

THE EFFECT OF PROTEASE INHIBITOR ON REPERFUSION INJURY AFTER UNILATERAL PULMONARY ISCHEMIA

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 堀口, 倫博 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1471

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	医博論第 194号	学位授与年月日	平成 7年 2月10日
氏名	堀口倫博		
論文題目	THE EFFECT OF PROTEASE INHIBITOR ON REPERFUSION INJURY AFTER UNILATERAL PULMONARY ISCHEMIA (片肺虚血後の再灌流傷害に対する蛋白質分解酵素阻害剤の効果)		

博士(医学) 堀 口 倫 博

論文題目

THE EFFECT OF PROTEASE INHIBITOR ON REPERFUSION INJURY AFTER UNILATERAL PULMONARY ISCHEMIA

(片肺虚血後の再灌流傷害に対する蛋白質分解酵素阻害剤の効果)

論文内容の要旨

〔目的〕

肺移植後の再灌流傷害による術後肺機能低下は肺移植後早期の大きな問題である。再灌流傷害発生のメカニズムとして、近年白血球、特に好中球の関与が指摘されている。種々の病態において、好中球は活性酸素とタンパク質分解酵素を放出して組織傷害を引き起こす。再灌流傷害と活性酸素の関連については多くの検討がなされているが、タンパク質分解酵素との関連についてはまだ少ない。

今回我々は、2種類のタンパク質分解酵素阻害剤、urinary trypsin inhibitor (UTI) と gabexate meclate (GM) を用いて肺の虚血再灌流傷害に与える影響を実験的に検討した。

〔方法〕

雑種成犬を用い左肺の温阻血モデルを作成し、温阻血時間、再灌流時間を2時間とした。コントロール群、UTI群、GM群に分け、UTI群には1万単位/kgのUTIを、GM群には20mg/kgのGMを再灌流時に投与した。阻血前、阻血終了時、再灌流終了時に肺組織湿乾燥重量比、肺血管抵抗を求めた。さらに同様の実験系で生存実験を行い、生存日数を調べ、胸部X線所見の評価、および病理組織学的検討を行った。

〔結果〕

肺組織湿乾燥重量比は、UTI群においては有意な変化はみられなかったが、コントロール群、GM群では再灌流終了時に有意な上昇がみられた。肺血管抵抗はいずれの群も有意な上昇がみられたが、3群間の比較では再灌流終了時にコントロール群が有意に高かった。生存実験では、UTI群は5例全例が7日間以上生存したのに対して、コントロール群、GM群は、7日間以上生存したものがいずれも2例のみであった。病理組織学的検討では、UTI群では全過程において大きな変化はみられなかったが、コントロール群、GM群では再灌流終了時に間質の浮腫と好中球の浸潤がみられ、3日目には鬱血と肺胞腔内への出血および浸出液の貯留がみられた。7日目には好中球に代わって著明なリンパ球の浸潤が認められた。

〔結論〕

UTIによって肺の虚血再灌流傷害は有意に抑制されたが、GMによっては抑制されなかった。UTIは好中球エラスターゼに対して強い阻害作用を持ち、GMはその作用が弱いことから肺の虚血再灌流傷害には好中球エラスターゼが関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

肺移植術後約2か月で約20%が死亡する。その原因は、虚血・再灌流傷害が主なものとみなされている。このため肺移植直後の虚血・再灌流傷害の病理発生を早急に解決されなければならない。

再灌流傷害の主たる原因は活性酸素によるものとされている。しかし、組織傷害をきたすのは活性酸

素だけではない。最近、好中球の産生するプロテアーゼ、特にその中の一つであるエラスターゼも注目されつつある。このような状況において申請者らはエラスターゼが肺虚血・再灌流傷害にいかなる役割を果たしているか、以下のような実験を行った。

33匹の雑犬左肺門のストリップングを行い気管支動脈を切断し、肺動脈・肺静脈・主気管支を露出しその三者を遮断・虚血の状態とした。2時間後血流を再開し2時間再灌流した。実験は urinary trypsin inhibitor (UTI) 投与群 (10,000単位/kg)、gabexate meclate (GM) 投与群 (20mg/kg) および血流遮断のみの対照群の3群とした。虚血前、虚血終了時、再灌流2時間後の3度にわたって左側肺の一定部位より約1gの組織を採取し、肺水腫の程度を測定するため、湿・乾燥重量比 (W/D ratio) を求めた。さらに、肺血管抵抗を (平均肺動脈圧-平均肺動脈楔入圧)/心係数×79.92によって測定した。肺組織の組織学的検索も合わせて行った。

以上の実験とは別に、同様の処置を行い生存試験を行った。

結果:W/D ratio は、UTI 投与群では変化を認めず、対照群と GM 投与群において有意の上昇を認めなかった。すなわち、UTI 投与群では肺水腫の発生がおさえられた。肺血管抵抗は、虚血終了時、再灌流後に各群とも虚血前より高値を示したが、3群間では、再灌流後に対照群のみ他の群より有意の高値を示した。GM 投与群では再灌流後対照群より低値であったのは GM の血管拡張作用が想定された。対照群の高値は肺水腫ないし肺組織傷害を想定した。

生存試験では、UTI 投与群では5匹全例生存したのに対し、対照群・GM 投与群ではそれぞれ5匹中2匹のみしか生存しなかった。組織学的検索結果では、UTI 投与群では形態的变化は特に認められなかったが、対照群と GM 投与群では好中球の浸潤、びまん性肺胞傷害などの所見が認められた。

以上の実験結果より、UTI 投与群のみが、肺水腫、肺組織好中球浸潤、びまん性肺胞傷害などを阻止していることが明らかになった。UTI はエラスターゼの活性を阻害する作用を有し、GM はその作用が弱いことから、好中球の産生するエラスターゼが肺虚血・再灌流傷害の主役をなしているものと結論した。

この発表に続いて次のような質疑、討論がなされた。

- 1) 好中球の産生するエラスターゼが関与する前に好中球と血管内皮細胞との接着の有無がより重要でないのか
- 2) 好中球と血管内皮の接着によって組織傷害性の因子がエラスターゼ以外に生産されないか
- 3) エラスターゼの活性は測定してあるか
- 4) UTI、GM が比較的高濃度であるが、そのための直接作用が発現していないか
- 5) UTI そのものが毛細血管の膠質浸透圧を変化させて肺水腫を抑制していないのか
- 6) 好中球エラスターゼはいかなる組織傷害をきたすのか
- 7) 再灌流傷害によってコントロール群の対側肺にもびまん性肺胞傷害がおこるのは何故か
- 8) UTI が活性酸素によって失活することはないか
- 9) 好中球が血管内皮細胞と接着した後、間質への浸潤を UTI が抑制している可能性はないか

以上の質問に対する申請者の解答はおおむね適切であり、研究内容も博士(医学)の学位論文としての水準に達しているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 喜納 勇
副査 教授 寺尾 俊彦 副査 教授 吉田 孝人
副査 助教授 木村 泰三 副査 助教授 佐藤 篤彦