



Title	Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in skeletal muscle after partial ischemia
Author(s)	岸, 正司
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42983
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	岸 正 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 15010 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 11 年 12 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大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。

本研究の目的是、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）。PTXF 20 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 PTFX 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 ($13.0 \pm 0.6 \mu\text{m}$ 、mean \pm 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 (HbO₂)、赤血球速度 (Vrbc)、壁ずり速度 (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 $75.1 \pm$

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/ $100\text{ }\mu\text{m}$)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つた(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つた(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つたが、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つた。P20群では完全に回復し、IR群よりも高値であった。HbO₂には群間で差がなかつた。

[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產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血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つた。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。