

人工換気による肺損傷の予防—デキサメサゾン投与による動物実験

(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

協同研究者：立石格、今井由美子、中島香苗

要約：肺洗浄によりサーファクタント欠乏状態とした成熟兔の肺をデキサメサゾン投与後従来の換気法(CMV)により4時間換気し、PaO₂の経過および換気後の肺洗浄液中の白血球数より肺損傷の軽減の効果を見たところ、コントロールのデキサメサゾン非投与例に比べPaO₂は高値をとり、洗浄液中の白血球数も少なかった。デキサメサゾン投与は、本モデルにおける肺損傷を軽減すると考えられた。

見出し語：サーファクタント欠乏肺、肺損傷、HFO、CMV、デキサメサゾン

緒言：温生理食塩水にて肺洗浄を行ないサーファクタント欠乏とした成熟兔の肺を用い、従来の換気法(CMV)と高頻度振動換気法(HFO)にて4-5時間換気すると、CMVでは経過中のPaO₂は低値を続け、換気後の病理所見にて肺硝子膜、広範な無気肺を生じ肺損傷が惹起されるのに比べ、HFOではPaO₂は高値を保ち、病理所見も軽度で肺損傷が予防される。

このCMVにより生ずる肺損傷の発生機序として、物理的な圧損傷に加え、引き続き起こる白血球を中心とし、各種メディエーターも含んだ炎症反応が関与していることが最近指摘されてきている。すなわち、上述の実験系にて、あらかじめ白血球を減少させて換気すると、CMVによる換気にも酸素化は良好で、硝子膜の形成もなく肺損傷が予防される。また、CMVにて換気した肺の洗浄液中には白血球(顆粒球)が多数認められるのに対し、HFOにて換気すると肺洗浄液中の白血球の増加は少なく、PAFやトロンボキサンの代謝産物などのケミカルメディエーターもCMVに比しHFOで換気された肺の洗浄液中に少ない事が示されている。さらに、抗TNF抗体を気管内に注入することによりこの肺障害は軽減されることからCMVによる肺損傷へのTNFの関与も考えられている。

今回同じ肺洗浄モデルを用い、このような炎症機序を予防する目的でデキサメサゾン投与を行って、血液ガスの経過及び換気後の肺洗浄液中の白血球数から肺損傷が軽減されるかどうか判定した。

研究方法：成熟兔(2.5-3.0Kg)を麻酔後気管切開を行いHFOにて人工換気を開始し、温生理食塩水30ml/Kgを5回出し入れし肺洗浄を行い、これを3回繰り返し、サーファクタント欠乏状態の肺を作成する。洗浄後、デキサメサゾン1mg/Kgの静注を行った後CMVによる換気に切り替えFIO₂ 1.0、平均気道内圧15cmH₂Oにて4時間人工換気を行い血液ガスの経過、4時間換気後の生理食塩水にて肺洗浄を行い、洗浄液中の白血球数について検討した。

実験結果：PaO₂は換気開始後低下し、200mmHg前後で推移した。同モデルでHFOにて換気すると500mmHg前後、CMVのコントロールでは100mmHg前後を推移するのと比較するとちょうどこの中間ぐらいの値と考えられる。4時間後の肺洗浄液中の白血球数は、洗浄液あたり 4.7×10^7 で、HFOに比べわずかに増加しているが、コントロールのCMVの値に比べると低値であった。

考案：CMVに比べ肺損傷の少ないと考えられるHFOは、近年、新生児、未熟児の換気に臨床でも広く用いられるようになってきている。HFOによる換気がCMVに比し肺損傷を減少させる理由として、物理的な圧による損傷だけでなく、圧により生じた組織の亀裂が引き金となり、白血球(顆粒球)、マクロファージなどの細胞成分やこれらと関連してサイトカイン、ケミカルメディエーターなどを介しての作用が肺障害の成立に重要な役割を演じていると推測されるようになってきている。同じ洗浄肺モデルを用いて以前に行った実験から、この肺損傷の軽減に、抗PAF剤の経口投与あるいは抗TNF抗体の気管内注入がある程度の効果がえられた。

今回抗炎症剤としてデキサメサゾンに注目し本モデルへの投与にてその効果を見た。デキサメサゾンの静注は、新生児領域でも慢性肺疾患(CLD)の治療として行われており、人工換気期間の短縮などその効果が認められている。また、最近ではCLDに対し早期投与による予防

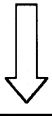
効果をねらった報告も見られる。

今回の実験ではサーファクタント欠乏の急性期の投与で、上記の投与状況と異なっているが、デキサメサゾンの抗炎症作用は本モデルにおける炎症反応に対しても効果があると期待して行った。結果は、血液ガスの経過からも、換気後の洗浄液中の白血球の数からもある程度の効果はあると考えられた。今後臨床への適応を考え、静注より副作用の可能性の少ないステロイドの吸入療法あるいは気管内投与についても検討して行きたい。

結論：肺洗浄によりサーファクタント欠乏状態とした成熟兔の肺をCMVにより換気した結果生ずる肺損傷は、換気開始前にデキサメサゾンの静注を行うことにより軽減される。

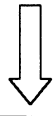
参考文献

- 1) 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, 1983
- 2) 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, 1987
- 3) Matsuoka, T., Kawano, T. and Miyasaka, K.: Role of high frequency ventilation in surfactant-depleted lung injury as measured by granulocytes. J Appl Physiol 76:539, 1994
- 4) 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, 1994



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:肺洗浄によりサーファクタント欠乏状態とした成熟兔の肺をデキサメサゾン投与後従来の換気法(CMV)により4時間換気し、PaO₂の経過および換気後の肺洗浄液中の白血球数より肺損傷の軽減の効果を見たところ、コントロールのデキサメサゾン非投与例に比べPaO₂は高値をとり、洗浄液中の白血球数も少なかった。デキサメサゾン投与は、本モデルにおける肺損傷を軽減すると考えられた。