

Title	Hyperoxia-induced emphysematous changes in subacute phase of endotoxin-induced lung injury in rats.
Sub Title	ラットのエンドトキシン誘導性亜急性肺傷害における高濃度酸素誘導性気腫性変化
Author	河野, 光智(Kono, Mitsutomo)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.31-
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=AN00069296-20050602-0031">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0031</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.

# Hyperoxia-induced emphysematous changes in subacute phase of endotoxin-induced lung injury in rats.

(ラットのエンドトキシン誘導性亜急性性肺傷害における高濃度酸素誘導性気腫性変化)

河野 光智

## 内容の要旨

エンドトキシンをラットに10日間持続静注し同時に高濃度酸素 (FiO<sub>2</sub>=0.75) に曝露するエンドトキシン誘導性亜急性性肺傷害のモデルを作成した。肺胞構造の変化と肺コラーゲンの代謝、コラーゲナーゼ活性とゼラチナーゼ活性、およびマトリックスメタロプロテナーゼ (MMP-2とMMP-9) の活性化に及ぼす高濃度酸素の影響について評価した。エンドトキシン投与の群にはLPS 10mg/kgをボラス注射した後、500μg/kg/dayの速度で持続投与し、生理食塩水投与の群には生理食塩水 1 mlをボラス注射した後、生理食塩水を12μl/dayの速度で投与した。以下の4群を作成した。1) コントロール群 (生理食塩水+室内気)、2) エンドトキシン単独群 (LPS+室内気)、3) エンドトキシン+高濃度酸素群 (LPS+75%酸素)、4) 高濃度酸素単独群 (生理食塩水+室内気)。4群は10日後に犠牲死させた。肺血管透過性の指標である血漿中アルブミン濃度に対する気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中アルブミン濃度 (albumin B/P ratio) はエンドトキシン+高濃度酸素群で有意に増加し、コントロール群の4倍であった。マクロファージや好中球の肺への集積も有意に増加した。高濃度酸素によりエンドトキシン誘導性亜急性性肺傷害はさらに悪化することが示唆された。組織学的には高濃度酸素群では気腫性変化を認め、エンドトキシン群では肺胞隔壁の肥厚とコラーゲンの肺胞壁への沈着を認めた。肺胞の気腫性破壊はエンドトキシン+高濃度酸素群で最も著明で、単位体積あたりの肺胞表面積もエンドトキシン+高濃度酸素群において有意に低下していた。エンドトキシンは肺組織中コラーゲン含有量を増加させ、一方、高濃度酸素はコラーゲンを減少させていた。エンドトキシン+高濃度酸素群のコラーゲン量はエンドトキシン群と高濃度酸素群との中間値を示した。BAL液中のコラーゲナーゼ活性とゼラチナーゼ活性は同様の傾向を示し、高濃度酸素群およびエンドトキシン+高濃度酸素群で有意に上昇していた。ゼラチンザイモグラフィではコントロール以外の3群で不活型MMP-9と不活型MMP-2が大きなバンドとして認められた。不活型MMP-9はエンドトキシン群とエンドトキシン+高濃度酸素群で最も強いバンドを示し、さらにこの2群では活性型MMP-9のバンドも認めた。一方、活性型MMP-2のバンドは高濃度酸素群とエンドトキシン+高濃度酸素群で検出された。MMP-9の活性化率はエンドトキシン群とエンドトキシン+高濃度酸素群で有意に上昇していた。MMP-2の活性化率は高濃度酸素群とエンドトキシン+高濃度酸素群とで上昇した。高濃度酸素によって活性化されたコラーゲナーゼとMMP-2が、MMP-9とともに作用して肺胞基底膜を破壊し、肺胞壁を裏打ちするコラーゲンの分解に大きな役割を果たしたと考えられた。

## 論文審査の要旨

亜急性期或いは慢性期肺傷害はその臨床的重要性にもかかわらず、これまで動物実験はほとんど知られていなかった。敗血症性肺傷害において働きが重要と考えられるグラム陰性桿菌表面のエンドトキシンと、肺毒性にもかかわらず呼吸不全の治療に不可欠な高濃度酸素をラットに同時に10日間投与する亜急性性肺傷害のモデルを作成した。汎発性腹膜炎や膿胸などの感染症が重症化、遷延して敗血症となり、肺傷害、呼吸不全を併発し、高濃度酸素治療が行われた状況を想定した。

長期の高濃度酸素投与はエンドトキシン惹起性肺傷害亜急性期において肺胞毛細管バリアーを持続的に傷害し、肺胞に気腫性変化を生じさせることが示唆された。高濃度酸素によって活性化されたコラーゲナーゼとMMP-2が、MMP-9とともに作用して肺胞基底膜を破壊し、肺胞壁を裏打ちするコラーゲンの分解に大きな役割を果たしていることが示された。

審査ではまず、コラーゲナーゼ活性、ゼラチナーゼ活性、MMP-2およびMMP-9の活性上昇がそれぞれ高濃度酸素によるものなのか、エンドトキシンによるものなのか、違いについて説明が不十分であることが指摘された。また、統計学的検討においてコントロール群との有意差のみ示されていることに関し、エンドトキシン群とエンドトキシン+高濃度酸素群との有意差が示されるべきであることが助言された。高濃度酸素下での肺血流の変化について質問され、炎症性細胞から供給される内因性活性酸素が肺においてどのように働くのかを検討するのによりモデルであることが評価され、将来の検討事項とすべきことが助言された。酸素濃度がFiO<sub>2</sub>のみで示されていることに関し、PaO<sub>2</sub>が実際は高くなっている可能性があり、PaO<sub>2</sub>の上昇により網内系などの他臓器において炎症細胞が活性化され、肺傷害に関与している可能性が指摘された。臨床的にも問題であるPaCO<sub>2</sub>も測定すべきであることが助言された。ラットでは気道内圧が想像以上に高くなっている可能性があり、このために気腫性変化が生じる可能性も指摘された。一回換気量や呼吸数も測定すべきであることが助言された。エンドトキシンと高濃度酸素がコラーゲン代謝に関し相反する影響を及ぼしていることに関し、本実験では酸素濃度75%と設定されて気腫性変化が生じているが、設定を下げることでプロテアーゼのバランスをはかり、エンドトキシンによる肺傷害を相殺することが可能か否かとの質問がなされた。酸素濃度、投与期間のほか様々な要素が関与するため非常に難しいことではあるが、将来の検討事項とする旨返答された。

以上、本研究には今後なお検討すべき課題が残るものの、エンドトキシン惹起性亜急性性肺傷害における高濃度酸素のもたらす悪影響を示し、コラーゲナーゼ、MMP-2およびMMP-9の関与を示した点において、意義ある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 小林 紘一  
臨床麻酔学 武田 純三 医化学 末松 誠  
内科学 小川 聡  
学力確認担当者: 北島 政樹、武田 純三  
審査委員長: 武田 純三

試問日: 平成17年 1月11日