

第74回総会会長講演

急性肺損傷の病態と治療をめぐって

北村 諭

埼玉県立大学保健医療福祉学部
作業療法学科

The 74th Annual Meeting President Lecture

PATHOGENESIS AND THERAPY OF ACUTE LUNG INJURY

*Satoshi KITAMURA

**School of Health and Social Services Department of Occupational Therapy, Saitama Prefectural University*

Almost all of respiratory diseases except benign lung tumors and lung dysplasia entail acute lung injury (ALI). The many clinical conditions associated with acute lung injury include aspiration pneumonia, bacterial pneumonia and sepsis. Acute lung injury is the end results of common pathways initiated by a variety of local or systemic insults leading to diffuse damage to the pulmonary parenchyma. Despite the accumulation of abundant information regarding the physiological and cellular basis of lung injury and increasing sophisticated intensive care, an improvement in prognosis has lagged behind. It has become clear that there is not one mediator responsible for ALI, but rather a complex interplay exists between diverse proinflammatory (eg, lipopolysaccharide, complement products, cytokines, chemokines, reactive oxygen species and arachidonic acid products) and anti-inflammatory (IL-10, IL-1-RA, PGI₂) mediators. Early in the course of ALI, large numbers of neutrophils are sequestered in and emigrate from the pulmonary capillaries. The fundamental cause of ALI is pulmonary vascular hyperpermeability caused by the activated neutrophils which release oxygen radicals and proteases. In these processes several adhesion molecules play very important roles. Neutrophil elastase inhibitors become very useful therapeutic agents against acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia (IIP), because this pathological conditions is a type of ALI. Similarly, N-acetyl cystein could also become a useful therapeutic agent against IIP, because it is a precursor of glutathione, which is the major antioxidant in the fluid lining of the bronchial epithelium.

*〒343-8540 埼玉県越谷市三野宮820

* 820 Sannomiya, Koshigaya City, Saitama 343-8540
Japan.
(Received 5 Jul. 1999)

Key words : Acute lung injury, Oxygen radicals, Adhesion molecules, Idiopathic interstitial pneumonia, Neutrophil elastase

キーワードズ : 急性肺損傷, 活性酸素, 接着分子, 特発性間質性肺炎, 好中球エラスターゼ

1. 急性肺損傷とは

急性肺損傷 (acute lung injury : ALI) とは, その発症が急激であり, 胸部 X 線写真上で両側にびまん性陰影があり, 高度の低酸素血症を来すが, それが心疾患に起因しない病態のことである。図 1 に ALI の典型的な胸部 X 線写真・CT 所見を示した。ARDS (acute respiratory distress syndrome) は, ALI に含まれており, その相違は酸素化能の程度による。すなわち, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ が 300 Torr 以下のものを ALI と呼び, 200 Torr 以下のさらに重症な場合を ARDS という。

表 急性肺損傷の病理所見¹⁾

- | |
|--------------------------------------|
| 1. 肺胞は好中球, 赤血球, マクロファージ, 細胞破片を含む液で充満 |
| 2. BAL 液中の細胞の90%以上は多形核白血球 |
| 3. BAL 液の蛋白量増加 (1~10mg/ml) |
| 4. 間質性浮腫 |
| 5. I型肺胞上皮細胞の破壊 |

著者は ALI をさらに広義に解釈し, 典型的なものとして, ARDS, 吸引性肺炎, 細菌性・ウイルス性肺炎,

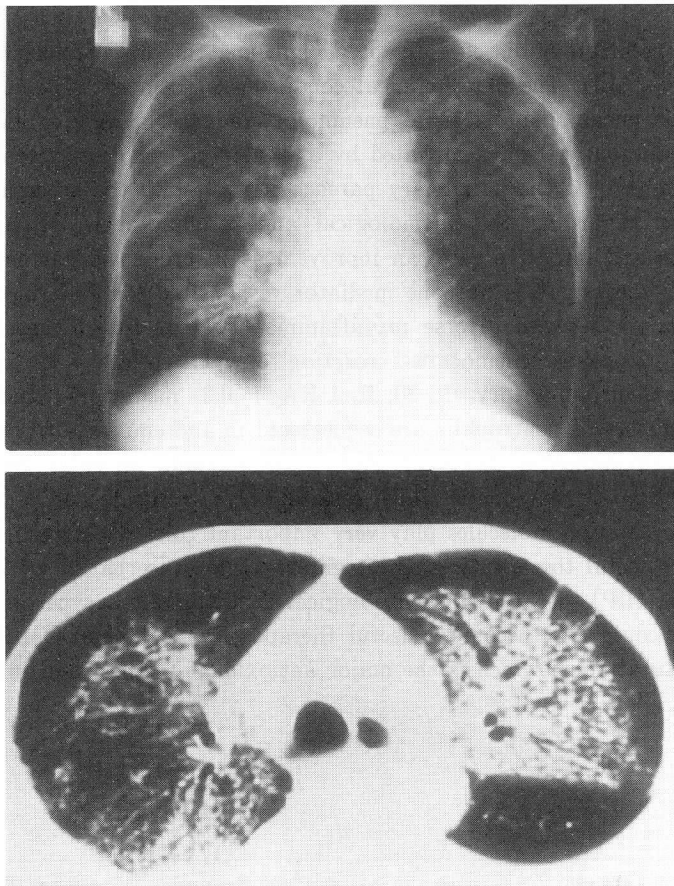


図 1 典型的な ALI の胸部 X 線・CT 所見¹⁾

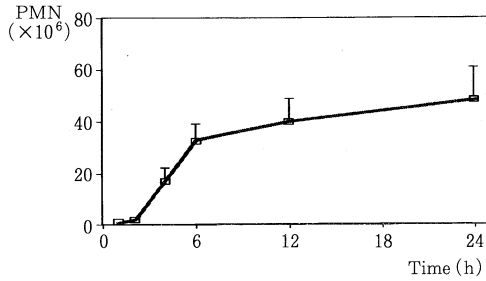


図2 LPSの気管内投与によりBALF中の好中球数が増加する(ラット)³⁾

間質性肺炎の急性悪化などがあり、慢性肺損傷として、慢性気管支炎、肺気腫、肺線維症などが挙げられる¹⁾。

病理所見としては、表に示したように、肺胞が好中球、赤血球、マクロファージ、細胞破片を含む液で満たされる。また、気管支肺胞洗浄液(broncho-alveolar lavage fluid: BALF)中の細胞の90%以上は多形核白血球である。

2. ALIの基本的な病態は肺血管透過性亢進である

好中球から放出される活性酸素や好中球エラスターゼが血管内皮細胞に作用すると、細胞骨格が収縮して、透過性が亢進する。血管内皮細胞は平滑筋細胞と同様に、アクチン・ミオシン構造を有するがF-アクチンを蛍光染色すると、過酸化水素処理後に、F-アクチンが収縮して、stress fiberを形成する²⁾。

3. 炎症により好中球が肺に集積する

急性肺損傷などの炎症が起こると、好中球が肺に集積する。ラットの気管内にlipopolysaccharide (LPS)を投与し、BALFを採取すると、BALF中の好中球数は経時的に増加する(図2)³⁾。このように、ALIの病態においては、肺胞内で活性化された肺胞マクロファージから、サイトカインや走化性因子が放出され、好中球を肺血管床に集積させる。

4. 好中球が肺血管透過性を亢進させる

前述したように、ALIの基本的な病態は、肺血管透過性亢進であり、それには好中球が密接に関与している。好中球には、本来、侵入異物である細菌などを貪食・殺傷する生体防御作用があるが、これが逆に、生体組織を攻撃して破壊する作用にもなる。炎症などにより刺激され、活性化された好中球は、プロテアーゼや活性酸素を放出して、血管内皮の透過性を亢進させる。この際に、

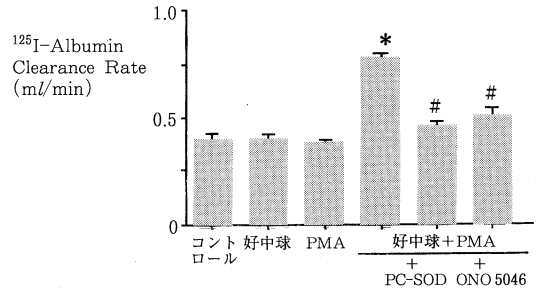


図3 活性化された好中球による血管透過性亢進をプロテアーゼ阻害剤とアンチオキシダントが抑制する³⁾

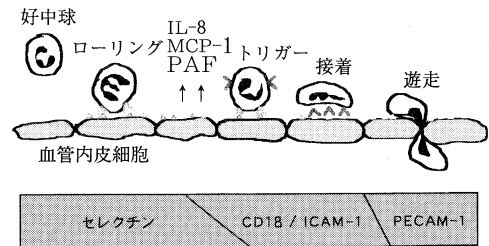


図4 炎症反応における好中球と血管内皮細胞との相互作用¹⁾

通常は、生体内に豊富に存在するプロテアーゼ阻害物質やアンチオキシダントが、これらの作用を阻害する。図3は、血管内皮透過性アッセイシステムを用いて、Phorbol Myristate Acetate (PMA)により活性化された好中球に起因する血管内皮透過性亢進に及ぼす薬物の効果を見たものである。PMAで刺激した好中球は、血管内皮透過性を亢進させるが、アンチオキシダントであるPC-SODとプロテアーゼ阻害剤であるONO-5046はそれを有意に抑制する³⁾。

5. 急性肺損傷では、接着分子が重要な役割を演じている

ALIでは、プロテアーゼやオキシジゲン・ラジカル以外にも、接着分子が重要な役割を演じている。炎症により活性化された好中球と血管内皮細胞には、さまざまな接着分子とリガンドが発現する。因みに血管内皮細胞には、GlyCAM-1, E-selectin, P-selectin, ICAM-1が、一方、好中球にはL-selectin, SLe^x, CD11/CD18などが発現する⁴⁾。図4は炎症反応における好中球と血管内皮細胞との相互作用をスキーマにしたものである。流血中の好中球は、炎症により血管内皮細胞が活性

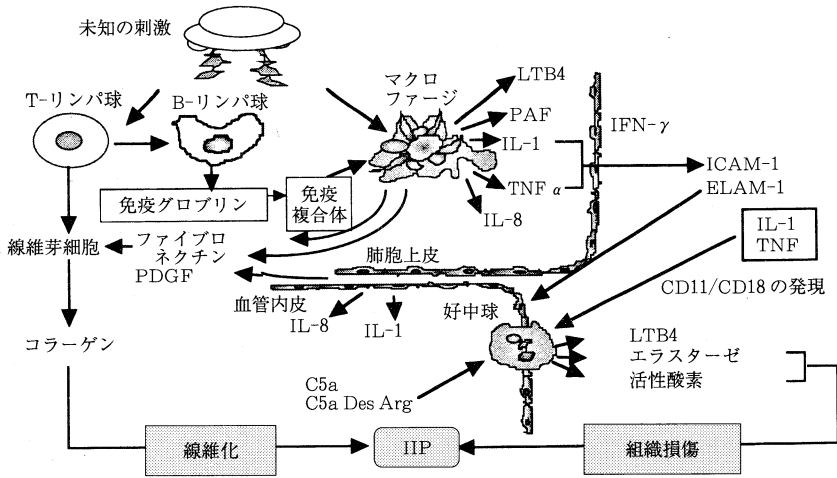


図5 特発性間質性肺炎の病態生理

化されると、接着分子のセレクチンを介して内皮上をローリングする。この間に、活性化した血管内皮細胞は、IL-8, MCP-1, PAFを放出して、好中球にCD18を発現し、これが、血管内皮上のICAM-1と強く接着し、PECAM-1により血管外へと遊走する。このようにしてALIが発症することになる。

前述した血管内皮透過性アッセイシステムを用いた実験によると、PMA刺激により活性化された好中球により、充進した血管透過性は、抗CD18抗体により有意に抑制された³⁾。また、この作用は、*in vivo*でも認められ、ラット気管内にLPSを投与した場合の好中球の肺内集積も、抗CD18抗体により、有意に抑制された。

好中球による肺損傷には、接着が極めて重要である。因みに、接着によって好中球と血管内皮との間に形成されるコンパートメントの中で、活性酸素やプロテアーゼが有効に作用して、血管内皮が破壊される。一方、接着を阻害すると、活性酸素やプロテアーゼは、生体内に豊富に存在する活性酸素消去物質やプロテアーゼ阻害物質の作用を受けて、速やかに不活性化される。以上の事実から、ALIの治療法としての接着阻害療法の有用性が示唆される¹⁾。

6. 急性肺損傷としての特発性間質性肺炎の急性悪化

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP) は、原因不明で予後不良の難治性肺疾患であるが、その急性悪化もALIと考えられる。図5は、IIPの病態生理をシエマにしたものである。未知の刺激がTリンパ球や肺胞マクロファージを活性化すると

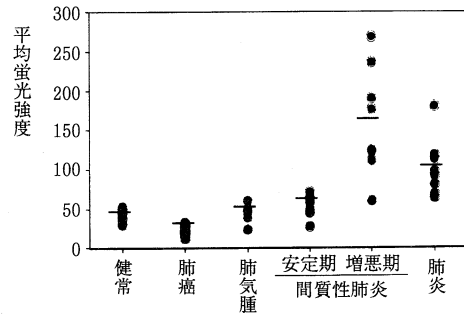


図6 各種肺疾患における好中球細胞内エラスターゼ活性⁴⁾

Tリンパ球やBリンパ球を介して、肺の線維化が起こり、好中球から放出されるエラスターゼと活性酸素の作用により肺の組織損傷が惹起される¹⁾。

1) フローサイトメトリーを用いた白血球細胞内エラスターゼ活性の測定

IIPの病態にエラスターゼが関与しているか否かをみる目的で本症を含む種々の肺疾患症例の末梢血白血球細胞内エラスターゼ活性を、フローサイトメトリーを用いて測定した。図6は各種肺疾患症例における好中球の細胞内エラスターゼ活性を示したもので、間質性肺炎の急性悪化時や肺炎の症例で有意な上昇を示した⁴⁾。

2) IIPに対する好中球エラスターゼ阻害剤の多施設二重盲検比較試験

著者らが代表世話人となり、全国40施設による、IIPの急性増悪症例に対する好中球エラスターゼ阻害剤

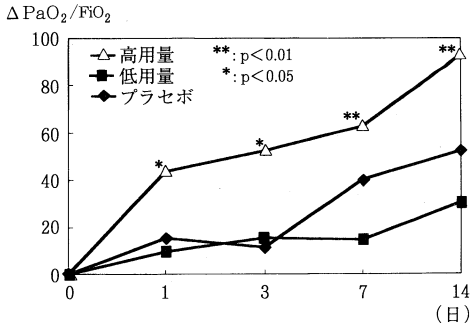


図7 好中球エラスターゼ阻害剤により酸素化能が改善する⁵⁾

ONO-5046の多施設二重盲検比較試験を実施した⁵⁾。対象は、1カ月以内にIIPの急性増悪を来した症例77例で、本薬またはプラセボを14日間持続点滴静注した。低用量群は本薬0.05mg/kg/時間、高用量群は0.2mg/kg/時間である。全般改善度は、プラセボ群 37%、低用量群 48%、高用量群 56%であった。図7は、ONO-5046の酸素化能 (PaO₂/F_iO₂) に及ぼす効果を示したもので、高用量群で有意な改善を認めた。

7. SIRS に伴う肺損傷症例に対する ONO-5046の二重盲検比較試験

ONO-5046を、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) に伴う肺損傷の症例に使用した外科・麻酔科グループの多施設二重盲検比較試験の結果では、特に高用量群で、肺機能の中等度改善以上が70%、全般改善度では80%の改善がみられた⁶⁾。

8. NAC (N-acetyl cystein) はIIPに有効である

生体内では、グルタミン酸とシステインから、還元型グルタチオンが合成され、レドックス・サイクルでH₂O₂をH₂Oに変換して無毒化する。この際にNACは基質であるシステインを補う。実際に、IIP症例の誘発喀痰中のグルタチオン総量を測定してみると、健常者に比し有意に低値である。IIP症例にNAC (ムコフィリン) を3カ月間、毎日、吸入させたところ、喀痰中のグルタチオン総量は有意に増加した⁷⁾。また、臨床症状 (咳、喀痰、労作時呼吸困難) は61%で改善し、KL-6という間質性肺炎のマーカーは80%で低下した。最近、ドイツから発表された臨床試験によると、NAC 600mg/日を3カ月間経口投与すると、BAL液中総グ

ルタチオン濃度は、有意に増加し、肺機能も明らかな改善を示したという⁸⁾。

9. ALIの薬物療法と将来への展望

ALIの薬物療法としては、現在開発中のものも含めると、約10種類が知られている。ステロイド剤、エラスターゼ阻害剤、活性酸素阻害剤、接着阻害剤、表面活性物質、エイコサペンタエン酸、抗サイトカイン薬、抗補体薬などである。従来、最も治療が困難で、死亡率の高い、急性肺損傷、ARDS、IIPの急性悪化の病態解明が進み、幾つかの有効な治療薬が開発されつつある。今後、さらに病態解明が進み、新しい治療法が開発されることを切に期待している。

文 献

- 1) 北村 諭：急性肺損傷の病態と治療 (日本内科学会 宿題報告). 日内会誌. 1998; 87: 1658.
- 2) Ishii Y, Partridge C, Del Vecchio PJ, et al.: Tumor necrosis factor- α mediated decrease in glutathione increase the sensitivity of pulmonary vascular endothelial cells to H₂O₂. J Clin Invest. 1992; 89: 794.
- 3) 石井芳樹, 北村 諭：血球・血管内皮細胞における接着分子. 分子呼吸器病. 1997; 1: 239.
- 4) 石井芳樹, 北村 諭：フローサイトメトリーを用いた細胞内酵素測定法による間質性肺炎患者末梢血中エラスターゼの測定. 1997年度びまん性肺疾患調査研究報告書 35-8, 1998.
- 5) 石井芳樹, 北村 諭, 安藤正幸, 他：好中球エラスターゼ阻害剤：ONO-5046・Naの特異性間質性肺炎の急性増悪に対する有効性と安全性の検討～第II相試験～. 臨床医薬. 1998; 14: 397.
- 6) 玉熊正悦, 柴 忠明, 平澤博之, 他：好中球エラスターゼ阻害剤：ONO-5040の全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討―第III相二重盲検比較試験―. 臨床医薬. 1998; 14: 289.
- 7) 石井芳樹, 北村 諭：特異性間質性肺炎 (IIP) に対するN-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法を試み. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成7年度報告書. 1998, 121.
- 8) Behr J, Mair K, Degenkolb B, et al.: Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcystein in fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 1897.