教育講演

内科診療の進歩 —Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*—

順天堂大学医学部呼吸器内科 吉良枝郎

ARDSの臨床的特徴

ARDSとは、換気と血流のバランスの高度の不均衡化を特徴とする急性呼吸不全の一病態である。これは炎症性、直接的損傷などの機序が作動しているものと考えられているが、肺微小血管、すなわち肺毛細血管とその周辺の細動・静脈の内皮細胞の傷害による透過性亢進を機序とする急性肺水腫で誘起される、いわゆる一種の非心原性肺水腫である。

米国、コロラド大学のAshbaugh, Pettyの1967年Lancet誌上の論文が、本症候群の概念を今日のように世界的に普及させた最初の報告である¹⁾。しかし、1918年代の世界的インフルエンザの流行時にインフルエンザ肺炎としてとりあつかわれた症例、第一次、第二次世界大戦の傷病兵にみられた急性呼吸不全症例などにも本症候群に包含されるものがあつたことが推定されており、近年、新しく発生した病態というものではない。

多くの場合、肺そのものには先行する病態がなく表1に示す多彩な病態を背景に本症候群が成立している²⁾。しかし、その病理像としては透過性亢進型の肺水腫が共通して誘起されている。これに対応し、臨床像、肺生理学的所見は極めて特徴的である。すなわち急性に進行する低酸素血症に一致し、患者の呼吸は促拍し、高度の呼吸困難を訴え、チアノーゼを呈す。胸部X線写真上には、white lungと呼ばれているびまん性の肺泡充実性陰影が出現する。本病態に出現する低酸素血症は

極めて是正困難であることも一つの特徴で、PEEP (Postive Endoexpiratory Pressure), ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenator), HFV (High Frequency Ventilation), などがその治療に用いられる。なおPEEP, HFVはARDS症例の治療のために、新しく導入された人工呼吸法ともいえる。

肺生理学的には、肺活量、機能的残気量の低下で示される高度の拘束性障害、肺コンプライアンスの低下、肺泡の虚脱がみられ、換気、血流のバランスが高度に障害され、肺内シャントが形成される。非心原性肺水腫であることと一致し肺動脈楔入圧の昇圧はないが、肺動脈圧の上昇、肺血管抵抗の増大を伴う。

ARDSの提唱者であるPettyは、低酸素血症、コンプライアンスの低下、びまん性の肺の浸潤影をARDSの3徴 triasとしている。

表1. ARDS発症症例の臨床的背景

P.C. Hopewell, J.F. Murray

1. ショック	各種の病因による	6. 血液学的異常	{ a. DIC b. 大量の輸液 etc.
2. 感染	{ a. グラム陰性菌敗血症 b. ウイルス肺炎 etc.	7. 代謝性障害	{ a. 急性肺炎 b. 尿毒症 etc.
3. 誤飲	{ a. 胃液 b. 淡水、海水 etc.	8. 外傷	{ a. 脂肪塞栓 b. 胸部挫傷 c. 頭部外傷 etc.
4. 過量の薬物投与	{ a. ヘロイン b. バルビタール剤 etc.	9. その他	{ a. バラコート中毒 b. 急激な脳圧亢進 etc.
5. 刺激性物質の吸入	{ a. 高濃度酸素 b. 火災時のスモーク etc.		

* 本講演は1986年4月4日、東京都千代田区紀尾井町4-1 ホテルニューオータニにて行なわれた。

Educational lecture on adult respiratory distress syndrome

Shiro KIRA, Prof., Department of Respiratory Medicine, Juntendou University, Tokyo

図1. パラコート中毒の1例の胸部X線像および PaO_2 の経時的変化

図2. 図1に呈示した症例の剖検肺の肉眼所見

ARDSの病理像

まず、透過性亢進型肺水腫を極めて高率におこすパラコート中毒の1自験例を呈示する³⁾(図1)。症例は50才、女性で、呼吸困難を主訴に服毒3日目にわれわれの所に転院してきた。図の上段左の胸部X線写真は入院時のものである。入院時口唇にびらん、口腔粘膜に偽膜の形成がみられ、

本剤による高度の肝腎障害を認め、動脈血ガス分析でも PO_2 が59.8, PCO_2 が33.7Torrと低下していた。以後の呼吸不全状態の進行は急速で、図の下段の破線とR, Mの文字で示すように PaO_2 は進行性に低下、肺水腫時に低下する胸郭電気インピーダンス(Z_0)も PaO_2 の変化にはほぼ平行に低下した。胸部X線写真は入院後64時間目には文字通りwhite lungの状態となり、呼吸不全で72時間目に死亡した。図2は同症例の左肺の断面を示す。左肺の重量は790g, 右肺のそれは1040gで、両肺は全体として含気が損なわれ、退縮がわるく高度の肺水腫像に加え、両側背側に出血の像が目立つた。顕微鏡所見としては背側に特に著明であるが、肺胞内に高度の出血を伴う水腫の像がみられ、肺胞上皮の剝離、中等度に目立つ硝子膜の形成、局所的に肺胞隔壁の水腫性肥厚も認められた。

自験パラコート中毒42症例では、1/4は服毒早期にショック状態で、1/4の症例が服毒後10日目までに呈示症例と同様のARDSの病態で致死的となった。なお、これら急性期の肺傷害を経過しえても高率な肺の線維化に移行し致死的となる。生存例は11例のみであった。

図3. 典型的ARDS症例の肺組織像 (I)

自治医科大学病理学教室、横山教授は25mg/kgのパラコートをラットの腹腔内に投与し、本剤による肺傷害を検討している⁴⁾。その1/3は急速に中毒症状を呈し4日以内に死亡した。肺組織所見では前述の臨床例ほど著明ではないが肺胞内出血がみられ、これに加え肺胞内の水腫、硝子腫の形成、肺胞隔壁の浮腫性肥厚、毛細血管のうっ血と、臨床例に極めて類似した病理像がえられている。また肺毛細血管の変化を電子顕微鏡的に観察し肺胞隔壁の浮腫性肥厚、I型肺胞上皮細胞の胞体のいちぢるしい浮腫状の腫大、さらに、毛細血管内皮細胞にも浮腫化が認められることを見ている。肺毛細血管内皮細胞の損傷、その結果の肺水腫にcompatibleな病理組織学的所見といえる。

図3は胆嚢切除術後順調に経過していた3日目に、典型的なARDSを発症した症例の肺組織像である。肺胞内出血はそれほど目立たないが、蛋白成分の混入を示唆する水腫液が肺胞内に存在し、胞隔の肥厚、毛細血管のうっ血がみられる。比較的太い血管の周囲に存在するリンパ腔は著明な拡張像を示し、ショック肺にみられるいわゆるperivascular cuffingの像がみられた。

前述のパラコート中毒症例の場合は透過性亢進型肺水腫を誘起しているのはパラコート自身であるから、この病態をパラコートによる肺水腫、あるいはパラコート肺の一つのタイプと呼ぶことができる。しかし、この臨床例の場合は、術後の経過が順調に展開しながらこの病態が発生し、何に

よって本病態が誘起されたのかを同定することができていない。このような症例が少なくないため、ARDSの各称が臨床的に使われているわけである⁵⁾⁶⁾。

ARDS実験モデルでのエビデンス

a) 毛細血管透過性亢進

本病態の成因を明らかにすべく、多くの実験モデルによる研究がなされている。筆者らののは、オレイン酸、0.1mg/kgを成犬に投与するものである。大動脈圧、肺動脈圧、動脈血ガスなどを計測し、右肺動脈をバルーンで一時的に閉塞している間に左肺内にオレイン酸を投与し、左肺に肺水腫を作り、左肺の水腫肺を右肺の健側肺とを比較した。オレイン酸を投与60分後には左肺限局性の文字通りのwhite lungができ上る⁷⁾。

オレイン酸投与80分目に屠殺すると、肉眼像でも胸部X線写真と良く一致する左肺限局性の肺水腫が発生している。組織学的には右肺では正常の肺胞構造が維持されているが左肺では蛋白成分の多い水腫液が肺胞腔をみたし、その中に剝離した肺胞上皮、あまり目立たないが赤血球も認め、胞隔も浮腫状に肥厚し、毛細血管にはうっ血の像がみられる。前述したパラコート中毒の症例、横山教授のパラコートを投与したラット、またARDSの臨床例と基本的に一致する所見といえる。

図4は、オレイン酸投与後経時的に測定した動脈血酸素分圧 (P_{aO_2})、大動脈圧 (PAO)、肺動脈圧 (P_{pa})、左右胸郭上電気インピーダンス (Z_0) を示す。もつとも著明な変化は P_{aO_2} の低下で、オレイン酸投与前には100%酸素吸入下で600Torr以上あつたものが、投与後30分では60Torr前後へと低下してしまう。最右辺に $lt PAO$ と示したのは、この時点で左肺動脈の主幹部を閉塞し肺水腫の発生している左肺への肺動脈血流を遮断し、全肺血流を右肺に流れるようにしたものである。この時点でも本操作により即座に P_{aO_2} が600Torr以上へと回復する。すなわち、右肺は極めて正常に保たれ、その換気と血流は良くバランスを維持していることを示す。

オレイン酸投与肺の透過性の亢進を調べる目的

図4. オレイン酸投与犬の各種パラメーターの変化

で、前述の左肺にのみ肺水腫を作った犬にパラアミノ馬尿酸 (PHA) インドシアニングリーン (ICG) を静注し、オレイン酸投与後10分、20分、30分のタイミングで、左右の肺別に肺洗浄を行ない、洗浄液中のPAH、ICGの濃度を測定した。PAHは分子量234で、比較的容易に肺血管壁を通過し、周囲間質へ移行するが、ICGは血中でアルブミンと結合、その肺洗浄液中への移行は肺微小血管の透過性の亢進を推定させる。PAH、ICG、いずれもオレイン酸を投与した左肺の洗浄液の濃度が右肺のそれより有意に高く、オレイン酸の投与で肺水腫の発生とともに、肺微小血管の透過性の亢進も発生していることが明らかである。

b) 毛細血管内皮細胞傷害の臨床的マーカー

以上のように、パラコート、オレイン酸で実験的に透過性亢進型肺水腫を作製することができ、この状態では急性の低酸素血症、胸部X線写真上 white lung、コンプライアンスの低下、すなわち

図5. PMA投与による肺傷害

PettyのいうARDSのtriasが揃う。しかし、この三つのsignは各種の肺の病態に出現し、ARDSに特異的なものということはいくつかできない。ここにARDS症例に特異的な、肺微小血管内皮細胞の傷害を示唆する臨床的な指標がないことが当然のことながら問題となってくる。前述の肺洗浄液中のICGは一つの指標になりうる。しかし、高度の呼吸不全状態で重篤な病態にある症例に、気管支鏡を挿入して肺洗浄を行なうことは不可能に近い。

ここで注目されてきたのが、血清のACE活性である⁸⁾。肺毛細血管の内皮細胞にはアンギオテンシン変換酵素 (ACE) が豊富に存在し、アンギオテンシン-IをIIに変換し、また静脈血中のブラダイキニンを代謝して循環系の調節に関与することが知られている。その他にも内皮細胞はプロスタグランディン、セロトニン、アセチルコリンなどの代謝に関与し、近年、大きな関心をもつてみられている代謝臓器としての肺の中心的役割を果たしていると考えられている。このACEがARDSの場合、肺毛細血管内皮細胞の障害で血中に逸脱してくる可能性がないかと考えられた。

図5はクロトン油からの抽出物であるphorbol myristate acetate (PMA) という物質を犬に投与して、透過性亢進型肺水腫を作った実験の成績である⁹⁾。この物質は血中の顆粒球を凝集し、その細胞内酸化過程を刺激する。

インピーダンスの低下はPMA投与後しばらくして始まるが、これとミラーイメージを作るように、投与後20分頃よりS-ACEが明瞭に増加する。

図6. 現状におけるARDSの発生機序

また肺洗浄液中のICGをぬりつぶした四角形で示したが、やはりおくれて検出される。同じ透過性亢進型の肺水腫が誘起されるが、オレイン酸とPMAの間に内皮細胞に対する作用に差があることを示唆する。

c) 末梢血中の顆粒球の減少

その後多くの研究で、このACEの変動は非特異的なものであることが明らかにされた。PMAの実験で最も注目されたのは、末梢血中の顆粒球の減少である。PMAを15μg/kg投与した犬でもPMA投与直後から、しかも前値の10%以下への顆粒球の減少が観察されている。この現象は、顆粒球が肺内に分画され、凝集し、血管壁に付着することによるものである。これと同時に血小板数が同様の傾向をとることにも注目される。以後、この顆粒球の肺内分画に大きな関心がたもたれている^{10)~12)}。

ARDS発生の機序 現状における見解

以上はわれわれのごく限られた臨床例および動物実験での成績である。本病態の発生機序の解明に、アメリカガリードしているが、種々の実験モデルに基づく成果が発表されている。その大要を総括したのが図6である。右上に示した細菌感染、DIC、急性肺炎など、多彩な病態で臨床的にARDSが発症する。これに加え、その下に示したPMA、エンドトキシン、左側に示したパラコート、オレイン酸などで実験的にもARDSの病態を作れる。剖検例、さらに臨床的分析により、好中球が主体

であるが顆粒球が肺血管内に分画され、凝集し、血管壁に付着、肺の微小血管の内皮細胞の傷害があり、胞隔の浮腫、肺胞内の蛋白成分に富む水腫液が存在することが明らかにされている。臨床的には、本症例での末梢血中のC5aの増加¹³⁾、¹¹¹Inで標識した顆粒球の肺内への分画¹⁴⁾、肺洗浄液中の顆粒球の増加、肺洗浄液中の顆粒球由来のプロテアーゼの増加も報告されている¹⁵⁾。また肺微小血管内での血小板の凝集、微小血栓の形成も注目される事実である。これとの関連が問題になるが、肺動脈圧の昇圧も広く認められている。

これらの所見を結び、ARDS発症の一つの機序として、補体の関与のもとでの、顆粒球の肺内分画、その凝集と壁付着の一連の現象に強く関心が持たれている。これら顆粒球からは活性酸素、ライソゾーム酵素、あるいはアラキドン代謝産物が放出され、次のstepの肺微小血管内皮細胞の傷害、ついで透過性亢進型肺水腫が成立するという考えである。

この説を裏付ける種々の実験事実がある。まずzymosanで補体系を活性化したブラズマ(ZAP)¹⁶⁾、あるいはC5aを注入すると、エンドトキシン、PMAでのARDSの誘起が促進される。また逆に、蛇毒であるCVF (cobra venom facton) を静注して動物の補体系を抑制すると、PMA、エンドトキシンでのARDSの誘起が抑制される¹⁷⁾。C₅を先天性に欠損するマウスにはARDSの誘起は容易ではない、nitrogen mustardあるいはnitro-soureaで動物を顆粒球減少の状態にしておくと、ARDSの誘発が抑制される¹⁸⁾。

顆粒球からの活性酸素の放出を示唆する実験事実としては、<CGD・GC>と示したが、慢性肉芽腫症の症例の顆粒球とPMAで動物の肺を灌流すると、正常人の顆粒球とPMAで灌流した場合に発生するARDSが明らかに抑制されるという見事な実験がある¹⁹⁾。CGD・GCは活性酸素を産生しない。

しかし、顆粒球減少の病態に発症したARDS症例の報告も近年ふえている。パラコート、オレイン酸などは直接的に内皮細胞に作用する可能性も

ある。なお多彩な機序が肺血管内皮細胞の傷害を誘起しうるものと考えられる。

おわりに

肺水腫といえば、心原性の肺水腫が長年注目され、また症例としても、そのほとんどを占めていた。その他に発生機序の不明なものとして、中枢性肺水腫、高地性肺水腫などの存在は知られていた。しかし、ガス交換のための外界と体内との接触面である肺微小血管は、極めてtoughで、そう容易に損傷は受けないもの、これが損傷されて肺水腫ができるほどそんなにfragileではないという考えが今迄あつたように思う。ARDSはこの考えを改めさせた。しかも、肺毛細血管内皮細胞傷害が補体、顆粒球、そして活性酸素、ライソゾーム酵素の関与のもとに成立していくことを明らかにした点で、ARDSは大いに注目される。

PEEP, HFV, ECMOと本病態の呼吸不全状態に対応する種々の人工呼吸法が導入されたが、治療成績はなお満足すべきものではなく、アメリカでさえ現在でも60%の死亡率といわれている。これも本症候群の成立機序の解明に一段の努力が必要であることを示している。

また現在は、ARDSからさらに展開し、これらの知見を導入したうえで、肺の傷害、lung injuryの考え方が登場し、内外の研究者の関心をひきつけている。

この発表の機会をおあたえ下さった第83回日本内科学会講演会会頭 武内重五郎教授に深く感謝いたします。また本日の座長の労をおとりいただいた原沢道美教授は、私の肺循環の研究をはじめにあたり、暖く御指導いただいた先達であります。長年の御指導も併せて感謝申し上げることをお許しいただきます。

共同研究者 自治医科大学呼吸器内科 三重野龍彦、貫和敏博、松岡緑郎、青木茂行

文 献

- 1) Ashbaugh DG, et al: Acute respiratory distress in adult. Lancet, Aug 12, 1967.
- 2) Hopewell PC and Murray JF: The adult respiratory distress syndrome. In "Respiratory emergencies" ed by Shibel EM and Moser KM, Mosby 1977.
- 3) 檀原 高, 他: パラコート肺臓炎. 内科 55(4):

- 679, 1985.
- 4) 横山 武, 他: パラコートによるラット肺線維症の実験的研究. 厚生省特定疾患肺線維症調査研究班, 昭和51年度研究報告書.
- 5) 第18回日本胸部疾患学会 総会シンポジウム (II) ARDSの病態と治療(座長 恩地 祐, 吉良枝郎). 日本痰会誌 16: 625, 1978.
- 6) 貫和敏博, 他: 成人呼吸窮迫症候群. 医学のあゆみ 11: 756, 昭和56年.
- 7) 松岡緑郎, 他: 実験的に作成した片側性肺水腫の特性. 日本胸痰会誌 18(増刊号): 234, 1980.
- 8) Nukiwa T, et al: Responses of serum and lung angiotensin converting enzyme activities in the early phase of pulmonary damage induced by oleic acid in dogs. Amer Rev Respir Dis 126: 1080, 1982.
- 9) 三重野龍彦, 他: 透過性肺水腫の機序・治療. 昭和58年度循環器病研究委託 "肺水腫の成因と治療に関する研究". 京都, 1984年2月10日.
- 10) 長野 準(司会): ARDSをめぐる(座談会). 呼吸 2: 158, 1983.
- 11) Flick MR, et al: Leukocytes are required for increased lung microembolization in sheep. Circ Res 48: 344, 1981.
- 12) Barie PS, et al: Prevention of increased pulmonary vascular permeability after pancreatitis by granulocyte depletion in sheep. Amer Rev Respir Dis 126: 904, 1982.
- 13) Hammerschmidt DE, et al: Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult respiratory distress syndrome. Lancet I: 947, May 3, 1980.
- 14) Oiwe JE, et al: Pulmonary accumulation of polymorphonuclear leukocytes in the adult respiratory distress syndrome. Criti Care Med 10: 712, 1982.
- 15) Lee CT, et al: Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with adult respiratory-distress syndrome. New Engl J Med 304: 192, 1981.
- 16) Meyrick B and Brigham KL: Acute pulmonary vascular effects of a single infusion of zymosan activated plasma in sheep: Structure and function. Amer Rev Respir Dis 127: S308, 1983 (Abstract).
- 17) Hoser S, et al: Role of complement activation in a model of adult respiratory distress syndrome. J Clin Invest 66: 375, 1980.
- 18) Heflin AC Jr and Brigham KL: Prevention by granulocyte depletion of increased vascular permeability of sheep lung following endotoxemia. J Clin Invest 68: 1253, 1981.
- 19) Shasby DM, et al: Granulocytes mediate acute edematous lung injury in rabbits and in isolated rabbit lungs perfused with phorbol myristate: Role of oxygen radicals. Amer Rev Respir Dis 125: 443, 1982.