

(15)

| | |
|----------|--|
| 氏名(生年月日) | 萩原英夫 |
| 本籍 | オギハラヒデオ |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位授与番号 | 乙第276号 |
| 学位授与の日付 | 昭和52年6月17日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者) |
| 学位論文題目 | エンドトキシンショック時の代謝および循環動態に及ぼす Dibutyryl cyclic AMP の効果 |
| 論文審査委員 | (主査)教授 織畑 秀夫 (副査)教授 松村 義寛, 教授 梅津 隆子 |

論文内容の要旨

研究目的

エンドトキシンショックの病態像の解明および治療法の確立について種々の角度から検討が加えられているが、現在なおその死亡率は高い。この死亡率を下げるために、実験的エンドトキシンショックについてホルモンおよびアミン類の作用を伝達する物質である cyclic AMP の動態を調べ、その不足を補う意味で cyclic AMP の誘導体である d, b-cyclic AMP を投与し、その効果について研究した。

方法および成績

1. エンドトキシンショックマウスの肝および血漿中の cyclic AMP の変動

マウスの腹腔内に致死量のエンドトキシンを投与し、経時的に肝と血漿中の cyclic AMP 濃度を Radio immuno assay 法で測定した結果、肝では6時間で約10%、12時間では約30%の減少を認めた。血漿では6時間で約30%、9時間で約60%の増加を認めた。

2. エンドトキシンショックマウスに対する d, b-cyclic AMP の延命効果

マウスの腹腔内に25mg/kg のエンドトキシンを投与した後6時間以内に全例が死亡するのに反し、エンドトキシン注入2時間前に20mg/kg の d, b-cyclic AMP を投与した場合には、24時間後の生存率は90%であった。

3. エンドトキシンショック犬に対する d, b-cyclic AMP の効果
雑種成犬20頭を10頭ずつの2群に分け、第1群には5mg/kg のエンドトキシンを静脈内に投与し

た。第2群ではエンドトキシン投与30分前に10mg/kg の d, b-cyclic AMP を静脈内投与しておいた。両群共に経時的に平均腹部大動脈、大腿動脈血流量、心拍出量、心拍数、心電図、ヘマトクリット値、Dopamine β -hydroxylase 活性を測定した。

平均腹部大動脈圧は両群共にエンドトキシン注入後著明に下降するが、90分以後では第1群が50%以下であるのに反し、第2群では70%前後を維持した。

大腿動脈血流量も両群共にエンドトキシン注入後減少するが、第1群が50%以下であるのに反し第2群では80%前後を維持した。

心拍出量は第1群ではエンドトキシン投与後著明に減少し60分でやや回復するが50%以下に止まり、その後再び低下した。第2群でもほぼ同様の傾向をたどるが、ほぼ50%以上を維持した。

心拍数はエンドトキシン注入後両群共に一過性の減少をきたしたが、その後徐々に回復し、第1群では増加するようになった。第2群ではほぼもとに復した。

心電図所見で第1群では、ショックの進行に伴い幅広い QRS を示すことが多かつた。

ヘマトクリット値は両群共に50%程度の上昇を認められた。

血糖値は第1群ではエンドトキシン投与後60分まで著明な上昇を示し、その後は急激に低下し6時間値ではほぼ40%と低血糖状態を示したが、第2群では80%前後を維持した。

Dopamine β -hydroxylase 活性は第1群ではエンドトキシン注入直後から急激に上昇し60分で150%、2時間値では200%の高値を示した。さらに時間の経過に伴い進行性に上昇した。これに反し第2群ではその上昇は軽度であつた。

結論

1. マウスの腹腔内にエンドトキシンを投与すると経時的に、肝細胞内 cyclic AMP 濃度は低下し、血漿中の cyclic AMP は上昇する。
2. マウスに d, b-cyclic AMP を前投与しておく、エンドトキシン投与後の生存率を著しく改善する。
3. 犬に d, b-cyclic AMP を投与すると心拍数、大腿動脈血流量、平均腹部大動脈圧、心拍出量のいずれも

が軽度上昇する。

4. d, b-cyclic AMP を前投与した場合には対照群に比較し心拍数の抑制と血圧、心拍出量、大腿動脈血流量の維持作用が認められる。

5. エンドトキシンショック時には、時間の経過につれ Dopamine β -hydroxylase 活性の上昇がみられるが、d, b-cyclic AMP を前投与しておくとその抑制される。

6. d, b-cyclic AMP を前投与しておくでエンドトキシン注入直後の過血糖を抑制し、ショックの進行につれ生ずる低血糖を防止する傾向がある。

以上より、d, b-cyclic AMP には抗エンドトキシンショック作用があるものと考えられる。

論文審査の要旨

本論文は、動物実験によるエンドトキシンショックにおいて、ホルモンおよびアミノ類の伝達物質である cyclic AMP の変動を明らかにし、その不足を補う意味の d, b-cyclic AMP の投与により、生存率をはじめ種々の改善を明らかにしたもので、学術上価値あるものと認める。

主論文公表誌

エンドトキシンショック時の代謝および循環動態に及ぼす Dibutyl cyclic AMP の効果。

東京女子医科大雑誌 第47巻 第4号 456～468頁 (昭和52年4月)

副論文公表誌

- 1) 胆道炎を反復した十二指腸乳頭部癌の1例。
東女医大誌 42 (4) 323～326 (昭47)
- 2) 乳児にみられた頸部巨大 Cystic hygroma の1例。
東女医大誌 43 (12) 995～999 (昭48)

- 3) 虫垂切除後の盲腸瘻に対する iso-butyl cyanocrylate による治療経験。

東女医大誌 41 (11) 858～860 (昭46)

- 4) 肝臓損傷に対する組織接着剤の局所止血法の経験。

東女医大誌 41 (11) 854～857 (昭46)

- 5) 小児の膀胱に発生した原発性横紋筋内腫の1例。

東女医大誌 45 (7) 622～626 (昭50)

- 6) 異所性非活動性膝ラ氏島腫瘍の1例。

東女医大誌 46 (4) 310～314 (昭51)