輸液並びに Adrenaline の肺淋巴動態に及ぼす影響

第1編 輸液の肺淋巴動態に及ぼす影響

神戸医科大学第一内科教室（指導 友松達弥教授）

浜 本 糸 雄

THE EFFECT OF THE FLUID TRANSFUSION AND ADRENALINE ON THE PULMONARY LYMPH CIRCULATION PART I. THE EFFECT OF THE FLUID TRANSFUSION ON THE PULMONARY LYMPH CIRCULATION

BY

Ito Hamamoto

Department of Internal Medicine, Division 1, Kōbe Medical College

(Professor: Tatsuya Tomomatsu)

梗概 肺水腫発生機序を解明する為に、私は10kg内外の成犬を用いて輸液（生理的食塩水）並びに自律神経遮断剤の肺淋巴流に及ぼす影響を観察した。緩速輸液、急速輸液は共に肺淋巴流量を増加させる。なお両者を比較すると後者の方が増加度は大である。これらの淋巴流量の増加は緩速輸液においては血漿蛋白量の減少によるものであり、急速輸液では血漿蛋白量の減少に加えて血行動態の変化が起こった為と考えられる。緩速輸液により呼吸数は影響されないが、急速輸液では呼吸数は増加する。この呼吸数の増加が淋巴の排出量を増加する。この事より一般に多呼吸は肺水腫解消の一契機をなすと思われる。緩速輸液下における肺淋巴流量は自律神経遮断剤により影響されないことから、肺毛細管自体は自律神経によりあまり影響されないことを知った。

緒 言

肺水腫発生の機序については古来幾多の研究が^{1)~5)} なされて来たが未だ不明の点が少なくない。しかし一応次の四つのものを肺水腫発生の主要因子として挙げる事が出来る。すなわち 1)肺血管透過性の亢進、2)心肺血行動態の変化、3)膠質滲透圧の低下、4)漏出液吸収能の減退、以上の4因子の何れか、或はまたその合成により肺水腫が惹起されると考えられる。これらの中何れが主役を演じているかを究明する為に過去多くの研究者達が Anoxia¹⁾、輸液⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾、Adrenaline¹⁰⁾¹⁷⁾、ANT-U²⁾、頭蓋内損傷等¹⁹⁾により実験的に肺水腫を 発

生させ、その時の循環動態や組織学的検索等を行ない、その発生機序を解明して来たのであるが、なお疑問の点が残されている。長石⁶⁾も云っている如く、急性肺水腫は発作性に起こり、急速に回復するものであるから、その本態を明らかにしようとするには、單に完成した肺水腫像についてのみならず、時々刻々の変化についても経過を追って観察することが必要である。この意味において、肺血管からの漏出液である肺淋巴の流量並びに組成の変化を観察することは、肺水腫発生機序を究明する上において重要な方法と云える。しかもこの方面の実験¹⁾²⁾³⁾¹⁴⁾は未だ余りなされていない。

そこで私は急速輸液並びに緩速輸液時の肺淋巴動態並びに自律神経遮断剤の肺淋巴漏出、即ち肺毛細管透過性に及ぼす影響を研究し、併せて肺水腫発生機序について考察した。

第1実験 輸液時の淋巴動態

実験方法

体重8～15kgの成犬9匹を使用し、麻酔の為に2%の塩酸モルヒネ溶液を体重kg当り0.1cc皮下に、次いで60分後に体重kg当り1gのウレタンを体重kg当り1ccの生理的食塩水に溶かして腹腔内に注射した。

輸液方法により実験動物を急速輸液群（以下A群とす）と緩速輸液群（以下B群とす）に分け、それぞれの肺淋巴流量、淋巴蛋白量、血清蛋白量、血漿蛋白量、呼吸数、ヘマトクリット値を輸液前から終了後に至る迄、即ち1時間30分～2時間に亘つて頻回に追求した。輸液は股静脈より行ない、生理的食塩水を体重kg当り100cc用いた。A群即ち急速輸液群では100ccの注射器を用いて可及的急速（全量約5～7分）に注入し、B群即ち緩速輸液群では毎分約15～20ccの割合で持続点滴した。末梢動脈圧は股動脈から水銀マンオメーターを通じてキモグラフ上に記録した。血漿蛋白量並びに淋巴蛋白量は日立の血清蛋白計を用いて測定

した。淋巴流量は2ccのビペットを右外頸静脈に挿入し、明瀬の方法で淋巴を導き、5分間毎のビペットの目盛りの読みを以て測定した。ヘマトクリット値はWinterobe氏管を用いた。

実験成績

1) 肺淋巴流量（表1、図1）

表1に示す如く輸液を施行すると、A群、B群共に淋巴流量は増加する。

a) A群では全4例共輸液開始後10分乃至15分で淋巴流量は最高値を示すが、B群では全例80分乃至100分で最高値に達する。一方淋巴流量増加

Fig. 1. Change of lymph flow following infusion of saline solution

Table 1. Effect of infusion of saline solution on lymph flow cc/5min

	Case No.	Body weight kg	Before	After infusion of saline solution											
				5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100 min
Group A	1	10	0.075	0.25	0.58	0.62	0.17	0.25	0.13	0.14	0.11	0.08			
	2	8	0.13	0.32	0.65	0.54	0.43	0.43	0.23	0.18	0.12				
	3	7	0.06	0.14	0.27	0.25	0.23	0.19	0.14	0.12	0.10	0.08	0.07	0.06	
	4	6	0.11	0.28	0.43	0.47	0.44	0.42	0.20	0.15	0.14				
Group B	5	15	0.42	0.52	0.78	0.70	0.74	0.82	0.86	0.90	0.82	0.84	1.30	1.40	1.54
	6	8	0.11	0.13	0.19	0.21	0.19	0.22	0.24	0.25	0.36	0.35	0.41	0.38	0.37
	7	12	0.08	0.09	0.10	0.13	0.15	0.17	0.19	0.21	0.20	0.20	0.25	0.29	0.23

Table 2. Showing effect of infusion of saline solution on lymph flow as rate of increase

	Case No.	Body weight kg	Before	After infusion of saline solution											
				5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100 min
Group A	1	10	100	333	747	803	227	333	173	187	147	107			
	2	8	100	246	500	415	331	331	178	138	92				
	3	7	100	233	450	417	383	317	233	200	167	133	117	100	
	4	6	100	255	391	428	400	382	182	137	128				
	Average			268 ±40	522 ±135	516 ±168	335 ±68	341 ±25	192 ±24	166 ±28	134 ±28	120 ±13			
Group B	5	15	100	124	186	167	176	195	205	214	195	200	310	333	366
	6	8	100	119	173	191	173	200	219	282	282	282	409	364	337
	7	12	100	113	125	163	188	213	238	263	250	250	313	363	288
	Average			119 ±4	161 ±26	174 ±12	179 ±14	203 ±8	221 ±14	253 ±29	242 ±36	244 ±33	344 ±46	353 ±14	330 ±32

Table 3. Effect of infusion of saline solution on plasma protein, lymph protein and hematocrit

	Case No.	Plasma protein %/de				Lymph protein %/de				Ht %			
		Before	After			Before	After			Before	After		
			15	60	90 min		15~30	60~75	90~105 min		15	60	90 min
Group A	1	6.0	3.3	4.2		3.8	1.6	2.2		39	29	30	
	3	6.0	3.6	3.6		3.4	1.6	2.0		41	30	34	
	4	6.2	3.0	3.4		4.2	2.0	2.6					
	Average	6.1 ±0.1	3.3 ±0.3	3.7 ±0.4		3.8 ±0.3	1.7 ±0.2	2.3 ±0.2		40 ±1	30 ±1	32 ±2	
Group B	5	6.6	6.4	4.2	3.4	4.0	3.0	2.7	2.7	35	31	29	25
	6	5.8	5.8	4.4	3.6	4.2	3.4	2.8	2.6				
	7	6.0	5.4	4.2	3.4	4.6	4.0	3.2	2.8	38	37	31	25
	Average	6.1 ±0.4	5.9 ±0.4	4.3 ±0.1	3.5 ±0.1	4.3 ±0.2	3.5 ±0.4	2.9 ±0.2	2.7 ±0.1	37 ±2	34 ±3	30 ±1	25 ±0

率においては、A群では4例中1例(No. 1)が輸液前の約8倍、他の3例(No. 2, 3, 4)が輸液前の4倍～5倍となった。しかも最高値前後のリン巴流量が最高値のリン巴流量に比して非常に少ない。即ちA群では輸液開始後急激に増加し、又急激に減少した。之に反しB群では3例中2例(No. 5, 7)が輸液前の約3倍、1例(No. 6)が約4倍となった。しかもその増加は輸液開始と

共に徐々に増加した。

b) 輸液時肺リン巴流量の経時的変動率(表2)
表に示した如く、輸液前のリン巴流量は最小値0.075 cc/5min(No. 1)、最高値0.42 cc/5min(No. 5)であり、肺リン巴流量は個々のイヌにより個体差が大きい。それ故輸液前後のリン巴流量をその絶対値のみを以て比較検討するのは当を得た方法とは云い難い。そこで輸液前のリン巴流量を一律

に100とし、輸液後の経時的変動率を比較検討したところ、表2に示す如く、A群では10分～15分で最高値を示し、その平均値は輸液後10分で 522 ± 13 で、60～70分で殆ど輸液前値に復した。B群では80～100分で最高値を示し、その平均値は90分で 353 ± 14 であった。

2) 淋巴蛋白量 (表3)

A群3例の輸液前の平均値は 3.8 ± 0.3 g/dlで、輸液後15～30分で 1.7 ± 0.2 g/dl、60～75分で 2.3 ± 0.2 g/dlであり、B群3例の輸液前の平均値は 4.3 ± 0.2 g/dlで輸液後15～30分で 3.5 ± 0.4 g/dl、60～75分で 2.9 ± 0.2 g/dl、90～105分で 2.7 ± 0.1 g/dlであった。即ちA群では輸液後15～30分で淋巴蛋白量は最も減少し、B群では90～105分で最低となった。

3) 血漿蛋白量、ヘマトクリット値

輸液による肺淋巴の影響とその時の血液諸量との関係を知る為に、輸液により肺淋巴に著変のあった時期、即ち輸液開始後15分、60分、90分に血漿蛋白量、ヘマトクリット値を測定した。

i) 血漿蛋白量 (表3)

A群3例の輸液前の平均値は 6.1 ± 0.1 g/dlで輸液開始後15分で急激に低下、60分で僅かに回復の傾向を示した。B群3例においては輸液前の平均値は 6.1 ± 0.4 g/dlで輸液後漸減し90分で 3.5 ± 0.1 g/dlであった。即ちA群では輸液後15分で血漿蛋白量は最も減少し、B群では90分で最低となった。

Table 4. Effect of infusion of saline solution on respiratory rate

	Case No.	Before	After				
			10	15	30	60	90 min
Group A	1	20	24	20	20	20	
	3	20	24	26	24	20	
	4	20	33	35	33	20	
Group B	5	12	12	12	12	12	14
	6	18	18	18	18	18	20
	7	20	20	20	20	20	20

ii) ヘマトクリット値 (表3)

A群B群共血漿蛋白と同様の傾向を示し、A群では輸液後15分で、B群では90分で最低値を示した。

4) 呼吸数 (表4)

A群では輸液開始後10～15分で増加、60分で回復、B群では殆ど変化しなかった。

考 案

輸液の肺水腫に及ぼす機序に関する研究は極めて多く⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾、1951年 Jordan⁸⁾ は急速生理的食塩水の肺水腫に及ぼす機序を七つの因子に分類した。しかし各因子の重要度に関しては明らかにされていない。そこで私は輸液の肺水腫発生に及ぼす機序の主因子と思われる、1)膠質滲透圧の低下、2)心肺血行動態の変化、の二点について検討しようと思う。

輸液と肺水腫の関係を考える場合には、輸液速度を除外することは出来ない。輸液速度の肺水腫に及ぼす影響については、倉本¹¹⁾が同輸液量の急速静注と点滴静注とを行なつて肺水腫発現度を観察し、明らかに急速静注において肺水腫発生率の高い事を証明した。私はこの両者の差がどのような機転の差に基づくかを知る為に、急速輸液並びに点滴緩速輸液の際の肺淋巴流量並びに淋巴蛋白量、血液性状の変動を観察したが、急速輸液の方が緩速輸液に比し肺淋巴流量は多く、しかも輸液開始後10～15分で急激に増加した。急速輸液施行にあつて、Gibbon¹²⁾、安藤¹³⁾、脇坂¹⁴⁾は何れも肺動脈圧上昇を認め、さらに安藤¹³⁾は楔入圧上昇を、脇坂¹⁴⁾は肺淋巴流の増加が平行的に起こることを見た。しかし輸液の肺水腫に及ぼす影響が單に血行動態のみによるかどうかと云う事については、なお検討の必要がある。血漿蛋白量の減少が肺水腫発生に有力な因子の一つであることは、Altschule¹⁵⁾ が挙げるところであるが、過去多くの人々⁹⁾¹⁰⁾ もこのことは認めている。私の実験においても急速輸液、緩速輸液共に血漿蛋白量の最も減少した時期に一致して、肺淋巴流量が最も増加した。特に緩速輸液においては血漿蛋白量の減少に

応じて肺淋巴流量が増加している。このことから一部反対の学者もあるが、Pain⁹⁾、Auerswald¹⁰⁾の云っている如く、膠質滲透圧が肺水腫発生に対して重要な一因子であることを無視する訳には行かない。肺淋巴液の漏出は毛細管壁の性状が不変であるとすれば、肺毛細管圧と血漿膠質滲透圧の差によつて決定されるのであるから、問題はこの差の絶対値の大小である。従つて肺淋巴の産生について見れば、肺毛細管圧の上昇する急速輸液においてその産生の大なる事は自明の理である。又肺水腫発生は單に淋巴産生量の差のみに基づくのみではなくて、淋巴産生と排出の不均衡に基づくと考えねばならない。急速輸液の場合、この不均衡は二様の法方で作られる。その一つは淋巴の排出能力以上に急速に淋巴が産生されることである。このことは急速輸液後10分において急激に肺淋巴が増大したことからうかがうことが出来る。もう一つの因子は体静脈圧の上昇によつて淋巴還流が阻止される事であり、静脈圧上昇は Guyton¹⁶⁾の実験においても示されている。

このようにして輸液時の肺淋巴流量の研究から Altschule¹⁵⁾の見解に近づいた時、肺水腫時に見られる多呼吸について従来とは異なつた解釈が述べられても良いと思う。従来多呼吸は静脈還流を促進し、肺水腫を促進すると解されて来たのであるが、教室の明瀬に従えば、多呼吸は肺淋巴の産生を高めるのではなくて、肺淋巴排泄を促進する

のであるから、一面においては肺内淋巴の蓄積、即ち肺水腫を防止しようとする合目的な努力の表現とみることも可能である。事実急速輸液においては、呼吸促進に伴なつて淋巴の流出量が著明に増加するのである。従つて臨床上肺水腫の治療に當つて静脈還流を阻止し、淋巴の産生を抑制する手段の他に、肺水腫時に現われる多呼吸は、もしそれ自体で障害を及ぼす程度に迄促進していないのであれば、肺水腫を好転さす一要素であろう。

第2実験

肺毛細管の透過性と植物神経の関係について

私は緩速輸液実験を利用して次報にのべるアドレナリン肺水腫における自律神経関与に関連して、自律神経が肺毛細管の透過性に影響を及ぼすかどうかを知る為に次の実験をした。

実験方法

緩速輸液により肺淋巴流量が増加する時、即ち輸液開始30分に自律神経遮断剤、Regitine 及び Atropine を1 mg/kg の割合で腹腔内に注入した。股動脈圧が恒常値に達した時を以て遮断効果ありと判定した。Regitine 及び Atropine 投与後肺淋巴流量を測定し、非投与例と比較した。

実験成績

緩速輸液の肺淋巴流量に及ぼす自律神経遮断剤の効果を見る為、全て自律神経遮断剤注入前5分(輸液開始後25分)の値を以て前値とした。緩速輸液により肺淋巴流量が増加し、呼吸数、脈拍数

Table 5. Effect of blocking agent of autonomic nervous system on lymph flow in the infusion

	Case No.	Body weight kg	Blocking agent					
			Before	5	10	20	30	40 min
Control	5	15	0.78	0.82	0.84	1.10	1.30	1.50
	6	8	0.31	0.36	0.31	0.45	0.40	0.37
	7	12	0.19	0.20	0.21	0.23	0.28	0.25
Regitine	8	10	0.35	0.35	0.38	0.40	0.44	0.45
Atropine	9	8	0.43	0.45	0.46	0.52	0.48	0.52

Table 6. Showing effect of blocking agent of autonomic nervous system on lymph flow in the infusion as increase rate

	Case No.	Blocking agent of autonomic system					
		Before	5	After			
				10	20	30	40 _{min}
Control	5	100	114	117	153	167	208
	6	100	116	100	145	129	119
	7	100	105	111	121	147	132
	Average		112±5	109±7	140±15	148±5	153±40
Regitine	8	100	100	109	114	126	129
Atropine	9	100	105	107	121	112	121

Table 7. Effect of blocking agent of autonomic nervous system on femoral arterial pressure, cardiac rate in the infusion

	Case No.	Arterial pressure			Cardiac rate			Respiratory rate		
		Before	After 5	After 30 _{min}	Before	After 5	After 30 _{min}	Before	After 5	After 30 _{min}
Control	5	90	90	100	120	120	130	12	12	14
	6	130	130	130				18	18	20
	Average	110±20	110±20	115±15	120	120	130	15±3	15±3	17±3
Regitine	8	100	70	70	160	160	170	18	18	18
Atropine	9	100	90	85	140	180	180	22	20	20

が殆ど不変であることは前述の如くである。

i) Regitine の影響 (表 5～8, 図 2)

Regitine 投与後の肺淋巴流量は対照群と同じ割合に増加し, 呼吸数, 脈拍数も Regitine 投与には影響されなかった。股動脈圧は 100mmHg から 70mmHg に下降した。

ii) Atropine の影響

Atropine 投与後肺淋巴流量は対照群と同じ割合で増加し, 呼吸数は殆ど変化しなかった。脈拍数は増加し, 股動脈圧は 100mmHg から 85mmHg となった。

Fig. 2. Effect of blocking agent of autonomic nervous system on lymph flow during slow infusion

Table 8. Effect of blocking agent of autonomic nervous system on lymph protein in the infusion.

	Case No.	Body weight kg	Blocking agent			
			Before	15~30	60~75	90~105 min
Control	5	15	4.0	3.0	2.7	2.7
	6	8	4.2	3.4	2.8	2.6
	7	12	4.6	4.0	3.2	2.8
	Average		4.3±0.2	3.5±0.4	2.9±0.2	2.7±0.1
Regitine	8	10	4.2	3.2	3.0	
Atropine	9	8	4.6	3.8	3.5	

考 案

肺水腫の発生原因の一つとして肺毛細管の透過性の亢進が挙げられており、又一部の学者はアドレナリン肺水腫の場合にも肺毛細管の透過性が変化すると述べている。肺毛細管の透過性亢進は神経性に、体液性に、乃至はその両者か、何れによつて支配されるかを見る為に、私はまず肺毛細管の透過性が自律神経性に支配されているかどうかの吟味を試みた。肺毛細管の透過性をみる場合には、肺の血行動態の変化を出来るだけ一定に保つて、神経支配の変化が肺淋巴流量に及ぼす影響を見なければならぬ。この目的で私は緩速輸液を行なつた。このことは安静状態下においても同じ目的を達することは可能と思うが、淋巴流量はもとも微量であるので増減の判定には必ずしも容易でない。従つて輸液により淋巴流量を一定程度に増量して置いてこれに対する薬物の影響を見ることが至当と考えたのである。かつ薬物による静脈還流の影響を出来るだけとめる為に交感神経、副交感神経の遮断剤として Regitine, Atropine を選んだ。かようにして Regitine, Atropine の淋巴流量に及ぼす影響をしらべたのであるが、その結果肺淋巴流量は Regitine, Atropine によつて殆ど影響を受けないと云うことが明らかにされた。即ち肺毛細管の透過性は植物神経から何等影響を受けないと云うことが証明されたのである。

総括並びに結論

私は成犬を用い、急速輸液及び緩速輸液の肺淋巴動態に及ぼす影響を観察し、更に自律神経遮断剤が緩速輸液時の肺淋巴動態に如何なる影響を与えるかを検討して次の結論を得た。

1) 生理的食塩水急速輸液、緩速輸液は共に肺淋巴流量を増加させ、両者を比較すると急速輸液の方が増加率は高度であつた。

2) 生理的食塩水緩速輸液に依る肺淋巴流量の増加は、血漿蛋白量の減少に基づく。

3) 生理的食塩水急速輸液による肺淋巴流量の増加は、輸液による血漿蛋白量の減少の他に、Hemodynamics の変動（急速な肺毛細管圧の上昇と静脈圧上昇）による淋巴還流の阻止による。

4) 生理的食塩水の急速輸液により呼吸数は増加するが、緩速輸液によつては呼吸数は影響されない。

5) この場合呼吸数の増加と共に淋巴の排出量が増加する故、一般に肺水腫の場合多呼吸は淋巴排出を通じ肺水腫解消の一楔機をなすと思われる。

6) 緩速輸液下の肺淋巴流量が自律神経遮断剤により影響されないことから、肺毛細管自体は自律神経によつて影響されないと考える。

（本論文の要旨は昭和33年第5回、第6回日本循環器学会近畿地方学会総会にて発表した）。

文 献

- 1) Warren, M.F. et al.: Amer. J. Physiol. 137: 641, 1942. —2) Drinker, C.K. et al.: Amer. J. Physiol. 156: 35, 1049. —3) Pain, R. et al.: J. Lab. Clin. Med. 36: 288, 1950. —4) Drinker, C.K. et al.: J.A.M.A. 122: 269, 1943. —5) 綿貫 詰: 肺4: 289, 1957. —6) 長石 忠三他: 肺4: 261, 1957. —7) 林寛治他: 肺4: 242, 1957. —8) Jordan, G.L. et al.: Arch. Surg. 63: 191, 1951. —9) Pain, R. et al.: J. Lab. Clin. Med. 34: 1544, 1949. —10) Auerswald, W. et al.: Thorax chirurgie. 4: 304, 1956. —11) 倉本進賢: 久留米医学誌20: 1357, 1957. —12) Gibbon, J.H. et al.: J. Thoracic Surg. 12: 60, 1942. —13) 安藤武司: 神戸医大紀要 15: 396, 1959. —14) 脇坂順一他: 肺4: 228, 1957. —15) Altschule, M.D.: Acute Pulmonary Edema. Grune. & Stratton. 1959. —16) Guyton, A.C. et al.: Amer. J. Physiol. 164: 351, 1951. —17) 池芳彦: 日内会誌 49: 42, 1960. —18) Richter, C.P.: J. Thoracic Surg. 23: 66, 1952. —19) 卜部美代志: 呼吸と循環; 6: 193, 1958.