

## EL-1 ARDSとventilator induced lung injury (VILI)

Institute of Molecular Biotechnology of Austrian Academy of Science

今井由美子

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)は、急性肺障害の重症型で、致命率は30%、高いものでは80%に及ぶといわれている。病因としては、敗血症、肺炎、誤嚥、外傷などがあげられ、SARSコロナウイルスによる新型肺炎もその一つである。人工呼吸はARDSの治療の中心的役割を担っているが、同時に人工呼吸による肺損傷(VILI)を起こすことが知られている。VILIの臨床的重要性は、米国NIHのARDSネットワークの行った臨床研究に代表され、この研究では少ない一回換気量による人工呼吸がARDSの致命率の減少につながったと報告している。しかしながら、VILI発症の分子生物学的メカニズム、またVILIがどのようなメカニズムで予後に影響を及ぼすのかに関しては不明の点が多い。

ARDSの肺病変はその不均一性に特徴づけられ、ARDSでは含気が保たれている部分と含気が低下あるいは消失する部分が混在している。このような肺では、人工呼吸が送る呼吸は、含気が保たれている部分に偏って伝達され、その結果その部分の過膨張(overdistension)をきたし、一方含気が低下している部分では人工呼吸による肺胞の閉鎖、再開放の繰り返しによるずり応力の増加きたす(derecruitment)。我々は、これらの二つの機械的な力、overdistensionとderecruitmentがどのように肺の遺伝子発現に影響を与えるかをラットの塩酸吸引によるARDSモデルでマイクロアレイを用いて検討した。その結果、これらの二つの機械的な力は異なるパターン

の遺伝子発現を示し、overdistensionではstress responseに属する遺伝子、サイトカイン・ケモカイン、凝固系に関係した遺伝子などが高く発現させることができた。

一方我々は、ARDS患者は呼吸不全よりむしろ多臓器不全症候群(MODS)で死亡することが多いことから発して、VILIがARDSからMODSへの進展を促がしているのではないかという仮説のもと、ウサギの塩酸吸引によるARDSモデルを用いて研究を行った。その結果、VILIはMODSおよび遠隔臓器の上皮細胞のアポトーシスを惹起し、この過程に循環血液中のアポトーシス誘導因子を含む液性因子が関与していることを報告した(Imai, JAMA, 2003)。これらのメディエーターは、血液気間隙が障害され肺血管透過性が亢進している時には、肺から循環系に放出しうることが明らかとなり、さらにARDSの動物モデルを用いた研究では、アポトーシス誘導因子の阻害剤あるいは遺伝子欠損マウスを用いてこの一連の過程を遮断することによってARDSからMODSの進展を予防しうることがわかった。

このようなVILIに対する治療を念頭においてアプローチは、今後研究を蓄積させることにより、VILIを軽減させる人工呼吸法のさらなる改善、新たな治療法の開発につながるとものと考えられる。