



急性肺障害の発症メカニズムと薬理学的対策（研究）

三川, 勝也
仁科, かほる

(Citation)

神戸大学医学部神緑会学術誌, 14:111-116

(Issue Date)

1998-08

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.24546/81007569>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007569>



研究——

急性肺障害の発症メカニズムと薬理学的対策

神戸大学医学部麻酔科 三川 勝也 (60年卒) 仁科かほる (平3年卒)

I. はじめに

1967年に Ashbaugh らが ARDS を報告して以来30年以上経過して呼吸管理をはじめとする集中治療が発達した今日でもいまだに ARDS の死亡率は高いままである。1992年の American Thoracic Society と European Society of Intensive Care Medicine の合同カンファレンスによって ARDS の定義と診断基準の変更・統一が決定され ARDS は発表当時の acute respiratory distress syndrome の略語に戻され mild な ARDS を ALI (acute lung injury = 急性肺障害) と定義した¹⁾。米国では年間150000例の ARDS をかぞえその死亡率は50~70%と非常に高いものとなっている。そのため ARDS を軽症の段階で発見し対策を講ずるべく ALI を設定しており sepsis と SIRS の定義を統一する経過に幾分似ている。ALI・ARDS の発症メカニズムの正確なところはまだ明らかにされていないが、最近になりかなり細かな部分まで分かってきた。ここでは我々が研究(動物実験・臨床研究)してきた内容をふまえながら ALI・ARDS のメカニズムと予防・治療について論説したい。

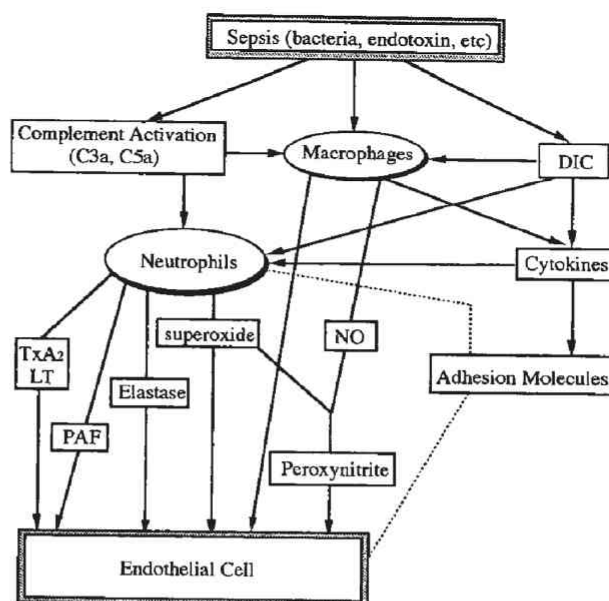
II. 発症メカニズム²⁾

ALI・ARDS の病態は左心不全を伴わない肺血管内皮細胞の透過性亢進による肺水腫であり初期の病理学的変化は広範な血管内皮細胞の損傷である。临床上 ALI・ARDS はいろいろな基礎疾患に続発するがその発症メカニズムには共通項が多数見受けられる。本稿では临床上敗血症に伴う ALI・ARDS が最も多い (septic ALI・ARDS) 理由によりこの septic ALI・ARDS の pathogenesis について述べる。

ALI・ARDS の発症機序の詳細は不明であるが種々の細胞性、液性の免疫因子が関与していることが多数の動物実験によりわかっている。現在推測されている pathogenesis を図1に示した。敗血症(細菌、エンドトキシン)など生体に侵襲が加わると補体が活性化され (C3a, C5a) その活性化補体によりマクロファージを活性化する。またエンドトキシンは直接マクロファージ上のレセプタに結合しマクロファージに情報を送る。この際エンドトキシン結合タンパクを介する

経路と介さない経路がある。活性化マクロファージは種々のサイトカインを産生、放出し好中球を肺に集積させ活性化する。ここでインターロイキン-8は強力な好中球走化性因子であり C5a, ロイコトリエン, 血小板活性化因子 (PAF) も chemotaxin として働く。好中球の肺集積時, サイトカインの刺激により好中球及び血管内皮細胞の表面に種々の接着因子が出現, 増加して好中球と血管内皮細胞とを強固に結合させる。初期の接着・ローリング現象にはセレクチンファミリーが関与しておりこのローリングによって好中球の流速が緩徐になりケミカルメディエーターによりさらに活性化を受ける時間的余裕が生じる。

図1 septic ALI・ARDS の推定発症メカニズム



強固な接着には Mac-1や ICAM-1などが関与している。また好中球の内皮下遊走や組織間遊走には内皮細胞の細胞間接合部にある接着因子 (PECAM-1) が重要な働きをしている。活性化好中球からはエラスターゼなどのプロテアーゼや活性酸素などが放出され血管内皮細胞は障害を受ける。さらに好中球は血管外に遊出し間質, 肺胞を障害する (間質水腫, 肺水腫)。敗血症によって引き起こされる DIC もマクロファージ

や好中球を活性化する。このように septic ALI・ARDS では好中球が重要な役割を果たしていると考えられているが、好中球がかなり減少している症例でも肺障害がおきるので好中球が必要不可欠とはいえない。このような場合にはマクロファージや血小板が重要な因子となるのであろう。また、エンドトキシンやサイトカインはマクロファージ、好中球、血管内皮・平滑筋などで inducible Nitric Oxide Synthase の発現を誘導し過剰の Nitric Oxide (NO) を産生させる。NO はスーパーオキシドと反応しより組織障害性の高い peroxynitrite (ONOO⁻) となる。この系によっても肺障害が起こる。以上が ALI・ARDS の初期 (exudative phase) のメカニズムである。

いったん内皮細胞や肺胞上皮細胞が障害をうけ肺水腫をきたすと血液成分や肺胞に漏出してきた蛋白により内因性サーファクタントが質的に障害され肺機能の低下を招く³⁾。図3に内因性サーファクタント障害による肺機能低下のダイアグラムを示す。ALI・ARDS では阻害物質によりサーファクタント機能が障害されているのが特徴でサーファクタントが単純に量的に欠乏している RDS とは病態を異にする。ここに ALI・ARDS におけるサーファクタント補充療法 (後述) の正当性を見い出せる。

III. 予防・治療

ALI・ARDS の薬理的対策としては抗サイトカイン抗体や superoxide dismutase (SOD)、エラスターゼ阻害薬、N-アセチルシステイン、ロイコトリエンや

トロンボキサン B2合成酵素阻害薬など、この好中球マクロファージを中心とするネットワーク・カスケードの各段階をブロックする療法が多数動物実験されており一応の成果をあげているが臨床治験において高い有効性を示す薬剤はない。いったん流れははじめたカスケードを一剤でブロックすることは困難であり多剤併用療法が必要かも知れない。また臨床では患者の病態や病期がさまざまであり薬剤の効果判定を難しくしている。我々もエンドトキシン、塩酸注入、高濃度酸素、オレイン酸、腭酵素などによる ALI・ARDS の動物実験モデルを使用し種々の薬剤の効果を検討してきた (表2)⁴⁾⁻¹³⁾。

1. リドカイン

前述したように ALI・ARDS の発症機序として好中球は重要と考えられる。局所麻酔薬であるリドカインは好中球機能の抑制作用をもっている。そこで我々はウサギにエンドトキシン投与、塩酸注入、高濃度酸素投与などをおこない ALI・ARDS を作成しリドカイン (静注) の効果を検討した。エンドトキシン肺障害においてリドカインの pre-treatment は酸素化能やコンプライアンス低下の軽減及び肺内水分量の上昇 (肺水腫のインデックス) を軽減した。光顕組織像 (肺出血、肺胞壁の肥厚、炎症細胞浸潤) を改善した⁴⁾。リドカインの early post-treatment (30分後の投与) では pre-treatment より効果は良くなかったが同様のパラメーターを軽減した⁵⁾。どちらの投与タイミングにおいてもリドカインは肺動脈より分離した好中球の化学発光

図3 好中球、血管内皮接着
セレクチンファミリーはローリングにインテグリンは強固な接着に関与する

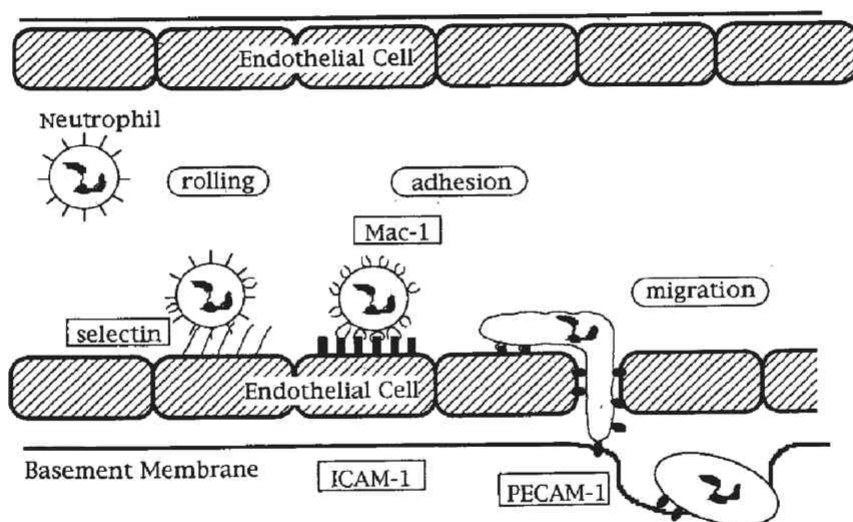


表1 Acute Lung Injury (ALI) と Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) の診断基準 (文献1より)

	タイミング	酸素化能*	胸部レ線 (正面)	PAWP*
ALI criteria	急性発症	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$	両側性浸潤陰影	$\leq 18 \text{ mmHg}$ または 左房圧上昇の臨床徴候を 認めない
ARDS criteria	急性発症	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$	両側性浸潤陰影	$\leq 18 \text{ mmHg}$ または 左房圧上昇の臨床徴候を 認めない

PEEPレベルは考慮しない

*PAWP = Pulmonary Artery Wedge Pressure

表2 ALI・ARDSの動物実験モデルにおける各薬剤の効果

薬 剤	モデル	投与時期	主要効果	Ref.
リドカイン	エンドトキシン	pre-, early post-	酸素化能・compliance・組織 $\uparrow$ PA・W/D $\downarrow$	4, 5
	塩酸気管内注入	pre-, early post-	酸素化能・compliance・組織 $\uparrow$ W/D $\downarrow$	6
	高濃度酸素	pre-	compliance・組織 $\uparrow$ %PMN・W/D $\downarrow$	7
	臍酵素	pre-	酸素化能・compliance・組織 $\uparrow$ W/D $\downarrow$	投稿中
SOD*	高濃度酸素	pre-	compliance・組織 $\uparrow$ %PMN・W/D $\downarrow$	8
ONO-5046#	エンドトキシン	pre-	酸素化能・compliance・組織 $\uparrow$ PA・W/D $\downarrow$	9
Nitric Oxide	エンドトキシン	pre-	酸素化能 $\uparrow$ PA $\downarrow$ 組織・W/D $\rightarrow$	10
アミノグアニジン	エンドトキシン	pre-	酸素化能・compliance・組織 $\uparrow$ W/D $\downarrow$	11
サーファクタント	高濃度酸素	pre-	compliance・組織 $\uparrow$ %PMN・W/D $\downarrow$	12
	酸性ミルク注入	early post-	酸素化能・compliance・組織 $\uparrow$ W/D $\downarrow$	13
S-5920**	オレイン酸	pre-	酸素化能・compliance・組織 $\uparrow$ W/D $\downarrow$	投稿中
ベントキシフィリン	高濃度酸素	pre-	compliance・組織 $\uparrow$ W/D $\downarrow$	投稿中
G-CSF##	高濃度酸素	pre-	組織・%PMN・W/D $\rightarrow$	投稿中

*SOD = superoxide dismutase, #エラスターゼ阻害薬, **ホスホリパーゼ阻害薬, ##G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor. pre- = pre-treatment, early post- = early post-treatment.

PA = pulmonary arterial pressure, %PMN = % of polymorphonuclear cells in bronchoalveolar lavage fluid, W/D = lung wet-dry weight ratio. $\uparrow$ = improve, $\rightarrow$ = no change, $\downarrow$ = decrease.

(スーパーオキシド産生)を抑制した。これはリドカインの肺障害に対する有効性が好中球機能の抑制に一部関与していることを示す。Aspiration pneumoniaに基づくALI・ARDSも頻度が多い。Aspiration pneumoniaの実験モデルである塩酸気管内注入肺障害においてもリドカインのpre-treatmentもearly post-treatment (30分後の投与)も酸素化能・コンプライアンス・肺内水分量・光顕組織像の悪化を軽減した⁶⁾。リドカインは古くから知られている薬剤であり非常に使い慣れたものである。低コストも利点であり臨床応用しやすいと考える。

2. サーファクタント¹⁴⁾

肺サーファクタントは好中球の接着・遊走を抑制する。また我々のデータではサーファクタントは好中球によるスーパーオキシド産生 (ウミボタルルシフェリン依存性化学発光)も抑制する。ALI・ARDSの発症メカニズムに好中球が大きく関与しているのでサーファクタント補充療法は単なる肺胞虚脱防止による酸素化能改善療法だけではなくALI・ARDSの病因に関わる根本療法かも知れない。我々は高濃度酸素投与による肺障害¹²⁾や酸性ミルクの気管内注入による肺障害¹³⁾を使用しサーファクタントの有効性を認めた。これらの研究では組織像の改善や肺水分量の改善が見

られた。また ALI・ARDS の最終段階は肺胞上皮の損傷後の肺線維化であるがサーファクタントは肺線維芽細胞の増殖を抑制することが報告されている。外因性に投与されたサーファクタントはⅡ型上皮細胞の内因性サーファクタントの代謝を抑制せず投与されたサーファクタントを取り込んでむしろ合成機能促進的に作用するのもサーファクタント療法の良い点であろう。

サーファクタントの臨床使用について述べる。表3は我々が現在までに経験した ALI・ARDS 15例に対するサーファクタント療法の概要である。成人例ではサーファクテン（東京田辺）をファイバースコープを使用し選択的に投与した。Lachmann らは200-300mg/kg 以上のサーファクタント投与を薦めているが我々のケースでは残念ながらコスト面などの制約によりこの大量投与にはほど遠い。15例中14例で酸素化能の改善を認めたが、投与量と酸素化能の改善度には特に相関関係を認めなかった。至適投与量や投与回数は未解決の問題である。Lung injury score はサーファクタント投与により有意に低下した。我々は右下葉の細菌性肺炎に対してサーファクテン投与後、酸素化が徐々に改善し人工呼吸器から離脱した症例¹⁵⁾や肺出血した乳児にサーファクテンを投与し酸素化が劇的に改善した症例¹⁶⁾を経験している。昨年、興味深いサーファクタント療法の多施設共同研究（59症例のエントリー）の結果が米国より報告された¹⁷⁾。それによるとコントロール（無投与）群に比較し Survanta（サー

ファクテンの米国バージョン）100mg/kg/dose x up to 4 doses の投与が有意に必要吸入酸素濃度を低下させ死亡率の改善傾向を認めた。国内でも Surfacten の成人急性呼吸不全（ARDS を含む）を対象に多施設の治験が行なわれており結果が注目される。

3. NO 吸入療法¹⁸⁾¹⁹⁾

現在、ALI・ARDS に対する NO 吸入療法が世界的流行となっている。NO 吸入による酸素化改善の機序についての詳細は不明であるが一般的には NO が換気されている肺胞に近接している肺血管を選択的に拡張させて換気血流比の不均等分布を改善することによると推測されている。NO は非常に代謝が速く（生物学的半減期が3-5秒）他の血管拡張剤（プロスタサイクリン、ニトロプルシド）の全身投与と比較して体血圧を低下させない利点（すなわち選択的肺血管拡張薬）がある。NO 吸入により酸素化が改善し吸入酸素濃度を減少、気道内圧を低下することによって人工換気に伴う肺障害をいくらか防止できると考えられこれもメリットである。最近では新生児遷延性肺高血圧における NO 吸入療法の地位は確立されているが ARDS に対する NO 吸入療法の有効性は報告者により一定しない。我々の経験では有効率64%である。ARDS に対する NO 吸入療法が生存率を改善するかどうかという重要な問題についてはまだ決まった解答は得られていない。

表3 Summary of Surfactant Therapy in ALI/ARDS

Diagnosis	Underlying Disease	Dose (mg/kg)	PaO ₂ /FiO ₂		Outcome
			before surfactant	after surfactant(Max)	
Pneumonia	Post-operative	3	178	288	Survived
ARDS	Sepsis	4	242	380	Died
Pumonary Edema	Post-pneumothorax	6	250	300	Survived
Pulmonary Hemorrhage	CDH	16	187	351	Survived
Atelectasis	Post-operative	16	166	463	Survived
Pumonary Edema	Post-operative	16	214	362	Survived
ARDS	Acute Pancreatitis	21	130	396	Died
Pulmonary Hemorrhage	DIC	21	185	592	Died
Pulmonary Collapse	Post-operative	30	180	225	Survived
Pulmonary Collapse	Post-operative	30	105	196	Died
Interstitial Pneumonia	Leukemia	32	67	642	Survived
Interstitial Pneumonia	Aplastic Anemia	48	168	127	Died
Atelectasis	Post-operative	60	310	394	Died
Pumonary Edema	Post-operative	60	125	271	Survived
Pulmonary Collapse	Post-operative	120	194	332	Survived

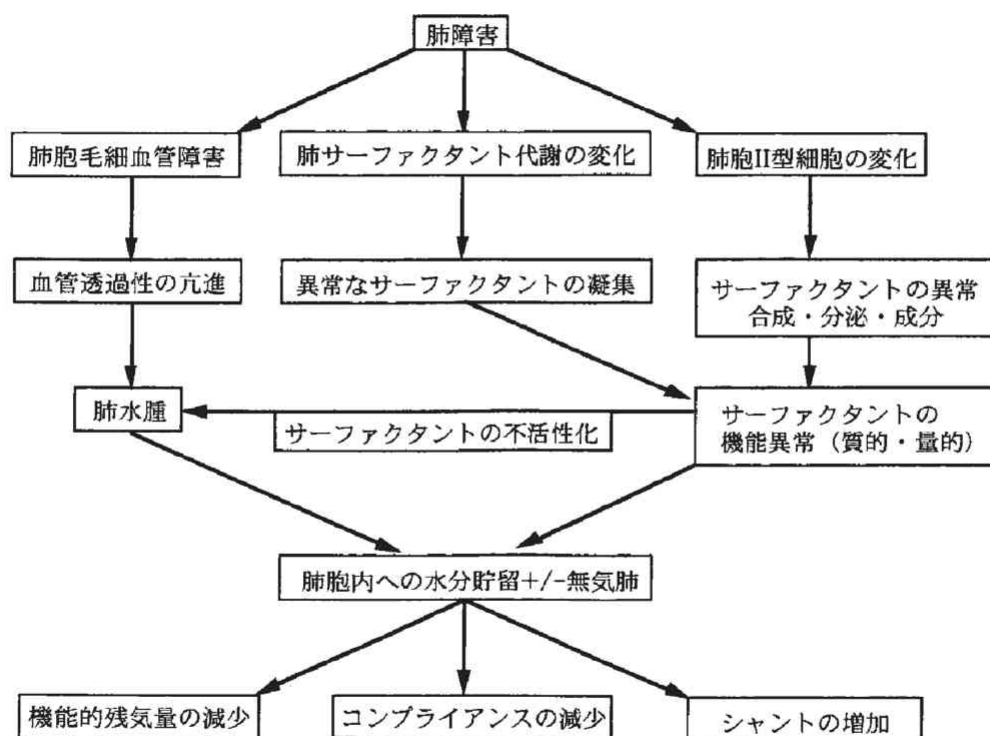


図3 ALI・ARDSにおける内因性肺サーファクタントの障害と肺機能異常（文献3より）

NOは白血球の凝集を抑制することが知られている。また血管内皮における接着因子（VCAM-1, ICAM-1, E-selectin）の発現を抑制し内皮と好中球の接着を阻止する。NO吸入はサイトカインの分泌をも低下させる。ARDSの発症過程において重要な血小板の凝集（血小板からはセロトニンやトロンボキサンA₂が放出される）も抑制する。これらNOの作用はNO吸入がただの対症療法ではなくALI・ARDSの病因・メカニズムに関する予防・治療法となるかもしれないことを示唆する。我々はウサギを用いて20ppm, 6時間のNO吸入がエンドトキシン肺障害を予防できるかどうかを検討したところNOは酸素化能の障害や肺高血圧を軽減したが気管支肺胞洗浄液の好中球数や組織変化は有意に軽減（予防）したとはいえなかった¹⁰⁾。ただしこの研究では使用動物数が少なかったためType II errorが起きやすい。ブタのエンドトキシン肺障害を作成してNO吸入（10ppm, 2時間）の予防効果を検討した報告がある。エンドトキシン投与前から投与中にかけてNO吸入を施行したところNO吸入中は酸素化能や肺高血圧が改善したが血中エンドセリンは上昇しており肺血管内皮の損傷は予防できなかった。これらの研究はより長時間の観察期間で検討する必要がある。NOは血管平滑筋の増殖抑制作用を有しており長期NO吸入が肺血管の可逆性機能的変化から不可逆性の器質的変化に移行する過程を予防できる可能性がある。

4. inducible NO synthase (iNOS) 阻害薬

前述した動物実験¹⁰⁾において我々がエンドトキシン肺障害においてNOの有効性を示せなかった理由としてperoxynitriteの過剰産生が考えられる。発症機序の項で示したように敗血症やエンドトキシン血症ではiNOS誘導によるNOの発生と同時に多量のスーパーオキシドも産生されNOとスーパーオキシドは反応してより組織障害性の強いperoxynitriteとなり肺障害をもたらすのではないかと考えられる。エンドトキシンショックをひきおこした動物にL-NAMEなどを処置すると血圧が上昇するが死亡率に改善はみられず肺障害も軽減できない。constitutive NOSによるNOは白血球、血小板凝集抑制など生体に有利に働くので阻害すべきではなく、iNOSを選択的に阻害してショックや組織障害を予防・治療しようとする試みが現在の多くの研究者の考え方である。我々はiNOS inhibitorであるアミノグアニジンがウサギのエンドトキシン肺障害を軽減することを示した¹¹⁾。L-カナバニンもエンドトキシン肺障害を軽減するらしい。iNOS inhibitorの臨床応用が期待される。NOは善玉としても悪玉としても働く両刃の剣であり内因性NOが過剰産生されているようなseptic ALI・ARDSにおいて外因性のNO吸入が果たして保護的に働くのか障害的に働くのかはぜひとも解明すべき重要課題である（図4）。

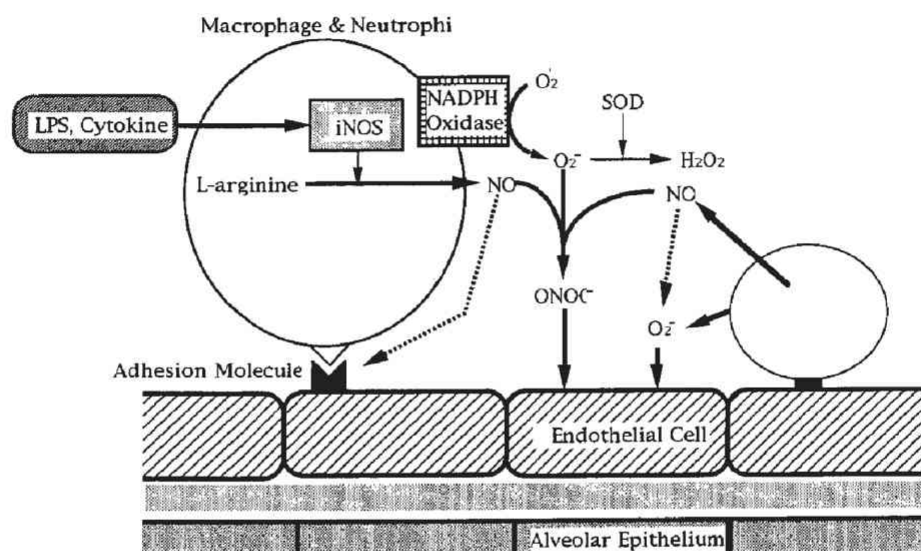


図4 Nitric Oxide (NO) の2面性 (文献18より)

NO はスーパーオキシドをスカベンジしたり接着分子の発現などを抑制して細胞保護に作用する。一方で NO スーパーオキシドとから生成される peroxynitrite (ONOO⁻) は細胞障害的に作用する。

IV. おわりに

ALI・ARDS の発症機序は他の重要臓器の障害と共通している部分があり ALI・ARDS のメカニズム解明・治療の確立は他の臓器不全のそれらにも貢献するであろう。今後、分子生物学的手法によるアプローチを試みたいと考える。

本稿を終えるにあたり共同研究者の諸先生方の御支援・御指導に深く感謝いたします。また第一著者が米国留学中のため分担執筆といたしましたことをご了承くださいますようお願い申し上げます。

文 献

- 1) Bernard GR, Artigas A, et al (1994). Am J Respir Crit Care Med 149: 818-824
- 2) Crystal RG, West JB, et al (1997). The Lung: Scientific foundation, 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia
- 3) Lewis JF, Jobe AH (1993). Am Rev Respir Dis 147: 218-233
- 4) Mikawa K, Nishina K, et al (1994). Anesthesiology 81: 689-699
- 5) Nishina K, Mikawa K, et al (1995). Anesthesiology 83: 169-177
- 6) Nishina K, Mikawa K, et al (1998). Anesthesiology 88 (in press)
- 7) Takao Y, Mikawa K, et al (1996). Acta Anaesthesiol Scand 40: 318-325
- 8) Mikawa K, Nishina K, et al (1995). Acta Anaesthesiol Scand 39: 317-322
- 9) Nishina K, Mikawa K, et al (1997). Anesth Analg 84: 1097-1103
- 10) Nishina K, Mikawa K, et al (1997). Acta Anaesthesiol Scand 41:399-407
- 11) Mikawa K, Nishina K, et al (1998). Crit Care Med 25 (in press)
- 12) Ikegaki J, Mikawa K, et al (1993). J Anesth 68-74
- 13) Nishina K, Mikawa K, et al (1997). Anesthesiology 87: A206
- 14) 三川, 仁科, 志賀 (1998). 集中治療 10: 43-54
- 15) Mikawa K, Maekawa N, et al (1993). Eur Respir J 6: 1563-1566
- 16) Mikawa K, Maekawa N, et al (1994). Intensive Care Med 20: 58-60
- 17) Gregory TJ, Steinberg KP, et al (1997). Am J Respir Crit Care Med 155: 1309-1315
- 18) 仁科, 尾原 (1996). NO のすべて. 医歯薬出版, 東京, pp253-257
- 19) 三川, 仁科, 他 (1995). NO 研究の基礎と臨床 vol. 1. 医学図書出版, 東京, pp30-34