

## 酸素障害肺の基礎的研究

塩谷寿美恵\* 太田保世\* 山林 一\* 辻 千鶴子\*\*

我々は、酸素中毒肺の成因を調べる目的で、高濃度酸素環境下に飼育したラットを用い、気管支肺胞洗浄を主とした検索を経時的に行った。

### 実験方法

実験動物としては、体重 250g 前後の Wistar 系、オスの SPF ラットを用いて、Isolator 内で 80% 酸素曝露後、6, 12, 24 時間以後 24 時間毎に 168 時間まで以下の項目につき観察を行った。曝露前のラットをコントロールとした。

i) 一般状態の把握のために、各時点における体重、血清蛋白定量、ヘマトクリット値を測定した。

ii) 気管支肺胞洗浄：ラットを pentobarbital 麻酔後、腹部大動脈より脱血屠殺し、ヘパリン加生食にて肺洗浄を行った。洗浄液中の細胞数を血球計算盤にて算定し、分画は洗浄液塗沫標本の May-Giemsa 染色により観察した。

iii) 換気機能：Koo.K.W.ら<sup>1)</sup>にならい、体プレチスモグラフを作製した。彼らの方法に従い、一回換気量 (VT)、肺活量 (VC) を、King.T.K.C.の方法<sup>2)</sup>で静肺コンプライアンス ( $C_{ST}(\ell)$ ) を測定した。

iv) 生化学的検索：血液の過酸化脂質を、TBA 反応物による八木式蛍光法で、肺ホモジネートの過酸化脂質を 532nm の吸光度を測定する方法で求めた。

v) 病理組織学的検索：ラットは解剖にて肺の肉眼所見、胸水貯留の有無を観察したのち、10%ホルマリンを気管より注入固定、H.E.染色、銀染色標本作製した。

### 成績

i) 一般状態(図 1)：酸素曝露後のラットは、えさの摂取減少がみられ、体重は経過中減少を続けた。これと共に血清蛋白定量値も減少する。96 時間目頃より呼吸困難状態が出現し、120, 144 時間目にピークに達した後、168 時間ではやや軽減する。これと一致して、解剖時、多量の滲出性胸水の貯留が認められた。120 時間以後、血清たんぱく、ヘマトクリット値は、胸水の滲出に伴う脱水のためと思われる上昇を示している。

ii) 気管支肺胞洗浄細胞の変化(図 2)：総細胞数は、曝露後一時的な増加を示した後、96 時間までは減少してゆく。しかし、120 時間目では急激に著明な増加がおり、168 時間まで同様の状態が持続した。細胞分画では、96 時間まで肺胞マクロファージ (PAM) が総細胞数の 96% 以上を占めているが、96 時間以後有意の数の変化はない。かわって好中球 (PMN) の急激な増加がおり、総細胞数変化の主体をなしていることがわかる。リンパ球数はわずかな増加を認めるのみである (図中の \* は、直前の実験値との比較で、有意差のある者のみを印している)。

iii) 換気機能(図 3)：一回換気量は経時的に有意な減少を認める。肺活量、静肺コンプライアンスは、96 時間で著明に減少しており、以後有意な変化はない。

iv) 生化学的検索(図 4)：肺組織ホモジネートの過酸化脂質は 96 時間まで一定の傾向をみないが、120 時間以後漸増する。血液の過酸化脂質は曝露後 24 時間まではコントロールに比し高値であるが、48 時間以後はほぼ前値に復し、大きな変化をみない。

v) 病理組織学的検索：肺組織では、72 時間目頃

\*東海大学第 2 内科

\*\*東海大学第 2 生理

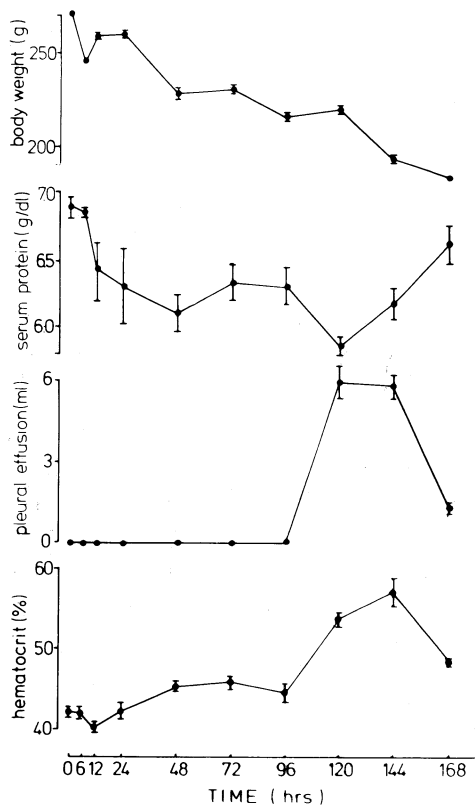


図 1

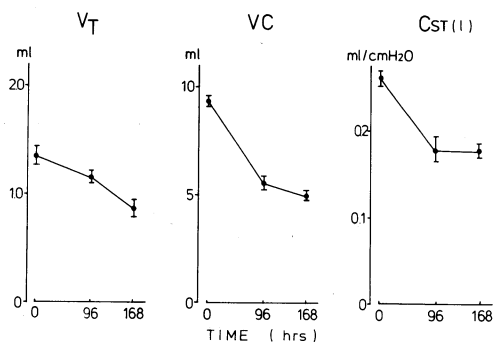


図 3 Lung Mechanics

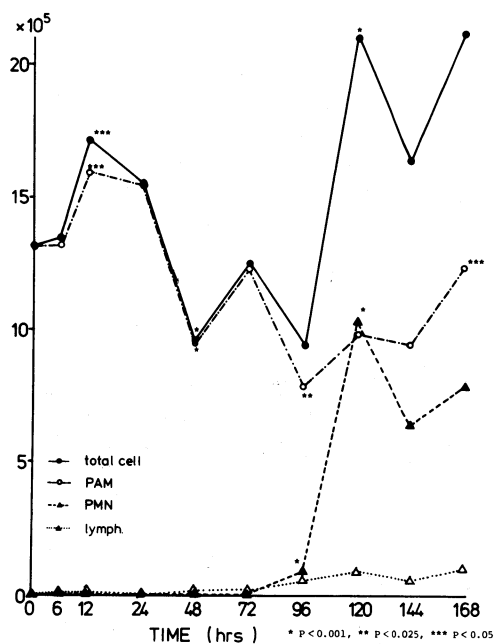


図 2

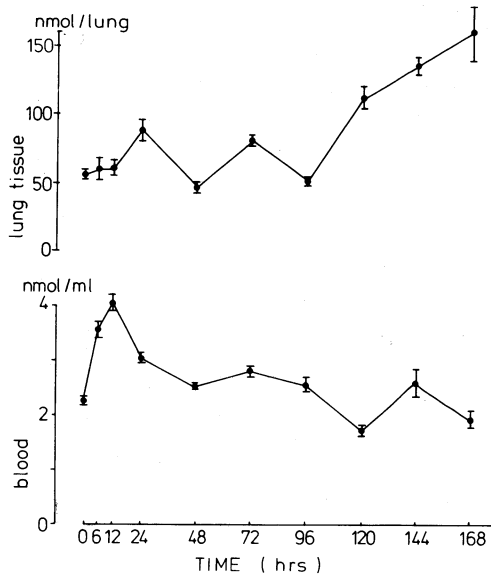


図 4 Lipid Peroxide

より肺胞壁の浮腫，細胞浸潤，気腫性変化が出現しはじめ，168時間では著明な肺胞構造破壊，肺胞壁の肥厚，細胞浸潤，好銀線維の増生が認められた。

## 考 案

近年，気管支肺胞洗浄法により，間質性肺炎をはじめとする種々肺障害における細胞変化が検討されている<sup>3)</sup>。喫煙では肺胞マクロファージが，活動性の肺線維症やARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) では好中球が<sup>3)4)</sup>サルコイドーシスではリンパ球が増加している。このことから，肺気腫，肺水腫，肺線維化の成因が，マクロファージや好中球由来のエラスターゼ，マクロファージによる好中球遊走因子の放出<sup>5)</sup>，O<sub>2</sub>ラジカルによる，antiprotease 活性阻害などに求められるようになってきている。我々は，高濃度酸素曝露時の肺障害の過程を経時的に追うことを中心に観察した。その結果，気管支肺胞洗浄による細胞数及び分画の変化から2つの相が認められた。すなわち肺胞マクロファージの変化が主体である0～96時間までの第I相と，好中球の変化が主体となる96～168時間の第II相である。第I相では，高濃度酸素が全身に与える影響が体重減少，血中過酸化脂質の急速な初期増加に表わされ，肺組織は，肺胞壁の浮腫，出血，細胞浸潤がすでにおこり，換気機能は完全に障害されている。第II相では，

好中球の著増と伴に，著しい滲出性胸水の貯留，それによる脱水，過酸化脂質の肺への蓄積，肺組織の著しい破壊と増殖性変化がみられた，この結果から肺障害に際して気管支肺胞中に出現する細胞が，種々原因物質のちがいや，障害の程度により異なることが予想された。さらに，気腫化，水腫化，線維化などの障害の差が，反応細胞の種類により影響される可能性が示唆され，各種肺障害についても，さらにくわしい検討を必要とすると思われる。

## 【参 考 文 献】

- 1) Koo K. W., Leith D. E., Sherter C. B. & Snider G. L.: Respiratory mechanics in normal hamsters. *J. Appl. Physiol.* 40: 936—942, 1976.
- 2) King T. K. C.: Mechanical properties of the lungs in the rat. *J. Appl. Physiol.* 21: 259—264, 1966.
- 3) Crystal R. G., Gadek J. E., Ferrans V. J., Fulmer J. D., Line B. R. & Hunninghake G. W.: Interstitial lung disease: Current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am. J. Med.* 70: 542—568, 1981.
- 4) Rinaldt J. E. & Rogers R. M.: Adult respiratory—distress syndrome—changing concepts of lung injury and repair. *N. Engl. J. Med.* 306: 900—909, 1982.
- 5) Kimbel P.: Proteolytic lung damage. *Chest* 77 suppl.: 274—276, 1980.