



Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin

清成, 宜人

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2000-08-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2428

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002428>

※ 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。



【137】

氏 名・(本 籍) 清成 宜 人 (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1744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12年8月9日

【学位論文題目】

Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination
of phospholipase A2 and trypsin

(リドカインはホスホリパーゼ A2 とトリプシンによって惹起される
急性肺傷害を軽減する)

審 査 委 員

主査 教授 尾原 秀史

教授 横山 光宏 教授 石井 昇

Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin in rabbits.

リドカインはホスホリパーゼA2とトリプシンによって
惹起される急性肺傷害を軽減する

はじめに

Acute respiratory distress syndrome (ARDS)は集中治療の発達した現在においても高い死亡率のままである。重症急性膵炎ではしばしば呼吸不全 (ARDS) を合併する。急性膵炎におけるARDSの発症メカニズムの詳細は不明であるが急性膵炎患者では血中のホスホリパーゼA2 (PLA2) とトリプシンの濃度が上昇しており何らかの関与が推定される。またPLA2やトリプシンを動物に投与するとARDSに極めて似た好中球依存性の急性肺傷害を惹起できる。肺に集積した好中球は活性酸素・蛋白分解酵素・アラキドン酸代謝物を産生、放出し肺胞構造を破壊する。血小板もセロトニン・トロンボキサンを放出することによってPLA2で惹起される肺傷害に大きく関与している。局所麻酔薬であるリドカインは好中球機能や血小板凝集・活性化を抑制することが知られている。ゆえにリドカイン (前投与) は膵酵素で惹起される肺傷害を軽減するかも知れない。本研究は上記の仮説を検証する目的で行われた。

対象および方法

21羽の日本白色兎(2.0-2.4kg)を7羽ずつ以下の3群にわけた。S-S群：Saline+Saline投与、PT-S群：Saline（リドカインの替わり）+ 腭酵素投与、PT-L群：リドカイン+腭酵素投与。腭酵素はブタ腭由来のPLA2を1000 U/kg/hrとブタ腭由来のトリプシン5000 U/kg/hrで4時間投与した。リドカインは腭酵素投与10分前に2 mg/kgを静脈内ボラス投与しその後2 mg/kg/hrの速度で持続静注した。ウサギをケタミン麻酔後気管切開し、観察期間中ケタミンにより麻酔を維持した。人工換気を行い、FiO₂=0.4、1回換気量10 mL/kgに設定した。大腿動脈をカットダウンし動脈圧測定、動脈血液ガス分析などの血液サンプリングに使用した。大腿静脈より中心静脈圧測定カテーテルを挿入した。体温は37.6-40.1℃に維持し、輸液は乳酸加リンゲルを8 mL/kg/hrで投与した。肺機能（全肺コンプライアンス・レジスタンス；ニューモタコグラフ使用）、血行動態、末梢白血球数、末梢血小板数、動脈血液ガス分析、血中リドカイン濃度を経時的に測定した。腭酵素（またはSaline）投与開始から4時間後に過量チアミラル投与により屠殺し肺を摘出した。左肺上葉の湿潤重量を測定し60℃24時間乾燥した後乾燥重量を測定し湿乾重量比を求め肺水腫の程度を評価した。右肺より肺胞気管支洗浄液（BALF；35 mLを5回施行）を得た。BALF上清中における活性化補体（C3a、C5a）を測定した。左肺下葉をホルマリン固定後、パラフィン包埋しヘマトキシリンエオジン染色をおこなった。肺傷害の程度を肺出血、肺うっ血、浮腫、肺胞腔への好中球浸潤、肺胞壁の肥厚、ヒアリン膜形成などにつき光学顕微鏡にて0（最小

限の傷害) から 4 (最大限の傷害) までの 5 段階のスコアで評価した。また肺内好中球数を光学顕微鏡にて10視野計数した。統計処理は連続数についてはrepeated-measures analysis of varianceで行った。組織学的肺傷害についてはKruskall-Wallis rank testで検定を行った。 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

臍酵素によって死亡したウサギはいなかった。酸素化能 (PaO_2) は臍酵素投与により徐々に低下した。 A-aDO_2 も臍酵素投与により上昇したので PaO_2 の低下は単純に高炭酸血症によるものではない。リドカインはこの臍酵素による酸素化能の悪化を軽減した。末梢白血球数、末梢好中球数、末梢血小板数は” PLA_2 + トリプシン” 投与により有意に減少したが PT-L 群では有意な低下は見られなかった。心拍数、血圧、中心静脈圧は3群間で有意差は認められなかった。肺コンプライアンス、レジスタンスは人工呼吸開始直後には3群間で差はなかったが4時間後にはコンプライアンスは PT-L 群では PT-S 群より有意に高値を示した。レジスタンスの上昇も PT-L 群で PT-S 群に比較し有意に抑えられていた。湿乾重量比は” PLA_2 + トリプシン” 投与により増加した。リドカイン投与によりこの増加が軽減された。BALF 中の C3a は PT-S 群、PT-L 群とも上昇しており 2 群間で有意差はなかった。一方、 C5a は3群間で同程度であった。組織学的検討では臍酵素投与により肺浮腫、出血、炎症細胞浸潤、肺

胞壁の肥厚が見られた。これらの組織変化はリドカイン投与により軽減された。組織学的肺傷害スコアはS-S群、PT-S群、PT-L群でそれぞれ0点、3点、2点であった。組織1 cm²あたりの肺内好中球数もPT-L群でPT-S群に比べ有意に少なかった。血中リドカイン濃度は最大2.6 µg/mLであった。

考察

本研究においてリドカインは腭酵素（PLA₂及びトリプシン）投与による好中球の肺集積を軽減した。またリドカインは肺水腫（湿乾重量比や組織により評価）をも軽減した。リドカインは好中球機能（例えばスーパーオキシド産生）を抑制することが知られている。以前の我々の研究においてもリドカインはエンドトキシンや高濃度酸素曝露による好中球の活性化を抑制し肺血管内皮傷害を軽減した。本研究でもリドカインは好中球による肺血管内皮傷害の抑制により肺水腫を軽減したものと推察される。トリプシンは補体を活性化（活性化補体は強力な走化性因子である）がリドカインはこの補体活性化を予防することはできなかった。しかし好中球の走化は軽減できたものと考えられた。血小板も肺傷害の発症メカニズムに関与している。リドカインは腭酵素による血小板の凝集を予防する（末梢血小板数で評価）ことによって肺水腫の形成を軽減したのかも知れない。肺水腫を軽減することによって酸素化能や肺機能の悪化も抑制した。好中球は急性肺傷害に大きく関与しているがその重要

度は急性肺傷害をひき起こす原因（例えばエンドトキシンと塩酸注入モデル）によって異なると考えられる。ゆえにリドカインの有効性も肺傷害モデルによって異なるであろう。

リドカイン投与による副作用としては局所麻酔薬中毒や感染の増加が考えられる。リドカイン中毒は血中濃度に依存しており5 $\mu\text{g/mL}$ 以上で心血管系の症状が出現する。本研究ではこの値は超えておらず問題はないものと考えられる。感染への影響は観察期間が4時間と非常に短いため評価できなかった。副作用の問題がクリアできればリドカインは低コストであり使用経験の多い薬剤であるので急性肺傷害に対する臨床トライアルを施行しやすいという利点がある。

結論

リドカイン（前投与）は臍酵素による急性肺傷害を組織学的・生理学的に軽減した。今後治療的タイミング（後投与）による効果を検討する必要がある。また観察期間を長くして線維化に対する影響も検討すべきである。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 1747 号	氏 名	清 成 宜 人
論 文 題 目	Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin リドカインはホスホリパーゼA2とトリプシンによって惹起される急性肺傷害を軽減する		
審 査 委 員	主 査 尾 原 秀 実 副 査 坂 山 光 彦 副 査 石 井 昇		
審査終了日	平成 12 年 7 月 18 日		

（要旨は1, 000字～2, 000字程度）

重症急性肺炎ではしばしば呼吸不全（Acute respiratory distress syndrome=ARDS）を合併し現在でも高い死亡率 のままである。急性肺炎における呼吸不全の発症には膵逸脱酵素の関与が考えられる。血中へ移行した膵酵素は好中球や血小板を肺に集積させ活性酸素、蛋白分解酵素、アラキドン酸代謝物やセロトニン、トロンボキサンを放出することにより肺胞構造を破壊する。一方局所麻酔薬であるリドカインは好中球や血小板の凝集、活性化を抑制することが知られている。ゆえにリドカインは膵酵素で惹起される肺障害を軽減する可能性があり本研究がおこなわれた。

方法；ホスホリパーゼA₂（PLA₂）とトリプシンの持続静注により肺障害モデルを作製しリドカイン投与の有無で肺障害の程度を比較した。日本白兔を7羽ずつ3群に分けコントロール群（生理食塩水のみ投与）、膵酵素群（PLA₂,トリプシンのみ投与）、リドカイン群（膵酵素とリドカインを投与）に分けた。肺障害の程度は動脈血酸素分圧、肺コンプライアンスとレジスタンス、末梢血の白血球数と血小板数、肺の乾湿重量比および光顕像により比較した。

結果；膵酵素群はコントロール群に比べ動脈血酸素分圧は経時的に低下し、肺コンプライアンスの低下とレジスタンスの上昇をみた。また末梢血の白血球・血小板も著減した。一方リドカイン群では肺の酸素化能の低下を軽減し、末梢の白血球、血小板の減少を抑え、肺のコンプライアンス、レジスタンスの悪化も防いだ。屠殺後の検討でも肺の乾湿重量比の増加が軽減し、光顕像での肺の出血、浮腫、炎症細胞浸潤、壁の肥厚も膵酵素群に比べ改善された。ただ肺胞洗浄液中の補体の増加はリドカイン投与によっても抑えられなかった。

考察；急性肺炎による臓器障害のメカニズムはトリプシンによる補体の活性化やPLA₂による細胞膜の破壊や好中球の遊走が考えられている。侵襲によりサイトカインが産生され特に外界と直接接する肺は多くの好中球が集積しエラスターゼや活性化酸素、を放出し細胞に障害を与える。また血小板も凝集しセロトニンやトロンボキサンA₂の放出により肺水腫をひきおこす。これらの病態に対し現状ではプロテアーゼ阻害薬を中心に治療がおこなわれている。一方リドカインはin vito,in vivoともに好中球の遊走、活性酸素産生、接着を抑え血小板においてもその凝集を抑制するとされている。この論文の膵酵素静注による肺障害モデルにおいてもリドカインは循環動態に全く影響を与えることなくウサギの肺障害を軽減させることができた。

リドカインは安価な薬であり長年にわたる使用経験からその安全性も確立されている。ただ白血球の活動を抑えるということは感染に対しては不都合なことであり長期的に使用することの是非については今後の研究をまたねばならない。本研究は膵酵素による肺障害についてそのリドカインによる軽減作用を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった膵酵素による肺障害に対するリドカインの効果について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。