

Title	Neutrophil depletion attenuates interleukin-8 production in mild-overstretch ventilated normal rabbit lung.
Sub Title	健常肺での器械的肺過伸展時の気道IL-8産生における好中球の役割
Author	小谷, 真理子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.22-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0022">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0022</a>

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.

# Neutrophil depletion attenuates interleukin-8 production in mild-overstretch ventilated normal rabbit lung.

(健全肺での器械的肺過伸展時の気道IL-8産生における好中球の役割)

小 谷 真 理 子

## 内容の要旨

## 論文審査の要旨

(緒言) 重症呼吸不全に対する人工呼吸の有用性は広く認められる一方、近年陽圧換気自体が引き起こす急性肺傷害 (Ventilator-induced lung injury, 以下VILI) が注目されている。発生機序として大きな一回換気量 (Vt) がもたらす肺泡過伸展という器械的要因に加え、サイトカインなどの化学的要因の関与が示唆されている。中でも好中球は敗血症性肺傷害モデルにおいて重要な役割を持つとされているが、VILIへの関与については十分に解明されていない。そこでVILIにおける好中球の役割について健全肺モデルを用いて検討した。

(方法) 日本白色家兎 (体重2.2~2.5kg) を麻酔導入後気管切開し pressure controlによる4時間の人工呼吸を行った。換気方法ならびに前処置により無作為に、Vt=8 ml/kgのControl群 (C群)、Vt=20ml/kgのLarge Volume群 (L群)、人工呼吸開始4日前に硫酸ビンブラスチン0.75mg/kgを投与し好中球除去した後Vt=20ml/kgで換気したDepletion群 (D群) に分けた (各n=6)。換気終了後気管支肺胞洗浄を行い洗浄液 (BALF) を採取した。肺損傷の指標として肺乾湿重量比 (W/D) ならびにBALF/血漿中アルブミン濃度比を、またBALFおよび血漿中のIL-8、TNF- $\alpha$ 濃度、肺胞あたりの好中球数、ICAM-1およびp-selectinの発現について検討した。さらにビンブラスチンの肺胞マクロファージに対する影響を調べるため上記以外の家兎を用いてビンブラスチン投与群と非投与群 (各n=4) のBALF中マクロファージを培養しIL-8産生能を比較した。

(結果) 3群ともW/Dやアルブミン濃度比に有意差はなく、肺傷害の特徴である血管透過性亢進を示唆する所見を認めなかった。しかしL群ではC群に比べ肺胞への好中球集積とBALF中IL-8が有意に増加しており、IL-8免疫染色でも気道および肺胞上皮細胞、好中球、マクロファージ、肺動静脈が強く染色された。L群の血中IL-8と血中およびBALF中TNF- $\alpha$ はC群と同様増加せず、p-selectinやICAM-1の発現も観察されなかった。一方D群におけるBALF中IL-8はL群と比較して有意に低く、IL-8免疫染色でも染色の程度は減少していた。ビンブラスチン投与群と非投与群の間でマクロファージのIL-8産生能に差は認められなかった。

(結論) 今回の設定した換気量はそれ自身が直接肺傷害を引き起こす程は大きくないが、健全肺において好中球の肺流入を励起し、BALF中IL-8濃度を上昇させるには十分であった。この結果から健全肺においても陽圧換気により炎症反応の非常に初期の段階が気道・肺胞内を中心に引き起こされることが明らかとなり、その過程に好中球が重要な役割を持つことが示唆された。

重症呼吸不全に対する人工呼吸の有用性は広く認められる一方、近年陽圧換気自体が引き起こす急性肺傷害 (Ventilator-induced lung injury, 以下VILI) が注目されており、発生機序として大きな一回換気量もたらす肺泡過伸展という器械的要因に加え、サイトカインなどの化学的要因の関与が示唆されている。中でも好中球は敗血症性肺傷害モデルにおいて重要な役割を持つとされているがVILIへの関与については十分に解明されていない。本研究では、肺障害に特徴的な生理的変化や肺泡構造の破壊を生じないmild-overstretchモデルを新たに作成し、このモデルを用いてVILIにおける好中球の役割について検討した。本研究により、それ自身が直接肺障害を引き起こす程は大きくない換気量が、健全肺において好中球の肺への集積およびBALF中IL-8濃度の増加をもたらすこと、またIL-8産生の過程に好中球が重要な役割を持つことを明らかにした。

審査では、まずvinblastineの投与方法および投与量について確立された方法であるのか、また好中球以外の細胞への影響はないのかとの質問がなされた。これに対し、すでに確立されたものであること、また好中球以外の細胞に関してIL-8産生能については影響がない旨回答された。次に、好中球がIL-8産生の主産生源であるという結果について、他細胞の可能性が否定されたことにより可能性はあるが、確定は難しいのではないかと指摘を受けた。続いて、健全肺を用いた本研究の結果を障害肺に当てはめることが出来るのかとの質問がなされた。健全肺と障害肺ではVILIを生じるメカニズムが異なると考えられるため、そのまま当てはめることは難しい旨回答された。これに伴い、同一の個体で健全部分と障害部分を作成したモデルにおける今後の検討を助言された。また、過伸展群および好中球除去群のPaCO<sub>2</sub>値が対照群に比べて低いことが、何らかの影響を及ぼしたのではないかと質問がなされた。各群間において有意差が認められず、いずれの群もpH値が正常であったことより影響はなかったと考えられると回答された。最後に、本研究では4時間の換気が行なわれているが引き続き換気を行なった場合、肺障害につながるのかとの質問がなされた。これに対して、明らかな肺障害は生じないと考えられるが、何らかのストレスやダメージが加わった場合に大きな障害へと発展する可能性が示唆される旨回答された。

以上より、本研究には今後さらに検討すべき点を残すものの、健全肺におけるmild-overstretchが好中球の集積やIL-8産生を励起することを明らかにし、VILIの発生経路に関する研究が進化した点において意義のある研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 臨床麻酔学 武田 純三

外科学 小林 紘一 内科学 小川 聡

微生物学・免疫学 石川 博通

学力確認担当者: 北島 政樹、小林 紘一

審査委員長: 小林 紘一

試問日: 平成16年 8月23日