

Title	Triolein Increases Microvascular Permeability in Isolated Perfused Rabbit Lungs : Role of Neutrophils
Author(s)	中田, 康城
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44547
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	なか た やす き 中 田 康 城
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 7 4 2 9 号
学位授与年月日	平成 15 年 1 月 30 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	Triolein Increases Microvascular Permeability in Isolated Perfused Rabbit Lungs : Role of Neutrophils (ウサギ摘出灌流肺を用いた脂肪塞栓モデル : 肺内好中球の役割)
論文審査委員	(主査) 教授 杉本 壽 (副査) 教授 真下 節 教授 吉川 秀樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

脂肪塞栓症候群は、外傷、特に長管骨骨折の合併症として重篤な肺傷害を引き起こすが、発生機序はいまだ明らかではない。一方、好中球エラスターゼは急性肺傷害の発生に関与していることが知られているが、脂肪塞栓症候群における肺傷害発生機序については明らかではない。本研究の目的は、摘出灌流肺を用いた脂肪塞栓モデルにおける好中球エラスターゼの関与を検討することである。

〔対象と方法〕

New Zealand white 系の雄ウサギを麻酔下に脱血後、心肺を en bloc に摘出した。人工呼吸下に、肺動脈と左房にカテーテルを留置し Krebs-Henseleit buffer を用い定流量で持続灌流した (流量 100 ml/min、回路総容量 200 ml)。肺動脈圧 (Ppa)、左房圧 (Pla)、肺重量 (Wt) を連続測定した。さらに脂肪注入の前後で以下の測定を行った。
①肺動静脈同時閉塞圧 (Pdo) : 肺毛細血管圧の近似値。②肺血管抵抗分布 : 肺血管閉塞法を用いて肺動脈閉塞圧 (Pao) と肺静脈閉塞圧 (Pvo) を測定する。全肺血管抵抗分布を、動脈域 (Ppa-Pao)、肺毛細血管域 (Pao-Pvo)、静脈域 (Pvo-Pla) の 3 領域に分け評価する。③肺毛細血管透過能 (Kf) : Pdo の他動的上昇に伴う肺血管外への水分移動量。

実験群を 4 群に分けた (各群 n=8)。Triolein 群 (T 群) : 灌流開始 15 分後に baseline の測定を行い、その後脂肪塞栓物質として中性脂肪である 99% Triolein (0.08 ml/kg) を肺動脈より注入した。60 分後に再度各項目の測定を行った。最後に肺の好中球集積の指標として Myeloperoxidase (MPO) 活性を測定した。好中球除去群 (M 群) : 実験 4 日前に 2 mg/kg の mechlorethamine を静脈内投与し、好中球を除去した。エラスターゼ阻害剤投与群 (O 群) : Triolein 注入前に灌流液中に選択的好中球エラスターゼ阻害剤 ONO-5046 (10 mg/kg) を投与した。生食群 (C 群) : Triolein と同量の生理食塩水を注入した群。各群の測定は T 群と同様に行った。

統計処置は、t 検定及び一元配置分散分析を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

〔結果〕

baseline の Ppa、Pdo、肺血管抵抗分布、Kf 値に各群間で差を認めなかった。

T群では、Trioleinの注入によりPpaは 9.1 ± 0.8 から 12.7 ± 1.4 [cmH₂O]と有意に上昇した。またM群、O群でも有意に上昇し(各々 9.4 ± 0.8 から 12.9 ± 2.5 、 9.2 ± 0.6 から 12.7 ± 1.5)、3群間では有意差を認めなかった。PdoもT、M、O群で有意に上昇した(各々 7.8 ± 0.5 から 9.1 ± 0.7 、 7.6 ± 0.6 から 9.1 ± 1.4 、 7.7 ± 0.4 から 9.4 ± 0.7 [cmH₂O])。Pdo値はTriolein投与前後で3群間に有意差を認めなかった。肺血管抵抗分布の変化は肺毛細血管域抵抗(Pao-Pvo)のみが、C群を除く3群で有意に上昇した。しかし3群間では差を認めなかった。以上よりTriolein注入によるPpaの上昇は、主に肺毛細血管の閉塞によるものと推察できた。

Trioleinの注入前後で肺毛細血管透過能(Kf)は 8.7 ± 2.0 から 19.5 ± 3.7 [$\times 10^{-3}$ g/cmH₂O/min/kg]と有意に上昇した(T群)。Kf値はM群、O群でも有意に上昇した(9.2 ± 1.0 から 11.0 ± 0.9 、 9.3 ± 1.2 から 11.4 ± 2.3)。しかし、Triolein注入後のKfの上昇は好中球除去群ならびにエラスターゼ活性阻害群で有意に抑制された。生食注入群では 9.0 ± 1.5 から 9.6 ± 1.9 と変化を認めなかった。

肺MPO活性は、M群が他の3群に比べ有意に低値を示した(0.1 ± 0.1 [U/mg])。また、他の3群(T群、O群、C群)間に有意差を認めなかった(各々 3.9 ± 2.6 、 4.8 ± 2.7 、 4.2 ± 2.3)。以上より、本モデルでの肺傷害は灌流液中の好中球が肺へ集積するのではなく、肺内好中球の活性化によるものと推察された。

[総括]

摘出灌流肺を用いた脂肪塞栓モデルにおける肺傷害には、肺内好中球の活性化と好中球エラスターゼが関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ウサギ摘出灌流肺にトリオレインを注入して実験的肺脂肪塞栓モデルを作成し、本モデルの急性肺障害に対する好中球の関与を血行動態と血管透過性の面から検討したものである。

一般に急性肺障害発生に好中球から産生されるchemical mediator、特に好中球エラスターゼの関与を指摘する研究報告が多い。他方、脂肪塞栓症候群における肺障害では、肺動脈圧上昇と透過性亢進を認めることが知られているが、その発生機序は不明な点が多く、好中球が関与するかどうかはまだ明らかではない。本研究のウサギ摘出灌流肺への脂肪注入モデルにおいては、肺動脈圧及び肺血管抵抗が著明に上昇するが、これは毛細血管領域での抵抗上昇に起因するものであることを明らかにした。これらの血行動態の変化は、好中球を除去しても同様に見られることから、脂肪滴による肺毛細血管の機械的閉塞、つまり「塞栓」によるものであると考えられる。他方、本研究の脂肪注入モデルにおいて同時にみられる肺血管透過性の著明な亢進と肺水分量上昇は、好中球除去及び好中球エラスターゼ阻害剤投与により抑制されることを明らかにした。

本研究によって、ウサギ摘出灌流肺を用いた脂肪塞栓モデルにおける肺血管抵抗上昇には好中球は関与しないこと、肺血管透過性亢進には好中球と好中球エラスターゼが関与することが証明された。以上の研究は、脂肪塞栓症候群における肺障害の発生機序に新しい知見を提供するとともに、すでに臨床使用が可能な好中球エラスターゼ阻害剤などを用いた新しい治療方法の方向性を示すものであり、その臨床的意義は高く学位の授与に値すると考えられる。