

肺循環研究の最近の話題

後藤 康之*

肺循環系は肺と心臓を連ねる位置にあり、両者を統合的かつ機能的に働かせる上で主要な役割を果たしている。しかしその解剖学的位置の問題もあり、ことに肺血流量の測定が困難であることや、種々の要因による影響を受けやすいことなどより、肺循環系の研究を手がけるに行うには躊躇せねばならぬ面もある。とりわけ臨床的研究には、いろいろの制約がみられる。

肺循環の研究は現在のところ、肺循環を調節あるいは制御する要因に関する研究と、疾患時あるいは異常状態下における肺循環動態に関するものとおもなものである。

肺循環とくに肺血流を調節する機構としては、能動的なものと受動的なものがある。能動的な因子の代表的なものは低酸素による影響と、血管作動性物質によるものである。また受動的なものは物理的要因、とくに気道内圧の影響があげられる。

次に肺循環に関与する疾患は数多く、現在話題となっているものも少なくないが、ここでは麻酔科領域に関係した急性呼吸不全と、肺微小塞栓症についてとりあげた。

I. 低酸素症による肺循環の変化、とくにhypoxic pulmonary vasoconstriction

1904年 Plumer により吸入気酸素濃度低下に伴う肺高血圧の発生が示されて以来、hypoxia と肺循環に関して数多くの研究が成された。その結果、研究の対象とされたすべての哺乳動物において、hypoxia により肺血管収縮が認められた。しかも

この hypoxic pulmonary vasoconstriction (以下 HPV) が、肺における換気血流比の不均等に対する代償機構であることが、知られてより、生理学者のみならず臨床家からも注目されてきた。

すなわち正常の肺(あるいは肺胞)においては換気量と血流量の比はある範囲に保たれ、ガス交換が適切に行われている。ところがもし図1に示すごとく、一側の肺換気が障害されて低酸素状態となると、その部位の肺血管が収縮して血流が減少し、より換気されている側へ血流がシフトされるために、全体として換気血流比はバランスを保ち、酸素分圧の低下が防がれることが証明されている。たとえば肺葉のひとつが無気肺となったときその部位の血流減少の生ずることはよく知られているが、その機序は HPV に帰せられている¹⁾。

HPV の生ずる機序やこれに影響を及ぼす因子などに関しては、渡辺²⁾ によるすぐれた総説があるので、ここでは最近のいくつかの研究の紹介に

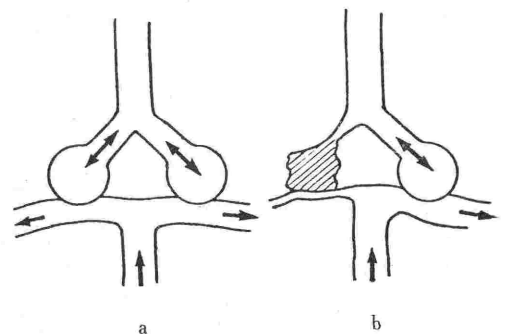


図 1. 肺胞における換気・血流の状態

a は正常、b は一側肺の換気が行われず、その部の血管が収縮して他側の血流が増えている。

(渡辺 敏²⁾より引用)

* 北海道大学医学部麻酔学教室 (主任教授 古川幸道)

表 1. HPV に及ぼす吸入麻酔薬の影響

Agent	Subject	Effect	Reference
Halothane	isolated perfused cat lung	decreased	Sykes et al. (1973).
	1 MAC dog	slightly decreased	Benumof et al. (1975).
	1.5% dog	decreased	Fargas-Babjak et al. (1979)
	1 MAC dog, whole lung	no effect	Mathers et al. (1977)
Methoxyflurane	0.5% isolated perfused cat	decreased	Sykes et al. (1976)
	isolated rat lung	decreased	Bjertnaes et al. (1977)
	0.5% intact dog	no effect	Marin et al. (1979)

とどめる。

1. 麻酔薬の HPV に及ぼす影響

HPV が肺の局所的低酸素に対する代償機構であるならば、この反応を抑制あるいは阻止することは、生体にとり不利になることとなる。そこで種々の薬剤の影響が検討された。

一般に麻酔薬、ことに吸入麻酔薬は HPV を抑制するという結果が得られている。しかし一部には、HPV になんら変化を与えなかったという報告もみられる。これは動物の種類や実験手技、あるいは麻酔薬の量なども関連するものと思われる。表 1 は halothane と methoxyflurane に関して、いくつかの実験の対象と結果をまとめたものである。Mathers³⁾によるイヌの whole lung を用いた研究では、1 MAC halothane では全く HPV に変化なく、2 MAC 吸入によりわずかに抑制されるという。しかし Benumof ら⁴⁾は、1 MAC で転度の減少をみており、Fargas-Babjak ら⁵⁾は 1.5% halothane により明らかに HPV は阻止されると述べている。これに対して isolated perfused cat lung を使用した結果では、HPV の低下が証明されている⁶⁾。

Methoxyflurane についても、0.5% の投与によって isolated perfused cat では減少するのに対し⁷⁾、intact dog では著変がみられていない⁸⁾。

これは、isolation した肺では systemic および bronchial circulation が灌流しない、また自律神経系あるいは中枢神経系の関与が失われているなどにもよると考えられる。また肺動脈や大動脈周囲の結紮がリンパ液の流れを阻むため、この状態を数時間持続させると肺水腫様の変化をもたらすとわれといふ。

動物の種属の差も無視できない。イヌでは低濃

度酸素吸入に対する肺動脈圧の反応が生じない場合のあることが認められており、これは個々のイヌの sensitivity によるとされる。そのほか、麻酔薬の濃度と vasomotor center の態度なども考慮されねばならない。

それではヒトにおいてはどうか。⁹⁹Tc を用いた肺スキャニングによる Bjertnaes ら⁹⁾の研究によると、diethyl-ether あるいは halothane を 1~2 分間吸入せしめると、HPV の減少が生ずるとされる。これまで吸入麻酔時にみられる PaO₂ の低下は、主として換気抑制の面から追究されてきたが、とくに閉塞性換気障害を有する患者などでは、HPV の面からも考慮されねばならない。

静脈麻酔薬として用られる barbiturate, ketamine, diazepam, fentanyl などは、いずれも HPV に影響を与えない。吸入麻酔薬に比して静脈麻酔薬が、HPV に影響を及ぼさない理由については明らかでない。Bjertnaes ら¹⁰⁾は投与ルートの違いに注目し、rat に ultrasonic nebulizer を用いて fentanyl を吸入せしめたが、静脈内投与時と同様に HPV への影響はみられなかった。

ともかくも、このような自動調節機構を阻害しないということは、局所的に換気障害あるいは無気肺などを有する患者への使用にあたって有利であることが示唆される。

2. 血管作動性薬剤の影響

Epinephrine や isoproterenol は、HPV を減弱させる。Dopamine についても 2.5 μg/kg/min ではほとんど影響を与えないが、25 μg/kg/min に増量すると isoproterenol 0.25 μg/kg/min と同程度の HPV の抑制が起こる¹¹⁾。α-受容体遮断薬の phenoxybenzamine, phentolamine にも同

様の作用がみられる。

Sodium nitroprusside は低血圧 麻酔に用いたさい、肺換気量および吸入酸素濃度を一定に保たせたにもかかわらず PaO₂ の低下が観察され、換気血流比の不均等の発生が推測されていた。そこで Pace¹²⁾ はイヌを用いて肺血行動態の測定により、また Hill ら¹³⁾ は xenon 持続注入法によりともに SNP による HPV の抑制効果を証明した。

3. 換気の影響

HPV は要するに poorly ventilated lung より well ventilated lung への血流のシフトであるが、肺の局所の血流はまた他の mechanical factor の影響を受ける。たとえば肺の inflation はその最たるもののひとつである。一側肺を collaps すると HPV による血流のシフトがみられるが、開胸時に比して、閉胸時にはその程度が減少するという¹⁴⁾。そこで Quebbeman ら¹⁵⁾ は、pleural pressure を変えたときの HPV につき検討した。Pleural pressure の低いところでは、hypoxic atelectatic lobe の血流に対する抵抗は、inflated normoxic lobe における血流の抵抗より増加しないことより、HPV の現象が失われることが示された。これは、pleural pressure の低下時には、肺の膨脹により正常側の血流が減少するため、無気肺側で HVP が生じてシフトが生じないものと考えられる。

Benumof ら¹⁶⁾ は PEEP をかけたとき、肺の hypoxic compartment と normoxic compartment のあいだに血流のシフトが生ずるか否かについて、イヌを用いて検索した。10 cmH₂O PEEP が hypoxic と normoxic lung の両方に同時にかかったときには、シャント量はあまり変わらないのに対し、もし normal lung にのみ PEEP がかかって atelectatic lung にかからないときには、normal 側の血管抵抗が高まって血流が減少するために、結局のところ HPV という代償機構は認められない。

このように HPV という現象には種々の因子が関与してこれを修飾すると思われ興味は尽きない。

II. Vasoactive substances, ことに Prostaglandin による肺循環の変化

肺は単にガス交換を営むのみでなく、種々の物質を代謝する場でもありと考えられている。すなわち acetylcholine, norepinephrine, bradykinin, prostaglandin, angiotensin, histamine, dopamine などが肺を通過するときに、活性化されたり不活化（代謝あるいは結合）されるとともに、これらの物質の一部はある状況下では肺循環を調節する働きを有す。このなかでとくに prostaglandin (以下 PG) については、その合成代謝のみならず、外から PG を投与したさいの心血管系に及ぼす影響、さらには PG 生成阻害剤投与時の反応など、多くの詳細な研究が成されている。

1974年、雑誌 Anesthesiology の editorial においても、麻酔科医の理解把握すべき知識のなかに PG がとり入れられるよう強調されている¹⁷⁾。

肺血管の平滑筋のトーンは、PG により容易に変化する。しかしその程度は、動物の種類、実験の手技、あるいは PG の投与量や投与方法などにより異なる。イヌの肺血管に対する各種 PG の作用は、表 2 のごとくまとめられる¹⁸⁾。なおこの

表 2. おもな PG および血管作動物質の正常イヌの肺血管に及ぼす作用

Agent	Effect	Relative activity
PGF _{2α}	constriction	卅
PGF _{2β}	none	0
PGF _{1α}	constriction	卅
PGF _{1β}	none	0
PGE ₁	dilatation	卅
PGE ₂	constriction	+
PGA ₁	dilatation	卅
PGA ₂	constriction	+
PGB ₁	constriction	卅
PGB ₂	constriction	卅
15-Methyl PGE ₂	constriction	卅
15-Methyl PGF _{2α}	constriction	卅
Serotonin	constriction	卅
Bradykinin	constriction	+
Norepinephrine	constriction	卅
Isoproterenol	dilatation	卅
Histamine	constriction	+
Acetylcholine	constriction	+
Angiotensin	constriction	卅

▲卅=greatest activity, +=least activity, 0=no activity.
(Kadowitz, P. J. 1972)

ほかに、肺で不活化されない PGI_2 などが発見されている。また PG の前駆物質であるアラキドン酸や dihomogamma-linolenic acid などは、肺血管を収縮することが確かめられている。

Kadowitz ら¹⁸⁾によると、 PGE_1 と PGE_2 は化学構造がきわめて類似しており、ともに血圧の低下および心拍出量の増加をもたらす。しかし肺血管に対しては表2にもみるごとく、両者は相反する作用を示し、 PGE_1 は肺血管を拡張し、 PGE_2 はこれを収縮する。

また PG の肺血管に対する作用は、いろいろの因子により修飾される。たとえば酸素分圧のいかなるものよりも著明なものである。

Tucker ら¹⁹⁾は PGE_1 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を投与したさい、 PaO_2 100 mmHg では肺動脈圧あるいは肺血管低抗になんら影響を及ぼさないのに比して、 PaO_2 が 44 mmHg となると肺動脈圧は 7 mmHg、また肺血管抵抗は 3.1 mmHg/l/min (42%) 減少することより、hypoxia の関与を示唆している。一方 Alpert ら²⁰⁾は、意識下イヌに PGE_1 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を投与したときの肺血管に対する作用は、hypoxia により増強されないと述べている。すなわち PaO_2 80 mmHg では PGE_1 により肺動脈圧は 2 mmHg 低下、肺血管抵抗は 76 dynes/cm/sec⁻⁵ 減少する。しかし PaO_2 37 mmHg とすると、肺動脈圧は 0.6 mmHg、肺血管抵抗は 74 dynes/cm/sec⁻⁵ の減少にすぎなかったという。

このような実験結果の違いは、麻酔の有無や生体が受けるストレスの程度によっても異なる。しかし Weir ら²¹⁾は、麻酔薬の有無はこの pressor response の違いの説明とは必ずしもならないと思われ、さらに詳細な検討を要するものと思われる。

PG の肺血管に対する作用は、血管床への直接作用によるものがほとんどと考えられている。 PGE_1 による肺血管拡張作用は propranolol 前処置の影響をうけず²²⁾、adrenergic receptor の関与は否定的である。

PG の肺循環における研究の意義は、いくつかの病的状態においてはこれが遊離されて、肺循環に影響を与える点であろう。前に述べた hypoxia のさいもそうであるが、そのほか endotoxin 投与、血小板凝集その他による肺の微小栓塞発生時

表3. 胎児ヒツジにおける21%酸素吸入前後の PG 値
 PGE_2 equivalent, ng/ml

	Unventilated
Pulmonary arterial	0.94 ± 0.29
Pulmonary venous	0.55 ± 0.20
Change across lung	-0.39 ± 0.41
	Ventilated (60 min)
Pulmonary arterial	0.57 ± 0.17
Pulmonary venous	0.88 ± 0.29
Change across lung	+0.31 ± 0.28

Leffler, C. W. ら²⁵⁾

などにおいて、内因性 PG が肺血管に作用することが知られている。

最近、出生直後の肺と PG の関係が注目されている。うぶ声をあげて最初の呼吸が始まるとともに、血液が体循環から右心へもどり、さらに肺循環系へ送りこまれるためには、肺血管抵抗が急いで低下せねばならない。このような ventilation-induced pulmonary vasodilation のために、PG が重要な役割をもつと考えられてきた。とくに肺において不活化されない PGI_2 は、仔羊胎児における強力な pulmonary vasodilator として、しかも dose-dependent に働くことが証明されている^{23,24)}。

Leffler ら²⁵⁾はまた、在胎 140 日から出生までのヤギおよびヒツジの胎児を用いて、室内空気と組成の近いガスで換気した前後の肺動静脈血中の PG を測定、換気後において PG が肺で産生されることを明らかにした(表3)。

PG が肺において産生される機序は次のごとく考えられている。胎児肺の出生直後に受ける変化は、これまで羊水が入っていた肺にガスが送りこまれたこと、 Po_2 が増して Pco_2 が減少したこと、この三つである。このなかで Po_2 の上昇が肺からの bradykinin efflux を刺激し、bradykinin の増加が PG の合成を促進するというものである。

肺胞の伸展により PG の遊離が促進されることも知られ、PEEP のさいの血圧下降の一因としての作用があげられている。しかしこのとき遊離した PG が肺循環にどのように働くかについては明らかでなく、今後の研究がまつれる。

III. 気管内圧、とくに PEEP による肺循環の変化

肺循環系においては、血管壁が体循環系のそれと比してうすく、とりわけ中膜の筋線維の発達が乏しい。しかも肺毛細管はうすい肺胞上皮を介して肺胞と直接接する状態となっているため、肺胞内圧の影響をきわめて受けやすい。したがって肺における毛細管血流は、肺動脈圧、肺静脈圧および肺胞内圧の相互関係により規定される。

立位においてはそれらの圧と血流の関係は、図2のごとき zone model にて示される²⁶⁾。上肺野 (zone 1) では肺動脈圧は肺胞内在より小さく、そのため血流は減少もしくは途絶することになる。人間においては正常の呼吸時には、肺尖部においても血流が完全に失われることはないが、気管内圧が非常に高くなる場合などではその影響が現われてくる。これは zone 2 においても同様のことが生じ得る。

1. PEEP 時における肺血管抵抗

PEEP により肺容量が増大し、肺容量の増大は肺血管抵抗を増加させるため、つまるところある圧以上に PEEP をかけると肺血管抵抗の増大、肺動脈の上昇が起こる。

しかしイヌでは、10 cmH₂O PEEP による transmural pulmonary arterial pressure の上昇はわずか2~4 cmH₂O である。またヒトにおいても10 cmH₂O の PEEP では、肺動脈の上昇は10

cmH₂O 以内であつた²⁷⁾。PEEP が10 cmH₂O 以上となると、肺胞周囲血管に圧が伝わり、その影響が顕著になるようである。Qvist ら²⁸⁾は正常肺において、肺血管抵抗が volume-dependent であることを示し、FRC のレベルでもつとも低く、12 cmH₂O PEEP となると100%の増加を生ずると述べている。

Classidy ら²⁹⁾は、正常のイヌと肺水腫を生ぜしめたイヌに15 cmH₂O PEEP を行った。肺血管抵抗は両群とも ZEEP 時の約2倍となるが、肺動脈圧から食道内在を差引いた net mean pulmonary arterial pressure は、正常イヌで22.2 cmH₂O から26.8 cmH₂O に、肺水腫イヌでは16.4 cmH₂O から18.4 cmH₂O に増加したにすぎなかった。しかし心拍出量は50%近くに減少し、動脈圧も20%の低下がみられた。したがって PEEP の影響は、肺循環系よりも体循環の方へより大きく働くものと思われる。

Powers ら³⁰⁾も、traumatic unit 収容患者に10 cmH₂O 以上の PEEP とかけたとき、肺血管抵抗の上昇と心拍出量の著明な減少がみられ、したがって肺血管抵抗と心拍量のあいだには $\gamma = -0.76$ という逆相関が得られている。

2. PEEP 時における肺動脈楔入圧の評価

PEEP による肺血管への影響を如実に示す例として、肺動脈楔入圧 (以下 PAWP) と左房圧 (以下 LAP) の問題がある。

PAWP が LAP と良い相関を示すことは古くから知られており、とくに近年 Swan-Ganz catheter が導入されてから、PAWP の測定は広く行われている。Waltson ら³¹⁾は700名の正常および心疾患患者を対象として m-PAWP と m-LAP を同時測定した結果、両者のあいだに $\gamma = +0.93$ という高い相関を得ている。このとき PAWP が25 mmHg 以下であればとりわけ両者間の差は小さく、26 mmHg 以上ではやや、誤差が大きくなるという。また Lappas ら³²⁾は開心術施行患者18名に161回の測定を行い、 $\gamma = +0.990$ という高い相関が得られている。

ところで PAWP により LAP の値いを代用するのは、カテーテルを肺動脈に楔入することにより流入する血液が停止するため、カテーテル先端から左房までのあいだの圧が等しく維持されるの

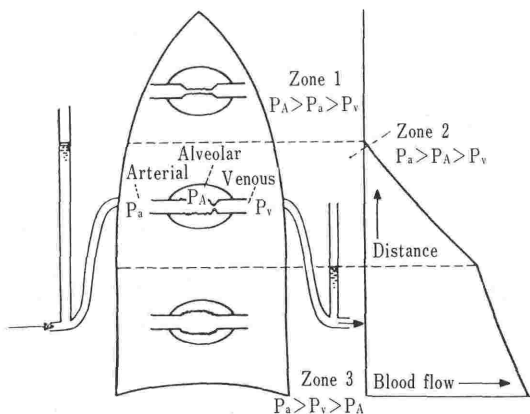


図2. 肺血管内圧と肺胞内圧の関係よりみた肺血流。いわゆる zone model.

(West, J. B. ら²⁶⁾より引用)

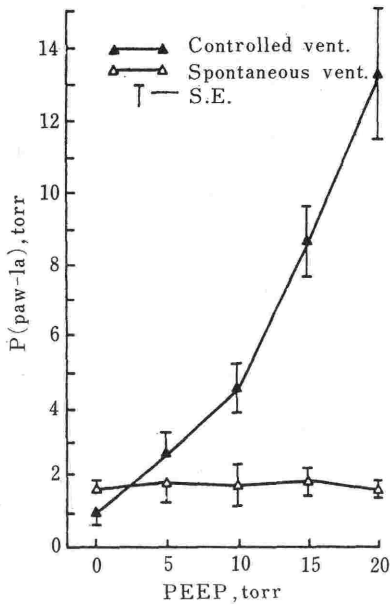


図 3. PEEP と肺動脈楔入圧-左房圧 較差
調節呼吸と自発呼吸における変化。
(Berryhill, R. E. ら³⁶⁾より引用)

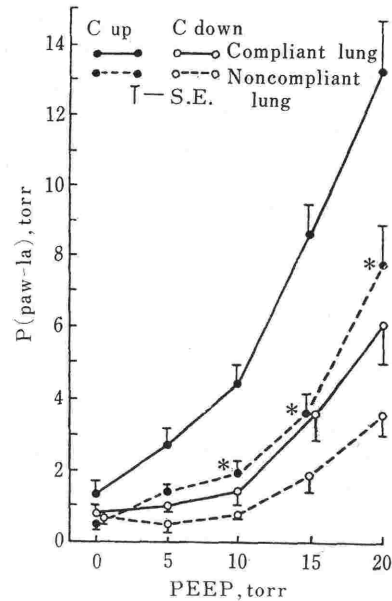


図 4. PEEP 時における肺動脈楔入圧-左房圧較差
左房の上方に位置する肺動脈圧カテーテルと下方に位置する
カテーテルよりの圧の違い、ならびにやわらかい肺とかたい肺
による差。
(Berryhill, R. E. ら³⁶⁾より引用)

を期待するためである。正常時にはカテーテルは肺の dependent portion, すなわち $P_v > P_a$ の位置にあるが、PEEP のさいには前にも述べたごとく $P_a > P_v$ の状態が生ずるために、楔入部と左房のあいだの血流が途絶して、そのあいだの圧は一定でなくなることが推測される。

Lozman ら³³⁾は5名の開心術後の患者について検討した結果、5 cmH₂O PEEP では PAWP は LAP とよく相関するのに対し、10 cmH₂O 以上では相関がみられず、PAWP はもはや LAP の示標となりがたいと述べている。

このような PEEP 時における圧のくいちがいの生ずる因子としては、カテーテル先端の位置、肺細動脈の臨界閉塞圧、肺胞内圧と左房圧との相互関係などがあげられている。そこで動物を用いていくつかの実験が行われた。

Roy ら³⁴⁾はイヌを用いて、肺動脈と左房の両方へカテーテルを挿入、肺動脈のカテーテルが左房に入っているカテーテルよりも真上にある群と真下にある群とに分け、それぞれ 15 cmH₂O までの PEEP をかけたさいの圧変化を測定した。その結果、S-G カテーテル先端の位置は左房より

も垂直位で下方にあることが必要と結論された。すなわち PAWP がつねに LAP を反映するには、カテ先が zone 3 になければならず、もし左房より上方に位置するときは、PEEP が 5 cmH₂O となると PAWP は肺胞内圧を表わしてしまうという。

同様の実験は Tooker ら³⁵⁾によっても行われている。閉胸イヌに 0~30 cmH₂O の PEEP をかけたとき、左房の下方に位置したカテーテルよりの PAWP は、LAP と非常に高い相関 ($r=0.96$) が得られるのに対し、上方のカテーテルから得た PAWP はいずれの PEEP レベルにおいても LAP より高い値となり、相関係数は低値 ($r=0.73$) を示した。さらにオレイン酸で肺水腫を生ぜしめて同じ実験を行った結果では、下方のカテーテルによる PAWP は正常肺と同様に、比較的良好に LAP を反映したのに比し、上方カテーテルよりの PAWP は正常時よりもさらに大きく LAP とかけはなれた。

Berryhill ら³⁶⁾は、自発呼吸と調節呼吸のさいの違い、ならびに肺コンプライアンスによる差

を検討した。調節呼吸時には Roy ら, Tooker らと同様に, 左房の上方にあるカテーテルによる PAWP は, $10\text{ cmH}_2\text{O}$ 以上の PEEP 時には LAP を反映しない。しかし自発呼吸のさいは, PEEP をかけても PAWP と LAP とのあいだに有意の差がみられないことが証明された (図 3)。

またオレイン輸と塩酸で肺実質に変化を生ぜしめてコンプライアンスを低下させた, いわゆるかたい肺では, 正常のやわらかい肺に比して PEEP による影響が少なく (図 4), この点は Tooker らの結果とやや異なっている。

ともかく PEEP を加えた人工呼吸時における肺動脈楔入圧の測定にあたっては, その特異性と限界を知り, 他の指標と併用せねばならない。

IV. 異常病態時における肺循環

1. 急性呼吸不全 (acute respiratory failure: 以下 ARF)

急性呼吸不全患者に対する管理が普及進歩するとともに, 肺血行動態を測定した詳細な報告がみられるようになってきた。その結果をみると, ARF の比較的早い時期とかなり進行した時期では, 肺血行動態に差がある場合が多い。

1) ARF の初期の肺血行動態 重篤な肺内ガ

ス交換障害がみられるにもかかわらず, 肺における血行動態の変化は軽度であり, 正常範囲にある場合が少なくない。

Gopinathan ら³⁷⁾はヘロイン中毒による肺水腫患者 8 名につき, また Warshaw ら³⁸⁾は急性肺炎に続発した 4 名の肺水腫患者において, 呼吸障害が生じてから 24 時間以内の肺血行動態を観察している。いずれも心係数は $4.0\text{ l/m}^2/\text{min}$ 以上に増加するが, PAP は正常もしくはわずかに上昇がみられ, PAWP, PVR は正常であった。

同様に Gelb ら³⁹⁾は, 急に呼吸障害をきたした 11 名の患者について, PaO_2 が 70 mmHg 以上となった時点で測定した結果, PAP は正常かやや上昇しているものの, PAWP は全く正常値を示し, pulmonary diastolic-wedge pressure difference は 5 mmHg 以内であった。

Jardin ら⁴⁰⁾は 19 才から 82 才までの種々の原因による ARF 40 名について, ICU 入室後 IPPB を開始して最初の数時間内に測定した循環動態より, 次の 4 群に分けている。すなわち,

- (a) hyperkinetic state
- (b) hypovolemia
- (c) overperfusion
- (d) acute myocardial failure

である。このうち (a), (b) 群では PAWP は正常か

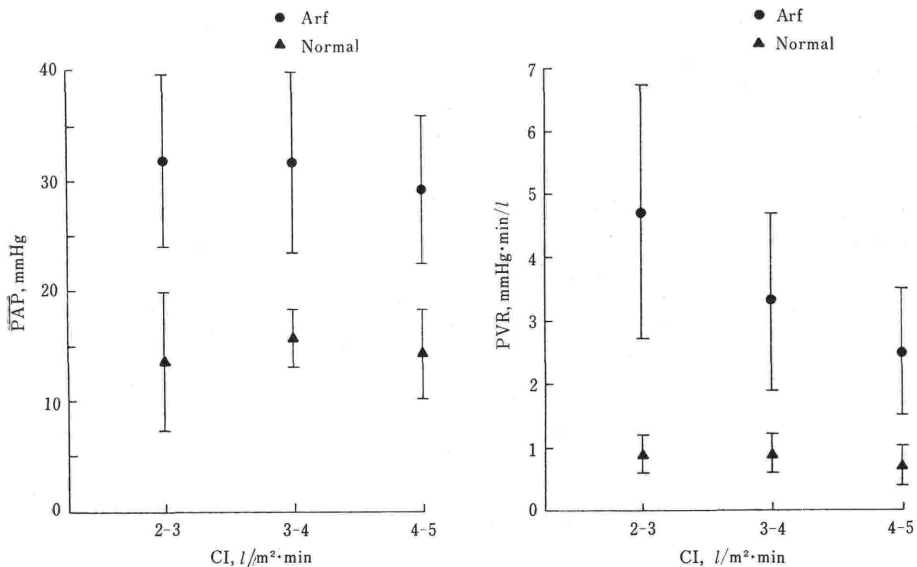


図 5. 正常人と ARF 患者における心係数に対する肺動脈圧および肺血管抵抗の変化 (Zapol, W.M. ら⁴¹⁾より引用)

もしくはやや低下しており、(c)、(d)群では上昇している。

2) ARF が進行した状態での肺血行動態

時間の経過あるいは症状の進行にともなって、PAP の上昇と PVR の増加が著明となる。

Zapol ら⁴¹⁾は、cardiac index に対する PAP および PVR の変化をみたところ、ARF では正常時に比して明らかに上昇し、ことに PVR は CI の低い時により高い傾向がみられている (図 5)。Jardin ら⁴⁰⁾もほぼ同様の結果を得ている。

一般に CO と PVR のあいだには逆相関がみられる。Clowes ら⁴²⁾は、38名の外科手術後 sepsis を起こした患者を high cardiac output 群と low cardiac output 群とに分けたところ、両群ともに PAP の上昇が著明であった。しかし PVR でみると、low output 群は high output 群の 2 倍以上の高値を示した。

なお体循環は、AP、TPR ともにむしろ下降気味であるとされる。

重症 ARF におけるこのような肺動脈圧上昇の原因については、組織学的にも研究されている。Zapol ら⁴³⁾は ARF の患者の肺を検索し、正常肺に比して alveolar capillary network が著しく減少し、さらに一部の血管には infarction の像がみられたと報告している。また Bachofen ら⁴⁴⁾も、ARF では肺の微細血管に進行性の崩壊像がみられると述べている。したがって肺の血管における形態学的変化が、血行動態の異常と関連しているものと思われる。

このような ARF に対して PEEP を加えた人工呼吸を行ったさいの肺循環系の変化は、正常肺に対する場合と比して必ずしも顕著ではないといわれる。Berryhill ら³⁶⁾の実験結果にもみるごとく、コンプライアンスの低下したかたい肺の方が、PEEP の影響が少ないとされる。結局のところ PEEP は、肺の換気と血流の両方の分布に影響を与えるものであり、正常肺には逆効果のこともあるのは当然であろう。Hammon ら⁴⁵⁾は正常のサルに 5 cmH₂O を越える PEEP を加えたところ、すべての lung zone で過換気の状態となり、死腔換気量は増加したと述べている。

ARF における人工呼吸、ことに PEEP 使用時には、血圧ならびに心拍出量の低下をまぬがれ

ない場合がしばしばみられる。このさい、血管作動性薬剤の使用に頼ることが多い。Hemmer ら⁴⁶⁾は、胸部外傷および肺感染症を含む10名 ARF の患者に、20 cmH₂O PEEP とともに dopamine 5.0±0.5 μg/kg/min を点滴投与した。20 cmH₂O PEEP によって約 20% の減少がみられた心拍出量は、dopamine によりこれを防ぐことができた。このとき mPAP、PAWP は PEEP により上昇するが、dopamine 投与によってはなら影響を受けないことが示された。

2. 肺微小塞栓症(pulmonary microembolism) における肺循環

近年、保存血の大量輸血、外傷やショック後、あるいは脂肪や空気の流入による肺微小塞栓が関心を呼んでいる。これがいわゆる ARDS の原因ともなることより、臨床上も無視できない問題である。

その病態生理に関しては、従来より実験的研究がつみ重ねられてきた。微小塞栓を作る方法としては、微小粒子、すなわち石松子、ガラス玉 (glass beads)、珪藻土、prosparol、あるいは空気などを肺動脈より末梢部へ注入することにより得られている。また thrombin や protamine chloride を血管に投与して血小板凝集を生ぜしめた実験もみられる。

肺微小塞栓は、循環系および呼吸に多彩な変化を生ぜしめる。肺循環動態に関しては、肺動脈圧の上昇と肺血管抵抗の増大が著明にみられる。

この肺動脈圧上昇反応は、肺動脈の太い部分を閉塞して生ずる場合と異なることが認められている⁴⁷⁾。すなわちバルーンによる一側肺動脈閉塞によって、他側 (正常側) の肺動脈圧が上昇してそのまま持続し、閉塞を解除すると直ちに元へ復する。したがって、閉塞側の血流が他側へシフトすることにより、肺動脈圧が上昇するものと考えられる。これに対して、石松子を一侧の肺動脈末梢部に注入して肺血流を遮断した場合には、圧反応は同側のみにとどまって他側肺には及ばない。かつその機序には、機械的閉塞効果のほかに神経性体液性調節効果が加わっていることが想定された。

このときに作用する vasoactive substances としては serotonin, histamine, prostaglandin-like substance などがあげられており、これらが

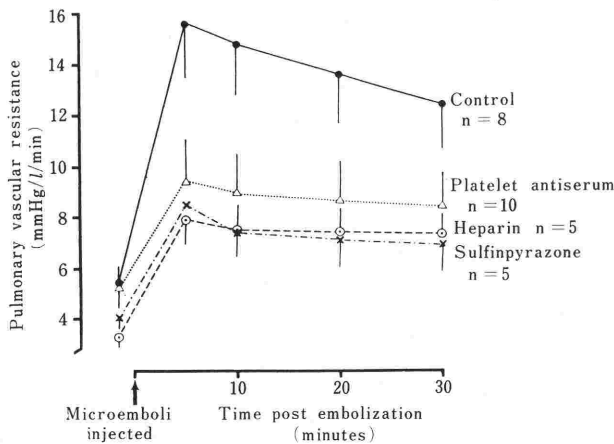


図 6. 微小塞栓時の肺血管抵抗の変化
(Miczoch, J. ら⁵⁰⁾より引用)

肺血管と気管支の平滑筋を攣縮させ、換気血流分布の不均等をもたらす。これらが遊離する部位としては必ずしも結論づけられていないが、血小板に起源を求める意見が多い。それは、肺における血小板凝集が、肺血管抵抗を増加させること⁴⁸⁾、硫酸バリウムにより生じた微小塞栓が肺に変化をもたらすには、血小板の存在が必要であったこと⁴⁹⁾などにより裏づけられている。そのほか、白血球や肺胞の endothelium から遊離されることが指摘されている。

Miczoch ら⁵⁰⁾は、血小板の役割をさらに確かめるために、イヌの肺動脈に約 200 μ のガラス玉を注入して実験的に微小塞栓を作り、そこへ血小板抗血清や血小板抑制薬 (platelet-inhibiting drug) を加えたときの効果を観察した。その結果は図 6 にみるごとく、微小血栓を起こしたのみでは (control), 数分後に肺血管抵抗後が 3 倍余りに増加して以後徐々に減少する。これに比し、血小板抗血清あるいは、血小板の遊離を阻害すると思われる sulfipyrazone や heparin を前もって投与しておく、肺血管抵抗の上昇の度合いは明らかに抑制された。したがって肺微小塞栓における肺高血圧に血小板が関与し、またその治療に血小板抑制薬が役立つことの証明ともなる。

また PG 阻害剤によっても、血小板凝集による肺塞栓に伴う肺動脈上昇が緩和されることは、よく知られるところである。

文 献

- 1) Benumof, J. L.: Mechanism of decreased blood flow to atelectatic lung. *J. Appl. Physiol.* **46**: 1047~1048, 1979.
- 2) 渡辺 敏: Hypoxic pulmonary vasoconstriction—とくに麻酔科領域との関連性について. *臨床麻酔* **3**: 5~16, 1979.
- 3) Mathers, J., Benumof, J. L., Wahrenbrock, E. A.: General anesthetics and regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology* **46**: 111~114, 1977.
- 4) Benumof, J. L., Wahrenbrock, E. A.: Local effects of anesthetics on regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology* **43**: 525~532, 1975.
- 5) Fargas-Babjak, A., Forrest, J. B.: Effect of halothane on the pulmonary vascular response to hypoxia in dogs. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **26**: 6~14, 1979.
- 6) Sykes, M. K., Davis, D. M., Chakrabarti, M. K., Loh, L.: The effects of halothane, trichlorethylene and ether on the hypoxic pressor response and pulmonary vascular resistance in the isolated, perfused cat lung. *Brit. J. Anaesth.* **45**: 655~663, 1973.
- 7) Sykes, M. K., Davis, D. M., Loh, L., Jastrzebski, J., Chakrabarti, M. K.: The effect of methoxyflurane on pulmonary vascular resistance and hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused cat lung. *Brit. J. Anaesth.* **48**: 191~197, 1976.
- 8) Marin, J. L. B., Carruthers, B., Chakrabarti, M. K., Sykes, M. K.: Preservation of the hypoxic pulmonary vasoconstrictor mechanism during methoxyflurane anaesthesia in the dog. *Brit. J. Anaesth.* **51**: 99~105, 1979.

- 9) Bjertnaes, L. J.: Hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in man; Inhibition due to diethyl-ether and halothane anesthesia. *Acta Anaesth. Scand.* **22**: 570~588, 1978.
- 10) Bjertnaes, L. J., Hauge, A., Kriz, M.: Hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction: Effects of fentanyl following different routes of administration. *Acta Anaesth. Scand.* **24**: 53~57, 1980.
- 11) Marin, J. L. B., Orchard, C., Chakrabarti, M. K., Sykes, M. K.: Depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog by dopamine and isoprenaline. *Brit. J. Anaesth.* **51**: 303~312, 1979.
- 12) Pacé, J. B.: Pulmonary vascular response to sodium nitroprusside in anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* **57**: 551~557, 1978.
- 13) Hill, A. B., Sykes, M. K., Reyes, A.: A hypoxic pulmonary vasoconstrictor response in dogs during and after infusion of sodium nitroprusside. *Anesthesiology* **50**: 484~488, 1979.
- 14) Morgan, B. C., Guntheroth, W. G.: Pulmonary blood flow and resistance during acute atelectasis in intact dogs. *J. Appl. Physiol.* **28**: 609~613, 1970.
- 15) Quebbeman, E. J., Dawson, C. A.: Influence of inflation and atelectasis on the hypoxic pressor response in isolated dog lung lobes. *Cardiovasc. Res.* **10**: 672~677, 1976.
- 16) Benumof, J. L., Rogers, S. N., Moyce, P. R., Berryhill, R. E., Wahrenbrock, E. A., Saidman, L. J.: Hypoxic pulmonary vasoconstriction and regional and whole lung PEEP in the dog. *Anesthesiology* **51**: 503~507, 1979.
- 17) Wollman, H.: Effects of prostaglandins on editorial policy. *Anesthesiology* **40**: 421~422, 1974.
- 18) Kadowitz, P. J., Joiner, P. D., Hyman, A. L.: Physiological and pharmacological roles of prostaglandins. *Ann. Rev. Pharmacol.* **15**: 285~306, 1975.
- 19) Tucker, A., Weir, E. K., Grover, R. F., Reeves, J. F.: Oxygen tension dependent pulmonary vascular response to vasoactive agents. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **55**: 251~257, 1977.
- 20) Alpert, J. B., Beller, G. A., Giamber, S. S.: Effects of hypoxia on the hemodynamic actions of prostaglandin E_1 . *Prostaglandins* **11**: 783~797, 1976.
- 21) Weir, E. K., Grover, R. F.: The role of endogenous prostaglandins in the pulmonary circulation. *Anesthesiology* **48**: 201~212, 1978.
- 22) 笹田邦彦, 小野寺壮吉, 小林 毅, 井手 肇, 渡部邦夫, 阿部庄作, 富田壽夫, 村尾 誠: Prostaglandin の肺循環動態に及ぼす影響. *臨床生理* **3**: 76~80, 1973.
- 23) Leffler, C. W., Hessler, J. R.: Pulmonary and systemic vascular effects of exogenous prostaglandin I_2 in fetal lambs. *Eur. J. Pharmacol.* **54**: 37~42, 1979.
- 24) Green, R., Rajas, J., Sundell, H.: Pulmonary vascular response to prostacyclin in fetal lambs. *Prostaglandins* **18**: 927~934, 1979.
- 25) Leffler, C. W., Hessler, J. R., Terragno, N. A.: Ventilation-induced release of prostaglandinlike material from fetal lungs. *Am. J. Physiol.* **238**: H 282~H 286, 1980.
- 26) West, J. B., Dollery, C. T., Naimark, A.: Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J. Appl. Physiol.* **19**: 713~724, 1964.
- 27) Jardin, E., Gurdjian, F., Eveleigh, M. C., Fouilladien, J. L., Margairaz, A.: Immediate and middle term cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure in thirteen cases of non-hemodynamic pulmonary edema. *Resuscitation* **6**: 125~129, 1978.
- 28) Qvist, J., Pontoppidan, H., Wilson, R. S., Lowenstein, E., Laver, M. B.: Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: The effect of hypovolemia. *Anesthesiology* **42**: 45~55, 1975.
- 29) Cassidy, S. S., Robertson, C. H. Jr., Pierce, A. K., Johnson, R. J. Jr.: Cardiovascular effects of positive end-expiratory pressure in dogs. *J. Appl. Physiol.* **44**: 743~750, 1978.
- 30) Powers, S. R. Jr., Dutton, R. E.: Corellation of positive end-expiratory pressure with cardiovascular performance. *Crit. Care Med.* **3**: 64~68, 1975.
- 31) Walston, A. D. L., Kendall, M. E.: Comparison of pulmonary wedge and left atrial pressure in man. *Amer. J. Heart J.* **86**: 159~164, 1973.
- 32) Lappas, D., Lell, W. A., Gabel, J. C., Civetta, J. M., Lowenstein, E.: Indirect measurement of left-atrial pressure in surgical patients—Pulmonary-capillary wedge and pulmonary-artery diastolic pressures compared with left-atrial pressure. *Anesthesiology* **38**: 394~397, 1973.
- 33) Lozman, J., Power, S. R., Older, T.: Correlation of pulmonary capillary wedge and left atrial pressures: A study in the patient receiving positive end-expiratory pressure ventilation. *Arch. Surg.* **109**: 270~277, 1974.
- 34) Roy, R., Powers, S. R. Jr., Feustel, P. J., Dutton, R. E.: Pulmonary wedge catheterization during positive end-expiratory pressure ventilation in the dog. *Anesthesiology* **46**: 385~390, 1977.
- 35) Tooker, T., Huseby, J., Butler, J.: The effect of Swan-Ganz catheter height on the wedge pressure-left atrial pressure relationship in edema during positive pressure ventilation. *Am. Rev. Resp. Dis.* **117**: 721~735, 1978.
- 36) Berryhill, R. E., Benumof J. L.: PEEP-induced discrepancy between pulmonary atrial wedge pressure and left atrial pressure. *Anesthesiology* **51**: 303~308, 1979.

- 37) Gopinathan, K., Saroja, D., Spears, J.R., Gelb, A., Emmanuel, G.E.: Hemodynamic studies in heroin induced acute pulmonary edema. *Circulation* 42: suppl. III, 44, 1970.
- 38) Warshaw, A. L., Lesser, P. B., Rie, M. A., Cullen, D. J.: The pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 182: 505~509, 1975.
- 39) Gelb, A., Klein, E.: Hemodynamic and alveolar protein studies in non-cardiac pulmonary edema. *Am. Rev. Resp. Dis.* 114: 831~835, 1976.
- 40) Jardin, F., Gurdjian, F., Fouilladien, J. L., Goudot, B., Margairaz, A.: Pulmonary and systemic haemodynamic disorders in the adult respiratory distress syndrome. *Intens. Care Med.* 5: 127~133, 1979.
- 41) Zapol, W. M., Snider, M. T.: Pulmonary hypertension in sever respiratory failure. *New Eng. J. Med.* 296: 476~480, 1977.
- 42) Clowes, H. A., Hirsh, F., Williams, L., Kwasnik, E., O'donnell, T.F., Cuevas, P., Moradi, I., Farizan, M., Saravis, C.: Septic lung and shock lung in man. *Ann. Surg.* 181: 681~692, 1975.
- 43) Zapol, W. M., Kobayashi, K., Snider, M. T.: Vascular obstruction causes pulmonary hypertension in severe acute pulmonary failure. *Chest* 71: suppl. I, 306~307, 1977.
- 44) Bachofen, M., Weibel, E.: Basic pattern of tissue repair in human lungs followed unspecific injury. *Chest* 65: suppl. II, 14, 1974.
- 45) Hammon, J. W. Jr., Wolfe, W. G., Moran, J. F.: The effect of positive end-expiratory pressure on regional ventilation and perfusion in the normal and injured primate lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 72: 680~689 1976.
- 46) Hemmer, M., Suter, P. M.: Treatment of cardiac and renal effects of PEEP with dopamine in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 50: 399~403, 1979.
- 47) 小林 毅, 下村寿太郎, 渡部邦夫, 小野寺壮吉: 微小肺塞栓症における肺高血圧ならびに体低血圧発現に関する研究. *Jap. Circulation J.* 37: 407~422, 1973.
- 48) Bo, G., Hognestad, J.: Pulmonary vascular effects of suddenly induced unilateral blood platelet aggregation. *Acta Physiol. Scand.* 90: 237~243, 1974.
- 49) Bo, G., Hognestad, J., VAAGE, J.: The role of blood platelets in pulmonary responses to microembolization with barium sulfate. *Acta Physiol. Scand.* 90: 244~251, 1974.
- 50) Mlczock, J., Tucker, A., Weir, E. K., Reeves, J. T., Grover, R. F.: Platelet-mediated pulmonary hypertension and hypoxia during pulmonary microembolism. *Chest* 74: 648~653, 1978.
- 51) Jardin, F., Gurdjian, F., Desfonds, P., Fouilladien, J., Margairaz, A.: Hemodynamic factors influencing arterial hypoxemia in massive pulmonary embolism with circulatory failure. *Circulation* 59: 909~912, 1978.