

Title	Various adhesion molecules impair microvascular leukocyte kinetics in ventilator-induced lung injury
Sub Title	人工呼吸器肺損傷における肺微小血管での接着分子の発現と白血球動態
Author	宮尾, 直樹
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.1 (2007. 3) ,p.13-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070302-0013

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.

Various adhesion molecules impair microvascular leukocyte kinetics in ventilator-induced lung injury

(人工呼吸器肺損傷における肺微小血管での接着分子の発現と白血球動態)

宮尾 直樹

内容の要旨

重症呼吸不全患者の治療において人工呼吸器管理は必須の治療手段であるが、従来の設定条件を用いた呼吸器管理では、人工呼吸自体による二次的肺損傷 (VILI: ventilator-induced lung injury) の発症が報告され、呼吸不全を悪化させる可能性が指摘されている。一方、一回換気量を低く維持した換気様式 (LPA: Lung Protective Approach) を適用すると呼吸不全患者の生命予後が向上し、LPAは肺損傷に対して保護的作用を有することが報告されている。VILIの病態において、肺微小血管における接着分子 (ICAM-1, VCAM-1, P-selectinなど) の過剰発現や、それに伴う好中球動態の変化に関しては十分に検討されていない。さらに、様々なサイトカインを発現するリンパ球の動態に関しては、ほとんど報告されていない。本研究では高1回換気量ならびに低1回換気量で人工呼吸をおこなったラット肺を用いて肺微小血管における接着分子発現の換気量依存性とそれが好中球、リンパ球動態に及ぼす影響について共焦点レーザー顕微鏡を用いて解析した。

【材料・方法】ラットを3群に分けて実験を施行した。1) 室内気、PEEPなし、1回換気量15ml/kg、呼吸回数35回/分で6時間換気した群 (high-tidal群)、2) 室内気、PEEPなし、1回換気量7.5ml/kg、呼吸回数70回/分で6時間換気した群 (low-tidal群)、3) 室内気で自発呼吸群 (control群)。これらをラット自家血液を添加したKlebs-Henseleit液を使用し、摘出灌流肺模型を作成した。各実験動物を、高濃度の洗浄好中球を添加した群 (PMN群) とリンパ球を添加した群 (MN群) に分類し、さらに各群を抗ICAM-1抗体、抗VCAM-1抗体、抗P-selectin抗体を灌流液中に添加し、各群における肺細動脈、肺細静脈、肺毛細血管内での白血球動態を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。

Control群、low tidal群、high tidal群において、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取し、好中球数とリンパ球数を算出し、その上清の蛋白濃度 (BCA法)、LDH濃度を測定した。各群の肺組織をヘマトキシリン・エオジン染色し、肺胞隔壁に集積した好中球とリンパ球数を計測した。さらに、各群の肺組織を用いてICAM-1、VCAM-1、P-selectinの免疫組織染色を行った。共焦点レーザー顕微鏡での各接着分子の発現部位をex vivoでおこない、光学顕微鏡を用いた免疫染色の結果と比較した。

【結果】high tidal 群のBAL液中のLDHと蛋白濃度、および多核白血球 (PMN) や単核白血球 (MN) 数は、著明に上昇していた。組織学的評価としての各肺胞隔壁に存在するPMNとMN数もhigh tidal群で有意に増加していた。high tidal群では細動脈でのローリングPMNおよびローリングMNの出現頻度が増加し、毛細血管内の膠着PMNおよびMNも増加した。これらの白血球は抗ICAM-1抗体をはじめとする抗VCAM-1抗体や抗P-selectin抗体の投与で抑制された。免疫組織染色やex vivoでの免疫組織染色により、接着分子の発現と強弱が各脈管での異なっていることが判明した。特にICAM-1が接着分子のなかで重要な役割を果たしていることが判明した。

【結論】通常の1回換気量による人工呼吸でも肺微小血管に様々な接着分子が発現し、特にICAM-1の発現が重要な因子として作用している。これらの接着分子が好中球のみでなくリンパ球の肺組織への集積を引き起こす誘引となる。

論文審査の要旨

人工呼吸自体による二次的肺損傷 (VILI: ventilator-induced lung injury) の発症について、本研究では高1回換気量ならびに低1回換気量で人工呼吸をおこなったラット肺を用いて肺微小血管における接着分子発現の換気量依存性とそれが好中球、リンパ球動態に及ぼす影響について共焦点レーザー顕微鏡を用いて解析した。

その結果、肺微小血管における接着分子の発現は1回換気量に依存し、通常の1回換気量による人工呼吸でもICAM-1、VCAM-1、P-selectinが過剰に発現することが判明した。肺微小血管における白血球動態の異常 (停滞) は血管特異性に加え血球特異性が存在することが示された。また検討の対象とした接着分子の中でICAM-1は全ての肺微小血管で過剰発現し、初期VILIにおいて重要な因子として作用することが示された。

審査では、肺微小循環での炎症細胞の組織浸潤の特徴についての質問がなされた。これに対して、体循環系の炎症細胞の組織浸潤は2-step-theoryであるP-selectinを中心とした弱い接着分子とICAM-1やVCAM-1等の強い接着により、白血球が血管壁からtransmigrateすると考えられている。これに対して肺循環はICAM-1やVCAM-1の接着は単に弱い接着で、白血球はローリングするのみで、組織浸潤の中心は毛細血管で行われているのが特徴であると回答された。また高換気量群でBAL中の好中球の増加のみでなく、リンパ球の増加が認められた点について質問がなされた。これに対しては、ラットの循環血液中のリンパ球は70%も含まれているにもかかわらず、BAL液中や肺組織に浸潤したリンパ球は好中球に比較すると非常に少ないもの、対照群と比較して有意な増加を示しており、これはVILIの発症におけるサイトカインの発現や過剰な接着分子の発現に何らかの関与が考えられる結果と説明された。また他の肺傷害には認めない細動脈の接着分子の発現についての質問がなされ、それに対しVILIは他の傷害肺とは質的に異なる特殊病態を有し、強い伸展刺激が細動脈にも影響を与えた結果であると回答された。最後にVILI発症防止や治療について質問がなされ、低換気量による換気が、VILIの発症を抑制したことをこの研究でも証明しているが、VILI発症でICAM-1はすべての異常に関与する接着分子であることが判明しているため、抗ICAM-1抗体の投与等が重要な治療手段になり得るものと返答された。しかし予め抗接着分子抗体の投与がVILI発症を予防するのかわからない点や、多くの研究でステロイド投与がVILI発症を予防したとの報告があるため、ステロイド投与による接着分子の発現の抑制をさらにこの実験系でも証明する必要があると説明された。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき課題を残しているものの、VILI初期現象である肺微小血管における白血球動態の異常は血管特異性に加え血球特異性も存在することを初めて解明した点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡
外科学 小林 紘一 麻酔学 武田 純三
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 紘一

試問日: 平成18年11月20日