

C-51 抗 ICAM-1 抗体の静脈内投与がラットの人工呼吸肺障害に及ぼす影響国立循環器病センター 外科系集中治療科¹、Department of Anesthesia, Harvard Medical School²竹内宗之¹、島岡要²、Robert M. Kacmarek²

急性肺障害においては、好中球の肺への集積が障害発生の重要なステップであり、接着分子がこの過程に関与すると考えられている。そこで、ラットの人工呼吸肺障害 (ventilator-induced lung injury、VILI) において、接着分子の一つである intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) に対する抗体を投与することにより、好中球の肺への集積を抑制し、その結果肺障害を軽減できる、という仮説を検討した。

【方法】麻酔・不動化したラット (180-215g) を、1) VILI 群 (n=9)、2) 抗 ICAM-1 群 (n=10)、3) 肺保護戦略群 (n=5) の3群に振り分けた。抗 ICAM-1 群に対しては抗ラット ICAM-1 モノクローナル抗体を 1mg/kg 静脈内投与した。その後全群で、3時間または死亡するまで以下の人工呼吸を施行した。VILI 群と抗 ICAM-1 群では、PIP27、PEEP0、RR15、F_IO₂ 0.5、肺保護戦略群に対しては PIP10、PEEP5、RR60、F_IO₂ 0.5 とした。血液ガスは 30 分ごとに測定した。実験終了後、呼吸器系圧容量曲線を作成した後、肺の病理標本作製し、肺組織中の好中球密度を計測した。

【結果】150 分後の PaO₂ は、VILI 群と抗 ICAM-1 群で肺保護戦略群より低かった (101±54、51±8、276±9 mmHg、p<0.001)。圧容量曲線の容量 0-1mL に相当するコンプライアンスは、VILI 群と抗 ICAM-1 群で肺保護戦略群より低かった (0.11±0.06、0.07±0.01、0.27±0.07 mL/cmH₂O、p<0.05)。死亡率は VILI 群 56%、抗 ICAM-1 群 100%、

肺保護戦略群 0% で、抗 ICAM-1 群の死亡率が有意に高かった (p<0.05)。単位肺胞あたりの好中球数は VILI 群と抗 ICAM-1 群が肺保護戦略群より多かった (0.11±0.07、0.15±0.08、0.06±0.04、p<0.05)。

【考察】人工呼吸 (PIP27、PEEP0) により重症な肺障害が発症した。ラット人工呼吸肺障害モデルにおいて、抗 ICAM-1 抗体の前投与は、好中球の肺への集積を抑制せず、酸素化や肺メカニクスの悪化も軽減できなかった。抗体投与はむしろ死亡率を上昇させた。

抗 ICAM-1 抗体が VILI において好中球の肺への集積を抑制できなかった原因として、①肺への好中球集積に ICAM-1 は必要ない、②他の要因がより重要である (敗血症での肺への好中球集積においては、好中球の変形しやすさの低下が主な要因であることが知られている¹)、③integrin などの他の接着分子も抑制する必要がある、などが推論される。抗 ICAM-1 抗体が生存率を低下させたことは仮説に反したが、Zeni らの論文でも同様の所見が得られており²、ICAM-1 が急性肺障害の抑制に関与する可能性が示された。その理由としては、①ICAM-1 が炎症を局所化すること³、②ICAM-1 の作用阻害がサイトカインの産生を増進すること⁴、などが考えられた。

【文献】1. Drost, EM. AJRCCM 159: 1696

2. Zeni, F. JAP 87: 299

3. Verdrengh, M. Infect Immun 64: 2804

4. Welty-Wolf, KE. Shock 13: 404