

氏 名 四 元 文 明  
 学位(専攻分野) 博 士 (医 学)  
 学位記番号 論 医 博 第 1495 号  
 学位授与の日付 平 成 7 年 1 月 23 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 急 性 膵 炎 の 重 症 化 機 序 特 に 膵 血 流 及 び プ ラ ジ キ ニ ン に 関 す る 研 究

論文調査委員 (主 査)  
 教 授 成 宮 周 教 授 山 岡 義 生 教 授 今 村 正 之

### 論 文 内 容 の 要 旨

急性膵炎の重症化機序における膵血流と血管作動性物質であるアラジキニン (BK) の役割を検討する目的で以下の実験を行った。

まず重症膵炎における膵血流量の変動と種々の血管作動性物質の関連性を検討するため、大の膵管に逆行性に自家胆汁を注入して急性出血性壊死性膵炎を作成し、平均動脈圧 (MABP) と共に電磁血流計を用いて胃十二指腸動脈血流量 (GDAF) と上腸間膜動脈血流量 (SMAF) を6時間にわたり測定する一方、門脈血中 BK, プロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), ヒスタミン, 及びセロトニンの変動を測定した。急性膵炎群において MABP は、30 分後より漸減したが、GDAF と SMAF はコントロール群に比し早期より有意に低下し (GDAF は 10 分後  $-17.8 \pm 6.1\%^{**}$ , SMAF は 20 分後  $-15.8 \pm 7.1\%^{*}$ ;  $*p < 0.05$ ,  $**p < 0.01$ ), 門脈血中 BK は直後より急増した (前値  $3.2 \pm 1.2$ , 5 分後  $16.2 \pm 5.2^{*}$ , 20 分後  $39.6 \pm 15.1 \text{ pM}^{*}$ ;  $*p < 0.05$ )。門脈血中 PGE<sub>2</sub> は膵炎作成後漸増し、20, 30, 180 分後に有意差がみられた。門脈血中のヒスタミンとセロトニンは上昇する傾向はみられたが有意差は認めなかった。以上より、膵管に胆汁を注入することにより直ちに膵より多量の BK が門脈血中に遊離し、このため全身血圧の低下に先立って早期より膵血流が減少し、急性膵炎の進展を助長していることが示唆された。

次に急性膵炎の重症化における BK の役割を検討することを目的に、麻酔下の家兎に過量のセルレイン 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  を 5 時間投与して急性膵炎を作成し、同時に BK 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を one shot 静注して、電磁血流計を用いて胃十二指腸動脈及び上腸間膜動脈血流量 (GDAF, SMAF), そして血清アミラーゼ値の経時的変化を測定すると共に、膵の組織学的検討も行った。過量のセルレインを投与した群においては、早期より膵血流量の有意な低下、血清アミラーゼ値の有意な上昇がみられ、組織学的には急性浮腫性膵炎像を呈していた。セルレインと BK を同時に投与した群では、膵血流量は 300 分後にセルレイン単独群に比し有意に低下し (GDAF は  $51 \pm 5\%^{*}$ , SMAF は  $50 \pm 4\%^{*}$ ;  $*p < 0.05$ ), 血清アミラーゼ値も 300 分後に有意に上昇した ( $1190 \pm 200\%^{**}$ ;  $**p < 0.01$ )。組織学的 (こは炎症細胞浸潤の増強に加え膵壊死が出現した。

以上より BK の投与により、さらなる腓血流の減少、血中腓酵素の上昇、組織所見の増悪がみられ、BK が急性腓炎の重症化に関与していることが示された。

BK は PLA<sub>2</sub> を活性化して細胞膜より PG と血小板活性化因子 (PAF) を産生する。急性腓炎においては産生された種々の PG の血管への作用の不均衡により腓の微小循環障害がおこることが示されている。また BK 自体の作用或いはロイコトリエンや PAF の作用で血管透過性が亢進し、白血球が活性化されてフリーラジカル (FR) や PAF が遊離したり、傷害された血管内皮細胞からも PAF が産生されて腓傷害が進行すると考えられる。さらに BK による血液凝固系の活性化、FR や PAF による血管内皮細胞傷害によって微小血管内に血栓を生じ腓壊死に至ることも考えられる。

以上より、急性腓炎においては BK が多量に遊離して腓血流を減少させ腓傷害を進展助長しているだけでなく、PLA<sub>2</sub>、PG、FR、PAF など他の血管作動性物質や chemical mediator などと複雑に関連して腓炎を増悪し、ひいては MOF や DIC など重篤な全身状態の悪化をひきおこすものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

急性腓炎の進展過程における腓血流と血管作動性物質の役割を検討する目的で、まず犬 18 頭において重症腓炎を作成し、腓血流と門脈血中ブラジキニン (BK)、プロスタグランジン E<sub>2</sub>、セロトニン、及びヒスタミン値の変動を測定した。早期に腓血流の低下と BK 値の急激な増加がみられた。急性腓炎時に BK 値が上昇することは知られていたが、腓炎発生早期から腓より多量の BK が遊離して腓血流が減少し急性腓炎の進展を助長していることが明らかとなった。

次に急性腓炎の重症化における BK や血小板活性化因子 (PAF) の役割を検討する目的で、家兎 40 羽に急性浮腫性腓炎を作成し、BK あるいは PAF を投与して腓血流の変動を測定し、また腓の組織学的検討を行なった。BK あるいは PAF の投与により腓血流がさらに低下し腓組織傷害が増悪した。以上により直接 BK や PAF が急性腓炎の重症化因子であることが示され、これらが腓炎の進展増悪に関与していることが明らかとなった。

以上の研究は急性腓炎重症化機序の解明に貢献し、腓炎治療上寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成 6 年 11 月 14 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。