

Title	Olprinone, a Phosphodiesterase III Inhibitor, Reduces Gut Mucosal Injury and Portal Endotoxin Level during Acute Hypoxia in Rabbits.
Sub Title	ホスホジエステラーゼIII阻害薬オルプリノンは、ウサギにおいて、急性低酸素侵襲下、腸管粘膜傷害を減少させ、門脈血エンドトキシン濃度を減少させる
Author	佐藤, 智行(Sato, Tomoyuki)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.11-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0011">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0011</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Olprinone, a Phosphodiesterase III Inhibitor, Reduces Gut Mucosal Injury and Portal Endotoxin Level during Acute Hypoxia in Rabbits.

(ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬オルプリノンは、ウサギにおいて、急性低酸素侵襲下、腸管粘膜傷害を減少させ、門脈血エンドトキシン濃度を減少させる)

佐藤 智行

## 内容の要旨

### 背景

重症患者において、腸管の統合性を維持してバクテリアルトランスロケーションを回避することは、治療戦略上の重要課題である。ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬であるオルプリノンは、急性低酸素侵襲下において、腸管粘膜の機能的・構造的な統合性を維持するのに有効であるかどうか、ウサギを対象に検討した。

### 方法

準備実験後、32羽のウサギをコントロール群(生理食塩水; n=12)、低濃度群(オルプリノン $0.2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ; n=10)、高濃度群(オルプリノン $0.6\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ; n=10)の3群に無作為に割り付けた。上行大動脈血流量、門脈血流量、腸管粘膜内pH、門脈血エンドトキシン濃度を測定した。吸入酸素濃度は段階的に落としていき、21%、17%、13%、10%で測定を行った。

### 結果

高濃度群の上行大動脈血流量は、吸入酸素濃度21%で、コントロール群・低濃度群より20%程度高かった。コントロール群、低濃度群の間には有意差はなかった。コントロール群では、酸素濃度が低下するにつれ、上行大動脈血流量、門脈血流量は減少した。一方、オルプリノン投与によりその変化は緩和され、内臓領域への血流量は量依存性に増加した。対照的に、腸管粘膜内pHの低下と門脈血エンドトキシン濃度の上昇は、コントロール群に比して、低濃度群・高濃度群において著明に減少し、両群間に有意差はなかった。コントロール群でみられた腸管粘膜の病理組織学的変化は、オルプリノン投与により、低濃度群・高濃度群において同程度に抑制され、ウサギの生存率改善も同様であった。

### 結論

オルプリノンは、低酸素侵襲下における腸管粘膜アシドーシスとバクテリアルトランスロケーションの進行を、微細構造の恒常性を維持しながら、投与量依存性の機構および投与量独立性の機構により抑制する。このようなオルプリノンの特性は侵襲下の患者の保護に貢献する可能性がある。

## 論文審査の要旨

重症患者において、腸管の統合性を維持してバクテリアルトランスロケーションを回避することは、治療戦略上の重要課題である。本研究では、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬オルプリノンは、急性低酸素侵襲下において、腸管粘膜の機能的・構造的な統合性を維持するのに有効であるかどうか、ウサギを対象に検討した。その結果、オルプリノンは、低酸素侵襲下における腸管粘膜アシドーシスとバクテリアルトランスロケーションの進行を、微細構造の恒常性を維持しながら抑制することが明らかになった。このようなオルプリノンの特性は侵襲下の患者の保護に貢献する可能性があることが示唆された。

審査ではまず、検討項目が多い充実したスタディであることが評価された。次に、乳酸値の由来と、乳酸値が重度低酸素状態において、有意差はないものの、低濃度群で高濃度群より低かった理由を尋ねられた。これについて、嫌気性代謝により筋や肝より産生されるが、重度低酸素状態において、低濃度群で乳酸値が低かった理由については不明だと回答された。これに対して、審査員より、赤血球が関与している可能性が指摘された。また、腸管は虚血再灌流傷害を受けやすいので、低酸素段階の途中からオルプリノンを流したら別の結果が得られるのではないかと質問がなされた。これに対して、キサンチンオキシダーゼの活性はウサギでは高いので、その可能性は高いと回答された。また、cAMPおよびオルプリノンの血中濃度について測定していないことを指摘された。これに対して $0.6\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ で投与開始45分後に心拍出量が20%程度増加していること、および $0.05\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の投与量でも有効血中濃度20ng/mlに達するというデータから、高濃度群では十分に血中濃度は上昇していると推測されること、および、今回のスタディでは臨床上で使用量の指標となる心拍出量を指標にしたと回答された。また、今回のスタディモデルが臨床とどう関連性があるかという質問がなされた。これに対して肺機能が低下して十分な酸素供給量を維持できない状況を想定したと回答された。また、最終段階において急激に貧血が進行しているのではないかと質問があった。これに対し、統計上有意ではないが、中程度低酸素と高度低酸素の間に閾値のようなものがあり、そこで、詳細はわからないが、何か作用した可能性はあると回答がなされた。これに対して、脾臓の関与も考慮するように指摘された。このほか、要旨に動物種の記載がないこと、乾湿重量比の意義についてはpermeabilityの亢進を考慮するようにとの指摘があった。

以上のように、本研究は、いくつかの検討すべき課題を残しているが、オルプリノンの消化管に対する保護作用を明らかにした点で価値のある有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 臨床麻酔学 武田 純三  
内科学 石井 裕正 外科学 北島 政樹  
医化学 末松 誠  
学力確認担当者: 北島 政樹、石井 裕正  
審査委員長: 石井 裕正

試問日: 平成15年11月4日