

## 〔一般演題〕

## 急性肺障害における血清アンジオテンシン 変換酵素活性の変動

五 藤 恵 次\* 近 藤 哲 司\* 梶 木 秀 樹\*

福 島 泰 法\* 落 合 陽 治\* 小 坂 二 度 見\*

### はじめに

アンジオテンシン I 変換酵素 (angiotensin converting enzyme ; ACE) は、肺血管内皮細胞に多く存在し、アンジオテンシン II を生成し、肺循環の調節に関与している<sup>1)</sup>。したがって、肺障害において肺血管内皮細胞が障害されれば ACE が放出され、血清 ACE 活性は上昇するものと予想される。したがって、ACE の測定は、臨床上、診断および病態の把握に有用であると考えられる。さらに、ACE により肺循環も影響を受けるものと推察される。しかし、急性の肺障害における ACE 活性の変動の報告は少なく、血管内皮を障害すると推測される肺塞栓症に関する報告はない。

今回われわれは、雑種成犬を用いトロンビン注入による肺血栓塞栓モデルおよび空気注入による空気塞栓モデルを作成し、急性期の ACE 活性と呼吸循環機能について検討した。

### 研究方法

体重 7~13 kg (平均 10 kg) の雑種成犬 18 頭を用い、thiopental sodium で麻酔を導入し、気管内挿管後 40% 酸素で間欠的陽圧呼吸 (IPPV) を施行した。人工呼吸器は Penlon 社製 Oxford Ventilator を使用した。換気回数を毎分 15 回とし、Paco<sub>2</sub> が 30~40 mmHg となるように 1 回換気量を調節した。以後必要に応じて thiopental sodium および pancuronium bromide を適宜追加投与し、麻酔を維持した。

外頸静脈より小児用 Swan-Ganz カテーテルを

肺動脈内に挿入し、心拍出量、肺動脈圧、そのほかの測定を行った。大腿動脈にカテーテルを挿入し、動脈圧を測定し、大腿静脈カテーテルより乳酸加リソゲル液 (5~10 ml/kg 体重/時) を持続点滴した。同時に心電図、中心静脈圧、血液ガス分析 (動脈血) を測定した。心拍出量は Cardiac Output Computer (Model 9520, Edwards 社製) を用い、動脈圧、肺動脈圧、中心静脈圧、肺動脈楔入圧 (PCWP) の記録は、ポリグラフシステム (日本光電社) で行い、用いたトランスデューサーは P 231 D (Gould 社製) である。血液ガス分析は、PH-blood Gas Analyzer (Model 168, Corning 社製) で測定した。ACE 活性および血清蛋白は動脈血を用いた。ACA 活性は、合成基質 p-hydroxybenzoyl-glycyl-L-histidyl-L-leucine を用いた比色法 (ACE カラー法、富士臓器製薬)<sup>2)</sup>にて、血清蛋白は、ビューレット法 (仔牛血清アルブミンを標準とした) にて測定し、血清蛋白当りの ACE 活性を求めた。

IPPV 60 分後に各種の測定を行い、これを注入前値として以後を 3 群に分類した。すなわち

1) コントロール群 (G-C 群) : IPPV をさらに 120 分間継続し、60 分、120 分の時点で測定を行った。

2) トロンビン注入群 (G-T 群) : 肺動脈内に生理食塩水に溶解したトロンビン (300 単位/kg 体重) を静注し、注入後 30 分、60 分、90 分、120 分の時点で測定した。

3) 空気注入群 (G-A 群) : 肺動脈内に空気 (1 ml/kg 体重) を注入し、2) と同様に測定した。

なお、実験終了後剖検により、トロンビン注入群では肺に梗塞と出血部位を認めた。空気注入群

表 1 血清蛋白当りのアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性と呼吸循環機能

		群	注入前値	30分値	60分値	90分値	120分値	Mean±S.E.
ACE活性 (mU/mg protein)×10 <sup>-3</sup>	G-C	156±16	—	165±17	—	169±19	—	169±19
	G-T	145±18	167±18 <sup>a</sup>	165±15 <sup>b</sup>	194±27 <sup>b</sup>	176±20 <sup>b</sup>	176±20 <sup>b</sup>	176±20 <sup>b</sup>
	G-A	170±8	171±10	173±12	174±13	179±12	179±12	179±12
HR (回/min)	G-C	180±10	—	157±7	—	154±21	—	154±21
	G-T	163±3	151±7	150±13	150±15	153±17	153±17	153±17
	G-A	171±10	156±10	149±13	153±9	152±9	152±9	152±9
mBP (mmHg)	G-C	117±9	—	118±7	—	122±10	—	122±10
	G-T	130±10	140±5	145±6	143±6	144±8	144±8	144±8
	G-A	116±6	114±5	124±5	130±7	132±7	132±7	132±7
mPAP (mmHg)	G-C	18±2	—	17±1	—	17±1	—	17±1
	G-T	25±4	36±5 <sup>a</sup>	32±3 <sup>b,c,f</sup>	31±3 <sup>f</sup>	31±3 <sup>c,f</sup>	31±3 <sup>c,f</sup>	31±3 <sup>c,f</sup>
	G-A	20±2	23±3	21±2	20±2	21±2	21±2	21±2
PCWP (mmHg)	G-C	12±1	—	11±1	—	12±2	—	12±2
	G-T	15±2	18±2 <sup>b</sup>	19±3 <sup>d</sup>	19±2	19±3	19±3	19±3
	G-A	12±2	14±2	13±2	14±2	14±2	14±2	14±2
C.I. (l/min/m <sup>2</sup> )	G-C	4.6±0.4	—	3.7±0.3	—	3.5±0.3	—	3.5±0.3
	G-T	4.7±0.3	3.2±0.4 <sup>b</sup>	3.3±0.3 <sup>b</sup>	3.4±0.2 <sup>b</sup>	3.3±0.2 <sup>b</sup>	3.3±0.2 <sup>b</sup>	3.3±0.2 <sup>b</sup>
	G-A	4.4±0.3	3.9±0.4	3.5±0.4	3.1±0.3 <sup>b</sup>	3.0±0.4 <sup>b</sup>	3.0±0.4 <sup>b</sup>	3.0±0.4 <sup>b</sup>
PVRI (dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> )	G-C	114±16	—	114±8	—	123±19	—	123±19
	G-T	169±26	433±62 <sup>a,e</sup>	327±78 <sup>d</sup>	302±81	305±60 <sup>d</sup>	305±60 <sup>d</sup>	305±60 <sup>d</sup>
	G-A	158±25	164±19	174±21 <sup>d</sup>	173±17	182±27	182±27	182±27
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	G-C	198±14	—	196±17	—	197±15	—	197±15
	G-T	191±16	162±18 <sup>b</sup>	159±16 <sup>b</sup>	159±16 <sup>b</sup>	158±15 <sup>b</sup>	158±15 <sup>b</sup>	158±15 <sup>b</sup>
	G-A	195±8	189±11	190±12	188±12	164±13	164±13	164±13
A-aDO <sub>2</sub> (mmHg)	G-C	49±12	—	53±22	—	51±21	—	51±21
	G-T	51±15	80±17	81±14 <sup>a</sup>	81±14 <sup>b</sup>	84±15 <sup>b</sup>	—	84±15 <sup>b</sup>
	G-A	55±8	56±11	56±13	65±13	69±11 <sup>a</sup>	—	69±11 <sup>a</sup>
Qs/Qt (%)	G-C	8±3	—	5±2	—	6±3	—	6±3
	G-T	10±2	8±2	11±2	12±1	11±1	—	11±1
	G-A	7±2	8±2	7±2	7±2	7±1	—	7±1

G-C: コントロール群, G-T: トロンビン注入群, G-A: 空気注入群

a: significant difference versus pre-injection ( $P < 0.01$ ), b: significant difference versus pre-injection ( $P < 0.05$ )c: significant difference versus G-C ( $P < 0.01$ ), d: significant difference versus G-C ( $P < 0.05$ )e: significant difference versus G-A ( $P < 0.01$ ), f: significant difference versus G-A ( $P < 0.05$ )

では、肉眼的変化を認めなかった。

犬の体表面積(BSA), 肺血管抵抗係数(PVRI), シャント率(Qs/Qt)は以下の式で求めた。

$$BSA = W^{0.667} \times 10^{-4} \text{ (m}^2\text{)}$$

$$PVRI = (mPAP - PCWP) / C.I. \times 80$$

$$(\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2)$$

$$Qs/Qt = (Cco_2 - CaO_2) / (Cco_2 - CvO_2) \times 100$$

$$(\%)$$

諸データは Mean±S.E. で表わし、統計学的処理は student-t 検定を用い、 $P < 0.05$  を有意水準とした。

### 研究結果

血清アンジオテンシン変換酵素(ACE)活性および呼吸循環系パラメータの経時的変動を表1に示した。トロンビン注入群においてのみ、注入前値に対し注入後30分、60分、90分、120分のいずれの時点でも有意の上昇が認められた。コントロール群および空気注入群では、変化は観察されなかった。

犬の個体差により ACE 活性の値には、ばらつ

きの程度が大きいため、それぞれの犬の注入前値を100とする変化率で示したものが図1である。AEC活性の変化率は、トロンビン注入群では、注入前値に対しても、また各測定時点でのほかの群に対しても有意に上昇していた。ほかの群では、変化率においても変動は認められなかった。

平均動脈圧(mBP), 心拍数(HR)は、各群とも有意の変化を示さなかったが、心係数(C.I.)は、トロンビン注入群では注入30分後より、空気注入群では注入90分後より有意の低下を示した。

平均肺動脈圧(mPAP)は、トロンビン注入群では、注入前に比し30分値と60分値が有意に増加した。また、空気注入群では、注入前に比し30分値において有意の上昇を認めた。mPAPの変化率でも同様の結果が得られた(図2)。

肺血管抵抗係数(PVRI)は、測定値および変化率ともに、トロンビン注入群において注入30分後に著明な増加を認めた。しかし、他の群では変動を示さなかった(表1, 図3)。

呼吸機能においては、トロンビン注入群では、

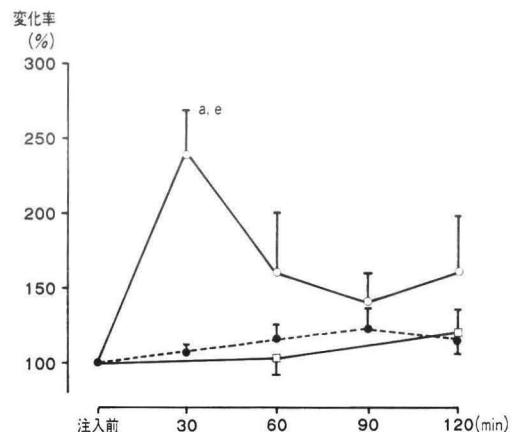
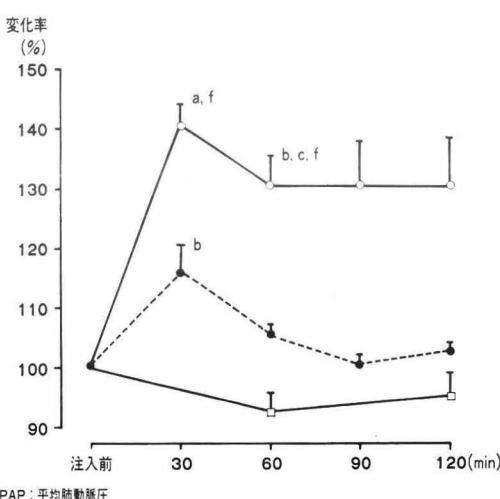
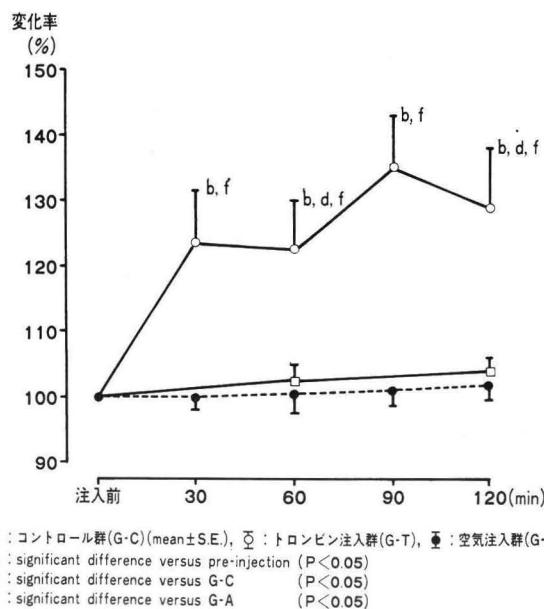


図 3 PVR の変化率

$\text{PaO}_2$  が注入後より有意の低下を、また  $\text{A}-\text{aDO}_2$  は注入 60 分後より有意の上昇を示した。空気注入群では、注入 120 分後に  $\text{A}-\text{aDO}_2$  の低下を認め、トロンビン群に比し呼吸機能の障害は軽度であり、その発現も遅れていた。QS/QT は各群とも有意の変化を示さなかった。

### 考 察

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) は、生体の血圧および水・電解質代謝の重要な調節系であり、レニンアンジオテンシン系に作用する酵素であり、レニンにより産生されたアンジオテンシン I の C 末端から histidine-leucine を遊離して、血管収縮作用の強いアンジオテンシン II に変換す

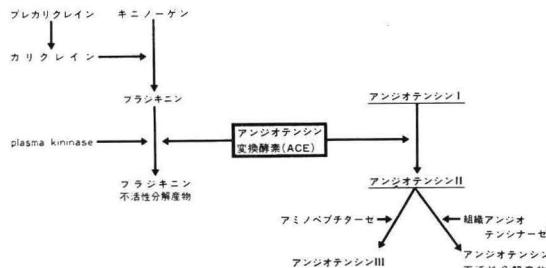


図 4 アンギオテンシン変換酵素の作用機序

る<sup>1)3)</sup>。また降圧活性を持つブラジキニンを不活性化する作用も有している(図4)。ACEは、血管内皮細胞の細胞膜に結合しているが、とくに肺血管内皮細胞に多く存在している。したがって、ACEは肺循環に大きく関与するものと考えられ、肺障害における活性の変動が報告されている。Casey ら<sup>4)</sup>や、Carlos ら<sup>5)</sup>は、Adult respiratory distress syndrome (ARDS) 患者において、血清 ACE 活性の低下を報告している。逆に、Mannfred ら<sup>6)</sup>は、thiourea をラットの腹腔内に投与して肺水腫を作成し、急性期の血清 ACE 活性の上昇を観察している。しかし、急性の肺塞栓症における血清 ACE の変動は報告されていない。今回われわれは、コントロール群により、適正な人工呼吸中には ACE 活性は変動しないことを確認し、さらに肺動脈内へのトロンビンおよび空気の注入により、急性の肺塞栓モデルを作製し、検討を加えた。

トロンビン注入群では、剖検により肺梗塞と出血を認め、血清 ACE 活性が有意に上昇した。これは、トロンビン注入により肺血栓および肺梗塞を急性に生じ、肺血管内皮細胞の障害を引き起こした結果によるものと推察される。すなわち ACE 活性は肺血管内皮細胞障害の 1 つの指標となり得るといえる。また、トロンビン注入群においては、ACE 活性は注入初期より上昇し、同時に mPAP, PVRI の著明な上昇を伴っていることより、アンギオテンシン II による肺血管収縮を生じたものと考えられる。しかし、ACE 活性は注入 120 分後まで高値を保つのに対し、mPAP は注入 60 分後まで、PVRI は注入 30 分後のみ、有意の上昇を示したことより、必ずしも ACE 活性と肺血管収縮の程度とは相関していないといえ

る。このことは、肺循環において他の体液性または神経性の代償機転も働くものと推測され、肺循環障害の評価において、mPAP や PVRI などのパラメータのみならず、肺血管内皮細胞障害の有無やその程度を示す指標として、ACE 活性の測定は重要であると考えられる。すなわち、ACE 活性の検索は、急性の肺障害において診断的価値を有する可能性が示唆される。

血管内皮細胞の障害が続き、ACE が枯渇してくれれば、肺病変において血清 ACE 活性の低下が観察されることもありうると考える。ゆえに、Casey ら<sup>4)</sup>の敗血症を伴う ARDS 患者において血清 ACE 活性の低下をみたとする報告と、今回の実験結果は一概に矛盾するとは言えないであろう。

空気注入群においては、今回の実験では ACE 活性に変化はみられなかった。mPAP が初期に上昇したが、60 分後以降は元のレベルにもどり、また PVRI は変化を示さなかった。空気塞栓の際は、気泡による肺血管の機械的閉塞と自律神経反射あるいは体液性因子による血管収縮により肺動脈圧の上昇を生じるとされているが<sup>7)~9)</sup>、空気の一回注入による今回の実験では、このような変化は可逆的であり、持続的な mPAP や PVRI の上昇を生じなかつたものと考えられる。また、ACE 活性も今回の注入量・注入方法では上昇しなかつたが、長期間における変化や、空気の持続注入の場合については今後の課題として残った。

呼吸系パラメータに対しては、ACE 活性は直接の影響を示さなかった。Qs/QT は、Wagner ら<sup>10)11)</sup>の報告と同様に、肺塞栓によっても上昇しないことが観察された。

### 結 語

トロンビン注入、空気注入による肺塞栓モデルを雑種成犬に作成し、血清 ACE 活性および呼吸循環系パラメータの変動を検討した。ACE 活性は、通常の人工呼吸および空気注入群においては変動せず、トロンビン注入群のみ注入前値に比し有意に上昇した。トロンビン注入群では、注入初期に著明な肺血管抵抗係数と平均肺動脈圧の増加を認め、以後、漸減傾向を示したが、ACE 活性

は増加したままであった。以上より、肺血管内皮細胞障害を伴う肺障害の診断と病態の把握にACE活性の検索が有用であると考える。

## 文 献

- 1) Studdy P, Lapworth R, Bird R : Angiotensin-converting enzyme and its clinical significance—a review. *J Clin Pathol* 36 : 938-947, 1983
- 2) Kasahara Y, et al : Colorimetry of angiotensin-1 converting enzyme activity in serum. *Clin Chem* 27 : 1922, 1981
- 3) Erdös EG : Angiotensin-I Converting enzyme. *Circ Res* 36 : 247-255, 1975
- 4) Casey L, Szidon P, et al : Decreased serum angiotensin converting enzyme in adult respiratory distress syndrome associated with sepsis. *Crit Care Med* 9 : 651-654, 1981
- 5) Carlos WM, Cannon DC, et al : Decreased angiotensin converting enzyme in the adult respiratory distress syndrome. *A J Clin Pathol* 70 : 244-247, 1978
- 6) Mannfred A, Parsons G, et al : Effect of acute lung injury on angiotensin converting enzyme in serum, lung, lavage and effusate. *Am Rev Resp Dis* 126 : 373-376, 1980
- 7) Adornato DC, Gildenberg PL, Ferrario CM, et al : Pathophysiology of intravenous air embolism in dogs. *Anesthesiology* 49 : 120-127, 1978
- 8) Yoshida M, Alkalay I, Rotman HH, et al : Pulmonary vascular changes following air embolism in the dog. *Arch Intern Physiol Biochim* 86 : 317-325, 1978
- 9) Gosephsom S : Pulmonary air embolization in the dog. II. Evidence and location of pulmonary vasoconstriction. *Scand J Clin Lab Invest* 26 : 113-123, 1970
- 10) Wagner PD, et al : Distributions of ventilation-perfusion ratios in dogs with normal and abnormal lungs. *J Appl Physiol* 38 : 1099, 1975
- 11) Dentzker DR, et al : Gas exchange after pulmonary thromboembolization in dogs. *Circ Res* 42 : 92, 1978