

急性肺障害に対するデキサメサゾンの効果とその機序

(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。今回、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。デキサメサゾン投与により、血液ガス所見の改善を認め、肺胞洗浄液中のトロンボキサン B 2 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高い肺サーファクタント分画を増加させる効果も認められた。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、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 B 2、肺サーファクタント分画

緒言：新生児医療において、新生児呼吸窮迫症候群の治療に関しては、人工呼吸管理技術の進歩と人工肺サーファクタントの臨床応用により、目覚ましい成果を上げた。しかし、新生児呼吸窮迫症候群、あるいは、子宮内感染に引き続いて起こる慢性肺障害は、これからの日本の新生児医療が是非とも克服しなければならない大きな問題となっている。臨床像の完成した慢性肺障害に対する薬物治療としては、デキサメサゾン療法が提唱され、これまである程度の成果が報告されている。それに対し、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、欧米からいくつかの報告がなされている。しかしながら、その報告の内容は、慢性肺障害の発症を抑えられたとする報告もあれば、全く相反するものもあり、急性炎症期の肺に対するデキサメサゾンの効果とその機序に関する基礎的研究が、本邦での臨床応用に先立って急務である。そこで、今回我々は、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(1mk/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、末梢血液中の白血球数、BALF中の多核白血球数、BALF中のトロンボキサン B 2 (TxB 2)値、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。

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：179±62 mmHg vs. Cont群：53±87 mmHg)。末梢血中の白血球数はCont群の方が、有意に低値を示した(Dex群：2938±771 /μl vs. Cont群：945±45 /μl)。BALF中の多核白血球数はDex群の方が低値を示す傾向にあったが有意差はなかった。BALF中のTxB 2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、Dex群で有意に高値を示しており(Dex群：225±19 μgPO4/kg vs. Cont群：118±31 μgPO4/kg)、特に生理活性の高いサーファクタント分画(large surfactant aggregate subfraction)の有意な増加を示していた。

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TxB 2の低下に見られるように、肺における急性炎症反応を抑制する効果があることが証明され、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可能性があることが推察された。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を増加させ、特に生理活性の高いサーファクタント分画を増加させる効果があった。このことは、デキサメサゾン投与が急性炎症を抑えるだけでなく、肺のメカニクスも改善し、過度の人工呼吸による機械的肺損傷を予防できる可能性を示唆していると思われた。しかしながら、デキサメサゾンの全身投与による副作用については臨床応用の前に是非とも研究する必要がある、更には、この全身投与による副作用を回避するための、肺への局所投与法についても今後の検討が急務と思われる。

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。このことは、急性炎症期におけるデキサメサゾン投与が、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。

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* 1997 (in press)
- 7) Davis, J. M., Whiting, 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



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。今回、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。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高い肺サーファクタント分画を増加させる効果も認められた。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、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。