

論文の内容の要旨

論文題目 人工換気に伴う急性肺傷害における無気肺の病態生理に関する
生理学的、形態学的、生化学的研究

氏 名 土田 晋也

はじめに

人工換気による肺傷害は無気肺により悪化するとされ、この現象の説明として無気肺の領域における末梢気道の反復開閉が示唆されている。これまでは、この末梢気道の反復開閉が‘無気性肺傷害 (atelectrauma)’を引き起こしていると考えられてきた。しかし、この末梢気道の反復開閉という現象は、*in vivo*の動物モデルで直接証明されていない。

我々は、無気肺による肺傷害の分布について検討することを目的に、サーファクタント欠乏の *in vivo* モデルを作成した。急性肺傷害における肺は通常、無気肺と過膨脹肺の二つのコンパートメントから成立している。無気肺は換言すれば含気のより少ない領域（圧縮または液体貯留による）のことであり、垂直軸に沿って相対的に下側（以下、dependent 側、と称す）の肺に分布する特徴がある。他方は過膨脹肺、つまり含気のより多い領域で、‘baby lung’とも呼ばれている。我々はサーファクタント欠乏の *in vivo* モデルを以下に示す2通りの人工換気法、すなわち(a) 大きな一回換気量と低い終末呼気陽圧 (PEEP) による人工換気で、肺傷害および dependent 側の無気肺を引き起こす群と (b) 小さな一回換気量と高い PEEP で、人工換気による肺傷害や無気肺をきたさない群とに割り当てた。このモデルを使用して、広範な無気肺の存在下では、大きな一回換気量での人工換気に伴う末梢気道ならびに肺胞レベルにおける肺傷害は、無気肺の領域に優先的に分布するであろう、という仮説を検証した。

対象と方法

トロント小児病院における動物倫理委員会の承認（Canadian Council for Animal Care のガイドラインに準拠）を得た後に、オスの Sprague-Dawley ラット（体重 300 - 400 g）を全ての実験において使用した。サーファクタント欠乏モデルの作成後、ラットを非肺傷害性または肺傷害性人工換気のいずれかの群に割り当て、90 分間人工換気を施行した。全てのプロトコールを終了した動物のみ評価の対象とした。

両群（非肺傷害性人工換気群、肺傷害性人工換気群）において、dependent 側と non-dependent 側との比較に着目して、以下に示す 5 項目について検討した。

- 1) 人工換気による肺傷害の評価
- 2) 病理組織学的肺傷害の分布とステレオロジーによる無気肺分布の評価
- 3) サイトカイン mRNA の定量と局在
- 4) 重量測定および容量測定による無気肺の評価
- 5) CT スキャンによる無気肺の分布（各群の代表的画像）

結果

両群（非肺傷害性人工換気群、肺傷害性人工換気群）とも 16 匹のラットにおいて全てのプロトコールを完了した。さらに比較の目的で、非肺洗浄対照群（8 匹）および肺洗浄対照群（6 匹）を使用した。以下に示す表に結果を総括する。

	非肺傷害群	肺傷害群
人工換気中の動脈血酸素分圧 (PaO ₂)	350 mmHg 以上で維持	125 mmHg 未満で維持
人工換気前後の静的圧容量曲線の変化	変化なし	静的肺コンプライアンスが有意に低下

	非肺傷害群	肺傷害群
病理組織学的肺傷害の分布	<p>肺胞性肺傷害（肺硝子膜指数）は微少であり、垂直軸に沿った部位による差は認められなかった。</p> <p>末梢気道性肺傷害（上皮の剥離性傷害）も微少であり、部位による差は認められなかった。</p>	<p>肺胞性肺傷害は非肺傷害群のいずれの部位よりも高度で、特に肺傷害群の non-dependent 側で最大であった。</p> <p>末梢気道上皮傷害は、非肺傷害群のいずれの部位と比較しても高かった。また dependent 側と non-dependent 側との間に末梢気道上皮傷害の有意な差は認められなかった。</p>
ステレオロジーによる無気肺分布	<p>肺傷害群よりも肺胞壁の体積密度が小さく、逆に肺胞腔の体積密度が大きかった。</p> <p>dependent 側と non-dependent 側との間に平均肺胞体積の有意差は認められなかった。</p>	<p>単位体積当たりの肺胞数は dependent 側でより密であった。また dependent 側の平均肺胞体積は non-dependent 側に比較して有意に小さかった。以上より、無気肺は dependent 側優位に分布していた。</p>
real-time PCR を用いたサイトカイン（IL-1 β 、IL-6 および MIP-2）mRNA の定量	<p>サイトカイン発現は、dependent 側と non-dependent 側とで差はなかった。</p>	<p>いずれのサイトカイン発現も、肺傷害群/non-dependent 側で最大であった。肺傷害群/dependent 側の発現は非肺傷害群の両部位と同等であった。</p>
<i>in situ</i> hybridization によるサイトカイン（IL-1 β 、IL-6）mRNA の局在	<p>組織学的にどの領域か（末梢気道または肺胞レベルの）、垂直軸のどの部位か（dependent 側または non-dependent 側）に関らず、IL-1β および IL-6 mRNA の発現は微弱</p>	<p>non-dependent 側の肺胞上皮に沿って IL-1β と IL-6 mRNA がともに強く発現していたが、dependent 側の肺胞上皮では IL-1β と IL-6 mRNA の発現はともに弱かった。</p>

	であった。	末梢気道における IL-1 β と IL-6 mRNA の発現レベルは、dependent 側と non-dependent 側とで同等であった。
重量測定および容量測定による機能的残気量と無気肺の評価	肺傷害群と比較して、機能的残気量は大きく、% <i>Atelectasis</i> は小さかった。	非肺傷害群と比較して、機能的残気量は小さく、% <i>Atelectasis</i> は大きかった。
wet-to-dry 比による肺水腫の程度と肺滲出液の分布	wet-to-dry 比は肺洗浄対照群と同等であり、部位による差は認められなかった。	非肺傷害群よりも肺水腫は高度であったが、wet-to-dry 比の部位による差はなかった。
CT スキャンによる無気肺の分布	呼気終末において肺の含気は均一で、無気肺を示す陰影はほとんど認められなかった。	呼気終末において、無気肺を示す陰影が dependent 側優位に分布していた。また含気は non-dependent 側優位に分布していた。

結論

われわれは、肺洗浄後に肺傷害性人工換気を施行したラットモデルにおいて、無気肺は主として dependent 側に分布することを示し、肺胞性肺傷害は無気肺部分よりもむしろ肺傷害群の non-dependent 側に強く現れていることを証明した。この結果は一回換気量が無気肺の領域を避けて優先的に含気の良い領域へと再分配されるという仮説 (baby lung concept) に合致している。これに対して、末梢気道性肺傷害は肺全体に均一に分布していた。“末梢気道の反復開閉による末梢気道性肺傷害は、無気肺の領域に局限して起る” という仮説は、無気肺の領域に止まらず肺全体の末梢気道にまで適用が広げられる可能性を、今回のデータは示唆している。