



Decreased renal and hepatic blood flow with preeclampsia-like histologic changes was obtained by stimulation of the celiac ganglion with LPS

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Hossain, Md.Belayet メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1135

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 282号	学位授与年月日	平成11年 3月26日
氏 名	Hossain Md. Belayet		
論文題目	Decreased renal and hepatic blood flow with preeclampsia-like histologic changes was obtained by stimulation of the celiac ganglion with LPS (LPS の腹腔神経節刺激による腎、肝の血流減少および妊娠中毒症様組織変化)		

博士(医学) Hossain Md. Belayet

論文題目

Decreased renal and hepatic blood flow with preeclampsia-like histologic changes was obtained by stimulation of the celiac ganglion with LPS

(LPSの腹腔神経節刺激による腎、肝の血流減少および妊娠中毒症様組織変化)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

妊娠中毒症の主要な病態に血管攣縮があることが明らかになっている。交感神経は血管の張力を制御する最も重要な因子である。妊娠中毒症では交感神経活動の指標であるカテコールアミンの分泌が亢進しているとの報告は多い。最近では針電極による交感神経活動の直接測定法により妊娠中毒症でその活動が亢進していることも証明されている。申請者らも子癇患者のカテコールアミンを測定したところ殊にノルエピネフリンとエピネフリンが非常に高値をとることを確認し、またそれらの濃度は子癇患者の重症度に比例していることは報告した。以上のように妊娠中毒症は交感神経活性化状態という事実が集積している。しかし今まで交感神経を刺激することによって妊娠中毒症様変化を惹起する動物モデルは知られていない。本研究は家兎において交感神経節を刺激することにより中毒症様変化が生じるか否かを検討した。

〔方法〕

非妊娠家兎をネンブタール麻酔下に開腹し後腹膜を展開し、腹腔神経節を露出した。腹部交感神経節にリボポリサッカロイド (LPS) 10mg/mlを10 μ l (group I, n=5)、LPSを10mg/ml 100 μ l滴下し (group II, n=5)、LPSを10mg/ml 300 μ l滴下し (group III, n=5) 腹部交感神経節の人為的刺激状態を作成した。また対照として生理食塩水100 μ lを同様に腹腔神経節に滴下した (group IV, n=5) 更に対照実験としてaortic bifurcationにLPS10mg/mlを300 μ l滴下 (group V, n=5)、腹腔神経節を刺激しない (group VI, n=5)、実験を行った。上記刺激後の腎臓、肝臓の血流をレーザードップラー血流計 (BRL-100, Bio Research Center Japan) で測定した。6時間後再びネンブタール麻酔を行ない肝臓、腎臓を摘出した。摘出標本の組織学的検索を行った。

〔結果〕

腎臓の平均血流は10分後 group I で64.7 \pm 4.2ml/minと刺激後変化せず、group II 58.7 \pm 4.3ml/min、group III 51.1 \pm 4.3ml/minでは有意な低下がみられた。一方 group IV、group V、group VIでは有意な血流の変化はみられなかった。60分後も同様に平均血流は group I で61.0 \pm 4.6ml/minと刺激後変化せず、group II 38.7 \pm 4.0ml/min、group III 18.3 \pm 1.5ml/minと有意な低下がみられた。一方 group IV、group V、group VIでは有意な血流の変化はみられなかった。肝臓の平均血流も腎臓と同じ傾向を示した。すなわち10分後 group I で41.8 \pm 2.1ml/minと変化せず、group II 37.3 \pm 2.8ml/min、group III 32.4 \pm 1.3ml/minと有意な低下、group IV、group V、group VIでは血流の変化はみられなかった。60分後も同様に肝臓の平均血流は group I で39.8 \pm 2.4ml/minと刺激後変化せず、group II 26.8 \pm 2.8ml/min、group III 15.8 \pm 1.2ml/minと有意な低下がみられた。一方 group IV、group V、group VIでは有意な血流の変化はみられなかった。腎臓の組織学的検索では血流の低下がみられた group II、

group IIIでは糸球体血管内皮、尿細管へのフィブリン様沈着が認められた。他の群では著明な変化はみられなかった。肝臓においては、group II、group IIIで肝動静脈周辺の出血、フィブリン沈着がみられいわゆるperiportal infarctionの所見が得られた。腎臓、肝臓とも妊娠中毒症様病態を示した。

〔考察〕

家兎においてLPS100 μ l以上の腹部交感神経節の刺激反応により急激な腎臓、肝臓の血流低下がみられた。aortic bifurcationの非腹部交感神経節部位の高濃度LPS刺激では血流低下を認めなかったことよりこの血流低下は交感神経刺激による血管攣縮が原因と考えられる。また腹部交感神経節に対する中濃度以上のLPS刺激群では腎臓、肝臓に妊娠中毒症様変化がみられた。この機序を申請者らは以下のように推察している。腹部交感神経節の刺激により交感神経系の刺激状態がまず出現しカテコラミンの大量放出が起こり血管攣縮が発生する。強力な血管攣縮にともなう血管内皮障害により血管内皮由来のエンドセリン等の血管攣縮物質がさらに産生され一方ではNO、プロスタサイクリン等の血管弛緩物質の産生が抑制される。このような様々な血管作動物質の相乗作用により永続的な血管攣縮像が完成する。その結果、各種血管に血栓性変化が生じ腎臓では糸球体血管内皮へのフィブリン沈着、および蛋白漏出による尿細管へのフィブリン様物質の沈着が生じたと考えられる。また腹腔動脈の持続的攣縮により肝臓のperiportal領域に虚血性変化が生じperiportal infarctionが起こったものと推察される。ヒトにおいても交感神経節の過剰刺激反応が妊娠中毒症の病態と関連している可能性がある。

〔結論〕

家兎において交感神経節の刺激により妊娠中毒症様病態が得られることが証明された。

論文審査の結果の要旨

妊娠中毒症の主たる病態として血管攣縮が知られ、これは内因性のカテコラミン分泌が亢進するからだろうと推測されている。臨床的に子癇患者ではノルエピネフリンとエピネフリンが高値を示し、その濃度は患者の重症度と相関することが報告されている。以上から妊娠中毒症の病態は交感神経系の活性化状態であるとするのが一般的な知見であるが、この病態を作り出す実験モデルはまだ知られていない。そこで申請者は家兎を用い、交感神経節を刺激して妊娠中毒症様の病態が作成できるか否かを検討した。

- 1) 方法は妊娠家兎の腹腔神経節にリボポリサッカロイド (LPS) を滴下し、腎臓・肝臓の血流を測定したのち両臓器を摘出し、組織学的検索を行うという手法である。
- 2) 10mg/mlの濃度のLPSを作成し、そのLPSを腹腔神経節に10 μ l (group I : n=5)、100 μ l (group II : n=5)、300 μ l (group III : n=5) ずつ滴下した。対照実験として、生理食塩水を腹腔神経節に100 μ l滴下した群 (group IV : n=5)、LPS300 μ lをaortic bifurcationに滴下した群 (group V : n=5)、および腹腔神経節を刺激しない群 (group VI : n=5) を作成した。
- 3) 腎臓、肝臓の血流はgroup I では変化しなかったが、group II および III では有意に低下した、対照実験のgroup IV、V、VIではいずれも血流の変化は観察されなかった。
- 4) 腎臓の組織学的検索では、group II および III で糸球体血管内皮と尿細管へのフィブリン様沈着を認めたが、他群では認めなかった。肝臓でも group II および III で肝動・静脈周辺の出血やフィブリン沈着が観察されperiportal infarctionの所見を示したが、他群では観察されなかった。

得られた結果から申請者は、1) LPSで腹腔神経節を刺激すると濃度依存性にカテコラミンが産生され、血管攣縮が発生する、2) 血管攣縮が強いと血管内皮が傷害され、エンドセリンなどの血管攣縮物質が産生される、3) 一方ではNOやプロスタサイクリンなどの血管弛緩物質の産生が抑制される、という内因性物質の変化で上記の組織学的な変化が導かれたと考察した。

以上から申請者は、家兎において交感神経節の過剰刺激で妊娠中毒症様病態が得られたと結論した。審査委員会は臨床症状の点において、充分実際の状態に近いモデルが作られたことを高く評価した。

この発表の際、申請者に対して以下のような質問がなされた。

- 1) LPSを腹腔神経節の刺激剤として選んだ理由、及び刺激のメカニズムについてどう考えるか
- 2) 肝、腎の血流記録に見られる多くのスパイクの意味についてはどうか
- 3) 副腎へLPSを直接滴下するとどうなるか
- 4) 下痢症状は示さなかったか
- 5) 多くの内因性因子が関与しているがそれについてはどうか
- 6) 組織像で示されたフィブリン沈着は正常とどこが異なるか
- 7) 実際の血流変化の記録はmean flowにしなかったのか、測定誤差はどれくらいか
- 8) 血流変化の記録で見られる波形はアーチファクトなのではないか
- 9) 血流変化の記録がなぜスムーズな記録を示さないのか

これらの質問に対し申請者の回答は概ね適切であり、本研究での問題点を十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 佐藤 重 仁

副査 教授 寺 川 進 副査 助教授 花 井 洋 行