

肺の虚血再灌流時における肺組織内superoxide anion(O_2^-)生成について

(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：西田 朗

要約：成人型呼吸窮迫症候群(ARDS)の病態に多核白血球(PMN)が深く関わっていることがよく知られている。一方、新生児慢性肺障害(CLD)においても、ARDSと同様にPMNの関与を示唆する成績が散見されるようになってはきたが、現在のところ確証を得るには至っていない。今回は、CLD児がしばしば遭遇する肺の虚血再灌流の病態を、急性仮死負荷および蘇生により作成し、本病態時における肺組織内superoxide anion(O_2^-)の生成について検討した。急性仮死負荷後では、100%酸素蘇生において肺組織内に多量の O_2^- 産生が認められ、その病態の増悪に活性酸素が関与しているものと考えられる。また、PMN体外吸着療法(G-1)により蘇生後の発光は相対的に抑制されることから、この発光は血管内にて生じているものと考えられ、PMNが関与しているものと推測される。

見出し語：肺、虚血再灌流、superoxide anion、多核白血球

緒言：近年新生児医療の進歩により、超低出生体重児や呼吸障害児の救命率はめざましい改善を見たが、超低出生体重児や呼吸障害児がしばしば遭遇し、かつ虚血再灌流の病態を呈していると考えられている。仮死や無呼吸発作の蘇生およびそれに引き続く治療においては、未だ十分な検討がなされていない。

我々は、ブタ新生児を用いて急性仮死負荷後の蘇生時における肺組織内 O_2^- の生成について検討し、加えて慢性調節リウマチの新しい治療法として注目を浴びているPMN体外吸着療法(G-1)を用いて同様の検討を行い、 O_2^- 産生とPMNとの関連について興味ある知見を得たので報告する。

対象および方法：G-1群；日齢0のブタ新生児(n=5)を用い、G-1の体外循環(2ml/min, 60min.)施行後、ネプタール麻酔下に気管切開・人工換気を行い、臍動静脈カテーテルを挿入した。バンクロニウムを用いて自発呼吸を止め、次に、肋間筋を切開し肺を露出後、東北電子製Single photon counting systemを用いて、ウミホタルルシフェリン誘導体(MCLA)依存性の肺表面化学発光(LSC)を用いて測定した。急性仮死負荷として6分間人工呼吸器を止め、血圧低下・徐脈が生じたところで再び人工呼吸器・100%酸素にて蘇生した。MCLAは O_2^- により発光するが、血中酸素分圧の変動により非特異的な発光も示すことから、急性仮死負荷以前に吸入酸素濃度21%および100%にて換気を行い、発光レベルの変化を確認した。Control群(C群)：日齢0のブタ新生児(n=5)を用い、G-1群と同様に急性仮死負荷および蘇生を行った。また、一部において蘇生後 O_2^- の消去酵素であるsuperoxide dismutase(SOD)を静注し、発光強度の減少を確認した。

結果：血圧は、無呼吸負荷により一旦上昇後、急速に下降し、蘇生により急速に再上昇後、ほぼ負荷前の値に復帰した。LSCは、血中酸素分圧の変化により変動するので、発光の増減は負荷以前の100%酸素時の発光を基準として検討した。また、血液量の変化によってもLSCは変化することから、蘇生後の発光は、ほぼ血圧が安定した蘇生後5分の値とした。

G-1群のLSCは、蘇生により有意な上昇を示さなかった。

C群のLSCは、蘇生により有意な上昇を示した($P<0.005$)。

C群のLSCは、SODの静注により速やかに蘇生前のレベルまで減じた。

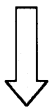
考察：虚血再灌流障害に活性酸素が深く関わっていると考えられており、その主な産生機構として、1)キサンチン酸化酵素による O_2^- の生成、2)原形質とミトコンドリアの代謝的解離による酸素の不完全還元、3)アシドーシスに伴う鉄の遊離から鉄酸素錯体の生成、4)アラキドン酸カスケードよりの O_2^- の生成、5)PMNからの O_2^- の産生、などが推論されている。しかし、活性酸素はいずれも寿命が短いことからin vivoの状態で捉えることは非常に困難であり、活性酸素が病態に直接的に関与していることをin vivoで立証した研究は、Takahashi¹⁾やKondou²⁾ら2~3の報告を見るに過ぎない。一方、虚血再灌流障害とPMNとの関連をみるために用いたG-1療法とは、酢酸セルロースのビーズからなるカラムを使用し、循環血中のPMNに作用することにより種々の疾患に対して治療効果を上げるといった、まったく新しい発想に基づいた治療方法であり、現在慢性調節リウマチに対して治療が進め

られている³⁾。

今回、我々はKondouらの方法²⁾に準じ、ブタ新生児を用いて急性仮死負荷後に蘇生を行い、肺組織内における活性酸素の生成の動態をMCLAによるLSCにて連続的に測定した。虚血再灌流の病態を呈していると考えられる急性仮死負荷後では、100%酸素蘇生において肺組織内に多量の O_2^- 産生が認められ、その病態の増悪に活性酸素が関与しているものと考えられる。また、G-1により蘇生後の発光は相対的に抑制されること、および O_2^- の消去酵素であるSODの投与により急速に蘇生前のレベルまでLSCが減ることから、この発光は以前に我々が報告したphorbol myristate acetate誘発ARDSモデル⁴⁾と同様に、血管内にて生じているものと考えられ、PMNが関与しているものと推測される。臨床の場において仮死の蘇生は、100%酸素にて換気することが広く行われているが、蘇生に用いられる酸素濃度はその病態とともに、早急に検討されるべき問題と考えられる。

参考文献：

- 1) Takahashi A., et al : The first observation of O_2^- generation in situ lungs of rats treated with drugs to induce experimental acute respiratory distress syndrome. FEBS Letters, 261:369-372,1990.
- 2) Kondou M, et al : Chemiluminescence due to production of active oxygen in lung during resuscitation periods after asphyxial load. Photomedicine and Photobiology 14:109-113,1992.
- 3) 粕川禮司、他：慢性調節リウマチ患者に対する顆粒球体外吸着療法(G-1) 炎症 14:239-254,1994.
- 4) 西田 朗、他：酸素毒性に関する研究 第11報 好中球減少ラットにおけるPMA誘発ARDS、第37回 日本未熟児新生児学会、1992.



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:成人型呼吸窮迫症候群(ARDS)の病態に多核白血球(PMN)が深く関わっていることがよく知られている。一方、新生児慢性肺障害(CLD)においても、ARDSと同様にPMNの関与を示唆する成績が散見されるようになってはきたが、現在のところ確証を得るには至っていない。今回は、CLD児がしばしば遭遇する肺の虚血再灌流の病態を、急性仮死負荷および蘇生により作成し、本病態時における肺組織内 superoxide anion(O₂⁻)の生成について検討した。急性仮死負荷後では、100%酸素蘇生において肺組織内に多量のO₂⁻産生が認められ、その病態の増悪に活性酸素が関与しているものと考えられる。また、PMN体外吸着療法(G-1)により蘇生後の発光は相対的に抑制されることから、この発光は血管内にて生じているものと考えられ、PMNが関与しているものと推測される。