



Title	The Effects of Platelet-Activating Factor (PAF) and a PAF Antagonist (CV-3988) on Smoke Inhalation Injury in an Ovine Model
Author(s)	池内, 尚司
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39192
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	いけ うち ひさ し 池 内 尚 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 9 4 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 2 項該当
学 位 論 文 名	The Effects of Platelet-Activating Factor (PAF) and a PAF Antagonist (CV-3988) on Smoke Inhalation Injury in an Ovine Model (羊気道熱傷モデルにおける血小板活性化因子 (PAF) とその拮抗剤 (CV-3988) の影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 杉 本 侃 (副査) 教 授 吉 矢 生 人 教 授 荻 原 俊 男

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

気道熱傷は重症熱傷患者の予後を左右する重要な因子である。血小板活性化因子は anaphylaxis や炎症反応での重要な chemical mediator の 1 つで, *in vitro* では血小板や白血球に作用し, 血小板凝集や白血球遊走能を亢進させ, *in vitro* では血小板活性化因子の全身投与により循環系や呼吸器系の急性反応を惹起する。この病態は気道熱傷後の変化と極めて類似している。また, 血小板活性化因子の阻害剤は, エンドトキシンショックモデルでの全身投与ではアラキドン酸代謝物質である PGE_2 と TXB_2 の産生を減少させることが判明している。

そこで血小板活性化因子の拮抗剤の 1 つである CV-3988 を用い, 血小板活性化因子が気道熱傷後の病態, 特に脂質の過酸化過程に及ぼす影響を *in vitro* で検証した。

【方法】

雄羊 15 匹 (1 ~ 2 才, 体重 20 ~ 25 kg) を 3 群に分ち, 気道熱傷作成・無治療群を第 I 群 ($n = 5$), 気道熱傷作成前および作成後に CV-3988 を投与した第 II 群 ($n = 5$), 気道熱傷作成後のみに CV-3988 を投与した第 III 群 ($n = 5$) とした。

気道熱傷の作成には Shimazu らの方法を用い, 煤煙をポンプで定量的に送気して作成した。COHb 濃度で判定した重症度は, 全例中等度であった。

気道熱傷作成前日に頸動脈と大腿静脈にシリコンカテーテルを留置し, 採血経路および PAF 拮抗剤の投与経路とした。第 II 群には加温生理食塩水に溶解した CV-3988 (最終濃度 5 mg/ml) を, 気道熱傷作成 5 分前に 10 mg/kg を bolus injection し, 作成後は 5 mg/kg/hr で 24 時間持続投与した。第 III 群には同様に作成した CV-3988 を気道熱傷作成直後に 10 mg/kg を bolus injection し, 以後 24 時間 5 mg/kg/hr で持続投与した。

末梢血液分析と血中 malondialdehyde の測定は気道熱傷作成直前, 直後, 0.5・1・1.5・2・3・6・12・18・24 時間に行った。血中 PGE_2 と TXB_2 の測定は気道熱傷作成直前, および 2・6・24 時間後に行った。さらに実験終了時に, 気管支ファイバーを用いて右下葉に生理食塩水 50 ml を注入し, その 60% を回収, 回収液 (BALF) の MDA・ PGE_2 ・ TXB_2 を測定した。解剖時に左下葉より 2 g の肺組織を採取し, 組織中の MDA を同様に測定した。MDA の測定は Wills らの方法に準じ, thiobarbituric acid assay で, PGE_2 と TXB_2 は radioimmunoassay で測定した。

【結果および考察】

末梢血液中の血小板数は第Ⅱ群ではほぼ不変であったが、第Ⅰ群（無治療群）と第Ⅲ群では30分後に増加し、1時間後には急激に低下した。第Ⅲ群ではその後増加し、12時間以降は第Ⅰ群と同様に推移した。白血球数は治療群では観察期間中、受傷前値とほぼ同値を示したが、第Ⅰ群では直後より増加傾向を示し、受傷後3時間と6時間では他の2群に比し有意に増加した。多核白血球数も同様の傾向を示した。血中MDAは治療群では受傷前に比し有意な増加はなかったが、第Ⅰ群では2時間以降24時間まで他の2群に比し有意に増加していた。肺組織中のMDAとBALF中のMDAは、無治療群に比し両治療群とも有意に低下していた（肺組織；第Ⅰ群：84.2±15.0nmol/g vs 第Ⅱ群：37.8±8.9, 第Ⅲ群：53.3±12.1, $p<0.01$, BALF；第Ⅰ群：2.30±0.31nmol/ml vs 第Ⅱ群：1.55±0.19, 第Ⅲ群：1.67±0.26, $p<0.01$ ）。血中のPGE₂は無治療群の6時間後に増加したのみで、TXB₂は3群とも有意な変化を示さなかった。BALF中のPGE₂も3群間で有意差を認めなかった。

臨床的には呼吸生理学的な改善が薬剤の効果判定に重要である。本実験の治療群では動脈血酸素分圧と肺 compliance, low VA/Qの改善を認め、病理学的には肺への白血球集積が減少した。

【総括】

血小板活性化因子の拮抗剤である CV-3988 の投与により、気道熱傷作成後の血液・肺組織・BALF 中の MDA が有意に低下した。このことは気道熱傷において血小板活性化因子が脂質の過酸化を促進することにより炎症を増強し、また、その拮抗剤の投与により呼吸生理学的にも効果をあげ得る可能性を意味する。

論文審査の結果の要旨

羊の気道熱傷モデルを用い、血小板活性化因子の影響をその特異的拮抗剤を投与して検討した。

拮抗剤（CV3988）の投与により、肺生理学的改善と病理学的変化の改善がもたらされた。さらに血中 malondialdehyde（MDA）と、BALF と肺実質の MDA が減少することから、肺組織における lipid peroxidation が拮抗剤により抑制されることを明らかにした。

以上の結果は、気道熱傷では、血小板活性化因子が lipid peroxidation を促進することにより炎症を増強することと、拮抗剤の投与でこれを防止し得ることを示唆する。

本研究は、気道熱傷の病態に血小板活性化因子が重要な意義を持つことを初めて明確にしたもので、学位の授与に値すると考えられる。