

Title	Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in skeletal muscle after partial ischemia
Author(s)	岸, 正司
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/42983
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏 名	岸 正 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 0 1 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 1 年 1 2 月 9 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	Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in skeletal muscle after partial ischemia (ラット骨格筋の虚血・再灌流障害におけるペントキシフィリンの効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 杉 本 壽 (副査) 教 授 真 下 節 教 授 福 田 淳

論 文 内 容 の 要 旨

[目的] 救急領域において、クラッシュ症候群や大動脈置換あるいはターニケット使用に伴う四肢の再灌流障害は重要課題である。その機序については、白血球除去や活性酸素種のスカベンジャー投与でラットの動脈遮断による後肢骨格筋の虚血・再灌流障害が軽減されることから、白血球由来の活性酸素種が本障害に関与していることがすでに明らかにされている。

他方、近年キサンチン誘導体でありフォスフォジエステラーゼ阻害作用を持つペントキシフィリン (以下PTXF) の白血球の走化性や各種サイトカインへの作用が注目されるようになった。

本研究の目的は、1) PTXF が本障害を軽減するか否かを、細胞膜障害の鋭敏な指標である骨格筋の静止膜電位(以下Em)を用いて検討し、2) 局所での白血球動態、微小循環から、その機序を明らかにすることにある。

[方法] SPF ウィスターラット (250~300 g、ペントバルビタール50 mg/kg i.p.) の腎動脈下大動脈を90分遮断(虚血)し、その後60分開放(再灌流)した。

実験1: PTXFの本障害に対する改善効果を検討するために以下の4群に分け、虚血前(Baseline)、虚血90分(Ischemia)、再灌流後60分(Reperfusion)にEmを測定した。単独虚血・再灌流群(IR群、n=6)。PTXF20 mg/kg (P20群、n=6)、40 mg/kg (P40群、n=6)を遮断直前に静脈内投与し、以後各々0.1あるいは0.2 mg/kg/minで持続静脈内投与。遮断及びPTXF投与を行わない(SHAM群、n=5)。また、Em測定後、P40群以外の3群で組織乳酸値、組織水分含有率も測定した。

実験2: PTXFの微小循環への影響を検討するために、生体顕微鏡下に後毛細血管細静脈(13.0±0.6 μm, mean±SE)を観察し、虚血前、再灌流後に以下の項目を測定した。ヘモグロビン酸素飽和度(Hb02)、赤血球速度(Vrbc)、壁すり速度(WSR)、接着白血球数(La)、ローリング白血球数(Lr)。また、レーザー式組織血流計にて対側後肢の組織血流(LDF)を測定した。実験はIR群(n=8)、P20群(n=8)、SHAM群(n=5)の3群で行った。

[成績]

実験1: IR群では虚血中に低下したEm(-mV)が再灌流後も回復しなかった(虚血中77.9±1.6 再灌流後75.1±

2.0)。一方 P20群、P40群では有意に回復した(虚血中各々 76.0 ± 1.6 、 77.6 ± 1.7 再灌流後各々 85.6 ± 1.5 、 86.0 ± 1.5)。組織乳酸値($\mu\text{mol/g-dry tissue weight}$)には群間で差がなかった(IR 群 12.6 ± 1.5 、P20群 14.2 ± 1.0 、SHAM 群 10.4 ± 0.7)。P20群の組織水分含有率(%)は 74.2 ± 0.7 と IR 群の 76.5 ± 0.2 よりも低く、SHAM 群の 74.0 ± 0.2 と差がなかった。

実験2: La (個/100 μm) は IR 群で再灌流後に増加した(虚血前 1.3 ± 0.4 、再灌流後 5.3 ± 1.1)。P20群ではこの増加が見られなかった(虚血前 0.7 ± 0.2 、再灌流後 0.4 ± 0.2)。Lr (個/mm) も IR 群で再灌流後に増加した(虚血前 1.6 ± 0.3 、再灌流後 2.9 ± 0.6) が P20群では前値と差がなかった(虚血前 1.6 ± 0.2 、再灌流後 1.6 ± 0.2)。IR 群の再灌流後の Vrbc は虚血前値まで回復しなかったが、P20群では回復した。再灌流後、LDF は IR 群で前値まで回復しなかった。P20群では完全に回復し、IR 群よりも高値であった。Hb02には群間で差がなかった。

[総括] 実験1において再灌流後、1) Em は虚血・再灌流群では回復せず、PTXF 群では回復した。2) 組織水分含有率が虚血・再灌流群では増加したが、PTXF 群ではこの増加が抑制された。実験2において再灌流後、1) La は虚血・再灌流群で増加し、PTXF 群では増加が抑制された。また、Lr も虚血・再灌流群で増加し、PTXF 群では低い傾向があった。2) 虚血・再灌流群では Vrbc、WSR が低下したが、PTXF 群ではこの低下が抑制された。3) 虚血・再灌流群では LDF が低下したが、PTXF 群では完全に回復した。

このことは、本モデルにおいて PTXF は再灌流後の接着白血球増加を抑制することにより、骨格筋の虚血・再灌流に伴う細胞膜障害、浮腫を軽減することを意味し、PTXF を臨床応用することによって四肢の再灌流障害が改善される可能性を示す。

論文審査の結果の要旨

本研究は、白血球が関与していることが知られている骨格筋の虚血・再灌流障害の病態を局所での白血球動態、微小循環の観点から検討し、さらにその障害を軽減する方法、機序について検討したものである。

ペントキシフィリンについては近年、白血球からの活性酸素種の産生抑制や炎症性サイトカインの抑制といった白血球への作用が注目されるようになった。そこでペントキシフィリンを用いてラット後肢虚血(90分)・再灌流(60分)モデルにおいて静止膜電位を骨格筋の障害の指標として測定し、さらに生体顕微鏡下に後毛細血管細静脈の微小循環を観察した。その結果、ペントキシフィリンは再灌流後の白血球の接着を抑制することにより再灌流障害を軽減することが明らかになった。

虚血が遷延することによりエネルギー代謝の面から組織が障害を受けることは明らかであり治療上上行再開が不可欠であるが、一方再灌流に伴う骨格筋の障害の病態、治療については十分に理解されていなかった。本研究は白血球を介した再灌流障害の病態を明らかにし、さらに再灌流障害に対する治療の可能性を示したものであり、その臨床的意義は高く学位授与に値すると考えられる。