

特別発言

中枢神経と肺水腫

梶田 隆* 河内文雄* 山岸文雄* 内藤 隆*
岡田 修* 広島健三* 渡辺昌平*

はじめに

中枢神経系の種々の障害に伴って、時に難治性の肺水腫が発生することがあり、神経原性肺水腫 (Neurogenic pulmonary edema. 以下 N.P.E.) と呼ばれている。臨床的には、頭部外傷¹⁾、脳血管障害²⁾、脳腫瘍³⁾等に続発し、通常、心臓および肺臓に基礎疾患がなく、中枢神経の障害の後に、急激に肺水腫が発症するのが特徴である。また実験的には、動物の脳槽内にフィブリン^{4,5)}やベラトリン⁶⁾を注入したり、頭部打撲⁷⁾、視床下部の電気的刺激⁸⁾、脳圧の急激な上昇⁹⁾、等により引き起こされる。しかしながら、このような多彩な臨床的および実験的研究にもかかわらず、N.P.E.の発生のメカニズムは、未だ十分には解明されていない。現在までのところ、視床下部の機能的ないし器質的な障害が、交感神経の過緊張状態を引き起こし、体循環系および肺循環系の血管収縮が生じる結果、体循環系から肺循環系へと血液のシフトが起こり、肺血管床の破壊、透過性の亢進とあいまって、肺水腫が発現するとされている¹⁰⁾。

われわれは、N.P.E.の実験モデルとして、イヌの脳槽内にベラトリンを注入することにより、動物モデルを作製し、種々の方面より検討を行ってきたので、研究成果の一部を報告する。

研究成果

1. N.P.E.の動物実験モデルの作製

われわれは、Jarischの方法⁶⁾を一部改変し、イヌの脳槽内にベラトリンを注入することにより、N.P.E.のモデルとしてのベラトリン肺水腫を作製して研究を行っている。その際に問題となるのは、第1に麻酔法である。体重10kg前後の雑種成犬を用い、ケタミン100mg筋注し、鎮静後背臥位で実験台に固定し、 α -クロラロース100mg/kg腹腔内投与にて麻酔を行っている。中枢神経抑制剤であるフェノバルビタール、エーテル等は、中枢における交感神経の緊張を、非特異的に抑制する。それゆえ、われわれの用いている麻酔法は、交感神経節をブロックすることなく、N.P.E.発生に対し抑制的に働くことがないので、本研究には適した麻酔法であると思われる。次にN.P.E.の発現には、脳槽内に投与したベラトリンが、速やかに視床下部まで拡散することが必要であると考えられるため、われわれはベラトリン硫酸塩を水溶液として用いており、その40 μ g/kgを頭部前屈位で脳槽内にルンバル針を挿入し、髄液の漏出を確認し注入したのち、ただちに頭部後屈位としている。このような手技によりルームエアの自発呼吸下では、程度の差はあるが、高率に肺水腫をきたしうる。肺水腫発生の評価は、Pearceら¹¹⁾の方法に準じて行っている。

2. N.P.E.発現時の血行動態

イヌの肺動脈起始部に、経静脈的にサミスター

*千葉大学医学部肺癌研究施設内科

付スワンガンツカテーテルを、左室腔内に経動脈的にピクテールカテーテルを挿入、留置し、ベラトリン注入後の圧の変動を観察した。左室収縮期圧、左室終末拡張期圧、肺動脈平均は、一過性に著明に上昇し、心拍出量は一過性に減少するのを認めた。

3. N. P. E. 発現時のカテコールアミンの変化

イヌの脳槽内に生理的食塩水3mlを注入したコントロール群では、血中アドレナリン、ノルアドレナリンは、注入前に比して、ともに有意な変化は認められなかった。ベラトリン注入群では、アドレナリン、ノルアドレナリンともに、注入前に比して有意に上昇し、その上昇率は、アドレナリンがより大きかった。またカテコールアミンの上昇は、30分後の実験終了時まで持続した。しかし血行動態的には、 α -adrenergic system の変化が主体であったが、測定値でノルアドレナリンよりアドレナリンが高かった¹²⁾。その理由は、アドレナリンが血中に放出されるのに対し、ノルアドレナリンは交感神経末端から、主として組織中に放出されるためであると考えられた。

4. 6-Hydroxydopamine による chemical sympathectomy

6-hydroxydopamine (以下 6-OHDA) は、アドレナリン作働性線維末端部に作用してアドレナリンを放出、枯渇させ¹³⁾、アスコルビン酸の存在下にアドレナリン作働性線維末端部を選択的に破壊して¹⁴⁾、chemical sympathectomy を行う薬剤である。従来報告されている本薬剤による chemical sympathectomy を行う方法では、投与量が大きく、必要な投与期間が長すぎ、実験動物に対する侵襲、実験時間の制約等の面から実用的とは言いにくかった。われわれは、より容易に chemical Sympathectomy を行う方法として、イヌに 6-OHDA の1mg/kg を1時間おきに3回静注投与方法を開発した¹⁵⁾。sympathectomy の評価は、6-OHDA 処置後のチラミン投与に対する圧の変化および血中ノルアドレナリンの測定により行ったが、圧上昇もノルアドレナリンの上昇も有意に抑制された。

5. N. P. E. 発現時の交感神経系関与の検討

6-OHDA 1mg/kg 3回投与方法による chemical sympathectomy を行った群と、無処置群を対比

させベラトリン 40 μ g/kg をイヌ脳槽内に注入し、肺水腫発生について実験した。6-OHDA 前処置群では、肺水腫の発生が、無処置群に比して有意に抑制された。この結果は、N. P. E. の発現に交感神経系が関与していることを示唆している。われわれの研究がディナーベーションによる研究と異なるのは、total body の sympathectomy を行っているという点である。また従来の adrenergic blocking agent を用いた抑制実験よりも、われわれの実験は直接的に交感神経盤の関与を証明しているものと思われる¹⁶⁾。

6. 肺血液量の変動の観察、および N. P. E. 発現時の血液シフトの証明

従来肺血液量の変動を、経時的、連続的かつ非侵襲的に観察する有効な方法がなかったが、われわれは赤血球に radio isotope (以下RI) を *in vivo* でラベルすることにより、肺血液量の増減を観察しようと試みた。実験には、体重10kg前後のイヌを用い、骨シンチグラム用スズピロリン酸100mgを静注し、30分後に $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{3mCi}$ を静注することにより、赤血球の *in vivo* labeling を行い、基礎的検討を加えたところ、ラベル率はRI注入後10分までに安定し、その平均は98%であった。また血液量とカウント値は、体外における測定値で直線的な相関を示した。Region of interest (以下 ROI) を肺野に設定して観察した肺における RI のカウント値は、RI注入直後の first pass 時にピークを有し、5分後までに平衡状態に達した。また恒常状態では肺血液量は一定であった。

次にわれわれは、N. P. E. 発現時の肺血液量の変動を経時的に観察した。イヌに RI 注入10分後に、脳槽内にベラトリン40 μ g/kgを注入したところ、圧の変動に伴って、肺血液量の著明な増加が認められたが、ROIを肝中央に設定して観察した肝血液量是不変であった^{8,9)}。

7. N. P. E. 発現時の血行力学的因子に対する評価

N. P. E. 発現時の血行動態の変化は交感神経系の過緊張状態によるとされており、われわれの実験でも、血中カテコールアミン増加、chemical sympathectomy による抑制効果などにより、交感神経系の関与が示唆されている。また先に述べ

たように6-OHDAは交感神経末端より、内因性のノルアドレナリンを放出する作用があるため、6-OHDAの適量を投与することにより、N.P.E.発現時とはほぼ同様の血行動態の変化が得られるものと思われた。そこで以下の実験を行った。実験には、体重10kg前後のイヌを用い、A) コントロール群、B) 脳槽内ベラトリン 40 μ g/kg、C) 6-OHDA 1mg/kg静注群の3群に分け、それぞれ左室圧、肺動脈圧、心拍出量の変動を観察した(図1,2)。その結果、ベラトリン群、6-OHDA群は同様の圧の変化、肺血液量の変動を示しながら、

ベラトリン群のみに肺水腫の発生が認められた。このことよりN.P.E.の発現には、血行力学的因子、すなわち肺血管に対する圧、容量負荷は必要条件であっても、十分条件でないことが考えられる^{20,23}。N.P.E.が臨床的にも、実験的にも透過性亢進型の肺水腫の特徴を有することより、N.P.E.の発現には、透過性亢進因子が、血行力学的因子とは独立して関与している可能性が示唆された。しかし α -ブロッカーなどで、レセプターレベルで圧の変動を抑制すると肺水腫の発生も抑制されることより、透過性亢進因子は、それ単独で

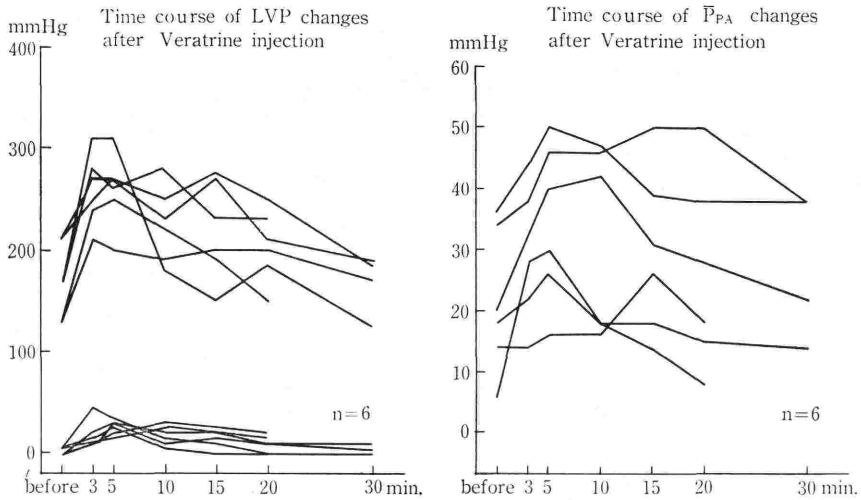


図1. イヌの脳槽内ベラトリン40 μ g/kg注入時における、左室収縮期圧、左室終末拡張期圧、肺動脈平均圧の変動

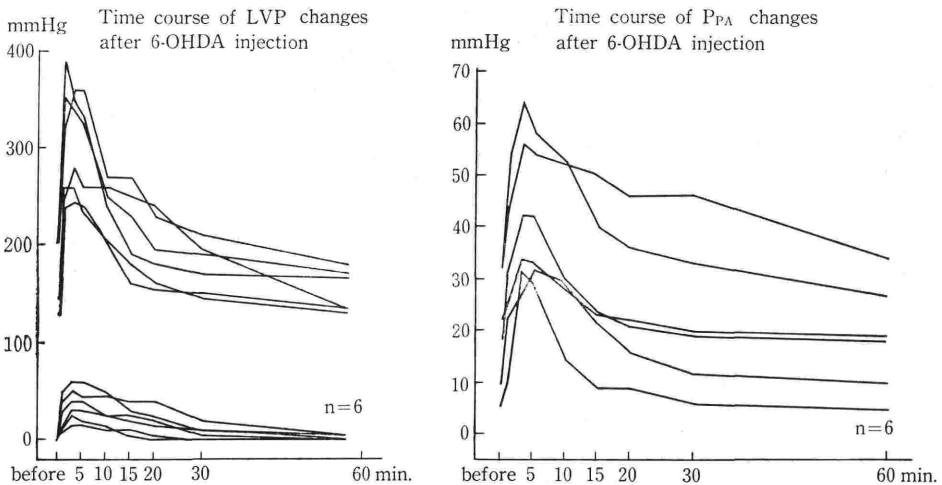


図2. イヌの6-OHDA 1mg/kg静注時における、左室収縮期圧、左室終末拡張期圧、肺動脈平均圧の変動

肺水腫を発生させるほど強いものではないと考えられた。

8. 血行力学的因子と透過性亢進因子の相互作用

単独では、肺水腫をきたし得ない程度の透過性亢進因子が、同じくそれのみにては、肺水腫を発生させない程度の血行力学的因子とあわさった際の肺水腫発生に対する影響を調べる目的で以下の実験を行った。

A) Alloxan 50mg/kg 単独投与群, B) 6-OH DA 1mg/kg 単独投与群, C) 両者の併用群にわけて行った。なお, Alloxan 肺水腫は, 透過性亢進型肺水腫の実験モデルとして広く用いられており, 肺水腫発生に対し, 量依存性に働くため, 予備実験にて, 冬期に薬剤投与後1時間で肺水腫を発生させない量として, 50mg/kgとの投与量を決定している。剖検後の肺血管外水分量は, コントロール群に比し, 併用群 (6-OHDA+Alloxan) のみ有意に増加しており, 肉眼的に気管支に淡紅色の泡沫状の分泌物を認め, 病理組織学的にも, 血管周囲のカフ, 間質の浮腫と肺胞内出血を伴った肺水腫の像を認めた。この結果より肺水腫に対する血行力学的因子と透過性亢進因子の相乗効果を実験的にわれわれは確認した²¹⁾。

9. N. P. E. 発現時の透過性亢進因子

これまでの研究により, N. P. E. の発現時には, 透過性亢進因子が関与していることが示唆されたため, そのいくつかについて検討を加えてみた。すなわち非特異的な透過性亢進因子として, histamine, 膵由来の protease のマーカーとして elastase-1, 白血球由来の lysosomal enzyme のマーカーとして β -glucuronidase を, イヌ脳槽内ベラトリン注入後, 経時的に測定した。Histamine はベラトリン注入後, 変動に一定の傾向を認めず, elastase-1 は経過中ほとんど変化しなかったが, β -glucuronidase はベラトリン注入後上昇傾向を示したが²²⁾, これらの事実の詳細については, なお検討を要すると思われる。補体, 過酸化脂質, ACE, プロスタグランディン, ロイコトリエンなどの関与については, 現在研究中である。

10. N. P. E. 発現に対する hypoxia の関与

われわれは, N. P. E. の発現機序に関し, 肺血管に対する圧, 容量負荷と透過性亢進が相乗的に

作用しあうことが主因と推測しているが, それを修飾する要因として, hypoxia, hypercapnia, acidosis, 個体差などを考えて現在検討中である。近年注目を集めている, 高地肺水腫 (high altitude pulmonary edema, 以下 H. A. P. E.) の発生機序は, なお不明の点が多いが, 臨床例に認められる脳浮腫と肺水腫がしばしば同一人に合併するという事実は, N. P. E と H. A. P. E が共に, 中枢神経系の機能不全に主座があることが示唆される。それゆえ両者の肺水腫発生において, 何らかの相似点があると考えられ, われわれはこの関連について追求中である。

おわりに

N. P. E. の発現機序に関しては, われわれは交感神経の過緊張状態に基づく, 肺に対する圧, 容量負荷, すなわち血行力学的因子と, それとは独立にまたは関連して発来する透過性亢進因子の相乗効果が主因と考えている。また N. P. E. は一度発症すると悪循環が起り急速に進展していくものと思われる。治療に関しては他の透過性亢進型肺水腫と同様に治療抵抗性と言われ, 詳細は発現機序の解明とともに, 今後に残された大きな研究課題であると思われる。

本研究には, 国立循環器病センター委託研究「肺水腫の成因と治療に関する研究班, 班長 原沢道美」調査研究費および文部省科学研究補助金58770550の援助を受けた。

文 献

- 1) Simmons, R. L., Martin, A. M. Jr., Heisterkamp, C. A. III and Ducker, T. B.: Respiratory insufficiency in combat casualties; II Pulmonary edema following head injury. *Ann. Surg.* **170** : 39, 1969.
- 2) Weisman, S. J.: Edema and congestion of the lungs resulting from intracranial hemorrhage. *Surgery* **6** : 722, 1939.
- 3) Felman, A. H.: Neurogenic pulmonary edema. Observations in 6 patients. *A. m. J. Roentgen. Radium Ther. Nucl. Med.* **112** : 393, 1971.
- 4) Cameron, G. R. and De, S. N.: Experimental pulmonary oedema of nervous origin. *J. Pa-*

- thol. Bacteriol.* **61** : 375, 1949.
- 5) Sarnoff, S. J. and Sarnoff, L. C. : Neurohemodynamics of pulmonary edema I. Autonomic influence on pulmonary vascular pressures and the acute pulmonary edema state. *Dis. Chest* **22** : 685, 1952.
 - 6) Jarisch, A., Richter, H. und Thoma, H. : Zentrogenes Lungenödem. *Klin. Woch.* **18** : 1440, 1939.
 - 7) Mackay, E. M. : Experimental pulmonary edema IV. Pulmonary edema accompanying trauma to the brain. *Proc. Soc. Exp. Biol.* **74** : 695, 1950.
 - 8) Gamble, J. E. and Patton, H. D. : Pulmonary edema and hemorrhage from preoptic lesions in rats. *Am. J. Physiol.* **172** : 623, 1953.
 - 9) Ducker, T. B. and Simmons, R. L. : Increased intracranial pressure and pulmonary edema 2. The hemodynamic response of dogs and monkeys to increased intracranial pressure. *J. Neurosurg.* **28** : 118, 1968.
 - 10) Theodore, J. and Robin, E. D. : Speculations on neurogenic pulmonary edema. *Amer. Rev. Resp. Dis.* **113** : 405, 1976.
 - 11) Pearce, M. L., Yamashita, J. and Beazell, J. : Measurement of pulmonary edema. *Cir. Res.* **16** : 482, 1965.
 - 12) 内藤 隆, 山岸文雄, 河内文雄, 渡辺昌平 : Neurogenic pulmonary edema 発生時における交感神経系関与の検討. 日胸疾会誌 **20**増刊号 : 116 : 1982.
 - 13) Porter C. C., Totaro, J. A. and Stone, C. A. : Effects of 6-hydroxydopamine and some other compounds on the concentration of norepinephrine in the heart of mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **140** : 308, 1963.
 - 14) Tranzer, J. P. and Thoenen, H. : An electron microscopic study of selective acute degeneration of sympathetic nerve terminals after administration of 6-hydroxydopamine. *Experientia* **24** : 155, 1968.
 - 15) 山岸文雄, 河内文雄, 渡辺昌平 : 6-hydroxydopamine による chemical sympathectomy, 1mg/kg 3回投与法の有用性について. 呼吸 **2** : 286, 1983.
 - 16) 山岸文雄, 河内文雄, 渡辺昌平 : Neurogenic pulmonary edema の発生機序に関する解析. 日胸疾会誌 **19**増刊号 : 153, 1981.
 - 17) 河内文雄, 山岸文雄, 渡辺昌平, 内山 暁 : R I の RBC *in vivo* labeling 法による肺血液量の経時的観察. 日胸疾会誌 **19**増刊号 : 109, 1981.
 - 18) 河内文雄, 山岸文雄, 渡辺昌平, 内山 暁 : Neurogenic pulmonary edema 発現時の肺血液量の変動について. 厚生省呼吸不全調査研究班 昭和55年度研究業績 p. 48, 1981.
 - 19) Kohchi, F., Yamagishi, F., Watanabe, S. : New method for continuous observation of pulmonary blood volume. VII Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest (Hong Kong). Proceedings: 61, 1981.
 - 20) 岡田 修, 広島健三, 内藤 隆, 山岸文雄, 河内文雄, 梶田 隆, 渡辺昌平 : 神経性肺水腫の発生機序に関する研究—血中カテコールアミンの変動について—. 日本臨床生理学会誌 **13** : 344, 1983.
 - 21) 広島健三, 河内文雄, 岡田 修, 山岸文雄, 内藤隆, 梶田 隆, 渡辺昌平 : 肺水腫発生過程にみられる血行力学的因子と透過性亢進因子との相互作用について. 日胸疾会誌 **21**増刊号 : 301, 1983.
 - 22) 内藤 隆, 広島健三, 岡田 修, 山岸文雄, 河内文雄, 梶田 隆, 渡辺昌平 : Neurogenic pulmonary edema 発生時における透過性亢進因子の検討. 日本臨床生理学会誌 **13** : 344, 1983.
 - 23) Kohchi, F., Yamagishi, F., Naitoh, T., Hiroshima, K., Okada, O., Sugita, T., Takizawa, H., Watanabe, S. : Experimental study of Neurogenic pulmonary edema. VIII Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest (Tokyo). Abstract 125, 1983.