

急性肺障害の病態発生機序に関する実験的研究

—特に血小板活性化因子 (PAF) の関与について—

中 野 喜 久 雄

広島大学医学部内科学第二講座 (主任: 山木戸道郎教授)

受付 平成1年3月10日

受理 平成1年4月17日

酸による急性肺障害の病態生理に対する血小板活性化因子 (PAF) の関与およびその作用機序として迷走神経反射を介する機序の解明を目的とした。雑種成犬に塩酸と精製 PAF の気道内注入をそれぞれ行って気道内圧, 肺および心循環動態, 血液ガス, 末梢血中の白血球および血小板数, 肺血管外水分量, 病理組織像などの変化を検討した。さらにこれらの変化に対して, PAF 受容体拮抗阻害剤である CV-3988 と副交感神経遮断剤であるアトロピンの影響を比較検討した。その成績は要約すると以下の如くである。

I. 酸による急性肺障害に対する PAF の関与

1) CV-3988 は塩酸および精製 PAF のそれぞれの注入により生じる早期の著明な最大気道内圧 (AWPpeak) の上昇を有意に抑制した。

2) CV-3988 は塩酸による動脈血 O_2 分圧 (Pao_2) の低下を有意に抑制し, 精製 PAF による低下を抑制する傾向を示した。

3) CV-3988 は塩酸による早期の心拍出量の低下を抑制する傾向を示し, 精製 PAF による著明な低下を有意に抑制した。

4) CV-3988 は塩酸および精製 PAF のそれぞれの注入による末梢血中の白血球および血小板数の減少を同様に抑制する傾向を示した。

5) 塩酸の注入による肺血管外水分量の増加は CV-3988 で抑制される傾向を示したが, 精製 PAF による増加においては明らかな傾向を認めなかった。また病理組織像において, 同様に著明な出血性肺水腫と好中球の間質および肺胞腔への浸潤を認めたが, CV-3988 では抑制されなかった。

これらのことにより, 酸による急性肺障害においては PAF が産生され, その生理活性を介して気道攣縮とそれに伴う低酸素血症, および心機能低下の発生に関与していることが示唆された。

II. 酸による急性肺障害に対する PAF の作用機序—特に迷走神経反射を介する機序について

1) アトロピンは精製 PAF と塩酸のそれぞれの注入による早期の AWPpeak の上昇および Pao_2 の低下をほぼ完全に抑制した。

2) アトロピンは精製 PAF による心拍数の減少をほぼ完全に抑制し, 塩酸による減少傾向を抑制する傾向を示した。

これらのことより, PAF は迷走神経反射を介して気道攣縮を惹起し, さらに酸による急性肺障害の気道攣縮においても PAF の同様な作用が示唆された。

以上の検討により, 酸による急性肺障害において PAF が産生され, その生理活性を介して早期の気道攣縮, 低酸素血症および心機能低下へ関与することが示唆された。特に気道攣縮に対しては PAF が迷走神経反射弓へ作用し, 酸による直接的な反射性攣縮を増強する機序が結論づけられた。今後, PAF 受容体拮抗阻害剤はこの方面で臨床応用されるべき必要性のあることが考えられた。

Key words: 急性肺障害, 血小板活性化因子, 炎症, 嚥下性肺炎, 成人型呼吸促迫症候群

急性肺障害とは、原因となる物質が脈管系あるいは気道系を介して肺へ侵入することにより肺微小血管内皮細胞と肺胞上皮細胞が共に損傷され⁵⁾、それに続いて特徴的な呼吸循環器障害が惹起される病態である^{11,49)}。臨床的には誘因が多様であるにもかかわらず、類似の病態生理像を示す成人型呼吸促進症候群 (ARDS) として表現される急性呼吸不全の病態である^{32,51,59)}。実際に急性肺障害はエンドトキシン⁴⁹⁾、脂肪酸⁴⁰⁾ が経静脈的に流入した場合、酸性度の高い胃液⁴⁾ が経気道的に流入した場合、高濃度の酸素⁶¹⁾ を長期間吸入した場合などで惹起される。その共通の病態生理は、肺の換気力学的な病態としての気道抵抗の上昇と静肺コンプライアンスの低下および肺循環障害としての肺高血圧症と肺血管透過性亢進を伴う肺水腫である^{11,21,49)}。これに付随して低酸素血症²¹⁾、血管内凝固⁴²⁾、補体の活性化³⁴⁾、好中球と血小板の肺血管内凝集反応を認め^{31,74)}、さらに強い障害の場合、体血圧低下、心機能低下が生じてくる⁶⁵⁾。その病態発生機序としては、播種性血管内凝固症候群や肺微小血栓などを主体とする血管内凝固による機序と補体などで活性化された好中球およびそれに伴う炎症反応による機序の二通りが考えられているが、最近では病態初期の原因として後者が重要視されている^{1,42)}。

酸による急性肺障害は経気道的な侵入経路で惹起され、臨床的には胃液の誤嚥で生じる嚥下性肺炎によるARDS^{30,69,80)}の病態と考えられる。これについて1946年、Mendelson が胃液の誤嚥で気道攣縮を生じ、それにより気管支喘息の急性発作時と類似の臨床症状が惹起されることを最初に報告した⁴⁸⁾。それ以来、病態発生機序に関して多くの研究が行われてきた。とくに Mendelson の指摘した胃液による気道攣縮は、惹起される病態の程度が pH 2.5 以下の強酸の溶液^{4,44,75)} とその肺での接触範囲に依存する⁴⁾ ことから、一つには酸による直接的な機序が考えられている^{30,85)}。即ち酸性の溶液が副交感神経の被刺激受容体を機械的かつ化学的な刺激で賦活化して²⁾ 生じる神経反射性の攣縮機序である^{16,85)}。しかし被刺激受容体の機械的刺激による攣縮作用は非常に短時間であり、また気道内へ注入された塩酸も注入後すぐに中和される³⁷⁾ ことから、この攣縮を増強する間接的な機序が考えられる。分離換気したイヌの一側肺へのみ塩酸を注入した場合、血小板が両側肺へ同程度集積し、また両側肺の間質および肺胞腔へ著明な好中球の浸潤を伴う急性炎症性変化と水腫性変化を認めている⁴⁷⁾。さらにアラキドン酸代謝物質が塩酸による心拍量低下に関与することが報告されている^{35,47)}。従って酸による

急性肺障害において、好中球の活性化をともなう炎症反応の結果、産生される化学伝達物質が作用している可能性が考えられる。

血小板活性化因子 (PAF, 1-O-アルキル-2-アセチル-sn-グリセロ-3-フォスホコリン) は、起炎刺激により炎症担当細胞から産生され炎症反応を修飾する化学伝達物質としても考えられている^{41,55)}。このため病態発生機序に炎症の関与が示唆されているエンドトキシンによる急性肺障害^{15,20,76)} に対して PAF の関与が検討され始めているが、酸による急性肺障害の病態に対する検討は未だ行われていない。最近、PAF の副交感神経節後線維の刺激作用による気道平滑筋の攣縮機序が報告された^{43,71)}。従って炎症が惹起される酸による急性肺障害^{30,47)} の反射性気道攣縮を PAF が増強している可能性が考えられる。

以上のことから本研究では I. 酸による急性肺障害に対する PAF の関与を病態生理学的に検討し、さらに II. 早期の呼吸器病態に対する PAF の作用機序として、迷走神経反射を介する作用について検討した。即ち 1) 雑種成犬に対して塩酸を注入することにより惹起される病態が PAF 受容体拮抗阻害剤で抑制可能であるか、2) 雑種成犬に対して精製 PAF の注入により塩酸の場合と同様の病態を引き起こせるか、またそれが PAF 受容体拮抗阻害剤で特異的に抑制可能であるか、3) 雑種成犬に対して精製 PAF と塩酸を注

表1 本論文中で用いる記号および略号

記号・略号	単位	正式名
ARDS		成人型呼吸促進症候群
AWP	cmH ₂ O	気道内圧
AWPpeak	cmH ₂ O	最大気道内圧
CO	l/min	心拍出量
EVLW	ml	肺血管外水分量
EVLW/BW	ml/kg	肺血管外水分量の体重補正值
Hct	%	ヘマトクリット値
HPV		低酸素性肺血管攣縮
HR	beats/min	心拍数
leukocyte	×10 ³ /mm ³	末梢血中の白血球数
MCVP	mmHg	平均中心静脈圧
MPAP	mmHg	平均肺動脈圧
MSAP	mmHg	平均体血圧
Paco ₂	mmHg	動脈血 CO ₂ 分圧
PAF		血小板活性化因子
Pao ₂	mmHg	動脈血 O ₂ 分圧
PCWP	mmHg	肺動脈楔入圧
pHa		動脈血水素イオン指数
platelet	×10 ⁴ /mm ³	末梢血中の血小板数

入したそれぞれの病態において、主として早期の呼吸器病態が副交感神経遮断剤で抑制可能であるか比較検

討した。

実験対象

体重 8.5~17.5 kg の雑種成犬37頭を使用した。その体重の平均値および標準誤差は 11.5 ± 0.2 kg であり、性別は雌13頭、雄24頭であった。表2に対象犬の番号、体重、性別を一括して示した。

実験方法

A. 実験設定および実験装置

実験設定を図1に示す。雑種成犬をペントバルビタール (30 mg/kg, Abbott Lab.) で麻酔後、気管内挿管し人工呼吸器 (608, Harvard) へ接続後、仰臥位にして換気回数、約18回/分、一回換気量 15 ml/kg の条件で室内気により換気を行った。自発呼吸抑制のため塩化スキサメトニウム (山之内製薬) 1 mg/kg を実験中、約15分毎に投与した。気道内圧 (AWP) は挿管チューブの入口部にポリエチレンカテーテルを接続し、圧トランスデューサー (MP45, Validyne) にて測定した。気道内への溶液注入経路として、先端に多くの側孔を有したポリエチレンカテーテルを挿管チューブ入口部よりTチューブを介して気管分岐部付近へ一時的に挿入した。左大腿静脈よりスワンガンツカテーテル (93A-131H-7F, Gould) を挿入し平均肺動脈圧 (MPAP)、肺動脈楔入圧 (PCWP)、平均中心静脈圧 (MCVP) および心拍出量 (CO) を測定した。左大

表2 実験対象

Dog Number	Weight (kg)	Sex	Dog Number	Weight (kg)	Sex
# 1	10.0	M	#20	12.0	F
# 2	12.5	F	#21	11.0	M
# 3	13.0	M	#22	10.0	F
# 4	11.0	M	#23	9.0	M
# 5	16.0	M	#24	13.5	M
# 6	14.0	F	#25	10.0	M
# 7	10.0	M	#26	8.5	M
# 8	9.5	F	#27	16.5	M
# 9	11.0	F	#28	9.5	M
#10	13.0	M	#29	9.5	M
#11	8.5	M	#30	13.5	M
#12	10.5	F	#31	13.5	F
#13	11.5	M	#32	17.5	F
#14	10.0	M	#33	14.5	M
#15	11.5	M	#34	12.5	M
#16	10.5	F	#35	9.0	M
#17	11.5	F	#36	9.5	F
#18	11.5	M	#37	10.0	F
#19	10.5	M			

Mean±SE 11.5±0.2

n=37, F雌 (n=13), M雄 (=24)

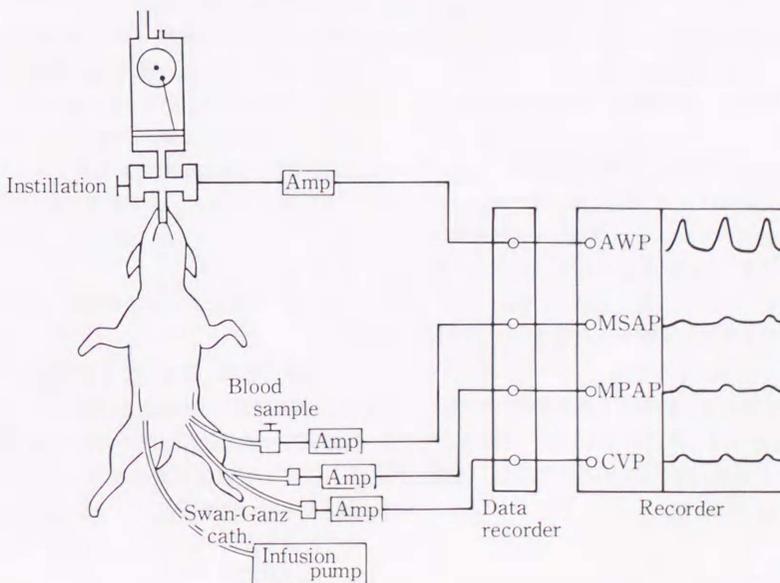


図1 実験設定

腿動脈よりポリエチレンカテーテルを挿入して平均体血圧 (MSAP) と心拍数 (HR) の測定ならびに動脈血ガス分析, 末梢血中の白血球および血小板数 (leukocyte, platelet), ヘマトクリット値 (Hct) の測定用に使用した。また右大腿静脈ヘダブルルーメンカテーテル (MAR1216-12-W, Argyle) を挿入し薬剤注入用とした。MPAP, PCWP, MCVP, MSAP の測定は圧トランスデューサー (P23-ID, Statham) を, また CO の測定は心拍出量計算ユニット (EQ611V, 日本光電) を用いた。AWP, MPAP, PCWP, MCVP, MSAP の各信号はデータレコーダー (R-260LT, TEAC) に収録し, 同時にポリレコーダー (U-629, 日本電子科学) へ経時的に記録した。動脈血 O_2 分圧 (Pao_2), CO_2 分圧 ($Paco_2$) および pH (pHa) の測定は全自動血液ガス分析装置 (ABL2, Radiometer) で行い直腸温で温度補正した。leukocyte と Hct の測定は多項目自動血球計数装置 (E-3000, 東亜医用電子) を用い, また platelet の測定は Brecher-Cronkite 法で行った。肺血管外水分量 (extravascular lung water volume: EVLW) の測定は溶液の気道内注入後180分の時点で摘出肺乾燥重量法にて行った。すなわち大腿静脈より採血後, 塩化カリウム (半井化学) を静注し開胸により全肺を摘出した。その肺湿重量を測定後, 約 400 ml の水を加えホモジェネートをつくりその比重を測定し, その上清のヘモグロビン濃度をシアンメトヘモグロビン法にて求めその後, 乾燥させて肺乾燥重量を測定した。採取した血液も同様に比重とヘモグロビン濃度を測定した。肺内へ残存している血液中の水分は Pearce ら⁵⁸⁾ の方法に準じて血液と肺のホモジェネートのヘモグロビン濃度で算出し, それを除外して EVLW を求めた。なお算出に使用した式は以下の如くである。

- 1) 肺内水分重量=肺湿重量-肺乾燥重量
- 2) 肺内血液重量=ホモジェネート上清ヘモグロビン濃度÷血液ヘモグロビン濃度×(肺湿重量+添加水分重量)×血液比重÷ホモジェネート比重×肺ヘマトクリット補正係数 (1.055)
- 3) 肺内血液中水分重量=肺内血液重量×血液の水分含有率
- 4) 肺血管外水分重量=肺内水分重量-肺内血液中水分重量
- 5) 肺血管外水分量 (EVLW)=肺血管外水分重量÷水の比重 (1.0)

B. 実験内容

I. 酸による急性肺障害に対する PAF の関与

a. 塩酸の気道内注入実験

雑種成犬 5 頭 (Dog 1, 2, 3, 4, 5) に対して気管分岐部付近へ挿入したカテーテルより塩酸 (半井化学, 0.1 N, 1 ml/kg) を約30秒かけて注入し, 塩酸による急性肺障害モデルを作製した。注入前後で諸種指標 (AWP, MPAP, PCWP, CO, HR, MSAP, MCVP, Pao_2 , $Paco_2$, pHa, leukocyte, platelet, Hct) の測定を経時的 (注入前, 注入後5, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180分) に行った。また注入後180分の時点で肺血管外水分量を測定した。雑種成犬 1 頭 (Dog 36) に対して塩酸注入後15分で塩化カリウムを静注して開胸後, 左下葉の背部部分を摘出し病理組織学的検討を行い, また Dog 4 に対しても注入後180分の時点で同様に行った。

b. CV-3988 前投与後の塩酸気道内注入実験

雑種成犬 5 頭 (Dog 6, 7, 8, 9, 10) に対して PAF の受容体拮抗阻害剤である CV-3988 [(RS)-2-Methoxy-3-(octadecylcarbamoyl-oxy)propyl-2-(3-thiazolio)ethylphosphate, 武田薬品] を生理的食塩水に溶解後, 塩酸注入前30分より 20 mg/kg/hr で, さらに維持量として注入直後より実験終了まで 1 mg/kg/hr の速度で注入ポンプ (940D, Harvard) により持続投与を行い, 塩酸 (0.1 N, 1 ml/kg) の気道内注入前後で諸種指標を経時的に測定した。また注入後180分の時点での EVLW の測定と Dog 7 に対して左下葉の病理組織学的検討を行った。

c. 精製 PAF の気道内注入実験

雑種成犬 5 頭 (Dog 11, 12, 13, 14, 15) に対して精製 PAF (β -acetyl- γ -0-alkyl-L- α -phosphatidylcholine, Sigma) 30 μ g/kg を生理的食塩水 1 ml/kg に混入し, 気管分岐部付近へ挿入したカテーテルより約30秒かけて注入し, 注入前後で諸種指標の測定を経時的に行った。また注入後180分の時点での EVLW を測定した。雑種成犬 1 頭 (Dog 37) に対して精製 PAF 注入後15分で塩化カリウムを静注して開胸後, 左下葉の背部部分を摘出し病理組織学的検討を行い, また Dog 13 に対しても注入後180分の時点で同様に行った。

d. CV-3988 前投与後の精製 PAF 気道内注入実験

雑種成犬 5 頭 (Dog 16, 17, 18, 19, 20) に対して CV-3988 を生理的食塩水に溶解後, 精製 PAF 注入前30分より 20 mg/kg/hr で, さらに維持量として注入直後より実験終了まで 1 mg/kg/hr の速度で持続投与を行い, 精製 PAF (30 μ g/kg) の注入前後で諸種指標の測定を経時的に行った。また注入後180分の時点での EVLW の測定を行った。

e. 精製 PAF 溶解液の気道内注入実験

表3 本論文中で用いる各実験群の略称

塩酸群	塩酸の気道内注入群
塩酸+CV 群	CV-3988 前投与後の塩酸注入群
PAF 群	精製 PAF の気道内注入群
PAF+CV 群	CV-3988 前投与後の精製 PAF 注入群
溶解液群	精製 PAF の溶解液の気道内注入群
PAF+アトロピン群	アトロピン前投与後の精製 PAF 注入群
塩酸+アトロピン群	アトロピン前投与後の塩酸注入群

雑種成犬5頭 (Dog 21, 22, 23, 24, 25) に対して精製 PAF の溶解液であるクロロホルム (半井化学) 15 μ l/kg を生理的食塩水 1 ml/kg へ混入し、カテーテルを介して気道内へ注入した。注入前後で諸種指標を経時的に測定し、また注入後180分の時点での EVLW を測定した。

II. 酸による急性肺障害に対する PAF の作用機序

a. アトロピン前投与後の精製 PAF 気道内注入実験

雑種成犬5頭 (Dog 26, 27, 28, 29, 30) に対してアトロピン (田辺製薬) 0.2 mg/kg を精製 PAF の注入20分前に静注した後、精製 PAF (30 μ g/kg) を生理的食塩水 (1 ml/kg) へ混入し、カテーテルを介して気道内へ注入した。注入前後で諸種指標 (AWP, MPAP, PCWP, CO, HR, MSAP, MCVP, Pao₂, Paco₂, pHa, leukocyte, platelet, Hct) の測定を経時的 (注入前, 注入後5, 15, 30, 60分) に行った。

b. アトロピン前投与後の塩酸気道内注入実験

雑種成犬5頭 (Dog 31, 32, 33, 34, 35) に対してアトロピン 0.2 mg/kg を注入20分前に静注後、塩酸 (0.1 N, 1 ml/kg) を気道内へ注入した。注入前後で諸種指標の測定を経時的に行った。

以上の実験群の本論文中で用いる略称を表3に示した。なお本論文中の図表で用いた値は、すべて平均値±標準誤差にて表した。また実験成績の統計学的解析において同じ実験群内の比較は Student's paired t test を用い、異なる実験群間の比較は Student's unpaired t test を用い p<0.05 を有意差ありと判定した。

実験成績

I. 酸による急性肺障害に対する PAF の関与

a. 塩酸の気道内注入実験 (表4)

表4に塩酸の注入を行った前後での最大気道内圧、循環動態、動脈血ガス分析、末梢血中の白血球および血小板数、ヘマトクリット値の経時変化を示した。

最大気道内圧 (AWPpeak) は注入前値 10.6 \pm 0.1 cmH₂O が注入後5分で 15.0 \pm 0.3 cmH₂O と著明に上昇した後は軽度低下する傾向を示し、90分より漸増性に上昇して180分で 15.5 \pm 0.7 cmH₂O となった。平均肺動脈圧 (MPAP) は注入前値 15.2 \pm 1.2 mmHg が注入後5分で 17.8 \pm 1.1 mmHg と有意 (p<0.01) に上昇した後、注入前値へ復する傾向を示し60分より

表4 塩酸の気道内注入実験における諸種指標の変化

Variables	Time (min)									
	0	5	15	30	60	90	120	150	180	
AWP peak (cmH ₂ O)	10.6 \pm 0.1	15.0 \pm 0.3**	14.4 \pm 0.5**	14.4 \pm 0.5**	14.3 \pm 0.6**	14.5 \pm 0.7**	14.6 \pm 0.8**	14.8 \pm 0.7**	15.5 \pm 0.7**	
MPAP (mmHg)	15.2 \pm 1.2	17.8 \pm 1.1**	17.3 \pm 1.1*	16.6 \pm 0.9	18.3 \pm 1.2*	19.0 \pm 1.2**	20.8 \pm 1.3**	22.2 \pm 1.4**	22.2 \pm 1.3**	
PCWP (mmHg)	5.0 \pm 0.7	7.7 \pm 1.5*	7.8 \pm 1.3*	7.3 \pm 1.4*	7.6 \pm 1.5*	7.3 \pm 1.4*	7.9 \pm 1.9	8.0 \pm 2.0	8.6 \pm 2.1	
CO (l/min)	2.59 \pm 0.09	1.88 \pm 0.22*	2.06 \pm 0.21	2.18 \pm 0.15	2.39 \pm 0.10*	2.37 \pm 0.16	2.22 \pm 0.08*	2.28 \pm 0.08*	2.25 \pm 0.10*	
HR (beats/min)	208 \pm 24	173 \pm 21	175 \pm 25	181 \pm 30	191 \pm 25*	194 \pm 20	197 \pm 23	218 \pm 28	198 \pm 18	
MSAP (mmHg)	114 \pm 2	109 \pm 2	103 \pm 3	102 \pm 3	114 \pm 2	113 \pm 3	116 \pm 2	119 \pm 1	118 \pm 2	
MCVP (mmHg)	3.9 \pm 0.8	3.8 \pm 0.7	3.5 \pm 0.8	3.6 \pm 0.7	3.6 \pm 0.6	3.4 \pm 0.7	3.6 \pm 0.7	4.1 \pm 0.8	4.2 \pm 0.9	
PaO ₂ (mmHg)	92.6 \pm 1.5		67.1 \pm 1.4**	65.4 \pm 1.8**	71.7 \pm 2.6**	73.4 \pm 4.2**	73.0 \pm 3.6**	72.6 \pm 2.5**	70.7 \pm 2.5**	
PaCO ₂ (mmHg)	33.5 \pm 1.2		34.6 \pm 1.7	35.4 \pm 1.0	34.1 \pm 1.4	34.7 \pm 1.3	33.7 \pm 0.9	32.8 \pm 1.8	34.6 \pm 2.5	
pHa	7.373 \pm 0.018		7.355 \pm 0.021	7.353 \pm 0.021	7.359 \pm 0.014	7.360 \pm 0.013	7.362 \pm 0.015	7.349 \pm 0.019	7.348 \pm 0.025	
leukocyte ($\times 10^3$ /mm ³)	13.1 \pm 1.4	10.9 \pm 1.3**		12.6 \pm 0.8	13.9 \pm 1.2		15.8 \pm 1.3**		18.9 \pm 1.6**	
platelet ($\times 10^4$ /mm ³)	18.6 \pm 1.8	14.4 \pm 2.1**		15.6 \pm 1.0*	17.3 \pm 2.1		16.9 \pm 2.0**		17.0 \pm 2.2	
Hct (%)	41 \pm 2			40 \pm 1	41 \pm 1		44 \pm 1		46 \pm 1*	

* 注入前値に対する有意差 (*p<0.05, **p<0.01)

再び上昇し始め180分で 22.2 ± 1.3 mmHg となった ($p < 0.01$)。肺動脈楔入圧 (PCWP) は注入後5分より90分にかけて上昇した。心拍出量 (CO) は注入前値 2.59 ± 0.09 liter/min が注入後5分で 1.88 ± 0.22 liter/min と有意 ($p < 0.05$) に低下した後、注入前値へ復する傾向を示し180分で 2.25 ± 0.10 liter/min となった。心拍数 (HR) は注入後5分より減少傾向を示した後、60分より注入前値へ復する傾向であった。平均体血圧 (MSAP) は注入後5分より30分にかけて低下傾向を示した後、注入前値へ復する傾向であった。平均中心静脈圧 (MCVP) は注入前後で有意な変化を示さなかった。動脈血 O_2 分圧 (P_{aO_2}) は注入前値 92.6 ± 1.5 mmHg が注入後15分で 67.1 ± 1.4 mmHg と有意 ($p < 0.01$) に低下し30分で 65.4 ± 1.8 mmHg と最低値となった後、60分、90分でそれぞれ 71.7 ± 2.6 mmHg, 73.4 ± 4.2 mmHg と軽度前値へ復する傾向であり120分から再び低下し180分では 70.7 ± 2.5 mmHg となった。動脈血 CO_2 分圧 (P_{aCO_2}) および pH (pHa) は注入前後で有意な変化を示さなかった。末梢血中の白血球数 (leukocyte) は注入前値 $13.1 \pm 1.4 \times 10^3/mm^3$ が注入後5分で $10.9 \pm 1.3 \times 10^3/mm^3$ と有意 ($p < 0.01$) に減少した後、120分、180分でそれぞれ $15.8 \pm 1.3 \times 10^3/mm^3$, $18.9 \pm 1.6 \times 10^3/mm^3$ と有意 ($p < 0.01$) に増加した。末梢血中の血小板数 (platelet) は注入前値 $18.6 \pm 1.8 \times 10^4/mm^3$ が注入後5分で $14.4 \pm 2.1 \times 10^4$

$/mm^3$ と有意 ($p < 0.01$) に減少し30分、120分でも $15.6 \pm 1.0 \times 10^4/mm^3$ ($p < 0.05$), $16.9 \pm 2.0 \times 10^4/mm^3$ ($p < 0.01$) と有意に減少した状態であった。ヘマトクリット値 (Hct) は注入前値 $41 \pm 2\%$ が注入後180分で $46 \pm 1\%$ と有意 ($p < 0.05$) に上昇した。

b. CV-3988 前投与後の塩酸気道内注入実験 (表5)

表5に CV-3988 を前投与した後、塩酸の注入を行った前後での最大気道内圧、循環動態、動脈血ガス分析、末梢血中の白血球および血小板数、ヘマトクリット値の経時的変化を示した。

AWPpeak は注入前値 10.0 ± 0.5 cmH₂O が注入後5分で 11.5 ± 0.8 cmH₂O と軽度上昇したが15分、30分、60分では、それぞれ 11.4 ± 0.8 cmH₂O, 11.6 ± 0.8 cmH₂O, 11.7 ± 0.7 cmH₂O とほぼ同様の値を示した後、90分より漸次上昇して180分では 13.4 ± 0.9 cmH₂O となった。MPAP は注入前値 15.3 ± 1.6 mmHg が注入後5分で 18.0 ± 1.5 mmHg と上昇し、その後も漸次上昇して180分で 22.1 ± 2.2 mmHg となった。PCWP は注入後90分を除いて有意な変化を示さなかった。CO は注入前値 2.85 ± 0.31 liter/min が注入後5分で 2.48 ± 0.26 liter/min と軽度低下したが15分、30分、60分では、それぞれ 2.62 ± 0.36 liter/min, 2.52 ± 0.36 liter/min, 2.51 ± 0.32 liter/min とほぼ同様の値を示し90分より再び低下した。HR は注入後5分、30分、120分で軽度減少した。

表5 CV-3988 前投与後の塩酸気道内注入実験における諸種指標の変化

Variables	Time (min)	0	5	15	30	60	90	120	150	180
AWP peak (cmH ₂ O)		10.0 ± 0.5	$11.5 \pm 0.8^*$	$11.4 \pm 0.8^*$	$11.6 \pm 0.8^{**}$	$11.7 \pm 0.7^{**}$	$12.1 \pm 0.7^{**}$	$12.5 \pm 0.7^{**}$	$12.9 \pm 0.8^{**}$	$13.4 \pm 0.9^{**}$
MPAP (mmHg)		15.3 ± 1.6	$18.0 \pm 1.5^*$	$17.5 \pm 1.5^*$	16.9 ± 1.4	18.0 ± 1.2	19.0 ± 1.5	$20.7 \pm 1.8^*$	$21.6 \pm 2.4^*$	$22.1 \pm 2.2^*$
PCWP (mmHg)		5.0 ± 0.7	6.4 ± 0.7	5.7 ± 0.8	5.6 ± 1.2	7.0 ± 1.4	$7.3 \pm 1.3^*$	6.4 ± 1.4	6.8 ± 1.6	7.7 ± 2.1
CO (l/min)		2.85 ± 0.31	$2.48 \pm 0.26^*$	$2.62 \pm 0.36^*$	$2.52 \pm 0.36^{**}$	$2.51 \pm 0.32^*$	$2.34 \pm 0.35^{**}$	$2.33 \pm 0.25^*$	2.16 ± 0.20	1.99 ± 0.18
HR (beats/min)		192 ± 15	$164 \pm 12^{**}$	173 ± 17	$166 \pm 13^{**}$	162 ± 11	162 ± 18	$174 \pm 14^*$	170 ± 12	174 ± 14
MSAP (mmHg)		121 ± 8	123 ± 5	121 ± 5	118 ± 6	123 ± 8	124 ± 6	125 ± 6	124 ± 7	124 ± 5
MCVP (mmHg)		4.5 ± 0.4	4.8 ± 0.6	4.8 ± 0.7	4.4 ± 0.5	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.6	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.6	4.3 ± 0.7
P_{aO_2} (mmHg)		90.0 ± 2.5		$80.0 \pm 4.3^*$	$80.6 \pm 3.5^{**}$	$79.8 \pm 3.6^*$	$79.9 \pm 4.3^*$	$78.4 \pm 4.0^*$	$74.5 \pm 4.2^{**}$	$72.9 \pm 4.1^{**}$
P_{aCO_2} (mmHg)		31.5 ± 1.2		34.4 ± 1.0	35.0 ± 1.1	34.5 ± 1.2	33.1 ± 0.9	34.2 ± 0.6	33.7 ± 1.5	35.8 ± 2.2
pHa		7.380 ± 0.011		7.359 ± 0.022	$7.357 \pm 0.020^*$	7.351 ± 0.023	7.340 ± 0.021	7.326 ± 0.027	7.316 ± 0.028	$7.304 \pm 0.029^*$
leukocyte ($\times 10^3/mm^3$)		11.4 ± 2.0	$10.7 \pm 2.1^*$		12.0 ± 2.3	12.7 ± 2.2		16.2 ± 3.0		$18.6 \pm 3.2^*$
platelet ($\times 10^4/mm^3$)		17.2 ± 1.3	$14.4 \pm 1.8^*$		14.4 ± 0.7	$13.8 \pm 1.6^{**}$		15.4 ± 0.7		$15.9 \pm 1.2^*$
Hct (%)		41 ± 1			41 ± 3	41 ± 2		$46 \pm 2^*$		46 ± 2

* 注入前値に対する有意差 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

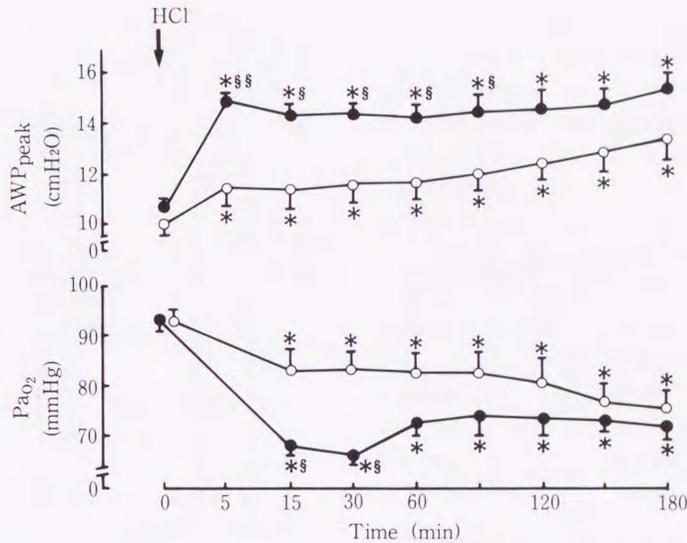


図2 塩酸群と塩酸+CV群での最大気道内圧(AWP_{peak}), 動脈血O₂分圧(PaO₂)の経時変化の比較
●—● 塩酸群, ○—○ 塩酸+CV群, * 注入前値に対する有意差, § 両群間での有意差 (*p<0.05, §p<0.05, §§p<0.01)

MSAP および MCVP は注入前後で有意な変化を示さなかった。PaO₂ は注入前値 90.0±2.5 mmHg が注入後15分で 80.0±4.3 mmHg と軽度低下したが30分, 60分, 90分では, それぞれ 80.6±3.5 mmHg, 79.8±3.6 mmHg, 79.9±4.3 mmHg とほぼ同様の値を示し120分より漸次低下した。Paco₂ は注入前後で有意な変化を示さず, また pHa は注入後, 軽度低下した。leukocyte は注入前値 11.4±2.0×10³/mm³ が注入後5分で 10.7±2.1×10³/mm³ と軽度減少した後, 増加した。platelet は注入前値 17.2±1.3×10⁴/mm³ が注入後5分, 60分, 180分でそれぞれ 14.4±1.8×10⁴/mm³, 13.8±1.6×10⁴/mm³, 15.9±1.2×10⁴/mm³ と減少した。Hct は注入前値41±1%が注入後120分で46±2%と上昇した。

c. 塩酸群と塩酸+CV群との比較

1. 最大気道内圧(AWP_{peak}), 動脈血O₂分圧(PaO₂) (図2)

AWP_{peak} は図2の上段に示す如く注入後5分で塩酸群の 15.0±0.3 cmH₂O に対して塩酸+CV群では 11.5±0.8 cmH₂O と有意 (p<0.01) に上昇が抑制され, また15分, 30分, 60分, 90分でも有意 (p<0.05) な抑制を示した。120分以降は両群とも同様に上昇し有意差を認めなかった。PaO₂ は図2の下段に示す如く注入後15分で塩酸群の 67.1±1.4 mmHg

に対して塩酸+CV群では 80.0±4.3 mmHg と有意 (p<0.05) に低下が抑制され, また30分においても同様であり60分, 90分では低下が抑制される傾向であった。

2. 平均肺動脈圧(MPAP), 心拍出量(CO), 平均体血圧(MSAP) (図3)

MPAP は図3の上段に示す如く両群とも注入後5分で上昇した後30分にかけて軽度低下する傾向であり, その後60分より漸次上昇し両群の間に有意差を認めなかった。CO は図3の中段に示す如く注入後5分と15分で塩酸群の 1.88±0.22 liter/min, 2.06±0.21 liter/min に対して塩酸+CV群では 2.48±0.26 liter/min, 2.62±0.36 liter/min と低下が抑制される傾向であり, 60分以降は両群の間に明らかな傾向を認めなかった。MSAP は図3の下段に示す如く両群ともそれぞれの注入前値に対して有意な変化を示さなかったが注入後5分, 15分で塩酸群の 109±2 mmHg, 103±3 mmHg に対して塩酸+CV群では 123±5 mmHg (p<0.05), 121±5 mmHg (p<0.01) と有意に低下が抑制された。

3. 末梢血中の白血球および血小板数(leukocyte, platelet) (図4)

leukocyte は図4の上段に示す如く両群ともに注入後5分でそれぞれの注入前値に対して有意に減少した

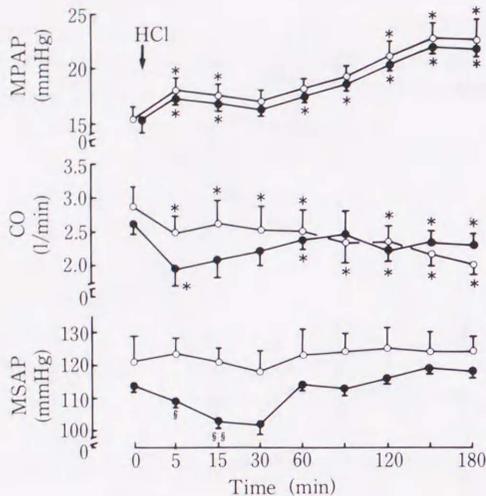


図3 塩酸群と塩酸+CV群での平均肺動脈圧(MPAP), 心拍出量(CO), 平均体血圧(MSAP)の経時的変化の比較

●—● 塩酸群, ○—○ 塩酸+CV群, * 注入前値に対する有意差, § 両群間での有意差 (* $p < 0.05$, § $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$)

が, 塩酸群において注入前値 $13.1 \pm 1.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ が注入後5分で $10.9 \pm 1.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ と減少したのに比べ, 塩酸+CV群では $11.4 \pm 2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ が $10.7 \pm 2.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ と減少の程度が少ない傾向であった。また30分以降は両群とも同様に増加した。platelet は図4の下段に示す如く両群ともに注入後5分でそれぞれの注入前値に対して有意に減少したが, 塩酸群において注入前値 $18.6 \pm 1.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ が注入後5分で $14.4 \pm 2.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少したのに比べ, 塩酸+CV群では注入前値 $17.2 \pm 1.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ が注入後5分で $14.4 \pm 1.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少の程度が少ない傾向であった。

4. 肺血管外水分量 (EVLW) (表6, 図5)

塩酸注入後180分での体重補正した肺血管外水分量 (EVLW/BW) は表6および図5に示す如く塩酸群の

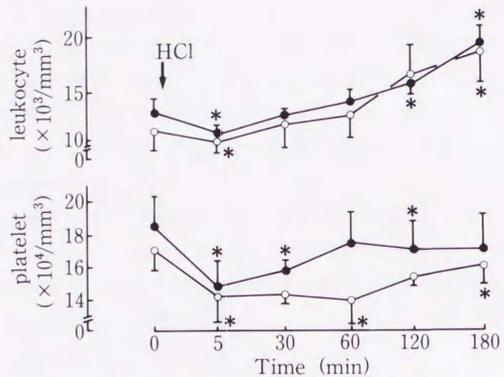


図4 塩酸群と塩酸+CV群での末梢血中の白血球および血小板数(leukocyte, platelet)の経時的変化の比較

●—● 塩酸群, ○—○ 塩酸+CV群, * 注入前値に対する有意差 (* $p < 0.05$)

$9.0 \pm 0.9 \text{ ml/kg}$ に対して, 塩酸+CV群では $7.8 \pm 0.7 \text{ ml/kg}$ と増加が抑制される傾向であったが有意差は認めなかった。

d. 精製 PAF の気道内注入実験 (表7)

表7に精製 PAF の注入を行った前後での最大気道内圧, 循環動態, 動脈血ガス分析, 末梢血中の白血球および血小板数, ヘマトクリット値の経時的変化を示した。

AWPpeak は注入前値 $9.8 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ が注入後5分で $13.7 \pm 0.3 \text{ cmH}_2\text{O}$ と有意 ($p < 0.01$) に上昇した後は軽度低下傾向を示し, 90分以降はほぼ同様の値を示した。MPAP は注入前値 $15.8 \pm 1.1 \text{ mmHg}$ が注入後15分で $22.6 \pm 2.2 \text{ mmHg}$ と有意 ($p < 0.05$) に上昇し, その後はほぼ同様の値を示した。PCWP は注入後5分から30分にかけて上昇した。CO は注入前値 $3.01 \pm 0.24 \text{ liter/min}$ が注入後5分, 15分でそれぞれ $1.10 \pm 0.08 \text{ liter/min}$, $1.27 \pm 0.12 \text{ liter/min}$ と著明に低下し, その後は注入前値に復する傾向を示したが150分より再び低下した。HR は注入前値 $193 \pm 9 \text{ beats/min}$ が注入後5分で $167 \pm 11 \text{ beats/min}$ と有

表6 塩酸群と塩酸+CV群での肺血管外水分量の比較

	Body Weight (kg)	Wet Weight (g)	Dry Weight (g)	Blood Content (g)	EVLW (ml)	EVLW/BW (ml/kg)
HCl	12.5 ± 1.0	204.0 ± 28.0	26.2 ± 2.2	73.6 ± 10.5	116.7 ± 23.2	9.0 ± 0.9
H+CV	11.5 ± 0.9	170.0 ± 19.5	23.4 ± 2.2	67.6 ± 9.1	90.4 ± 13.0	7.8 ± 0.7

HCl(塩酸群), H+CV(塩酸+CV群)

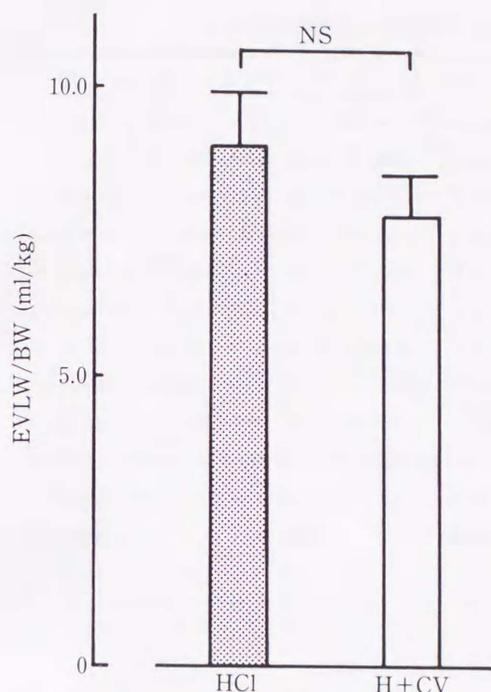


図5 塩酸群と塩酸+CV 群での肺血管外水分量 (EVLW/BW) の比較
 塩酸群(HCl)
 塩酸+CV群(H+CV)
 NS 有意差なし

意 ($p < 0.05$) に減少し、その後もほぼ一定して減少した状態であった。MSAP は注入後5分から30分にかけて一過性に低下傾向を示し、MCVP は注入前後で有意な変化を示さなかった。Pao₂ は注入前値 87.6 ± 2.0 mmHg が注入後15分で 63.8 ± 3.6 mmHg と著明に低下し、180分においても 61.0 ± 3.9 mmHg と持続性の低下を示した。Paco₂ は注入後60分で有意に上昇し、pHa は注入後15分より有意な低下を示した。leukocyte は注入前値 $8.0 \pm 0.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ が注入後5分で $2.5 \pm 0.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ と著明に減少した後は注入前値に復する傾向であり120分では $10.5 \pm 1.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ と増加を示した。platelet は注入前値 $19.0 \pm 1.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ が注入後5分で $9.6 \pm 9.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ と著明に減少した後は注入前値へ復する傾向であった。Hct は注入前値 $40 \pm 2\%$ が注入後30分より $42 \pm 2\%$ と有意 ($p < 0.01$) に上昇し、その後も持続性の上昇を認めた。

e. CV-3988 前投与後の精製 PAF 気道内注入実験 (表8)

表8に CV-3988 を前投与した後、精製 PAF の注入を行った前後での最大気道内圧、循環動態、動脈血ガス分析、末梢血中の白血球および血小板数、ヘマトクリット値の経時的变化を示した。

AWPpeak は注入前値 9.7 ± 0.3 cmH₂O が注入後5分で 11.6 ± 0.4 cmH₂O と軽度上昇した後は30分、120分、180分でそれぞれ 11.3 ± 0.4 cmH₂O、

表7 精製 PAF の気道内注入実験における諸種指標の変化

Variables	Time (min)	0	5	15	30	60	90	120	150	180
AWP peak (cmH ₂ O)		9.8 ± 0.2	13.7 ± 0.3 **	13.1 ± 0.5 **	13.1 ± 0.5 **	12.8 ± 0.6 **	12.5 ± 0.6 *	12.4 ± 0.7 *	12.6 ± 0.7 *	12.8 ± 0.6 *
M P A P (mmHg)		15.8 ± 1.1	24.0 ± 4.4 *	22.6 ± 2.2 *	22.3 ± 2.3 *	22.2 ± 2.2 *	21.8 ± 2.3 *	22.6 ± 2.3 *	22.6 ± 2.3 *	22.5 ± 2.5 *
P C W P (mmHg)		4.6 ± 0.6	9.9 ± 1.4 **	10.6 ± 1.7 *	10.2 ± 1.7 *	8.5 ± 1.6	7.4 ± 1.3	7.8 ± 1.3	9.1 ± 1.2 *	10.0 ± 1.4 *
C O (l/min)		3.01 ± 0.24	1.10 ± 0.08 **	1.27 ± 0.12 **	1.67 ± 0.16 **	1.88 ± 0.26 **	1.91 ± 0.34 **	1.93 ± 0.37 **	2.07 ± 0.35 *	2.02 ± 0.39 *
H R (beats/min)		193 ± 9	167 ± 11 *	154 ± 9 **	162 ± 13 **	161 ± 13 *	152 ± 12 **	158 ± 10 *	161 ± 9 *	155 ± 11
M S A P (mmHg)		115 ± 2	106 ± 6	101 ± 6	108 ± 4	115 ± 3	116 ± 4	120 ± 4	121 ± 5	118 ± 4
M C V P (mmHg)		3.5 ± 0.8	4.0 ± 0.7	3.9 ± 0.6	3.9 ± 0.6	4.0 ± 0.5	3.9 ± 0.6	4.0 ± 0.5	4.2 ± 0.7	4.2 ± 0.7
P a O ₂ (mmHg)		87.6 ± 2.0		63.8 ± 3.6 **	62.2 ± 5.2 **	58.8 ± 7.1 **	60.3 ± 6.3 **	61.5 ± 5.0 **	60.5 ± 3.3 **	61.0 ± 3.9 **
P a C O ₂ (mmHg)		32.4 ± 1.1		36.1 ± 2.4	38.5 ± 2.7	42.7 ± 3.2 *	41.7 ± 2.1 *	43.5 ± 1.9 *	40.7 ± 1.5 **	41.9 ± 1.3 **
p H a		7.369 ± 0.019		7.272 ± 0.029 **	7.252 ± 0.036 **	7.228 ± 0.040 **	7.223 ± 0.035 **	7.226 ± 0.024 **	7.239 ± 0.018 **	7.243 ± 0.018 **
leukocyte (×10 ³ /mm ³)		8.0 ± 0.7	2.5 ± 0.4 **		5.3 ± 0.5 **	7.9 ± 0.5		10.5 ± 1.0 *		13.5 ± 1.4 *
platelet (×10 ⁴ /mm ³)		19.0 ± 1.8	9.6 ± 0.9 **		13.1 ± 2.1 **	16.7 ± 2.8		17.0 ± 2.6		17.0 ± 2.4
H c t (%)		40 ± 2			42 ± 2 **	42 ± 2 **		42 ± 2 *		43 ± 2 *

* 注入前値に対する有意差 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

表8 CV-3988 前投与後の精製 PAF 気道内注入実験における諸種指標の変化

Variables	Time (min)	0	5	15	30	60	90	120	150	180
AWP peak (cmH ₂ O)		9.7±0.3	11.6±0.4*	11.2±0.4**	11.3±0.4**	11.3±0.4**	11.5±0.4**	11.6±0.4**	11.8±0.4**	12.0±0.5**
MPAP (mmHg)		16.8±1.7	20.4±2.9*	20.1±2.5*	19.7±2.3*	20.4±2.0*	20.6±2.0**	20.0±2.1*	20.7±2.2*	20.7±2.3*
PCWP (mmHg)		3.8±1.2	6.5±1.5*	6.2±1.6*	5.7±1.4	5.5±1.5	6.0±2.1	6.1±2.0	5.6±1.8	5.9±2.0
CO (l/min)		3.14±0.17	2.06±0.07**	2.05±0.13*	2.24±0.09*	2.59±0.13*	2.58±0.12*	2.56±0.11**	2.68±0.11*	2.70±0.09*
HR (beats/min)		194±11	165±19	159±20*	165±18*	173±14**	172±12**	171±11**	168±10**	165±9**
MSAP (mmHg)		115±4	120±6	118±5	117±4	121±2	122±2	117±5	119±3	118±2
MCVP (mmHg)		2.8±0.5	3.7±0.7	3.4±0.7	3.2±0.6	3.1±0.5	3.0±0.5	3.0±0.5	3.0±0.5	3.1±0.4
Pao ₂ (mmHg)		90.7±1.8		72.8±3.7**	74.2±4.4**	70.0±2.5**	71.1±2.3**	72.0±1.9**	72.9±2.2**	74.6±1.9**
Paco ₂ (mmHg)		31.5±1.1		31.4±1.0	32.9±1.0	32.4±0.8	31.2±0.8	32.1±0.9	32.6±1.2	32.5±1.1
pHa		7.378±0.017		7.360±0.018	7.351±0.020	7.338±0.025	7.330±0.026	7.336±0.027	7.336±0.027	7.335±0.026
leukocyte (×10 ³ /mm ³)		12.5±1.7	6.0±1.2*		10.5±1.5	13.7±1.7**		16.8±2.2*		18.2±1.9**
platelet (×10 ⁴ /mm ³)		14.0±1.2	9.4±1.8**		12.5±2.0	13.2±1.9		12.3±1.1		13.6±1.3
Hct (%)		44±1			45±2	45±1		46±1*		45±1

* 注入前値に対する有意差 (*p<0.05, **p<0.01)

11.6±0.4 cmH₂O, 12.0±0.5 cmH₂O とほぼ同様の値を示した。MPAP は注入前値 16.8±1.7 mmHg が注入後15分で 20.1±2.5 mmHg と有意 (p<0.05) に上昇した後はほぼ同様の値を示した。PCWP は注入後5分と15分で軽度上昇した。CO は注入前値 3.14±0.17 liter/min が注入後5分で 2.06±0.07 liter/min と中等度低下した後、注入前値へ復する傾向を示し180分では 2.70±0.09 liter/min となった。HR は注入前値 194±11 beats/min が注入後15分で 159±20 beats/min と減少し、その後も持続性の減少を示した。MSAP および MCVP は注入前後で有意な変化を示さなかった。Pao₂ は注入前値 90.7±1.8 mmHg が15分で 72.8±3.7 mmHg と中等度低下した後、180分までほぼ同様の値を示した。Paco₂ および pHa は注入前後で有意な変化を示さなかった。leukocyte は注入前値 12.5±1.7×10³/mm³ が注入後5分で 6.0±1.2×10³/mm³ と減少した後、60分より増加した。platelet は注入前値 14.0±1.2×10⁴/mm³ が注入後5分で 9.4±1.8×10⁴/mm³ と減少した。Hct は注入後44±1%が注入後120分でのみ46±1%と増加した。

f. 精製 PAF 溶解液の気道内注入実験 (表9)

表9に精製 PAF の溶解液の注入を行った前後での最大気道内圧、循環動態、動脈血ガス分析、末梢血中の白血球および血小板数、ヘマトクリット値の経時的変化を示した。

AWPpeak は注入前値 9.8±0.2 cmH₂O が注入後5分で 10.8±0.1 cmH₂O と軽度上昇した後は180分までほぼ同様の値を示した。MPAP は注入前値 14.4±2.1 mmHg が注入後5分で 16.2±1.9 mmHg と軽度上昇した後は90分までほぼ同様の値を示し、120分より再び軽度上昇した。PCWP, CO, HR, MSAP, MCVP は注入前後で有意な変化を示さなかった。Pao₂ は注入前値 91.5±2.1 mmHg が注入後15分で 74.9±1.4 mmHg と低下した後は注入前値へ復する傾向を示し、180分では 83.9±4.0 mmHg となった。Paco₂ は注入前後で有意な変化を示さず pHa は注入後15分より軽度低下した。leukocyte は注入後30分より軽度増加し platelet, Hct は注入前後で有意な変化を示さなかった。

g. PAF 群, PAF+CV 群および溶解液群との比較

1. 最大気道内圧 (AWPpeak), 動脈血 O₂ 分圧 (Pao₂) (図6)

AWPpeak は図6の上段に示す如く溶解液群に比べ PAF 群において注入後5分から60分まで有意な上昇を認めた。さらに注入後5分で PAF 群の 13.7±0.3 cmH₂O に対して PAF+CV 群では 11.6±0.4 cmH₂O と有意 (p<0.01) に上昇が抑制され、また15分, 30分, 60分でも有意 (p<0.05) な抑制を認めた。90分以降は3群間において有意差を認めなかった。Pao₂ は図6の下段に示す如く溶解液群に比

表9 精製 PAF 溶解液の気道内注入実験における諸種指標の変化

Variables	Time (min)	0	5	15	30	60	90	120	150	180
AWP peak (cmH ₂ O)		9.8±0.2	10.8±0.1**	10.9±0.1**	10.9±0.1**	11.0±0.2**	11.0±0.2**	11.1±0.2**	11.2±0.3**	11.2±0.3**
M P A P (mmHg)		14.4±2.1	16.2±1.9**	16.1±1.8*	15.5±1.8	15.7±2.0*	16.5±2.1	17.2±2.5*	17.9±2.1*	18.8±2.4*
P C W P (mmHg)		2.9±0.5	3.7±0.4	4.2±0.7*	3.9±0.9	3.9±0.6	3.8±0.9	3.5±0.2	4.0±0.4	4.2±0.6
C O (l/min)		2.97±0.11	2.83±0.05	2.86±0.05	2.79±0.07	2.65±0.08	2.74±0.07	2.64±0.08	2.65±0.08	2.78±0.11
H R (beats/min)		183±7	181±5	178±7	176±5	179±4	173±2	175±5	182±3	171±10
M S A P (mmHg)		113±4	115±3	115±3	113±3	115±3	117±3	117±3	114±2	120±4
M C V P (mmHg)		4.0±0.4	4.2±0.4	4.1±0.4	4.1±0.4	4.2±0.4	4.1±0.3	4.2±0.4	4.0±0.5	4.1±0.6
P a O ₂ (mmHg)		91.5±2.1		74.9±1.4**	75.3±1.7**	78.1±1.9**	82.3±1.1*	84.9±1.9*	85.5±2.5	83.9±4.0
P a C O ₂ (mmHg)		31.8±1.2		31.5±1.2	32.3±1.1	31.8±0.8	29.7±1.0*	31.7±1.1	31.3±1.0	32.5±0.8
p H a		7.409±0.020		7.384±0.021**	7.383±0.019**	7.385±0.017**	7.385±0.016*	7.384±0.013*	7.376±0.015*	7.367±0.018**
leukocyte (×10 ³ /mm ³)		8.9±1.3	9.4±1.2		10.1±1.3**	11.2±1.5*		12.4±1.8*		13.5±2.0*
platelet (×10 ⁴ /mm ³)		17.6±2.2	17.0±1.6		16.9±2.2	15.5±1.7		15.4±2.0		16.5±2.9
H c t (%)		40±1			40±1	40±2		39±2		39±2

* 注入前値に対する有意差 (*p<0.05, **p<0.01)

べ PAF 群において注入後15分より180分まで有意 (p<0.05) に低下した。さらに注入後15分で PAF 群の 63.8±3.6 mmHg に対して PAF+CV 群では 72.8±3.7 mmHg と低下の抑制傾向を認め150分、180分では有意 (p<0.05) に抑制した。

2. 心拍出量 (CO), 平均体血圧 (MSAP) (図7)

CO は図7の上段に示す如く溶解液群に比べ PAF 群において注入後5分より180分まで有意 (p<0.05) に低下した。さらに注入後5分と15分で PAF 群の 1.10±0.08 liter/min, 1.27±0.12 liter/min に対して PAF+CV 群では 2.06±0.07 liter/min, 2.05±0.13 liter/min と有意 (p<0.05) に低下が抑制され、また30分、60分でも同様な抑制を認めた。MSAP は図7の下段に示す如く溶解液群および PAF+CV 群に比べ PAF 群で注入後5分から30分にかけて低下傾向を示したが有意差は認めなかった。

3. 末梢血中の白血球および血小板数 (leukocyte, platelet) (図8)

leukocyte は図8の上段に示す如く、注入後5分で溶解液群以外の PAF 群と PAF+CV 群でそれぞれの注入前値に対して有意に減少したが、PAF 群において注入前値 8.0±0.7×10³/mm³ が注入後5分で 2.5±0.4×10³/mm³ と減少したのに比べ PAF+CV 群では 12.5±1.7×10³/mm³ が 6.0±1.2×10³/mm³ と減少の程度が少ない傾向であった。platelet は図8の下段に示す如く注入後5分で溶解液群を除いた2群

においてそれぞれの注入前値に対して有意に減少したが、PAF 群において注入前値 19.0±1.8×10⁴/mm³ が注入後5分で 9.6±0.9×10⁴/mm³ と減少したのに比べ PAF+CV 群では 14.0±1.2×10⁴/mm³ が 9.4±1.8×10⁴/mm³ と減少の程度が少ない傾向であった。

4. 肺血管外水分量 (EVLW) (表10)

注入後180分での EVLW/BW は表10に示す如く溶解液群の 4.5±0.7 ml/kg に比べ PAF 群, PAF+CV 群でそれぞれ 7.2±0.9 ml/kg, 7.2±0.4 ml/kg と有意 (p<0.05) に増加したが、両群の間には有意差を認めなかった。

h. 病理組織学的所見 (図9, 図10)

図9 Aは塩酸群 (Dog 36) における注入後15分での光顕所見である。肺小動脈周囲の浮腫はなく肺胞壁の肥厚も軽度である。またこれと同様の所見を PAF 群 (Dog 37) においても認めた。図9 Bは塩酸群 (Dog 4) における注入後180分での肺の光顕所見である。肺小動脈周囲の浮腫および肺胞壁の浮腫性肥厚と肺胞内の出血性水腫像を示し、さらに図10の強拡大では間質および肺胞腔へ多数の好中球の浸潤を認めた。また塩酸+CV 群 (Dog 7) および PAF 群 (Dog 13) においてもほぼ同様の所見であった。

[小括]

酸による急性肺障害に対する PAF の関与を解明するために、まず塩酸の気道内注入により生じる呼吸循

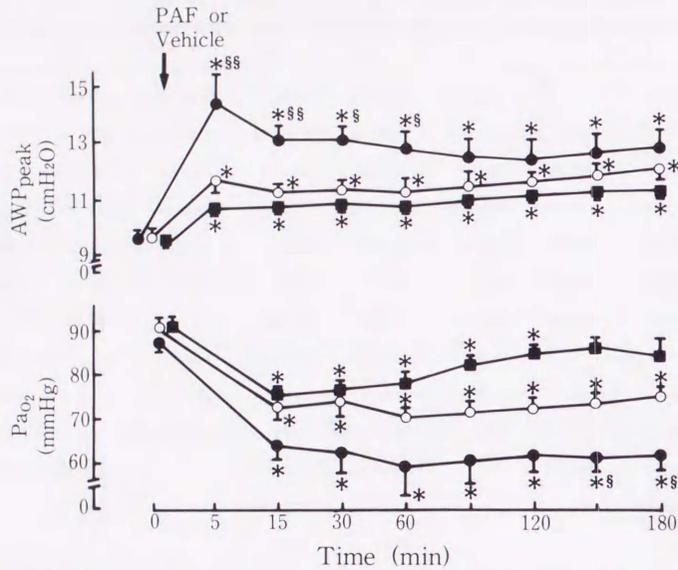


図6 PAF 群, PAF+CV 群および溶解液群での最大気道内圧 (AWP_{peak}), 動脈血 O₂ 分圧 (PaO₂) の経時的変化の比較

●—● PAF 群, ○—○ PAF+CV 群, ■—■ 溶解液群, * 注入前値に対する有意差, § 溶解液群および PAF+CV 群に対する有意差 (* $p < 0.05$, § $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$)

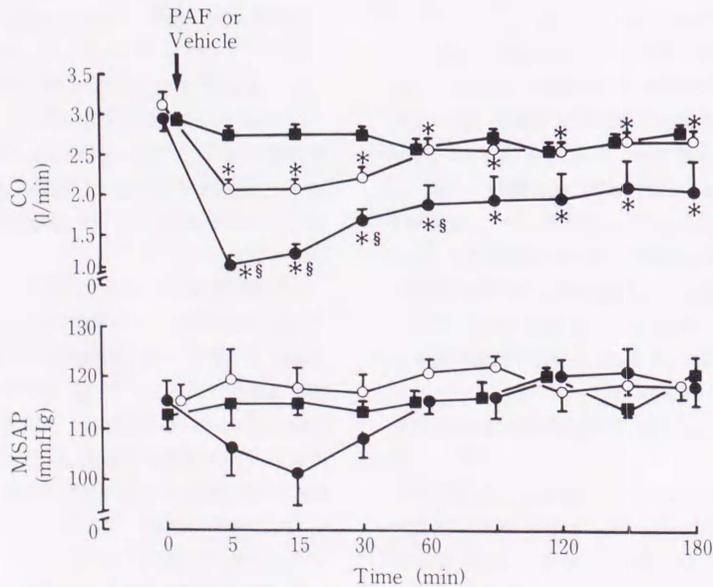


図7 PAF 群, PAF+CV 群および溶解液群での心拍出量 (CO), 平均体血圧 (MSAP) の経時的変化の比較

●—● PAF 群, ○—○ PAF+CV 群, ■—■ 溶解液群, * 注入前値に対する有意差, § 溶解液群および PAF+CV 群に対する有意差 (* $p < 0.05$, § $p < 0.05$)

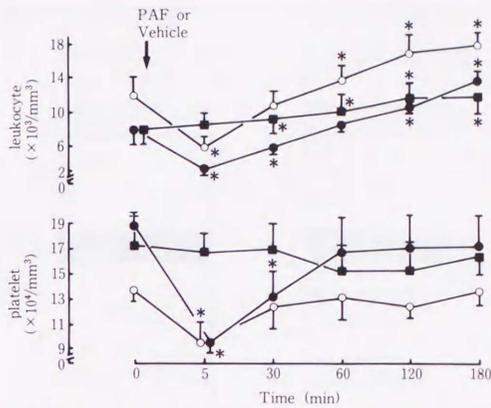


図8 PAF 群, PAF+CV 群および溶解液群での末梢血中の白血球および血小板数 (leukocyte, platelet) の経時的変化の比較

●—● PAF 群, ○—○ PAF+CV 群, ■—■ 溶解液群, * 注入前値に対する有意差 (*p<0.05)

環器病態に対して PAF 受容体拮抗阻害剤である CV-3988 の影響を比較検討した。つぎに PAF が本病態へ関与するための条件を満たし、かつ使用した CV-3988 がその特異性を有するかを確認するために、精製 PAF の気道内注入により生じる病態に対して CV-3988 の影響を比較検討した。これらの成績のうち CV-3988 が影響を及ぼしたと思われる指標の最大気道内圧、動脈血 O₂ 分圧、心拍出量、末梢血中の白血球および血小板数に関して注入後 5 分、15 分におけるそれぞれの注入前値に対する変化率で図11と図12にまとめた。

最大気道内圧は図11に示す如く塩酸と精製 PAF のそれぞれの注入により溶解液の注入の場合に比べ有意に上昇し、これらの変化は CV-3988 で有意に抑制された。また CV-3988 は塩酸による動脈血 O₂ 分圧の低下を有意に抑制し、精製 PAF による低下を抑制す

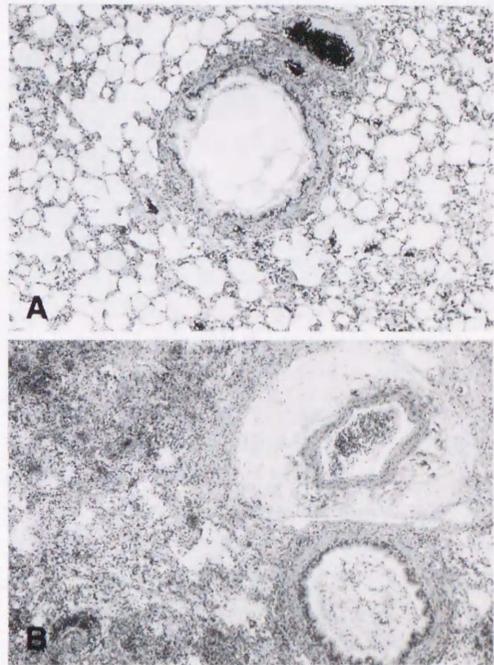


図9 塩酸注入後15分(A)と180分(B)における肺の光顕所見 (A: Dog 36, B: Dog 4 ヘマトキシリン-エオジン染色 ×40)

る傾向であった。心拍出量は図12に示す如く CV-3988 が塩酸による低下を抑制する傾向であり、また精製 PAF による著明な低下を有意に抑制した。末梢血中の白血球および血小板数は溶解液の注入を除いた塩酸と精製 PAF の場合において有意に減少し、これらの変化は CV-3988 で同様に抑制される傾向であった。

II. 酸による急性肺障害に対する PAF の作用機序

a. アトロピン前投与後の精製 PAF 気道内注入実験 (表11)

表10 PAF 群, PAF+CV 群および溶解液群での肺血管外水分量の比較

	Body Weight (kg)	Wet Weight (g)	Dry Weight (g)	Blood Content (g)	EVLW (ml)	EVLW/BW (ml/kg)
PAF	10.4±0.6	154.2±23.1	22.6±3.7	69.1±10.3	75.1±11.4	7.2±0.9*
P+CV	11.2±0.3	157.3±12.0	23.9±3.1	70.4±7.5	81.0±5.1	7.2±0.4*
Vehicle	10.7±0.8	127.2±8.1	21.7±2.5	65.2±4.3	47.3±7.3	4.5±0.7

PAF (PAF群), P+CV (PAF+CV群), Vehicle (溶解液群)

* 溶解液群に対する有意差 (*p<0.05)

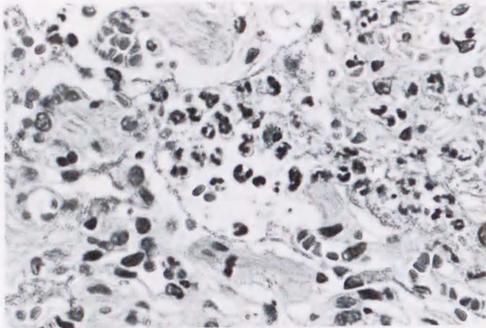


図10 塩酸注入後180分における肺の光顕所見 (Dog 4 ヘマトキシリン-エオジン染色 ×400)

表11にアトロピンを前投与した後、精製 PAF の注入を行った前後での最大気道内圧、循環動態、動脈血ガス分析、末梢血中の白血球および血小板数、ヘマトクリット値の経時的変化を示した。

AWPpeak は注入前値 $10.4 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ が注入後5分で $11.6 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ と軽度上昇したが、15分、30分、60分では、それぞれ $11.5 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O}$, $11.6 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O}$, $12.0 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ とほぼ同様の値を示した。MPAP および PCWP は注入後5分より有意に上昇した。CO は注入前値 $2.88 \pm 0.28 \text{ liter/min}$ が注入後5分で $1.60 \pm 0.17 \text{ liter/min}$ と有意に低下した後、注入前値へ復する傾向であった。

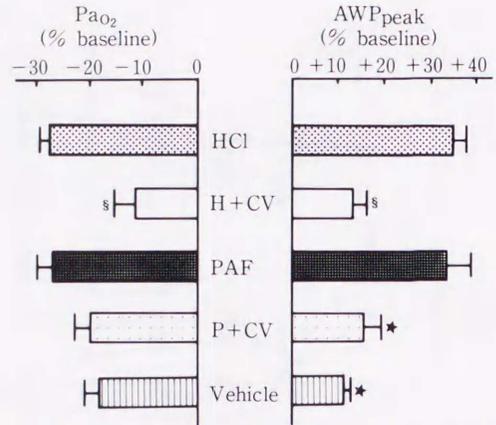


図11 塩酸、精製 PAF、PAF 溶解液の注入後15分での最大気道内圧 (AWPpeak)、動脈血 O₂ 分圧 (PaO₂) のそれぞれの注入前値に対する変化率の比較

HCl:塩酸群, H+CV:塩酸+CV 群, PAF:PAF 群, P+CV:PAF+CV 群, Vehicle:溶解液群, § 塩酸群に対する有意差, ★ PAF 群に対する有意差 (§p<0.01, ★p<0.05)

HR は注入前値 $215 \pm 6 \text{ beats/min}$ が注入後5分で $218 \pm 8 \text{ beats/min}$ と全んど変化なく、また15分、30分、60分でも $217 \pm 10 \text{ beats/min}$, $215 \pm 9 \text{ beats/min}$, $210 \pm 10 \text{ beats/min}$ と有意な変化を示さなかった。

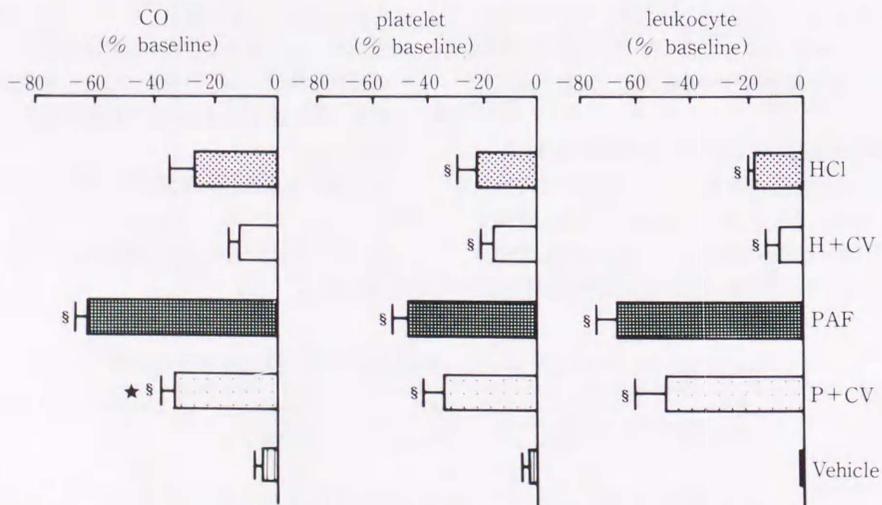


図12 塩酸、精製PAF、PAF溶解液の注入後5分での末梢血中の白血球および血小板数 (leukocyte, platelet)、心拍出量 (CO) のそれぞれの注入前値に対する変化率の比較
HCl:塩酸群, H+CV:塩酸+CV 群, PAF:PAF 群, P+CV:PAF+CV 群, Vehicle:溶解液群, § 溶解液群に対する有意差, ★ PAF 群に対する有意差 (§p<0.05, ★p<0.01)

表11 アトロピン前投与後の精製 PAF 気道内注入実験における諸種指標の変化

Time (min)	0	5	15	30	60	90	120	150	180
AWP peak (cmH₂O)	10.4±0.2	11.6±0.2 ^{**}	11.5±0.2 ^{**}	11.6±0.2 ^{**}	12.0±0.2 ^{**}	12.4±0.3 ^{**}	12.6±0.3 ^{**}	12.8±0.3 ^{**}	13.1±0.3 ^{**}
M P A P (mmHg)	15.4±1.4	20.9±1.2 ^{**}	19.6±1.6	19.8±1.9	20.3±2.0 [*]	21.1±1.8 [*]	22.3±1.8 [*]	22.1±2.1 [*]	22.9±2.4 [*]
P C W P (mmHg)	2.6±0.4	7.9±1.5 ^{**}	6.4±1.1 [*]	6.8±1.1 [*]	5.9±1.0 [*]	5.8±1.0 [*]	5.1±0.8 [*]	5.0±0.6 [*]	5.0±0.4 ^{**}
C O (l/min)	2.88±0.28	1.60±0.17 ^{**}	1.65±0.15 ^{**}	1.79±0.18 ^{**}	1.98±0.18 ^{**}	2.22±0.20 ^{**}	2.32±0.17 ^{**}	2.33±0.18 [*]	2.36±0.17 [*]
H R (beats/min)	215±6	218±8	217±10	215±9	210±10	210±8	207±7	206±6	202±5 [*]
M S A P (mmHg)	113±4	105±3 [*]	101±4 ^{**}	105±4	111±5	112±4	113±3	112±3	112±3
M C V P (mmHg)	3.5±0.7	3.3±0.8	3.2±0.8	3.4±0.7	3.6±0.8	3.5±0.8	3.7±0.8	3.9±0.9	4.0±0.9
P a O₂ (mmHg)	89.1±2.2		88.6±1.1	87.0±1.4	83.2±2.0	79.7±1.3 [*]	78.9±1.8 [*]	77.4±1.8 [*]	76.2±2.3 [*]
P a C O₂ (mmHg)	33.6±0.9		31.4±0.9 [*]	32.8±0.9	34.0±1.7	34.0±1.1	34.9±1.7	35.1±1.3	36.7±2.2
p H a	7.397±0.015		7.364±0.017 [*]	7.351±0.023 [*]	7.342±0.027 [*]	7.335±0.025 ^{**}	7.329±0.025 ^{**}	7.323±0.026 ^{**}	7.319±0.025 ^{**}
leukocyte (×10³/mm³)	9.9±0.9	3.0±0.9 ^{**}		6.2±0.4 ^{**}	10.1±0.8		13.4±0.7 ^{**}		14.9±1.0 ^{**}
platelet (×10⁴/mm³)	16.0±1.5	8.0±2.5 [*]		13.3±1.6 [*]	14.5±1.9		17.2±2.1		16.9±1.7
H c t (%)	40±2			47±1 [*]	47±2 ^{**}		48±1 [*]		49±2 ^{**}

* 注入前値に対する有意差 (*p<0.05, **p<0.01)

MSAP は注入後、一過性に低下し、MCVP は注入前後で有意な変化を示さなかった。Pao₂ は注入前値 89.1±2.2 mmHg が注入後15分、30分でそれぞれ 88.6±1.1 mmHg, 87.0±1.4 mmHg と有意な変化を示さず、また60分でも同様であった。Paco₂ および pHa は注入後、軽度低下した。leukocyte および platelet はそれぞれ注入前値 9.9±0.9×10³/mm³, 16.0±1.5×10⁴/mm³ が注入後5分で 3.0±0.9×10³/mm³, 8.0±2.5×10⁴/mm³ と著明に減少し、Hct は注入後30分で有意に上昇した。

b. PAF 群, PAF+アトロピン群および溶解液群との比較

最大気道内圧 (AWPpeak), 動脈血 O₂ 分圧 (Pao₂), 心拍数 (HR) (図13)

AWPpeak は図13の上段に示す如く注入後5分で PAF 群が 13.7±0.3 cmH₂O に対して PAF+アトロピン群では 11.6±0.2 cmH₂O と溶解液群の 10.8±0.1 cmH₂O とほぼ同程度まで有意 (p<0.01) に上昇が抑制され、また15分、30分でも同様な抑制を認めた。Pao₂ は図13の中段に示す如く注入後15分で PAF 群が 63.8±3.6 mmHg に対して PAF+アトロピン群では 88.6±1.1 mmHg と有意 (p<0.05) に低下が抑制され、また30分、60分でも同様な抑制を認めた。HR は図13の下段に示す如く注入後5分で PAF 群が 167±11 beats/min に対して PAF+アトロピン群では 218±8 beats/min と有意 (p<0.01) に減少が

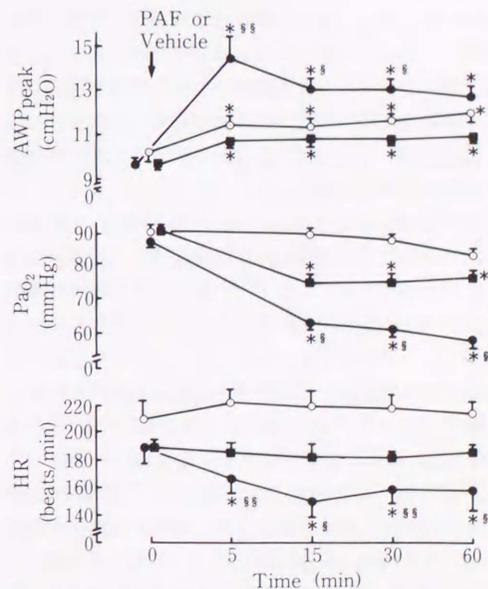


図13 PAF群, PAF+アトロピン群および溶解液群での最大気道内圧 (AWPpeak), 動脈血 O₂ 分圧 (Pao₂), 心拍数 (HR) の経時変化の比較

●—● PAF群, ○—○ PAF+アトロピン群, ■—■ 溶解液群, * 注入前値に対する有意差, § 溶解液群および PAF+アトロピン群に対する有意差 (*p<0.05, §p<0.05, §§p<0.01)

表12 アトロピン前投与後の塩酸気道内注入実験における諸種指標の変化

Variables	Time (min)	0	5	15	30	60	90	120	150	180
AWP peak (cmH ₂ O)		9.8±0.2	10.3±0.2**	10.4±0.2**	10.5±0.2**	10.6±0.2**	10.9±0.2**	11.0±0.2**	11.4±0.3**	11.7±0.3**
MPAP (mmHg)		18.8±0.9	20.3±1.1*	20.8±1.4*	21.1±1.5*	21.0±1.5	22.3±1.6*	23.3±2.1*	24.6±2.4*	24.6±2.2*
PCWP (mmHg)		6.7±0.9	7.1±1.3	7.3±1.4	6.2±1.6	7.1±1.6	7.2±1.9	8.1±1.8	7.8±1.8	8.7±1.4
CO (l/min)		2.81±0.37	2.72±0.40	2.83±0.38	2.91±0.37	2.88±0.39	2.81±0.35	2.74±0.30	2.87±0.26	2.80±0.24
HR (beats/min)		204±9	204±9	201±10	202±10	196±11	185±14	196±13	198±12	200±18
MSAP (mmHg)		118±5	118±5	119±6	120±6	120±5	119±6	121±5	119±5	117±4
MCVP (mmHg)		3.7±0.8	3.7±0.8	3.8±0.8	3.8±0.8	4.0±0.9	4.2±0.8	4.1±0.7	4.3±0.7	4.6±0.7
PaO ₂ (mmHg)		88.8±2.4		87.2±3.0	85.7±3.2	84.1±2.5**	82.8±3.2*	80.7±3.5*	78.2±2.6**	77.9±2.7**
PaCO ₂ (mmHg)		34.0±0.9		33.1±0.4	33.7±1.0	35.2±1.7	34.5±1.4	36.2±1.4	36.4±1.6	36.5±1.7
pH _a		7.372±0.018		7.369±0.016	7.364±0.015	7.364±0.016	7.355±0.016	7.341±0.021*	7.339±0.017**	7.334±0.016*
leukocyte (×10 ³ /mm ³)		11.0±0.9	8.1±1.0		12.4±1.4	13.3±1.1**		14.8±0.8**		16.4±0.8**
platelet (×10 ⁴ /mm ³)		18.3±1.5	12.5±1.0*		15.1±2.0**	18.4±2.2		16.5±1.4**		17.6±1.4
Hct (%)		43±2			43±2	44±2		43±2		45±2

* 注入前値に対する有意差 (*p<0.05, **p<0.01)

抑制され、また15分、30分、60分でも有意 (p<0.05) な抑制を認めた。

c. アトロピン前投与後の塩酸気道内注入実験 (表12)

表12にアトロピンを前投与した後、塩酸の注入を行った前後での最大気道内圧、循環動態、動脈血ガス分析、末梢血中の白血球および血小板数、ヘマトクリット値の経時変化を示した。

AWPpeak は注入前値 9.8±0.2 cmH₂O が注入後5分で 10.3±0.2 cmH₂O と軽度上昇したが15分、30分、60分では、それぞれ 10.4±0.2 cmH₂O, 10.5±0.2 cmH₂O, 10.6±0.2 cmH₂O とほぼ同様の値を示した。MPAP は注入後5分より上昇し、PCWP は注入前後で有意な変化を示さなかった。CO は注入前値 2.81±0.37 liter/minが注入後5分で 2.72±0.40 liter/min と有意な変化はなく、また15分、30分、60分においても同様であった。HR は注入前値 204±9 beats/min が注入後5分で 204±9 beats/min と変化なく、また15分、30分、60分においても有意な変化を示さなかった。また MSAP および MCVP は注入前後で有意な変化を示さなかった。PaO₂ は注入前値 88.8±2.4 mmHg が注入後15分、30分でそれぞれ 87.2±3.0 mmHg, 85.7±3.2 mmHg と有意な変化を示さず60分では 84.1±2.5 mmHg と軽度低下した。また PaCO₂ および pH_a は注入後、有意な変化を示さなかった。leukocyte は注入前値 11.0±0.9×10³/

mm³ が注入後5分で 8.1±1.0×10³/mm³ と減少傾向を示し、platelet は注入前値 18.3±1.5×10⁴/mm³ が

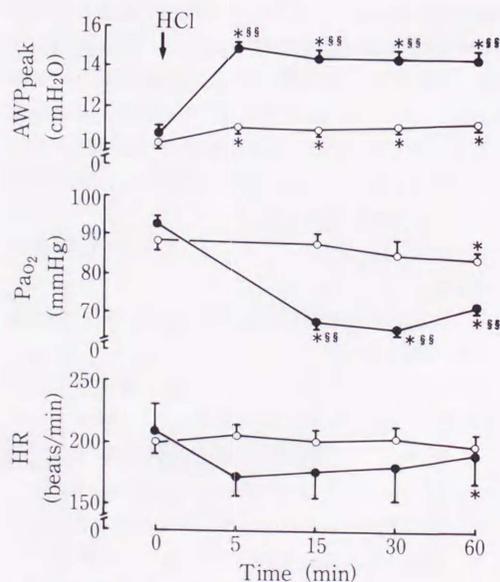


図14 塩酸群と塩酸+アトロピン群での最大気道内圧 (AWPpeak), 動脈血 O₂ 分圧 (PaO₂), 心拍数 (HR) の経時変化の比較

●—● 塩酸群, ○—○ 塩酸+アトロピン群, * 注入前値に対する有意差, § 両群間での有意差 (*p<0.05, §p<0.05, §§p<0.01)

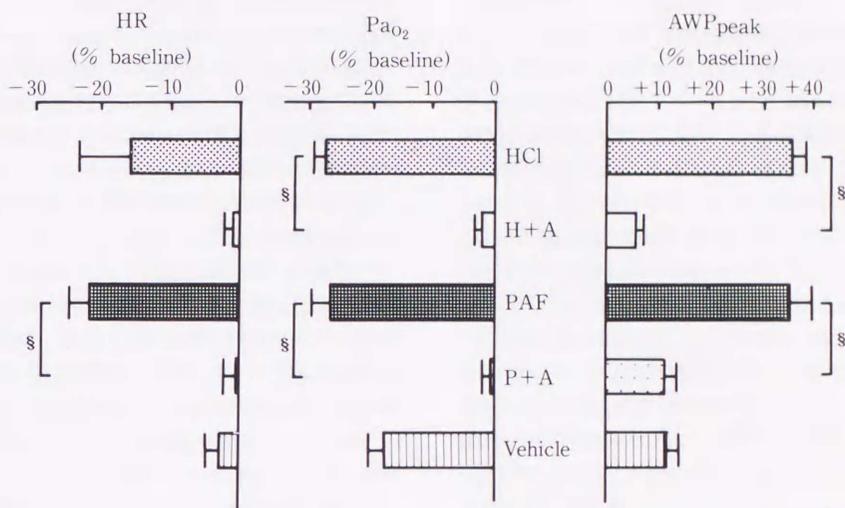


図15 塩酸、精製 PAF、PAF 溶解液の注入後15分での最大気道内圧 (AWP_{peak})、動脈血 O₂ 分圧 (PaO₂)、心拍数 (HR) のそれぞれの注入前値に対する変化率の比較

HCl:塩酸群, H+A:塩酸+アトロピン群, PAF:PAF群, P+A:PAF+アトロピン群, Vehicle:溶解液群, *p<0.05

注入後5分で $12.5 \pm 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と有意 ($p < 0.05$) に減少した。Hct は注入後、有意な変化を示さなかった。

d. 塩酸群と塩酸+アトロピン群との比較

最大気道内圧 (AWP_{peak})、動脈血 O₂ 分圧 (PaO₂)、心拍数 (HR) (図14)

AWP_{peak} は図14の上段に示す如く注入後5分で塩酸群が $15.0 \pm 0.3 \text{ cmH}_2\text{O}$ に対して塩酸+アトロピン群では $10.3 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ と著明にその上昇が抑制され、また15分、30分、60分でも同様な抑制を認めた。PaO₂ は図14の中段に示す如く注入後15分で塩酸群が $67.1 \pm 1.4 \text{ mmHg}$ に対して塩酸+アトロピン群では $87.2 \pm 3.0 \text{ mmHg}$ と著明に低下が抑制され、また30分、60分でも同様な抑制を認めた。HR は図14の下段に示す如く注入後5分より塩酸群が $173 \pm 21 \text{ beats/min}$ に対して塩酸+アトロピン群では $204 \pm 9 \text{ beats/min}$ と減少が抑制される傾向であり、また15分、30分でも同様の傾向を認めた。

【小括】

酸による急性肺障害に対する PAF の作用機序として迷走神経反射を介する機序を解明するため、精製 PAF と塩酸をそれぞれ注入することにより生じる早期の呼吸器病態に対して、副交感神経遮断剤であるアトロピンの影響を比較検討した。これらの成績のうちアトロピンが明らかな影響を及ぼした指標の最大気道内圧、動脈血 O₂ 分圧および心拍数に関して、注入後

15分におけるそれぞれの注入前値に対する変化率で図15にまとめた。

精製 PAF の注入による最大気道内圧の上昇はアトロピンの前投与で、溶解液による場合とほぼ同程度までに抑制された。また塩酸の注入による場合もアトロピンの前投与でほぼ完全に抑制された。精製 PAF と塩酸のそれぞれの注入による動脈血 O₂ 分圧の低下は、アトロピンの前投与でほぼ完全に抑制された。精製 PAF による心拍数の減少はアトロピンでほぼ完全に抑制され、また塩酸による減少傾向はアトロピンで抑制される傾向であった。

考 察

肺はガス交換を行う主要な臓器であるが、そのみならず種々の血管作動性物質の活性化、不活化^{24,63,79)} および多彩な生物活性を有する物質の合成、放出^{64,66)} を行う代謝臓器でもある。その代謝機能は特に急性肺障害の際に強く影響され⁶⁵⁾、その結果ヒスタミン、セロトニン、アラキドン酸代謝物質¹⁸⁾、活性化された補体³⁴⁾、活性酸素²³⁾、トロンビン³³⁾ などの生物活性物質が過剰に産生されたり、不活化の低下が生じたりする。そのため恒常性の維持が失われて多彩な病態が発生することから、この生物活性物質が急性肺障害の病態発生機序に関与している可能性が考えられる⁶⁵⁾。

血小板活性化因子 (PAF) は IgE で感作したウサギ

の好塩基球で抗原刺激した際に産生され、非常に微量でウサギの血小板を活性化する生物活性物質として、1972年に Benveniste らにより発見、同定され⁷⁾、1980年に Hanahan らにより構造決定された³⁹⁾。この物質は同じ磷脂質であるアラキドン酸代謝物質とは異なり、産生された大部分が細胞内へ留まり、細胞外へ放出されるのは極めて微量である^{41,46)}。そしてその特異的受容体を介して標的細胞へ情報伝達することが示唆されているため、いわゆるオートコイドとして分泌される局所ホルモンとは異なる新しい型の化学伝達物質と考えられる⁴¹⁾。PAF は、その前駆物質である1-アルキル-2-アシルグリセロフォスフォコリンから合成される⁸⁴⁾ が、この物質は細胞膜を形成する磷脂質でもあり肺胞マクロファージ、好中球、単球などの細胞や各臓器に広く豊富に分布している⁵⁰⁾。PAF の生理活性として好中球活性化作用^{38,68)}、血管透過性亢進作用²⁷⁾、体血圧降下作用、心筋収縮力の抑制作用³⁹⁾などを有することから、臨床的に炎症やショックに関与する物質として検討が行われている。炎症を伴うエンドトキシンによる急性肺障害¹¹⁾において、PAF 受容体拮抗阻害剤である CV-3988 が心拍出量低下、体血圧低下および肺血管透過性亢進を抑制することが報告されている¹⁵⁾。

胃液の誤嚥により生じる ARDS の病態は酸による急性肺障害であり、本病態において酸およびそれによる炎症反応で PAF が産生される結果、炎症細胞の活性化を生じ、相乗的に炎症を増強する可能性が考えられる。さらに PAF の強力な気道および血管平滑筋攣縮作用、血管透過性亢進作用、心機能抑制作用などの生理活性を介して、呼吸器および循環器系の病態発生機序に関与することが推測されるが未だ解明されていない。この点に関して本研究の成績より考察してみる。

1. 酸による急性肺障害に対する PAF の関与

酸による急性肺障害において臨床上的 ARDS と同様の病態を引き起こす^{4,44,75)} ために、本研究では0.1規定、約 pH 1.0 の塩酸を気道内へ注入することにより実験モデルを作製した。また一般に内因性の生物活性物質が化学伝達物質として病態発生機序に関与するには、以下に述べる条件が満たされなければならない⁵¹⁾。即ち1) その生物活性物質により同様の病態が惹起できること、2) その生物活性物質が病態発生部位あるいは周辺に十分放出されていること、3) その放出が検出可能であること、4) 濃度依存性に病態の強さと相関すること、5) 生物活性物質の放出あるいはその生理活性作用を抑制することより病態を減弱あるいは消失させることが可能であること、の以上5つ

の条件である。しかし PAF に関しては、その血中半減期が約30秒と短く血液中より速やかに消失する⁹⁾ こと、各種の刺激により細胞外へ放出される量は極めて微量である^{41,46)} ことなどから、現在のところ簡便な微量定量法が確立されていない⁶⁷⁾。そのため2)、3)、4) の証明は困難であり、本研究では1) および5) に関する条件の検討を精製 PAF および PAF 受容体拮抗阻害剤である CV-3988 を用いて行った。使用した精製 PAF は各臓器、細胞から多く同定されており、かつ最も強力な生理活性を示すアルキル基の構造が $C_{16}H_{33}$ の精製物質である⁴¹⁾。また CV-3988 は PAF の構造類似体であり、PAF 受容体に対して PAF との結合を拮抗的に阻害し、その特異性は PAF による *in vitro* での血小板凝集反応および *in vivo* での体血圧降下作用を抑制することから確かめられている⁷⁷⁾。

1. 最大気道内圧、血液ガスおよび末梢血中の血球数

最大気道内圧は人工呼吸器に接続して一定の換気量を肺内へ送り込んだ際に気道内で発生する最大の圧力であり、臨床的に人工呼吸管理を行う場合、種々の病態変化を反映することが知られている。急性肺障害においてこの最大気道内圧が異常に上昇する原因は、1) 気道の機能的な攣縮や、分泌物、粘膜浮腫による機械的な閉塞などで気道抵抗が上昇した場合、2) 肺の間質性水腫や肺胞性水腫などにより静肺コンプライアンスが低下した場合などが考えられる。PAF は強力な気道攣縮作用を有し、気道の肺胞マクロファージ、好中球などから炎症の際に産生される⁴¹⁾ ことから、まず著者は酸で生じる炎症を伴った急性肺障害^{35,47)} での最大気道内圧上昇に対して PAF が関与する可能性を考えた。本研究で塩酸を注入した場合、最大気道内圧は注入後5分で注入前値に対して135±3%と最高値に達した後は軽度低下傾向を示し、その後60分以降より漸次上昇していく二相性の変化を認め、これまでの報告⁴⁷⁾ と一致する。さらに注入5分での上昇が CV-3988 の前投与により注入前値に対して114±3%と有意に抑制され、また早期の病理組織像において明らかな水腫性変化を認めなかった。従って特に早期の最大気道内圧の上昇は器質的な静肺コンプライアンスの変化によるより、PAF の可逆的な気道攣縮で生じていることが示唆される。この可逆性については摘出肺の実験において早期の上昇が軽度となること、さらに気管支拡張剤の β -刺激剤により完全に抑制される¹²⁾ ことから裏付けられる。次に精製 PAF を注入した場合、最大気道内圧は注入後5分で注入前値に対して134±5%と塩酸の場合とほぼ同程度の上昇を

示し、これが CV-3988 の前投与により $116 \pm 4\%$ と有意に抑制され、PAF の経気道的注入による気道攣縮作用およびそれに対する CV-3988 の特異的抑制効果が確かめられた。さらにその特異的な抑制が注入後 60 分まで認められ、Denjean らの報告した PAF による気道攣縮時間^{3,19)} と一致し、また本研究での塩酸による最大気道内圧の上昇に対する CV-3988 の抑制時間とほぼ同様であった。以上のことから塩酸の注入によって生じる早期の最大気道内圧の上昇が、PAF の生理活性である気道攣縮作用を介した結果であると考えられた。一方、後半に認める最大気道内圧の上昇に対し、PAF の作用時間から考えてその関与は少ないと思われる。実際、本研究で塩酸による漸増性の上昇に対して CV-3988 の抑制効果を認めなかった。それは、むしろ塩酸による気道粘膜の炎症性浮腫、気道内への水腫液の浸出³⁵⁾ など器質的な変化による気道抵抗の上昇や、肺胞構造を正常に保持する作用の肺表面活性物質の破壊²⁵⁾、間質および肺胞の水腫性変化⁴⁷⁾ などによる静肺コンプライアンスの低下で生じると考えられる。実験的にも水腫性変化と最大気道内圧の上昇が正の相関を示し、水腫性変化を抑制することでその上昇の軽減が認められている¹²⁾。

急性肺障害における血液ガスの変化として、ガス交換障害による著明な低酸素血症を早期から認める^{17,21,49)}。その発生機序としては主に末梢気道の攣縮およびそれに続く肺胞の虚脱、無期肺により換気血流比不均等分布の増加とシャントが形成されるため生じると考えられる。従って本研究でも気道攣縮により生じた早期の最大気道内圧の上昇が抑制されたことから、それに伴う動脈血 O_2 分圧の低下に対して同様の結果が予想される。これについては本研究で塩酸を注入した場合、動脈血 O_2 分圧は注入後 15 分で注入前値に対して $72 \pm 2\%$ と著明に低下し、これが CV-3988 の前投与により $89 \pm 3\%$ と有意に抑制された。また精製 PAF を注入した場合においても $73 \pm 3\%$ と著明に低下したのに対して、CV-3988 の前投与で $80 \pm 3\%$ と抑制傾向を認め、最大気道内圧の場合とほぼ同様の抑制結果であった。以上のことから塩酸の注入によって生じる動脈血 O_2 分圧低下は、PAF による気道攣縮作用を介して惹起されている可能性が考えられた。さらに時間的経過に伴い、この攣縮に続く非可逆的な末梢気道の閉塞や水腫液による閉塞が加わって、動脈血 O_2 分圧の低下を持続させているものと推測された。

急性肺障害の早期に好中球と血小板の活性化が生じる結果、末梢血中において白血球および血小板数の低下が惹起される^{31,74)}。PAF は C5a などの起炎刺激に

より肺胞マクロファージ、好中球などから産生され、血小板は勿論のこと好中球の遊走、凝集および活性化作用を有し^{7,38)}、その経気道的投与によって末梢血中での血球減少を惹起する^{3,19)}。このことから酸による急性肺障害での血球減少^{35,47)} を引き起こす活性化物質の一つに PAF の可能性が考えられる。まず本研究において塩酸を注入した場合、末梢血中の白血球および血小板数は注入後 5 分でそれぞれの注入前値に対して $83 \pm 2\%$ 、 $76 \pm 6\%$ と有意な減少を認め、これまでの報告^{35,47)} と一致する。さらにこの変化が CV-3988 の前投与により $91 \pm 5\%$ 、 $83 \pm 5\%$ と抑制傾向を示したことから、血球の活性化物質としての PAF の可能性が示唆される。また精製 PAF を注入した場合、末梢血中の白血球および血小板数はそれぞれ $33 \pm 7\%$ 、 $52 \pm 6\%$ と著明に減少し、注入後 180 分の病理組織像でも好中球の間質および肺胞腔への浸潤を認め PAF の血球活性化作用が裏づけられる。しかし CV-3988 が精製 PAF による血球減少に対し $50 \pm 10\%$ 、 $65 \pm 8\%$ と塩酸注入の場合と同様な抑制傾向を示したものの有意な抑制ではなく、*in vitro* での PAF による血小板凝集に対する特異的な抑制効果⁷⁷⁾ と食い違う。その原因として、ラットの摘出肺へ気道内注入した PAF の 96% が II 型肺胞上皮細胞と気管支上皮細胞へ取り込まれ、残り 4% が灌流液中へ流入することが認められており³⁰⁾、本研究では CV-3988 が循環血液中へ流入した一部の精製 PAF による凝集反応に対して抑制効果を示し、そのため白血球および血小板数減少の抑制傾向しか認められなかったと思われる。そして大部分の精製 PAF が取り込まれた気道に対して CV-3988 の経静脈的投与では十分に行き渡らず、PAF がロイコトリエン B_4 やトロンボキサン A_2 の産生作用^{27,45)} を発現し、それによる好中球活性化作用⁵³⁾ や血小板活性化作用⁵²⁾ の生じたことも推測される。従って塩酸の注入により産生された PAF あるいはそれにより放出された二次的な伝達物質を介して、好中球および血小板が活性化され肺血管内へ凝集した結果、末梢血中での血球減少が生じたと考えられた。

以上の成績から酸による急性肺障害において、酸の直接的な刺激やその炎症刺激で活性化された補体成分などにより、気道内に存在する肺胞マクロファージ、好中球、単球などの種々の細胞から PAF が産生され、その生理活性により早期の気道攣縮と好中球および血小板の活性化を惹起することが推測された。さらに PAF による気道攣縮作用が換気血流比不均等分布の増加とシャントの形成を招来し、低酸素血症を惹起する機序が考えられた。

2. 肺および心循環

急性肺障害の肺循環病態として肺動脈圧の上昇を認めるが、これは急性期に著明な一過性の上昇を示し、その後は中等度の上昇が持続する二相性の変化である¹¹。その発生機序として酸による急性肺障害では、イヌに塩酸を注入して肺動脈造影を行った場合、著明な肺動脈攣縮像と、血管走行の中断像および病理組織像での肺血管内の血栓やフィブリンを認める¹⁰ことから、肺血管の機能的な攣縮機序と機械的な閉塞機序の二通りが考えられる。後者の場合、フィブリンや血小板血栓などによる血管内腔の閉塞と、水腫液で肺の間質圧が上昇することによる血管の圧迫閉塞が示唆されている⁸³が、これらはある程度、時間的に経過した時点での機序と思われる。そしてフィブリンの形成に必要なトロンピンが血管内皮細胞から PAF を産生し⁵⁵、さらに活性化された好中球、血小板による血管透過性亢進が考えられている^{11,31}ことから、まず PAF が機械的な閉塞機序に関与する可能性が推測される。本研究における肺動脈圧は塩酸の注入で早期に一過性の上昇を示した後、60分以降から漸次上昇する二相性の変化を認めたが、その漸増性の上昇に対して CV-3988 の抑制効果はなく、この機序に対する PAF の関与は少ないと考えた。

次に前者の機能的な肺血管の攣縮機序として、エンドトキシンによる急性肺障害では主にトロンボキサン A₂ の作用によることが確かめられている^{11,81}が、酸による急性肺障害では否定的である³⁵。一つの可能性として、肺胞の局所的な低酸素状態により直接的あるいは化学伝達物質などの間接的な作用で惹起される低酸素性肺血管攣縮 (HPV)⁸ による機序が考えられている^{25,85}。ラットに対して低酸素刺激を行った際に気管支肺胞洗浄液中より PAF が検出され⁶⁰、PAF を介した HPV による機能的な攣縮機序が推測されるが、本研究において塩酸の注入による肺動脈圧の上昇は CV-3988 では全く抑制できず、肺血管の機能的攣縮機序に対しても PAF の関与は少ないと思われた。

急性肺障害の心循環病態として心拍出量の低下を認めるが、これは肺動脈圧の場合と同様に二相性の変化を示す^{35,56}。その病態発生機序として、後半に認める心拍出量低下は肺血管透過性亢進により血漿成分が肺の間質および肺胞腔へ漏出する結果、循環血液量の低下を来すために惹起されることが示唆されている⁴。一方、透過性亢進による多量の血漿成分の漏出を認めない早期の心拍出量低下については、これより他の機序が考えられる。Manny ら⁴⁷ はイヌに対して塩酸を注入した場合、注入後30分から60分にかけて気道内よ

り採取した水腫液が心臓の乳頭筋の発生張力を抑制することから、化学伝達物質などの間接的因子を介する機序を示唆している。PAF は *in vivo* において濃度依存的な体血圧低下と、左心室の収縮力低下および上行大動脈血流量の低下を惹起させ、さらに *in vitro* において心筋に対する負の変力性作用を示す³⁹。本研究において塩酸を注入した場合、心拍出量は注入後5分で注入前値に対して73±8%と有意に低下し、これが CV-3988 の前投与により87±3%と抑制傾向を認めたことから、早期の心拍出量低下を来たす原因物質としての PAF の可能性が示唆される。次に精製 PAF を注入した場合、心拍出量は注入後5分で注入前値に対して37±4%と著明に低下し、これが CV-3988 の前投与により66±5%と有意に抑制され、またこの抑制が注入後60分まで認められた。これにより PAF の生理活性である心機能抑制作用と CV-3988 の特異的抑制効果は明らかであり、またその抑制時間が本研究での精製 PAF による気道攣縮の作用時間と一致したことからも裏付けられる。従って塩酸の注入による早期の心拍出量の低下は PAF の生理活性を介したものと考えられた。ところで Huval ら³⁵ の炎症反応の結果、活性化した好中球や血小板から産生されるトロンボキサン A₂ が主な原因であるとする報告と本研究での成績、さらに PAF のトロンボキサン A₂ 産生作用とを考えあわせると、本病態に対して PAF がより一次的な伝達物質であることの推論が可能である。そして宇都宮ら⁷⁸ はトロンボキサン A₂ が濃度依存性に心筋収縮力を抑制しないこと、さらにトロンボキサン A₂ の産生が消失した時点でも依然抑制が認められることから、トロンボキサン A₂ は心筋収縮力の抑制に対し第一的な原因物質にはならないとしている。

以上の成績から、酸による急性肺障害において産生される PAF がその生理活性である心機能抑制作用を介して、心拍出量低下に関与していることが推測された。また肺動脈圧の上昇に対する PAF の関与は少ないと考えられた。

3. 肺水腫

正常の肺胞領域において、微小血管内皮の細胞間隙は勿論のこと細胞内も水分の通路になる一方、肺胞上皮はこれらの通路がきわめて小さく血管外へ漏出した水分の肺胞内への移動を阻止し、それと共にリンパ管は間質内の水分を再吸収することで肺胞および間質の過剰な水分貯留を回避している^{62,70}。そのため、この領域での水分移動に対する恒常性の破綻が間質性および肺胞性水腫につながると考えられる⁶²。酸による急性肺障害での肺水腫成立機序として、塩酸の気道内注

入早期の病理組織像において障壁となる I 型肺胞上皮細胞の変性、壊死を認め²⁵⁾、また塩酸の直接作用で肺微小血管内皮細胞が損傷され透過性が亢進する²⁶⁾ことから、早期に酸自体による肺胞性水腫ならびに間質性水腫の発生が推測される。しかし Sznajder ら⁷²⁾はイスを用いた実験モデルに対して血漿交換および血液透析をそれぞれ行った場合、血漿交換による方が塩酸で生じる肺水腫をより一層軽減することから、塩酸の直接作用以外に化学伝達物質や補体などによる肺水腫の増強作用を推論している。炎症の際に産生される PAF は、その生理活性である好中球および血小板の活性化作用により血管の透過性を亢進し⁵¹⁾、またイスに PAF を静注した場合、水腫性変化を定量化した肺血管外水分量が増加する⁵²⁾。本研究において塩酸を注入した場合、肺血管外水分量の増加とそれによる血液濃縮で生じたヘマトクリット値の上昇および病理組織像での著明な肺水腫、好中球の肺胞内への浸潤を示し、さらに肺血管外水分量の増加が CV-3988 により抑制される傾向を認めた。一方、精製 PAF の注入による肺血管外水分量の増加は CV-3988 では全く抑制できず、PAF の経気道的な注入による肺水腫に対して CV-3988 の特異的抑制効果はなく、本研究での肺水腫に対する PAF の検討には限界があると思われる。これは精製 PAF の気道内注入により、塩酸の場合と同様、肺胞上皮の損傷による肺胞性水腫を生じ、その際 CV-3988 の経静脈的投与では同部位へ十分に行き渡らず、特異的抑制を示さなかった可能性が考えられる。今後、CV-3988 の経気道的投与による、これら一連の検討が必要と思われた。

II. 酸による急性肺障害に対する PAF の作用機序

これまでの検討で酸による急性肺障害において、気道攣縮とそれに伴う低酸素血症および心機能低下に対して PAF の関与が示唆され、それは特に塩酸注入後 60分ないし 90分までの早期に限られて認められた。この早期の気道攣縮の機序として以前より迷走神経反射を介した作用が考えられており、次にこの機序と本研究で示唆された PAF を介する機序との相互関係について検討を行った。

気道平滑筋の神経性調節において唯一、攣縮作用を有する神経は副交感神経系であり哺乳動物の気道へ豊富に分布している⁵⁴⁾。実際にこの神経系は迷走神経を介して以下に述べる反射弓を形成し、気道攣縮作用を発現すると思われる^{6, 57, 73)}。即ち気道内に存在する被刺激受容体や迷走神経 C 線維受容体などの知覚性受容体から発した求心性線維は上行して延髄の迷走神経核

へ入り、そこから遠心性線維として筋前線維を形成して下降し、気道壁内に存在する迷走神経節でシナプスを形成した後、節後線維となって気管から終末細気管支に至るまでの気道平滑筋へ分布する。肺での局所的な刺激による気道攣縮の機序を考える場合、その部位に近接する 1) 知覚性受容体と 2) 神経節あるいは節後線維の賦活化、興奮が主に関係してくると思われる。このうち被刺激受容体は溶液による粘膜への機械的な接触やクエン酸、アンモニアなどの化学物質によって賦活化される²⁾ため、塩酸の気道内注入により惹起される気道攣縮に対して、その賦活化による迷走神経反射の関与が考えられている^{16, 85)}。しかし一般に被刺激受容体を機械的に刺激した場合に生じる気道攣縮の持続時間は短く、また遠心性線維である頸部迷走神経の電気刺激による攣縮も 15秒から 30秒で最大に達し、その後は刺激を続けても漸減してしまう⁷³⁾。さらに気道内へ注入された塩酸は中枢気道では注入後 5秒ですでに中和され、30秒では肺胞領域での中和が全て完了する³⁷⁾ことから、塩酸の注入により惹起される持続性の気道攣縮を引き起こす機序には何らかの増強因子が作用していることが推測され、その一つに PAF の可能性が考えられる。まず本研究において精製 PAF を気道内へ注入した場合、最大気道内圧は注入後 5分て注入前値に対して $134 \pm 5\%$ と上昇し、これがアトロピンの前投与により $111 \pm 2\%$ と、溶解液を注入した場合の $112 \pm 2\%$ と同程度の上昇までに抑制された。このことは PAF 自体の気道平滑筋に対する直接作用はなく、PAF による気道攣縮の殆んどが迷走神経反射を介した作用であることを示唆している。Leff らはイスの気管において、PAF による気管筋の張力増加をアトロピンで抑制し、PAF の同様な迷走神経刺激作用を報告している⁴³⁾。また迷走神経は心臓における洞結節を支配し、その刺激によって洞性徐脈が生じることが知られているが、本研究で精製 PAF の注入により生じた心拍数の減少がアトロピンによりほぼ完全に抑制されており、PAF の迷走神経刺激作用を裏付けるものと考えられた。次にこの PAF の攣縮機序から推論すると、塩酸の注入により生じる PAF を介した気道攣縮がアトロピンで同様に抑制されなければならない。これについては本研究で塩酸を注入した場合、最大気道内圧は注入後 5分て注入前値に対して $135 \pm 3\%$ と上昇し、これがアトロピンにより $106 \pm 1\%$ とほぼ完全に抑制されており矛盾はしない。以上のことから塩酸の注入により生じる気道攣縮に対して、PAF が迷走神経反射弓を刺激することでその作用を発現している機序が示唆された。ところで本研究にお

ける成績と、Denjean らの PAF が迷走神経反射弓へ作用しないとする成績¹⁹⁾ が相反した理由に、実験対象と方法の違いによることが考えられる。即ち PAF の示す生理活性には種特異性がありマウス、ラット、サルなどの血小板には PAF 受容体が存在せず¹⁴⁾、また本研究で精製 PAF の注入により心拍数が減少したのに対し、彼らのマントヒヒの実験において合成 PAF を注入した場合には反対に増加している。さらにアトロピンを前投与する代わりに最大気道内圧の上昇が認められた時点での後投与を行っていることから、PAF による気道攣縮に対してアトロピンの効果や発生機序は異なってくると推測された。

一般にイヌの迷走神経を刺激した場合、気管から内径 0.5 mm までの細気管支にかけて広範な攣縮像を認め、特に内径 1 mm から 3 mm の末梢気道において著明であり、この部位が迷走神経の支配を最も強く受けていると考えられる^{13, 36)}。従って本研究で塩酸および精製 PAF による最大気道内圧の上昇がアトロピンにより完全に抑制されたことは、それによる気道の攣縮が主に末梢気道の攣縮であることを示唆する。さらに末梢気道の抵抗増大は肺胞の換気を障害し血液ガスの悪化を招来することから、最大気道内圧の場合と同様なアトロピンによる抑制効果が血液ガス所見でも認められると思われる。これについては本研究において、塩酸と精製 PAF のそれぞれの注入により生じた動脈血 O₂ 分圧の低下は、注入後15分で注入前値に対してそれぞれ72±2%、73±3%と著明であり、これがアトロピンを前投与すると98±1%、99±2%にとどまり、最大気道内圧の場合とほぼ同様の抑制結果であった。従って塩酸の注入により生じる動脈血 O₂ 分圧の低下は、主に PAF の迷走神経刺激により末梢気道が攣縮した結果と考えられた。

以上の成績から、酸による急性肺障害の気道攣縮は酸の直接的な知覚性受容体の刺激に加えて、迷走神経節に近接する肺胞マクロファージ、好中球などから PAF が産生され、これが迷走神経節後線維を刺激して反射性攣縮作用を増強している機序が推測された。

以上、イヌの酸による急性肺障害モデルに対して病態生理学的な検討を行った結果、塩酸の気道内注入により PAF が産生され、その生理活性を介して早期の気道攣縮、低酸素血症および心機能低下へ関与することが示唆された。さらにその気道攣縮に対する PAF の作用機序として、PAF が酸による直接的な迷走神経の反射性攣縮を増強する機序が推測された。

本論文の要旨は第27回日本胸部疾患学会総会（昭和

62年、4月）、第28回日本胸部疾患学会総会（昭和63年、4月）、第84回米国胸部疾患学会（昭和63年、5月）、国際気道過敏性シンポジウム（昭和63年、10月）において発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った広島大学医学部第二内科・山木戸道郎教授に謹んで感謝の意を表します。さらに直接、御指導、御鞭撻を頂いた教室の平本雄彦講師に深く感謝致します。また多くの惜しめない御協力を頂いた教室の諸先生方に衷心より謝意を表します。

参 考 文 献

1. Andreadis, N. and Petty, T. L. 1985. Adult respiratory distress syndrome: problems and progress. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132: 1344-1346.
2. 有田秀穂 1986. 肺・気道系のレセプターと呼吸調節. *呼吸と循環* 34: 1020-1033.
3. Arnoux, B., Denjean, A., Page, C. P., Nolibe, D., Morley, J. and Benveniste, J. 1988. Accumulation of platelets and eosinophils in baboon lung after paf-acether challenge. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137:855-860.
4. Awe, W. C., Fletcher, W. S. and Jacob, S. W. 1966. The pathophysiology of aspiration pneumonitis. *Surgery* 60:232-239.
5. Bachofen, M. and Weibel, E. R. 1974. Basic pattern of tissue repair in human lung following unspecific injury. *Chest* 65(Suppl.): 14s-19s.
6. Barnes, P. J. 1986. Neural control of human airways in health and disease: state of the art. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134:1289-1314.
7. Benveniste, J., Henson, P. M. and Cochrane, C. G. 1972. Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets. The role of IgE, basophils and a platelet-activating factor. *J. Exp. Med.* 136:1356-1377.
8. Bergofsky, E. H. 1979. Active control of the normal pulmonary circulation, p. 233-277. *In* K. M. Moser (ed.), *Pulmonary vascular disease*. Marcel Dekker, New York.
9. Blank, M. L., Cress, E. A., Whittle, T. and Snyder, F. 1981. In vivo metabolism of a new class of biologically active phospholipids: 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine, a platelet activating hypotensive phospholipid. *Life Science* 29:769-775.
10. Booth, D. J., Zeidema, G. D. and

- Cameron, J. L.** 1972. Aspiration pneumonia: pulmonary arteriography after experimental aspiration. *J. Surg. Res.* 12:48-52.
11. **Brigham, K. L. and Meyrick, B.** 1984. Interactions of granulocytes with the lungs. *Circ. Res.* 54:623-635.
12. **Broe, P. J., Toung, T. J. K., Permutt, S. and Cameron, J. L.** 1983. Aspiration pneumonia: treatment with pulmonary vasodilators. *Surgery* 94:95-99.
13. **Cabezas, G. A., Graf, P. P. and Nadel, J. A.** 1971. Sympathetic versus parasympathetic nervous regulation of airways in dogs. *J. Appl. Physiol.* 31:651-655.
14. **Cargill, D. I., Cohen, D. S., Van Valen, R. G., Klimek, J. J. and Levin, R. P.** 1983. Aggregation, release and desensitization induced in platelets from five species by platelet activating factor (PAF). *Thromb. Haemostas.* 49:204-207.
15. **Chang, S.-W., Feddersen, C. O., Henson, P. M. and Voelkel, N. F.** 1987. Platelet-activating factor mediates hemodynamic changes and lung injury in endotoxin-treated rats. *J. Clin. Invest.* 79:1498-1509.
16. **Colebatch, H. J. H. and Halmagyi, D. F. J.** 1962. Reflex airway reaction to fluid aspiration. *J. Appl. Physiol.* 17:787-794.
17. **Demling, R. H.** 1985. Mechanisms of pulmonary vascular injury in sepsis, p. 403-427. *In* S. I. Said (ed.), *The pulmonary circulation and acute lung injury*. Futura Publishing Co., New York.
18. **Demling, R. H.** 1982. Role of prostaglandins in acute pulmonary microvascular injury. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 384:517-534.
19. **Denjean, A., Arnoux, B., Masse, R., Lockhart, A. and Benveniste, J.** 1983. Acute effects of intratracheal administration of platelet-activating factor in baboon. *J. Appl. Physiol.* 55:799-804.
20. **Doebber, T. W., Wu, M. S., Robbins, J. C., Choy, B. M., Chang, M. N. and Shen, T. Y.** 1985. Platelet activating factor (PAF) involvement in endotoxin-induced hypotension in rats. Studies with PAF-receptor antagonist kadsurenone. 1985. *Biochem. Biophys. Commun.* 127:799-808.
21. **Esbenshade, A. M., Newman, J. H., Lams, P. M., Jolles, H. and Brigham, K. L.** 1982. Respiratory failure after endotoxin infusion in sheep: lung mechanics and lung fluid balance. *J. Appl. Physiol.* 53:967-976.
22. **Fabre, J., Martin, C., Pomane, C., Long, P. and Francois, G.** 1984. The early period of experimental Mendelson's syndrome in dogs with $Paco_2$ and pH in a normal range. *Resuscitation* 11:103-110.
23. **Fridovich, I.** 1978. The biology of oxygen radicals. *Science* 201:875-880.
24. **Gillis, C. N. and Pitt, B. R.** 1982. The fate of circulating amines with in the pulmonary circulation. *Ann. Rev. Physiol.* 44:269-281.
25. **Greenfield, L. J., Singleton, R. P., McCaffree, D. R. and Coalson, J. J.** 1969. Pulmonary effects of experimental graded aspiration of hydrochloric acid. *Ann. Surg.* 170:74-86.
26. **Grimbert, F. A., Parker, J. C. and Taylor, A. E.** 1981. Increased pulmonary vascular permeability following acid aspiration. *J. Appl. Physiol.* 51:335-345.
27. **Hamasaki, Y., Mojarad, M., Sega, T., Tai, H. H. and Said, S. I.** 1984. Platelet-activating factor raises airway and vascular pressures and induces edema in lungs perfused with platelet-free solution. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129:742-746.
28. **Hanahan, D. J., Demopoulos, C. A., Liehr, J. and Pinckard, R. N.** 1980. Identification of platelet activating factor isolated from rabbit basophils as acetyl glyceryl ether phosphorylcholine. *J. Biol. Chem.* 255:5514-5516.
29. **Haroldson, P. E., Voelkel, N. F., Henson, J. E., Henson, P. M. and Murphy, R. C.** 1987. Metabolism of platelet-activating factor in isolated perfused rat lung. *J. Clin. Invest.* 79:1860-1867.
30. **Hechtman, H. B., Valeri, C. R. and Shepro, D.** 1984. Role of humoral mediators in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 86:623-627.
31. **Heffner, J. E., Sahn, S. A. and Repine, J. E.** 1987. The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome. Culprits or bystanders? *Am. Rev. Respir. Dis.* 135:482-492.
32. 広瀬隆士 1983. ARDS. *呼吸* 2:150-157.
33. **Hogg, J. C.** 1985. The assesment of pulmonary microvascular permeability and edema, p. 209-224. *In* S. I. Said (ed.), *The pulmonary circulation and acute lung injury*. Futura Publishing Co., New York.
34. **Hosea, S., Brown, E., Hammer, C. and Frank, M.** 1982. Role of complement activa-

- tion in a model of adult respiratory distress syndrome. *J. Clin. Invest.* 66:375-382.
35. **Huval, W. V., Dunham, B. M., Lelcuk, S., Valeri, C. R., Shepro, D. and Hechtman, H. B.** 1983. Thromboxane mediation of cardiovascular dysfunction following aspiration. *Surgery* 94:259-266.
 36. **Inoue, H., Ishii, M., Fuyuki, T., Inoue, C., Matsumoto, N., Sasaki, H. and Takishima, T.** 1983. Sympathetic and parasympathetic nervous control of airway resistance in dog lung. *J. Appl. Physiol.* 54:1496-1504.
 37. **Jones, J. G., Berry, M., Hulands, G. H. and Crawley, J. C. W.** 1978. The time course and degree of change in alveolar capillary membrane permeability induced by aspiration of hydrochloric acid and hypotonic saline. *Am. Rev. Respir. Dis.* 118:1007-1013.
 38. **Jouvin-Marche, E., Poitevin, B. and Benveniste, J.** 1982. Platelet activating factor (PAF-acether), an activator of neutrophil functions. *Agents Actions* 12:716-720.
 39. **Kenzora, J. L., Perez, J. E., Bergmann, S. R. and Lange, L. G.** 1984. Effects of acetyl glyceryl ether of phosphorylcholine (platelet activating factor) on ventricular preload, afterload, and contractility in dogs. *J. Clin. Invest.* 74:1193-1203.
 40. **King, E. G., Wagner, W. W., Ashbaugh, D. G., Latham, L. P. and Halsey, D. R.** 1971. Alterations in pulmonary microanatomy after fat embolism, in vivo observations via thoracic window of the oleic acid-embolized canine lung. *Chest* 59:524-530.
 41. 工藤一郎, 井上圭三 1987. PAF 研究/現状と展望. *炎症* 7:309-325.
 42. 公文啓二 1985. ARDS と血管内凝固. *最新医学* 40:1163-1168.
 43. **Leff, A. R., White, S. R., Munoz, N. M., Popovich, K. J., Shioya, T. and Stimler-Gerard, N. P.** 1987. Parasympathetic involvement in PAF-induced contraction in canine trachealis *in vivo*. *J. Appl. Physiol.* 62:599-605.
 44. **Lewis, R. T., Burgess, J. H. and Hampson, L. G.** 1971. Cardiorespiratory studies in critical illness. *Arch. Surg.* 103:335-340.
 45. **Lin, A. H., Morton, D. R. and Gorman, R. R.** 1982. Acetyl glyceryl ether phosphorylcholine stimulates leukotrieneB₄ synthesis in human polymorphonuclear leukocytes. *J. Clin. Invest.* 70:1058-1065.
 46. **Lynch, J. M., Henson, P. M.** 1986. The intracellular retention of newly synthesized platelet-activating factor. *J. Immunol.* 137:2653-2661.
 47. **Manny, J., Manny, N., Lelcuk, S., Alexander, F., Feingold, H., Kobzik, L., Valeri, C. R., Shepro, D. and Hechtman, H. B.** 1986. Pulmonary and systemic consequences of localized acid aspiration. *Surg. Gynecol. Obstet.* 162:259-267.
 48. **Mendelson, C. L.** 1946. The aspiration stomach contents into lungs during obstetric anesthesia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 52:191-205.
 49. **Meyrick, B. and Brigham, K.** 1983. Acute effects of E. coli endotoxin on the pulmonary microcirculation of anesthetized sheep. Structure: function relationships. *Lab. Invest.* 48:458-470.
 50. 宮本 積 1984. 血小板活性化因子とアナフィラキシー, p.176-183. 室田誠逸編, プロスタグランジンと病態. 東京化学同人, 東京.
 51. **Mojarad, M., Cox, C. P. and Said, S. I.** 1985. Platelet-activating factor (PAF) and acute lung injury, p.375-386. *In* S. I. Said (ed.), The pulmonary circulation an acute lung injury. Futura Publishing Co., New York.
 52. **Mojarad, M., Hamasaki, Y. and Said, S. I.** 1983. Platelet-activating factor increases pulmonary microvascular permeability and induces pulmonary edema: a preliminary report. *Clin. Respir. Physiol.* 19:253-256.
 53. 室田誠逸 1987. ロイコトリエンの生物活性と薬理作用. *医学のあゆみ* 143:297-301.
 54. **Nadel, J. A.** 1980. Autonomic regulation of airway smooth muscle, p.217-239. *In* C. Lenfant (ed.), Physiology and pharmacology of the airways. Marcel Dekker, New York.
 55. 小田 真, 里内 清, 斉藤国彦 1987. 血小板活性化因子 (PAF) と病態. *呼吸* 6:452-460.
 56. **Olson, N. C., Brown, T. T. and Anderson, D. L.** 1985. Dexamethasone and indomethacin modify endotoxin induced respiratory failure in pigs. *J. Appl. Physiol.* 58:274-284.
 57. **Partanen, M. and Laitinen, L. A.** 1982. Catecholamine and acetylcholin esterase containing nerves in human lower respiratory tract. *Histochemistry* 76:175-188.
 58. **Pearce, M. L., Yamashita, J. and Beazell, J.** 1965. Measurement of pulmonary edema. *Circ. Res.* 16:482-488.
 59. **Petty, T. L. and Ashbaugh, D. G.** 1971. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis

- and principles of management. *Chest* 60: 233-239.
60. **Prevost, M. C., Cariven, C., Simon, M. F., Chap, H. and Douste-Blazy, L.** 1984. Platelet activating factor (PAF-acether) is released into rat pulmonary alveolar fluid as a consequence of hypoxia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 119:58-63.
 61. **Repine, J. E.** 1985. Neutrophils, oxygen radicalis, and the adult respiratory distress syndrome, p.249-281. *In* S.I. Said (ed.), *The pulmonary circulation and acute lung injury.* Futura Publishing Co., New York.
 62. 佐川弥之助 1984. ARDS (adult respiratory distress syndrome, 成人呼吸促迫症候群) を中心として, p.55-73. 天羽啓祐, 渡辺昌平編, 肺水腫をめぐる諸問題. 医学図書出版株式会社, 東京.
 63. **Said, S. I.** 1982. Metabolic functions of the pulmonary circulation. *Circ. Res.* 50:325-333.
 64. **Said, S. I.** 1984. Peptide hormones and neurotransmitters of the lung, p.267-275. *In* K. L. Becker and A. Gazdar (eds.), *The Endocrine Lung in Health and Disease.* W. B. Saunders, Philadelphia.
 65. **Said, S. I.** 1985. The pulmonary circulation and acute lung injury: introduction and overview, p.3-10. *In* S.I. Said (ed.), *The pulmonary circulation and acute lung injury.* Futura Publishing Co., New York.
 66. **Samuelsson, B.** 1983. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 220:568-576.
 67. 里内 清, 斉藤国彦 1987. 血小板活性化因子の測定法. *医学のあゆみ* 143:338-341.
 68. **Shaw, J. O., Pinckard, R. N., Ferrigni, K. S., McManus, L. M. and Hanahan, D. J.** 1981. Activation of human neutrophils with 1-O-hexadecyl/octadecyl-2-acetyl-sn glycerol-3-phosphocholine (platelet activating factor). *J. Immunol.* 127:1250-1255.
 69. 島田康弘 1985. 嚥下性肺炎. *最新医学* 40:1176-1182.
 70. **Staub, N. C.** 1974. Pulmonary edema. *Physiol. Rev.* 54:678-811.
 71. **Stimler-Gerard, N. P.** 1986. Parasympathetic stimulation as a mechanism for platelet-activating factor-induced contractile responses in the lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 237:209-213.
 72. **Sznajder, J. I., Zucker, A. R., Wood, L. D. H. and Long, G. R.** 1986. The effects of plasmapheresis and hemofiltration on canine acid aspiration pulmonary edema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134:222-228.
 73. 滝島 仁, 井上洋西 1985. 気道過敏性の成立機序 (自律神経の役割), p.2-45. 滝島 仁, 宮本昭正編, 気道過敏性の基礎と臨床. 文光堂, 東京.
 74. **Tate, R. M. and Repine, J. E.** 1983. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome: state of the art. *Am. Rev. Respir. Dis.* 128:552-559.
 75. **Teabeaut, J. R.** 1952. Aspiration of gastric contents. An experimental study. *Am. J. Pathol.* 28:51-67.
 76. **Terashita, Z., Imura, Y., Nishikawa, K. and Sumida, S.** 1985. Is platelet activating factor (PAF) a mediator of endotoxin shock? *Eur. J. of Pharmacol.* 109:257-261.
 77. **Terashita, Z., Tsushima, S., Yoshioka, Y., Nomura, H., Inada, Y. and Nishikawa, K.** 1983. CV-3988 - a specific antagonist of platelet activating factor (PAF). *Life Science* 32:1975-1982.
 78. 宇都宮高賢, 野上俊光, 岡部正人, 並川和男 1985. 嚥下性肺炎時にみられる心拍出量の低下と、それに対するプロスタグランジン、トロンボキサンの影響. *呼吸と循環* 33:1243-1249.
 79. **Vane, J. R.** 1969. The release and fate of vasoactive hormones in the circulation. *Br. J. Pharmacol.* 35:209-242.
 80. 渡辺 敏 1986. Mendelson 症候群. *呼吸* 5:741-746.
 81. **Watkins, W. D., Huttenmeier, P. C., Kong, D. and Peterson, M. B.** 1982. Thromboxane and pulmonary hypertension following E. coli endotoxin infusion in sheep: effect of an imidazole derivative. *Prostaglandins* 23:273-285.
 82. **Weiss, H. J.** 1975. Congenital disorders of platelet function. *N. Engl. J. Med.* 293:531-588.
 83. **West, J. B., Dollery, C. T. and Heard, B. E.** 1965. Increased vascular resistance in the dependent zone of the isolated dog lung caused by perivascular edema. *Circ. Res.* 17:191-206.
 84. **Wykle, R. L., Malone, B. and Snyder, F.** 1980. Enzymatic synthesis of 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphocholine, a hypotensive and platelet-aggregating lipid. *J. Biol. Chem.* 255:10256-10260.
 85. **Wynne, J. W. and Modell, J. H.** 1977. Respiratory aspiration of stomach contents. *Ann. Intern. Med.* 87:466-474.

Experimental Study on The Pathogenesis in Acid
Aspiration-induced Lung Injury; The Role of Platelet-activating Factor (PAF)

Kikuo NAKANO

The Second Department of Internal Medicine,
Hiroshima University School of Medicine
(Director: Professor Michio YAMAKIDO)

To evaluate the role of PAF on the pathogenesis of acid aspiration-induced lung injury, the effects of CV-3988, a PAF antagonist, and atropine were examined on the cardiopulmonary alterations caused by intratracheal instillation of hydrochloric acid (HCl) and natural PAF, respectively, in ventilated dogs. The following results were obtained:

- 1) HCl-instillation caused an immediate increase in peak airway opening pressure (AWP_{peak}) as well as PAF-instillation. Pretreatment with CV-3988 inhibited similarly these increases. And concomitant changes in arterial oxygen tension (Pao₂) were also observed.
- 2) A rapid fall in cardiac output after HCl-instillation tended to be attenuated by CV-3988, which blocked a similar change induced by PAF.
- 3) CV-3988 tended to attenuate transient decreases in circulating leukocyte and platelet counts induced by HCl as well as those by PAF.
- 4) Extravascular lung water after HCl- and PAF-instillation, respectively, significantly increased as compared to that after vehicle-instillation, but CV-3988 did not alter these changes.
- 5) Pretreatment with atropine abolished the rapid risen AWP_{peak} and the decreased Pao₂ and heart rate induced by PAF as well as those by HCl.

These findings suggest that PAF may enhance the bronchoconstriction by vagal reflex and cardiovascular derangements in acid aspiration-induced lung injury.