

特集

肺水腫の病理

佐藤公彦* 久野健志*

はじめに

肺水腫の定義については1819年 Laennec は肺組織への serum の漏出がガス交換に重大な影響を与えている状態であるとしているが近年の多くの研究者は1956年 Visscher¹⁾ の定義した “a pathologic state in which there is abnormal extravascular water strage in the lung” に従っている。

最近の肺水腫研究の課題は肺微小循環動態や肺間質圧の直接的測定, 臨床上の肺血管外水分量測定, 肺水腫発生機序や続発する肺線維化にかかわる PMN, 血小板, 肺泡マクロファージ, 線維芽細胞の cell interaction, radical theory による肺障害, 補体の問題などがある。本稿では, 臨床上でも繁用される hemodynamic edema と permeability edema の形態学的特徴を概説し, 最近のわれわれの若干の知見を述べる。

1. 肺泡毛細管内外の物質移動

肺内の水分移動は肺微小血管の endothelium を便利的に半透過性膜と仮定したうえで Starling's equation に基づいて考えられている。しかし, 実際は endothelium を通じる物質移動は, おおまかに次の3通りの機序で行われる。

第1は, pinocytosis によるもので低分子から高分子成分まで移動経路の主体をなすものであり slow leakage と呼ばれることもある(図 1)。第

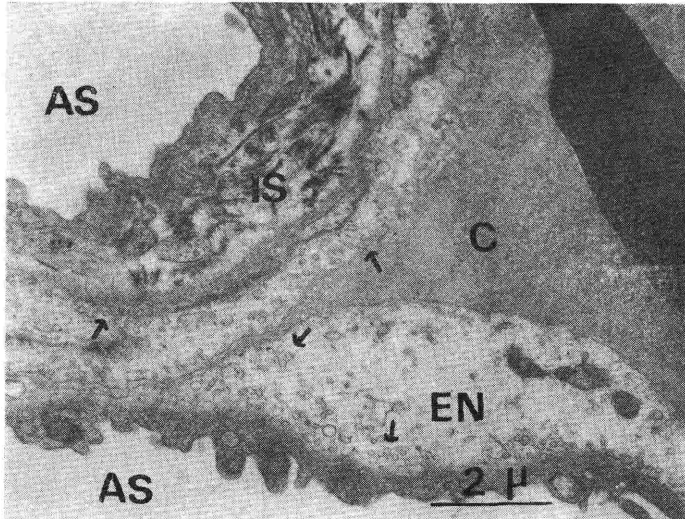
2は intercellular junction gap を移動路とするもので非水溶性脂質が通過するといわれる。なお, 肺泡毛細管内皮細胞は tight junction を有し, いわゆる skeletal muscle type の capillary に分類されるがその adhesion はゆるく “leaky” capillary とみなされている(図 2)。しかし, この経路の重要性には疑問も多い。第3の通路は cell membrane pore といわれ, 細胞膜を直接通過する transcellular movement から large pore と呼ばれ高分子成分の通路と考えられるものまである。この通路は電顕では観察されないが rapid leakage の主体であり, Fishman²⁾ は *in vitro* の結果より pressure dependent であることを示したのに対し, Staub³⁾ は *in vivo* の観察より生体での血管内圧上昇程度では passability に影響がないとし, 水分通路としての意味の重要性を疑っている。

一方, 肺泡上皮細胞を介する物質移動は不明な点が多いが主体はやはり pinocytosis と考えられている。Type I epithelium の intercellular junction は endothelium より tight であり, 電顕で観察される gap も endothelium のそれと比較して細く長くみえる(図 2)。すなわち, 毛細管より肺泡間質へ移動した水分は肺泡腔へは漏出しにくくなっている。

2. 肺泡間質の余剰水分の移動

肺泡間質における水分の移動は肺泡レベルの形態学的特徴から推察されている。Type I epithelium と endothelium の cytoplasm が扁平で,

*京都大学結核胸部疾患研究所
臨床肺生理部



AS: alveolar space IS: interstitial space C: capillary EN: endothelial cell
 図 1. 肺胞毛細管を通ずる物質移動の主経路はpinocytosisである。(↑)はpinocytotic vesiclesを示す。×13,300

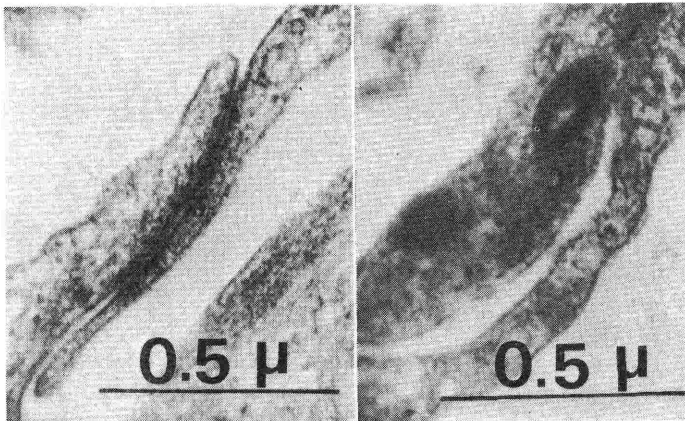
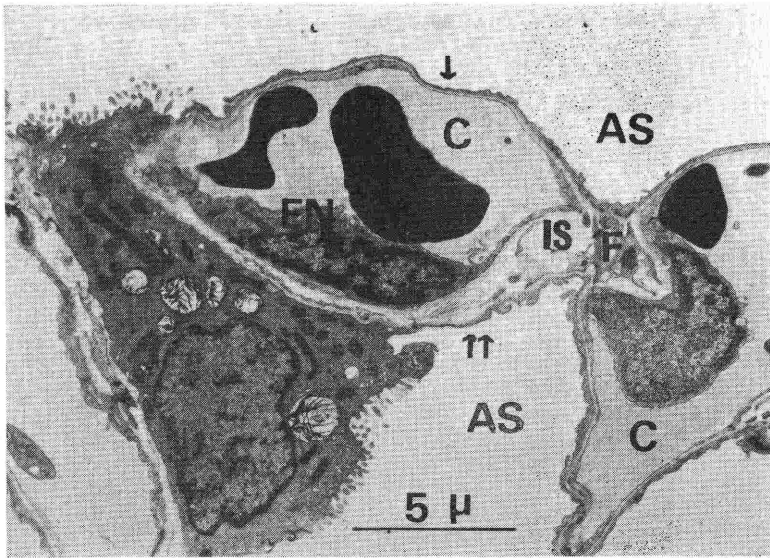


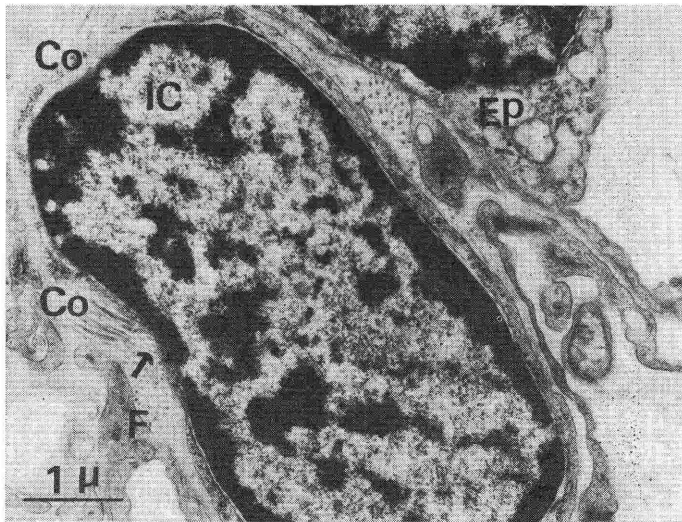
図 2. 右はendothelium,左はepitheliumのintercellular gapである。肺胞毛細管は“leaky”capillaryといわれる。×66,000

両方の基底膜が接近し間質としてのspaceが少なくなり、または基底膜が融合し間質が失われている側はthin portionと呼ばれ、この側はガス交換の場として肺水腫が高度となるまで保存される。その対側でalveolar septumに結合繊維を含み間質が厚くなった側はthick portionと呼ばれこの側はendotheliumも厚くpinocytosisも活発であり物質移動の側と考えられる(図3)。Weibel⁴⁾は肺胞構造より肺胞毛細管の窪みは表面張力の関係から周囲に対してnegative fluid pressureが生まれ、肺胞腔へ凸になったpositive fluid pressureの水分を集め、alveolar cornerではさら

に周囲に比較して陰圧が生じ、この圧差によって毛細管より漏出した水分は上方へ導かれるとした。また、thick sideにあるcollagen fiberやelastinには水分を保持する働きがあり余剰水分の貯留部位として肺水腫では著しく拡張する。これらのcollagen fiberやelastinのネットワークは大血管や臓側胸膜へ達しており、水分はこの線維間を導管として大血管周囲腔へ移動する。この大血管周囲腔は余剰水分の貯留場所interstitial fluid sumptとみなされ、肺水腫ではperivascular cuffingといわれる所見を呈する。近年このような微細領域のmicrovascularおよびtissue fluid pressure



↑ : thin portion ↑↑ : thick portion F : fibroblast
 図 3. thick portionにはfibroblast, collagen fiber みられ capillary の接合部にかけて間質が拡大する. thick portion は物質移動, thin portion はガス交換の側である. × 6,500



IC : interstitial cell CO : collagen fiber EP : epithelial cell
 図 4. 間質細胞の cytoplasma と collagen fiber が非常に緊密である(↑). fibroblast や間質細胞の中には間質液の動態を監視する機能を有するものがあると推測される. × 21,500

の推定が試みられているが Guytonら⁵⁾ は毛細管静水圧を 7 cmH₂O, 間質液圧 -8.3 cmH₂O, 毛細管滲透圧 -28 cmH₂O, および間質滲透圧を -13 cmH₂O と想定しこれより常に 0.3 cmH₂O の血管外へ向かう圧勾配が生じているとした. このような水分の移動は passive transport であるが, Weibelらは間質の fibroblast に注目し, この細胞内にある

アクチオシンは, contractile property を示すものであり, 間質液の動態にかかわっているとされた. われわれの観察でも, 間質細胞の中には collagen fiber との接触が非常に緊密であり fibroblast とともに monitoring cell と想像されるものをみている.

3. 肺の lymph drainage system

多くの研究者は lymph capillaries の末端は respiratory bronchioles までとし、肺胞壁には分布しないとしている⁶⁻⁸⁾。しかしその形態は capillary や venule と明確に区別される特徴がないため異論も多い。lymph capillaries に移動した物質は lymphatics, collecting duct と運搬されるが、その系統はおおまかに interstitial lymphatics と parenchymal lymphatics とに分類される⁹⁾。前者では表在のリンパ流を胸膜下に集め肺静脈由来のものと合流して肺門へ向かう。後者は気管支粘膜下や肺動脈周囲のリンパを集め肺門へ至る。このような走行から肺水腫では初期より胸膜下浮腫や perivascular cuffing を形成する。

4. アドレナリン肺水腫

正常では肺の lymph drainage capacitance は 10 倍程度とされているが、それを上回るような saline の単独負荷によっても肺水腫は発生しない。肺静脈系の再吸収機構が作動していると考えられるが明らかでない。われわれの観察では $100\text{ml}/\sim 140\text{ml} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ の速度で saline を覚醒しているラット (250 g) に 2 時間静注しても gross edema を作製できない。しかし、この実験操作の途中で 0.002% アドレナリン生食水に変更する

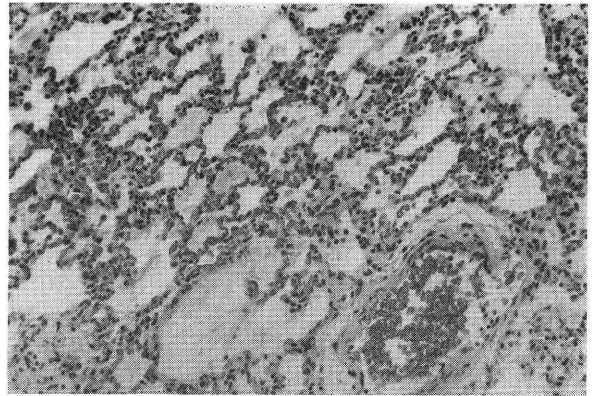


図 5. adrenaline induced pulmonary edema perivascular cuffing, alveolar flooding を生じているが, alveolar septum, perivascular space とともに cell infiltration はみない。

と容易に肺胞性肺水腫を生じさしめる (図 5)。その電顕像の特徴は肺胞間質の derangement である。すなわち, alveolar lining, endothelium の連続性は保たれ thin portion も保持されている。しかし, ところどころの endothelium が内腔へその basement membrane より剥離して突出しているのは間質の hydrostatic pressure が上昇したことによるものだろう。alveolar space には, red cells や cell debris をみるが赤血球の遊出経路は不明である。一方, 間質ではとくに毛細管の接する部位で膨化が著しく, bubble 様の水腫形

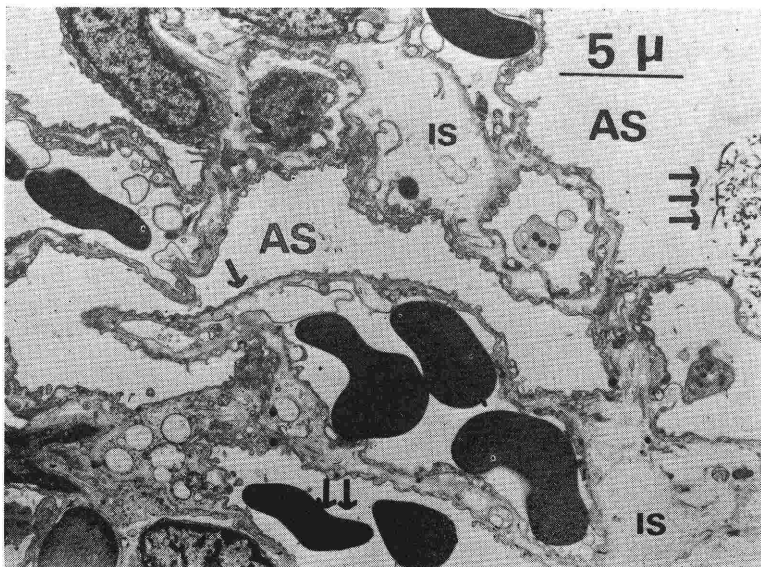


図 6. adrenaline induced pulmonary edema alveolar lining, endothelium の連続性は保持されているが肺胞腔へ出血がみられる(↑)。↑: endothelium のbleb様の剥離。↑↑: cell debris. × 5,000

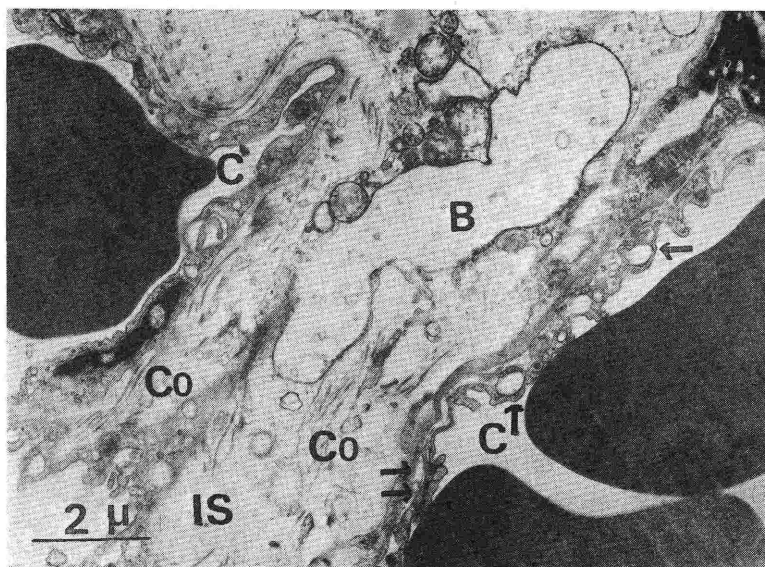


図 7. adrenalin induced pulmonary edema

アドレナリン肺水腫の特徴は間質の derangement である。間質には bubble (B) 様の水腫形成を認める。endothelial cell の cytoplasm に vacuole (↑) をみるが intercellular gap (↑↑) の開大はない。 × 12,600

成があり collagen fiber や elastin 配列が乱れている。epithelial cell や endothelial cell の変性は認められないが、さらに進行すれば間質圧の増大のために epithelial lining も力学的に破壊されることになる (図 6, 7)。

5. paraquat 肺水腫

臨床上也問題になることのある paraquat 肺水腫を実験的に作製した。方法は 250g のラットの腹腔へ 40mg・kg⁻¹ の methylviologen を投与し 24 時間、48 時間後に過量のネブプタールを注射し完全

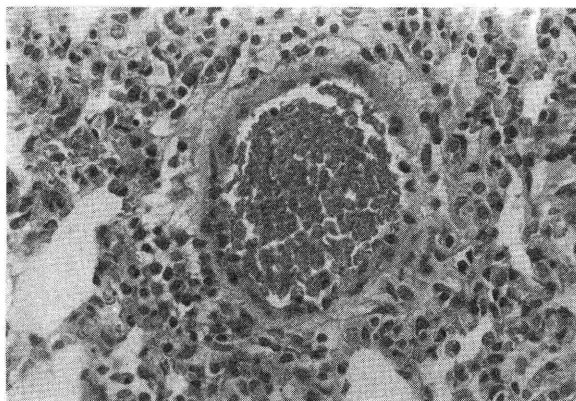


図 8. paraquat lung 24hr.

alveolar septum, perivascular space とともに cell infiltration が著明である。

に心停止してから肺を摘出した。投与後 24 時間では、alveolar septum, perivascular space に cell infiltration がみられるが、PMN 顕著でないことが細菌感染と異なる (図 8)。これらの細胞は電顕によって fibroblasts, macrophages, eosinophils, PMNs 等多彩であることがわかる。このような間質での cell infiltration は有効な fluid の移動を障害しており、とくに perivascular space では interstitial fluid sump としての機能が損われる (図 9)。部位によっては、間質の水腫性膨化をみるがアドレナリン肺水腫ほど強くない。特徴的なことは、本来の肺胞構成細胞である。Type I, II epithelial cell, endothelial cell, fibroblast に変性が生じていることであり、なかでも Type I epithelial cell がもっとも早期に変性をうけている (図 10)。また毛細管内において PMN が偽足を内皮細胞へからますような所見があり普通には血管内で起きない脱顆粒現象をみる (図 11)。

以前より肺水腫で PMN が重要な役割を演ずることが推定されていたが、その機構は今も明確でない。PMN が賦活されることによって、lysosomal enzymes の release, 血小板の activation, アラキドン酸代謝を賦活することによる prostaglandin, tromboxane, SRS-A などの放出、一方

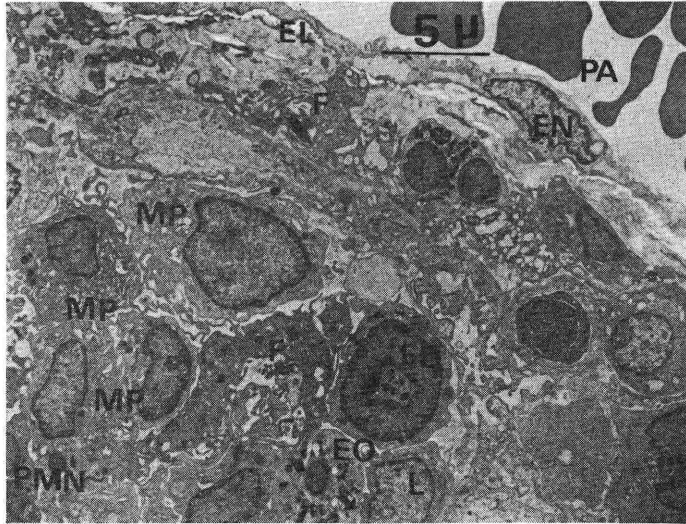


図 9. paraquat lung 24hr.

PA : pulmonary artery EO : eosinophil MP : macrophage EL : elastic lamina
L : lymph cell

perivascular spaceは多彩な細胞浸潤があり interstitial fluid sump としての場が失われている。なかでも macrophage が顕著である。 × 4,600

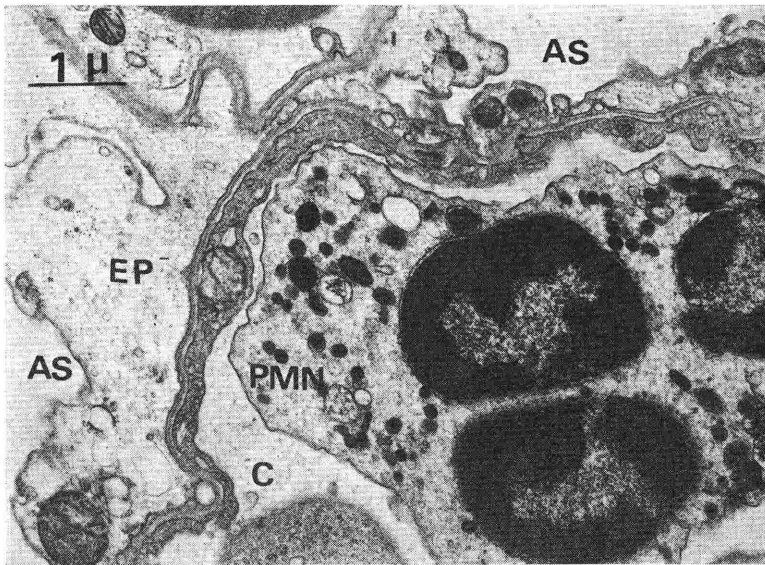


図 10. paraquat lung 24hr.

Type I epithelial cell (EP) は著く膨化し organelles は sparseである。capillary 内にあるのはPMNである。アドレナリン肺水腫と異なり、内皮細胞より上皮細胞の障害が早い。
× 20,500

では過酸化ラジカルの生成などで vicious cycle が形成されていくと考えられている。

48時間後ではほとんど斃死する。生存したラットの肺は肺胞性肺水腫を呈し、epithelium, endothelium ともに変性脱落し、わずかに basement

membrane で肺胞形態をとどめることになる。間質の膨化は初期より血液成分が肺胞腔へ漏出するため強くない。血管内では、血小板凝集がいたるところで見られる(図 12)。注目することは、すでに間質内で幼若に fibroblast を認め collagen

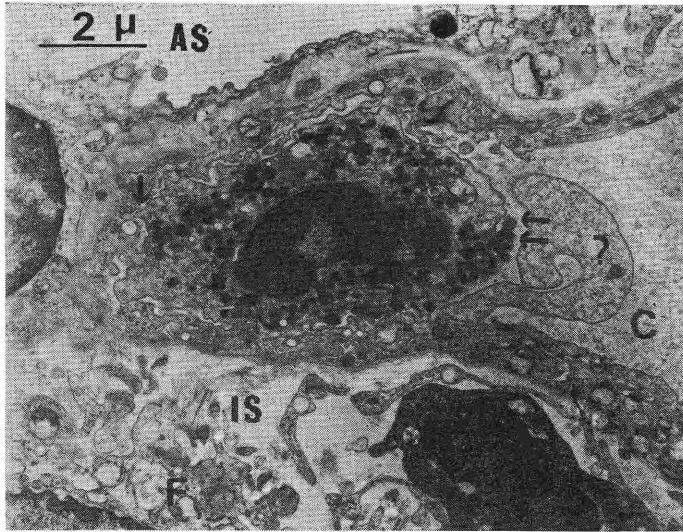


図 11. paraquat lung 24hr.

血管内で PMN が偽足を endothelium へ伸ばし(↑), 脱顆粒が生じている。(↑↑) 間質側では, fibroblast にも異変が生じていると思われる。また, 血管内に cytoplasm の破片をみるが由来は endothelial cell であろう。(?) × 11,900

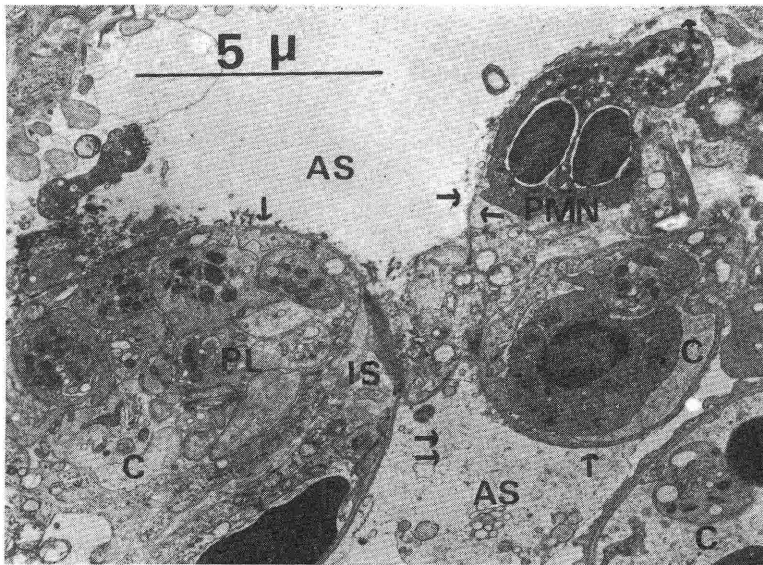


図 12. paraquat lung 48hr.

PL: platelet

epithelium, endothelium の変性脱落で肺胞の形態は basement membrane でかろうじて維持されている。(↑). 血管内では血小板凝固がみられる。血液成分は alveolar space へ漏出している(↑↑). × 8,250

fiber や elastin の増生が生じていることである (図 13). paraquat 肺では7日目には intraalveolar fibrosis が完成するが48時間で既に fibroblast の activation がみられるのは興味深い。ま

た paraquat 肺では早期より肺胞腔へも多彩な cell infiltration がみられるが非肺胞構成細胞としてリンパ球の変性が生じていることも興味深い (図 14).

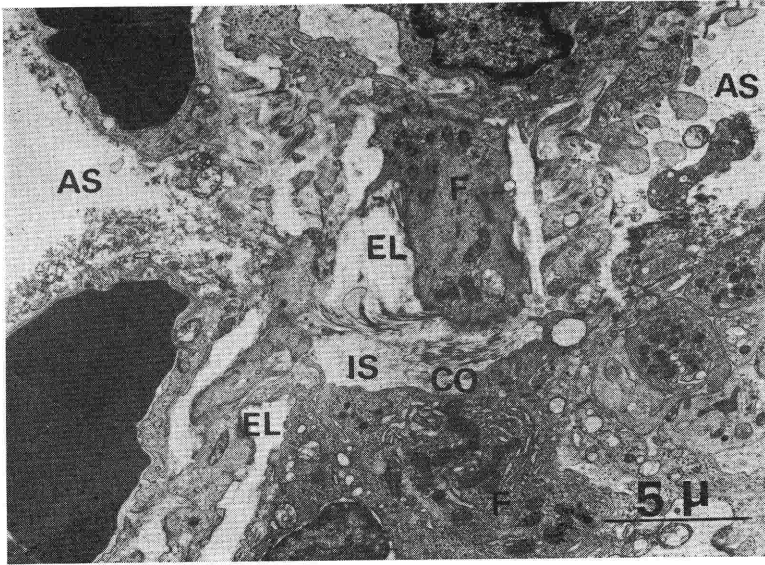


図 13. paraquat lung 48hr.

EL : elastin

肺胞上皮細胞, 内皮細胞が変性をうけつつ, すでに間質では collagen fiber, elastin の増生があり, immature fibroblast をみる. × 6,300

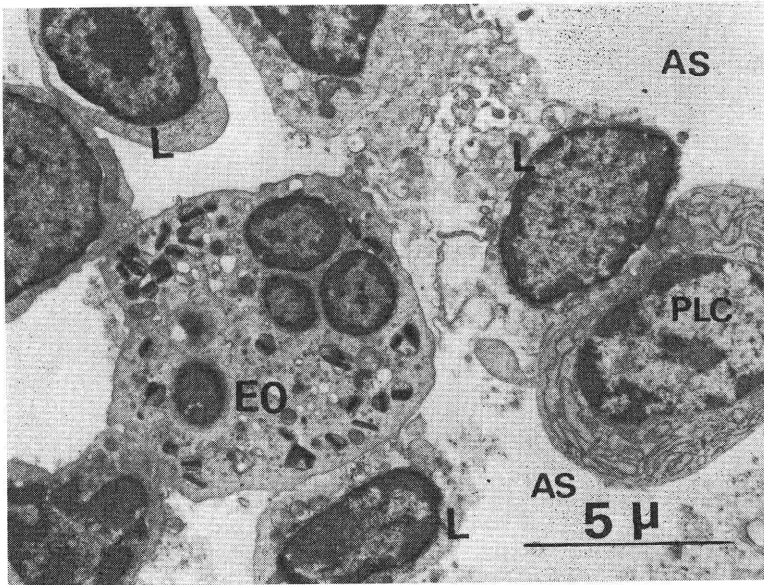


図 14. paraquat lung 48hr.

PLC : plasma cell

肺胞腔と遊出した細胞中, とくに lymph cell に破壊がみられることが注目される. × 8,500

6. 検 討

肺リンパ液の流量と蛋白含有率を hall mark として hemodynamic edeme, permeability edema を規定するならば, アドレナリン肺水腫の早期は hemodynamic edema であり, 進行した状態で

は, 肺胞上皮細胞の破損が拡大するにつれ, 透過係数が大となり permeability edema となるだろう. 一方, paraquat 肺では初期より肺胞構成細胞の変性が生じており形態学的には細胞変性性 (degenerative), または細胞障害性 (cytotoxic) 肺水腫と表現した方がよいのではなかろうか.

cytotoxic edema の原因は多様であるが, PMN の関与は間違いなさそうである. 最近, Jacob¹⁰⁾ は ARDS において補体の賦活がありそれによる PMN の O₂ ラジカルの放出が細胞膜障害を引き起こすとした. また, free radical は α₁-antitrypsin を抑制するために, 種々の蛋白分解酵素によって組織障害がさらに加わるとみている. われわれも以前より cytotoxic edema の発生機序のひとつとして free radical に注目していた. また cytotoxic edema の表現方法としての chemical marker を検索しているが SOD (superoxide dismutase), lysozyme, ACE (angiotensin converting enzyme) について簡単に述べる. SOD は catalase ととも O₂ radical scavenger として有名である. lysozyme は生体内の溶菌酵素として知られているが, 涙, 唾液, 気管支粘液の他肺胞

マクロファージ, PMN にも多く含まれている. 現在のところ肺水腫はもとより肺疾患でのその動態は知られていない. ACE は肺胞毛細管内皮細胞の microtubulus に局在し肺血管床の示標に用いられている. cytotoxic pulmonary edema のモデルとして hyperoxia (Fio₂ 96%24時間) と Paraquat 肺 (methylviologen 40mg·kg⁻¹24時間) をラットに作製した.

注目するのは, 3つの酵素ともに肺組織内と血清では逆の相関を示すことである (図 15). これは肺障害によってこれらの酵素が肺組織より逸脱しているにせよ, defence mechanism として他より動員されたにせよ, これらの酵素の血清値が肺病変を反映している可能性を示しているものである. しかしながら, データの解釈には問題も多く, とくに経時的な測定が重要と考えられ現在なお検討中である.

文 献

- 1) Visscher, M.B., F.J. Haddy and G. Stephens: The physiology and pharmacology of lung edema. *Pharmacol. Rcv.* 8 : 389, 1956.
- 2) Fishman, A.P. and Pietra, G.C. : Permeability of pulmonary vascular endothelium. In *Lung Liquids. Ciba Foundation Symposium* 38 : 29, 1976.
- 3) Staub, N.C., Gee, Maryls and Vreim, Carol: mechanism of alveolar flooding in acute pulmonary edema. In *Lung Liquids. Ciba Foundation Symposium* 38 : 225, 1976.
- 4) Weibel, E.R. and Bachofen, H. : Structural design of the alveolar septum and fluid exchange. In *pulmonary Edema.* ed. by A. P. Fishman and E.M. Renkin, Amer. Physiol. Society: 1, 1979.
- 5) Guyton, A.C., Parker, J.C., Taylor, A.E., Jackson, T.E. and Moffatt, D.S. : Forces Governing water movement in the lung. In *pulmonary Edema,* ed. by A.P. Fishman and E.M. Renkin, Amer. Physiol. Society : 65, 1979.
- 6) Nagaishi, Ch. : Functional anatomy and histology of the lung. Baltimore, Univ. Park Press, 1972.
- 7) Ruzsnyák, J., M. Földi and G. Szabó: Lymphatics and Lymph Circulation; physiology and Pathology (2nd ed.), Oxford, Pergamon, 971, 1967.
- 8) Trapnell, D.H.: The peripheral lymphatics of the lung. *Brit. J. Radiol.* 36 : 660, 1963.

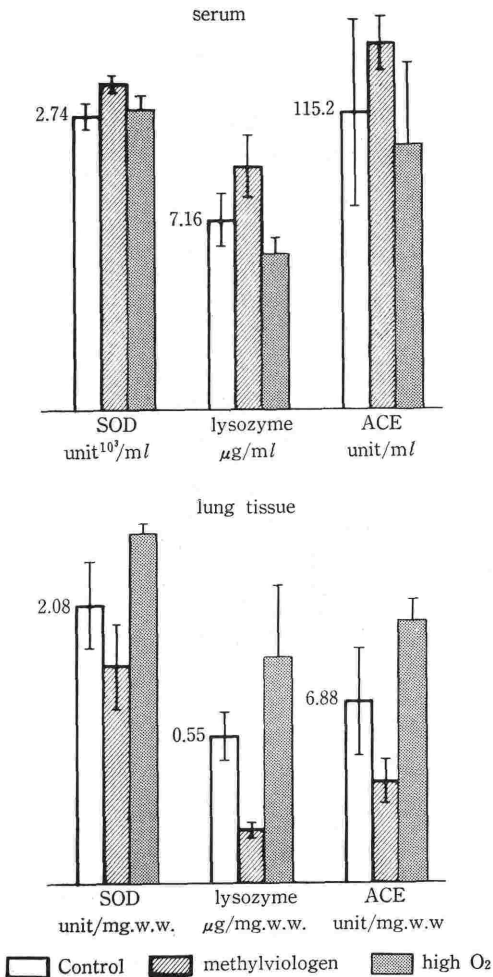


図 15.

9) Okada, Y., Ito, M., Nagaishi, Ch.: Anatomical study of the pulmonary lymphatics. *Lymphology* 12: 118, 1979.
 10) Jacob, H. S., Craddock, P. R., Hammersch-

midt, D. E. and Molden, C. F.: Complement induced granulocyte aggregation. An unsuspected mechanism of disease. *New Eng. J. Med.* 302: 789, 1980.

* * * * *
 * * * * *

「循環制御」第4巻 第1号 (昭和58・6月)

特 集

『誌上シンポジウム』 手術麻酔と不整脈

| | |
|-----------------------|----------------------------|
| 1. 不整脈発生の機序 | 橋本敬太郎 |
| 2. 判定し難い不整脈, 間違い易い不整脈 | 沢山俊民・水谷敬一 |
| 3. 一般手術と麻酔中不整脈 | 檀 健二郎・内藤博文・真鍋治彦 |
| 4. 低体温と不整脈 | 涌沢玲児 |
| 5. 中枢疾患と不整脈 | 内田盛夫 |
| 6. 手術・麻酔中の不整脈の治療 | 宮崎正夫・依田健吾 |
| 7. 心臓手術と不整脈 | 桜井潤司・三崎拓郎・飯田茂穂 大平政人・岩 喬 |
| 8. WPW 症候群の不整脈と麻酔 | 村上誠一・遠山一喜 |
| 手術麻酔と不整脈 (討論) | 司 会 高折益彦 |
| | ¥1,700 (送料負担) |