

Title	Contribution of High Mobility Group Box-1 to the Development of Ventilator-Induced Lung Injury
Sub Title	High Mobility Group Box-1が人工呼吸惹起性肺損傷の発症に与える影響
Author	小河, アイリーン 尚美(Ogawa, Airin Naomi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.4 (2006. 12) ,p.5-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20061202-0005

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Contribution of High Mobility Group Box-1 to the Development of Ventilator-Induced Lung Injury

(High Mobility Group Box-1が人工呼吸惹起性肺損傷の発症に与える影響)

小河 アイリーン尚美

内容の要旨

人工呼吸は、呼吸不全患者の治療において欠かせないものであるが、設定によっては人工呼吸自体が肺損傷を引き起こす。このような人工呼吸惹起性肺損傷の発症に、炎症性サイトカインは重要な役割を果たしている。High mobility group box-1 (HMGB1) は、敗血症性ショックや出血性ショックの後期メディエーターとしての働きを持つが、直接肺に投与した場合に、急性肺傷害を引き起こすことが近年明らかになった。そこで、HMGB1が人工呼吸惹起性肺損傷にも関与しているのではないかと考え、大きな一回換気量の人工換気を健常肺に施行した時に、HMGB1が放出されるという仮説を検証した。次に、HMGB1の産生源を調べ、更に、HMGB1を阻害する事による人工呼吸惹起性肺損傷への影響を検証した。

まず、小さな一回換気量 (8 ml/kg) もしくは大きな一回換気量 (30ml/kg) で人工換気を4時間施行した兎肺から、気管支肺胞洗浄液および肺組織を採取し、比較した。また、大きな一回換気量を用いた人工換気を施行する直前に、生理食塩水、コントロール抗体、あるいは抗HMGB1抗体を気管内投与した兎肺より、気管支肺胞洗浄液および肺組織を採取し、比較した。

大きな一回換気量で人工換気した群では、好中球の集積、乾湿重量比の上昇、血管透過性亢進、気管支肺胞洗浄液中のinter leukin-8やtumor necrosis factor- α の濃度の上昇が見られた。気管支肺胞洗浄液中のHMGB1の濃度は、小さな一回換気量で人工換気した群と比較して、大きな一回換気量で人工換気した群では、5倍に増加していた。免疫組織学的検査および免疫蛍光染色検査により、大きな一回換気量の人工換気を受けた兎肺のマクロファージと好中球に、HMGB1の発現を認めた。HMGB1を阻害したことで、酸素化が改善し、血管透過性の亢進が抑制され、肺胞腔への好中球の集積が軽減、気管支肺胞洗浄液中のtumor necrosis factor- α の濃度が減少した。一方、乾湿重量比や気管支肺胞洗浄液中のinter leukin-8の濃度には、影響がなかった。

これらの結果により、HMGB1が、過伸展をもたらすような人工換気で肺胞内に放出されること、人工呼吸惹起性肺損傷の発症において部分的ではあるもののそれを悪化させる役割を持つことが明らかになり、今後の人工呼吸惹起性肺損傷の治療の標的となる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

Ventilator-induced lung injury (VILI) の発症には様々なメディエーターが関与しているが、その全貌は明らかではない。本研究では、VILIへのHigh mobility group box-1 (HMGB1) の関与を検討した。ウサギに30ml/kgという大きな一回換気量での人工呼吸を施行してVILIをおこした結果、HMGB1が気管支肺胞洗浄液中で増加した。同様の人工呼吸をした肺に免疫染色を行い、マクロファージ、好中球および肺胞上皮細胞にHMGB1の増加を確認した。また30ml/kgによる人工呼吸直前に抗HMGB1抗体を気管内投与すると、VILIが軽減することが明らかとなった。

審査では、HMGB1は細胞の核内で転写調節因子として働くが、何故VILIとの関連を検討する研究に至ったのかの質問がなされ、敗血症や急性呼吸不全症候群患者の血中や肺胞被覆液中でHMGB1が増えること、HMGB1の気管内投与により急性肺損傷が惹起されることなどが報告されているためと回答された。また30ml/kg程の大きすぎる一回換気量での人工呼吸は臨床的にあり得ないのではという指摘に対し、急性呼吸不全症候群などでは肺内の傷害は均一ではなく、小さな一回換気量による人工呼吸でも健常部は過剰な伸展を受けるとされており、このような部分のモデルであるとの説明がなされた。免疫染色に関しては、本来全ての細胞にHMGB1が存在しているはずなのに、何故一部でしか陽性になっていないのかとの質問に対し、人工呼吸で物理的に損傷を受けた細胞では細胞内にHMGB1を保つ事が出来ないために染まらない可能性があること、HMGB1は多く存在している核内から炎症などの刺激により細胞質への移動が起こることなどがあげられた。VILIに関与するサイトカインとの相互作用について、まずHMGB1が産生され、その影響で他のサイトカインが産生されるのか、またはその逆なのかとの質問があり、更なる検討が必要であるとされた。最後に、HMGB1の阻害薬の開発によりVILIを治療できるのかと指摘され、VILIには物理的な傷害や様々なメディエーターが関与しているので、一つだけを阻害する事で改善できるか不明であるが、今後の課題とされた。

以上のように、本研究では更に検討されるべき課題を残しているが、初めてHMGB1がVILIに関与していると証明した有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 麻酔学 武田 純三
外科学 小林 純一 内科学 小川 聡
病理学 岡田 保典
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 小林 純一

試問日: 平成18年 8月18日