

## 審査の結果の要旨

氏名 土田 晋也

本研究は人工換気に伴う急性肺傷害における無気肺の病的意義を、生理学的、形態学的、生化学的に検討することを目的に、肺洗浄によるサーファクタント欠乏の *in vivo* ラットモデルを作成し、dependent 側に無気肺を来たす肺傷害性の人工換気（肺傷害群）、もしくは無気肺を来さない非肺傷害性の人工換気（非肺傷害群）を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 肺傷害の病理組織学的解析の結果、肺胞性肺傷害（肺硝子膜指数）は、非肺傷害群では微少であり、垂直軸に沿った部位による差は認められなかった。これに対して肺傷害群では重い肺胞性肺傷害が認められ、特に non-dependent 側で最大であることが示された。一方、末梢気道性肺傷害（上皮の剥離性傷害）は、いずれの群においても dependent 側と non-dependent 側との間に有意な差は認められないことが示された。

2. real time polymerase chain reaction によるサイトカイン mRNA の定量的結果、IL-1 $\beta$ 、IL-6 および MIP-2 の発現は、肺傷害群の non-dependent 側で最大であることが示された。またサイトカイン mRNA 定量的結果は、病理組織学的に解析した肺胞性肺傷害の分布に合致することが示された。

3. *in situ* hybridization によりサイトカイン mRNA 発現の組織学的分布を検討したところ、肺傷害群では non-dependent 側の肺胞上皮に沿って IL-1 $\beta$  と IL-6 mRNA がともに強く発現していたが、dependent 側の肺胞上皮では IL-1 $\beta$  と IL-6 mRNA の発現はともに弱かった。肺傷害群では、末梢気道における IL-1 $\beta$  と IL-6 mRNA の発現レベルは、dependent 側と non-dependent 側とで同等であることが示された。

4. 重量測定および容量測定により機能的残気量を定量的結果、肺傷害群では非肺傷害群に比較して機能的残気量は有意に小さく、%Atelectasis は有意に大きいことが示された。また肺水腫の分布（垂直軸に沿った部位別の wet-to-dry 比）はいずれの群においても均一で、部位による差は認められなかった。

5. CT スキャンを施行したところ、非肺傷害群では均一に含気を認め、無気肺を示す陰影はほとんど認められなかった。肺傷害群では呼気終末において、無気肺を示す陰影が不均一に分布し、それらは特に dependent 側に顕著であった。また含気は non-dependent 側に優位に分布することが示された。

6. ステレオロジー解析の結果、肺傷害群では非肺傷害群と比較して、肺胞壁の体積密度が大きく、逆に肺胞腔の体積密度が小さいことが示された。さらに肺傷害群では、dependent

側の平均肺胞体積は non-dependent 側に比較して有意に小さいことが示された。これに対して非肺傷害群では、dependent 側と non-dependent 側との間に平均肺胞体積の有意差は認められなかった。ステレオロジー解析の結果、CT スキャンで認められた無気肺の dependent 側に優位な分布が、ラットのような小動物において定量的に証明された。

以上、本論文において無気肺に伴う末梢気道性肺傷害は必ずしも無気肺の領域には限定されず、むしろ肺全体に及ぶことが示された。これに対して、無気肺に伴う肺胞性肺傷害は無気肺の領域からは隔たった含気の良い肺胞で起こることが明らかとなった。本研究はこれまで未知に等しかった、人工換気に伴う急性肺傷害における無気肺の病的意義の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。