Anoxia による肺水腫について

第1編 Anoxia による肺水腫の発生機序について

神戸医科大学第一内科学教室（指導 友松達弥教授）

岡 田 賢 計

STUDIES ON THE EXPERIMENTAL ANOXIA PULMONARY EDEMA
FIRST PART
PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE PULMONARY
EDEMA POTENTIATED BY ANOXIA

BY

Yosikazu Okada

Department of Internal Medicine, Division 1, Kōbe Medical College

(Professor: Tatsuya Tomomatu)

梗概 肺水腫の発生素因については幾多の研究者達により研究されて来たが、著者は低酸素による肺水腫発生機序を犬ならびに白鼠を用いて、迷走神経切断や輸液を行なつて低酸素ガス吸入時の影響を、血行力学的ならびに肉眼的さらに病理組織学的に追究した。低酸素負荷もしくは迷走神経切断では肺水腫の発生は認めないが、迷走神経切断に加うるに低酸素を負荷すると確実に肺水腫の発生を認める。しかし血行力学的な関与は乏しい。また生理的食塩水輸液による影響は明らかに血行力学的な関与のあることを認めるが、これに低酸素を負荷すると肺水腫発生はさらに増大する。このことから、低酸素によりまず肺毛細管の透過性が亢進して肺水腫の準備状態が形成され、迷走神経切断はこれを助長し、その結果、輸液によつて肺水腫の発生が容易になることを確認した。

緒 言

肺水腫発生の諸因子については Maloet¹⁾以来、数多記載されて来たが、Altschule²⁾によると、低酸素・過剰輸血・輸液・肺切除・神経性因子・肺毛細管透過性亢進・低蛋白血漿・肺動脈圧上昇・リンパ流増加・リンパ液再吸収不良・静脈圧上昇・気管内陰圧亢進・薬物・内分泌の影響が挙げられ、また実験的肺水腫に関して Luisada³⁾は発生因子を肺毛細管透過性と左心不全と神経性因子の三つに分類しているが、急性肺水腫が単一因子で発生したと信じる人はないようである。

近来、低酸素の肺動脈圧に及ぼす影響が解明さ

れるとともに、急性肺水腫発生に Anoxia が大きな意味をもつことが主張されて来た⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾。また神経性因子を強調する人は、神経性機転により過度の血管透過性の亢進を起こし肺水腫を発生させると述べ、なかんずく、Anoxia がこの神経機構を刺激する重要因子と考えている⁴⁾⁵⁾。さらにこの神経機構については、両側頸部迷走神経切断により、はたまた、一側交感神経切除、一側または両側の星状神経節切除により肺水腫を防止し得ること³⁾からも、神経性因子の関与することが推測される。そこで著者は白鼠および犬を用いて、低酸素症における肺水腫発生の可能性ならびにこれ

に対する促進因子について、血行力学的ならびに病理組織学的に究明しようとして本実験を試みた。

実験動物および実験方法

実験には成犬体重約10kg、および白鼠体重約150gを用い、それぞれウレタン1g/kgおよびネンブタール25mg/kgを用いて麻酔した。低酸素ガスを吸入させるために気管カニューレを挿入し、人工呼吸器に連結しさらに人工呼吸器はダグラス囊に連結した。ダグラス囊には酸素10%、炭酸ガス2%を含むガスをあらかじめ所要量蓄えて置いて約20分間吸入させる。呼吸回数は犬では1分間17回、白鼠では1分間45回とし、吸入圧(送気圧)は犬は400mmH₂O、白鼠は50mmH₂Oに調節した。白鼠にガス吸入させるために特に考案したカニューレを用いた(気管外死腔を最少にするためカニューレ小孔をあけ呼気の排出を測るごとく考案)。

低酸素ガス吸入による血行力学に関する観察には犬を、肺水腫の発生状態を肉眼的ならびに病理組織学的に観察するためには白鼠を用いた。血行力学の観察のためには心臓カテーテル法により肺動脈圧・肺楔入圧の測定を、水銀マンオメーターにより大腿動脈圧を測定した。なお呼吸曲線ならびに心電図を同時に記録した。血液ガス分析にはVan Slyke Neile法、心拍出量・循環時間は色素稀釈法または電気伝導法⁷⁾によつた。白鼠はガス吸入後、開胸してまず両肺門部を結紮切断し肉眼的観察(Jordanの分類法⁸⁾)を行ない、次いで肺体係数を求めた(肺体係数=肺重量/体重×100)。その後病理組織学的検索に供した。犬については各肺葉の一定部位の一片を、白鼠においては全肺葉を用いてヘマトキシリンエオザン染色およびワンギンソン染色を施した。肺水腫・肺出血・肺うつ血の発現状態を安藤⁹⁾にならつて分類した。すなわち水腫を起こしている部分が切片全面積に島嶼状に散在するものを(±)、1/5以下を(+), 1/2以下を(++)、1/2以上を(+++)とした。

低酸素ガス吸入の影響に関与する因子を見るた

めに迷走神経切断および輸液を行なつた。すなわち犬16頭の両側頸部迷走神経幹を第4頸椎の高さで切断し、40分後に前述の低酸素ガス吸入実験を行なつた。16頭のうち5頭において迷走神経切断後、次の要領で生理的食塩水を輸液した。すなわち1頭には150cc/kgの食塩水を25cc/minの速度で輸液し、残りの4頭には75cc/kgおよび50cc/kgを2頭宛にそれぞれ15cc/minおよび10cc/minで輸液をした。輸液と同時に低酸素負荷を行なつて血行力学を前記により観察した。白鼠においては迷走神経を切断したものと、あらかじめ腹腔内に100cc/kgの生理的食塩水を注入した後、迷走神経を切断したものについて実験した。

実験成績

I 低酸素負荷実験

1. 犬における循環諸量 (Fig. 1のA・Fig. 2)

健常犬に対する低酸素負荷の結果、肺体係数は 0.90 ± 0.05 、肺動脈圧および末梢動脈圧は上昇し肺毛細管圧、心拍出量、全肺血管抵抗、末梢血管抵抗における変化には推計学上有意の差を認めなかつた。

2. 白鼠における肺の肉眼的ならびに病理組織学的所見 (Table 1).

(1) 肉眼的所見: 6例において観察したが、全例に気管内に泡沫発生を認めなかつたが、出血を1例に認めたほかはうつ血であつた。肺体係数は 0.82 ± 0.03 で、対照の白鼠(室内空気吸入)の 0.80 ± 0.06 に比し有意の差は認められなかつた($f < 1$)。

(2) 病理学的所見: 6例中、うつ血3例、出血3例で肺水腫は認められなかつた。

II 迷走神経切断後低酸素負荷実験

1. 犬における循環諸量 (Fig. 1のB・Fig. 3)

処置犬に対する低酸素負荷の結果、肺体係数は 1.20 ± 0.21 で肺動脈圧は上昇し、肺毛細管圧・末梢動脈圧・心拍出量・全肺血管抵抗・末梢血管抵抗における変化には推計学上有意の差を認めなかつた。

Fig. 1. Hemodynamic changes in dogs

A: Low oxygen gas inhalation.

B: Vagotomy and low oxygen gas inhalation.

C: Vagotomy and low oxygen gas inhalation with additional saline solution infusion.

Table 1. Pulmonary findings induced by gas inhalation in rats, the gas is various concentration of oxygen and carbondioxide

Number of cases	Composition of gas inhaled.	Surgical intervention.	lung body index	pathological findings of lungs									
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	room air		0.78 ± 0.05	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0
6	$O_2 9.1 \pm 0.7\%$ $CO_2 1.6 \pm 0.6\%$	Tracheotomy	0.82 ± 0.03	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0
5	room air	Tracheotomy	0.80 ± 0.06	1	4	0	0	0	0	5	0	0	0
5	room air	vagotomy	0.90 ± 0.12	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0
20	$O_2 9.8 \pm 0.5\%$ $CO_2 1.3 \pm 0.7\%$	Tracheotomy	1.40 ± 0.23	0	1	9	7	2	1	0	5	7	6
5	room air	Saline solution	0.95 ± 0.12	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0
7	$O_2 9.9 \pm 0.4\%$ $CO_2 1.6 \pm 0.7\%$	Tracheotomy	1.09 ± 0.15	0	5	1	1	0	0	1	5	1	0
5	room air	Saline solution	1.12 ± 0.11	0	2	3	0	0	0	0	5	0	0
15	$O_2 9.2 \pm 0.3\%$ $CO_2 1.4 \pm 0.7\%$	Tracheotomy vagotomy	1.56 ± 0.27	0	2	2	6	4	1	0	2	4	5

た。

迷走神経切断犬に既述の輸液を施して、しかる後低酸素を吸入させると (Fig. 1 の C・Fig. 4),

(1) 150cc/kg輸液の1例は肺動脈圧の下降, 肺毛細管圧の上昇, 脈拍数の減少, 心拍出量の減少, 全肺血管抵抗・末梢血管抵抗の増大を来し, 肺体係数は2.22であつた。

(2) 75cc/kg輸液の2例は肺動脈圧の軽度上昇, 肺毛細管圧不変または軽度上昇, 大腿動脈圧の上昇, 脈拍数不変または増加, 心拍出量の減少または増加, 全肺血管抵抗・末梢血管抵抗の増大を来し, 肺体係数は 1.70 ± 0.16 であつた。

(3) 50cc/kg輸液の2例は肺動脈圧の上昇, 肺毛細管圧の不変, 大腿動脈圧の軽度上昇, 脈拍

Fig. 2. Hemodynamic changes characterized by inhalation of low oxygen gas in dog

Fig. 3. Hemodynamic changes characterized by inhalation of low oxygen gas in vagotomized dog

数・心拍出量の増加を来したが、全肺血管抵抗・末梢血管抵抗には著変なく、肺体係数は 1.36 ± 0.04 であった。

2. 白鼠における肺の肉眼的ならびに病理組織学的所見 (Table 1)

(1) 肉眼的所見: 20例中6例に泡沫発生を

認め、肺水腫3度以上3例, 2度7例, 1度9例であった。肺体係数は 1.40 ± 0.23 で対照としての室内空気吸入白鼠の 0.80 ± 0.06 ($f = 31.76$), 迷走神経正常の低酸素負荷白鼠 0.82 ± 0.03 ($f = 31.79$)ならびに迷走神経切断白鼠に室内空気負荷の 0.90 ± 0.12 ($f = 46.41$)に比していずれも推計

Fig. 4. Hemodynamic changes characterized by inhalation of low oxygen gas with additional saline solution transfusion in vagotomized dog

学上1%の危険率で有意の差を認めた。

(2) 病理組織学的所見：20例中肺水腫(卅)2例，(廿)6例，(十)7例，(±)4例で，1例に出血を認めた。

腹腔内生理的食塩水注入白鼠に迷走神経を切断した場合の所見は，

(1) 肉眼的所見：15例中14例に泡沫の発生を認め肺水腫4度1例，3度4例，2度6例，1度2例，出血2例を認めた。肺体係数は 1.56 ± 0.27 で対照の室内空気吸入白鼠の 0.80 ± 0.06 ($f=23.69$) に比し推計学上1%の危険率で有意の差を認めた。また腹腔内生理的食塩水注入白鼠に迷走神経切断を施し，室内空気を吸入させた場合の 1.12 ± 0.11 ($f=10.94$) とは推計学上1%の危険率で有意の差を認めた。また腹腔内生理的食塩水注入白鼠に低酸素負荷の場合の 1.09 ± 0.15 ($f=5.65$) に比し推計学上5%の危険率で有意の差を認めた。

(2) 病理組織学的所見：15例中肺水腫(卅)4例，(廿)5例，(十)4例，(±)2例を認めた。

総括ならびに考案

実験的肺水腫発生因子は，1) 肺毛細管透過性

亢進，2) 左心不全，3) 神経性因子，の三つに大別しているLuisada²⁾³⁾の分類に盡きると言っても過言ではない。実験的には種々の方法で肺水腫を起こし得るが，近來急性肺水腫発生にAnoxiaが重要な因子となることが指摘^{5) 10)}され，事実肺水腫にさいしては必ずAnoxiaが伴うものであり，これがさらに肺水腫に助長的に作用することも考えられる。Anoxiaと肺水腫の発生との関係の解明は臨床上においてもきわめて重要な課題である。今日までに諸研究者達^{1)5)10~14)20)}によりAnoxiaの肺水腫発生因子として，肺毛細管透過性亢進，左心不全，神経性因子，血漿膠質滲透圧低下，心肺血行動態の変化，肺リンパ動態の変化が挙げられているが，低酸素の局所作用による透過性亢進が最も有力な因子であると見るのが今日の傾向である。

著者はまず低酸素が肺水腫を発生させるかどうかを確かめ，次いでこの肺水腫発生が血行力学上説明できるかどうか，あるいは透過性亢進に基づくかどうかを究明するために，迷走神経切断及び輸液を加えてその影響を見たのである。

(1) 低酸素負荷による肺水腫の発生

果たして低酸素を負荷して肺水腫が発生したで

あろうか。

低酸素負荷のみでは著明な変化は認められなかったが、迷走神経切断動物に同じ負荷を施すときは明らかな肺水腫が認められたこと、また迷走神経切断動物はそれのみでは肺水腫を見ない。また輸液を正常動物に加えてもまた迷走神経切断動物に施しても肺水腫の著明なものを見なかったのであるが、さらにこれに低酸素を負荷するとき、推計学的に有意の差をもつて著明な肺重量の増加、病理組織学的にも明らかな肺水腫を認めたのであるから、著者は低酸素負荷は肺水腫発生に関与し、かつ主因を成すものと考え、事実を詳細に見るときは、低酸素の負荷のみでも肺に軽微の変化を認め肺水腫への発展の一段階を思惟した上述の結果と考えあわせ、肺水腫の前段階あるいは準備状態とも言うべきであろう。

(2) 低酸素負荷による肺水腫と血行力学との関係

低酸素ガス吸入時の循環諸量については今までの報告¹³⁻¹⁷⁾と同様肺動脈圧軽度上昇、肺毛細管圧不変、心拍出量軽度増加、末梢動脈圧軽度上昇ならびに全肺血管抵抗および末梢血管抵抗の増加を認めた。かつ血液中酸素飽和度は平均62%で著明な低下を認めたが、これらの所見は軽微な肺の病理組織学的所見を説明することが可能であつても、肺水腫の発生を招来する基本的な条件とはとうてい考えることはできない。したがつて血行力学的要因は、低酸素肺水腫の発生の一役を担うことがあつても決して主因をなすものではない。

(3) 迷走神経切断と低酸素負荷

近來、肺水腫発生に関する神経性因子の関与については種々の報告がある。すなわち両側迷走神経切断⁹⁾、一側交感神経切除、または星状神経節切除¹⁾により肺水腫が防止され、はたまた交感神経刺激、星状神経叢の刺激¹⁷⁾、大脳視床下部の電気的刺激¹⁸⁾により肺水腫が発生する等の実験成績をみると、神経性因子の関与が大であると言わねばならない。著者はたまたま低酸素実験中、犬の両側頸部迷走神経切断を行なつたところ、多量の血

性泡沫液の排出、病理組織学的に著明な水腫像、また肺体係数の増加(1.20)を認めた。それで白鼠に同様の実験を試みて肺水腫を得た。すなわち低酸素吸入のみ、迷走神経切断のみでは得られなかった明らかな肺水腫が、迷走神経切断動物に低酸素負荷を加えることによつて得られた。そこで迷走神経切断が何ゆゑに低酸素肺水腫を惹起せしめ得るかの問題が論ぜられねばならないが、その前にまずその循環動態について検討してみよう。

まず血液酸素飽和度についてみると、迷走神経切断犬では低酸素ガス吸入後の動脈血酸素飽和度は71.9%であり、正常犬の場合の61.8%に比べ飽和度減少率が軽度すなわち Anoxia が軽度であるにもかかわらず、肺水腫の発生は逆に高率かつ高度であつたことは注目を要することで、迷走神経切断が肺水腫発生に促進的因子であることを暗示している。次に肺毛細管圧については吸入前後で上昇傾向は認められず、また肺水腫発生例のみについて肺毛細管圧を見ても、著明な上昇は認められない。心拍出量および大腸動脈圧についても、正常動物の低酸素吸入時の変化と有意の差は認め難いので、総体的に血行力学の影響は無視できよう。

そこで迷走神経切断がなぜ肺水腫発生的に作用するかについては、

- (1) 迷走神経の気管支ことに細気管支平滑筋支配の影響
- (2) 迷走神経が肺毛細管の透過性支配の問題
- (3) 迷走神経が肺リンパの排出に関与する問題

の三つの問題について考察しよう。

(1) 迷走神経切断が肺水腫を惹起することは古く Traube および Schiff によつて論ぜられたところであるが、Reichsman⁶⁾ によれば細気管支平滑筋の弛緩が主体をなすというのである。すなわち、迷走神経切断により呼吸は深く、数は減少し吸気の延長を来す。その結果胸腔内陰圧の亢進により細気管支は閉塞し、肺胞内陰圧が亢進し毛細管からの漏水を促進するというのである。

あるいは古典的には気管分泌の促進による閉塞

とも言う。著者はこの点人工呼吸を用い常に陽圧呼吸を施し、かつ呼吸数も調節したのであるから Reichsman⁶⁾の成績を肯定してもこれに対し顧慮すべき点は充分除かれていると考える。なぜならば迷走神経切断のみでは肺体係数は 0.90 ± 0.12 で病理組織学的にも肺水腫を認めなかつたからである。したがって迷走神経切断の気管支ならびに呼吸に及ぼす影響はほぼ除外されたと見なしてよいかと考える。

(2) 透過性亢進：迷走神経切断によつて、毛細管の透過性が亢進するということは明示できなかった。すなわち低酸素吸入のみでも充分な肺水腫は起こらないし、また迷走神経切断のみによつても同様である。しかるに両者を同一動物に施すれば推計学的に有意の差をもつて肺体係数の増大を示したのである。したがって低酸素症では肺水腫準備状態とも言うべき軽微な変化しか惹起し得ないが、これに迷走神経切断を加えるときには肺の軽微の変化が明瞭に出現する。低酸素症白鼠、迷走神経切断白鼠および両者を兼備した動物に、それぞれ生理的食塩水の負荷を行なうときは、前二者においては肺体係数がそれぞれ 0.82 ± 0.03 および 0.90 ± 0.12 であつたが、後者すなわち迷走神経切断低酸素症白鼠に輸液負荷を加えるときの肺体係数は、低酸素症動物では 1.09 ± 0.15 ($f=89.63$)、迷走神経切断動物では 1.12 ± 0.11 ($f=13.39$)で、すなわち有意の差をもつて肺体係数の増大を結果したのである。

(3) 肺リンパ排泄は呼吸運動に関係する問題であつて、呼吸の促進は肺リンパ排出促進的、呼吸の遅滞は逆に抑制的に働くのである。これに加えて、呼吸の促進は肺リンパ産生をもたかめる因子となる¹⁰⁾のである。迷走神経切断はこの点では抑制的といえるが、(1)で述べたように深い呼吸は毛細管よりの漏水には促進的であり得るから事情は複雑である。既述のごとく、人工呼吸を施し条件を一定にしてこれらの考慮を(1)におけると同様除外するよう試みたが、低酸素負荷が課するところの呼吸への要求を人工呼吸が完全に代行し

得たとは考えられないので、この可能性を除外するわけには行かない。しかし肺リンパ排出の障害の結果肺水腫が現われるとすれば、その前に肺リンパの産生が高まつていなければならないはずであるから、少なくとも低酸素によつて肺毛細管の透過性が亢進しているということを認めねばならない。そして前記の成績は、低酸素血症の透過性をたかめ、迷走神経切断は透過性亢進の一助となることを示している。

(4) 生理的食塩水負荷について

輸液による肺水腫発生実験については安藤⁹⁾の詳細な報告があるが、著者は生理的食塩水の負荷により毛細管透過性亢進がどのように表現されるかを観察せんとしたのである。著者の行なつた食塩水負荷には二つの異なつた方法を用いた。すなわち犬には静脈内点滴注入と同時に低酸素ガスを与え、白鼠には低酸素ガス吸入の以前にあらかじめ腹腔内に生理的食塩水の所要量を注入しておいたのである。前者の実験は血行力学的観察を行なうことを目的としたのであるが、輸液量による成績の差異から見て、大量の急速輸液は左心不全に基因する肺毛細管圧の著明な上昇と心拍数の減少、心拍出量の減少を結果した。そして安藤⁹⁾の成績に比し肺水腫発生の容易さを示した。また輸液量の少量のときは肺毛細管圧の上昇を認めないにもかかわらず肺水腫が見られたことは、単に血行力学的要因のみが発生の決定的因子でないことを示す。後者の実験すなわち白鼠に生理的食塩水をあらかじめ負荷した場合については、すでに前項において考察を加えたが、この場合の血行力学的要因は明らかにされていないが、前記の輸液特に急速輸液のごとく直接的な血行力学的効果は考慮外である。

Table 1に示すところでは前に指摘したごとく、低酸素症による透過性亢進及び迷走神経切断が同じく透過性促進的要因として働くことを前提として考えるとよく理解することができる。

以上を要約すると低酸素によつて肺毛細管の透過性が亢進し、肺水腫の準備状態が形成され、迷

走神経の切断はこれを助長するごとくで輸液によつて容易にかつ明瞭な肺水腫像に発展すると言うことができる。

結 論

著者は犬および白鼠を用いて低酸素を負荷し、肺水腫を発生する状態を肺の肉眼的、病理組織学的所見ならびに肺体係数を通じて観察した。さらに迷走神経切断ならびに輸液を加えて観察を繰り返したが、これによつて低酸素肺水腫の発生機構を明らかにした。

(1) 正常動物に低酸素を負荷したのでは高度の肺水腫は起こり難く、軽微な変化をとらえることができた。これは肺水腫の準備状態を示すものである。

(2) かゝる肺水腫の準備状態は迷走神経切除動物では著しく進展して、かなり明らかな肺水腫の発生を見るに至る。したがつて、かような条件下に輸液を行なうと肺水腫は著しく増強される。

以上の実験から低酸素性肺水腫は、肺毛細管の透過性亢進に基因することを論じた。

(本論文の要旨は昭和34年第12回日本胸部外科学会総会において発表した)。

参考文献

- 1) Altschule, M.D.; *Acute Pulmonary edema* Grune & Stratton, 1954. — 2) Luisada, A.A.: *Medicine* 19: 475, 1940. — 3) Luisada, A.A. et al: *Am. Heart. J.* 31: 270, 1946. — 4) Cameron, G.R. et al: *British Med. J.* 22: 966, 1948. — 5) Drinker, C.K. Charles, C. Thomas: *Publischer*, 1954. — 6) Reichsman, Fe.: *Am. Heart J.* 31: 590, 1946. — 7) Tanemoto, K.: *Respiration & Circulation J.* 6: 613, 1958. — 8) Jordan, G.L.: *Arch. Surg.* 63: 191, 1951. — 9) Ando, T.: *Bull. Kōbe Med. Coll.* 15: 396, 1959. — 10) Warren, M.F. et al: *Am. J. Physiol.* 137: 641, 1952. — 11) Paine, R. et al: *J. Lab. Clin. Med.* 36: 288, 1950. — 12) 友松達弥: *呼吸器診療*, 11: 347, 1956. — 13) Euler, G. Liljestrand: *Acta. Physiol. Scandinave.* 12: 301, 1946. — 14) Aviado, D.M. et al: *Am. J. Physiol.* 169: 460, 1952. — 15) Westcott, R.M. et al: *Clin. Invest.* 30: 957, 1951. — 16) Cournand, A.: *Circulation* 2: 641, 1950. — 17) Saito, S.: *Carotid body & Sinus Nervous. Kōbundō*, 1949. — 18) Ueba, Y.: *Jap. Circulation Med. J.* 6: 648, 1960. — 19) Akase, A.: *Bull. Kōbe, Med. Coll.* (to be published). — 20) Auerswald, W. et al: *Thorax Chirurgie.* 4: 304, 1956.