、NO 吸入がこのような敗血症後の肺機能変化にどのような効果を及ぼすか、肺換気血流比の変化を中心に検討した。

【方法】

17匹のヨークシャー豚において、全身麻酔下で大腿動静脈に各々カニューラを挿入した。また、Swan-Ganz カテーテルを外頸静脈から挿入した。大腸菌リポ多糖類 (LPS, 200microg/kg) を20分間で静注後、生理食塩水 (1 ml/kg/min) を持続的に静注しながら、豚を一定条件 (酸素濃度60%, 一回換気量12ml/kg, PEEP 5 cmH₂O) の機械呼吸下で3時間維持した。うち6匹には、LPS 静注1時間後より40ppm の NO ガスを2時間持続吸入させた (NO 群)。別の6匹には、LPS 静注後、特別の治療を行わなかった (LPS 群)。また残りの5匹には、LPS の静注を行わず、生理食塩水のみ静注した (コントロール群)。LPS 静注直前より心肺機能各指数、血液ガス、肺コンプライアンス及び肺抵抗を各群において30分毎に測定した。また LPS 静注3時間後には、多種不活性ガス洗い出し法 (MIGET) により肺換気血流比 (VA/Q) の変化を検討した。MIGET では6種類の不活性ガスを含んだ乳酸加リンゲル液を一定速度で30分間静注後、動脈血、混合静脈血、呼気ガス中の各不活性ガス濃度をガスクロマトグラフィーで測定し、溶解度の異なる各ガスの体内残存率、排出率から肺換気血流分布をコンピューター解析した。解剖後、肺の病理組織診断を行い、肺湿潤乾燥重量比 (W/D) を測定した。

【結果】

LPS 静注により、著明な肺高血圧症、低酸素血症、さらに肺浮腫が生じた。MIGET 分析では、真性シャント (VA/Q=0) 及び高 VA/Q 領域 (10<VA/Q) への著明な血流増加 (真性シャント; 全肺血流の 36.7±10.1%, 高 VA/Q 領域; 3.9±1.0%) とそれに伴う正常 VA/Q 領域 (0, 1<VA/Q<10) への血流減少 (59.3±10.9%) を認め、VA/Q の不均衡が明らかであった。40ppm の NO 吸入は、LPS 投与によって生じた肺高血圧症、低酸素血

症を短時間で劇的に軽減した (LPS 静注 3 時間後平均肺動脈圧 : NO 群 23.2 ± 1.2 VS LPS 群 41.2 ± 2.4 mmHg, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$: NO 群 427 ± 26 VS LPS 群 186 ± 33)。NO 吸入により真性シャント血流は $4.5 \pm 1.6\%$ 、高 VA/Q 領域血流は $0.7 \pm 0.2\%$ と著しく減少し、正常 VA/Q 領域血流は $94.6 \pm 1.6\%$ に増加した。そのため VA/Q 不均衡は著明に改善した ($\log \text{SDQ}$: NO 群 0.68 ± 0.05 VS LPS 群 1.12 ± 0.10)。LPS 投与によって生じた肺浮腫も NO 吸入により著明に軽減した (W/D : NO 群 8.2 ± 0.6 VS LPS 群 10.9 ± 0.7)。一方、肺の病理組織学的検討では、肺実質及び間質における炎症所見は NO 吸入により影響を受けなかった。

【総括】

NO 吸入は、肺浮腫を軽減させる事により、また真性シャントの血流を高換気低血流領域に再分布させる事により、真性シャント、高 VA/Q 領域双方を減少させ、LPS 静注により引き起こされた肺内 VA/Q 不均衡を著明に改善した。NO 吸入は真性シャント増加を主因とする敗血症患者の呼吸不全の治療に有用と考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、近年注目を集めている一酸化窒素 (NO) 吸入が、敗血症後の急性肺機能障害に対しどのような効果を及ぼすか、豚モデルを使用し、肺換気血流比の変化を中心に検討したものである。

本研究では、40ppm の NO 吸入が、大腸菌リポ多糖類 (LPS) 静注により引き起こされた肺高血圧症、肺水腫、低酸素血症を著明に軽減した。多種不活性ガス洗い出し法による分析では、NO 吸入が真性シャント、高換気低血流領域双方を減少させ、LPS 静注により引き起こされた肺換気血流比不均衡を著明に改善する事を見出した。これは、NO 吸入が換気領域の収縮血管に対し、選択的に拡張作用を及ぼす事を裏付ける重要な所見である。

本研究は、動物モデルにおいて NO 吸入が敗血症後の急性肺機能障害を改善するメカニズムを肺換気血流比の面から解明した初めての業績であり、博士論文に値すると認める。