

デリング形成が認められ、加えて気管支肺胞洗浄液中の Interleukin-4、Interleukin-5、Interleukin-13、Transforming growth factor- β 1 の増加などにより、気管支喘息モデルの成立が認められた。Interleukin-18 投与群は ovalbumin 曝露により、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、好酸球数が増加し、気道過敏性も ovalbumin 投与群に比して亢進していた。加えて Interleukin-18 投与群は ovalbumin 曝露により、細気管支周囲の細胞浸潤や杯細胞の過形成、基底膜下組織の線維化などの気道リモデリング形成が促進された。また、気管支肺胞洗浄液中の Interleukin-13、Transforming growth factor- β 1 は Interleukin-18 投与群で増加していた。

考察：

Interleukin-18 投与群は ovalbumin 群に比して気道リモデリング形成が促進され、気管支肺胞洗浄液中の Interleukin-13、Transforming growth factor- β 1 が増加していたことから、ovalbumin 感作喘息マウスモデルでは Interleukin-18 が Interleukin-13、Transforming growth factor- β 1 を介して気道リモデリングに関与する可能性が考えられた。これらの知見より、今後難治性喘息の病態および発症のメカニズム解明の糸口になることが期待され、学位論文として価値ある研究と判断した。

氏名	稲 森 雅 幸 <small>いな もり まさ ゆき</small>
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第951号
学位授与の日付	平成20年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	塩酸デクスメデトミジンの体循環および肺循環に及ぼす影響
論文審査委員 (主査)	教授 古 賀 義 久
	(副主査) 教授 佐 賀 俊 彦
	(副主査) 教授 東 野 英 明

論文内容の要旨

【目的】

塩酸デクスメトミジン（Dex）は、集中治療領域における鎮静薬として使用されている α_2 受容体作動薬である。 α_2 受容体は中枢神経、特に脳幹に高密度に存在し、脳幹部および脊髄の α_2 受容体が刺激されると鎮静作用および鎮痛作用が発現すると考えられている。そのため、Dex は重症患者の鎮静に用いられており、低酸素血症を誘発する可能性がないことを確かめておく必要がある。そこで、肺循環への作用を明確にする目的で、家兎循環動態標本ならびに定流量再灌流標本を作成し、Dex の持続投与による全身の循環動態への影響および低酸素性肺血管収縮反応（hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV）ならびに肺循環に及ぼす影響を検討した。さらに、臨床研究として心臓手術後の集中治療室入室患者に対し、Dex 持続投与による循環動態の変化を検討した。

【方法】

雄性家兎 30 羽を対象に、家兎循環動態標本を作成し、Dex の持続投与による循環動態に及ぼす影響をみた。また、雄性家兎 36 羽を対象に肺動脈送血、左心房脱血の定流量再灌流標本を作成し、Dex の HPV 反応ならびに肺動脈灌流圧の変化をみた。次に、集中治療室に入室する心臓外科手術後患者 10 名を対象に、麻酔覚醒後、Dex を持続投与し、鎮静状態、循環動態、呼吸状態に及ぼす影響を観察した。

【結果】

高用量の Dex を家兎に持続投与したところ、平均動脈圧は投与初期に低下したが、平均肺動脈圧は変化しなかった。心拍数、心拍出量は投与後速やかに減少したが、一回拍出量の減少は認められなかった。血中濃度は投与後約 60 分で定常状態に達すると推測された。HPV 反応は Dex 投与により増強も減弱もしなかった。しかし、臨床使用濃度の約 400 倍と考えられる高濃度では肺動脈圧の上昇が認められた。心臓手術後患者に初期負荷投与を行わず Dex を持続投与したところ、急激な高血圧、低血圧などの循環動態の変動は認められず、鎮静レベルも良好であった。

【考察】

家兎の体循環で、平均血圧、心拍数の低下は交感神経の遮断効果による影響で、心拍出量の低下は心拍数の低下によるものと考えられた。肺循環は、高濃度の Dex により α_2 受容体刺激により肺動脈圧の上昇がみられたが、肺動脈の収縮は主に α_1 受容体の関与が考えられており、Dex の肺血管に対する作用は少ないものと考えられ、HPV 反応に及ぼす影響もみられなかった。ヒトの臨床使用においても、 PaO_2 、 PaCO_2 は変化せず、肺循環に及ぼす影響は弱かった。臨床使用濃度における肺循環に与える影響は、極めて少ないといえる。

【結論】

臨床使用濃度の Dex は、早期から持続投与を行うことで過度の循環動態の変動を抑え、また、HPV 反応に与える影響がないため、低酸素血症を引き起こす可能性は極めて少ないものと考えられた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 19 年 10 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 32 巻 第 4 号
	公 表 内 容	平成 19 年 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

【目的】

塩酸デクスメトミジン(Dex)は、集中治療領域における鎮静薬として使用されている α_2 受容体作動薬である。 α_2 受容体は中枢神経、特に脳幹に高密度に存在し、脳幹部および脊髄の α_2 受容体が刺激されると鎮静作用および鎮痛作用が発現すると考えられている。そのため、Dex は重症患者の鎮静に用いられており、低酸素血症を誘発する可能性がないことを確かめておく必要がある。そこで、肺循環への作用を明確にする目的で、家兎循環動態標本ならびに定流量再灌流標本を作成し、Dex の持続投与による全身の循環動態への影響および低酸素性肺血管収縮反応(hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV)ならびに肺循環に及ぼす影響を検討した。さらに、臨床研究として心臓手術後の集中治療室入室患者に対し、Dex 持続投与による循環動態の変化を検討した。

【方法】

雄性家兎 30 羽を対象に、家兎循環動態標本を作製し、Dex の持続投与による循環動態に及ぼす影響をみた。また、雄性家兎 36 羽を対象に肺動脈送血、左心房脱血の定流量再灌流標本を作成し、Dex の HPV 反応ならびに肺動脈灌流圧の変化をみた。次に、集中治療室に入室する心臓外科手術後患者 10 名を対象に、麻酔覚醒後、Dex を持続投与し、鎮静状態、循環動態、呼吸状態に及ぼす影響を観察した。

【結果】

高用量の Dex を家兎に持続投与したところ、平均動脈圧は投与初期に低下したが、平均肺動脈圧は変化を示さなかった。心拍数、心拍出量は投与後速やかに減少したが、一回拍出量の有意な減少は認められなかった。血中濃度は投与後約 60 分で定常状態に達すると推測された。HPV 反応は Dex 投与により増強も減弱もしなかった。しかし、臨床使用濃度の約 400 倍と考えられる高濃度では肺動脈圧の上昇が認められた。心臓手術後患者に初期負荷投与を行わず Dex を持続投与したところ、急激な高血圧、低血圧などの循環動態の変動は認められず、RASS による鎮静レベルも良好であった。

【考察】

家兎の体循環で、平均血圧、心拍数の低下は交感神経の遮断効果による影響で、心拍出量の低下は心拍数の低下によるものと考えられた。肺循環は、高濃度の Dex により α_2 受容体刺激により肺動脈圧の上昇がみられたが、肺動脈の収縮は主に α_1 受容体の関与が考えられており、Dex の肺血管に対する作用は少ないものと考えられ、HPV 反応に及ぼす影響もみられなかった。ヒトの臨床使用においても、 PaO_2 、 PaCO_2 は変化せず、肺循環に及ぼす影響は弱かった。臨床使用濃度における肺循環に与える影響は、極めて少ないといえる。

【結論】

臨床使用濃度の Dex は、早期から持続投与を行うことで過度の循環動態の変動を抑え、また、HPV 反応に与える影響がないため、低酸素血症を引き起こす可能性は極めて少ないものと考えられた。

【最終試験の結果】

この研究内容を公聴会にて口頭発表を行い、以下の質疑応答が行われた。

1. 得られた薬物の分布容積が小さい値であることは何を意味するのか
薬物の体内分布があまりないか、組織への取り込みが小さいか、またはこの両方の過程が起きているかのいずれかといえます。
2. 集中治療室入室患者の疼痛はどうだったのか
今回は鎮痛に関しては検討していないが、鎮痛に使う麻薬の量が有意に少なくなったという報告が多数あります。
3. クロニジンを投与している患者に使用するとどういいう変化が起きるのか
同じ α_2 作働薬であるため、デクスメドミジンの作用が強くなる可能性があると考えます。
4. 標本作成時にケタミンを使用することで何か問題はないのか
実験開始時にはケタミンの影響はなくなっており、標本作成時にケタミンの使用した実験報告も多数あり影響はないと考えます。
5. 臨床例で投与 75 分後から循環動態の変化が出現してきたのはなぜか
デクスメドミジンの作用が発現する血中濃度に達するのに 75 分かかったといえます。
6. 前負荷が低下するにもかかわらず、心拍出量が低下しないのはどういうわけか
前負荷も低下するが、同時に末梢血管抵抗も低下しているためと考えます。
7. 家兎では一回拍出量は不変であるが、ヒトで上昇するのはなぜか
心臓手術後であり、カテコラミンなどの血管作働薬を使用しているためと考えます。
8. 高濃度群で血圧が再上昇するが、他の群で再上昇しないのはなぜか
デクスメドミジンの α_{2B} 受容体の作用が強くなる用量が Dex100 群であったと考えます。
9. プロポフォールと比較して脳循環の面で、どちらがいいと考えるか
脳保護では、やはりプロポフォールが適していると思われるが、デクスメドミジンにも脳保護作用があるため、デクスメドミジンが脳循環において悪影響を及ぼすとは考えていない。
その結果、麻酔科学一般および薬理学について、学位授与に相当する十分な学識を有していることが認められ最終試験に合格した。

氏 名	望 月 祐 一
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 9 5 2 号
学位授与の日付	平 成 2 0 年 3 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	BMP-2 含浸徐放ゼラチンハイドロゲルシートによる骨再生とイヌ眼窩床骨折モデルへの応用
論文審査委員 (主 査)	教 授 磯 貝 典 孝
(副主査)	教 授 重 吉 康 史
(副主査)	教 授 下 村 嘉 一