

## S-II-2 急性肺障害モデルに対する実験的軽度低体温療法の効果

大分医科大学 麻酔科学教室

吉良慎一郎、森正和、野口隆之

ARDSに代表される急性肺傷害には確固たる治療法がなく、現在においても世界中で様々な治療法が研究され、その効果が検討されている最中であり、我々の施設においても有効な治療法を求めて日々研究しているところである。動物実験において塩酸などで急性肺傷害を起こすと、その後の個体の体温によって生存率が違い、この体温というのが予後を決する上での重要な因子たる可能性があることを、我々はごく最近実験中に気づいた。急性肺傷害をラットで実験的に引き起こし、そのまま常温で人工呼吸管理をすると血液ガスの値は低下し始め、生存率も低下するが、軽度低体温では血液ガスの値は一旦低下するがやがて回復し始めるという結果が得られ、この原因が単に体温による酸素消費量の違いのみでは説明できないため、更なる実験を行うこととした。急性肺傷害の発生機序には炎症の初期段階として好中球が重要な役割を果たし、この好中球は接着分子を介して血管内皮細胞に接着し、炎症部位に浸潤していく事が知られている。接着分子の一つであるICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)は急性肺傷害において、遊走好中球と血管内皮細胞を強固に接着させるという点で特に重要と考えられているため、軽度低体温が好中球浸潤とICAM-1の発現に対して影響を及ぼしている可能性を考え、検討を加えることにした。

雄性SDラットを麻酔下に、気管切開し、HClを投与した。その後、純酸素でベンチレーターによる人工呼吸管理を行った。HClの気管内注入の有無と体温により以下の4群を設定した。(1)常温群( $38 \pm 0.3^\circ\text{C}$ 以下 N 群)、(2)軽度低体温群( $33 \pm 0.3^\circ\text{C}$ 以下 H 群)、(3)HCl+常温群(AN 群)、

(4)HCl+軽度低体温群(AH 群)。全群、6時間管理を行い、犠死させた後、両肺を摘出した。実験中は血液ガスの測定を経時的に行った。右肺下葉は凍結薄切切片を作製し、HE染色とICAM-1の免疫染色を行った。右肺の残りの葉はwestern blot法を用いてICAM-1蛋白の解析を行った。左肺の一部はRT-PCR法によるICAM-1mRNAの解析を、左肺の残りは好中球集属集簇の指標としてMPO活性を測定した。血液ガスにおいて、AN群はHCl注入後低下状態が持続したが、AH群は注入直後一時的に悪化したものの、6時間目には著明に改善した。MPO活性はAN群に比較し、有意にAH群で抑制されており、組織像においても好中球集簇の抑制が確認された。ICAM-1は蛋白とmRNAの両方においてAH群で発現が抑制されており、免疫染色においても血管内皮細胞に対する発現の抑制が認められた。ICAM-1のmRNAと蛋白の両レベルで発現が抑制されていたため、低体温は転写のレベルで抑制効果をもたらす可能性が考えられ、この結果は脳障害において低体温を導入した時の実験結果と同様であった。

以上より軽度低体温を適切に臨床応用すればARDS等の急性肺損傷の程度を軽減できる可能性が示された。しかしながら、低体温には有益な効果もあるが、不整脈、凝固異常、易感染性等の問題も同時に存在するので低体温導入の時期や方法などの条件設定には詳細な検討が必要と考えられた。