

Title	Glucocorticoid suppresses neutrophil activation in ventilator-induced lung injury
Author(s)	大田, 典之
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43728
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	おおたのりゆき 大田 典之
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 16875 号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学位論文名	Glucocorticoid suppresses neutrophil activation in ventilator-induced lung injury (ステロイドは陽圧人工呼吸による肺障害に伴う多核白血球の活性化を抑制する)
論文審査委員	(主査) 教授 真下 節 (副査) 教授 清野 宏 教授 吉矢 生人

論文内容の要旨

【目的】

気道内陽圧による機械的人工呼吸は肺に対して様々な合併症を起こし、増悪させ得る性質を有している。こうした肺障害を人工呼吸による肺障害 [ventilator-induced lung injury (VILI)] と呼んでいる。VILIの原因として様々な機序が想定されている。近年、敗血症やARDSの発症と進展には炎症細胞や炎症性メディエーターが深く関与していることが明らかにされてきた。一方でVILIの発生と進展の場合でも同様に、炎症細胞や炎症性メディエーターの関与を示唆する報告がある。そこで私達はこのたびラットを高気道内圧および低気道内圧において人工呼吸を行い肺内に集積する炎症細胞、及びそれら炎症細胞における接着分子の発現を評価した。更に強力な抗炎症作用を持つ糖質コルチコイドである methylprednisolone (MPS) によってVILIの炎症像を修飾できるか否か、について検討を加えた。

【方法】

54匹のラットを以下の3種類の実験群に分けた。

- 1) MPSを前処置した後、高圧(最高気道内圧35cmH₂O)にて40分間人工呼吸を行う。(Hi+MPS群)
- 2) Vehicle (MPSの溶剤)を前処置した後、高圧(最高気道内圧35cmH₂O)にて40分間人工呼吸を行う。(Hi+vehicle群)
- 3) Vehicle (MPSの溶剤)を前処置した後、低圧(最高気道内圧7cmH₂O)にて40分間人工呼吸を行う。(Lo+vehicle群)

上述のように人工呼吸を施行した後、各群5匹のラットに対しては静的肺コンプライアンス測定と組織学的検索を行い肺障害の評価を行った。各群とも残りのラットについては肺の炎症細胞の状態を評価するために、人工呼吸施行後にtotal lung lavage(肺洗浄)を行い肺内の細胞を回収した。回収された肺洗浄液中の多核白血球、マクロファージ数を算定し、更にこれらの多核白血球とマクロファージにおけるMac-1 (CD11b)、ICAM-1 (CD54)の発現をflow-cytometryにより評価した。

【成績】

まず高気道内圧と低気道内圧での人工呼吸による影響の比較を行った。高気道内圧での人工呼吸により肺の静的コンプライアンスの低下と病理組織上 diffuse alveolar damage が認められ肺障害が確認された。肺洗浄液中の総細胞数は高気道内圧群では低気道内圧群と比較して有意な差は認めなかった。一方で高気道内圧群では肺洗浄液中の多核白血球の数が増加した。さらに多核白血球では Mac-1 (CD11b)、マクロファージでは ICAM-1 (CD54) の発現増加を認めた。

次に MPS 前処置を高気道内圧での人工呼吸の施行前に行い、その効果を検討した。高気道内圧での人工呼吸により惹起される多核白血球の肺内での増加は MPS 投与を受けた群では有意に減少した。また MPS 前処置により多核白血球における Mac-1 (CD11b) の発現の増強が抑制された。高気道内圧での人工呼吸により肺の圧容量曲線は左方移動し肺機能障害が認められたが、MPS 前処置により肺の圧容量曲線に表れる肺機能障害は部分的ではあるが改善した。

【総括】

- 1) VILI の発生病理において、高気道内圧での人工呼吸はそれ単独で多核白血球の肺への集積を引き起こすことが分かった。またこれは多核白血球上の Mac-1 (CD11b) の発現上昇を伴い、肺への多核白血球集積への関与を推察させた。
- 2) MPS 投与により肺への多核白血球の集積と白血球における Mac-1 (CD11b) の発現増強が抑制された。これに肺機能障害の改善が伴っていたことから、上の結果と併せて Mac-1 (CD11b) を介した多核白血球の接着過程が VILI の発生病理に関与していることを示唆すると考えられる。

以上

論文審査の結果の要旨

本研究は人工呼吸による肺障害 (Ventilator-Induced Lung Injury ; VILI) のステロイドによる薬理的治療の可能性を検討したものである。高圧の人工呼吸単独で肺機能障害と肺への多核白血球集積が引き起こされる VILI モデルを作製した。これは多核白血球の組織浸潤の際に重要な Mac-1 (CD11b/CD18) の発現増加を伴っていた。このモデルで糖質ステロイドを前処置すると高圧人工呼吸による肺機能障害は改善され、さらに多核白血球の肺への集積と多核白血球での Mac-1 の発現増強が抑制された。これは人工呼吸による肺障害に対する抗炎症剤による薬理的介入の可能性を初めて報告したものであり、学位に値すると考える。