

# 手術侵襲による非機能的細胞外液量についての基礎的研究

著者	大江 洋文
号	2740
発行年	1995
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/21172">http://hdl.handle.net/10097/21172</a>

氏 名（本籍）	大 江 洋 文
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 第 2740 号
学位授与年月日	平 成 7 年 3 月 8 日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当
最 終 学 歴	昭 和 59 年 3 月 27 日 東北大学医学部医学科卒業
学位論文題目	手術侵襲による非機能的細胞外液量についての基礎的研究

(主 査)

論文審査委員	教授 森 昌 造	教授 吉 成 道 夫
	教授 松 野 正 紀	

# 論文内容要旨

## 【研究背景】

外科領域において、手術侵襲による非機能的細胞外液 (third space) の形成は、周術期の輸液管理や呼吸循環管理にとって重要であり、食道癌の拡大手術に代表される大侵襲や重症肺炎では特に合併症の発生につながり生命予後を左右する 경우가少なくない。一方、臓器障害を有する高齢者症例も増加する傾向にあり術後合併症を防止するため輸液、栄養管理を含めた適切な周術期管理がますます必要となってきた。しかし手術侵襲における非機能的細胞外液量の研究は外科領域においては非常に重要なテーマであるにもかかわらず、Shires の報告以来、ほとんどなされておらず、各種侵襲モデルによる検討もなされていないのが現状である。

## 【研究目的】

ラット開胸侵襲モデルを用いて、まず  $^{14}\text{C}$ -Inulin の薬物速度論的解析をおこない、次に全身オートラジオグラムにより手術侵襲による third space の視覚化を試み、さらに体内分布試験の検討により手術侵襲の定量化を試みた。

これらの3種類の実験系により、手術侵襲による非機能的細胞外液 (いわゆる third space) の変動を解析した。

## 【実験方法】

1. 薬物速度論的解析：手術侵襲ラットおよび正常ラットに  $^{14}\text{C}$ -Inulin を静脈投与し、血液を経時的に採血し血中放射線濃度よりイヌリン濃度推移を測定した。このデータを基に two compartment モデルで手術侵襲の影響を解析した。

2. 全身オートラジオグラム (WARG)：ラットに頸静脈カニューレーション後、気管切開をおき、実験動物用人工呼吸器 (シナノ製作所製, SN-480-7) による管理を行い、右開胸を施行したラット開胸侵襲モデルを用いた。核種は  $^{14}\text{C}$ -Inulin を使い、投与時間はイヌリンの薬物動態の結果と、文献上、イヌリンの体内分布が平衡するのに約 30 分を要することから、開胸直後に中心静脈カテーテルより投与し、1 時間後に凍結固定した。WARG 切片はイメージングプレートにカセットし、BAS-2000 で解析した。

3. 体内分布試験：WARG と同様の条件で侵襲後 1, 2, 4 時間後に開腹。門脈および下大静脈より冷生理食塩水で灌流し頸動脈より脱血屠殺した。各臓器を摘出し重量を測定。検体は乾燥させた後、オキシダイザーで燃焼させ、得られた試量の放射能を液体シンチレーションカウンター

で測定する。

### 【実験結果】

1. 薬物速度論的解析により、手術侵襲によってイヌリンの全身クリアランスの増加と末梢コンパートメントの分布容積の増加が認められ、third spaceの変動による可能性が示唆された。
2. ラットの全身オートラジオグラムを用いて手術侵襲による third Spaceの視覚化を試みた。開胸侵襲により、肺へのイヌリンの集積が増加し、さらに開胸側への取り込みが増加しており、この部分での third spaceの形成が考えられた。
3. イヌリンの体内分布で侵襲の程度を検討した。灌流の際の手技上の問題点を除去するため、左右の肺の取り込みの状態を肝臓との比で表すと、左右の比較では侵襲側の右が、また侵襲の程度が上がるほど値が高値になる傾向がみられ、WARGの像とよく合致した。

### 【まとめ】

今回のわれわれの実験は、トレーサーを血管内に注入後、灌流操作を加えることによって、血管外に漏出したイヌリンを非機能的細胞外液、いわゆる third spaceとしてとらえたものである。これによるオートラジオグラムにより、third spaceを視覚的に初めて明らかにでき、開胸手術の際は開胸側に加え対側の肺でも third spaceが形成されていることが定量的にばかりではなく視覚的にも明らかになった。本実験系を用いて third spaceの侵襲の種類、程度による変化や薬剤による制御の検討なども可能であり、今後周術期の輸液管理の研究に有意義であると思われる。

## 審査結果の要旨

外科領域に於いて、手術侵襲による非機能的細胞外液（Third space）の形成は、周術期の輸液管理や呼吸循環管理にとって重要であり、食道癌の拡大手術に代表される大侵襲や重症肺炎では特に合併症の発生につながり、生命予後を左右する場合が少なくない。一方、臓器障害を有する高齢者症例も増加する傾向にあり術後合併症を防止するため、輸液栄養管理を含めた適切な周術期管理がますます必要となってきている。しかし手術侵襲における非機能的細胞外液量の研究は外科領域においては重要なテーマであるにもかかわらず、Shires の報告以来、ほとんどなされおらず、各種侵襲モデルによる検討もなされていないのが現状である。

本研究はラット開胸侵襲モデルを用いて、最初に <sup>14</sup>C-Inulin の薬物速度論的解析を行い、次に全身オートラジオグラムにより手術侵襲による Third space の視覚化を試み、これらの 3 種類の実験系により、手術侵襲による非機能的細胞外液の変動を解析したものである。

その結果、薬物速度論的解析により、手術侵襲によってイヌリンの全身クリアランスの増加が認められ、Third space の変動による可能性が示唆された。またラットの全身オートラジオグラムにおいては開胸侵襲により、肺へのイヌリンの集積が増加し、さらに開胸側への取り込みが増加しており、この部分での Third space の形成が考えられた。さらにイヌリンの体内分布試験では、左右の肺の取り組みの状態を肝臓との比でみると、左右の比較では、侵襲側の右側が、また開胸時間が長くなるほど値が高値になる傾向がみられ、全身オートラジオグラムの像とよく合致していた。

本研究は、トレーサーを血管内に注入後、灌流操作を加えることによって、血管外に漏出したイヌリンを非機能的細胞外液としてとらえたものである。イヌリンによる全身オートラジオグラムにより、開胸手術の際は開胸側に加え対側の肺にも Third space が形成されていることが定量的にばかりではなく、初めて視覚的にも明らかにされた。

本実験系を用いて Third space 形成の程度を検討し、侵襲の種類、侵襲の程度による変化や薬剤による制御の検討なども可能と考えられ、今後周術期の輸液管理の研究に多くの示唆を与えるものと思われる。以上の点から本論文は学位に値するものと思われる。