The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	覚醒ブタ敗血症モデルにおける左心収縮力の変化と一酸化窒素吸入療法の影響
Author(s)	石原, 諭
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43084
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

【 68 】

氏　　名	石原　諭（いしはら　さとし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　15009　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	**覚醒ブタ敗血症モデルにおける左心収縮力の変化と一酸化窒素吸入療法の影響**
論文審査委員	（主査） 教授　杉本　壽 （副査） 教授　松田　暉　教授　真下　節

論文内容の要旨

（目的）

敗血症に対する一酸化窒素（NO）吸入療法の右心系に対する有用性は多くの研究で確認されている。一方、左心系に対しては、NO吸入によって肺血管抵抗が減少し左房への還流量が増大することから、前負荷が増大する危険性が指摘されているものの、左室機能に関する詳細な報告は殆どない。

そこで、ヒトの敗血症において認められる呼吸、循環動態を再現し、かつ、左心収縮力の指標である左室収縮末期エラスタンス（Ees）が観察可能な覚醒ブタモデルを作成し、これを用いて24時間NO吸入療法の呼吸循環、左心収縮力に及ぼす効果を検討することを目的に本研究を行った。Eesとは、x軸に左室容量、y軸に左室圧をとった時に描ける左室圧-容量ループにおいて、前負荷を一時的に変化させた時の収縮末期点（ループ左上の角）の回帰直線の傾きで、前負荷や後負荷に依存しない収縮力の指標である。

（方法）

実験1）ブタ10頭に対し、全身麻酔下Swan-Ganzカテーテル、動脈カテーテルを挿入し、輸液路確保後、左開胸。左心室前後径（短径）と底部心尖部径（長径）測定用の2組の超音波トランスデューサーを心内膜に、左室圧測定用の埋め込み型圧トランスデューサーを左室内に、更に下大静脈閉塞用のカフを留置した。これらのトランスデューサーとカフにより、Ees測定のための左室圧と左室容量の同時測定が可能となった。左室容量は下式から計算した。

$$\Pi \times (\text{短径})^2 \times (\text{長径})/6$$

麻酔による循環抑制を避けるため、循環動態の測定は覚醒状態にて施行した。手術後約10日目に、まず対照の測定を行った。全てのブタに乳酸化リンゲル（0-4時間 20 ml/kg/hr、4-8時間 10 ml/kg/hr、8-24時間 5 ml/kg/hr）を投与し、Eesを含む循環動態の測定、血中カテコラミンと血液ガス分析のための血液試料採取を0、1、2、4、7、12、24時間目に行った。さらに一週間後、同様の輸液を行いながらエンドトキシンを24時間静脈内持続投与（10 μg/kg/hr）し、上述と同じタイムスケジュールで循環動態の測定と血液採取を行い、対照値と比較した。

実験2）同じく各種トランスデューサーを装着した12頭のブタを、NO群（n=6）と対照群（n=6）に分けた。NO

群ではエンドトキシン開始30分後に20 ppm の NO を実験終了まで持続的に吸入させた。全ての豚に実験 1 と同じプロトコールでエンドトキシンと輸液を投与し、循環動態の測定と検体の採取を行った。

(成績)

実験 1) エンドトキシン投与中に死亡した 3 頭を除く 7 頭で、エンドトキシン投与により Ees は急性期に上昇、引き続いて低下する二相性の変化を示した。Ees が低下していた24時間目には、心拍数の増加、肺高血圧症、心拍出量の増加、末梢血管抵抗の減少、左室拡張末期容量の増加の等が認められ、ヒトの敗血症において観察される循環動態に酷似していた。血中カテコラミン濃度はエピネフリン、ノルエピネフリンともに急性期に上昇し、24時間目にはエンドトキシン投与前の値に復した。以上の結果は、急性期の Ees の上昇は過剰なカテコラミン分泌によって修飾されたもので、24時間目における Ees の低下は実際に左心収縮力が低下していることを示しており、この時の循環動態の方が、急性期よりも臨床症例に近似した循環動態を再現していると思われた。

実験 2) NO 群では急性期に肺高血圧、酸素化障害の改善を認めたが、24時間目には、これらのパラメータにおいて両群間に差はなくなった。対照群において、Ees は 7 時間目以降有意な低下を示したが、NO 群では Baseline で保たれ、24時間目においては群間で有意な差を認めた。NO 吸入療法において危惧されるメトヘモグロビン血症や低酸素血症等は、全ての測定において認められなかった。

(総括)

エンドトキシン投与後24時間目における循環動態は、ヒトの敗血症における hyperdynamic state をよく再現しており、この時の左心収縮力は低下していた。エンドトキシン持続投与による 7 時間目以降の Ees の低下は、NO 吸入により認められなくなり、24時間の NO 吸入療法は、エンドトキシンにより惹起される左心収縮力の障害を安全に予防できることが示された。

論文審査の結果の要旨

一酸化窒素 (NO) は、強力な血管拡張作用を持ち、その吸入療法は全身の循環動態に大きな影響を与えずに肺血管抵抗を減少させることができるため、敗血症における肺高血圧症や右心系の障害に対して有用で、既に臨床応用されている。

ところが左心不全患者においては、NO 吸入療法により前負荷が増大することが報告されており、これが肺血管抵抗が減少したことに因るのか、左心収縮力が増悪した結果なのかは、実際に左心収縮力を検討した報告がないために不明であった。そこで、本研究では、NO 吸入中の左心収縮力を明らかにするため、以下の実験を行った。

まず、ヒト敗血症の循環動態を再現し、かつ左室収縮力の良い指標である収縮末期エラスタンス (Ees) が測定可能な覚醒ブタモデルを作成した。このモデルでは、持続的 LPS 投与と大量輸液により、LPS 投与開始後24時間目に、ヒトで認められる hyperdynamic な循環動態と左心収縮力障害を再現した。

次に、このモデルを用いて持続的低濃度 NO 吸入療法の左心収縮力に及ぼす影響を検討した。その結果、LPS 投与開始30分後から24時間目までの20 PPM の NO 吸入療法により、左心前負荷は増大せず、LPS による左室収縮力障害が阻止された。

本研究結果により、従来、NO 吸入療法の慎重適応と考えられていた左心不全患者に対しても、その適応が拡大される可能性が示され、その臨床的意義は高く、学位授与に値する。