

特集

肺水腫の治療

—心原性, 非心原性肺水腫の診断から—

相馬 一 亥* 剣物 修**

要 旨

肺水腫は大きく心原性肺水腫と非心原性肺水腫の2つに分類される。心原性肺水腫の治療は前負荷, 後負荷そして心機能の改善が必要である。心原性肺水腫の肺血管外水分量の増大は肺毛細血管内圧の上昇によるものであり, 血管拡張薬, 利尿薬, 変力作用薬物の投与などによりその改善をはかる。一方, 非心原性肺水腫は肺血管内皮の障害によって蛋白の透過性亢進のために生ずるものであり, その原因は不明である。非心原性肺水腫の治療は原疾患およびその合併症の治療である。循環管理としては心拍出量が低下しないレベルまで肺毛細血管内圧を維持すること, 呼吸管理としては持続陽圧呼吸や high-frequency ventilation などにより FiO_2 を0.5以下にすること, 合併症としては播種性血管内凝固の早期診断, 早期治療が重要である。原因に対する治療としては肺血管内皮の障害の把握と, その過程をブロックする治療が確立されねばならない。

1. 分 類

肺水腫は^{1,2)}大きく2つに分類される。ひとつは心原性肺水腫(Cardio-genic pulmonary edema,

CPE) 他方は非心原性肺水腫(Noncardiogenic pulmonary edema, NCPE)である。解剖学的には間質性肺水腫と肺胞性肺水腫に分類され, 肺胞性肺水腫は間質性肺水腫から移行すると考えられているが, 症例により著しい間質性肺水腫を認めない肺胞性肺水腫も存在すると言われる。いずれにせよ肺水腫は肺血管外, つまり間質, 肺胞に液体が移動することによって生じる。この液体はまず肺血管内皮を移動する。スターリングの式: $\dot{Q} = K [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma(\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$ より液体の移動は静水圧(P)と膠質浸透圧(π)のバランスによっている^{3,4)}(K: liquid conductance, σ : protein reflection coefficient)。 σ の値はCPEでは1に近似し, NCPEでは減少する。

II. CPE と NCPE の鑑別

CPEは肺毛細血管内圧と血清膠質浸透圧のバランスによって生じ, NCPEは肺血管内皮障害による蛋白の透過性の因子が加わって生じる。鑑別には現病歴, 現症の把握がもっとも重要であり, 次いで肺毛細血管内圧としてスワン・ガンツカテーテルによる肺毛細血管内圧(PCP)の測定と, 血清膠質浸透圧の測定が有用である⁵⁾。さらに, NCPEでは蛋白の透過性亢進による血管内成分が間質, 肺胞へと移動することから, 気道分泌液(F)と血清(S)の膠質透圧の比(COP・F/S)は

*北里大学病院 ICU・CCU

*内科

**麻酔科

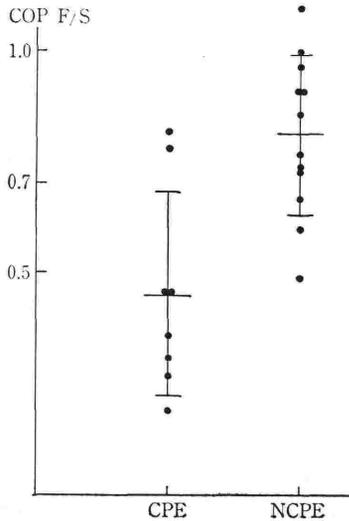


図 1. 心原性(CPE)と非心原性肺水腫(NCPE)での気道分泌液(F)と血清(S)のCOP比の比較 (文献⁶⁾より引用.)

NCPEではより大きくなり、鑑別に役立つ⁶⁾。(図1)。肺血管内皮細胞の障害の指標としては近年肺がガス交換機能とともに代謝臓器としても重要であることが知られ、その中でもアンギオテンシン変換酵素 (Angiotensin-converting enzyme, ACE) が注目されている^{7,8)}。NCPEではCPEに比して血清 ACE 値は低値をとる傾向があり^{9,10)}、われわれの検討では ACE 値と PaO₂/FiO₂ と正の相関が (図 2), 肺血管抵抗(PVR)とは負の相関が認められた¹⁰⁾(図 3)。胸部X線による鑑別は一般的には困難であるが、心拡大の有無, Kerley's B lines の有無, 浸潤影の分布, 左右差などはある程度役立つと思われる¹¹⁾ (図 4)。しかし、これらの指標は肺水腫の時間的推移によ

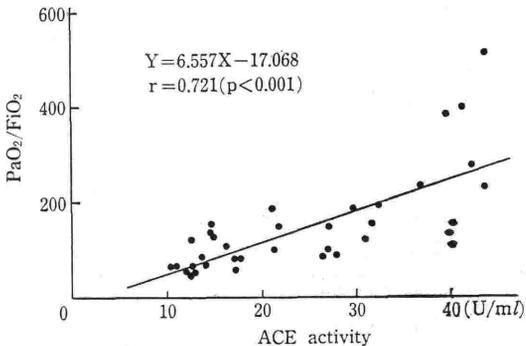


図 2. 血清 ACE 活性と Respiratory index には正の相関が認められる。

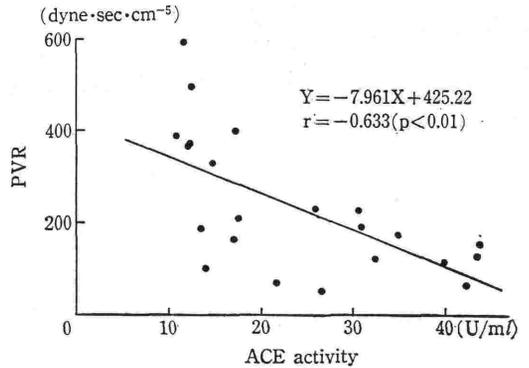
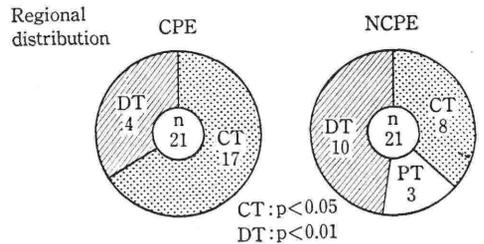


図 3. 血清ACE活性と肺血管抵抗PVRには負の相関が認められる。



Extension		
Symmetric	12	7
Asymmetric	9	14
Predominantly R.	7	6
	L.	2

図 4. 心原性(CPE), 非心原性肺水腫 (NCPE) の胸部 X 線上の差異
DT: diffuse type CT: central type
PT: peripheral type

ても影響をうけるものであり、CPE か NCPE かを決定しがたい症例も経験する。また、胸部X線では体位, 条件, 横隔膜位, 人工呼吸器による肺容量の変化, 呼気終末陽圧 (PEEP) 効果などその読影にあたっては注意が必要となる。

Ⅲ. NCPE の早期診断

NCPE の原因として代表的なものは敗血症、とくにエンドトキシン・ショックがあげられる。現在までに知られてきたエンドトキシンによる肺血管内皮細胞の障害の機序 (図 5) から、NCPE の早期診断法として期待されるものには補体の活性化の把握 (とくにC³a)¹²⁾、アラキドン産代謝産物の測定¹³⁾、オプソニン効果の低下¹⁴⁾ (とくにファイブロンネクチン)、β-エンドルフィン¹⁵⁾ などがある。

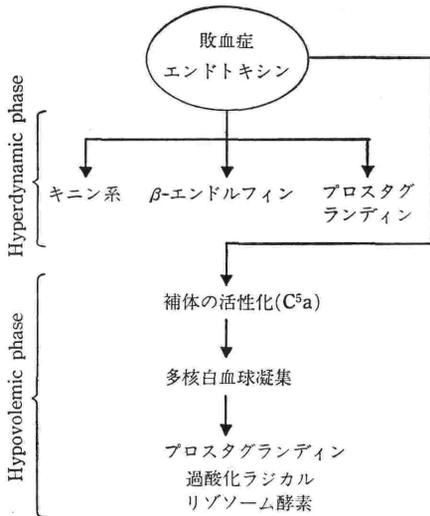


図 5. エンドトキシン・ショックの病態

IV. 肺水腫の治療

CPE, NCPE のいずれの肺水腫でもその治療法に大きな差はないと考えられる。目標とするところは組織への十分な酸素の供給と、スターリングの式の \dot{Q} を減らすことにほかならないからである。

1. 心原性肺水腫(CPE)の治療

前負荷、後負荷、そして心機能の改善が必要である。CPE での \dot{Q} の増大は主とし Pmv の増加によるものであり、血管拡張薬、利尿薬などの使用、さらに変力作用薬物の投与などによりこの改善をはかる¹⁶⁾。COP 低下が認められる場合には COP の上昇をはかることも必要となる。利尿薬投与が余りに過剰となると、肺自体の脱水をきたし、 π Pmv の上昇という結果になり、その使用には限界があることに注意すべきである。呼吸不全に対しては酸素吸入、必要により間歇的あるいは持続的陽圧呼吸 (IPPV, CPPV) を行う。

2. 非心原性肺水腫(NCPE)の治療

1) 輸液管理: NCPE の原因は前述したように何らかの原因疾患があり、その後より出現してくる肺水腫であり、肺血管内皮の透過性亢進による蛋白成分の間質への移行である。したがって、原疾患およびその合併症の治療がその予後を左右する。Pmv を低下させることは重要であるが、このために心拍出量が低下してしまえば、組織への酸素供給が十分に行われなくなってしまう。そこで、Pmv を心拍出量が低下しないぎりぎりのレベルまで下げる必要がある。Pmv、つまり肺

毛細血管内圧(PCP)の NCPE における安全域といったものはないが、一般的には 15mmHg 以下が望ましい。NCPE では \dot{Q} の減少を期待しての π mv の上昇をはかることは意味がないと思われる。

2) 呼吸管理: 吸入気酸素濃度 (FiO₂) が 0.5 で、PaO₂ を 60mmHg 以上に維持しえぬ場合には人工呼吸器による呼吸管理が必要である。一般に IPPV, CPPV により CPE, NCPE で肺水腫の改善傾向が得られるが、これは π pmv の増大による効果のほかに肺容量の増大が肺間質での水分貯蔵量 (liquid capacity) が増加するためと考えられている^{17,18)}。虚脱した肺胞の改善に伴って換気・血流不均等分布が是正され、肺ガス交換機能の改善が期待される。呼吸管理でとくに注意すべきことは、FiO₂ をできる限り 0.5 以下にとどめることである。0.5 以上の FiO₂ では酸素中毒が危惧され、これが NCPE の原因、あるいは増悪因子となるからである。FiO₂ を 0.5 以上に保持しなければ IPPV で PaO₂ を正常域近くに維持できない場合には PEEP による CPPV が必要となる。どのように至適 PEEP を決定すべきかは一定の見解はないが、FiO₂ ≤ 0.5 で PaO₂ が維持しうる PEEP 値がよいと思われる¹⁹⁾。High-PEEP (≧ 20 cmH₂O) でも PaO₂ が維持しえぬ場合には、現在注目されている HFV (High-frequency ventilation) の使用も考慮する^{20,21)}。しかし、HFV に関しては未だにその基礎的検討が不十分であることも事実である。その他に吸気: 呼気時間の比率を従来の 1:2 から 2:1 ~ 3:1 にする “Reversed I/E ratio” などにより肺ガス交換機能が改善したとの報告もある。

3) 肺循環動態の改善: NCPE では肺微小血管の閉塞、微小血栓・塞栓がしばしば開胸肺生検例や剖検肺での検討から指摘されている²²⁾。これが NCPE の原因か結果かは不明であるが、これによる肺高血圧が問題となる。右室の仕事量増大が著しい。NCPE の予後は肺血管抵抗と相関があるとの指摘もある²³⁾。このことから、NCPE で肺血管抵抗を低下させる治療が行われることがある。一方では右室仕事量と生理学的死腔とは負の相関があるとされ、これによって換気・血流の不均等分布が合目的に行われているという²⁴⁾。右室充満圧の上昇により心室中隔の左室腔への偏位による心

拍出量低下も否定しきれず、肺血管抵抗増大に対する治療について困難な面がある。肺血管拡張薬としてはニトロプルシッド、ニトログリセリン、プロスタグランジン-E₁ (PG-E₁) などが試みられているが、肺血管に選択的に作用する目的ではPG-E₁ が特異的と思われる。肺血管床が高度に減少している場合には、その効果はあまり期待しえない。変力作用薬物としてドブタミンがドーパ

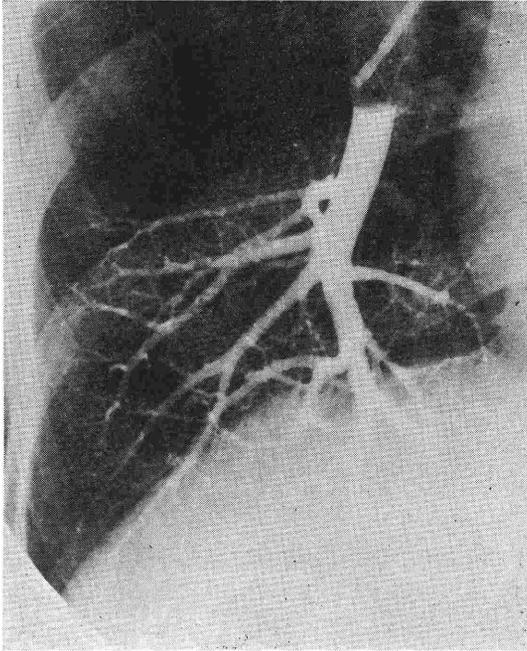


図 6. 正常の Balloon Occlusion pulmonary angiography (BOPA)

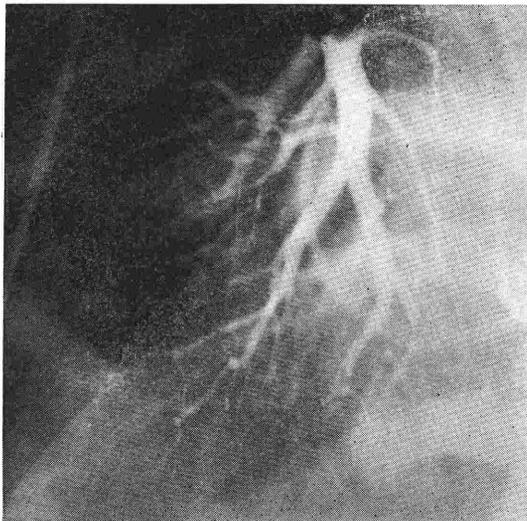


図 7. ARDS 症例の BOPA を示している。
末消血管の造影不良、中断、陰影欠損が著しい。

ミンより肺血管抵抗軽減の効果があるようで、この両者を併用する方法もすすめられる¹⁶⁾。

NCPE の肺血管床の障害を半定量的にとらえる方法として “Balloon occlusion pulmonary angiography, BOPA” がある^{25,26)} (図 6, 7)。この BOPA の所見から直ちにヘパリンなどの抗凝固薬の使用が必要か否かは決まっていない。

4) NCPEの原因に対する治療：NCPEの原因にはこれまでに多くのものが知られているが、種々の病態での補体の活性化、これによる白血球の凝集、そしてプロスタグランジン、過酸化ラジカル、リゾソーム酵素などによる肺血管内皮細胞の障害が考えられている。副腎皮質ホルモンがこの補体活性化による白血球凝集を抑制するとされ¹²⁾ (図 8)、NCPEにおける副腎皮質ホルモン投与の適応が確立されている感はある。しかし、大量の副腎皮質ホルモン投与による副作用がないわけではなく、その使用には慎重を要するし、投与期間についても一定の見解は得られていない。NCPEの典型例として敗血症がある。エンドトキ

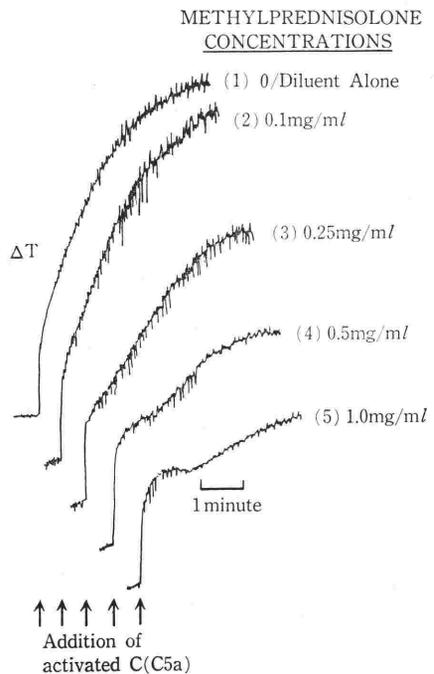


図 8. 補体活性化による多核白血球凝集がMethylprednisolone 30mg/kg (1.0mg/ml) でほぼ抑制されることがわかる。ΔT は光透過度を示している。

文献11)より引用。

シン自体に対しては抗生物質は効果はなく、抗生物質が NCPE の予後を左右することはない。エンドトキシン・ショックに陥らないために、敗血症の早期診振と早期治療はもちろん重要である。多臓器失調 (MOF) の患者では感染症の機会は多く、その診断にしばしば苦慮する。MOF では発熱、白血球増多、各種炎症反応の増加、血小板減少、耐糖能低下など感染症と全く同様の動態を示すことが多いからである。抗生物質投与に先立っては各所の細菌学的検索、起炎菌の推定、臨床経過などから決定すべきであり、上記症状、所見のひとつでも認めたらと直ちに広範囲抗生物質の投与には問題がある。またエンドトキシンの検出法としてリムルステストがあるが、これも影響をうける因子が多く、さらに偽陽性もある²⁷⁾ことから、経過観察のうえでの臨床検査のひとつと考えた方がよいと思われる。

治療の将来性としてはプロスタグランディンの関与が NCPE の発現と強い関係があることが示唆されており、“PG-inhibitor”によるものも考えられよう。

5) 播種性血管内凝固 (DIC) : NCPE の発現に先立って DIC がしばしば認められること、また NCPE では DIC の合併が多いことはよく知られている。したがって、DIC の早期診断、早期治療は NCPE の発現に対して抑制的因子となりうることは十考えられる。DIC が出現する機序は血液凝固系における内因子あるいは外因子の活性化による。その際の生体側のホメオスタシスとしては網内系の機能が重要である。NCPE を引き起こす原因としての多発外傷、ショック、敗血症などではこれらによる組織障害によりトロンボプラスチンが血中に遊離し、結果的に血小板凝集を引き起こす。血小板凝集を促進させる因子としてアンドロシス、カテコールアミンの放出、遊離脂肪酸の動員などがある。また DIC 自体が組織障害をさらに助長する。Fibrinopeptide A, B は肺血管の収縮作用²⁸⁾、fibrinopeptide B は多核白血球や単球の化学遊走性、(fibrin fragments D, E は単球の遊走性²⁹⁾、FDPs は透過性亢進作用をもっている³⁰⁾。さらに血小板からのセロトニンは気管、細小動脈の収縮³¹⁾、肺コンプライアンスの低下などを起こす³²⁾。DIC は同時にプラスミノーゲ

ン、キニノーゲン、補体の活性化を起こす。DIC による臓器障害として腎、肝、呼吸系障害があげられるが、とくに敗血症に伴う DIC では腎・肝障害が、多発外傷後による DIC では呼吸系の臓器障害の頻度が高いとも言われている³³⁾。このようなことから積極的な DIC の検索と治療は NCPE の治療にあたって重要なことである。

V. ま と め

心原性肺水腫に対する治療はほぼ確立されていると思われるが、非心原性肺水腫に対する治療は未だにその予後も悪く、今後に期待される面が多い。非心原性肺水腫における PaO₂ の低下は肺水腫に原因すると考えられているが、膜型人工肺の使用によってもその予後があまり変わらないことから、PaO₂ の低下には他の機序による要因の関与が強く疑われる。肺血管内皮の障害の把握、その過程をブロックする治療の確立によって、はじめに NCPE の治療が成功すると思われる。そのためには肺水分量増加の診断、蛋白透過性の定量的診断、補体活性化の把握、オプソニン効果の低下の診断法が重要となる。治療面では炎症細胞動態の薬理学的アプローチ、蛋白透過性を減少させるような呼吸管理方法、肺血管内皮細胞障害のモニタリングが必要である。

文 献

- 1) Robin, E. D., Cross, C. E. and Zelis, R.: Pulmonary edema. *N. Engl. J. Med.* 288: 239~246, 292~304, 1973.
- 2) Sibbald, W. J., Cunningham, D. R. and Chin, D. N.: Noncardiac or cardiac pulmonary edema? A practical approach to clinical differentiation in critically ill patients. *Chest* 84: 452~461, 1983.
- 3) Guyton, A. C. and Lindsey, A. W.: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Cir. Res.* 7: 649~657, 1959.
- 4) Levine, O. R., Mellis, R. B., Senior, R. M. and Fishman, A. P.: The application of Starling's law of capillary exchange to the lungs. *J. Clin. Invest.* 46: 934~944, 1967.
- 5) Rackow, E. C., Fein, I. A. and Siegel, J.: The relationship of the colloid osmotic-pul-

- monary artery wedge pressure gradient to pulmonary edema and mortality in critically ill patients. *Chest* 82 : 433~437, 1982.
- 6) Sprung, C.L., Rackow, E.C., Fein, A., Jacob, A.I. and Ishikoff, S.K.: The spectrum of pulmonary edema: Differentiation of cardiogenic, intermediate, and noncardiogenic forms pulmonary edema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 124 : 718~722, 1981.
 - 7) Fishman, A.P. and Pietra, G.G.: Handling of bioactive materials by the lung. *N. Engl. J. Med.* 291 : 884~890, 953~959, 1974.
 - 8) Block, E.R. and Stalcup, S.A.: Metabolic functions of the lung. *Chest* 81 : 215~223, 1982.
 - 9) Fourrier, F., Chopin, C., Wallaert, B., Watte, P., Mangalaboyi, J., Durocker, A., Dubois, D. and Wattel, F.: Angiotensin-converting enzyme in human adult respiratory distress syndrome. *Chest* 83 : 593~597, 1983.
 - 10) 片桐真人, 宮本又吉, 本間和夫, 中山 真, 梶窪 豊, 相馬一玄, 高橋唯郎, 大塚洋久, 富田友幸, 田崎義昭: 種々の急性呼吸不全例の血清 ACE 活性の臨床的意義, 日本臨床生理学会雑誌 13(suppl.): 307, 1983.
 - 11) 相馬一玄, 山田 順, 片桐真人, 矢那頼信雄, 高橋唯郎, 大塚洋久, 富田友幸, 田崎義昭: 肺水腫の胸部X線像に関する臨床的研究. 日胸疾会誌 21 (suppl.): 69, 1983.
 - 12) Jacob, H.S., Craddock, P.R., Mammerschmidt, D.E. and Molden, C.F.: Complement-induced granulocyte aggregation; an unsuspected mechanism of disease. *N. Engl. J. Med.* 302 : 789~794, 1980.
 - 13) Weksler, B.P. and Goldstein, I.M.: Prostaglandins; interaction with platelets and polymorphonuclear leucocytes in homeostasis and inflammation. *Am. J. Med.* 68 : 419~428, 1980.
 - 14) Saba, T.M. and Jaffe, E.: Plasma fibronectin; its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. *Am. J. Med.* 68 : 577~594, 1980.
 - 15) Faden, A.I. and Halady, J.W.: Experimental endotoxic shock; The pathophysiologic function of endorphins and treatment with opiate antagonists, *J. Infect. Dis.* 142 : 229~238, 1980.
 - 16) 重広世紀子, 劔物 修: 急性心不全に対する薬物療法——ジギタリス, カテコールアミン, 血管拡張薬の使い方——. 循環制御 4 : 509~518, 1983.
 - 17) Gee, M.M. and Williams, D.O.: Effect of lung inflation on perivascular cuff fluid volume in isolated dog lung lobes. *Microvasc. Res.* 17 : 192~201, 1979.
 - 18) Malo, J., Ali, J., Duke, K., Gallagher, W. and Wood, L.D.H.: How does PEEP reduce Qs/Qr pulmonary edema? *Fed. Proc.* 39 : 1169, 1980.
 - 19) Weisman, I.M., Rinaldo, J.E. and Rogers, R.M.: Positive end-expiratory pressure. in acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 307 : 1381~1384, 1982.
 - 20) Sjöstrand, H.: Review of the physiological rationale for and development of high-frequency positive pressure ventilation-HFPPV. *Acta. Anaesth. Scand.* 64 (suppl.): 7~27, 1977.
 - 21) Gallagher, T.J.: High-frequency ventilation. *Med. Clin. North Am.* 67 : 633~643, 1983.
 - 22) Hill, J.D., Ratliff, J.L., Parrott, J.C.W., Lamy, M., Fallot, R.J., Koeniger, E., Yaeger, E.M. and Whitmer, G.: Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 71 : 64~72, 1976.
 - 23) Zapol, W.M. and Snider, M.T.: Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 296 : 476~480, 1977.
 - 24) Her, C.: Right ventricular stroke work: An index of distribution of pulmonary perfusion in acute respiratory failure. *Chest* 84 : 719~724, 1984.
 - 25) Greene, R., Zapol, W.M., Snider, M.T., Reid, L., Snow, R., O'Connell, R.S. and Novelline, R.A.: Early bedside detection of pulmonary vascular occlusion during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 124 : 593~601, 1981.
 - 26) 相馬一玄, 中山 真, 山田 順, 矢那頼信雄, 梶窪 豊, 高橋唯郎, 大塚洋久, 富田友幸, 田崎義昭: 多発性肺塞栓・血栓例における Balloon occlusion pulmonary angiography (BOPA) の有用性に関する臨床的研究. 日胸疾会誌 20(suppl.): 140, 1982.
 - 27) Scully, M.F.: Measurement of endotoxaemia by the Limulus test. *Intensive Care Med.* 10 : 1~2, 1984.
 - 28) Bayley, T., Clements, J.A. and Osbahr, A.J.: Pulmonary and circulatory effects of fibrinopeptides. *Circ. Res.* 21 : 469~485, 1967.
 - 29) Richardson, D.L., Pepper, D.S. and Kay, A.B.: Chemotaxis for human monocytes by fibrinogen derived peptides. *Br. J. Haematol.* 32 : 507~513, 1976.
 - 30) Gerdin, B. and Saldeen, T.: Effect of fibrin degradation products on microvascular permeability. *Thromb. Res.* 13 : 995~1006, 1978.
 - 31) Comroe, J.H., Van Lingen, P.V., Strond, R.C. and Roncoroni, A.: Reflex and direct cardiovascular effects of 5-OH-tryptamine. *Am. J. Physiol.* 173 : 379~386, 1953.
 - 32) Blaisdell, F.W., Lim, R.C. and Stallnone, R.J.: The mechanism of pulmonary damage following traumatic shock. *Surg. Gynecol.*

- Obstet.* 130 : 15, 1970.
 33) Siegel, T., Seligsohn, U., Aghai, E. and Moden, M.: Clinical and laboratory aspects

of disseminated intravascular coagulation: A study of 118 cases. *Thromb. Haemostas.* 39: 122~134, 1978.

Management of pulmonary edema based on differential diagnosis of cardiogenic and noncardiogenic forms.

Kazui Soma* Osamu Kemmotsu**

Intensive Care Unit, Kitasato University Hospital, *Department of Internal Medicine, **Anesthesiology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa 228

Physiologically, pulmonary edema can be classified into hydrostatic, (cardiogenic, high-pressure) and permeability (noncardiogenic, low-pressure) forms. It is clear that the formation of pulmonary edema involves the flow of fluid from the vascular space into the interstitial or alveolar spaces. The treatment of cardiogenic pulmonary edema is well known and fairly standard. A major advance is that of improving cardiac function by decreasing left ventricular afterload, thereby permitting the heart to function on a new ventricular function curve at a lower end-diastolic pressure.

In noncardiogenic pulmonary edema, increased extravascular lung water originates from an acute injury to the alveolo-capillary "barrier" membrane which separates the intravas-

cular compartment from the pulmonary interstitium and alveoli. The noncardiogenic pulmonary edema is also associated with other changes in the pulmonary vasculature. Improved method for detecting increased lung water, quantifying pulmonary transvascular protein flux, or detecting complement activation in a clinical setting may prove valuable for the early diagnosis of noncardiogenic pulmonary edema. Rapid determination of critical decreases in plasma opsonic activity, pharmacological modification of inflammatory cell behavior, alternative methods of ventilation that decrease transvascular protein flux or circumvent the problems of diminished compliance, and monitoring of pulmonary capillary injury may lead to improved therapy in noncardiogenic pulmonary edema.

Key Words: pulmonary edema, cardiogenic, noncardiogenic, diagnosis, therapy.