

S-II-5 急性肺感染症モデルを用いた肺傷害の検討と治療法

¹⁾横浜市立大学医学部麻酔科学講座、²⁾同病理学第2講座

³⁾Department of Anesthesia, University of California San Francisco

倉橋清泰¹⁾、太田周平¹⁾、中村京太¹⁾、長嶋洋治²⁾、佐藤美菜子¹⁾、藤田朝子¹⁾、
馬場靖子¹⁾、神谷律子¹⁾、山田芳嗣¹⁾、Teiji Sawa³⁾、Jeanine P. Wiener-Kronish³⁾

【はじめに】肺に傷害を与える病因は様々であるがその中でも緑膿菌肺炎は集中治療領域で頻度の高い疾患である。著者らは動物実験モデルを用いて緑膿菌肺炎による肺傷害の軽減や治療法についていくつかの示唆に富む知見を得たので報告する。

【研究1】1回換気量を減じた人工呼吸がARDS患者の予後を改善するという報告¹⁾を受けて、緑膿菌肺炎の際の肺傷害に対して保護的な換気の有効性について検討した。麻酔下のラットに気管切開をおき、側臥位にした後、片側肺に緑膿菌浮遊液を注入し6時間にわたって人工換気を行った。換気の方法によって古典的換気(tidal volume: 12 ml/kg, PEEP: 3 cmH₂O)と肺保護的換気(tidal volume: 6 ml/kg, PEEP: 10 cmH₂O)の2群に分類した。緑膿菌を注入した側の肺は高度に傷害され、肺水分量の増加と肺胞洗浄液中の炎症性サイトカイン、tumor necrosis factor (TNF)- α の上昇をみた。また全身では菌血症と血漿 TNF- α の増加、血圧の低下という敗血症性ショックを呈した。これらの現象は古典的換気、肺保護的換気いずれの換気によっても同様に見られた。一方緑膿菌を注入していない肺では、古典的換気により肺胞洗浄液中の TNF- α の増加にみられる初期の炎症所見と肺水分量の増加がみられ、軽度の肺傷害が起こっていることが示唆された。これに対し、肺保護的換気では非感染肺の炎症は抑えられ、肺水分量も正常と同程度で、肺傷害が予防されていた。緑膿菌を含まない注入液を投与された control 群ではいずれの換気を行っても肺の傷害は認められなかった。以上より健康な個体の健康な肺に対しては、古典的換気を行っても肺に傷害を与えないが、肺の他の部分に感染を認め、さらに敗血症の状態に陥ると、古典的換気によって感染のない部分の肺にも傷害と初期の炎症徴候をきたすと考えられる。

【研究2】うさぎに緑膿菌を静脈内持続投与すると、投与開始直後より 10⁴ CFU/ml 程度の菌血症となるが、血圧その他循環は正常に保たれた。一方同量の緑膿菌を片側肺に注入すると、数時間で敗血症性ショックになる。血漿中の TNF- α 濃度は緑膿菌を肺に投与した群では時間の経過とともに増加し、7時間後には静脈内持続投与に比べ有意に高かった。緑膿菌を肺に投与するプロトコールにおいて、緑膿菌の投与 30 分前に anti-TNF- α または interleukin -10 を静脈内投与すると血漿中の TNF- α 濃度は低く抑えられ、敗血症性ショックも予防された。以上より、肺炎を契機とする敗血症の病態は、菌血症そのものによるのではなく肺から全身へ波及した炎症の増幅によることが示された。

【研究3】緑膿菌の病原性は exoenzyme U 等の III 型分泌毒素による。これら毒素そのもの若しくはその毒素を真核細胞に打ち込む運搬機構を標的にした治療(抗体療法等)が新しい治療法として注目される。毒素の運搬に関わると考えられる PcrV という蛋白に対する免疫をされたマウスは、緑膿菌に対する抵抗性を示した。

以上の研究成果より細菌性肺炎の治療戦略として①感染局所におけるグラム陰性菌の III 型分泌毒素またはその運搬システムを標的にした治療法、②全身においては炎症のコントロールによる敗血症の治療、③感染していない肺部分に対しては1回換気量を減じた保護的換気により、人工呼吸に起因する肺傷害を軽減する可能性が考えられ、それぞれ臨床の場での応用が期待される。

【文献】1) ARDSNetwork, *N. Engl. J. Med.* 342:1301, 2000.