

● 総 説

酸素と肺障害

塩谷壽美恵* 辻 千鶴子** 宮入 朗*
谷垣俊守* 沓澤智子* 太田保世*

酸素のヒト肺に対する毒性、活性酸素による傷害発生機序について簡単に解説した。また、80, 70, 60, 40%酸素曝露ラット肺を用いて濃度と曝露期間の違いによる肺傷害を以下の点につき検討し結果を概説した。1) 生体への傷害の指標として体重、血清蛋白、肺機能の変化、2) 活性酸素による肺組織傷害の指標として肺組織の過酸化脂質、SODの変化を測定、3) 炎症細胞の肺傷害への関与を調べる目的で気管支肺胞洗浄細胞変化、4) 60%以下の濃度での軽微な傷害を捉える目的で核磁気共鳴 (NMR) 緩和時間 T_2 を測定した。生体への毒性は70%, 80%酸素で明かで、毒性はステロイド剤の投与により増強された。80%酸素では好中球が関与していると考えられる滲出性変化が捉えられた。60%酸素では肺機能障害と NMR 緩和時間 T_2 の変化が捉えられたが、40%酸素では明かな変化がなかった。肺酸素傷害は酸素濃度と曝露期間に依存することが実験的にも示された。

キーワード：肺酸素傷害、酸素フリーラジカル、気管支肺胞洗浄、核磁気共鳴緩和時間、ステロイド

Pulmonary oxygen toxicity

Sumie Shioya* Chizuko Tsuji** Akira Miyairi*
Toshimori Tanigaki* Tomoko Kutsuzawa*
Yasuyo Ohta*

*Second Department of Internal Medicine, Tokai
University School of Medicine

**Department of Physiology, Tokai University
School of Medicine

Toxic effects of oxygen on lungs were investigated for 40, 60, 70, and 80 % oxygen using rats exposed to oxygen up to 4 weeks under ambient pressure. Rats exposed to 80 % oxygen showed marked decreases in body weight, vital capacity and static pulmonary compliance (Cst). Increases in polymorphonuclear neutrophils (PMN) in bronchoalveolar lavage (BAL) fluids correlated with accumulations of massive pleural effusion and exudative changes in lung tissue observed by microscopy. Increases in the lipid peroxide and superoxide dismutase (SOD) were also measured for lung homogenates in 80 % group. Rats

exposed to 60 % oxygen showed slow but gradual increase in body weight. In 60 % group, increases in the functional residual volume and Cst were measured along with the increase in nuclear magnetic resonance relaxation time T_2 after 3 to 4 weeks, which indicated milder lung injury than 80 % group after the long term exposure. In 40 % group, there was no detectable evidence of pulmonary injury up to 4 weeks. These results suggested that the severity of pulmonary oxygen injury depended on both the oxygen concentration and duration exposed.

Keywords :

oxygen lung injury
oxygen free radical
bronchoalveolar lavage
nuclear magnetic resonance relaxation time
steroids

肺酸素傷害の臨床

酸素は、200年以上も前の1770年代の初期、プリ

*東海大学医学部第2内科学

**東海大学医学部生体構造機能系生理科学

ーストリによって発見された。酸素は病院においてよく処方される一種の薬剤であり、他の薬剤と同様、処方に当たっては副作用を考慮する必要がある。酸素療法の呼吸器系に対する望ましくない作用として、以下のようなことが考えられる。

- ①十分な加湿が行われていないと気道粘膜の乾燥をきたす。
- ②低酸素状態が過換気により代償されている患者では、酸素投与による低酸素刺激の消失が換気の低下をもたらす。
- ③換気が十分でない低酸素状態の肺胞では血管収縮が起こり、換気血流不均等を代償する機構が働くが、酸素投与の結果血管収縮が消失しこの調節機構が働かなくなり、低酸素血症が助長される。
- ④酸素ガスは血液中に完全に吸収されてしまうため、高濃度酸素で満たされた肺胞は虚脱しやすくなり、吸収性無気肺が起る。

しかし、これらの作用は直接に致命的なものではない。酸素療法による致命的な肺障害は、100%酸素を用いた加圧型の人工呼吸器が使用されるようになって臨床的な注目を集めるようになった。高濃度の酸素は、呼吸を行なっているいずれの細胞に対しても基本的には細胞毒となる。眼に対する傷害は未熟児網膜症でよく知られている。通常、臓器細胞のレベルでは吸入器と同程度の酸素分圧に直接さらされることはない。ところが、呼吸器系の細胞は直接に高濃度酸素にさらされるという点で他の臓器細胞と異なる。

酸素による肺組織の傷害については、高濃度酸素療法中に呼吸不全が出現し、死亡した症例の剖検で、肉眼的には無気肺、うっ血肺、肺水腫が認められることが明らかとなった。酸素による肺傷害は透過性亢進型の肺水腫である。組織学的には肺胞毛細血管網の傷害、特に血管内皮細胞の傷害とそれに起因する肺水腫、肺胞上皮、特に肺胞上皮Ⅰ型細胞の傷害、および細気管支上皮細胞の傷害が認められる。肺胞内に漏出した蛋白成分の多い水腫液はいわゆる硝子膜として観察される¹⁾。

高濃度酸素吸入がヒトにどのような影響を与えるのか、高濃度酸素を正常人ボランティアに吸入させた実験が行なわれた。100%酸素吸入では、咳嗽、胸骨後部の胸痛などがまず現れ、これは気管・気管支炎による症状と考えられる。また頻呼吸とな

り、原因として酸素傷害による肺活量の減少、肺コンプライアンスの低下、低酸素血症などが考えられている。他には、嘔気、嘔吐、知覚異常など神経症状が出現する。従って、高濃度の酸素投与を行なっている患者にこのような症候、症状が現れた場合には酸素による障害の可能性を考える必要がある。

高濃度酸素による肺障害は、正常人ボランティアを使った実験で、肺機能検査所見上、肺活量の低下、肺コンプライアンスの低下および肺胞気動脈血酸素分圧較差 $[P(A-a)Do_2]$ の開大をとまう低酸素血症が特徴とされている。臨床的に心肺に問題のなかった外傷患者などにこのようなことがおこれば酸素による肺傷害を診断できる可能性はある。しかし、肺障害のために高濃度酸素治療を要している患者では、原肺疾患の増悪か酸素による傷害かを鑑別することは困難と考えられる。

酸素による生体の傷害がどのくらいの酸素濃度、どの程度の期間で起こるのか、またどのような機序で傷害が起こるのかという問題に関して、現在ではヒト、動物の実験を通していろいろな解明がなされている。図1に、実験的事実や文献の考察から、ヒトでの酸素濃度と毒性出現時期の関係を表した Welch らのグラフを改変引用した²⁾。大気圧下、空気呼吸時の分圧を漸近線として、酸素中毒症状の出現は濃度と、期間の双方に依存することが示されている。ヒトでは、1気圧下80%酸素吸入で20時間程度で自覚症状が現れ、肺に対する毒性は、80%以上の高濃度では数日以内に出現するが、40%以下では長期投与でも問題ないであろうとされている。しかし、慢性呼吸不全に対する家庭酸素療法のように、年余にわたる酸素投与を既に高度の肺障害を有する患者に行なった場合、40%以下でも果して安全かどうかは未解明の問題である。また50%から70%の酸素の毒性については使用期間が問題になると言われている。

酸素傷害の機序

酸素による肺傷害の機序として、投与された高濃度の酸素から発生する大量の活性酸素による直接的な組織傷害と、高濃度酸素下で肺に遊走してきた肺胞マクロファージや好中球などの炎症細胞が関与する傷害が考えられる。

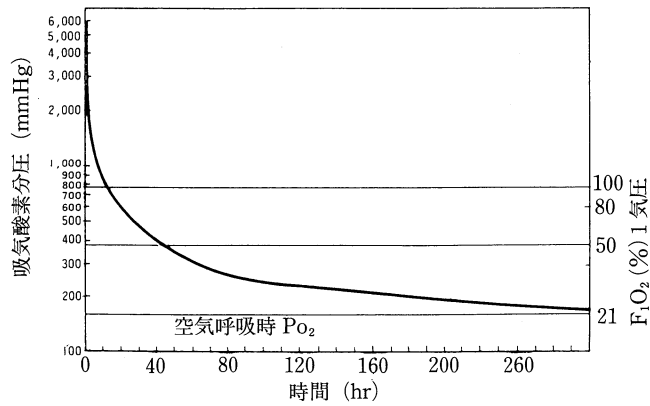


図1 吸入気酸素分圧と酸素中毒症状出現平均時間
文献 2) より改変して引用

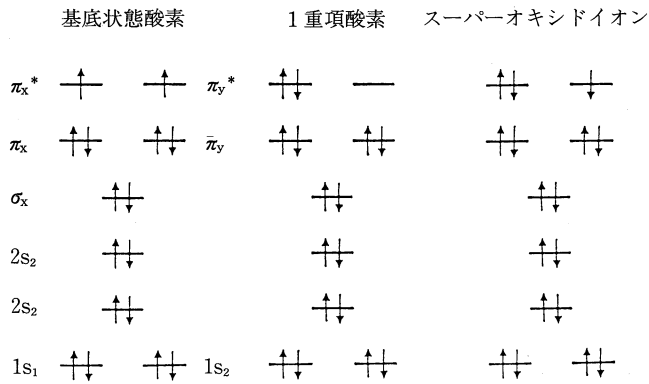


図2 酸素分子の電子配置
文献 3) より改変して引用

1. 活性酸素³⁾

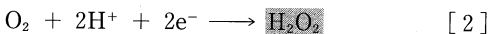
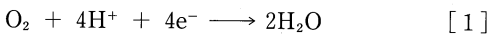
活性酸素には、スーパーオキシドラジカル ($O_2^{\cdot-}$)、過酸化水素 (H_2O_2)、ヒドロキシルラジカル ($HO\cdot$)、1重項酸素 (1O_2) などがある。また、不飽和脂質の酸化物にも同じ作用があり、活性酸素に含められている。これらにはヒドロキシルオキシド ($LOOH$)、ペルオキシドラジカル ($LOO\cdot$)、アルコキシルラジカル ($LO\cdot$)、不飽和脂肪酸ラジカル ($L\cdot$) などがある。

酸素原子は通常 8 個の電子を持ち、酸素分子は 16 個の電子を持っている。これら 16 個の電子は図

2 に示すように最も軌道エネルギーの低い順に配列する。これらの軌道のうち酸素分子の性質上重要なのは、それぞれの酸素原子の $2p_x$ 、 $2p_y$ 軌道の重なりによる結合性軌道で π_x および π_y 軌道と直交する x および y 平面における反結合性の π^* 軌道で、 π_x^* と π_y^* 軌道である。 π_x^* と π_y^* にスピンを同じくした電子が 1 個ずつ入った電子配置が最も安定な酸素分子の基底状態となり、3重項酸素と呼ばれる。

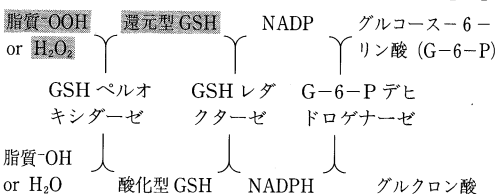
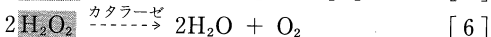
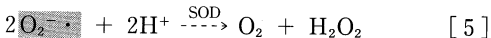
フリーラジカルである 1重項酸素、スーパーオキシドは図に示すような電子配置を持ち、1重項

酸素は基底状態の酸素より22.5kcal/molだけ高いエネルギーを有し、反応性が高く、発光を伴って失活し基底状態に戻る。スーパーオキシドは酸素分子の π^* 軌道に1電子がさらに入ったもので、酸素の1電子還元型であり、酸素とはかなり異なった物理化学的性質を示す。酸素分子にプロトン4個、電子4個が供与されると水になるが[1]、高濃度酸素環境下では酸素分子は次のような反応をして連鎖的に活性酸素を発生すると考えられる。



プロトン2個、電子2個の付加で過酸化水素[2]、電子1個ではスーパーオキシドラジカルとなり[3]、さらに過酸化水素とスーパーオキシドラジカルが反応するとヒドロキシルラジカル、1重項酸素が発生する[4]。これら活性酸素は、高濃度酸素投与下では大量に発生し、スルフヒドリル系酵素の不活化、DNA傷害、細胞膜脂質過酸化などにより組織を傷害すると考えられている。

一方酸素をエネルギー源として生き延びてきた生物には、自然に備わった活性酸素の処理機構がある。スーパーオキシドラジカルはスーパーオキシドディスムターゼ(Superoxide dismutase: SOD)により過酸化水素と酸素に[5]、過酸化水素はカタラーゼにより酸素と水になる[6]。また、過酸化を受けた脂質は、一連のグルタチオン酵素により還元される。



2. 炎症細胞の関与

近年、酸素中毒肺における肺傷害の発生に多核好中球(Polymorphonuclear neutrophil: PMN)や、肺胞マクロファージ(Alveolar macrophage: AM)などの炎症性細胞の関与が気管支肺胞洗浄(Bronchoalveolar lavage: BAL)細胞の検討か

ら明らかとなってきた。Foxらは、高濃度酸素によりまず肺胞腔内に容易に遊走するAMが傷害され、傷害されたAMが好中球遊走因子を放出、肺内に集合してきたPMNが血管内皮細胞に付着し炎症細胞由来の活性酸素を放出するという仮説を述べた⁴⁾。その結果、血管内皮細胞が傷害を受け、細胞の浮腫、破壊が引き起こされると考えられている。

高濃度の酸素投与がなされると、生体の処理能力をうわまわる活性酸素が細胞内外で大量に発生し、さらに、遊走してきた炎症細胞から放出される活性酸素が加わる。また、傷害された部位に付着した血小板からは細胞傷害因子が放出される。特に血管内皮細胞は、吸入酸素由来と炎症細胞由来の活性酸素の2重の攻撃を受けると考えられる⁵⁾。

動物実験による酸素肺傷害の検討

酸素による肺傷害は、動物種、年齢により異なることが知られており、ヒト、サルは比較的耐性、年齢は若い方が耐性で傷害の発現が遅れるとされている¹⁾。しかし、ヒトで実験的な解明を行なうことは高濃度酸素の致命的な毒性のため不可能である。そこで我々は、種々の酸素濃度と曝露期間により肺の酸素傷害がどの様に現れるのか、成熟ラットを用い、様々な方面から実験的検討を行なった⁶⁾⁷⁾。

実験は、酸素曝露開始時に10週令、250g前後のオスのウィスターラットを用いた。長期間の酸素曝露中の感染を除外するために、感染性の雑菌を持たないspecific pathogen free(SPF)ラットを用いた。酸素曝露はビニールアイソレーター内で1気压下、40、60、70、80%の酸素濃度でラットを2~4週間飼育することにより行った。種々の酸素濃度は100%酸素と空気の混合にて作製し、感染防止のための滅菌フィルターを通して換気を行なった。内容量は260L、毎分12Lの換気で酸素濃度の誤差は設定濃度の±2%、湿度は60%前後に保った。

以下の項目について検討を行なった。

- ①生体への酸素傷害の指標として、体重、血清蛋白などの栄養状態、および肺活量、肺コンプライアンスなどの肺機能の測定。
- ②活性酸素による肺組織傷害の指標として、肺組

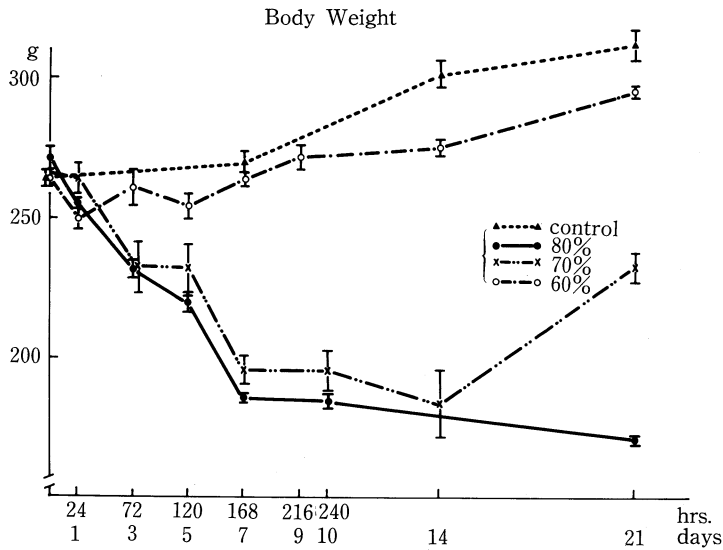


図3 酸素曝露ラットの体重変化

織ホモジネートの過酸化脂質定量。活性酸素の処理機能の指標として肺ホモジネートのSOD定量。

③炎症細胞の肺組織傷害に対する関与を見る意味で、BALによるPMN, AMの定量と、BAL液の好中球遊走活性。

④組織所見。

①生体への酸素傷害の影響

ラットは、曝露後に餌の摂取量が減少し、呼吸促進などの呼吸困難状態による運動量の低下が観察され、この変化は高濃度酸素で著明であった。図3は、80, 70, 60%酸素環境下に飼育した、ラットの4週間の体重の変化を示している。正常コントロールラットは週令が増すとともに体重の増加が認められる。60%酸素曝露で軽度の体重増加遅延が認められ、70%, 80%では最初の1週間で著しい体重減少がみられた。70%では3週目に回復傾向がみられるが、80%ではさらに減少が続いた。酸素濃度に依存した栄養状態の悪化は血清蛋白値にも反映されていた(図4)⁹⁾。このように、酸素は生体になくてはならないものでありながら、必要以上の濃度では毒性を有し、死亡にいたらない濃度でも全身的な中毒作用があることが明

らかであった。

次に、酸素中毒肺の臨床的指標とされている肺活量の低下、肺コンプライアンスの低下などが、酸素濃度の違い、曝露期間によりどのような変化を示すかにつき検討を行なった。

肺機能検査は、ラット用の体プレチスモグラフ装置を作製して測定した(図5)。ラットはネブタール麻酔後、気管内挿管し、食道内圧測定のため水を満たしたチューブを食道内に挿入した。肺活量はKooらの方法にしたがって、強制的に陽陰圧を加えて求め⁹⁾、静肺コンプライアンスはKingの方法で求めた⁹⁾。80%では1週間、60%では4週間にわたる経時的な変化を検討した。

図6に空気呼吸の正常コントロールラットと、60%, 80%酸素環境下に飼育したラットの1週間の肺活量VC、機能的残気量FRC、静肺コンプライアンスの変化を示す。80%では、4日後には肺活量、機能的残気量、静肺コンプライアンスの著明な減少が認められた。60%でも1週間後にそれぞれの低下を認めたが、程度は80%に比し軽い。このように、ラットにおいてもヒトで観察されたと同じ様な肺機能の異常が捉えられ、傷害の程度は曝露濃度と関係していた。

60%酸素については、さらに長期の経過を見る

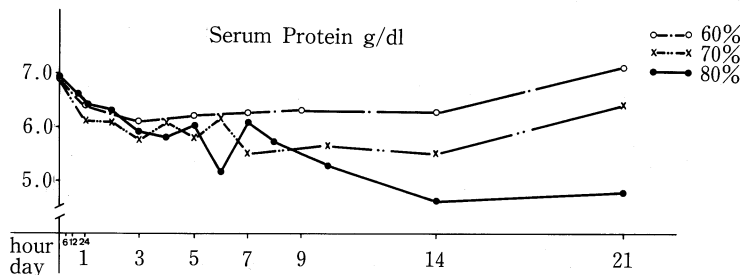


図4 酸素曝露ラットの血清蛋白変化
文献 6) より引用

MEASUREMENT of LUNG MECHANICS in RATS

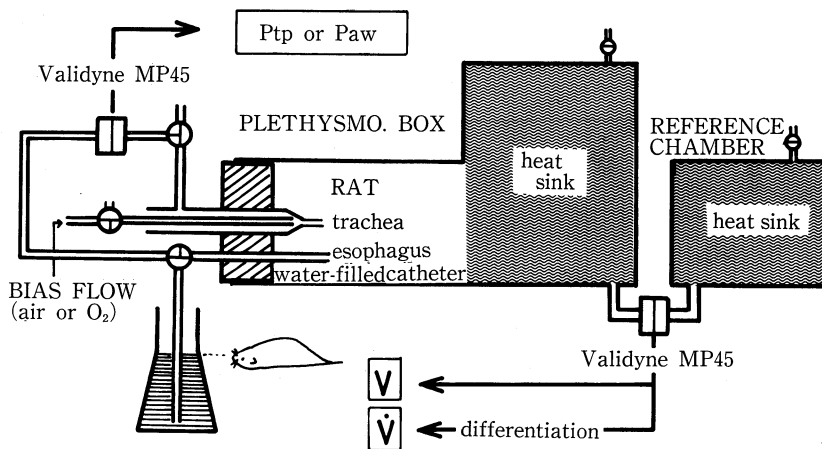


図5 酸素曝露ラットの肺機能測定装置
文献 6) より引用

必要があると考え、4週間にわたる変化を測定した。長期の実験ではラットの成長、および酸素の成長への影響を考慮する必要があることから、肺機能のデータを各ラットの体重で標準化して比較を行なった。空気飼育コントロールラットの肺活量は4週間で有意な変化はみられないが、60%酸素曝露により、肺活量は経時的に減少した。機能的残気量は、2週目まで有意に減少し、3、4週では急激に増加した。静肺コンプライアンスも初期には減少したが、4週目には有意に増加した。このように、肺機能障害も曝露濃度と期間に依存

していた。

②活性酸素による肺組織傷害

肺傷害への活性酸素の関与を検討するために、肺組織ホモジネートの過酸化脂質の定量と、活性酸素の処理能力を捉えるためにSODの定量を行なった。肺組織のサンプルは摘出肺を肺動脈から1.13% KCl溶液で洗浄後、0.01MのKPバッファを加えてホモジナイズ、15000回転10分遠沈したものの上清を用いた。過酸化脂質は八木法、SODはエピネフリンの自動酸化を見る方法で定量した。

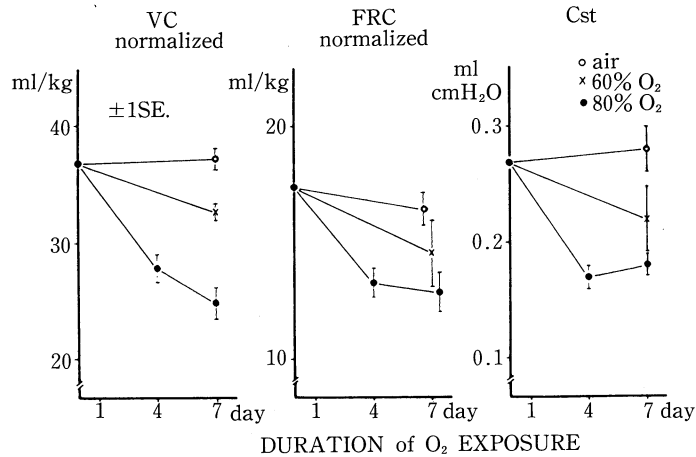


図6 酸素曝露ラットの肺機能
文献 6) より引用

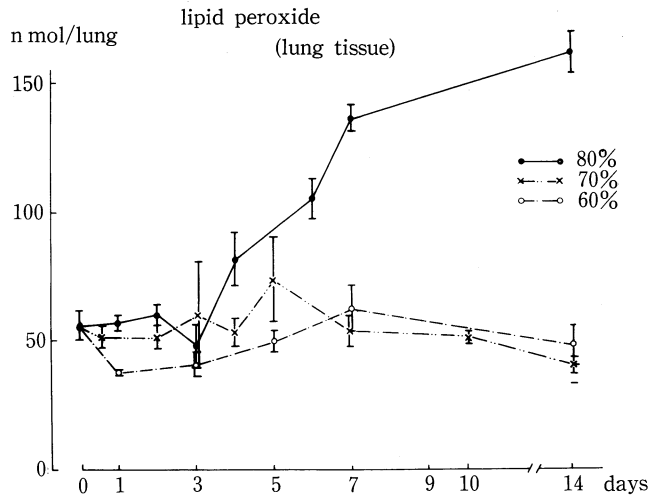


図7 酸素曝露ラット肺の過酸化脂質

肺ホモジネートの過酸化脂質の60%~80%における経時的变化を図7に示す。80%でのみ4日目以降有意な増加がみられ、肺組織が活性酸素により傷害されたこと、持続する過酸化脂質の増加は酸素による組織の傷害が続いていることを示していると考えられる。図8に肺組織ホモジネート上清 SOD 活性の経時的な変化を示す。SOD 活性は

70%, 80%では全経過を通じて有意に上昇しており、特に4から7日にかけての上昇が著しかった。60%では6日目に一過性の上昇を認めるのみであった。

肺組織は、酸素曝露濃度に応じた活性酸素の攻撃により傷害を受けており、一方活性酸素の処理機構も曝露濃度に対応して増加していると考えら

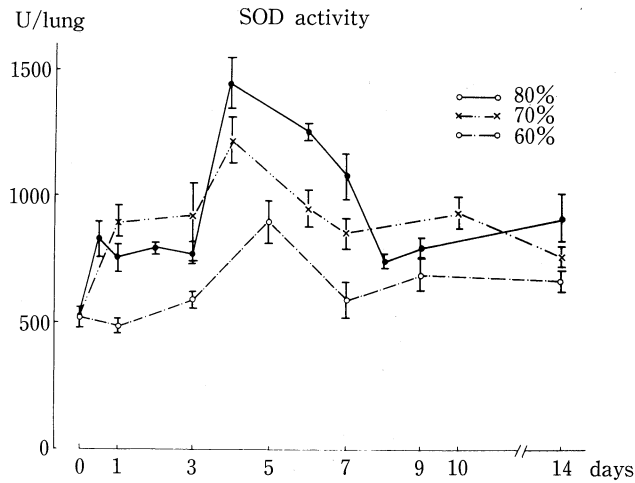


図8 酸素曝露ラット肺のSOD

れた。

③炎症細胞の肺組織傷害に対する関与

酸素肺傷害への炎症細胞の関与を、気管支肺胞洗浄細胞変化から検討した。ラットは、ネブタールの腹腔内投与による麻酔後、腹部大動脈より脱血し、気管内に洗浄用のチューブを挿入した。洗浄はヘパリン加生理食塩水 4 ml で 6 回行ない、洗浄液を1000回転15分遠心したのち、沈渣浮遊液を用いて細胞数、分画を算定した。分画の算定は塗沫標本の May-Giemsa 染色にて行なった。

80%酸素曝露時の BAL で得られた総細胞数、好中球数 (PMN)、AM 数、リンパ球数の経時的变化、開胸時に得られた胸水の量を図9に示す。コントロール肺からは、約 16×10^5 の細胞が得られ98%がAMであった。80%酸素曝露では、初期にAMを主とする一過性の細胞数の減少をみたあと、3日目からは著しいPMNの増加がみられた。5日目にはPMNが総細胞数の58%を占めた。しかし、その後は曝露を継続してもBAL液中のPMNは減少し、9日目以降はほとんど出現していない。AMは3日目を最低に増加、7日目以後はコントロールに比し増加した状態が続いた。

これら細胞分画の変化と肺組織傷害を関連させると、PMNが多数、肺に遊走している時に、滲出性の胸水が多量にみられ、顕微鏡的にも血管周囲

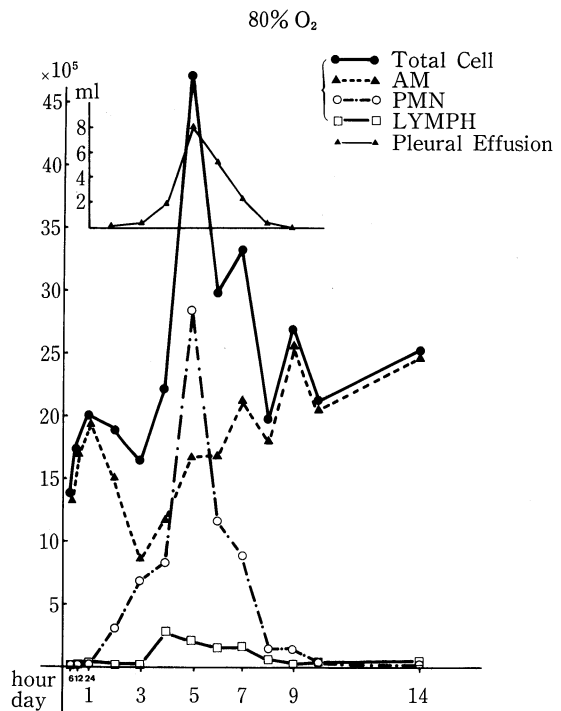


図9 80%酸素曝露ラットの気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、肺胞マクロファージ数、好中球数、リンパ球数と胸水量の経時的变化

の浮腫が最も強く、酸素傷害による肺水腫の程度はPMNの出現と強く関係していると考えられた。酸素傷害肺でのPMNの関与は、それ以前の段階でAMからの好中球遊走因子の放出があるためと言われている¹⁰⁾。そこで我々はPMNが出現する以前の段階でのBAL液、及びBALで得られたAMの培養液中の好中球遊走活性を測定した。測定はBAL液を遠心分離して得た上清と、沈渣から得たAMを培養した培養液遠心上清で行なった。

図10上段は、80%酸素曝露後の気管支肺胞洗浄液上清の好中球遊走活性を示している。横軸は時間、縦軸はBoyden法により算定された遊走好中球数で、遊走してきたPMN数が多いほど遊走活性が高いことを意味する。80%酸素曝露で、洗浄細胞中のPMNが最多となったのは曝露後5日目であったが、BAL液中の好中球遊走活性はPMNの増加と一致していた。さらに、BAL液中の好中球遊走活性がAMに由来することを確かめる目的で、BALにより採取したAMを培養した上清の好中球遊走活性を測定した。好中球遊走活性はAM培養液の方がBAL液よりも高く、AMが好中球遊走活性物質を放出していることが示された(図10下段)。

つぎに酸素濃度の違いが、肺酸素傷害時の炎症細胞に与える影響を、70%、60%酸素曝露で検討した。図11は、70%でのAMとPMN数の経時の変化を示している。70%酸素においても、5日目をピークにPMNが出現したが、ピーク時の好中球の数は約10%であった。AMはPMN数の増加と一致して減少したのち、コントロール値に回復したが、80%での様な細胞数の増加はみられなかった。60%では、細胞数は初期にむしろ増加したのちに5から7日にかけて一旦減少し再びコントロール値に回復した。細胞分画では常にAMが95%以上を占め、好中球の増加は認めなかった(図12)。

以上、80%酸素で気管支肺胞洗浄液中の好中球が最も多くなるときに肺水腫が最も強く、好中球がほとんど出現しない60%では滲出性変化はほとんどないことが解った。80%酸素での滲出性変化が好中球の出現と一致し一過性であることから、炎症細胞由来の活性酸素は、主に血管内皮細胞を強く傷害するという仮説を支持していると考え

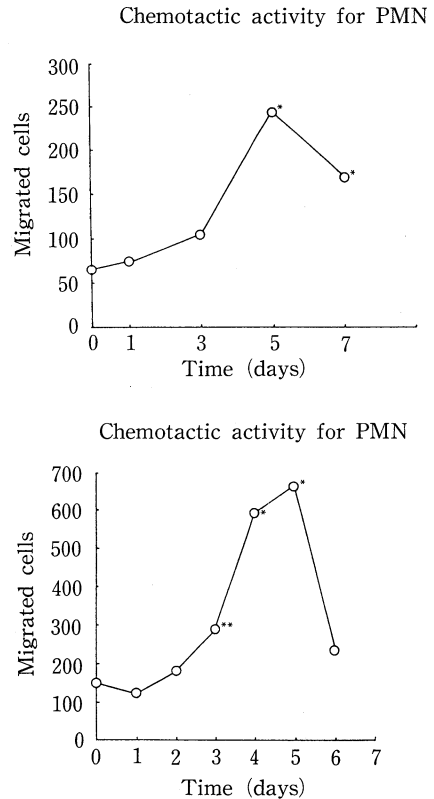


図10 上段：80%酸素曝露ラットの気管支肺胞洗浄液の好中球遊走活性
下段：肺胞マクロファージ培養上清の好中球遊走活性
縦軸は遊走してきた好中球数を示す。

る。また、活性酸素による組織傷害の反映である、過酸化脂質の酸素濃度に応じた増加は、活性酸素の肺傷害に対する関与を示していた。特に、80%酸素曝露では炎症細胞が消退した後の1週間以後にも肺組織の過酸化脂質が増加しており、吸入酸素由来の活性酸素の肺傷害性を支持する所見と考えられた。

肺組織所見では、80%酸素曝露5日目に最も滲出性変化が強く、肺胞壁の肥厚、細胞浸潤、血管周囲の浮腫は著明であった。3週目には、急性炎症性細胞浸潤、肺水腫は消退したが、線維芽細胞の増加、細胞浸潤を伴う肺胞隔の肥厚など、線維化へ向かう亜急性の炎症性変化が認められた。60

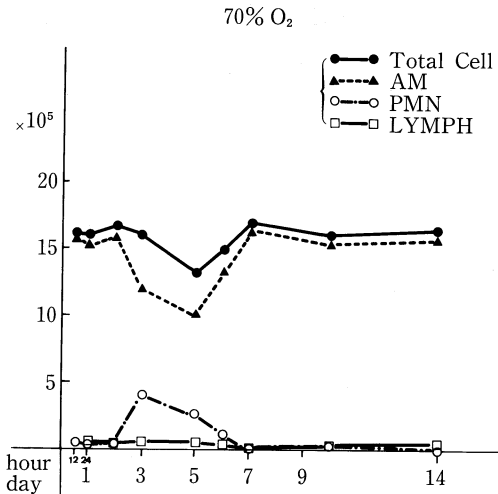


図11 70%酸素曝露ラットの気管支肺胞洗浄細胞の変化
縦軸は洗浄液中の細胞数を示す。

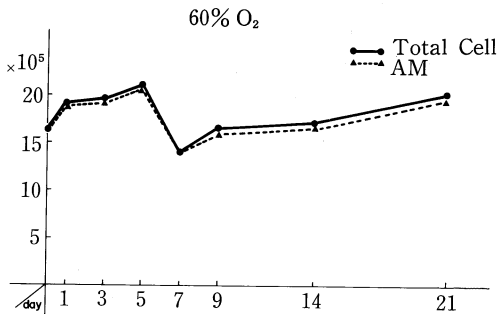


図12 60%酸素曝露ラットの気管支肺胞洗浄細胞の変化
縦軸は洗浄液中の細胞数を示す。

%酸素曝露では、2週目に肺胞壁、肺胞腔内炎症性細胞浸潤が見られたが、3週後には肺胞隔は消退し気腫性の変化のみがみられた。60%酸素曝露の場合の様に、比較的 안전と考えられる濃度でも組織変化が起こっていた。

以上、比較的高い濃度での異常を捉えることは容易であったが、60%酸素では長期曝露で組織所見、肺機能所見で気腫性変化が認められたにも関わらず、生化学、気管支肺胞洗浄細胞数は有意な変化を示さなかった。そこで我々は、組織水の変

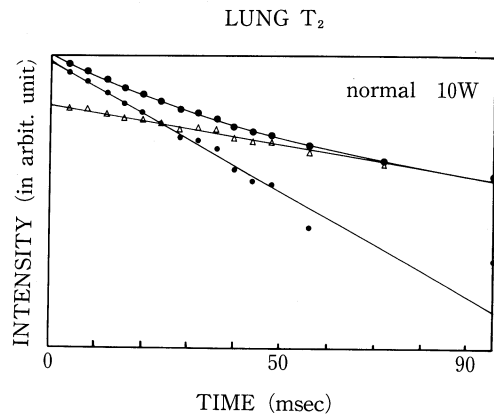


図13 正常肺組織のNMR緩和時間T₂

化を敏感に捉える核磁気共鳴法 (Nuclear Magnetic Resonance:NMR) を用い、60%以下の濃度での組織障害を検討した⁷⁾。生体組織は約80%が水で成り立っているが、NMRでは組織の水のプロトンのスピン格子緩和時間T₁を測定することで組織水の増加状態が、スピンスピン緩和時間T₂を測定することで細胞内、間質など組織内の水の分画に変化があるかを測定することが可能である¹¹⁾。

正常摘出肺で測定された肺組織の水のNMR緩和時間T₂を図13に示す。横軸は時間、縦軸はNMRの信号強度で、信号強度の減衰の時定数が緩和時間T₂である。肺の信号の減衰は曲線で、少なくとも2つの時定数の合成であり、図のように2つの直線に分けることが出来た。これら異なるT₂の値を持つ水は、それぞれ、簡単には交換出来ないような、例えば細胞膜のような隔壁に隔てられた異なる空間に存在すると考えられ、様々な実験結果から、短いほうのT₂の成分T_{2f}は肺胞壁由来の水、長いほうのT₂の成分T_{2s}は血管気管支周囲の間質の水に由来すると考えている。

80%酸素曝露肺組織の緩和時間を図14に示す⁷⁾。組織の水分含有量は乾燥重量法で測定した。5日を中心とした肺組織の水分含有量の増加に伴いT₁値の延長がみられ、肺水腫の状態であること、T_{2f}、T_{2s}の延長から肺胞壁、間質ともに傷害されていることが推測される。同様の測定を60%酸素曝露肺で行なった結果では、肺組織の水分含有量には有意な変化なしにT₁は短縮し、60%酸素

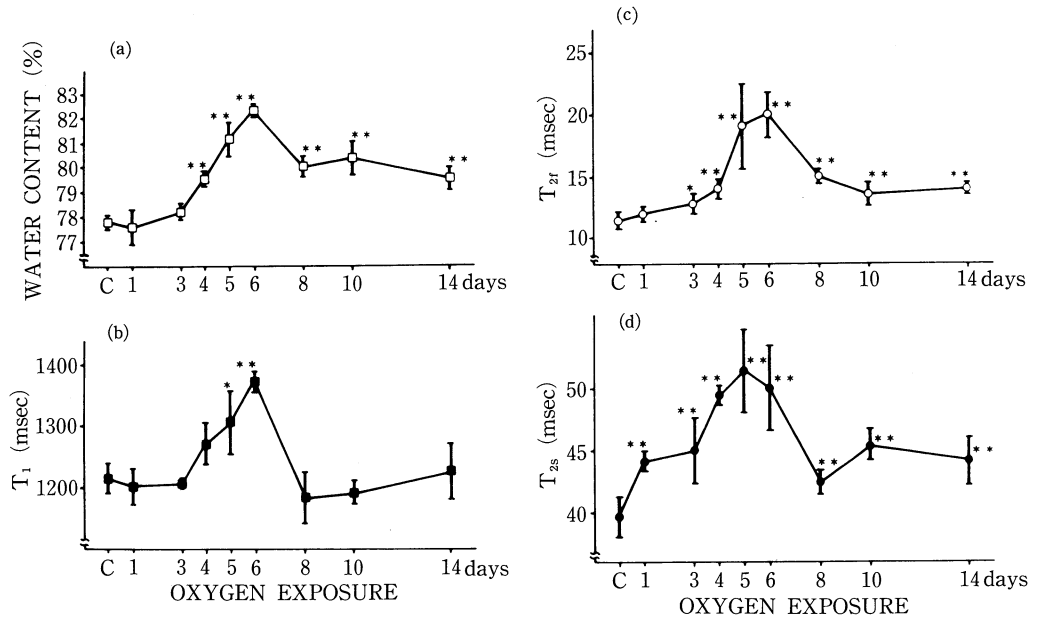


図14 80%酸素曝露ラット肺のNMR緩和時間
文献 7) より引用。(a) water content, (b) T₁, (c) T_{2f}, (d) T_{2s}

60% O₂

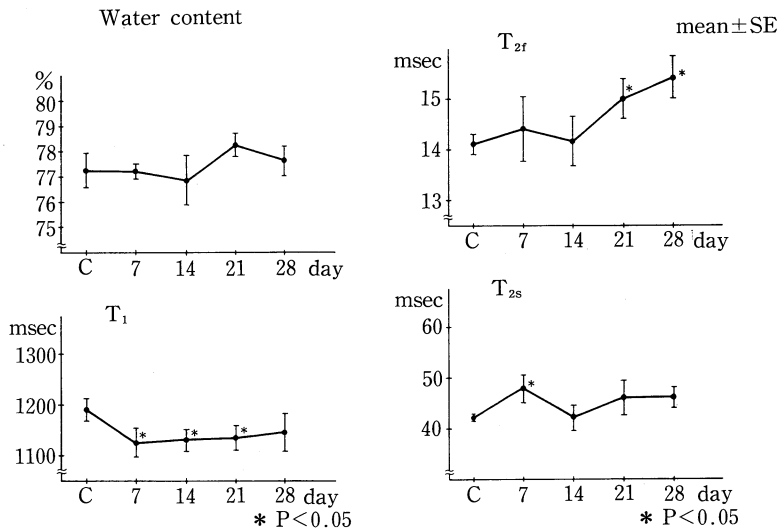


図15 60%酸素曝露ラット肺の water content, T₁, T_{2f}, T_{2s}

では肺水腫が起こらないことを示していた (図 15)。しかし、T_{2f}の3、4週目の延長は、長期の曝露による肺胞壁の傷害を反映しているのではないかと考えられた。

図 16 は40%酸素に4週間曝露したときの変化である。T₂の変化を、60%曝露時のデータと比較すると、40%ではほとんど変化が認められず、40%以下の濃度では長期に投与しても傷害は起こら

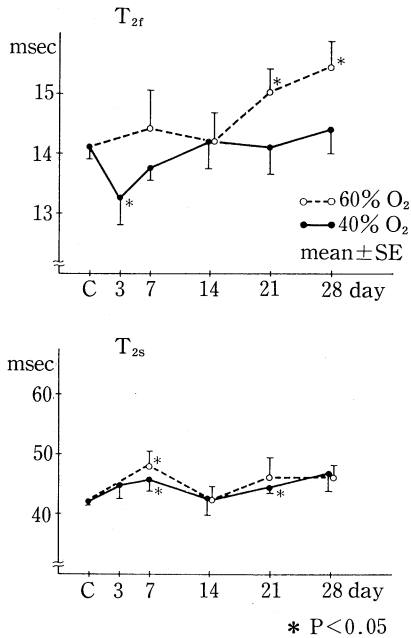


図16 40%と60%酸素曝露ラット肺のNMR緩和時間 T_2 の比較

ないであろうと考えられた。

肺酸素傷害を修飾する因子

酸素は除草剤パラコートによる中毒、ブレオマイシン、放射線などとの併用の際に毒性が増強されることが経験的に知られている。また、ステロイド剤が肺酸素傷害を増強するという報告がある¹²⁾。ステロイド剤は、急性肺傷害による呼吸不全の際に高濃度酸素と共に使用されることがある。我々は、酸素とステロイドの併用が肺傷害に及ぼす影響を検討した¹³⁾。実験は、ステロイド剤として6 α -methylprednisolone 21-acetate(デボメドロール)をアイソレーター収容前に0.5 mg/body筋注し、70%、80%酸素に曝露した。80%酸素のみでは、最長3週間の曝露中に死亡するものは稀であったが、ステロイド投与ラットは4日後に半数が、7日後にはすべての動物が死亡、ステロイドが酸素の毒性を著しく増強することが示された。

おわりに

80%から60%の酸素濃度においては肺傷害が捉

えられたが、40%では4週間の曝露で傷害は捉えられなかった。しかし、在宅酸素療法のように低濃度でも数年にわたる酸素投与が行なわれた場合の毒性に関するデータはない。また、動物実験データは正常肺に対する影響であり、すでに障害を有する肺への酸素の毒性に関する今後の検討が望まれる。

【参考文献】

- 1) Clark J.M., Lambertsen C.J.: Pulmonary oxygen toxicity: a review, *Pharmacol Rev*, 23: 37-133, 1971
- 2) Welch B.E., Moragan T.E., Jr., Clamann H. G.: Time-concentration effects in relation to oxygen toxicity in man, *Fed Proc.* 22: 1053-1056, 1963
- 3) 齊藤 烈, 松郷 誠一: 活性酸素の化学, 中野稔, 浅田浩二, 大柳善彦 編, 活性酸素-生物での生成・消去・作用の分子機構, 東京, 共立出版, 1989, p.13-25
- 4) Fox R.B., Shasby M., Harada R.N., Repine J. E.: A novel mechanism for pulmonary oxygen toxicity: Phagocyte mediated lung injury. *Chest* 80(Suppl.): 3S-4S, 1981
- 5) Frank L., massaro D.: Oxygen toxicity *Amer J Med* 69: 117-125, 1980
- 6) Y.Ohta, C. Tsuji, S. Shioya: Time course of experimental oxygen toxicity in the SPF-rat lungs assessed by bronchoalveolar lavage, pulmonary function test and pathological examination, edited by K. Shiraki, S. Matsuoka, *Hyperbaric medicine and underwater physiology*, Kitakyusyu, Fukuoka Printing Co., 1983, 119-128
- 7) 塩谷壽美恵, 灰田宗孝, 福崎 稔, 辻 千鶴子, 小野容明, 太田保世, 山林 一: NMRからみた傷害肺の病態と分類, 呼吸と循環 34: 733-740, 1986
- 8) Koo K.W., Leith D.E., Sherter C.B., Snider G. L.: Respiratory mechanic in normal hamsters. *J Appl Physiol* 40: 936-942, 1976
- 9) King T.K.C.: Mechanical properties of the lungs in the rat. *J Appl Physiol* 21: 259-264, 1966
- 10) H. Taniguchi, F. Taki, K. Takagi, T. Satake, S. Sugiyama, T. Ozawa: The role of leukotrien B₄ in the genesis of oxygen toxicity in the lung. *Am Rev Respir Dis* 133: 805-808, 1986
- 11) S. Shioya, M. Haida, C. Tsuji, Y. Ohta, H. Yamabayashi, M. Fukuzaki, Y. Kimula:

- Acute and repair stage characteristics of magnetic resonance relaxation times in oxygen-induced pulmonary edema. 8:450-459, 1988
- 12) N.J. Gross, D.M. Smith: Methylprednisolone increases the toxicity of oxygen in adult mice. Am Rev Respir Dis 129:805-810, 1984
- 13) 塩谷壽美恵, 太田保世, 山林 一, 辻 千鶴子: ステロイド剤投与が肺酸素障害に及ぼす影響の検討, 「呼吸不全」調査研究班昭和58年度研究業績, 厚生省, 1983, p.117-121