From the Third Medical Clinic of Kyoto University (Director: Professor M. Maekawa, M. D.)

Studies on Pulmonary 'Capillary' Pressure (III)

ACUTE LUNG EDEMA AND WEDGE PRESSURE

By

RYUHEI SAKAGUCHI

(Received for Publication, Sep. 29, 1955.)

肺「毛細管」壓に関する研究 (第3報)

急性肺浮腫と楔入壓

醫學士 阪口 龍平

京都大學醫學部內科學第三講座 (擔當 前川孫二郎教授)

Among the various causes for the development of the pulmonary edema, the most important one seemed to be the rise of the hydrostatic pressure level around the pulmonary capillaries. The minimum of the hydrostatic level which leads to the pulmonary edema has been discussed, and it is believed that it would be differently effected by some other causes.

Tetraethylammonium bromide (TEAB) has been supposed to get the pulmonary artery pressure fall and restrain the heart in its function. But I will report here on my own experience in which I clinically observed the pulmonary edema with the remarked pulmonary hypertension. It was caused quite unexpectedly, when I injected 200mg of TEAB into muscles while the catheter was inserted into the pulmonary artery.

The first cases was a patient with aortic insufficiency and the second case was that of essential hypertension. The both cases showed clinically pulmonary edema in 3 to 5 minutes after TEAB injection. WP of the first case was 27 mmHg and mean pulmonary artery pressure was 42.5 mmHg before injection, while on the other hand WP was 35 mmHg and pulmonary artery pressure was 57 mmHg during fit. By removal of catheter and

squatting in Japanese fashion, fit was bettered. WP of the second case was 9 mmHg and the mean pulmonary artery pressure was 21.5 mmHg before injection, while on the other hand WP was 33 mmHg and pulmonary artery pressure was 54.5 mmHg during fit. In this case the injection of Theophyllin Ethylendiamine 250mg intravenously caused the fall of WP and at the same time the case was bettered. In both cases, I observed that in accordance with WP elevation, the pressure gradient between the pulmonary artery pressure and WP showed the tendency to increase. I can not explain the rising cause of pulmonary blood pressure after TEAB injection. The rising of WP means the rising of the pulmonary small vein pressure.

When WP was elevated up to more than a certain level, the pulmonary edema was observed to develop rapidly.

According to the elevation of WP, pressure gradient between pulmonary artery pressure and WP increased. This should be reduced to the increase of resistance on the pulmonary small artery, which is believed to be the protecting reaction against the pulmonary edema.

緒 言

臨床的に種々な疾患に際して肺浮腫が発生し、又實驗的にも肺浮腫を発生せしめ得る方法が多く發表されているが、發生因子に関しては不明の點が多い。これ等の發生因子の中、現在判然としているものは、

- (1) 肺毛細管の透過性の昂進
 - (2) 肺毛細管附近の流水力學的壓の上昇
 - (3) 血漿の膨張壓の低下
- である¹⁾。(2)に就いては心臓カテーテル法の普及と共に

知見が獲られているが^{2,3)}、肺浮腫を起す流水力學的壓の限界點に就いても異論があり、不明な點も少なくない。而も急性肺浮腫發生時に肺血壓を測定し、その態度を觀察し得た症例は未だ報告を見ない。

諸 Tetraethylammonium 鹽 (TEA 鹽) は自律神經の作用をその神經節において遮斷する事が證明されて以來^{4,5)}、本劑の心臓血管系に及ぼす影響は種々研究されている。Fowler⁶⁾に依れば TEA 鹽は正常人においては肺動脈壓に著明な影響は及ぼさないが、肺高血壓のある患者では、肺動脈壓の低下及び肺小動脈抵抗を低下せしめる事

を報告し肺血管収縮に對する自律神経支配を強調した。

著者は、肺高血圧症において、血管収縮の役割を検索せんが爲に TEA 鹽を投與し血圧の變動を觀察中、豫期に反して著明な肺血圧上昇を來し急性肺浮腫の臨床像を呈した症例に遭遇した。これは肺浮腫と肺動脈楔入壓との關係に就いて興味あるものと考えられたので報告する。

實驗方法

被檢者は前川内科入院患者で、本態性高血圧症及び大動脈弁閉鎖不全症夫々1名である。空腹時を選び心臓カテーテル検査を開始した。カテーテル挿入の30分～1時間前にイソミタール錠 0.2g 内服せしめた。

検査術式は第1編⁷⁾に既述した通りであるが、複管カテーテルを皮膚小切開を加え露出した肘静脈より挿入、右心を経て肺動脈末梢に楔入させ、肺動脈壓及び WP を同時記録した。

Fick⁸⁾の原理に依つて心搏出量を測定した後 TEAB (テブロン) 200mg を筋注し、注射前後の肺血圧の變動を觀察した。

實驗成績

第1例 No. 153 S. M. 55歳 ♂

(第1表並びに第1圖参照)

(臨床診斷) 大動脈弁閉鎖不全症

(病歴) 約半年前より發作性夜間呼吸困難を來し、以後10日に1回位の頻度で呼吸困難の發作を繰り返していた。約3カ月前入院。その後直ちにデジタリス葉末で飽和、以後1日 0.1g を繼續投與しているが、それ以後呼吸困難發作を來して居らない。

TABLE 1.

No.	patient	sex age	disease	w.p (mmHg)	pul. art. pressure (mm Hg)			gradient	catheter index	pul. vascul- ar resist.	left heart resist.
					systolic	diastolic	mean				
dyne, sec. cm ⁻⁵											
153	S.M.	♂55	Aortic Insufficiency	27.0	66.0	33.8	42.5	15.5	3.9	201	350
173	M.S.	♂60	Essential Hypertension	9.0	31.9	15.8	21.5	12.5	—	—	—

Fig. 1

Fig. 2

(カテーテル検査) 肺動脈壓は収縮期 66mmHg, 擴張期 33.8mmHg, 平均壓 (mean pressure) 42.5mmHg であつた。WP は 27mmHg であつて著明な肺高血圧を示し左心不全が考えられる。

テブロン 200mg 筋注

3～4分後; 突然咳嗽發作及び呼吸困難を來した。

5分後; WP は 37mmHg に上昇した。

10分後; 泡沫狀の漿液性喀痰を出す。聴診すると水泡性ラ音を證明し急性肺浮腫の像を呈し、肺動脈壓収縮期 72.3mmHg, 擴張期 43.9mmHg, 平均壓 57mmHg であつた。WP は 35mmHg であつた。その後カテーテルを抜き起坐位をとらせると發作は少々輕減した。

30分後; 呼吸困難消褪

(剖檢所見) カテーテル法實施の3カ月後に死亡した。剖檢に依る肺組織像は肺下葉に肺胞壁の肥厚、小動脈内膜の肥厚及び周管性の輕度の結合組織増殖を認めた。肺上葉では輕度の鬱血像及び浮腫像を認めるのみであつた。

本例はテブロン筋注後、肺血圧の高度の上昇を來し3～4分後より急性肺浮腫の臨床像を呈した例であるが、その時の WP は 35mmHg であつた。尚肺動脈平均壓と WP との壓勾配は、テブロン注射前 15.5mmHg であつたが注射10分後には 20.0mmHg と増加した。

第2例 No. 171 M. S. 60歳 ♂

(第1表並びに第2圖参照)

(臨床診斷) 本態性高血圧症

(病歴) 15年前から高血圧に氣付き、6年前に脳出血。約4カ月前から夜間呼吸困難發作を來した。血圧は 195/133mmHg。

(カテーテル検査) 肺動脈壓は収縮期 31.9mmHg, 擴張期 15.8mmHg, 平均壓 21.5mmHg で、WP は 9mmHg であり、肺高血圧があるに抱らず WP は輕度の上昇しか示していなかつた。然し病歴より見て左心不全の状態を經過している患者である。

テブロン 200mg 筋注

3分後; 強度の呼吸困難を來し始めた。

6分後; 肺部に少數の水泡音聴取。肺動脈壓収縮期 77.5mmHg, 擴張期 39.0mmHg, 平均壓 54.5mmHg, WP 33mmHg と上昇している。

10分後; WP 33mmHg。

15分後; WP 32mmHg, 肺動脈壓収縮期 81.0mmHg, 擴張期 34.0mmHg, 平均壓 57.5mmHg。ネオフィリン (Theophylline ethyldiamine) 250mg 静脈内注射後急速に呼吸困難の自覺及び他覺症狀が輕快し始めた。

17分後; 肺動脈平均壓 38.2mmHg。WP 17.0mmHg。

30分後; 肺動脈壓収縮期 38.0mmHg, 擴張期 19.5mmHg, 平均壓 24.0mmHg。WP 14.2mmHg。

本例は臨床症狀が第1例より稍輕度であつたが、急性肺浮腫を來した時の WP は 33.0mmHg であつた。TEAB 注射前の肺動脈平均壓と WP との壓勾配は 12.5mmHg であつたが注射5分後では 22.0mmHg。15分後で24.0mmHg。

mHgと増大し30分後の所見では11.0mmHgと減少した。

考 按

TEA 鹽の體循環に及ぼす作用は現在迄に種々報告されている。末梢抵抗を低下させ、血壓を下降せしめる事は一般に認められている。

肺血管の收縮作用は、現在尙不明の點が多いが肺血管は被動的に擴張するとする説^{11,12)}に對し近年神経性或は體液性の收縮作用を認める人が多い¹³⁻¹⁷⁾。TEA 鹽の肺循環に及ぼす影響は體循環の如く肺動脈壓を低下せしめる事が報告され^{6,9,10)}、Fowler¹³⁾、Green¹⁰⁾等は神経性に肺血管收縮を低下させると考えている。吾國においてもTEA 鹽は肺血管緊張を低下させ、肺動脈壓を低下させる作用があり、又心臟に對して抑制的に働く事が報告されている¹⁸⁾。

然し本報告例の如き TEA 鹽筋注後著明な肺動脈壓及び肺動脈楔入壓 (WP) の上昇を來した症例は他に報告がない。その機轉に關しては未だ明らかでないが、體循環においては TEA 投與により反對に血壓の上昇する場合が種々報告されている。Pheochromocytoma の場合、TEA 鹽に依り血壓上昇を來し¹⁹⁾、又内分泌疾患において血壓上昇を來す例がある²⁰⁾。Lyon 等²¹⁾は神経質の患者で TEA 鹽投與に際し TEA 鹽の作用を抑制するに足るだけの Adrenalin が分泌されると述べている。

TEA 鹽に依る副作用中最も屢々見られるのは低血壓である事は周知の事であるが喘息患者において TEA B 靜注後血壓下降と共に激烈な呼吸困難を來した例があり²⁴⁻²⁶⁾、これに對しては心臟血管系の不安定性が推定されている²⁶⁾。

心臟に關しては、本劑は抑制的に作用する。即ち心搏出量を減少せしめ冠動脈に對しては狹心症發作を消失せしめると考えられている^{22,23)}が、犬で本劑靜注により發作性心房頻脈を來した例²⁷⁾、動脈硬化の高度の患者で心筋梗塞を來した例²⁸⁾等が報告され、家兎及び蛙の實驗で TEA が心臟收縮力の減退及び傳導障害を起す事が報告されている²⁹⁾。

本報告例は何れも筋肉内注射であり而も 200mg の少量であつて注射量及び注射方法に依る副作用とは考えられない。

著者は第1編⁷⁾及び第2編³⁰⁾において WP は肺小靜脈壓を示すものであると結論した。氣管支動脈系と肺動靜脈系との吻合が高度に増加する如き構造上の變化が起つた場合を除いて WP の上昇は肺小靜脈壓の上昇を意味する。

肺小靜脈壓の上昇を來す因子は、

- 1) 僧帽瓣狹窄及び左心不全
- 2) 種々な原因に依る肺含血量の増加
- 3) 肺血管容積の減少。肺小靜脈乃至肺靜脈の攣縮
- 4) 廣範圍に汎る肺靜脈血栓

が考えられる。本症例においては 4) は除外されるとし

ても果して何れの因子が關與して WP の上昇を來したか速斷は許されない。

聽診上水泡音を證明し、激しい咳嗽發作、漿液性喀痰排出、起坐呼吸等明らかに臨床上急性肺浮腫の像を呈したが、これ等2例は TEA 投與に依り神経性か體液性か何れにしる急速に高度の左心不全の狀態に到つた事は間違いないであろう。又ネオフィリン投與後急速に WP の下降を見、臨床症狀の輕快した事から肺血管の攣縮が關與しているかも知れないと考えられる。何れにせよ WP の上昇と共に肺水腫の症狀が現れ WP の下降と共に消褪している。

偕 Gorlin 等²⁾は僧帽瓣狹窄の患者において肺浮腫の發生した例は何れも WP が 35mmHg 以上であつて、假にこの壓を越えても上昇の期間が1-3分間の短時間では肺浮腫を起さぬ事もあつたと報告している。本報告例では TEAB 投與後3-4分にして既に呼吸困難の發作が始まつており、その時の WP は夫々35、及び 33mmHg であつて後者では症狀が稍々輕度であつた。肺浮腫の發生因子としては前述の如く種々考えられるのであるが、この中肺毛細管部の流水力學的壓上昇が最も重大な因子と考えられ、肺浮腫を發生せしめ得る流水力學的壓の限界値は、他の因子が關與する事に依つて變化すると考えられるが、正常人の血液滲透壓は約 30mmHg といわれこれを越えて WP が上昇した場合、肺浮腫が起り得る事が暗示される。

次に WP 上昇に従つて肺動脈壓と WP との壓勾配が増加する事が認められたが、これは心搏出量が増加しないならば肺小動脈等の抵抗の増加を意味する。本症例は左心不全を來したものであろうから、壓勾配が心搏出量の變化のみに依つて増加したと考えられない。故に WP が或限界に達すると肺小動脈部の抵抗が増加すると考えられる。

總 括

大動脈瓣閉鎖不全症及び本態性高血壓症夫々1名の患者に、テブロン 200mg 筋注した處、豫期に反して肺動脈壓及び肺動脈楔入壓 (WP) の高度の上昇を來し、3-4分後急性肺浮腫の臨床症狀を呈した。その時の WP は夫々 35mmHg、33mmHg であつて後者は前者に比べ呼吸困難の症狀が稍々輕度であつた。

これ等の症例はテブロン投與に依り急激に左心不全の狀態を來したものと考えられ、WP が一定限度以上に上昇すると急性肺浮腫が起り得る事が認められた。

又 WP が上昇すると肺動脈平均壓と WP の壓勾配が増大するのが認められたが、これは肺小動脈抵抗の増加に依るものと考えられる。

摘筆するに當り御懇篤な御指導と御校閲を戴いた恩師前川孫二郎教授に感謝し、終始御援助を賜つた三瀬講師に鳴謝し、竹澤學士他協同研究者の諸氏に感謝の意を表します。

本論文の要旨は昭和29年4月、第18回日本循環器學會總會において三瀬講師に依つて發表された。

REFERENCES

- 1) Visscher, M. B., *Circulation Res.* **2**: 291, 1954.
- 2) Gorlin, R., Lewis, B. M., Haynes, F. W., Spiegel, R. J., and Dexter, L., *Am. H. J.* **41**: 834, 1951.
- 3) Gorlin, R., Sawyer, C. G., Haynes, F. W., Goodale, W. T., and Dexter, L., *Am. H. J.* **41**: 192, 1951.
- 4) Acheson, G. H., and Moe, G. K., *J. pharmacol. & Exper. Therap.* **84**, 189: 1945.
- 5) Lyons, R. H., Moe, G. K., Neligh, R. B., Hoobler, S. W., Campbell, K. N., Berry, R. L., and Pennick, B. R., *Am. J. M. Sc.* **213**: 315, 1947.
- 6) Fowler, N. O., Westcott, R. W., Hausenstein, V. D., Scott, R. C., and Johnson, M., *J. Clin. Invest.* **29**: 1837, 1950.
- 7) Sakaguchi, R., *Japanese Circulation Journ.* **20**: 67, 1956.
- 8) Fick, A., *Sitzungsb. d. phys-med. Gesellsch. z. Wurzburg*, 1870, p. 16.
- 9) Frisk, A. R., Hammarstroem, S., Lagerloef, H., Werkoe, L., Bjorkenheim, G., Holmgren, A., and Larsson, Y., *Am. J. Med.* **5**: 807, 1948.
- 10) Green, D. G., and Bunnell, I. L., *J. Clin. Invest.* **29**: 818, 1950.
- 11) Hamilton, W. F., Woodbury, R. A., and Vogt, E., *Am. J. Physiol.* **125**: 130, 1939.
- 12) Katz, L. N., et al, *Am. H. J.* **38**: 863, 1949.
- 13) Fowler, N. O., Westcott, R., Hausenstein, V. D., Scott, R. C., and Johnson, M., *J. Clin. Invest.*, **9**: 957, 1951.
- 14) Smith, J. R., et al, *J. cl. Invest.* **6**: 556, 1948.
- 15) Dirken, M. N., et al, *Am. J. Physiol.* **125**: 130, 1939.
- 16) Zimmerman, H. A., et al, *Diseases of Chest* **20**: 46, 1951.
- 17) Cournand, A., et al, *Am. J. Physiol.* **150**: 315, 1948.
- 18) Nuki, B., *Japanese Circulation Journ.* **18**: 205, 1954.
- 19) Evans, J. A., Rubitsky, H. J., Bartels, C. C., and Bartels, E. C., *Am. J. Med.* **11**: 448, 1951.
- 20) Mitsui, S., et al, *Saishinigaku* **5**: 91, 1950.
- 21) Coller, F. A., et al: *Ann. Surg.*, **125**: 729, 1947.
- 22) Christy, H. W., *Am. J. Med. Physiol.* **152**: 545, 1948.
- 23) Hoobler, S. W., et al, *Med. Clin. N. Am.* **33**: 805, 1949.
- 24) Birchall, R., Taylor, R. D., Lowenstein, B. E., and Page, I. H., *Am. J. M. Sc.* **213**: 572, 1947.
- 25) Blomberg, L. H., and Lindqvist, T., *Svenska Lakaertin* **45**: 1038, 1948.
- 26) Mitsui, S., et al, *Saishinigaku* **5**: 407, 1950.
- 27) Friedlich, A. L., Chapman, W. P., and Stanburg, J. B., *New Engl. J. Med.*, **234**: 629, 1948.
- 28) Lindgren, I., and Frisk, A. R., *Acta. Med. Scand.* **131**: 581, 1948,
- 29) Mitsui, S., et al, The 14th Annual Meeting, 1950.
- 30) Sakaguchi, R., *Japanese Circulation Journ.* **20**: 502, 1956.