

A-29 エンドトキシン肺障害に対するエラスターゼインヒビター ONO-5046の予防的効果

神戸大学医学部附属病院麻酔科、集中治療部

仁科かほる、三川勝也、高雄由美子、前川信博、尾原秀史

〔目的〕成人呼吸窮迫症候群モデルとしてエンドトキシンを用いた敗血症モデルによる肺障害がある。エンドトキシン肺障害の発生機序において好中球の活性化が重要であると考えられている。活性化した好中球からはエラスターゼなどの蛋白分解酵素などが放出され肺損傷発生に関与することが報告されている。今回、ウサギにおけるエンドトキシン肺障害に対してエラスターゼインヒビターである ONO-5046の予防的効果を検討した。

〔対象及び方法〕Japanese White Rabbit (2-2.3KG) 10例をエンドトキシン+生食投与(S)群、エンドトキシン+ONO-5046投与(O)群の2群に分類した。ケタミン麻酔下に気管切開を行い40% 酸素で人工換気を開始した。人工換気開始直後にエンドトキシン 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1時間かけて静注し6時間の観察期間をとった。O群ではエンドトキシン投与直前に10mg/kgのONO-5046を静脈内急速投与し以後 10mg/kg/hrの速度にて屠殺時まで持続投与した。E群ではONO-5046のかわりに生食水を投与した。

評価項目は以下の通りである。動脈圧、肺動脈圧を観血的に連続モニターし、動脈血液ガス、末梢白血球数を経時的に測定した。人工換気開始直後、エンドトキシン投与開始6時間後にニューモタコグラフによりコンプライアンス、レジスタンスを測定した。エンドトキシン投与から6時間後に過量のチアミラル投与により屠殺し、肺を摘出した。左肺下葉より光顕標本を作成し、浮腫、出血、炎症反応について4段階評価をした。左肺上葉より乾湿重量比を求めた。また右

肺より気管支肺胞洗浄液(BALF)を得て、細胞分画、アルブミン濃度を測定した。

〔結果〕PaO₂はエンドトキシン投与により低下したが、6時間後のPaO₂はO群で有意に高値を示した。両群ともに末梢血中白血球の減少がみられた。末梢白血球数の低下も有意にO群で軽減した。エンドトキシン投与により肺動脈圧は上昇した。O群ではエンドトキシン投与後早期の肺高血圧が抑制された。肺機能検査では実験終了時のコンプライアンスはO群において高値傾向を示したが有意差はなかった。レジスタンスはO群で高値であった。乾湿重量比はONO-5046群で低く肺含水量は少なかった。光顕像ではO群で浮腫、出血についての変化が有意に軽減した。BALF中のアルブミンはONO-5046群において低値であり、多形核白血球の全細胞数に対して占める割合はO群において減少していた。

〔考察〕エンドトキシン肺障害では好中球より放出されるエラスターゼが重要な役割をはたすことと考えられている。今回の実験ではONO-5046による酸素化能悪化の軽減が見られたが組織学的にも肺浮腫が軽減し気管支肺胞洗浄液でもアルブミン量が少なくONO-5046による肺障害の軽減が示された。さらに末梢血中の白血球減少が抑制され気管支肺胞洗浄液から回収される白血球数が減少し臓器、血管外への白血球遊走を抑制したと考えられる。

〔結語〕ONO-5046の静脈内持続はエンドトキシン肺障害に対して予防的効果を示した。