

(40)

氏名(生年月日)	ナカ 仲	ザワ 沢	ヒロ 弘	アキ 明
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1494号			
学位授与の日付	平成6年9月16日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Pulmonary transvascular fluid flux and cardiovascular function in sheep with chronic sepsis (敗血症羊における肺微小血管の水分移動と循環動態の検索)			
論文審査委員	(主査) 教授 野崎 幹弘 (副査) 教授 羽生富士夫, 出村 博			

論文内容の要旨

[目的]

敗血症患者の多くが臨床で、心拍出量の増加、末梢血管抵抗の減少、血圧の低下を特徴とする循環動態を呈する。動物実験における敗血症モデルでの肺血管透過性に関する報告は多いが、いずれも急性期での検索であり、このような病態での報告はない。そこで我々は、羊に *E. Coli* のエンドトキシンを持続投与することでこの病態を再現し、慢性期における肺微小血管透過性の亢進の機序について検索を行った。

[方法]

羊(11頭)を用い、敗血症群(n=6: *E. Coli* エンドトキシンを10ng/kg/minで持続投与)、対照群(n=5: 生理的食塩水を同様に投与)の2群に分けた。実験開始前に肺静脈閉塞法により蛋白の透過性を示す reflection coefficient (σ) を測定し、実験開始後経時的に心拍出量、肺動脈圧、肺動脈楔状圧、中心静脈圧、左心房圧、肺リンパ流量、動脈血ガス、混合静脈血ガス、血清およびリンパの膠質浸透圧、蛋白濃度を測定、24時間後に σ を測定した。以上の測定値より、心係数、肺血管抵抗係数、末梢血管抵抗係数を算出し、スターリング公式より濾過係数(Kf)を計算した。

[結果]

1. 心血管系反応: 敗血症群は経時的に3相の変化を示した。心係数は最初低下した後、10時間目から上昇し24時間後で、 $10.2 \pm 0.31/\text{min}/\text{m}^2$ を示した。平均血圧は、2時間後、10時間後以後著明な低下を示した。

また、末梢血管抵抗係数は心係数と鏡面的変化を示した。いずれの測定値も24時間後において、対照群と比較し有意差が認められた。

2. 肺の反応: エンドトキシン投与後、肺リンパ流量は著しく増加し、2時間後において約3倍量に達した以後24時間後まで認められた。肺動脈圧、肺毛細血管圧も著しい増加を示し2時間後において対照群に比し有意の増加を示した。肺血管抵抗係数は4時間後に最高値を示した後減少し、開始前値より約50dyns cm^{-5} m^2 低い値を示した。

3. 微小血管透過性の変化: 肺静脈閉塞法により得られた σ は両群間において24時間後で有意差がなく、かつ、開始前値との比較においても有意差が認められなかった。Kfは、敗血症群において著明な増加を認められたが、対照群では変化を認めず、両群間に有意差を認められた。

[考察および結語]

従来の敗血症モデルにおける肺微小血管透過性の報告は、いずれもが σ の低下を認める急性期での検索であり、低血圧、高心拍出量、低末梢血管抵抗を示す慢性期での報告はない。今回我々が示した、エンドトキシンを投与してから12~24時間後に認められる肺微小血管の変化は臨床面で見られる敗血症患者の変化を再現する実験モデルと考えられる。また、実験結果から、この時期における肺微小血管透過性亢進の機序は、蛋白の透過性の亢進ではなく、肺内シャント量の増加に

より、微小血管の還流領域の血液量の増加によるものと考えられた。

論文審査の要旨

敗血症時の重要な病態のひとつである肺血管透過性の亢進については実験モデルにて多くの報告がなされているが、いずれも急性期における検索である。

本研制はまず wash down technique という従来の左心房内バルーン法に比べ安全で再現性のある測定方法を用いている点で測定値の信頼性が高くなった。また臨床的に重要な敗血症慢性期の循環動態を再現した実験モデルの考案により、この時期の肺血管透過性亢進が急性期と全く異なり、蛋白に対する透過性の亢進によるものではなく、肺内シャントの増加に伴う微小血管への血流増加によるものであることを示し、この分野の研究に新たな展開をもたらした。臨床上、学術上価値ある論文である。

主論文公表誌

Pulmonary transvascular fluid flux and cardiovascular function in sheep with chronic sepsis (敗血症羊における肺微小血管の水分移動と循環動態の検索)

Journal of Applied Physiology Vol 75 No 6
2521-2528頁(1993年発行) Nakazawa H, Noda H, Noshima S, Flynn JT, Traber LD, Herndon DN, Traber DL

副論文公表誌

- 1) α -Trinositol decreases lung edema formation after smoke inhalation in an ovine model (気道熱傷羊における α -Trinositol の効果). J Appl Physiol 76(1) : 278-282 (1994) Nakazawa H, Gustafsson TO, Traber LD, Herndon DN, Traber DL
- 2) Heparin in experimental hyperdynamic sepsis (循環動態亢進を再現した敗血症羊における

へパリンの効果). Crit Care Med 21(1) : 84-89 (1993) Meyer J, Cox CS, Herndon DN, Nakazawa H, Lents CW, Traber LD, Traber DL

- 3) Reversal of hyperdynamic response to continuous endotoxin administration by inhibition of NO synthesis (エンドトキシン持続投与による循環動態亢進に対する一酸化窒素合成の抑制の効果). J Appl Physiol 73 : 324-328 (1992) Meyer J, Traber LD, Nelson S, Lents CW, Nakazawa H, Herndon DN, Noda H, Traber DL
- 4) 広範囲熱傷による急性腎不全に対する CAVH 療法. 熱傷 14(2) : 69-77 (1988) 井砂 司, 野崎幹弘, 仲沢弘明, 斉藤 喬, 笹本良信, 佐々木健司, 平山 峻
- 5) 小児熱傷における輸液管理. 小児内科 26(2) : 237-241 (1994) 仲沢弘明, 野崎幹弘