



Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits

高雄, 由美子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1998-03-20

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2226

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002226>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍） ^{たか}高 ^お雄 ^{ゆみこ}由美子 （兵庫県）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学位記番号 博ろ第1627号

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位授与の日付 平成10年3月20日

学位論文題目 Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits
（ウサギの高濃度酸素肺障害に対するリドカインの軽減効果）

審査委員 主査 教授 尾原 秀史

教授 横山 光宏 教授 中村 肇

論文内容の要旨

【緒言】

高濃度酸素投与により肺障害が引き起こされるが、その発症病因の一つとして好中球が肺に集積し活性化され、スーパーオキシド（ O_2^- ）やプロテアーゼを放出し血管内皮や肺胞上皮を障害することがあげられる。リドカインには好中球の機能抑制作用があると報告されている。今回リドカイン（前投与）により高濃度酸素による肺障害が抑制されるかどうかについて検討した。

【方法】

27羽の白色ウサギを以下の3グループに分けた。

1. 酸素－リドカイン群：リドカインを静脈内投与し36時間100%酸素下で人工呼吸した群。
2. 酸素－生食群：生理食塩水投与で36時間100%酸素下で人工呼吸した群。
3. 大気－生食群：生理食塩水投与で36時間大気下で人工呼吸した群。

3群ともにケタミンにより全身麻酔を施行した後、気管切開をし挿管した。大腿動脈には経時的血圧測定と採血目的にカテーテルを挿入した。リドカイン投与群では酸素投与と同時にリドカイン2mg/kgを静脈内投与し、ひき続き2mg/kg/hrを36時間持続投与した。生食群ではリドカインの代わりに生理食塩水を投与した。人工呼吸器に接続し、換気条件を一回換気量10ml/kg、呼吸回数は開始時の $PaCO_2$ が35～40mmHgとなるよう設定した。経時的に血行動態（心拍数、血圧）と血液ガス（ PH 、 PaO_2 、 $PaCO_2$ ）及び肺機能（コンプライアンス、レジスタンス）を測定した（実験開始時、1、12、24、36時間後）。さらにリドカイン群では血中リドカイン濃度を測定した。実験開始36時間後にチアミラール静脈内投与によりウサギを屠殺し肺を摘出した。左肺上葉は摘出直後と24時間乾燥後の重量を測定し、これからwet-to-dry (W/D) weight ratio を得た。左下葉はホルマリン固定後光顕標本とし、その所見より肺障害の程度を判定しlung injury score (0～4点)を求めた（4点：重篤な肺障害）。右肺からはbroncho alveolar lavage fluid (BALF)を得、その細胞分画、活性化補体（C3a、C5a）、サイトカイン（ $TNF\alpha$ 、 $IL-1\beta$ ）、トロンボキサン A_2 、アルブミン濃度測定した。

また肺動脈血を採血し、これより分離した白血球のケミルミネセンスアッセイをした。

【結 果】

血行動態と血液ガス所見及び肺機能は3群ともに開始時と36時間の時点で有意な変化を認めなかった。リドカイン投与群では血中リドカイン濃度が1.4~2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。100%酸素下人工呼吸によりW/D ratio, BALF中の好中球, 活性化補体 (C3a, C5a), サイトカイン (TNF α , IL-1 β), アルブミンは大気下で人工呼吸した群に比べ有意に減少した (酸素-生食群 vs 酸素-リドカイン群 W/D ratio : 5.7 vs 5.1, %PMN : 19.2% vs 1.6%, C3a : 62ng/dl vs 14ng/dl, C5a : 7.9ng/dl vs 4.1ng/dl, TNF- α : 25fmol/ml vs 2.8fmol/ml, IL-1 β : 36fmol/ml vs 2.2fmol/ml, alb:9.5mg/dl vs 2.8mg/dl, $p<0.05$)。また100%酸素下人工呼吸群では大気下で人工呼吸した群に比べケミルミネセンスが増加していたが, リドカイン投与により増加を抑制できた。これは100%酸素投与により O_2^- 産生が増加するが, リドカインにより抑制できることを示す。(opsonized zymosan stimulated : $3.7\times 10^6\text{cpm}$ vs $2.3\times 10^6\text{cpm}$, $p<0.05$)。さらに100%酸素投与により光顕標本において肺障害が認められたがリドカイン投与により減弱した。(mean lung injury score : 3 vs 2, $p<0.05$)。

【考 察】

今回の研究でのリドカイン投与量は臨床的に不整脈治療に使われている量を参考とした。リドカイン群での血中リドカイン濃度は治療域濃度に維持されていた。100%酸素下人工呼吸においてはリドカイン投与群で非投与群と比較しW/D weight ratioやBALFのアルブミン濃度が有意に低かったことにより, リドカイン投与により肺の血管透過性亢進とそれに引き続いて起こる肺水腫を抑制したと考えられる。ケミルミネセンスアッセイにより, リドカインは好中球からの O_2^- 産生を抑制作用があることがわかった。 O_2^- は血管内皮細胞を障害すると報告されており, ゆえにリドカイン投与による O_2^- 産生抑制は肺水腫を抑制した一因と考えられる。BALF中の好中球数は酸素-リドカイン群で酸素-生食群に比べ減少していた。またBALF中のC3a, C5a, TNF α , IL-1 β も有意に少なかった。これよりリドカインは好中球の肺への集積を抑制すると考えられるが, これはリドカインが好球中からのmediatorの放出を抑制するための間接的なものと考えられる。

今回, 酸素-生食群は酸素-リドカイン群と比べ, 肺の組織学的所見等より明らかに肺障害が引き起こされていたが, 肺機能検査や血液ガス分析では両群に有意差は認められなかった。これまでの研究でも高濃度酸素暴露では肺機能検査屋血液ガス分析が損なわれる前に肺胞内への蛋白漏出や好中球の集積が起こることが報告されており, さらに長時間高濃度酸素暴露を続けることにより肺機能検査等にも変化が起こると考えられる。これがリドカインにより抑制されるか否かは今後の研究が必要である。リドカインの好中球抑制作用は反面, 易感染性が引き起こされる可能性がありうる。しかし局所麻酔薬自体に抗菌効果があることも報告されており, また今回の研究でもリドカイン投与により感染徴候のあったウサギはみられなかった。この問題に関してはさらなる研究が必要であろう。

【結 論】

1. リドカインの静脈内投与 (前投与)は, 高濃度酸素による肺障害を軽減した (予防的効果を示した)。
2. その治療的効果については今後検討する必要がある。

論文審査の結果の要旨

【緒言】

高濃度酸素投与により肺障害が引き起こされるが、その発症病因の一つとして好中球が肺に集積し活性化され、スーパーオキシド (O_2^-) やプロテアーゼを放出し血管内皮や肺胞上皮を障害することがあげられる。リドカインには好中球の機能抑制作用があると報告されている。今回リドカイン(前投与)により高濃度酸素による肺障害が抑制されるかどうかについて検討した。

【方法】

27羽の白色ウサギを以下の3グループに分けた。

1. 酸素-リドカイン群：リドカインを静脈内投与し36時間100%酸素下で人工呼吸した群。
2. 酸素-生食群：生理食塩水投与で36時間100%酸素下で人工呼吸した群。
3. 大気-生食群：生理食塩水投与で36時間大気下で人工呼吸した群。

3群ともにケタミンにより全身麻酔を施行した後、気管切開をし挿管した。大腿動脈には経時的血圧測定と採血目的にカテーテルを挿入した。リドカイン投与群では酸素投与と同時にリドカイン2mg/kgを静脈内投与し、ひき続き2mg/kg/hrを36時間持続投与した。経時的に血行動態(心拍数、血圧)血液ガス(PH, PaO_2 , $PaCO_2$)及び肺機能(コンプライアンス, レジスタンス)を測定した。さらにリドカイン群では血中リドカイン濃度を測定した。実験開始36時間後にチアミラール静脈内投与によりウサギを虐殺し肺を摘出した。左肺上葉は摘出直後と24時間乾燥後の重量を測定し、これからwet-to-dry (W/D) weight ratioを得た。左下葉はホルマリン固定後光顕標本とし、その所見より肺障害の程度を判定しlung injury score (0~4点)を求めた(4点：重篤な肺障害)。右肺からはbroncho alveolar lavage fluid (BALF)を得、その細胞分画、活性化補体(C3a, C5a), サイトカイン($TNF\alpha$, $IL-1\beta$), トロンボキサン A_2 , アルブミン濃度測定した。また肺動脈血を採血し、これより分離した白血球のケミルミネセンスアッセイをした。

【結果】

血行動態と血液ガス所見及び肺機能は3群ともに開始時と36時間の時点で有意な変化を認めなかった。リドカイン投与群では血中リドカイン濃度が1.4~2.5 $\mu g/ml$ であった。100%酸素下人工呼吸によりW/D ratio, BALF中の好中球, 活性化補体(C3a, C5a), サイトカイン($TNF\alpha$, $IL-1\beta$), アルブミンは大気下で人工呼吸した群に比べ有意に減少した(酸素-生食群 vs 酸素-リドカイン群 W/D ratio : 5.7 vs 5.1, %PMN : 19.2% vs 1.6%, C3a : 62ng/dl vs 4ng/dl, C5a : 7.9ng/dl vs 4.1ng/dl, $TNF-\alpha$: 25fmol/ml vs 2.8fmol/ml, $IL-1\beta$: 36fmol/ml vs 2.2fmol/ml, alb : 9.5mg/dl vs 2.8mg/dl, $p<0.05$)。また100%酸素下人工呼吸群では大気下で人工呼吸した群に比べケミルミネセンスが増加していたが、リドカイン投与により増加を抑制できた。これは100%酸素投与により O_2^- 産生が増加するが、リドカインにより抑制できることを示す。(opsonized zymosan stimulated : 3.7×10^6 cpm vs 2.3×10^6 cpm, $p<0.05$)。さらに100%酸素投与により光顕標本において肺障害が認められたがリドカイン投与により減弱した。(mean lung injury score : 3 vs 2, $p<0.05$)。

【考 察】

今回の研究でのリドカイン投与量は臨床的に不整脈治療に使われている量を参考とした。リドカイン群での血中リドカイン濃度は治療域濃度に維持されていた。100%酸素下人工呼吸においてはリドカイン投与群で非投与群と比較しW/D weight ratioやBALFのアルブミン濃度が有意に低かったことにより、リドカイン投与により肺の血管透過性亢進とそれに引き続いて起こる肺水腫を抑制したと考えられる。ケミルミネセンスアッセイにより、リドカインは好中球からの O_2^- 産生を抑制作用があることがわかった。 O_2^- は血管内皮細胞を障害すると報告されており、ゆえにリドカイン投与による O_2^- 産生抑制は肺水腫を抑制した一因と考えられる。BALF中の好中球数は酸素-リドカイン群で酸素-生食群に比べ減少していた。またBALF中のC3a, C5a, $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ も有意に少なかった。これよりリドカインは好中球の肺への集積を抑制すると考えられるが、これはリドカインが好球中からのmediatorの放出を抑制するための間接的なものと考えられる。

【結 論】

1. リドカインの静脈内投与（前投与）は、高濃度酸素による肺障害を軽減した（予防的効果を示した）。
2. その治療的効果については今後検討する必要がある。