

デキサメサゾンの肺障害抑制効果に対する肺サーファクタントの関与について

(分担研究：新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究)

研究協力者：河野寿夫

共同研究者：伊藤裕司、今井由美子

要約：慢性肺障害に対するデキサメサゾン早期投与療法が提唱され、その慢性肺障害発症抑制効果が報告されている。これまで、急性炎症期の肺に対するデキサメサゾンの効果を、肺洗浄による急性肺障害モデルを用いて検討したが、今回はこのデキサメサゾンの肺障害抑制効果に対する肺サーファクタントの関与について検討した。デキサメサゾン投与により、血液ガス所見の改善を認め、肺胞洗浄液中の総蛋白量及びトロンボキサン B2の上昇及び多核白血球数の肺内集積を抑制する効果を認めた。さらに、デキサメサゾンは生理活性の低い肺サーファクタント分画が増加するのを抑制する効果があった。これらの結果は、急性炎症期におけるデキサメサゾン投与が、肺サーファクタント代謝に影響を与えて、慢性肺障害への進展を予防できる可能性を示唆するものと思われた。

見出し語：デキサメサゾン療法、急性肺障害、慢性肺障害、トロンボキサン B2、肺サーファクタント分画

緒言：今日の日本の新生児医療において、慢性肺障害は、依然として大きな問題の一つとなっている。これに対し、近年、早期段階である急性炎症期に、この炎症をおさえ、以後の慢性肺障害への進展を防ぐという目的で、デキサメサゾン早期投与療法が提唱され、いくつかの臨床報告がなされているが、その効果については見解が一定していない。そこで、これまで我々は、急性肺障害の動物実験モデルを用いて、デキサメサゾンの急性炎症期の肺に対する効果とその機序に関する検討を行ってきた。また、一方、肺障害の病態生理に於ける肺サーファクタントの関与が注目されてきており、肺サーファクタント分画の活性型 (large aggregates) と不活性型 (small aggregates) の比率の変化が肺障害に於けるサーファクタント活性の低下に関与していることが判明してきている。そこで、今回は、デキサメサゾンの肺障害を抑制する機序に於ける肺サーファクタント系の変化の関与について検討した。

研究方法：成熟家兔 (2.5-3.0kg) を静脈麻酔、気管切開後、高頻度人工呼吸器 (HFO) にて人工換気を開始した。更に、温生食による肺洗浄を行い、静肺コンプライアンスが十分に低下したことを確認の上、家兔を無作為に、デキサメサゾン投与群 (Dex 群) と対照群 (Cont 群) の2群に分けた。Dex 群は、デキサメサゾン (1mg/kg) を静脈内投与し、Cont 群は、これを投与せずに、1-2時間後に人工換気モードを HFO から従来式人工呼吸 (CMV) に変更し、4時間人工換気を行い、観察した。その後、屠殺し、肺洗浄を施行して気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取した。人工換気モード変更後4時間の PaO₂値、BALF 中の多核白血球数、BALF 中のトロンボキサン B2 (TxB2) 値、BALF 中の蛋白量、BALF 中の肺サーファクタントの total pool size 及び各サーファクタント分画の pool size を測定し、両群間で比較検討した。また両群から分離した large aggregates 分画の *in vitro* での large aggregates から small aggregates への変換の速度を surface area cycling の方法で比較検討した。

研究結果：PaO₂値は、両群とも CMV に変更後は徐々に低下していったが、2-4時間後では、Dex 群の方が Cont 群に対して有意に高値を示した (Dex 群: 213±59 mmHg vs. Cont 群: 79±20 mmHg)。BALF 中の多核白血球数は Dex 群の方が有意に低値を示した (Dex 群: $(2.8 \pm 0.9) \times 10^7$ vs. Cont 群: $(8.2 \pm 2.1) \times 10^7$)。BALF 中の TxB2 値は Dex 群で有意に低値を示した (Dex 群: 115±17 pg/ml vs. Cont 群: 277±115 pg/ml)。BALF 中の肺サーファクタントの total pool size は、両群間に有意差はなかったが、生理活性の低いサーファクタント分画 (small aggregates) の、生理活性の高いサーファクタント分画 (large aggregates) に対する比率 (SA/LA) は、Dex 群のほうが有意に低値を示していた (Dex 群: 1.1±0.1 vs. Cont 群: 1.9±0.3)。BALF 中の蛋白量は Dex 群のほうが有意に低値を示した (Dex 群: 90±7 mg/kg vs. Cont 群: 120±9 mg/kg)、SA/LA 値と BALF 中の蛋白量とは有意な相関を示した ($r=0.73$, $p<0.05$)。両群から分離した large aggregates を用いて行った surface area cycling では large aggregates から small aggregates への変換の速度は *in vitro* では差が認められなかった。

考察：本実験により、急性肺障害モデルにおいて、デキサメサゾンは、血液ガス所見を改善し、BALF 中の総蛋白量および TxB2 の増加を抑制し、更に、慢性肺障害への進展の機序の一つとされている肺への多核白血球の集積を抑制することが示された。また、デキサメサゾン投与は、肺サーファクタントの肺胞内での代謝に影響を与え、肺胞内の

サーファクタントの量は変化しなかったが、特に生理活性の低いサーファクタント分画 (small aggregates) の生理活性の高いサーファクタント分画 (large aggregates) に対する相対的比率 (SA/LA) が増加するのを抑制する効果があった。更に、この不活性型のサーファクタント分画の活性型に対する相対的比率 (SA/LA) は、BALF 中の総蛋白量に有意に相関しており、このことは、炎症による透過性亢進に由来する肺胞腔内への血清蛋白の漏出が、肺胞内での肺サーファクタント代謝に影響を与えているものと推察された。デキサメサゾン投与は肺での透過性亢進を抑制することで肺サーファクタント代謝に影響を与え、肺障害の進行を抑制すると考えられた。

結論：急性肺障害モデルにおいて、デキサメサゾン投与により、血液ガス所見の改善と急性炎症抑制作用が認められた。さらにデキサメサゾンは肺サーファクタント代謝に影響を与え、急性炎症が慢性肺障害へ進展するのを防ぐ効果があると思われた。

参考文献

- 1) Avery, G. B., Fletcher, A. B., Kaplan, M. and Brudno, S.: Control trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 75: 106-111, 1985.
- 2) Durand, M., Sardesai, S. and McEvoy, C.: Effects of early dexamethasone therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 95: 584-590, 1995.
- 3) Hamilton, P. P., Onayemi, A., Smith, J. A., Gillan, J. E., Cutz, E., Froese, A. B. and Bryan, A. C.: Comparison of conventional and high frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 55: 131-138, 1983.
- 4) Kawano, T., Mori, S., Cybulsky, M., Burger, R., Ballin, A., Cutz, E. and Bryan, A. C.: Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol* 62: 27-33, 1987.
- 5) Imai, Y., Kawano, T., Miyasaka, K., Takata, M., Imai, M. and Okuyama, K.: Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 1550-1554, 1994.
- 6) Ito, Y., Veldhuizen, R. A. W., Yao, L., McCaig, L. A., Bartlett, A. J. and Lewis, J. F.: Ventilation strategies affect surfactant aggregate conversion in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 493-499, 1997.
- 7) Davis, J. M., Whitin, J.: Prophylactic effects of dexamethasone in lung injury caused by hyperoxia and hyperventilation. *J Appl Physiol* 72: 1320-1325, 1992.
- 8) Olson, N. C., Dobrowsky, R. T. and Fleisher, L. N.: Dexamethasone blocks increased leukotriene B4 production during endotoxin-induced lung injury. *J Appl Physiol* 64: 2100-2107, 1988.
- 9) Volpe, B. T., Lin, W. and Thrall, R. S.: Effect of intratracheal dexamethasone on oleic acid-induced lung injury in the rat. *Chest* 106: 583-587, 1994.
- 10) Lewis, J. F., M. Ikegami, and A. H. Jobe. Altered surfactant function and metabolism in rabbits with acute lung injury. *J Appl Physiol* 69:2303-2310, 1990.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約: 慢性肺障害に対するデキサメサゾン早期投与療法が提唱され、その慢性肺障害発症抑制効果が報告されている。これまで、急性炎症期の肺に対するデキサメサゾンの効果を、肺洗浄による急性肺障害モデルを用いて検討したが、今回はこのデキサメサゾンの肺障害抑制効果に対する肺サーファクタントの関与について検討した。デキサメサゾン投与により、血液ガス所見の改善を認め、肺胞洗浄液中の総蛋白量及びトロンボキサン B2 の上昇及び多核白血球数の肺内集積を抑制する効果を認めた。さらに、デキサメサゾンは生理活性の低い肺サーファクタント分画が増加するのを抑制する効果があった。これらの結果は、急性炎症期におけるデキサメサゾン投与が、肺サーファクタント代謝に影響を与えて、慢性肺障害への進展を予防できる可能性を示唆するものと思われた。