

氏名	さか 井 宏 彰
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2127 号
学位授与の日付	平 成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Acute response of the lung mechanics of the rabbit to hypoxia (家兎肺における換気メカニクスの低酸素曝露に対する急性反応に関する研究)
	(主査)
論文調査委員	教 授 藤 田 潤 教 授 小 西 淳 二 教 授 泉 孝 英

論 文 内 容 の 要 旨

肺胞中隔には収縮能に富む間質細胞 (contractile interstitial cells, CICs) が豊富に存在するし、その細胞体および多数の細胞質突起は肺胞上皮直下や毛細血管周囲に広く分布する。また、コラーゲンゲル中で培養されたCICsは、低酸素状態で収縮することが報告されている。このCICsがin vivoにおいて低酸素下で収縮を起こすと、隣接する肺毛細血管の血管抵抗を変化させるのみならず、肺胞の弾性抵抗の増大を引き起こし、肺胞における換気/血流比を調節する可能性が示唆されている。しかし、従来、肺の低酸素曝露による肺の換気力学の変化に対する報告は大部分、肺粘性抵抗 (R_L) の変化に対するものであり、低酸素が肺弾性抵抗 (E_L) の変化に与える影響についての報告はほとんどない。また、従来の低酸素曝露実験は閉胸下や迷走神経温存下で行われており、胸郭や迷走神経反射の影響を除外できていなかった。さらに、低酸素ガスと空気の粘性の差が測定値に影響を与える事が知られているが、これらを考慮した報告もなかった。一方、気管支収縮剤 (ヒスタミン) を投与すると、 E_L のbase lineからの増加率は R_L の増加率に比べての約30%程度と低く、この E_L の増大は、組織自体の自発的な収縮によるものではなく、 R_L の増大を引き起こす気管支の収縮により、周りの組織が二次的にねじれることにより起こると説明されている。

そこで、急性低酸素曝露下の肺換気メカニクスの変化の中にヒスタミンの反応とは異なる、肺の組織自体の収縮による反応が存在するという仮説を立て、実験を低酸素曝露群とヒスタミン投与群とに分けて行い比較検討を行った。

実験方法としては、開胸下に迷走神経の切断を施行した家兎に人工呼吸器を装着し、様々な呼吸終末時陽圧 (PEEP) レベルにおいて1呼吸毎の気道内圧と気流量のデータからmultiple linear regression法を用い1呼吸の精度で R_L と E_L とを算出した。低酸素曝露及びヒスタミンボラス注入の前後における R_L および E_L の変化を経時的に求め、各々の増加率percent increase ratio (PIR) を曝露前後の値から算出し、ガスの粘性の変化の影響を補正した結果を基に、低酸素曝露群とヒスタミン投与群の各々において異なるPEEPレベル間での比較、群間での比較検討を行った。

結果としては、(1)低酸素曝露時、 E_L はPEEPが2・5 hPaで有意に増加するが、PEEPが8 hPaでは有意な増加を認めず、PEEPレベルの上昇に従ってその反応性が有意に弱まるのに対し、 R_L ではどのPEEPレベルにおいても有意に増加し、その反応性にPEEPレベル間の差は無かった。(2) PEEPが2 hPaのレベルにおいて、低酸素曝露群では E_L の増加率が R_L の増加率の80%程度であるのに対し、ヒスタミン投与群では、明らかに E_L の増加率が R_L の増加率に比べて低く30%程度と、両群間で PIR_E と PIR_R の比 PIR_E/PIR_R をとると、有意な差を示した。以上の結果から、低酸素曝露に伴う肺胞レベルの反応はPEEPの影響を受けやすく、低酸素曝露時の E_L の変化には、 R_L の増大を引き起こす気管支の収縮により、周囲の組織がねじれて、二次的に E_L の増加を引き起こす以外に、CICsを含む肺組織の自発的収縮が関与している可能性が推察された。

結論としては、生理学的に局所換気の再分配という機序に低酸素曝露に伴う肺組織の収縮性反応が合目的的に働いている可能性を示唆し、急性呼吸不全の病態解明と治療に重要な意味を持つと考えられた。

論文審査の結果の要旨

低酸素曝露の家兎肺の換気メカニクスに与える急性期の反応について検討した。

胸郭の変化や迷走神経反射の影響を除外し、呼気終末時陽圧 (Positive End-Expiratory Pressure, PEEP) を様々なレベルに設定した条件で、人工呼吸器の吸入酸素濃度を変化させた。1呼吸毎の肺粘性抵抗 (R_L) と肺弾性抵抗 (E_L) の値を経時的に算出し、それらの変化を解析した。同様の条件下で、ヒスタミンのボラス注入の対照実験の解析結果と比較して、肺胞レベルで低酸素性収縮が生じている可能性を検討した。

低酸素曝露に伴う肺胞レベルでの肺組織の反応は、ヒスタミン投与に比べてPEEPの影響を受けやすかった。また低酸素曝露時の E_L の変化には、気管支の収縮による R_L の増大により組織が歪曲され引き起こされた変化以外に、肺組織の自発的収縮が関与している可能性が示唆された。

以上の研究は、低酸素下で肺胞レベルの肺組織が自発的収縮を起こしている可能性を示唆し、その局所の換気は減少し、低酸素血症の発生を回避するという生理学的に重要な意味合いを持つ。

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11年2月25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。