

講演

肺循環障害と血管作動性物質

北村 諭*

座長 3番目の講演は、北村先生の「肺循環障害と血管作動性物質」、最も今皆さんが注目していること、知りたいことだと思います。

北村先生は、昭和36年に東京大学医学部を卒業されまして、東大の第3内科にずっといらっしゃいました。45年から2年間米国留学、その後、引き続き東大で講師をしていらっしゃいました。私は、北村先生が胸部疾患学会、胸部疾患学会雑誌で、呼吸と循環、肺循環に関する非常な業績をあげておられるので、今回のお話をお願いしたわけです。昭和60年に自治医科大学の教授となられまして、ますます活躍されているところでございます。

北村先生、お願いいたします。

北村 ただいまご紹介いただきました北村でございます。

昨年の8月から自治医科大学に移りまして、移って間もなくだと思いますが、長野教授から電話で、来年こういう会があるから、ぜひ講演をしてほしいというお話がございまして、非常に光栄に感じております。

ここに出しますスライドの9割は私どものところでやりました実験で、この10年間くらいのもんです。あと1割ぐらひは、私の恩師でありますオクラホマ大学の Said 教授が編集されました、「Lung Injury」という本から引用しております。

I. 代謝の場としての肺血管床

皆さんご存じのように、肺の血管床は、代謝の場としてもっとも適当なわけです。その理由を以下にお話いたします。

図1はラットの肺の走査電顕です。肺胞の間に

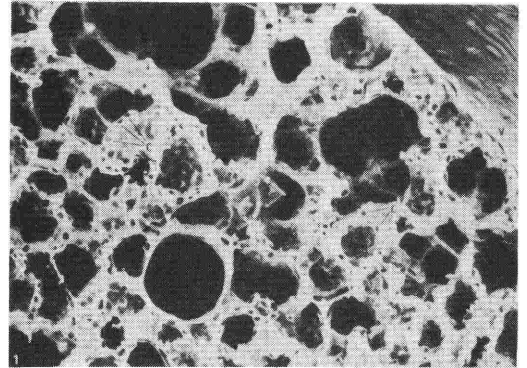


図1 ラット肺の走査電顕像
c : 毛細血管 v : 肺の大血管
a : 肺胞

小さく粒々の穴があいておりますのが全部 capillary です。右上に大きな血管 (V) が見えております。こういうぐあいに、肺胞の周辺にはたくさん毛細血管があります。さらに肺胞を中心にして拡大します。真中に肺胞があり、やはり回りに capillary が見えて、中に赤血球があります。こういうぐあいに、非常に薄い膜の間に、肺の毛細血管が広がっているということです。肺の血管床は非常に広く、約70平方メートルありテニスコートの広さがあると言われますが、その非常に広い肺の血管床に、血液は、安静時ですと 60 cc くらい存在すると言われておりますので、ガス交換の効率もよく、肺でのいろいろな物質の代謝にも非常に有利だといえましょう。

図2は肺の血管床です。そこには様々な酵素が局在しております。一番上の a は ATPase, その下段の b が 5'-nucleotidase, c がアンジオテンシン変換酵素, それから d が carboxypeptidase, e が carbonic anhydrase, 一番下は、特に酵素抗体

*自治医科大学呼吸器内科教授

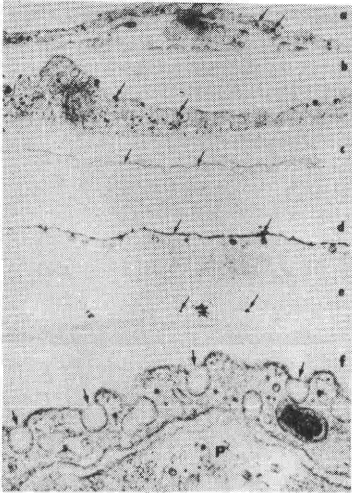


図2 電顕下でみた血管内皮細胞への酵素の局在

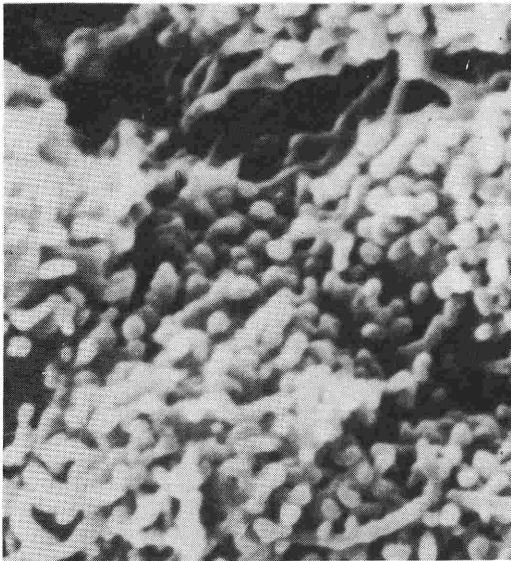


図3 イヌ末梢肺静脈の血管内壁の走査電顕像

法で反応しないところですが、caveolae がたくさん見えております。これはごく一部ですが、肺の毛細血管の内皮細胞にはたくさんの酵素が局在しているということ、これを見ても肺での代謝がいかに活発かがわかります。これはフロリダ大学の Ryan 教授の仕事です。

図3は犬の末梢静脈の走査電顕像で、これも Ryan 教授のもので、肺の血管の内皮には突起がたくさんありまして、直径が 300 nm、長さが 3,000 nm です。なぜあるかよくわかりませんが、肺でのガス交換とか、あるいは肺での代謝に非常

に有利に働いている可能性があると考えております。

II. 代謝に関与する肺の細胞

私は、先週、カンサスシティでありましたアメリカ胸部疾患学会に出席して来たのですけれども、そこでのトピックスの一つが、cell to cell interaction, 細胞と細胞がどのように相互に影響し合っているかということです。そういうことで、一つの実験の手段として血管の内皮細胞を培養することにより、非常に多くの仕事が可能となるわけです。これは非常におもしろい工夫ですが、30~40ミクロンの microcarrier beads を入れて血管内皮細胞を培養しますと、その周囲に内皮細胞がきれいに付着してくる。そして、それを植えかえるときには、また新しい glass beads を入れて、別の容器に入れますと、またふえてくるということで、特にトリプシンや EDTA 処理を必要としない、非常に効率のいい培養の仕方です。

次に肺の代謝に関与する細胞を幾つか挙げてみます。たとえば、Type II cell, クララ細胞, macrophage などがあります。

肺には約40種類の細胞があります。その中には、あまり代謝に関係しないものもありますけれども、その過半数は何らかの代謝に関与しているので、肺での特に血管作動性物質の産生、代謝は非常に活発であることがわかります。

III. 肺における血管作動性物質の産生と代謝

図4は肺でどのような物質が代謝されて、どのような物質が出てくるかということを示したもので円筒部分が肺の血管系で、円い部分が肺と考えております。そうすると、acetylcholine とか、epinephrine, prostaglandin E₂, F₂α, serotonin, bradykinin, VIP といったいろいろな物質が肺を通っていきます。その中で、一部のものは肺に uptake されます。そのまま通過していつてしまうものもあります。あるものは、また肺で産生されて、血管系に出てきます。それから、Angiotensin I はIIに変換されるわけです。

図5は Arachidonic acid cascade です。phospholipid から Arachidonic acid ができまして、これから cyclooxygenase, lipoxygenase などの作用によりさまざまな代謝産物ができてきま

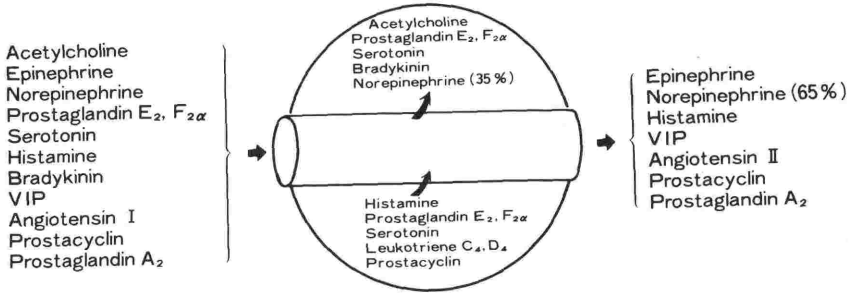


図4 肺における血管作動性物質の産生と付随

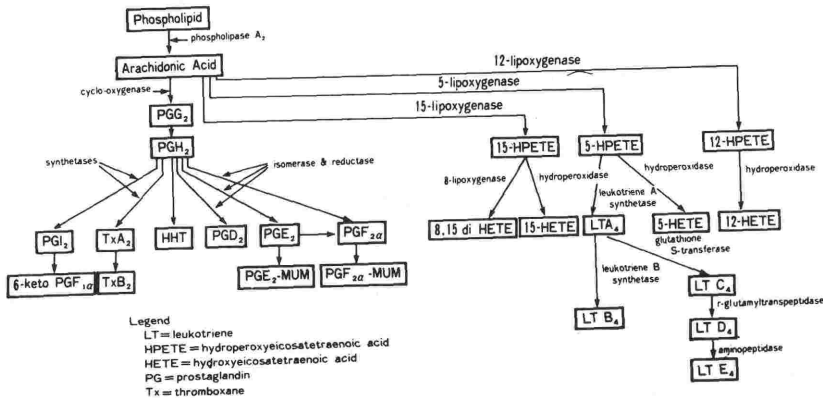


図5 アラキドン酸カスケード

す。こういうものが恐らくは、種々の肺疾患だけではなくて、全身性疾患にも非常に影響しているだろうということです。

また肺にいろいろな刺激を与えますと、肺から prostaglandin あるいはその類似物質が出てきますが、その刺激としてはさまざまなものがあります。先ほど、天羽先生がお話になりました空気塞栓もそうですが、anaphylaxis, あるいは種々の薬物、肺のマッサージ、肺の distension, そういうことが一つの刺激になりまして、肺において Arachidonic acid cascade が動き出すということです。

次に図6ですが、よく外来で血圧の高い患者さんを診まして、そのあと深呼吸させると血圧が下がります。従来、それは自律神経が関与しているのだろうという説だったのですが、実際には深呼吸して肺胞がふくらみますと、そこから血管拡張性の prostaglandin (PG) が出てきます。そうしますと、その血流がふえて、換気のおかげで、換気血流比が非常によ

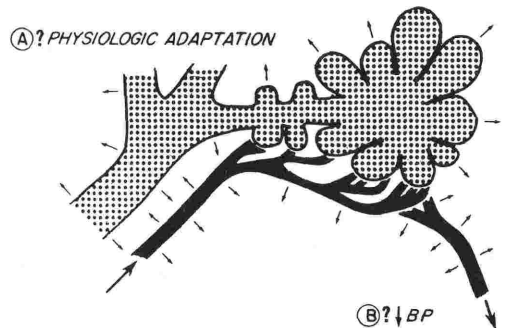


図6 肺胞伸展と血管拡張性プロスタグランジンの放出

く保たれるという仮説です。また放出された血管拡張性 PG とくに PGE₁, PGI₂ が末梢血管を拡張し血圧を下げます。

IV. 肺における血管作動生物質の不活性化

犬を使いまして、カテーテルを右心室、左心室に入れて、そこから同じ量の薬物を入れて、股動脈の血流量と圧の変化を見ております(図7参

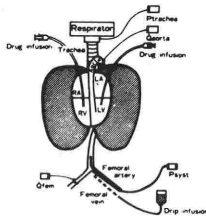


図7 イヌ肺における血管作動性物質の不活性化を検索する実験シエーマ

照). それから、肺での薬物の不活性化を計算するわけです。左心室の場合には、mixing は十分ですけれども、そのまま大動脈へ流れてしまいます。右心室の場合ですと、それが一度肺の血管床を通ります。そうすると、肺の血管床で dilution が起こって差が出るのではないかという疑問が起ります。実際に肺で不活性化されない isoproterenol などを使ってみると、ほとんどその差が認められないということで、一応この方法でも肺での不活性化率を検索できるのではないかということです。

まず histamine が肺で代謝されるかどうか。histamine そのものを蛍光抗体法で測ったり、最近では高速液体クロマトグラフィ (HPLC) でも測定しておりますけれども、こういう生理学的な情報で見ると非常に簡単です。histamine 1 μg/ml を左室から入れた場合、全身血圧の下降が非常に大きいですが、右室から入れるとその下降の程度は少し小さくなります。この差の分だけが肺で代謝されたと考えるわけです。さらに histamine の濃度を上げますと、左右差が減少します。

図8はアセチルコリンの不活性化率をまとめたもので、白いカラムが正常の状態です。これは濃度が上がってまいりますと不活性化率が落ちてまいります。恐らくは、肺での酵素の capacity を超えてくる分だけが大循環系に逸脱してくるのだらうと思います。斜線で書いた方が、左の肺動脈の Trunk を結紮したものです。すなわち、片一方の肺を結紮しますから、反対側は今まで使われていなかった血管床が一部開いてきますけれど

% inactivation

$$1) \frac{\Delta \text{Psyst(LV)} - \Delta \text{Psyst(RV)}}{\Delta \text{Psyst(LV)}} \times 100$$

$$2) \frac{\Delta \text{Qfem(LV)} - \Delta \text{Qfem(RV)}}{\Delta \text{Qfem(LV)}} \times 100$$

ΔPsyst(LV) = change of systemic blood pressure following drug infusion into left ventricle

ΔQfem(RV) = change of femoral artery blood flow following drug infusion into right ventricle

も、全体として肺血管床は減ります。そうすると、不活性化率は明らかに下がってまいります。

同じことを Serotonin で見ております。これもやはり濃度とともに下がり、さらに左肺動脈を結紮することによって明らかに不活性化率も下がってきます。

prostaglandin E₂ も同様です。全く同じ傾向があります。濃度が上がると不活性化率が下がって

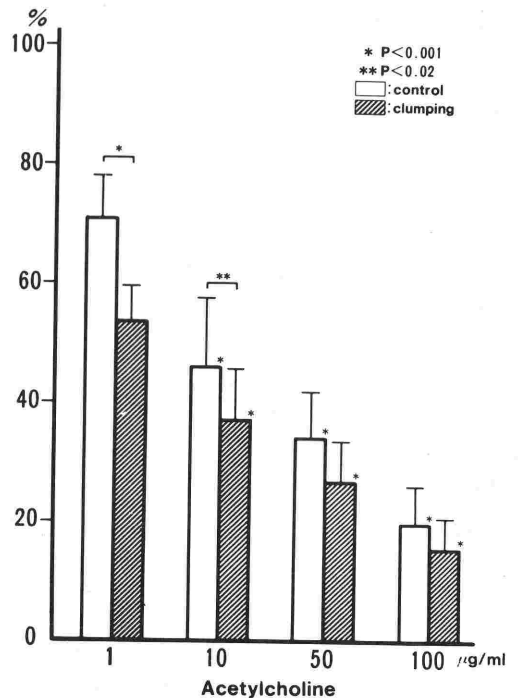


図8 イヌ肺におけるアセチルコリンの不活性化におよぼす左肺動脈結紮の効果

しかも肺動脈結紮をして肺血管床を減らしますと、不活性化率は明らかに下がってきます。

図9は同様に、Leukotriene C₄ です。これも全く同じ傾向を示しています。また Leukotriene

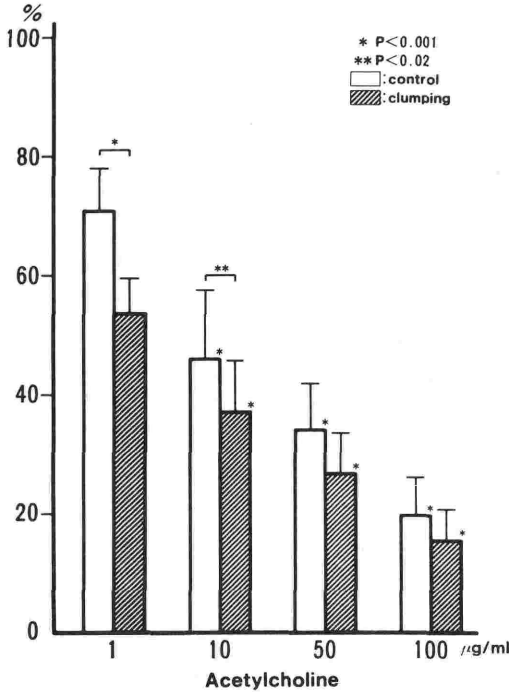


図9 イヌ肺におけるロイコトリエン C₄ の不活性化率におよぼす左肺動脈結紮の効果

D₄ も同じような傾向を示しております。

次に、非常に小さな glass beads を使いまして、肺塞栓症をつくっております。結果的には、血管床は減ると思うのですが、むしろ肺動脈結紮のときよりその効果は大きいと思います。これは acetylcholine ですが、明らかに glass beads を詰めて肺塞栓を起こした後は、不活性化率が著明に減少しております。同様に、prostaglandin F_{2α} です。正常に比べますと glass beads を詰めた場合に、不活性化率が明らかに減少します。

これらの実験結果から、恐らくは何らかの病的状態だと思いますけれども、そういうときに、multiple な肺血栓塞栓症、あるいは巨大な血栓ができた場合とか、あるいは片肺が虚脱した場合などに、肺での Vasoactive substance の不活性化率が落ちるということです。これが疾患の病態とも関連してくるのではないかと考えております。

V. ケミカル・メディエーターの放出とその制御

chemical mediator といいますと、つい気道系、喘息とかアナフィラキシー・ショックを考えますが、肺循環系にも関係があると思います。因に chemical mediators と称するものは約50種類あると言われております。

histamine と SRS-A, 現在は Leukotriene と

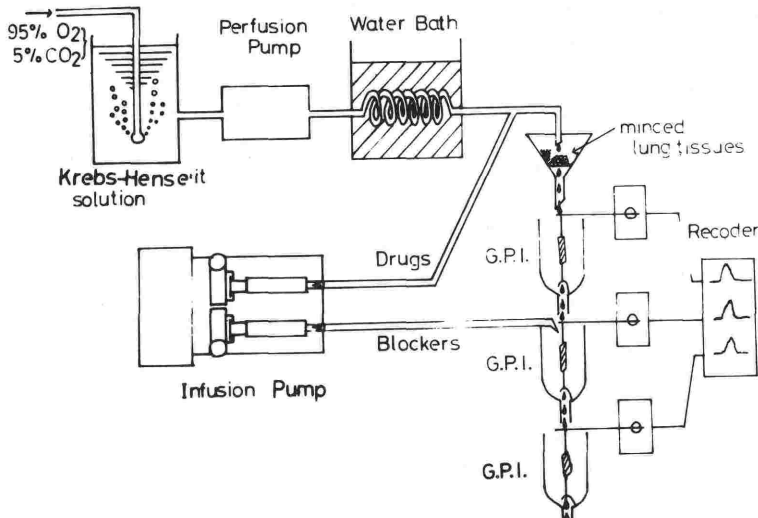


図10 Tissue bioassay 系
GPI: guinea pig ileum

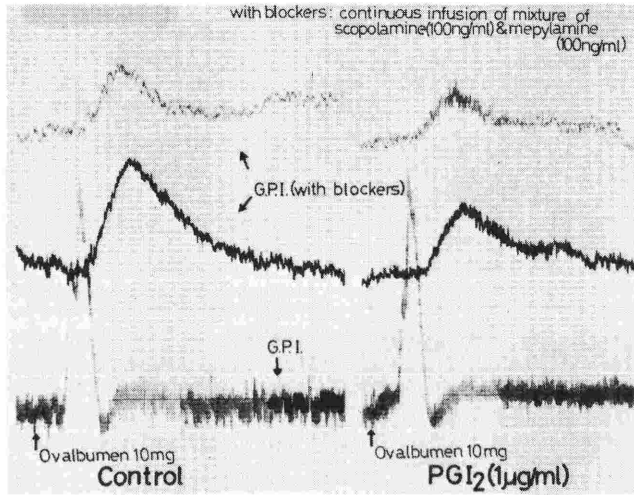


図11 抗原チャレンジによるヒスミン, SRS-A の放出と PGI₂ の効果

同定されておりますが, 図10はそれを bioassay で見るシステムです. これは15年ほど前からやっているものですが, complete freund adjuvant と卵白アルブミンでウサギを感作いたしまして, その血清から IgG fraction を取り出して, それでモルモットの肺を受動感作して, それに卵白アルブミンをチャレンジして, 放出されるケミカル・メディエーターをモルモット回腸 (GPI) を用いた bioassay system で測定します.

今までは, SRS-A はこの bioassay でしかできなかったのです. 図11は histamine の反応が出ております. blocker を流しておきますと, histamine の反応が消えて, SRS-A だけが出てまいります. その名のごとく, 非常にゆっくりと出てきて, peak に到達する時間も長いというこ

とです. これで histamine と SRS-A を bioassay しますが, PGI₂ とプレインキュベートするとこれらの放出は抑制されます.

そうしますと, それがいろいろな薬物によって modify されるということで, 図12の白いカラムが histamine, 斜線が SRS-A です. これをあらかじめ抗原をチャレンジする前に, prostaglandin E₁ で preincubate を5分ぐらいしておきますと, チャレンジしたときの histamine, SRS-A の放出

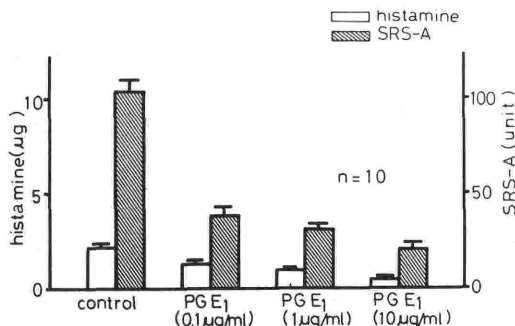


図12 感作モルモット肺組織からのヒスタミン, SRS-A 放出におよぼす PGE₁ の効果

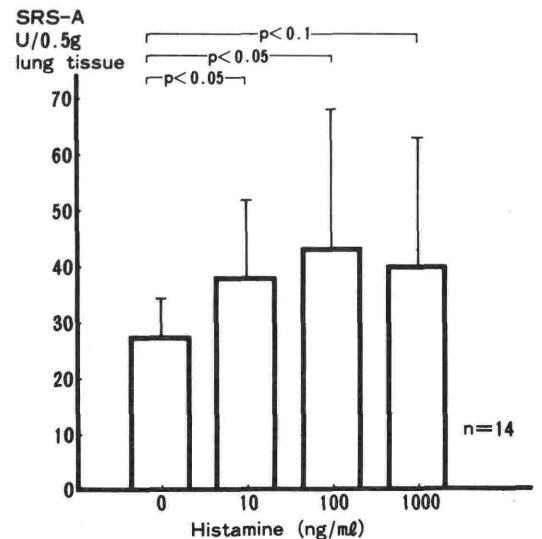


図13 モルモット感作肺組織からの SRS-A 放出におよぼすヒスタミンの効果

量が明らかに減少します。

これとは逆に、気管支を収縮する prostaglandin F_{2α} で preincubate すると、これらの放出量は増加します。

histamine と SRS-A との間に、interaction がないかどうかを見たのが図13です。チャレンジする前に、あらかじめ histamine と preincubate しておいて、チャレンジした場合の SRS-A の量を見ておりますが、これはむしろ histamine によ

て増強されることがわかります。

図14は逆に、Leukotriene D₄ で preincubate します。有意差はありませんが、コントロールの値がちょっとずつ違って、一見小さくなったように見えます。Leukotriene D₄ で preincubate しますと、histamine の放出量が抑えられることがわかります。

Leukotriene C₄ ですが、同様の傾向があります。これは histamine と Leukotriene だけについて見たのですけれども、そのほかにも、HETE とか、HPETE などフィードバック機構がありまして、複雑に chemical mediator の放出を制御している可能性があるものと考えられます。

図15は cyclic nucleotides と主に chemical mediator の histamine, SRS-A 放出の modulation の機序をまとめたものです。受容体刺激、あるいは prostaglandin E₁, E₂, Xanthine 誘導体など、いろいろな要因があります。これだけでは説明できませんが、一つの要因としましては、例えば mast cell 中の cyclic AMP の濃度が増すことによって放出を抑制する。α 受容体刺激薬は cyclic AMP 濃度を減少させることにより、放出を促進する。acetylcholine, histamine, serotonin などは、cyclic GMP の上昇が一つの引金になり、chemical mediator の産生、放出を促進するということです。DSCG はこれと関係ないということです。

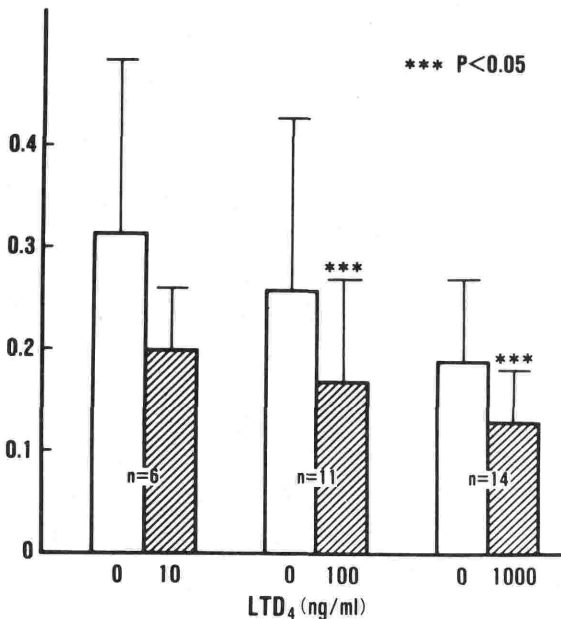


図14 モルモット感作肺組織からのヒスタミン放出におよぼす LTD₄ の効果

VI. 肺におけるプロスタグランジンの作用

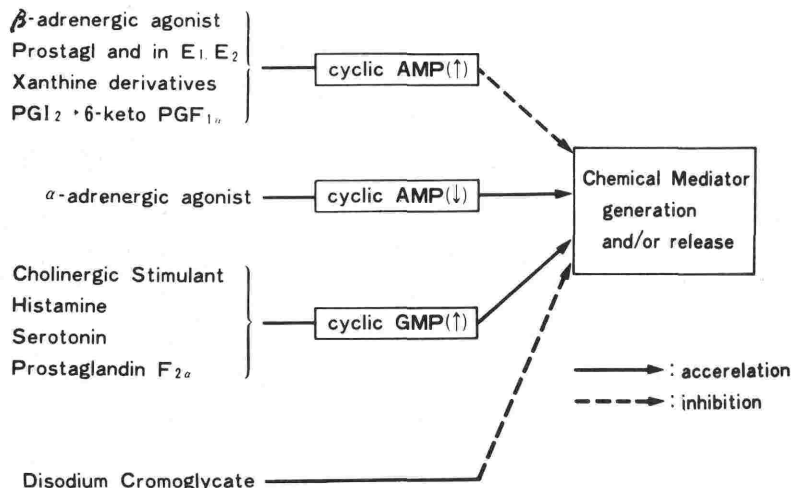


図15 ケミカル・メディエーター放出の制御と cyclic nucleotides

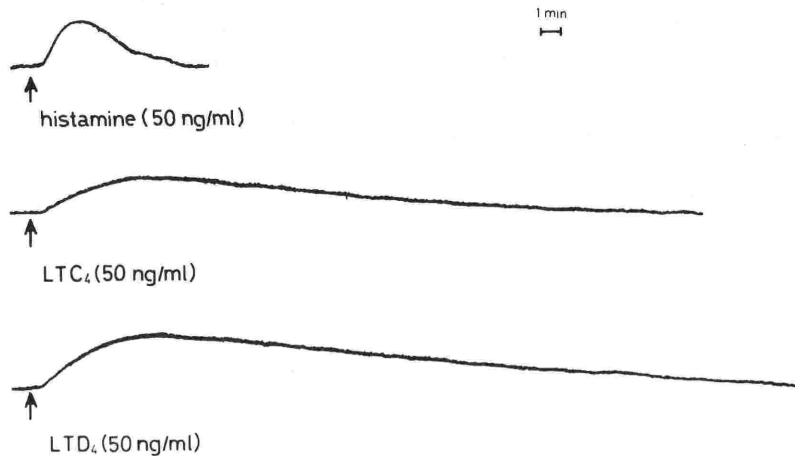


図16 モルモット気管平滑筋におけるヒスタミン、ロイコトリエン C₄, D₄ の作用

in vivo の麻酔犬を使った実験です。フィラリアのいる場合も確かにありまして、あまりひどいのは使わないことにしております。prostaglandin D₂ と F_{2α} だけ出してみました。上が気管内圧、肺動脈圧、これは femoral artery の圧ですけれども、実際には腹部大動脈に入っておりますので、全身血圧です。それから、Q aorta, 左下葉の血流量を見ております。ここで注目していただきたいのは、prostaglandin D₂ も F_{2α} も、どちらも気管内圧の上昇を起こして、それから肺動脈圧の上昇を起こします。全身血圧を見てみますと、少し差があるようで、PGD₂ ですと、高濃度をやりますと上がりますけれども、この程度ですとあまり変化が起こりません。PGF_{2α} の方がはっきりと全身血圧の変化も起こるといことです。

次に prostacyclin の作用ですが、気道系には全く影響がありません。肺動脈圧を下げて、全身血圧を下げるということです。

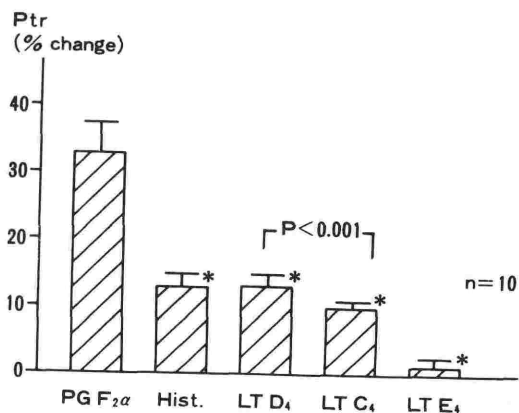
VII. 肺におけるコイコトリエンの作用

Leukotriene には、いろいろな作用があります。呼吸器系だけではなく、白血球、血管壁、免疫の機能、胃腸の方とか、さまざまところに作用しております。図16は実際に同じ質量濃度 (50 ng/ml) の histamine と Leukotriene C₄, D₄ の作用を見ております。histamine ですと、収縮が非常に急激に起こって、5~6分でもとへ戻ってしまいます。これと比べると Leukotriene の方は、ピークに到達する時間が長く、もとへ戻るのに非

常に時間がかかるということで、long acting であることがわかります。

次に dose-response curve を書いております。LTD₄ の方が、モルモットの気管平滑筋に対してはその作用が強いことがわかります。

in vivo の麻酔犬で実験しておりますが、ここでは気管内圧と全身血圧の変化だけ見ています。Leukotriene D₄ で気管内圧が上昇するのは、bronchoconstriction と考えていいと思います。それから、全身血圧は低下します。大体、LTD₄, LTC₄ は似たような反応をしております。LTE₄ は、同じ濃度でやりますと、ほとんど反応がなく、



(*P < 0.001)

図17 麻酔犬に種々の薬物 (1 μg/kg) を静注した際の気管内圧上昇率

非常に弱いということです。

図17は気管内圧に対する作用をまとめたものです。1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の濃度で麻酔犬を使っていますが、PGF₂ α で気管内圧の上昇が非常に強く起こっています。これと比べると、histamine, LTD₄, LTC₄ は非常に弱いですね。LTD₄ と LTC₄ と比べると、やはり LTD₄ の方が少し強く、LTE₄ は非常に弱いことがわかります。

次に肺動脈圧ですが、PGF₂ α , histamine では上昇し、LTD₄, LTC₄ では下降し、LTE₄ だけがほんのわずかですが上昇させる働きがあります。

次に全身血圧ですが、PGF₂ α は上昇させますが、histamine, LT の類は下降させます。一つは、ショックの病態に非常に関与しているのが histamine と Leukotriene でありますので、これでよろしいと思います。LTE₄ はわずかですが上昇させる働きがあります。

VIII. アナフィラキシー・ショックと LT, TxA₂

アナフィラキシー・ショックの際に Leukotriene, トロンボキサン A₂, プロスタノイドの関与をみたものです。

非常に簡単な実験システムです。気管内圧と全身血圧だけ測っています。

E. Coli の Endotoxin を静注しますと、気管内圧の上昇と全身血圧の下降が起こります。これは Indomethacin 1 mg/kg という量で前処置すると、Endotoxin による変化はほとんど消えてしまいます。これも同じように、一度ショックが起こった後にやっても無効です。

図18は Endotoxin 静注後の血漿中の histamine

値の変化を見ていますが、非常に長時間にわたって上昇しております。

一方、serotonin ですが、急激に下がります。これは血小板の移動とも関係しているのではないかと考えております。

次に今、よくやられております awake sheep を使った実験です。上が pulmonary artery pressure で、肺リンパと血漿中のタンパクの比率をとっております。それから、肺のリンパ流量を測定しております。ここで言いたいことは、Endotoxin を静注しますと、肺動脈圧が上昇するという事です。肺のリンパのタンパク濃度ということですが、それが最初のときに下がるけれども、後の方では、もとに近くなっていきます。リンパの流量は非常に上がってきます。この時期が Hypertention, いわゆる肺動脈圧が高い時期、おくれてこの時期になりますと、むしろ血管の透過性が増してくる Permeability の時期の2つに分けられるということです。

次に肺リンパ液中のトロンボキサンの量、白血球、肺動脈圧とか、肺リンパ流量を見ております。これは、DMTU というのですけれども、dimethylthiourea といひ hydroxy radical scavenger の作用を見ておりますが、結果的にはあまり効果がないということです。

次に serotonin の変化を見ております。血漿中は変わらないけれども、リンパ中の serotonin 量は明らかに上昇しているということです。PGI₂ を持続注入しておきまして、同じ実験をしております。ここで一番大事なことは、正常な肺で Prostacyclin を静注しますと、心拍出量がふえまし

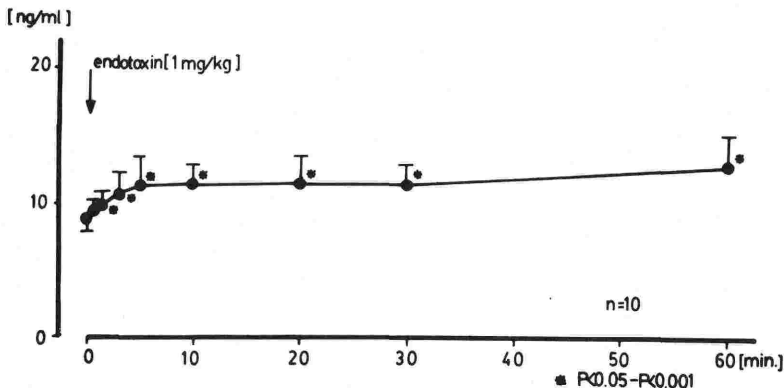


図18 麻酔犬におけるエンドトキシン静注後の血漿中ヒスタミン値の変動

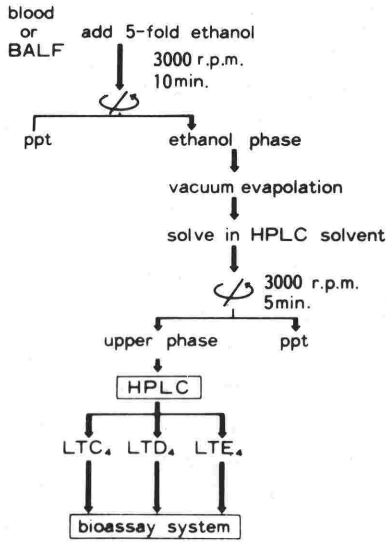


図19 血液および BALF 中のロイコトリエンの測定法

て、血管を拡張しますから vascular surface がふえるということで、結局、リンパ液とか、タンパクの漏出がふえるのですけれども、Endotoxin ショックの場合に、PGI₂ をやると、明らかにそれが抑えられるということです。このスライドはトロンビンを静注したときの肺水腫の起こる機序です。注目していただきたいのは、補体系がここに絡んでくるということです。このスライドは、別の実験系で、同じショックでも Ascaris の抗原を使いまして、ショックを起こさせております。このスライドは Ascaris 抗原のつくり方です。

図19は Leukotriene の測定法です。また次のスライドはトロンボキサンの測定法です。

実際に Ascaris の抗原を静注しますと、3歳以

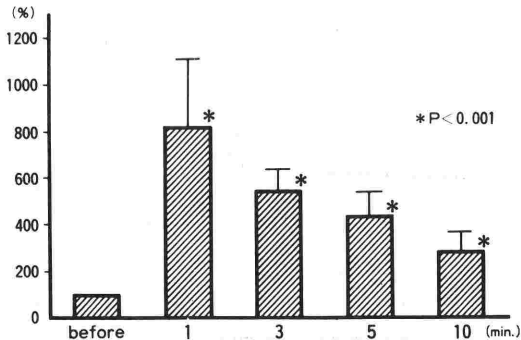


図20 麻醉犬におけるアスカリス抗原誘発アナフィラキシー・ショック時の血漿中ヒスタミン値の変化率

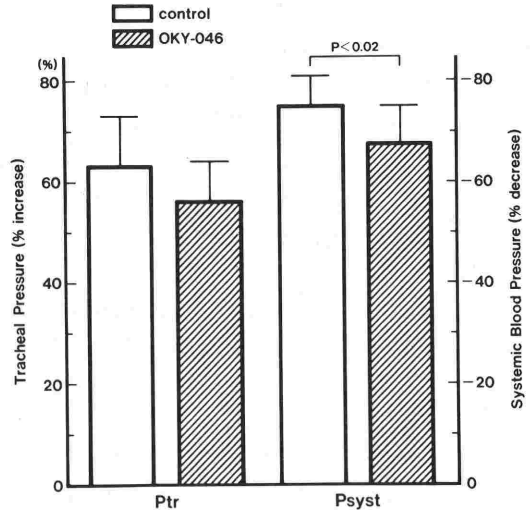


図21 麻醉犬におけるアスカリス抗原誘発アナフィラキシー・ショック時の気管内圧 (Ptr) と全身血圧 (Psyst) 変動に及ぼす OKY-046 の効果 (n=6)

上の犬になりますと、ほとんど Ascaris 抗体を持っておりまして、抗原でアナフィラキシー・ショックを起こすわけです。気管内圧が上昇して、肺動脈圧が下がる、全身血圧も下がる、左房内圧も下がるという状態が起こります。そのときの血漿中の histamine の濃度の変化を見たのが図20で初期に上昇してまた下がってきます。

次のスライドは serotonin です。同じような傾向です。

図21はトロンボキサン synthetase inhibitor である OKY-046 を使いまして、効果を見ております。気管内圧の変化はほとんど判りません。全身血圧は有意差はあるのですけれども、その変化の程度は、10%位しかありません。

図22は OKY-046 で、血漿中のトロンボキサン B₂ 値の変動を見ておりますが、当然のことで、コントロールでは上昇しますが、OKY-046 を前投与しておくともあまり変化がありません。

図23は Leukotriene の総量で見えております。Ascaris 抗原をチャレンジしますと、LT 値は上昇してきて、ピークになって、また下がっていきます。OKY-046 を前投与しても、ほとんど変化がないということです。

これの実験結果から、結局 Ascaris によるアナフィラキシー・ショックのときに、気道収縮が起こるのですが、その病態にはトロンボキサン A₂

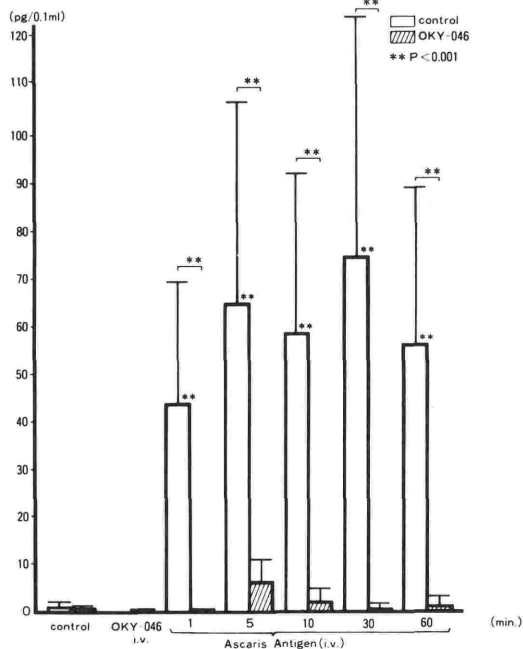


図22 アスカリス抗原誘発アナフィラキシー・ショック時の血漿中 TxB₂ 値におよぼす OKY-046 の効果 (n=12)

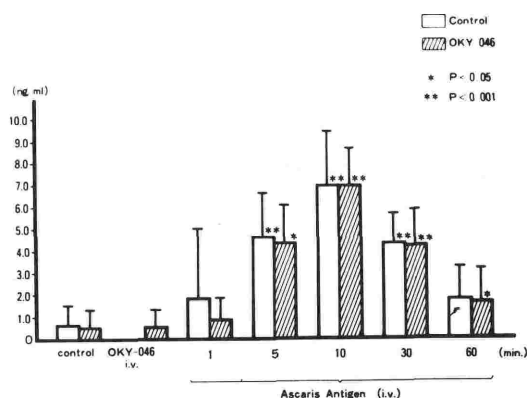


図23 麻酔犬におけるアスカリス抗原誘発アナフィラキシー・ショック時の血中 LT 総量におよぼす OKY-046 の効果 (n=10)

はあまり関与していないということになるわけです。

IX. その他の病態と ACE, プロスタノイド

あと、いろいろな疾患について簡単にお話しします。

自然気胸を起こした患者さんで、気胸を起こし

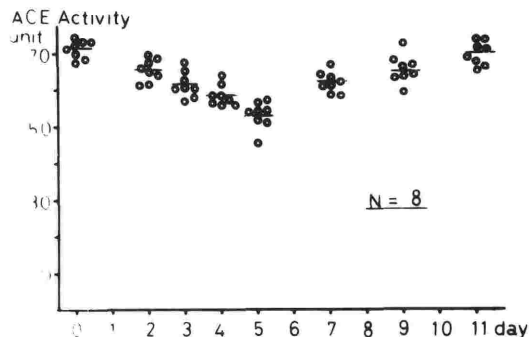


図24 ウサギ人工気胸による血清 ACE 活性値の変動

たときに血中の ACE を測ります。完全に回復して、大体1カ月か2カ月後に再び測定すると、気胸のときに ACE 活性値が明らかに下がることが判ります。

肺の血管床と関係あるのではないかということで、ウサギで実験しました。右胸膜腔内に空気を注入すると、右肺は完全に虚脱しているのですが、徐々に回復していきます。

図24ですが、それにあわせましたように、ちょっと phase がおくれるのですが、ACE 活性は気胸を起こしますと下がります。それからまたもとに戻ります。これから恐らく ACE は肺の血管内皮細胞から出てくるわけですが、それが血管床が減れば減ってくるということでありませう。

次のスライドは OKY-046, すなわちトロンボキサン synthetase inhibitor を使いまして、犬で行った実験です。コントロールの状態, OKY を前投与した場合, これは空気塞栓です。その気管内圧, 肺動脈圧, 全身血圧の変動がここで明らかに抑制されるということです。

次のスライドは hypoxic response です。hypoxia の病態は非常に難しいのです。prostacyclin の持続注入をしておきますと、肺動脈圧の上昇が抑えられます。

このスライドは麻酔ヒツジを使った実験です。acute hypoxia にしますと肺動脈圧は上昇してもとへ戻ります。これで10分間やっております。これを何回も繰り返すとほぼ同じような反応が起こってきます。ところが、chronic にやりますと、ベースが上がってくるわけです。上がってくるのだけれども、acute の肺動脈圧の上昇の程度は変わりません。ベースの上昇は、恐らく構造的な変

化が起こってきたものと思います。

次のスライドはネコで、各種 prostaglandin を静注して肺動脈圧の上昇を見ております。PGF_{2α} が一番強く、PGD₂, PGE₂, トロンボキサン, Arachidonic acid という順序になっております。こういう現象は、これ以外の Arachidonic acid でも起こります。したがって、さまざまな Arachidonic acid cascade の代謝産物が肺動脈圧の上昇を起こしていることがわかります。

図25は ARDS の診断基準です。

1. 手術、ショックなどの侵襲を受けるまでは明らかな肺疾患の既往を認めない。
2. 心原性肺水腫は除外する。
3. 呼吸困難が強く、呼吸数が毎分20回以上であり、努力性呼吸がみられる。
4. 胸部X線上、両側肺野にびまん性陰影を呈する(初期は間質性、末期は肺泡性肺水腫)
5. 急性の低 O₂ 血症 (F_IO₂ 60% で PaO₂ < 50 mmHg)
6. 病理学的には、肺重量1,000 g 以上、うっ血性無気肺像などが認められる。

図25 ARDS の診断基準

図26は一つの schema で、特に Lung Injury ですが、ARDS のときにどのようにして肺の障害が起こるかということです。一つは capillary の中にある neutrophil, もう一つは、肺胞の方にある macrophage が主役を演じているのではないかとということです。

図27は肺の Injury が起こる機序を schema してしております。こういう肺の血管内皮に neutrophil が固着してきて、それから O₂

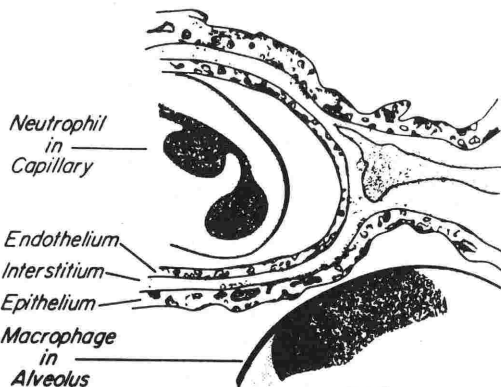


図26 lung injury の際の好中球、マクロファージの関与

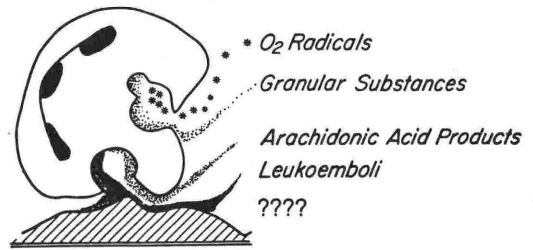


図27 肺組織の損傷をきたす毒性物質と好中球

Radicals が出てくるとか、Arachidonic acid cascade products が出てきます。そういうことが ARDS の発症機序の一つとなっているのではないかとという schema です。

このスライドは肺動脈の angiography です。American Journal of Pathology に出た論文ですが、正常の成人肺の臓側胸膜部位をみたところで、だんだんと Lung edema が進んでくると、血管の造影が悪くなって、重症の場合には血管造影像の断裂が起こってきて、端の方が非常に開いてきます。肺の間質系に fluid がたくさんたまってきた一つの証拠です。

最近、ATS でも、Lung Injury が非常に大きな話題になっております。このスライドはその一つとしまして、酸素中毒の発症機序を示した schema です。結局、血管内皮細胞、あるいは Epithelial cell injury が肺胞の出血や edema を起こします。それがまた inflammation を起こすことが一つのサイクルになっています。

図28は急性の edematous lung injury, ARDS の発症機序をシエマ化したものです。hyperoxia の状態が肺胞 macrophage を活性化します。

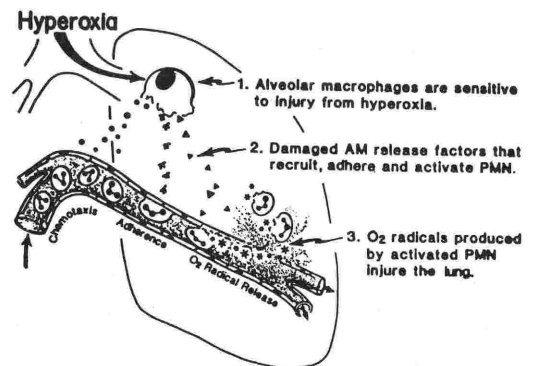


図28 hyperoxia 時の急性浮腫性肺損傷の発症機序

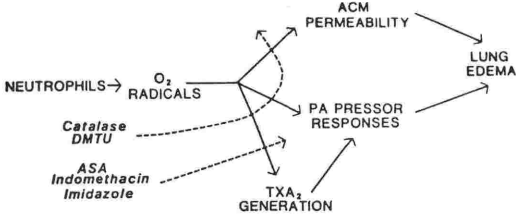


図29 腫水腫の発症機序と各種治療薬の作用部位

そして、それから secondary にいろいろな物質が放出されまして、結局は好中球を動員してくるとか、それが血管壁に固着してくるといことが起こってきます。その血管壁のところ、O₂ radicales が出てくるということで、肺の損傷が進むという schema です。hyperoxia に暴露されましたときに、結局は好中球の動員が一つの原因になっていて、それが肺胞の毛細血管膜に障害を起こしてくるとか、あるいは血管内圧が上昇してくるとか、これらが結果的には肺水腫を起こして行くのではないかとことです。

図29はいろいろな薬物を使って、どういうところで病的プロセスを阻止できるかということですが、Neutrophils から O₂ radicales が出てきますが、それが肺胞毛細血管の透過性を増すとか、肺動脈圧の上昇を来すとか、トロンボキサン A₂ の産生を起こします。これに Catalase とか DMTU をやると、こういうところで一つブロックができる可能性があります。それから、Aspirin とか Indomethacin がトロンボキサン A₂ の産生過程を切ってしまうということです。一つの治療の可能性です。

次のスライドは hyperoxia, 酸素中毒の病態です。結局は、Intracellular の O₂ radicals が出てきて、肺胞 macrophage に損傷を与えて、結果的に血管内皮細胞とか肺胞上皮の損傷を起こして、それがさらに肺の損傷を強めていくという schema です。

X. PAF (platelet activating factor)

最後に最近非常に話題になっております PAF (Platelet activating factor) についてお話しします。Benveniste というフランスの医学者が、アメリカに留学中に発見しました。AGEPC という物質です。もともとは血小板を activate する要

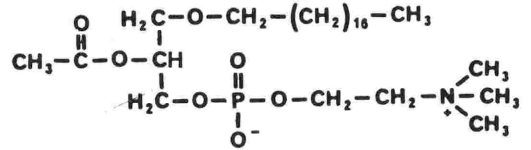


図30 PAF の構造式

因であると言われていたのですが、実はさまざまなそのほかの作用を持っているということで、本当は PAF と言うべきではないのですが、PAFの方が言いやすいので、そのニックネームで呼ばれている物質です。

図30はその構造式です。

次のスライドは PAF を産生する炎症細胞の一覧表です。人ですと macrophage, 好中球, 好酸球, 好塩基球, 血小板。動物、普通使うモルモットなどですと、macrophage, 好中球, 好酸球, 好塩基球, Mast cell, 血小板から出てきます。

図31は PAF が気管支喘息の際にどのようにして障害を起こすかということです。Lymphokine とか, Allergen, Endotoxin が作用しますと、これは喘息の発症機序の説明ですが、主に mast

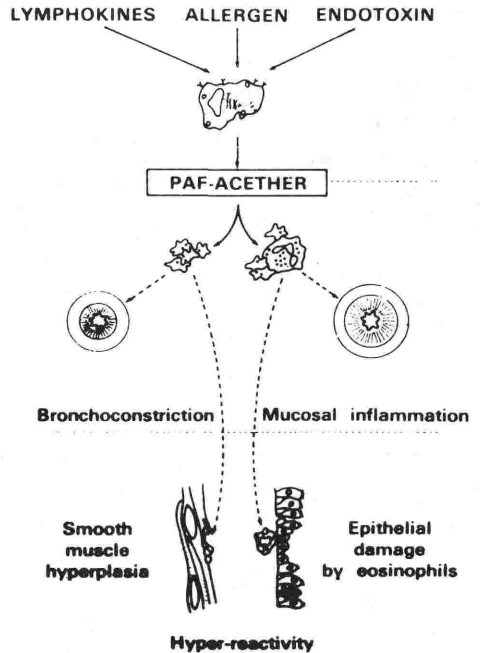


図31 気管支喘息の際の気管支粘膜炎症、気管支反応性亢進、気道収縮反応と、PAF-acether との関連

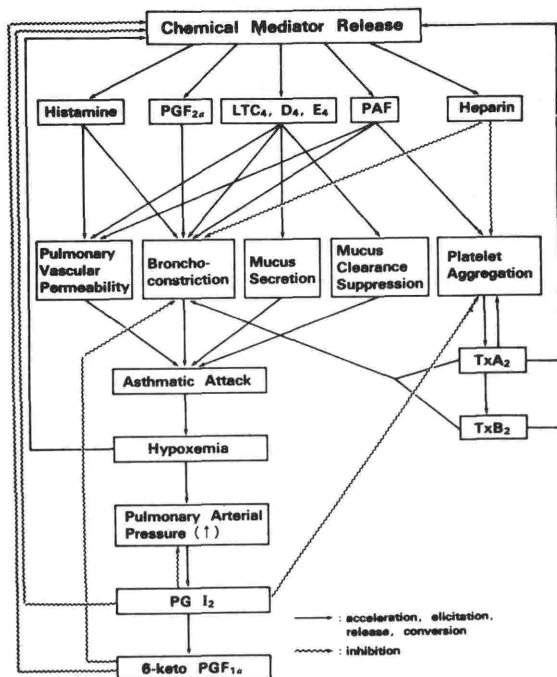


図32 気管支喘息発作の発症機序と PG, LT, TxA₂, PAF との関係

cell とか、先ほど申しましたいろいろな細胞から PAF が出てきます。そして、一方では bronchoconstriction を起こすし、他方では、粘膜の炎症を起こしてきます。それが結果的には平滑筋の hyperplasia を起こしてきたり、上皮の損傷を起こしてきます。

図32は、気管支喘息発作の発症機序と PG, LT, TxA₂, PAF との関係を示したものです。

特に、喘息ですと、直接発作を起こす要因を私は4つ考えております。気管支の収縮、肺の血管透過性の亢進、粘液の産生の増加、Mucus clearance の低下です。非常におもしろいのは、histamine ですと血管透過性を増します。それから bronchoconstriction を起こします。例えば PGF_{2α} ですと、気管支平滑筋の収縮を起こすのです。ところが、Leukotriene C₄, D₄ というのは、4つのすべてに働くということです。

人の好中球に PAF を加えますと、用量依存性に Acid phosphatase, β-Glucuronidase, Lysozyme が放出されます。PAF はこのようにいろいろな酵素活性を増加させます。したがって、喘息発作の際にいろいろ複雑なフィードバック機構がある

のですけれども、その中に、PAF も入ってくるものと考えられます。

XI. おわりに

非常に飛ばしてお話して、わかりにくかったと思いますけれども、特にここで言いたいことは、いろいろなショックとか、bronchoconstriction,あるいは Lung Injury といった病態にさまざまな物質が関与してくると思います。今お話ししましたような、Arachidonic acid cascade のいろいろな代謝産物、それから histamine とか、あるいは bradykinin というペプチドの類も関与していくと思います。そのほかにも、きょうお話できなかったのですけれども、やはり非常に大切なのは補体 (complement) だと思っています。いろいろな補体がありますが、先ほど C_{3a}, C_{5a} を挙げましたけれども、やはり肺での ARDS を初めとする病態の引き金に補体があるのではないかと考えております。

最近日本で、世界でもそうですけれども、抗アレルギー薬として、5-lipoxygenase の阻害剤とか、あるいは Leukotriene のリセプターの

blocker のようなものがたくさん開発されています。皆さんもお使いになっておわかりかと思いますが、実際、あまり効かないのです。従来のインテールなどとそれほど大差がない。今、盛んにやられているのが、PAF の inhibitor で、日本を初め、世界でも盛んにつくられて一つの流行にもなっております。もう一つは、OKY-046 というトロンボキサン synthetase inhibitor です。これも喘息に使う試みがなされております。しかし、これらの薬剤はすべての喘息に完全には効かないと思うのです。どうしてかといいますと、喘息、あるいは COLD などを含めて、それは一つの症候群だと思います。だから、それに関与しているのは、Arachidonic acid cascade の中でも、PGF₂α,

PGD₂, Leukotriene C₄, D₄, Leukotriene B₄, そのほかにもトロンボキサン B₂, PAF が全部絡んできますので、どれか一つの inhibitor, あるいは合成阻害剤をつくっても、恐らく完全な薬にはなりません。そういうことで、COLD の薬でも、本当に効くものはなかなかないと思います。どちらかといいますと、ARDS を含めまして、一つの可能性としては補体の関与を考えて、いわゆる抗補体薬というものだと思いますけれども、そういうものは将来非常に有望ではないかと考えております。

座長 どうもありがとうございました。