

S-I-3 エンドトキシン気管内注入モデルと肺洗浄モデル

金沢大学大学院医学系研究科麻酔・蘇生学講座

田代勝己

エンドトキシン気管内注入モデルは敗血症による急性呼吸窮迫症候群(ARDS)のモデルとして、発症機序の研究と肺サーファクタント補充療法の効果を検討に用いられている。エンドトキシンはグラム陰性菌の外膜に存在するリポポリサッカライドであり、肺胞マクロファージから $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 などの炎症性サイトカインを放出するほか補体を活性化する。 $\text{TNF-}\alpha$ や補体を介して活性化された好中球は活性酸素やエラスターゼを放出して血管内皮を障害する。肺洗浄液中の $\text{TNF-}\alpha$ 濃度はエンドトキシンの気管内注入の2時間から上昇して6時間がピークになり、好中球は12時間がピークになると報告されている。エンドトキシンによって、接着因子が発現することが、好中球の肺胞内への遊走に関与している。我々の研究では純酸素で換気している成熟ラットに対して 57 ± 20 (SD) mg/kg の大腸菌エンドトキシンの気管内注入した結果、250分前後で PaO_2 は 90 mmHg 以下に低下した。対照群のラットの PaO_2 は 100 mmHg 以下で推移し、肺組織では多数の好中球の浸潤、出血、肺水腫および hyaline membrane の形成を認めた。ブタ加工型サーファクタント 100 mg/kg の直接注入および 300 mg を60分間吸入させた動物では PaO_2 はそれぞれ $410 \pm 110 \text{ mmHg}$ 、 $240 \pm 134 \text{ mmHg}$ に上昇し、両群間で有意差を認めた。サーファクタント補充で PaO_2 が改善したことから、エンドトキシンによる肺傷害にサーファクタントの異常が関与していることが確認された。

肺洗浄モデルは、 $30\text{--}40 \text{ ml/kg}$ の生理食塩水で動物の肺を繰り返し洗浄することによ

ってサーファクタントの欠乏状態を惹起するものである。サーファクタント欠乏によって肺胞が虚脱しやすくなるほか、肺胞の透過性が亢進する。肺洗浄後に人工呼吸を行うことにより肺胞の虚脱と再開通に伴うずれ応力によって細気管支と肺胞上皮の傷害が加わる。また、残存するサーファクタントの機能が、肺水腫液によってさらに障害される。このため、人工呼吸を長時間行うことによりARDSに近い変化を呈するようになる。肺洗浄モデルは確実に肺障害が惹起されて、血圧が安定している利点がある。肺洗浄モデルはサーファクタント補充療法や他の薬物療法、人工呼吸法の研究などに用いられている。我々の研究では純酸素で換気しているラットで肺洗浄を8-9回行った結果、 PaO_2 は 90 mmHg 以下に低下した。サーファクタント蛋白 B(SP-B)に対する抗体を用いた免疫染色で、SP-Bは肺胞表面にほとんど認められず、肺胞上皮の細胞内のみに認められたことから、肺洗浄によってサーファクタント欠乏状態になることが確認された。肺洗浄にサーファクタント 100 mg/kg の直接注入および 300 mg を60分間吸入させた動物では PaO_2 はそれぞれ $376 \pm 107 \text{ mmHg}$ および $332 \pm 134 \text{ mmHg}$ に上昇し、両群間で有意差を認めなかった。吸入療法の治療効果の違いは、エンドトキシン注入モデルでの肺酸素化能の障害は、肺水腫液によるサーファクタント障害が主な原因であるのに対して、肺洗浄モデルではサーファクタント欠乏症が主な原因であることを反映していると考えられる。