

EFFECTS OF CALCIUM ANTAGONISTS ON HEPATIC AND SYSTEMIC HEMODYNAMICS IN AWAKE PORTAL HYPERTENSIVE RATS

メタデータ	言語: en 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 長澤, 正通 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/985

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 132号	学位授与年月日	平成 4年 3月26日
氏名	長澤 正通		
論文題目	EFFECTS OF CALCIUM ANTAGONISTS ON HEPATIC AND SYSTEMIC HEMODYNAMICS IN AWAKE PORTAL HYPERTENSIVE RATS (門脈血行動態に対するカルシウム拮抗剤の影響—覚醒門脈圧亢進症ラットを用いての検討)		

医学博士 長澤正通
論文題目

EFFECTS OF CALCIUM ANTAGONISTS ON HEPATIC AND SYSTEMIC HEMODYNAMICS IN AWAKE PORTAL HYPERTENSIVE RATS

(門脈血行動態に対するカルシウム拮抗剤の影響 — 覚醒門脈圧亢進症ラットを用いての検討)

論文の内容の要旨

【目的】 門脈圧亢進症に対する治療は肝疾患の予後を左右する重要な因子の1つである。プロプラノロール等の血管収縮剤は門脈血流を減少させ門脈圧を低下させるが、その際血流低下に伴う肝不全の誘発が問題となってくる。一方、血管拡張剤には血管抵抗の低下による門脈圧降下作用が期待されている。カルシウム拮抗剤は強力な血管拡張作用をもつ降圧剤であるが門脈血行動態に対する影響は十分検討されていない。門脈不完全結紮 (partial portal vein ligated: PVL) ラットは門脈圧亢進症における血行動態の検討に適したモデルとして広く用いられている。今回このラットモデルを用いてカルシウム拮抗剤：塩酸ジルチアゼムおよび塩酸ニカルジピンの門脈血行動態への影響を、覚醒時において血流測定可能な放射性マイクロスフェア(MS)法を用いて検討した。

【方法】 1. Sprague Dawley 雄性ラット 6 週令をエーテル麻酔下に開腹、門脈を剥離し21ゲージ注射針とともに結紮した後針を取りのぞき閉腹、PVLモデルとした。対象として sham 手術群をおき 2 週間後実験に供した。2. 門脈圧測定：エーテル麻酔下に開腹しカテーテルを回結腸静脈より門脈へ挿入し固定、閉腹し門脈圧測定用とした。さらに大腿動脈にカテーテルを挿入し 2 本のカテーテルを背部より体外に出し覚醒時の測定を可能とした。塩酸ジルチアゼム 300、600、1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight (bw)、塩酸ニカルジピン 15、30、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw および対象として生理食塩水を投与し経時的に平均血圧および門脈圧を測定した。3. 血流量測定： ^{57}Co にてラベルした放射性 MS を用いて覚醒ラットの心拍出量と各臓器血流量を測定した。門脈血流量は胃、小腸、大腸、脾臓、腸間膜の臓器血流量の和として算出した。血流測定は塩酸ジルチアゼム投与 5 分後、塩酸ニカルジピン投与 10 分後に行い、対象群には生理食塩水を投与した。さらに脾へ ^{85}Sr にてラベルした MS を注入し、肺と肝の放射性活性より porto-systemic shunt (PSS) を測定した。総末梢血管抵抗、内臓血管抵抗、門脈血管抵抗を各圧および各血流量より計算した。

【結果】 1. PVL 群では sham 手術群に比べ有意の門脈圧上昇 (15.8 ± 0.4 VS 10.3 ± 0.4 mmHg $P < 0.01$) および PSS の出現 (54.7 ± 6.1 VS 0% $P < 0.01$) をみた。2. 塩酸ジルチアゼムおよび塩酸ニカルジピンにより平均血圧は投与 5 分後より用量依存性に低下し約 60 分で前値に復した。一方門脈圧は全経過を通じ有意差のある変化はみられなかった。3. 塩酸ジルチアゼムおよび塩酸ニカルジピン投与にて心拍出量に変化はみられなかった。門脈血流量は PVL 群においてコントロールに比べ用量依存性に増加した。この増加は sham 手術群ではみられなかった。内臓血管抵抗は PVL、sham 手術両群において用量依存性に有意に低下した。門脈血管抵抗は PVL 群において有意に低下したが、sham 手術群においては変化しなかった。

【考察】 塩酸ジルチアゼムおよび塩酸ニカルジピン投与により PVL 群では用量依存性に門脈血流量の増加をみた。これは心拍出量の増加を伴わず、内臓血管抵抗の減少が総末梢血管抵抗の変化より大きいためであった。一方 sham 手術群では門脈血流量に変化はみられなかった。PVL 群においてはカルシウム拮抗剤に対する血管反応性が変化した可能性が示唆された。PVL 群では門脈血流量の増加にもかかわらずそれに対応した門脈圧の上昇は認められず、これには門脈血管抵抗の減少の関与が考えられた。摘出門脈片を用いた in vitro の実験系においてカルシウム拮抗剤の門脈弛緩作用が報告されているが、in vivo の実験系において門脈への影響をみた報告はない。今回の検討においてカルシウム拮抗剤には門脈圧低下作用は見られなかったが、門脈血流量を増加させること、門脈血管抵抗を減少させることが示された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、門脈圧亢進時の治療法の1つとして、カルシウム拮抗薬の可能性を検討したものである。

門脈圧亢進症には、現在門脈を収縮させ血流を減らすことにより効果を示すプロプラノロールが用いられるが、欠点は肝血流が減少し、肝機能や肝保護の立場から好ましくない。そこで門脈を拡張し門脈圧を下げる薬剤の使用がより望ましいと考えられる。その1つカルシウム拮抗薬は、in vitroの実験で門脈を拡張させることが知られており、これを門脈不完全結紮による門脈圧亢進ラットを用いて、in vivoで覚醒状態下に門脈圧が下がるかどうかを調べた。その結果は、門脈圧の低下はみられなかったが、門脈血流量を増加させ、門脈血管抵抗を減弱することが示された。

申請者の論文説明中、審査員から次のような質問がなされた。

- ① 門脈不完全結紮後、2週間に薬剤の影響をみた理由
- ② 手術による失敗、死亡例
- ③ カルシウム拮抗薬の内、ニカルジピン、ジルチアゼムを選んだ理由
- ④ 計測した門脈血流のshunt量の影響
- ⑤ 実験動物としてラットを用いた理由
- ⑥ 他の門脈圧亢進モデルにおける薬剤の効果
- ⑦ 門脈血流測定にマイクロスフェア法を用いた理由
- ⑧ ニカルジピンとジルチアゼムの反応差
- ⑨ 病態モデルとヒトの病態の差

これらに対する申請者の返答をふまえ審査委員会は以下の結論に達した。in vivoで、しかも覚醒状態という非常に困難な実験条件であるが、カルシウム拮抗薬の門脈圧亢進時における治療の可能性を示唆するデータが得られており、今後肝実質障害モデルでの実験計画もあり、博士論文としてふさわしいと判断した。

論文審査担当者	主査	教授	中島光好			
	副査	教授	池田和之	副査	教授	藤井喜一郎
	副査	教授	吉見輝也	副査	助教授	中村達