
循環調節における肺循環の paracrine 様 作用とその役割

(課題番号 06670685)

平成 6、7 年度科学研究費補助金
一般研究 (C) 研究成果報告書



平成 8 年 3 月

研究代表者 山下 裕 久

(旭川医科大学医学部 助教授)

はしがき

近年、分子生物学的立場からの研究が進み、細胞内および細胞間の情報伝達と適応・応答が解明されつつある。しかし、これらの基礎的研究のみでは生体の複雑な循環調節が理解されるとはいえず、臨床上の病態と治療に役立たせるには、分析的な検討に加えて統合的な見地が必要と考える。本研究では、これらの観点から、肺を単なるガス交換臓器としてではなく、代謝あるいは生理活性物質の放出臓器としての視点から再考し、それらが他臓器の循環と機能に対して影響を与える可能性を肺の *paracrine*作用として検討し、また、肺を仲立ちとする左右の心室機能と肺循環・冠循環の相互の連関を、臨床上の重症肺循環障害の代表といえる急性肺塞栓症モデルの薬物治療応答から検討して肺と他臓器の機能的・器質的な生体内循環調節機序を解析した。

本研究においては、肺における生理活性物質の生体内代謝の一端が確認され、また、肺循環に対する各種薬物刺激が別種の生理活性物質の放出を伴い、肺血管系の薬物応答が複雑に修飾される可能性が示された。これらの一次的および二次的放出物質が他臓器に *paracrine*作用としてどの

程度の影響を与えるかについて、今回の検討では明らかな証明はなされなかったが、他種の薬物および物理的刺激等も含めて今後の研究の課題として残された。重症肺循環障害モデルを用いての薬物治療における心肺冠相互関連に関する検討では、冠血行改善が左右心室機能の改善を伴い有用な結果をもたらすことが確認され、薬物使用上の根拠を示す成果を得た。

研究組織

研究代表者：山下 裕久（旭川医科大学医学部 助教授）

研究経費

平成 6 年度 900 千円

平成 7 年度 800 千円

計 1,700 千円

研究発表

1 . 学会誌

未発表

2 . 口頭発表

未発表

研究 成 果

1 . 研究 目 的

肺は全身の血液を受け入れ、呼吸運動に伴うガス交換において生命の維持に関わっているのみならず、大循環系から流入する体液性物質の代謝を介して全身の循環調節に深く関わっている。また、肺は薬物あるいは各種刺激に応じて肺循環系を通じて種々の物質を血中に放出することも知られている。この作用は肺そのものにおける循環調節のみならず体循環系他臓器に影響を与える paracrine様作用を持った存在としてとらえうる可能性がある。一方、肺循環は左右の心室の間に介在するため、そこに器質的あるいは機能的障害がおきた場合には、代謝系の異常とともに左右の心室機能や冠循環にも影響をおよぼす可能性がある。このことは、肺循環障害の治療においては、単一臓器における薬物効果のみでなく複合的な観点での循環調節の把握が必要なことを示唆している。

本研究では、肺循環を、代謝臓器としての立場から検討し、肺循環から全身臓器、特に心臓と冠循環に与える影響について、薬物直接効果と臓器間の paracrine作用の観点から考察し、さらに心肺相互連関の視点もふまえて、肺循環

障害時の左右心室機能と冠循環を含む薬物治療の効果と奏功機序を加えて以下の項目について検討した。

(1) 肺循環系における血管作動性薬物の作用と代謝はどうか。また、paracrine様物質の産生はあるのか

薬物が肺循環系を經由して体循環系で作用を発揮するには、肺における薬物効果とその代謝が検討されねばならない。またこの過程では、肺に対するある種の刺激が肺の代謝系を賦活化し、別種の体液性物質を放出し、それが体循環系にも作用をもたらす可能性がある。これらを検出することは臓器に対する薬物の直接作用のみならず、液性因子を介した臓器間の paracrine様作用ともいえる二次的循環調節機序を検討する端緒となる可能性がある。

(2) 血管作動性物質の体・冠循環に対する直接作用、

および、肺循環を介した paracrine様作用の可能性について

血管作動性物質の薬効に対する従来の検討では単一臓器に対する効果や副作用として検討されることが多い。しかし、本来は生体の循環調節機構を総体としてとらえる必要

がある。本項では血管作動性薬物の体循環系に対する直接的な作用と肺を介した作用を対照して、paracrine作用の介在が循環調節に与える影響を検討する。

(3) 肺循環障害性急性循環不全における薬物治療効果およびその作用機序について

肺の器質的あるいは機能的障害時には肺における薬物の代謝や paracrine作用も変化しうるが、それと共に、肺循環障害、多くは肺高血圧と右心不全を介しての心機能障害が起きることが知られている。薬物の多くは生理的状态での薬効は検討されていても、病的状態での実験的検討は少ない。臨床上の薬物治療にあたっては、薬剤の作用機序に加えて、病的状態での有効性とその機序についてもこれらの総合的観点からの解析が必要と考えられる。本項では、我々の開発した左右心室相互干渉解析モデルを用い、肺循環障害ショック時の薬物治療においていかなる作用をもつ薬物が有用であるかを理論的に解析し、肺循環と体循環を総括した循環調節機序の一端を明らかにしたい。

2. 肺循環系における血管作動性薬物の作用と代謝はどうか。また、paracrine様物質の産生はあるのか

(1) 実験方法

麻酔イヌを開胸し下肺葉を切離して定流量再灌流系に装着する。肺葉は酸素15%, 炭酸ガス5%, 窒素80%の正常肺胞気類似組成の混合ガスで人工換気され, 自家血約200mlを用いて平均流入圧15mmHg, 流出圧5mmHgで定流量で拍動灌流され生体内と近似した条件におかれる。この灌流系を用いて、循環系薬物として常用されるカテコールアミン関連薬物に加え、生体内の生理活性物質として重要と考えられるserotonin, prostanoidの肺血管応答と薬物代謝を検討し、これらの刺激に対する, chemical mediator放出を検索して各種刺激に対して肺循環が液性因子を産出し、他臓器へのparacrine様作用をきたす可能性を検索する。

(2) 結果

肺血管におよぼす薬の効果において、 β_2 受容体作動薬は0.002-0.2mgの灌流液中投与において, isoproterenolはpindololの約3倍の肺血管拡張作用を示した。propranolol

は肺血管抵抗への関与は乏しく、norepinephrineは肺血管収縮作用を示した。これらの薬物の効果は持続性であり、肺循環での代謝は極めて緩徐と考えられた。一方、Serotoninは、0.001-0.1mgの投与で用量依存性に肺血管収縮作用を示し、低用量ではその約90%が、高用量では70%が初回循環で代謝されると考えられた。PGF2aも0.0001-0.01mgの投与で気道抵抗の有意な上昇を伴う用量依存性の肺血管収縮作用を示し、初回循環での代謝は低用量で約70%、高用量で約50%の代謝を受けると考えられた。

次いで、これらの薬物の中から pindolol, propranolol, isoproterenolについて肺循環からの paracrine様物質の放出の有無について、c-AMPと prostanoid(PGE2, 6KPGF1a, TXB2)について検討した。Isoproterenolではc-AMPの増加(17.0 vs 76.7pmol/ml)があり、pindololではPGE2の有意な増加が起きたが(87.0 vs 1015.4 pg/ml), propranololではcAMPの減少があった(18.7 vs 12.0)(表1)。

表 1

	cAMP (pmol/ml)	PGE2 (pg/ml)	6KPGF1a (pg/ml)	TXB2 (pg/ml)
isoproterenol	17.0	84	975	273
	76.7*	78	1,030	237
pindolol	13.7	87	1,018	291
	11.6	1,015*	1,059	331
propranolol	18.7	95	947	221
	12.0*	99	854	232

(3) 考案

肺は前述のように、ガス交換とともに生理活性物質の代謝を含めて循環調節に関わっている。本実験では、血管作動性物質の肺血管に対する作用を *in vivo* と極めて近似した生理的灌流系で検討した。この摘出肺葉再灌流系では薬物投与の初期応答と再循環時における二次的応答から薬物

代謝を推定できる。今回の成績でも、serotonin や PGF2a の肺血管収縮作用と肺循環における代謝が示された。また、一部の薬剤ではあるが、灌流液中に投与薬剤以外に液性因子の増加が認められると共に、beta作動薬間においても、薬物個々の間で産生される液性因子が異なることも明らかにされた。

(4) 結論

肺循環系における血管作動性薬物の作用と代謝を検討した。一部の血管作動性物質の投与により、他種の液性因子が灌流液中に増加することを確認した。これらの液性因子が局所的作用のみを有するのか、他臓器に対する循環調節にあずかるかについては今後のさらなる検討が必要である。

3. 血管作動性物質の体・冠循環に対する直接作用、なら
びに、肺循環を介した paracrine作用の可能性について

(1) 方法

麻酔非開胸犬に大動脈圧・肺動脈圧の同時計測下にカテ
ーテル先端型ドップラー血流計を冠動脈内に挿入して冠血
流を計測し、各種阻害薬の前投与下に薬物を肺動脈・左室
・上行大動脈・下行大動脈に注入して、血管作動性物質の
肺および体・冠循環に対する応答の差異を用いて肺循環を
介した paracrine作用の影響する可能性について検討する。
今回の研究では臨床上、急性循環不全の原因となる血栓性
肺塞栓で重要な役割を果たすと考えられている生理活性物
質のなかで、気道系への影響が少なく、かつ肺循環で代謝
をうける serotonin(5HT)について検討した。

(2) 結果

対照時に 5HTの 10,30,100mgの静脈内投与において、肺
動脈圧は用量依存性に上昇し、心拍数も増加した。大動脈
圧と冠血流量は 5HT 30mg投与で軽度、100mgでは有意に上
昇した。5HTの 10-30mgの左室内および大動脈内投与は静脈

内への 5HT 100mg投与と同等の血圧上昇と冠血流増加作用を示した。

L-NAME 5×10^{-3} mol前投与下および aspirin 1mg/kg前投与下には 5HTを静脈内および左室・大動脈内に投与した場合には血圧・冠血流変化に対する作用は対照と差はなかった。Propranolol 1mg/kg前投与下では大動脈圧は低下傾向にあり、心拍数には変化を認めないものの冠血流は増加した。Phentolamine 2mg/kg前投与下では大動脈圧・心拍数の変化は抑制されたが冠血流量は増加した。Dilitazem 0.1mg/kgの前投与では血圧・冠血流変化は対照時と有意差はなかった。

(3) 考案

5HTは平滑筋収縮作用を有するものの、血管系に対しては、正常血管では内皮依存性の血管拡張能が指摘される一方、動脈硬化血管ではスパズムを誘発し、血栓塞栓の発症機序にも関連する重要な生理活性物質である。

今回の研究では肺を介する paracrine作用の検出を主眼としたことから、肺血管に影響を与えつつ肺で代謝を受けてその多くが失活し、かつ肺内生理活性物質として重要な地

位を占めると考えられる 5HTを用いた。左室・大動脈投与では、静脈内投与に比較して少量で同等の昇圧応答が起きた。このことは、摘出肺での実験を支持して 5HTの肺循環内での代謝の影響を示すものと考えられる。

5HTの肺循環を介した paracrine様作用の可能性について、NOxおよび prostanoidの影響をスクリーニングする目的で行った検討では、L-NAME, aspirinは 5HTの肺・体・冠循環に対する作用に影響は及ぼさず、現段階ではこれらを介した他臓器に対する paracrine様作用の可能性は少ないと考えられた。一方、交感神経系遮断薬, Ca拮抗薬では 5HT 昇圧と冠血流変化の対応は対照時と異なっており、作用機序および薬物相互作用の面からの検討が必要と考えられる。

(4) 結論

血管作動性物質の肺循環を介した paracrine様作用の可能性について、serotoninを用いた今回の研究ではその存在は明らかにしえなかったため paracrine様物質の検索は十分には達成しえなかった。他種の薬物についてのさらなる検討が、臓器連関を明かにしうると考える。

4 肺循環障害性急性循環不全における薬物治療効果およびその作用機作について

(1) 実験方法

麻酔開胸犬に我々の開発した左右心室短軸径を同一面上で計測しうる系 (Am J Physiol 236:H968-H971,1992) を装着し、血行動態・心室形態と左右の冠動脈血流量を同時計測しながら、イヌに小塞栓子を反復注入して段階的に急性肺高血圧を作成する。右室収縮期圧が漸次上昇し、急速な血行動態の悪化が招来される時点において、急性肺塞栓肺高血圧で代表的治療薬とされている isoproterenol (I) または norepinephrine (N) を静脈内に持続投与し、血行動態・心室形態の変化と共に冠血流動態を収縮期と拡張期の phasic flow として観察し、両薬剤の効果を薬効の持続性と作用機作の面から検討した。

(2) 結果

反復性の肺塞栓により、右室収縮期圧 (RVSP) は対照 (C) から肺高血圧 (PH) になるに従い漸次上昇し、心拍出量 (CO) は漸次減少する。大動脈圧 (AoP) は初期は緩徐な低下にとどまる

が、右室収縮期圧が60mmHgを越え重症肺高血圧(S-PH)となると急激に下降し、心拍出量も高度に減少した。冠血流量(CF)は右冠動脈(RCF)では増加するがS-PHでは減少に転じ、左回旋枝(CXF)では僅かに増加した(図1左右:C,PH,S-PH)。心室形態では右室内腔は漸次拡大し、中隔は左室側へ変位して左室は偏平化するが、肺高血圧が極限に達すると右室拡大はさらに増強し、心室中隔は収縮期の奇異性運動をきたして左室拍出は重度に障害された。

この重症肺高血圧状態(S-PH)に対してisoproterenolを点滴静注すると、投与早期(I-initial)には血圧は上昇、心拍数は増加、心拍出量は増加して血行動態は一過性に改善したが、治療の継続にも関わらず、投与晩期(I-late)では血圧と心拍出量は減少して循環動態は再度悪化した(図1左)。Norepinephrineの点滴静注では、投与早期(N-initial)の血圧上昇と心拍出量増加は投与晩期(N-late)も持続して血行動態は安定していた(図1右)。冠血流は、isoproterenolの投与では、順行流は増大するものの収縮早期に逆流が起きて有効灌流量が増加しておらず、一方、norepinephrine投与群では左右の冠動脈とも収縮期・拡張期ともに冠血流は増大していた(図2)。心室形態ではisoproterenol投与

群では心室中隔の左方移動と奇異性運動は持続していたが、norepinephrine群では心室中隔の左方移動と奇異性運動は改善し、左室の収縮性も改善した。

(3) 考案

肺循環障害、なかでも肺塞栓に伴う肺高血圧の治療では旧来、強心作用と肺血管拡張作用を有する isoproterenol が有効とされている。しかし、病態に沿った治療機序を十分に確認した報告は乏しい。一方、norepinephrine は肺血管にも収縮作用を有し、昇圧効果に優れるものの末梢循環は悪化するため、肺塞栓症においても重度の循環虚脱例への適応が示唆されているにすぎない。本実験は循環調節における肺循環の関与を研究する過程の一環として、肺塞栓の肺循環障害時に試みられる薬物治療について、従来は検討されていない左右の心室機能障害と冠血流の影響も含めて総合的な治療効果の解析を試みたものであり、従来の研究ではここまで詳細に検討された報告はない。

Isoproterenol は心収縮力増強、心拍数増加、血管拡張作用を有し、生理的状态では心機能を増強させ、心拍出量増加をもたらすと考えられている。しかし、今回の実験では、

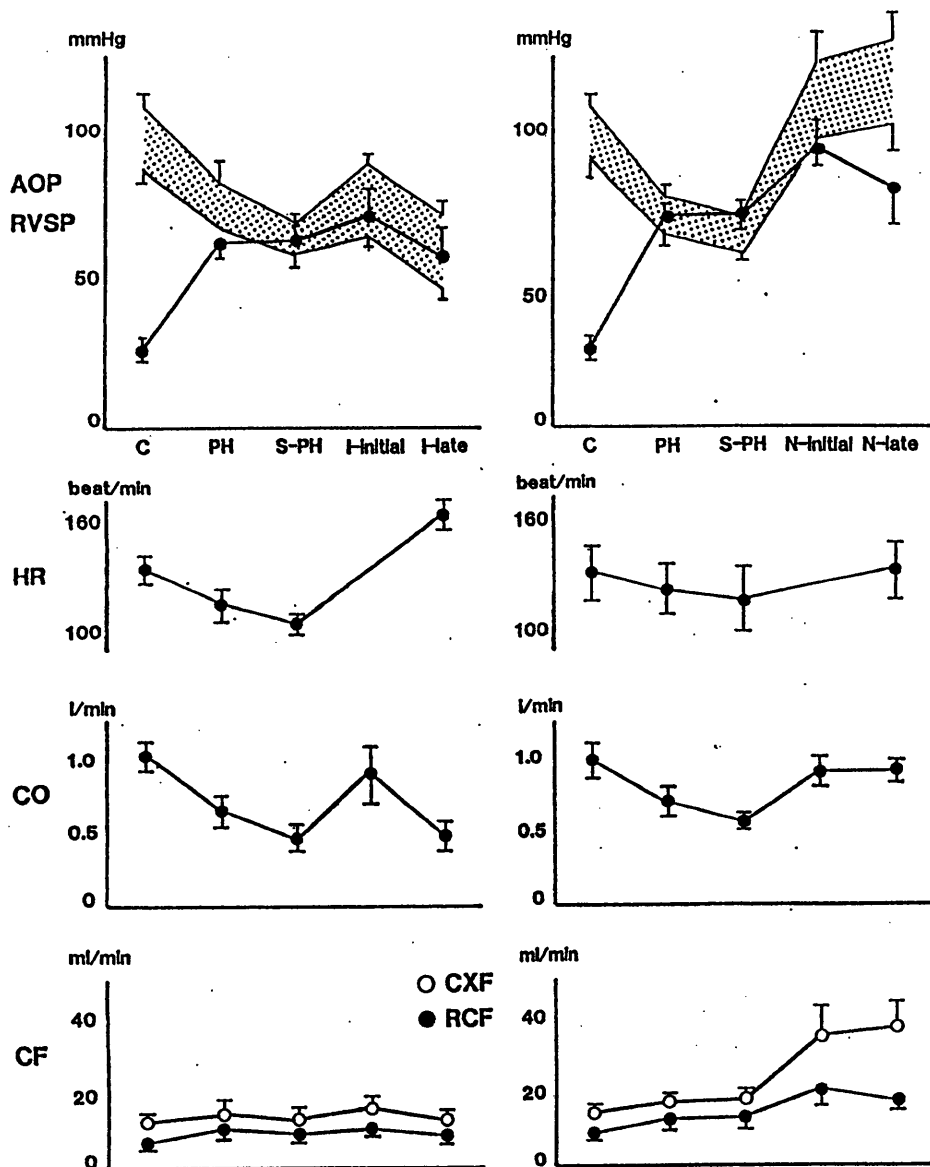
本薬は肺高血圧時の心筋虚血に対して収縮期の冠血流逆流を増加させ、心筋酸素消費増大も加えて心筋虚血を助長させたと考えられる。「病的状態における循環統御上のミスマッチ」といえる。Norepinephrineの本モデルにおける有用性は、重症肺高血圧における心筋虚血の改善が心室機能の改善に重要であることを示唆している。

(4) 結論

肺塞栓重症肺高血圧モデルを用いて、肺循環と心機能の相互関連を考察した。薬物治療においても、生理的条件下での薬効に加えて、疾病に関連した各臓器の病態と臓器関連について、総合的理解が必要なことが強く示唆された。

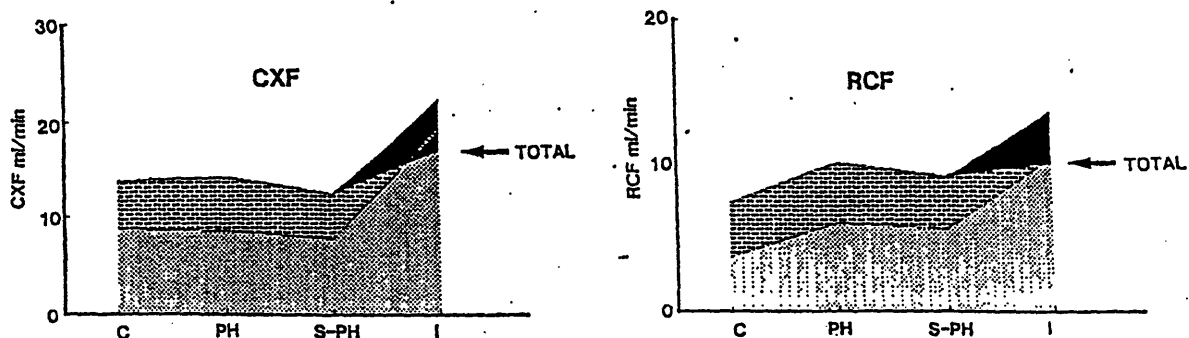
DRUG EFFECTS ON PULMONARY EMBOLIC SHOCK MODEL

ISOPROTERENOL INFUSION GROUP NORADRENALIN INFUSION GROUP

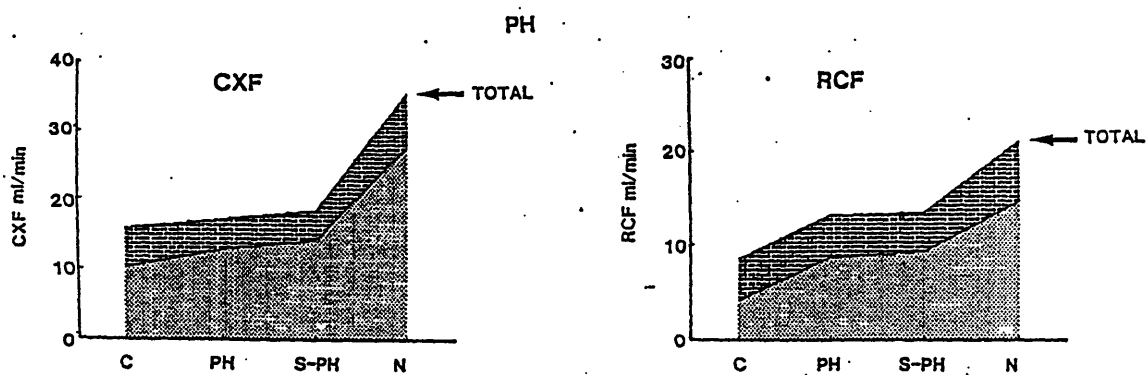


⊗ 1

EFFECTS OF ISOPROTERENOL ON PHASIC CORONARY FLOW



EFFECTS OF NORADRENALIN ON PHASIC CORONARY FLOW



DIASTOLIC
 SYSTOLIC FORWARD
 SYSTOLIC REVERSE

☒ 2