

□ 総説 □

肺循環系とアラキドン酸カスケード

北村 諭* 小林 淳*

ABSTRACT

Pulmonary Circulation and Arachidonic Acid Cascades

Satoshi Kitamura and Jun Kobayashi

Department of Pulmonary Medicine, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

The lung has large vascular beds, where not only gas exchange but also active metabolic functions are carried out. Recently many new facts have been clarified concerning the role of arachidonic acid cascade metabolites in pulmonary circulations. Especially, prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and platelet activating factor play important roles both in the regulation of pulmonary circulation and in pathophysiology of many pulmonary diseases. These substances act as local hormone which is inactivated in pulmonary circulation, or circulating hormone which is not. Many aspects of their characteristic functions have been clarified, but many interactions of these substances are unknown. Much more works will be needed elucidate their true roles.

はじめに

肺は広大な血管床を有しており心拍出量の全量がこの肺血管床を通過する。そこではガス交換という基本的な機能の他に、種々の物質の合成、摂取、活性化、不活性化が行われている。これらの諸機能は肺血管系、気管・気管支系の tonus、肺毛細血管の透過性、肺局所あるいは肺全体の血流量、全身血圧などの調節に密接に関与するものと考えられている。

本稿では肺循環におけるプロスタグランジン (PG), トロンボキサン (TX), ロイコトリエン (LT) などのアラキドン酸カスケード代謝産物の作用について、著者らの教室の実験成績を交えて概説する。

1. アラキドン酸カスケード代謝産物の作用

1) アラキドン酸および各種 PG の作用

アラキドン酸を麻酔成犬に静脈内投与したときの生理学的各パラメータを図1に示す¹⁾。気圧内圧 (PTR), 肺動脈圧 (PPA), 股動脈圧

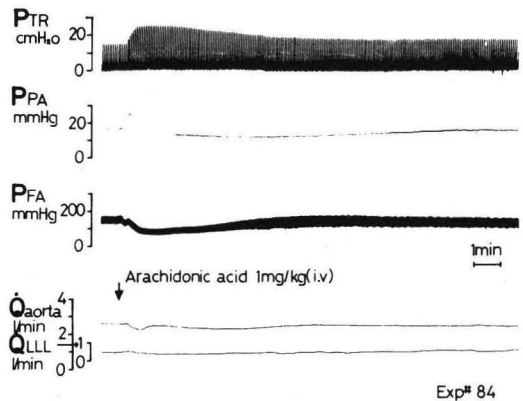


図1 アラキドン酸静注時の麻酔成犬における各種循環パラメーターの変動

* 自治医科大学呼吸内科学教室

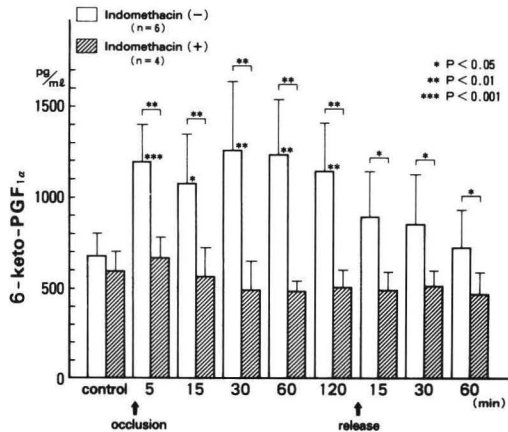


図2 一側肺動脈閉塞時の動脈血中6-keto-PGF_{1α}値の変動

(PFA), 上行大動脈血流量 (QAORTA), 左下葉肺動脈血流量 (QLLL) を示してある。アラキドン酸投与により PTR, PPA の急激な上昇と PFA の低下および QAORTA の減少が認められた。この実験結果は, アラキドン酸から PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, TXA₂ などの血管収縮性物質および PGF_{2α}, PGD₂, TXA₂, LTC₄, LTD₄ などの気管支収縮性物質が放出されている可能性を示唆しているものといえよう。

PGF_{2α} と PGD₂ は同様な実験システムにおいてほぼ類似した作用を示すが, PGD₂ はほとんど全身血圧に作用を及ぼさないのに比し, PGF_{2α} は全身血圧の上昇を惹起する。一方 PGE₂ は気管内圧低下作用を示すとともに全身血圧の著明な低下作用を示した。これはアラキドン酸投与の全身血圧の低下に PGE₂ が関与している可能性を示唆しているものといえよう¹⁾。

著者らが行ったウサギの一側肺動脈閉塞実験の結果を図2に示す。単に一側肺動脈を閉塞させた場合には, オープンカラムで示すように閉塞前と比して動脈血中の6-keto-PGF_{1α} (PGI₂の代謝産物)が有意に増加し, 閉塞解除後には低下している。インドメタシンを前投与した斜線のカラムでは, 閉塞前後で有意の変化は認められない²⁾。血管拡張作用を有する PGI₂ は, 種々の原因で肺動脈圧が上昇すると肺血管内皮細胞で産生・放出され, 肺循環の恒常性を維持するのに役立つものと考えられている。

これらの実験結果により, 肺循環系においては, 異なった作用を有する PG が複雑に影響し合い肺循環を維持調節しているものと考えられる。

またそれらは肺循環を1回通過する際の態度により2つのグループに分けられる。つまり PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂ は肺組織で産生され肺循環に放出され, さらに肺局所においてのみ作用し, 同時に肺で不活化される local hormone と考えられる。これに対して PGI₂ は肺では不活化されず, circulating hormone として作用する。

2) トロンボキサン (TX) A₂, B₂ の作用

著者らは TXA₂ の気道系および肺循環系に及ぼす作用を検索する目的で, 麻酔成犬に安定な TXA₂ (stable TXA₂, STA₂) を静脈内投与した。その結果を図3に示すが, 気管圧内 (PTR) は緩徐に上昇し, 肺動脈圧 (PPA) の急峻な上昇, 体血圧の一過性の低下などが認められた³⁾。

また著者らは図4に示すようにウサギ大動脈切片 (RDA) と肺動脈切片 (RPA) において, 一定量のノルエピネフリンに対する収縮反応を, TXB₂ が用量依存性に増強させることを見いだした。またエピネフリンやアンジオテンシンIIにおいても同様の傾向が認められた⁴⁾。一方, 図5に示すようにトロンボキサン A₂ 合成酵素阻害薬 (DP-1904) を投与した場合には, 逆に一定量のノルエピネフリンに対する収縮反応を濃度依存性に減弱させた。アンジオテンシンII, PGF_{2α} においても同様の傾向が認められた⁵⁾。

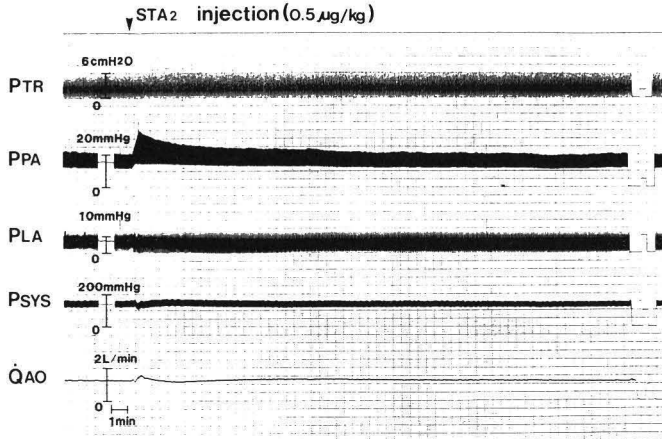


図3 安定型TXA₂ (STA₂) 静注時の麻酔成犬における各種循環パラメーターの変動

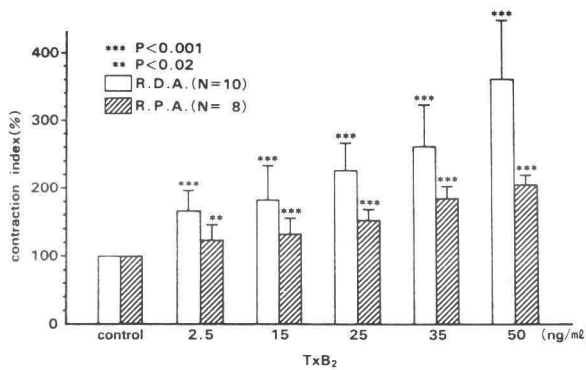


図4 ウサギ下行大動脈切片 (RDA) と肺動脈切片 (RPA) のノルエピネフリンによる収縮反応に対するトロンボキサン B₂ の影響

以上の結果から TXA₂, B₂ は種々の血管収縮性物質の作用を増強させる可能性が示唆された。

3) ロイコトリエン (LT) の作用

麻酔成犬で各種血管作動性物質 1 µg/kg を静注した場合の肺動脈圧の変化を図6にまとめた。縦軸は投与前の肺動脈圧に対する変化率で示した。PGF₂α は 95%、ヒスタミンは 25% の増加率を呈したが、LTC₄, LTD₄ では肺動脈圧が一過性の上昇の後に持続性の低下を認め、それぞれ約 30%、20% の減少をみている。LTE₄ ではわずかに増加した⁶⁾。

モルモット肺動脈切片で中枢と末梢の切片に分けて検討すると、ノルエピネフリンでは両者とも

強く収縮させる。LTC₄, LTD₄ では末梢血管をよく収縮させ、その作用はノルエピネフリンよりも強力である。また PGF₂α や PGD₂ よりもはるかに強力である。

さらにアンジオテンシン II などの血管収縮性物質の肺動脈収縮反応におよぼす LTC₄, LTD₄ の影響を検討したところ、1, 10, 100 pg/ml の微量の LTC₄, LTD₄ の存在下で反応が有意に増強された⁷⁾。

LTD₄ を静脈内投与すると、肺血管抵抗の増加がみられる。この反応はインドメサシンで抑制されることから、LTD₄ による肺血管抵抗の増加には TXA₂ や PGF₂α などの血管平滑筋収縮性

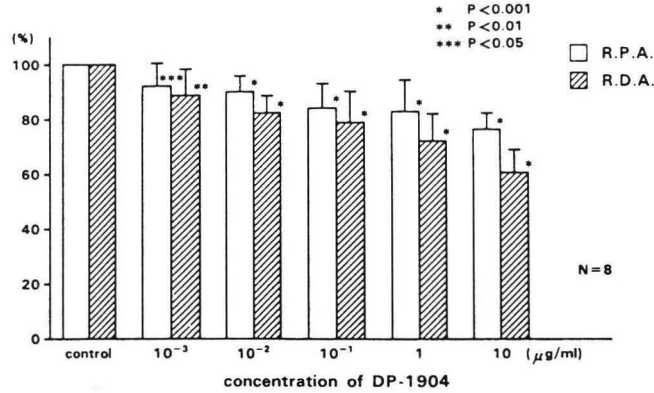


図5 ウサギ肺動脈 (RPA) と下行大動脈切片 (RDA) のアンジオテンシンIIによる収縮反応に対するトロンボキサン合成酵素阻害薬 (DP-1904) の効果

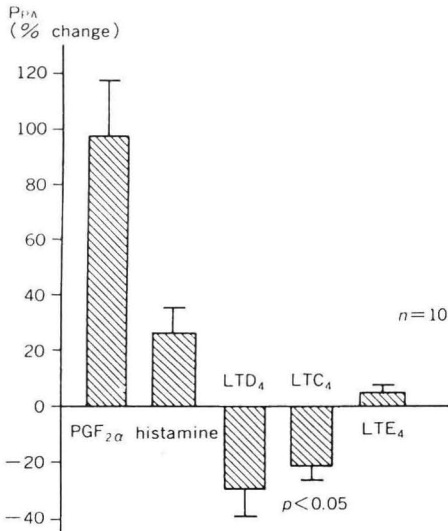


図6 麻酔成犬における各種薬剤 (1 μg/kg) 静注時の肺動脈圧の変動

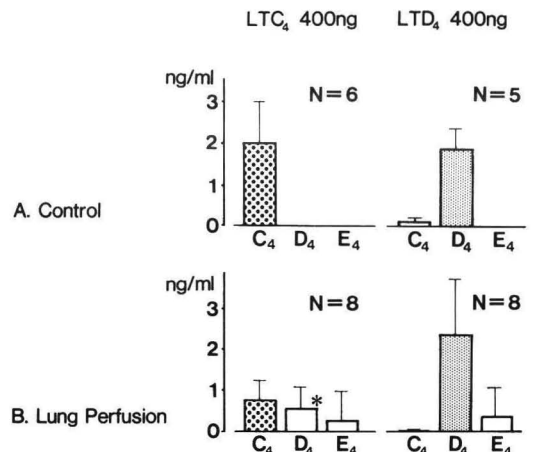


図7 モルモット摘出灌流肺におけるロイコトリエンの代謝

のアラキドン酸カスケード代謝産物の関与が示唆される。

著者らはモルモット摘出灌流肺に LTC₄, LTD₄ を注入し、肺内での代謝を検討した。図7に結果を示すが、図左の LTC₄ を注入した場合には、回収液中に有意に LTD₄ が検出され、LTE₄ も一部で検出された。図左の LTD₄ を注入した場合には、一部で LTE₄ が検出された⁸⁾。これらの結果から、様々な病態で産生・放出されるロイコトリエンは肺内で LTC₄ → LTD₄ → LTE₄

と代謝を受け形を変えながら作用している可能性が示唆された。

4) PAFの作用

著者らは麻酔成犬に PAF を静脈内投与した場合に、図8左に示すように気管内圧 (PTR) の上昇、肺動脈圧 (PPA) の2峰性の上昇、体血圧の2相性の低下などの反応を確認している。ここで図8右に示すようにトロンボキサン合成阻害薬 (OKY-046) を前投与すると気管内圧の変化は認められなくなり、肺動脈圧、体血圧ともに全く異

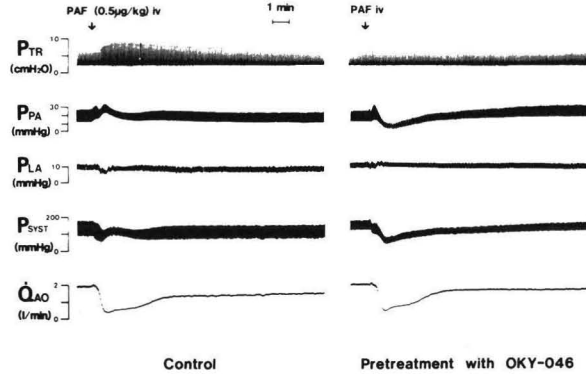


図 8 麻酔成犬における RAF 静注時の各種循環パラメーターの変動とトロンボキサン合成阻害薬 (OKY-046) の影響

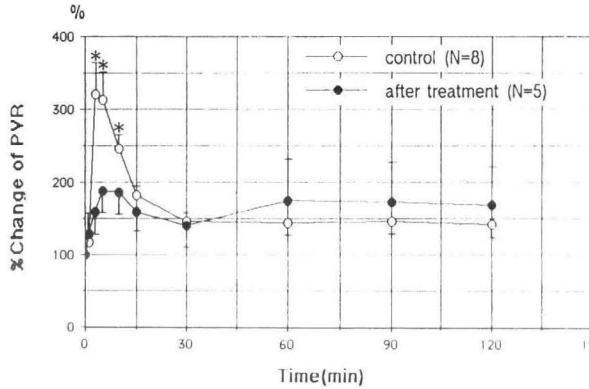


図 9 麻酔成犬にエンドトキシンを静注した時の肺血管抵抗 (RVR) の変化に対するトロンボキサン A₂ 受容体遮断薬の影響

なった変化を呈している⁹⁾。この結果から、PAFの肺循環系、気道系における反応は PAF による直接効果ではなく、TXA₂ などの他のアラキドン酸代謝産物を介したものである可能性が示唆された。

また著者らはウサギ肺動脈切片におけるノルエピネフリン、アンギオテンシン II、PGF_{2α} などの収縮反応が、低濃度の PAF の持続投与により有意に増強されることを確認した¹⁰⁾。

2. 種々の病態におけるアラキドン酸カスケード代謝産物の作用

1) ARDS

ARDS の実験モデルとしてエンドトキシンに

よる lung injury がしばしば用いられるが、その際に多型核白血球をあらかじめ減少させておくことにより肺血管の透過性亢進が抑制されることから、透過性亢進には白血球が関与する可能性が考えられている。またエンドトキシン投与後には末梢血では多型核白血球が減少し、肺では増加することが確認されている。LTB₄ は白血球の走化性、凝集作用を示し、さらに PGE₂ の存在下で血管の透過性を亢進させる作用を有することなどが知られており、この病態における LTB₄、PGE₂ の関与が示唆されている。

また著者らは麻酔成犬にエンドトキシンを投与した際に、気管内圧および肺動脈圧の上昇に対するトロンボキサン A₂ 受容体遮断薬の効果を検討

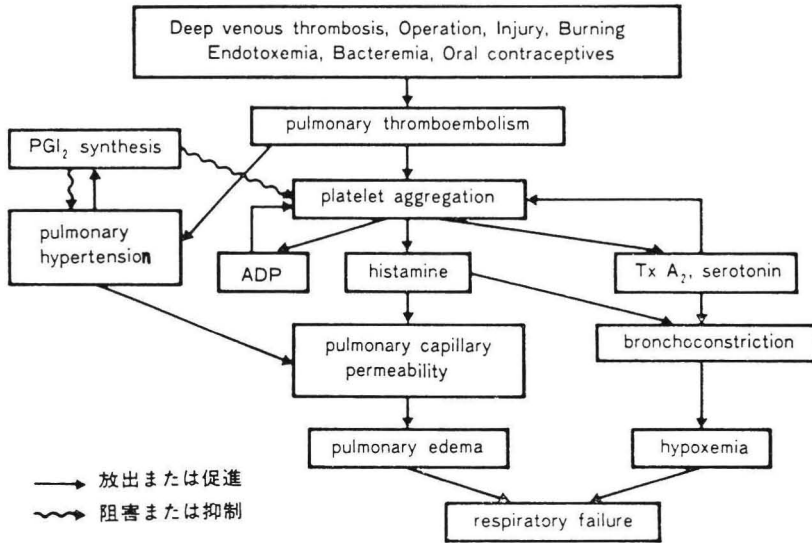


図 10 肺血栓塞栓症症例における呼吸不全発症の病態生理

した。図 9 にトロンボキサン A₂ の受容体遮断薬投与前・後の肺血管抵抗 (PVR) の経時変化を变化率で示した。投与後 15 分までの早期の血管抵抗の上昇が有意に抑制されており、この結果からエンドトキシンによる肺障害時の肺循環系の反応に TXA₂ が関与している可能性が示唆された³⁾。

2) 肺血栓塞栓症

肺血栓塞栓症における PG およびその関連物質と病態との関係を図 10 にまとめた¹¹⁾。種々の原因によって肺毛細血管で血栓が形成された場合、血小板や肺実質から TXA₂ が産生放出され、血小板凝集作用がさらに促進される。この際に TXA₂、セロトニンとともにヒスタミンが放出され、これらが気道収縮を惹起し肺毛細血管透過性亢進とあいまって、肺水腫、低酸素血症を来し呼吸不全状態へと進展する。一方、肺血管床から放出された PGI₂ は抗血小板凝集作用、肺動脈圧下降作用を発揮し、肺毛細血管透過性亢進を抑制するものと思われる。

3) 喫煙

喫煙による影響では、ラットのタバコ煙 10 日間暴露により灌流肺で PGE₂ の不活性化率が低下することが報告されている。著者らも健常者で喫煙負荷によって血中 6-keto-PGF_{1α} が増加す

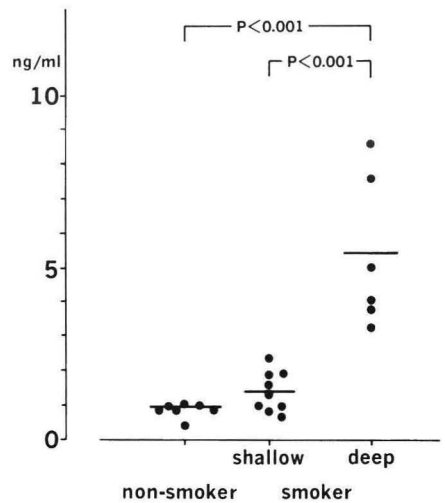


図 11 喫煙者と非喫煙者における血漿トロンボキサン B₂ 値の比較

ることを確認している。また血中 TXB₂ 値は、図 11 に示したように、非喫煙者、ふかし群 (shallow)、深く吸い込む群 (deep) の順で高値となった。これらの機序は明らかではないが、喫煙による気道収縮、肺動脈圧上昇なども深く関与しているものと思われる¹²⁾。

血中ロイコトリエンの変動に関しては、著者らが行った 20 分間にハイライト 5 本という急性喫煙負荷による LTC₄、LTD₄ 値の変化を図 12 に

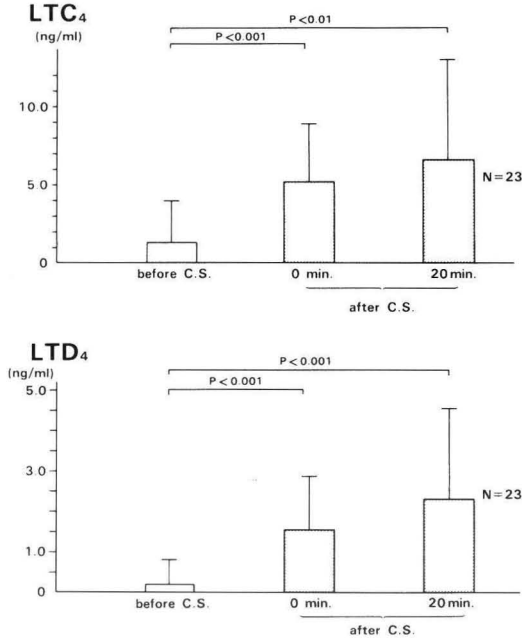


図 12 喫煙前・直後・20分後での血中ロイコトリエン C₄, D₄ 値の変動

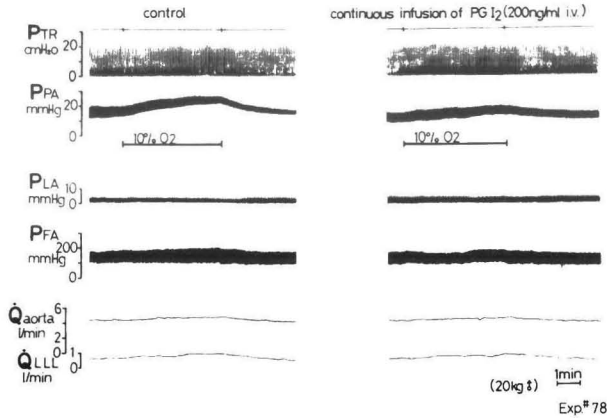


図 13 麻酔成犬の低酸素刺激に対する PGI₂ の影響

示した。斜線で示した喫煙直後および喫煙終了20分後の値は、いずれも喫煙前よりも高値となっている¹³⁾。

4) 低酸素血症

著者らは麻酔成犬に10%酸素、90%窒素ガスを10分間負荷したときに図13に示すように肺動脈圧が上昇することを確認しているが、その変化はPGI₂の持続注入によって抑圧された¹⁴⁾。このようにPGI₂は低酸素血症による肺高血圧に対して抑制作用を有する。

図14に低酸素血症の際の病態とPGおよび関連物質の関係をまとめた。mast cellなどからPGF_{2α}やSRS-Aが放出される。これらの物質はまた気道収縮、肺水腫を惹起し、さらに肺毛細血管透過性を亢進させ、低酸素血症をより悪化させるものと考えられる¹⁵⁾。

5) 酸素負荷、ジーゼル排出ガス

肺の血管内皮細胞は酸素により障害を受けやすいといわれている。100%酸素を2日間負荷したのちに摘出したモルモット肺ではPGF_{2α}の代謝

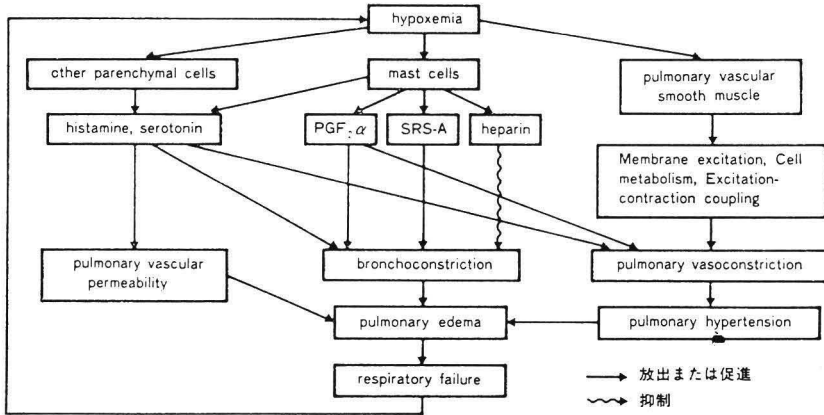


図 14 低酸素血症と呼吸不全の病態生理

率が低下することが報告されている。ラット灌流肺でも同様に PGE₂ の代謝率の低下が報告されている。

著者らもジーゼル排出ガスをラットに 4 日間暴露後のラットの灌流肺で PGF₂α および PGE₂ の代謝率の有意な低下を見いだした。

おわりに

肺循環におけるプロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどのアラキドン酸カスケード代謝産物の作用について、実験成績を交えて概説した。現在も世界中でアラキドン酸カスケードに関連した研究が精力的に進められている。その中から近い将来、肺循環における問題解決の糸口が見つかるものと期待される。

文 献

- 1) 北村 諭, 石原陽子, 杉山幸比古ほか: イヌ気道系および肺循環系におけるプロスタグランジンの作用について. 日胸疾会誌 17: 560-566, 1978
- 2) 石井芳樹, 北村 諭: 血行動態変動時の肺循環系における prostaglandin I₂ の産生およびその役割の検討. 炎症 10: 57-60, 1990.
- 3) 倉富雄四郎, 青木茂行, 大野彰二ほか: エンドトキシンショックにおけるトロンボキサンの関与について. 日胸疾会誌 26 (増刊号): 244, 1988.

- 4) 北村 諭, 久保田真由美, 木平百合子ほか: 気道系・肺循環系における thromboxane B₂ の作用機序. 日本臨床生理学雑誌 17: 399, 1987.
- 5) 清水佳代子, 小林 淳, 岩永知秋ほか: Thromboxane A₂ 生合成阻害剤 DP-1904 の作用について—ウサギ血管平滑筋を用いた実験的研究—. 日本胸部疾患学会雑誌 27: 591, 1989
- 6) 石原陽子, 北村 諭, 高久史磨ほか: イヌ気道系および肺循環系における Leukotriene C₄, D₄, E₄ の作用について. 日胸疾会誌 21: 534-538, 1983
- 7) 北村 諭, 石原陽子, 杉山幸比古ほか: ウサギ肺動脈, 大動脈切片における Leukotriene C₄, D₄ の作用について. 日胸疾会誌 21: 240-246, 1983
- 8) Jun Kobayashi, Satoshi Kitamura: Metabolism of LTC₄ to LTD₄ and LTE₄ in isolated guinea pig lung lobes. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 36: 155-157, 1989
- 9) 大野彰二, 青木茂行, 倉富雄四郎ほか: 血症板活性化因子 (PAF) の気道・循環系への作用機序に関する研究. 日胸疾会誌 26 (増刊号): 243, 1988
- 10) 清水佳代子, 大野彰二, 小林 淳ほか: 肺循環系における血小板活性化因子 (PAF) の作用. 日胸疾会誌 25: 991, 1987
- 11) 肺と心編集同人編: プロスタグランジンと循環器疾患, p. 6. 東京, 克誠堂出版, 1984

- 12) 石原陽子, 庄内香代, 北村 諭ほか：喫煙と肺の代謝. 日胸疾会誌 20 (増刊号) : 60, 1982
 - 13) Jun Kobayashi, Yuriko Kihira, Satoshi Kitamura : Effects of cigarette smoking on blood levels of leukotrienes and plasma levels of complements C3a and C5a in healthy volunteers. Arch Environ Health 43 : 371, 1988
 - 14) 北村 諭, 石原陽子, 杉山幸比古ほか：ハイポキシア, 肺血栓症に対するイヌ気道系, 肺循環系の諸反応におよぼす PGE₁, PGI₂ の効果について. 日胸疾会誌 17 : 488, 1979
 - 15) 肺と心編集同人編：プロスタグランジンと循環器疾患. p. 65. 東京, 克誠堂出版, 1984
-