

氏名	い 猪 かい 飼 あき 秋 お 夫
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1890 号
学位授与の日付	平 成 17 年 9 月 26 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction Disappears in a Rabbit Model of Cavopulmonary shunt (上大静脈肺動脈直接吻合のウサギモデルにおける低酸素性肺血管収縮の消失に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 間 昭 典 教 授 三 嶋 理 晃 教 授 福 田 和 彦

論 文 内 容 の 要 旨

背景 チアノーゼを有する先天性心疾患，特に単心室症に対する治療法として，チアノーゼを改善するため，心室腔内での動脈血と静脈血の混合を防止する右心バイパス術がある。この術式は，上大静脈血および下大静脈血を，心室を経由することなく，直接肺動脈に還流させるものである。この術式の手術成績を向上させるため，上大静脈，下大静脈を同時に肺動脈に吻合するのではなく，まず上大静脈のみを肺動脈に直接吻合 (cavopulmonary shunt) し，下大静脈血と肺静脈血は心臓に還流させる段階的手術が行われるのが一般的である。この cavopulmonary shunt では，肺動脈には上大静脈血のみが定常流で流れるという特殊な状態となるが，cavopulmonary shunt 後の肺動脈の生理学的特性はよく理解されていない。本研究では，この特殊な肺循環下におかれた肺動脈の生理学的，形態学的変化を検討した。特に末梢肺動脈での特異な生理学的反応して知られる，低酸素状態で末梢肺動脈が収縮する‘低酸素性肺血管収縮’について検討を加えた。

方法 生後12週から16週の9羽の日本白色家兔を用い，内5羽に対し上大静脈を心房流入部で切断後し，右肺動脈に端側吻合する cavopulmonary shunt を行い，右肺動脈はその吻合部の左側で心臓からの血流を遮断すべく結紮した。この条件下では，右肺動脈には上大静脈血のみが定常流で流れる。これを cavopulmonary shunt 群とした。4羽に対しては上大静脈と右肺動脈を剥離のみを行い，吻合操作なしで10分間の肺動脈遮断を行った。これを sham 群とした。手術2週間後に，微小血管の観察を可能とする X 線透過装置を用い肺血管造影を行った。肺血管造影から，肺動脈をその分枝パターンからコントロールの状態において内腔が $164 \pm 7 \mu\text{m}$ の細葉， $305 \pm 13 \mu\text{m}$ の小葉， $669 \pm 16 \mu\text{m}$ の区域の3つの血管のレベルに区別し，コントロールと低酸素状態でそれぞれの部位における肺動脈内径の計測を行った。また組織標本において終末細気管支周辺の肺動脈で形態的計測を行った。

結果 手術後2週間で，cavopulmonary shunt 群では sham 群と比較して著明に動脈血酸素分圧が低下した ($68.2 \pm 2.2 \text{ mmHg}$ vs $91.1 \pm 1.9 \text{ mmHg}$ $p=0.01$)。コントロールの状態では，抵抗血管 (細葉ならびに小葉レベル) となる末梢肺動脈内径は，cavopulmonary shunt 群の上大静脈血のみが流れる吻合側右肺動脈では，吻合対側左肺動脈ならびに sham 群の肺動脈に比べて，著明に大きかった。さらに，sham 群の末梢肺動脈ならびに cavopulmonary shunt 群の吻合対側左末梢肺動脈は，低酸素負荷にてその内腔が小さくなるのに対して，吻合側の右末梢肺動脈は反応しなかった。(内腔変化率； $-1.1 \pm 1.0\%$ 吻合側 vs $-17.7 \pm 3.5\%$ 吻合側対側 vs $-20.9 \pm 6.1\%$ sham, $p=0.03$)。形態的検討では，終末細気管支周辺の肺動脈の測定にて，cavopulmonary shunt 群の吻合側肺動脈は，対側肺動脈，sham 群の肺動脈と比較して，内径が大きく，血管外径に対する中膜の厚みの比が小さく，血管壁が薄いことが示唆された。

結論 ウサギを用いた小動物の cavopulmonary shunt のモデルを開発した。このモデルではモデル作成2週間後に cavopulmonary shunt の吻合側，上大静脈血のみが流れる右肺で，肺血管抵抗の調節に大きく関与する末梢肺動脈の血管壁の緊張が低下し，血管が拡張する。さらにこれらの血管では，肺動脈の特異な生理学的反応である低酸素性肺血管収縮が消失した。

論文審査の結果の要旨

チアノーゼを有する先天性心疾患に対する外科治療に、上大静脈を肺動脈に直接吻合する cavopulmonary shunt 手術がある。本研究では、この cavopulmonary shunt 後の肺動脈の生理学的、形態学的変化を検討している。特に肺胞内低酸素状態で末梢肺動脈が収縮する‘低酸素性肺血管収縮’について検討を加えた。

生後12～16週の日本白色家兎を用い、上大静脈血のみを右肺動脈に還流させる、cavopulmonary shunt を作成。手術2週間後に、肺血管造影を行い、細葉、小葉、区域のレベルで、コントロールと低酸素状態で肺動脈内径を計測した。

コントロールでは、末梢肺動脈内径は、cavopulmonary shunt 群の右肺動脈では、対側左肺動脈、sham 群の肺動脈に比べて、大きかった。低酸素負荷にて、sham 群、cavopulmonary shunt 群の対側左肺動脈は収縮するが、右肺動脈は反応しない。形態的検討では、終末細気管支周辺の肺動脈は、cavopulmonary shunt 群で血管壁が薄かった。

家兎の cavopulmonary shunt モデルでは、末梢肺動脈の緊張低下により血管が拡張し、低酸素性肺血管収縮の消失が確認された。

以上より、本研究は、先天性心疾患の治療における cavopulmonary shunt 後の肺動脈の生理学的、解剖学的な変化に対する理解と解析に貢献するものである。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお本学位授与申請者は、平成17年8月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。