

□ 総 説 □

人工換気による肺損傷と炎症性メディエータ

今井由美子^{*,**} 宮坂勝之^{**}

はじめに

機械的人工換気が肺組織に不可逆的变化を引き起こすことは、ventilator-induced lung injuryとして知られている。多くの動物実験から ventilator-induced lung injury では肺組織に adult respiratory distress syndrome (ARDS) に類似

した病理的变化が生じることが明らかとなっている。Dreyfuss ら¹⁾は、ラットに 40 cmH₂O の吸気圧で従来の換気法 (CMV) を施行したところ、毛細管内皮細胞の破壊、基底膜の剝離などの ARDS に類似した病理所見が認められたと報告している。津野ら²⁾も子ブタを 40 cmH₂O の吸気圧で換気し、同様の肺病理所見を確認している。

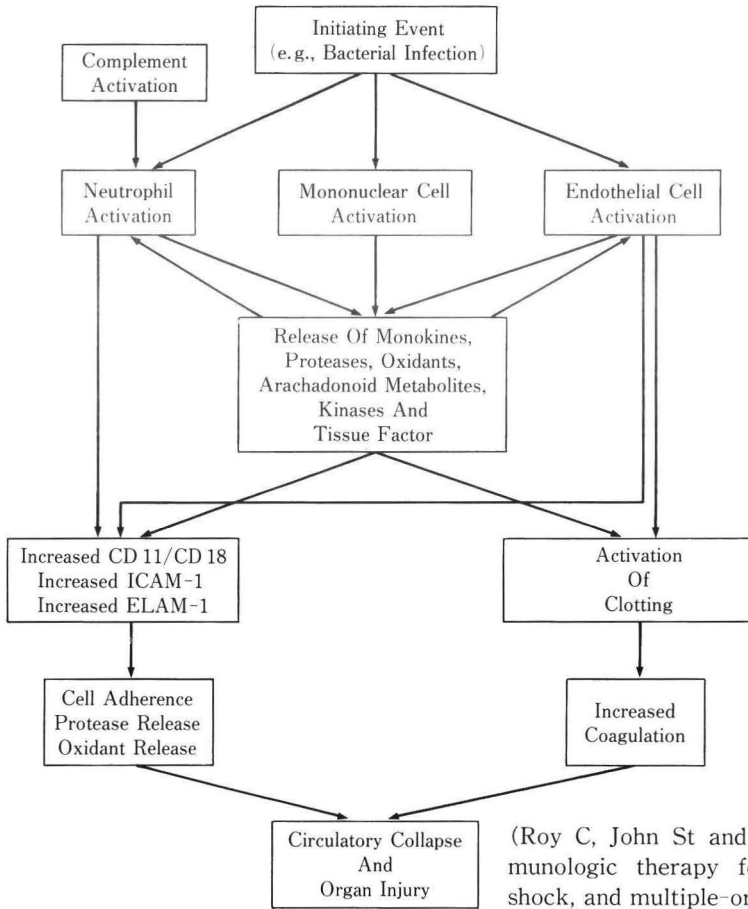


図 1

(Roy C, John St and Dorinsky P: Immunologic therapy for ARDS, septic shock, and multiple-organ failure, Chest 103: 932-943, 1993, より引用)

* 昭和大学小児科 (〒142 品川区旗の台1-5-8)

** 国立小児病院医療研究センター病態生理

表 1 急性肺損傷の発症に関与する主な因子

(A) 細胞成分
好中球
マクロファージ
単球
リンパ球
血小板
血管内皮細胞
(B) mediator
① complement fragment
C3a, C5a
② coagulation/fibrinolytic system
③ reactive oxygen species
superoxide anion
hydrogen peroxide
hydroxyl radical
singlet oxygen
④ protease
elastase
⑤ lipid mediator
a) arachidonic acid metabolites
prostaglandin, thromboxane, leukotriene
b) platelet-activating factor
⑥ cytokine
TNF, IL-1, 6, 8, IFN- γ
⑦ adhesion molecule
CD 11/CD 18
GMP-140, ELAM-1, ICAM-1

(鈴木幸男, 青木琢也, 山口佳寿博: 急性肺損傷の免疫学的治療. 呼と循 42(1):12, 1994, より引用)

また Hamilton ら³⁾は肺洗浄にてサーファクタント欠乏状態にした成熟家兎を CMV で平均気道内圧 (MAP) 15 cmH₂O で換気すると無気肺, 硝子膜形成などの ARDS に類似した病像を示すことを報告している。

最近, 急性肺損傷, あるいはその重症例としてとらえられている ARDS の発症に, 炎症性メディエータが重要な役割を果たしていることが明らかとなった。しかし, ventilator-induced lung injury と炎症性メディエータの関係に関する検討は少なく, 発症のメカニズムは充分解明されていないのが現状である。本稿ではまず, 急性肺損

傷, ARDS の発症機序について簡単に述べ, ついで ventilator-induced lung injury と炎症性メディエータの関係について, 肺洗浄家兎モデルでの研究を中心に概説する。最後に高頻度振動換気法 (HFO) と ventilator-induced lung injury に関して炎症性メディエータの方面からの研究について言及する。

1. 急性肺損傷と炎症性メディエータ

急性肺損傷は肺を構成する細胞および組織の炎症による傷害の総称であり, その本態は血管内皮の障害による透過性亢進型肺水腫である。急性肺損傷は感染, 外傷, ショックなどの様々な原因によって生じる。急性肺損傷の発症機序に関しては主としてエンドトキシンによる敗血症モデルを用いて研究されてきた。その結果, 急性肺損傷あるいは ARDS の発症機序として, 図 1 に示す機序が提唱されている⁴⁾。すなわち, まず細菌感染などの Initiating Event が生体に加わると補体などの体液成分や好中球, マクロファージ, 血管内皮細胞など炎症細胞が活性化される。活性化された炎症細胞からアラキドン酸代謝産物, 血小板活性化因子 (PAF), プロテアーゼ, 活性酸素, サイトカインなどの炎症性メディエータが産生・放出される。またこれらの細胞成分やメディエータは, ICAM (intercellular adhesion molecule)-1 や ELAM (endothelial leukocyte adhesion molecule)-1 などの白血球接着因子を産生し, 白血球の血管内皮へ粘着を促し, 白血球の肺への集積が起こる。このように炎症細胞やメディエータが相互に作用しあって, 血管内皮が障害され, 肺損傷が惹起される。急性肺損傷に関与すると考えられている細胞成分およびメディエータを表 1 にまとめる。

2. ventilator-induced lung injury と炎症性メディエータ

ventilator-induced lung injury と炎症性メディエータの関係について, 肺洗浄家兎のモデルを用いた研究を中心に述べる。最初にこのモデルについて以下に簡単に説明する。麻酔した家兎に気管切開を行い, 生食で肺洗浄を繰り返しサー

ファクタント欠乏肺を作製する。これにCMVでMAP 15 cmH₂Oで人工換気を数時間施行すると、肺硝子膜や無気肺が形成され、肺のコンプライアンスは低下し、酸素化は障害され、新生児呼吸窮迫症候群（RDS）やARDSに類似した病像を示す³⁾。

1) 炎症細胞の関与

同モデルをCMVで4時間換気すると、換気終了後の気管支肺胞洗浄液（BALF）では好中球が著しく増加する。さらに同モデルで認められる酸素化の低下、肺高血圧、好中球の肺内集積および硝子膜や無気肺の形成などの病理的变化は、末梢血白血球を減少させることによって軽減する⁵⁾⁶⁾。以上のような結果から同モデルにおける肺損傷には好中球が強く関与していると思われるが、どのようなメカニズムで好中球が肺損傷に関わっていくかに関しては未だ説明されていない。

一般に急性肺損傷においては、好中球の活性化および肺血管内皮細胞への粘着が第一段階と考えられている。最近、この白血球と血管内皮細胞間に存在する粘着機構が解明されつつある（表2）⁷⁾。表3に細胞膜表面に存在する接着因子についてまとめた。これらの接着因子は白血球の膜表面のみならず血管内皮表面にも存在し、急性肺損傷あるいはARDSの発症に関与していることが指摘されている。ventilator-induced lung injury

の病態におけるこれらの接着因子の役割に関しては現在のところ不明であるが、今後の検討課題であると考えられる。

ところで、好中球が高度に減少した症例においてもARDSが発症したことが報告され⁸⁾、また動物実験モデルにおいても同様の報告⁹⁾が認められる。これらは白血球以外の細胞成分、とくに肺内に多く存在するマクロファージの急性肺損傷への関与を示唆するものであると思われる。マクロファージはサイトカイン、免疫複合体、補体、エンドトキシンなどにより活性化され、活性酸素、蛋白融解酵素、PAFをはじめとする脂質系の液性因子やTNF、IL-1などのサイトカインを放出し、急性肺損傷あるいはARDSの発症への関与が指摘されている¹⁰⁾。今後肺内マクロファージに焦点をあてたventilator-induced lung injuryの発症機序に関する研究が待たれる。

表2 好中球の血管内皮細胞粘着機構

1. 自然粘着
2. 細胞膜表面の粘着糖蛋白質分子
 - a. 好中球細胞膜表面
 - b. 内皮細胞膜表面
3. 内皮細胞膜の液性成分による変化

（石坂彰敏：ARDSの細胞学。呼と循 39(2)：107, 1991, より引用）

表3 細胞質膜表面の接着因子

	白血球表面	内皮細胞表面
糖蛋白質	Mac-1 LFA-1 p 150.95	ICAM-1 ELAM-1
刺激因子	C 5 a ロイコトリエン B 4 (LTB ₄) 血小板活性化因子 (PAF) EMLP	インターロイキン 1 (IL-1) 腫瘍壊死物質 (TNF) エンドトキシン
刺激因子の最大作用発現までの時間	数分以内	数時間

ICAM-1：intercellular adhesion molecule-1

ELAM-1：endothelial leukocyte adhesion molecule-1

FMLP：formyl methionyl leucyl phenylalanine

（石坂彰敏：ARDSの細胞学。呼と循 39(2)：107, 1991, より引用）

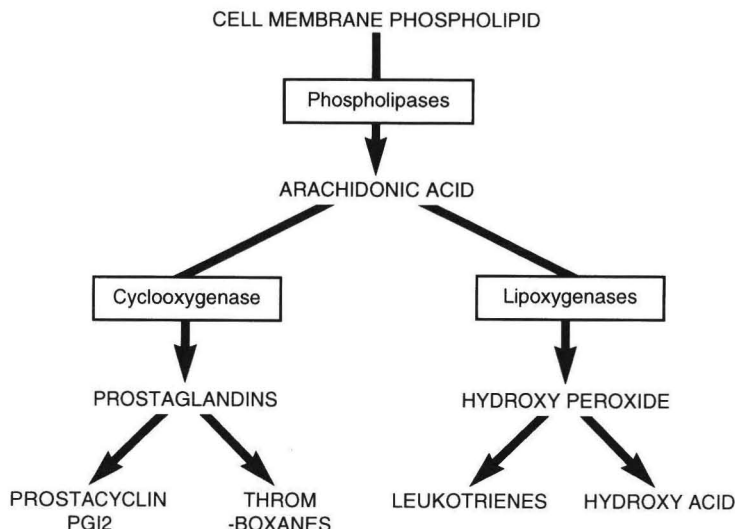


図 2

2) アラキドン酸代謝産物および PAF

肺では cyclooxygenase および lipoxygenase 代謝経路を介して多くのアラキドン酸代謝産物が産生されるが、これらは種々の生理活性を有している (図 2)。最近、これらの物質の急性肺損傷への関与を解明する方法の一つとして、さまざまな急性肺損傷モデルにこれらの合成阻害薬あるいは受容体拮抗薬を投与してその効果を検討する方法が試みられている。ventilator-induced lung injury については、肺洗浄家兎モデルを用いて同様の手法の研究が行われているので以下にその研究結果を示す。

同モデルでは cyclooxygenase 合成阻害薬インドメタシンの前投与で酸素化は改善し、肺高血圧は抑制され、また Tx 受容体拮抗薬 L 655,240 を前投与すると肺高血圧は抑制された¹¹⁾。このことから同モデルにおける肺損傷には cyclooxygenase 代謝産物とくに Tx_{A2} が関与していると考えられる。

また著者らは同モデルにおける PAF の関与を明らかとするために以下の実験を行った。肺洗浄でサーファクタント欠乏肺を作製した後、PAF 拮抗薬投与群 (Y-24180 群) と非投与群 (control 群) に分け、投与群では、Y-24180 を 1 mg/kg 経口投与した。両群とも CMV で 4 時間人工換気を行った。その結果、PAF 拮抗薬の投与で

酸素化は有意に改善し (図 3)、肺への多核白血球浸潤は抑制された。また、PAF 拮抗薬は BALF 中の Tx_{A2} の産生を抑制した (図 4)。これらのことから同モデルにおける肺損傷の進展には PAF が重要な役割を果たしていると考えられ、また同モデルでの Tx_{A2} の産生増加は、一部 PAF を介している可能性が示唆された。PAF は直接的あるいは気道に浸潤した多核白血球や血小板を活性化することにより、Tx をはじめとする種々のメディエータと関連しながら血管内皮細胞を障害していくと推測される。

3) サイトカイン

サイトカインはマクロファージやリンパ球などから放出される情報伝達 (シグナル) 蛋白で、隣接した細胞機能に影響を及ぼす。急性肺損傷あるいは ARDS の発症に関わっている可能性のあるサイトカインとしては、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor ; TNF)、インターロイキン (Interleukin ; IL)-1,2,6,8, ERP (enzyme relating peptide) などがある。これらのサイトカインの急性肺損傷における役割については優れた総説がある¹²⁾。ventilator-induced lung injury との関係については著者らの肺洗浄家兎モデルでの TNF に関する検討がみられるのみである。以下に TNF について簡単に述べ、ついで肺洗浄家兎モデルでの検討結果を示す。

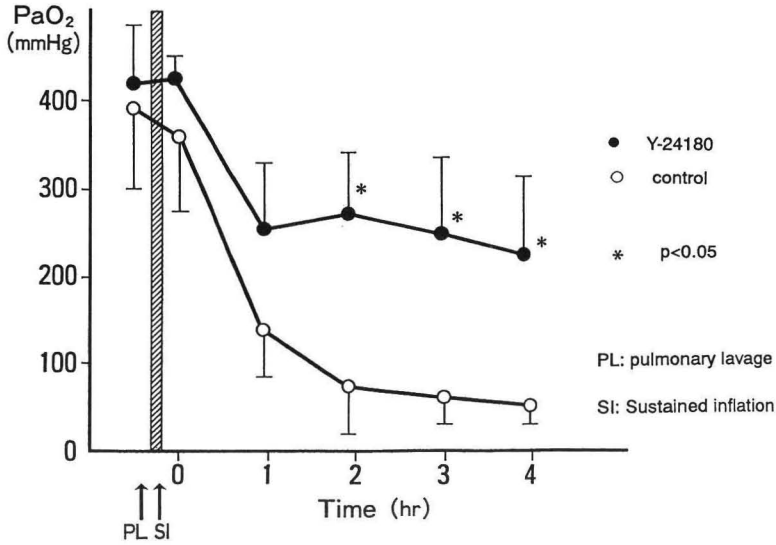


図 3 Plot of arterial PO_2 (PaO_2) vs. time for 4-h experiments. Values appearing immediately before crosshatched area represent control values before pulmonary lavage. Values appearing after crosshatched area represent post-SI values. Vertical bars denote SD.

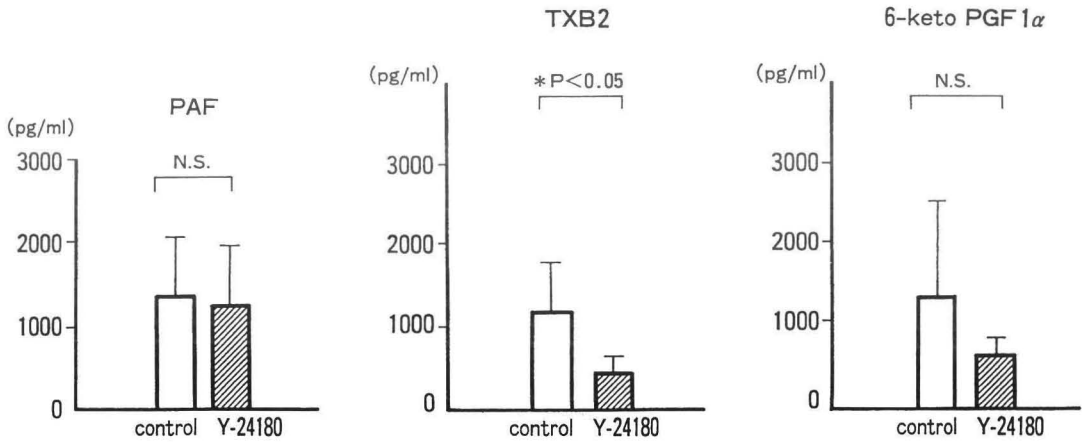


図 4 Levels of PAF, TxB_2 and 6-keto $PGF\ 1\alpha$ recovered from lung lavage. Error bars, SD.

TNFは単球，とりわけマクロファージから産生されるサイトカインであるが，TNFに対するレセプタは種々の細胞に存在することから(図5)，その作用は多岐の細胞にわたる。TNFはこれらの細胞と係わり合いを持ち，介在するサイトカインとネットワークを形成して(図6)，直接的あるいは他のサイトカインを誘導するという間接作用により種々の細胞機能を調節している。また，TNFはサイトカインのみならず，活性酸素類，ロイコトリエンB₄，PG，PAFなどの産生

増強をもたらし，これらのメディエータともネットワークを形成している。炎症においては起炎作用から組織の修復という終焉まで関与していると考えられており，最近急性肺損傷，ARDSの発症において重要な役割を果たしていることが明らかとなった¹²⁾。

ventilator-induced lung injuryとTNFの関連については，肺洗浄家兎モデルを用いた抗TNF抗体の肺損傷抑制効果に関する研究がある¹³⁾。肺洗浄でサーファクタント欠乏肺を作製した後，

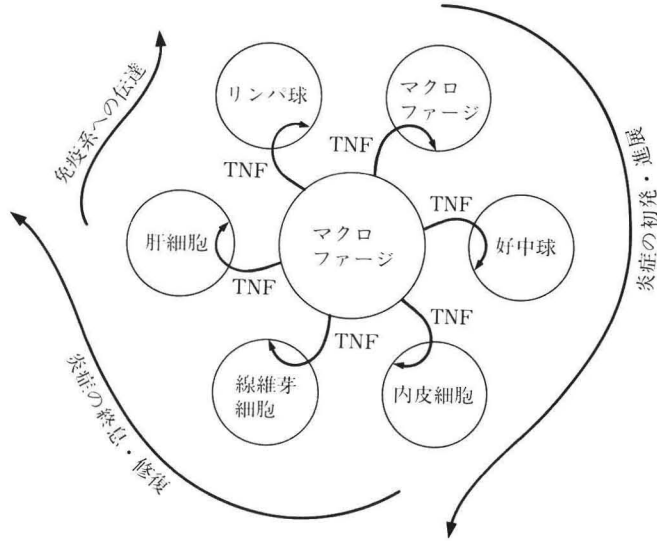


図 5 TNF と各種細胞の係わりあい
 (山崎正利：主要壊死因子 ENF_{α} サイトカイン, 笠倉新平編, p 74, 日本医学館, 1991, より引用)

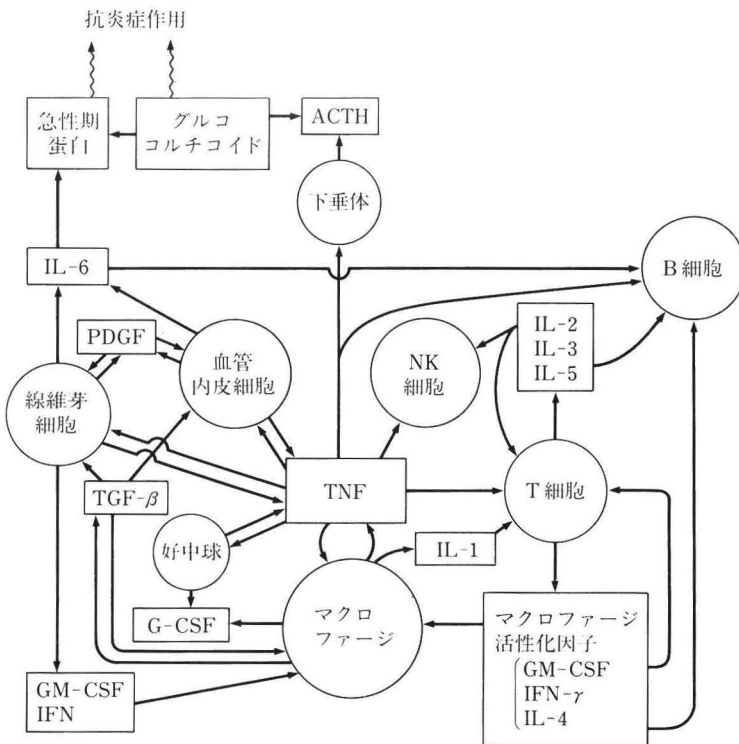


図 6 TNF と細胞, サイトカインの相互作用
 (山崎正利：主要壊死因子 ENF_{α} サイトカイン, 笠倉新平編, p 77, 日本医学館, 1991, より引用)

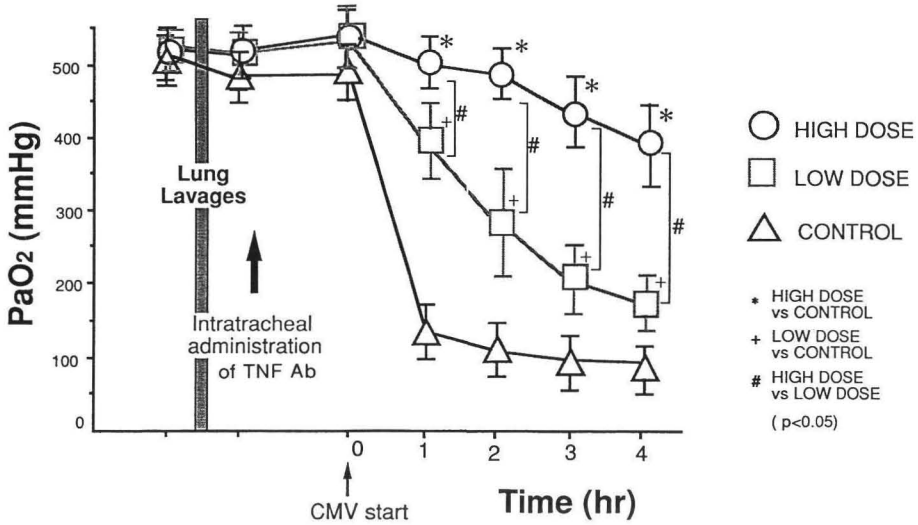


図 7 Changes in PaO₂

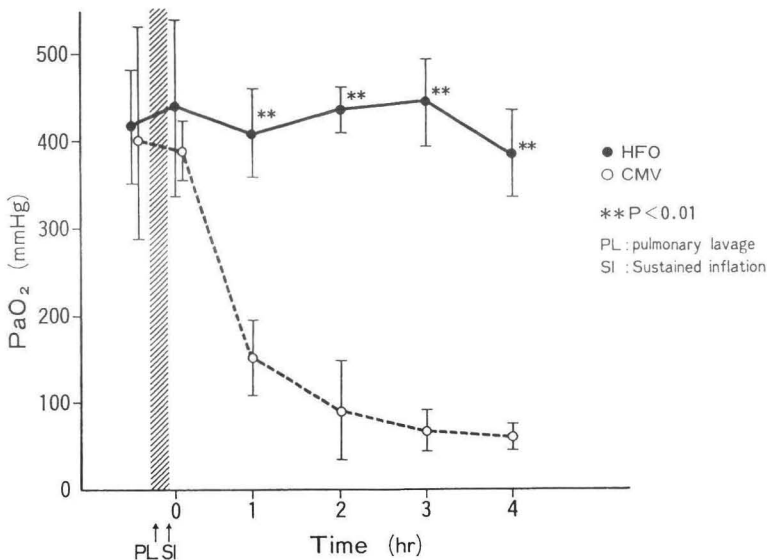


図 8 Plot of arterial PO₂ (PaO₂) vs. time for 4-h experiments. Values appearing immediately before crosshatched area represent control values before pulmonary lavage. values appearing after crosshatched area represent post-SI values. Vertical bars denote SD.

high dose 群, low dose 群, control 群の 3 群に分けた。polyclonal 抗 TNFrabbit 抗体を high dose 群では 1 mg/kg, low dose 群では 0.2 mg/kg 気管内に投与した。その後 CMV で 4 時間人工換気を行った。その結果, 抗 TNF 抗体の気管内投与により, 酸素化は著明に改善し (図 7), 肺コンプライアンス, および肺病理所見も改善

し, BALF への好中球浸潤は軽減した。この結果から同モデルにおける肺損傷には TNF が重要な役割を果たしていることがわかり, 抗 TNF 抗体を肺内へ局所投与することにより肺損傷が予防できる可能性が推測された。しかし, ventilator-induced lung injury において一連のサイトカインネットワークがどのようなメカニズムで肺損傷

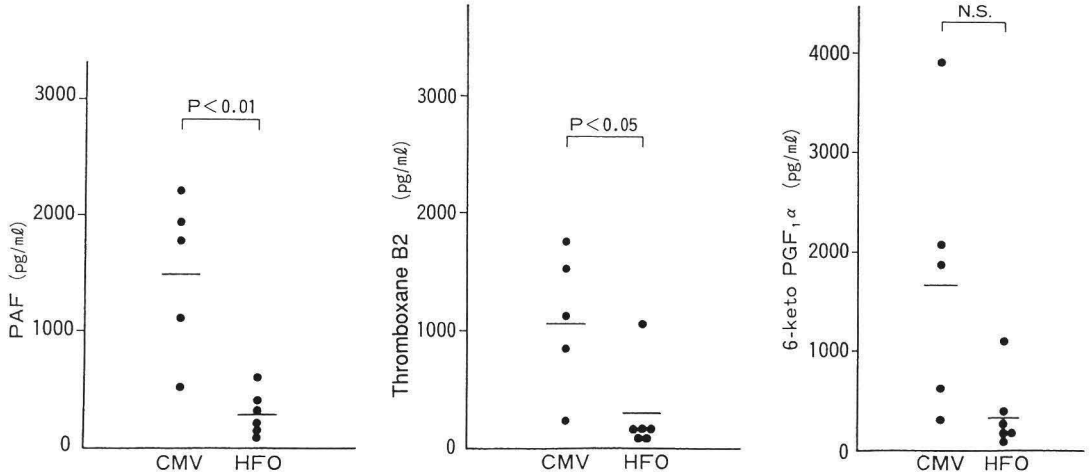


図 9

に關与しているかは未解明の点が多く、今後の検討が待たれる。

3. ventilator-induced lung injury と HFO — 高頻度振動換気法 (HFO) —

最近 HFO が ventilator-induced lung injury との關係で注目されている。HFO は臨床ではすでに小児の重傷呼吸不全に対して高い効果を認め、新生児領域を中心に広く一般的に使用されている。HFO は肺洗浄家兎のサーファクタント欠乏モデル³⁾や未熟ヒヒ¹⁵⁾などの実験から CMV に比して圧損傷が少なく、血液ガスの経過も良好である (図 8) ことが示されている。サーファクタントが欠乏した肺に CMV で人工換気を行うと、吸気時に肺を開こうとする力は虚脱状態になった肺胞を開く力としても働くが、それよりも終末気管支の過伸展を来し上皮細胞の断裂を起し、蛋白の漏出から肺硝子膜の形成につながる。ところが HFO で肺がひらいた状態で換気を行うと CMV のような虚脱再開放を繰り返すことがないので肺損傷を軽減させることができると考えられている。

著者らは炎症性メディエータの方面から CMV と HFO の比較を行った¹⁴⁾。肺洗浄家兎モデルにおいて MAP 15 cmH₂O で 4 時間人工換気を施行すると、BALF 中の Tx および PAF は HFO では CMV に比べ低値であった (図 9)。未熟ヒヒ

を用いた実験¹⁵⁾でも HFO では CMV に比べ肺における PAF の遊離が少なかったという報告がある。また松岡らは¹⁶⁾、同モデルの肺損傷における好中球の活性化に着目し、末梢血および BALF 中の好中球のルミノール依存性化学発光 (LDCL) を測定し、CMV と HFO の比較を行った。その結果、BALF 中好中球の LDCL は CMV では HFO に比して低値をとり、CMV では BALF の好中球が活性化されその機能が枯渇している可能性を考察している。これらの結果から、HFO は CMV に比して炎症性メディエータあるいは好中球の活性化の面からも ventilator-induced lung injury を軽減または予防しうる可能性が考えられる。

おわりに

ventilator-induced lung injury と炎症性メディエータの關係について、肺洗浄家兎モデルでの研究結果を中心に述べた。また最近、HFO が ventilator-induced lung injury との關係で注目されているが、炎症性メディエータの面からも HFO は CMV に比して肺損傷を軽減させる可能性が考えられた。

参考文献

- 1) Dreyfuss D, Basset G, Soler P, et al: Intermittent positive hyperventilation with high

- inflation pressure produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 132 : 880-884, 1985
- 2) Tsuno K, Miura K, Morioka T, et al : Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis* 143 : 1115-1120, 1991
 - 3) Hamilton PP, Onayemi A, Bryan AC, et al : Comparison of conventional and high-frequency ventilation : oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 55 : 131-138, 1983
 - 4) Roy C, John St and Dorinsky P : Immunologic therapy for ARDS, septic shock, and multiple-organ failure. *Chest* 103 : 932-943, 1993
 - 5) Kawano T, Mori S, Bryan AC, et al : Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol* 62(1) : 27-33, 1987
 - 6) Burger R and Bryan AC : Pulmonary hypertension after postlavage lung injury in rabbits : possible role of polymorphonuclear leukocytes. *J Appl Physiol* 71(5) : 1990-1995, 1991
 - 7) Worthen GS, Tonnesen MG, Lien DC, et al : Interaction of leukocytes with the pulmonary endothelium. In : *Pulmonary endothelium in health and disease*, Ryan US (ed). Dekker, New York, pp 123-160, 1987
 - 8) Laufe MD, Simon RH, Flint A, et al : Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *Am J Med* 80 : 1022-1026, 1986
 - 9) Stephens KE, Ishizaka A, Wu Z, et al : Granulocyte depletion prevents tumor necrosis factor-mediated acute lung injury in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 138 : 1300-1307, 1988
 - 10) Sibille Y, Reynolds HY, et al : Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 141 : 471-501, 1990
 - 11) Burger RD, Fung D and Bryan AC : Lung injury in a surfactant-deficient lung modified by indomethacin. *J Appl Physiol* 69(6) : 2067-2071, 1990
 - 12) Kelly J : Cytokine of the lung. *Am Rev Respir Dis* 141(3) : 765-788, 1991
 - 13) Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, et al : Intratracheal administration of anti-tumor necrosis factor antibodies may attenuate lung injury in surfactant depleted rabbits. *American thoracic society* 1994
 - 14) Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, et al : Inflammatory chemical mediators during conventional and high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 1550-1554, 1994
 - 15) Meredith KS, DeLemos RA, Coalson JJ, et al : Role of lung injury in pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *J Appl Physiol* 66(5) : 2150-2158, 1989
 - 16) Matsuoka T, Kawano T and Miyasaka K : Role of high-frequency ventilation in surfactant-depleted lung injury as measured by granulocytes. *J Appl Physiol* 76(2) : 539-544, 1994
-