

特別発言

高地肺水腫

小林俊夫* 久保恵嗣*

草間昌三* 酒井秋男**

はじめに

高地肺水腫(high altitude pulmonary edema, 以下 HAPE)は、登山人口の増加や近代的な交通手段の発達により高地へ急速に到達できるようになり希有な疾患とはいえず、最近、死亡例の報告もみられる。HAPEの発症には、素因のほかに、低酸素、低圧、低温、運動負荷などの要因が考えられるが、その発症機序は未だ明らかでない。本稿では、自験例を含めて臨床像を呈示し、つづいて、本症の発症機序に考察を加えた。

1. 臨床像について

Hurtado (1937)¹⁾が HAPE を報告して以来、多数の発表があり、その臨床像は、ほぼ定まりつつある。それを要約すると、以下の通りである。罹患者の大部分は、既往に心肺疾患のない強壮な若年者であり、海拔2,700m以上の高地に移動後、24~72時間以内に発症する。この際、急速に高地へ到達することが重要である。運動負荷と寒冷暴露が発症を促す因子である。本症の罹患者には素因があり、同一人が繰り返し HAPE に発症することがある。本症の発生頻度は、種々の報告があるが、印度陸軍の調査では²⁾2.3%より15.5%であった。症状は、咳嗽、息切れ、全身倦怠感、肺水腫の進行に従い、呼吸困難、チアノーゼ、視力

障害、失見当識、昏睡などである。検査所見では、ヘマトクリット上昇、白血球増多、心電図所見では右室負荷所見、胸部X線所見では、斑状影が不均等に分布し、心陰影の大きさは正常である。

右心カテーテル検査の成績は、肺動脈楔入圧および左房圧は正常で、肺動脈圧の上昇と肺血管抵抗の増大があり、心拍出量は正常ないし軽度低下を示し、動脈血ガスは、著明な低酸素血症と呼吸性アルカローシスを示す。

眼底検査で、眼底出血が認められる。

治療は、低地移送、酸素吸入、利尿剤、副腎皮質ホルモン投与が有効であり、低地移送が速やかに行われぬ例では、死亡の転帰をとる。

剖検例では、肺水腫、肺動脈および肺胞毛細血管のうっ血、肺胞内フィブリン沈着、肺胞壁の硝子膜形成、肺動脈や肺胞毛細血管、さらに腎、肝に血栓が認められ、また、脳白質、脳幹部に小出血がみられる(図1)。

2. 自験例について

当科および関連施設において1975年から、1982年の間に経験した HAPE 27例(男性24,女性3)、年齢は15歳から58歳にわたり、10歳台4例、20歳台15例、30歳台4例、40歳台2例、50歳台2例であった。発症場所は標高2,680mより3,190mまでの中部山岳地帯であり、このうち2例はそれぞれ2回の発症経験を有した。

症状は、大部分の例で、咳嗽、喀痰、呼吸困難、

*信州大学(医)第1内科

**同上 順応生理

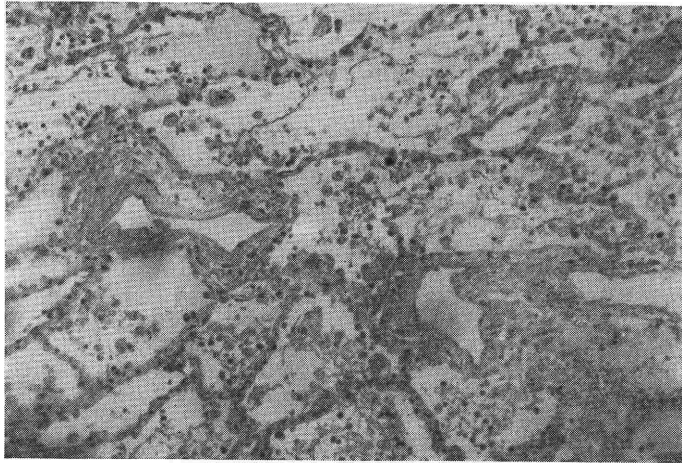


図 1. 肺胞毛細血管は拡張し、血液が充満し、一部に血栓が見られ、肺胞内は滲出液で満たされ肺水腫の所見を呈し、肺胞内には赤血球および白血球も見られる。

喘鳴、頭痛、意識障害、全身倦怠感などが認められ、チアノーゼ、ラ音が全例で確かめられた。

入院時検査所見：ヘマトクリット上昇（50%以上）は27例中6例、白血球増多 $14,351 \pm 4,416$ が全例に認められた。血小板数は、 $19,966 \pm 5,833$ で減少傾向、27例中6例が正常値以下であった。化学検査では、LDH、CPKの高値、CRP陽性例が多数に認められた。

血液ガス所見では、23例について、 $PH 7.474 \pm 0.032$, $PaO_2 46.2 \pm 14.6$ mmHg, $PaCO_2 30.6 \pm 3.4$ mmHg, $HCO_3^- 22.4 \pm 2.2$ mEq/l であり、著明な低酸素血症、呼吸性アルカローシスを示した。

胸部X線写真所見：初診時の異常影の性状は斑状ないし雲絮状およびその融合像が多く19例中15例にみられた（図 2）。初診時に立位正面写真の撮影が可能であった9例について、CTR、正中線より心陰影の右縁までの間隔をR、左縁までのそれをL、胸郭横径をTとすると表1に示すごとく、

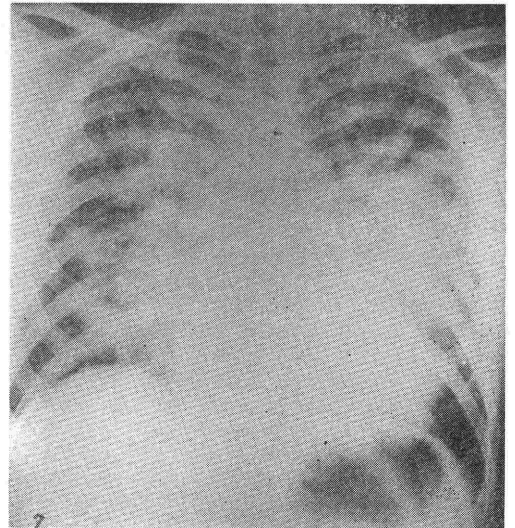


図 2. 胸部X線写真
31歳 男性、鳳凰岳(2,841m)で発症、両肺野に斑状影が認められる。

表 1. Comparison of Cardiothoracic parameters, Area and Volume of MPA on plain X-Ray film in patients with HAPE (n=9) on admission and discharge

	CTR (%)	R/T (%)	L/T (%)	R/L (%)	Area of MPA $l \cdot d$ (cm ²)	Volume of MPA $\pi l \cdot d^2/6$ (cm ³)
Admission	$49.6 \pm 5.9^*$	$17.2 \pm 1.6^{**}$	32.4 ± 5.6	$54.7 \pm 10.4^{**}$	$7.6 \pm 3.0^{**}$	$10.3 \pm 5.9^{**}$
Discharge	44.5 ± 4.8	14.2 ± 2.1	30.4 ± 3.8	47.0 ± 8.7	5.4 ± 2.5	6.3 ± 5.0

Data show mean \pm S.D.

* Statistically significant ($p < 0.05$) compared with discharge

** Statistically significant ($p < 0.01$) compared with discharge

表 2. Hemodynamic features of HAPE on admission

Case No.	Age (yr)	Sex	Altitude (m)	mean PAP (mmHg)	mean PAWP (mmHg)	CI	PAR	PaO ₂ (mmHg)	
1	44	M	3100	25 (10)	7	3.95 (3.52)	364	43.0 (101.4)	
2	23	M	3190	30* (18)	7*	3.05* (2.91)	381*	32.0 (98.8)	54.4*
3	23	M	3180	26* (12)	7*	4.66* (3.62)	204*	34.2 (108.1)	58.8*
4	21	M	3180	10* (13)	3* (7.5)	3.68* (3.72)	64* (65)	55.3 (105.0)	138.6*

All data were obtained at Shinshu University Hospital (640m) within 24 hrs after the onset of symptoms. The Altitude shows the place at which HAPE occurred. *Inhalation of 100% oxygen; (), Data on recovery stage; PAP, Pulmonary artery pressure; PAWP, Pulmonary arterial wedge pressure; CI, Cardiac index (1/min/m²); PAR, Pulmonary arteriolar resistance (dyne/sec/cm⁻⁵/m²)

CTR, R/T, R/L は初診時に有意に大であり、これらの所見は右室負荷ないし右室拡大を示す所見と考えられた。また5例で行なった^{99m}Tc-MAA肺血流シンチグラムと²⁰¹TlCl₂シンチグラムでは、胸部X線写真の陰影にはほぼ一致して血流減少所見およびタリウムの集積像を認めた。

右心カテーテル所見：入院時および臨床症状改善時の右心カテーテル所見と PaO₂を表2に示す。症例2, 3, 4は100%酸素吸入下であり、症例1はroom air吸入下である。平均肺動脈圧は症例4を除き、25~30mmHgであり、軽度の肺高血圧を示した。肺動脈楔入圧は全例7mmHg以下で正常であり、心係数も正常範囲内であった。肺小動脈圧抵抗は肺高血圧に対応し高値であった。臨床症状の改善により、検査所見は正常化した。

肺水腫液の蛋白濃度：表3は22歳、男性、の入院2時間後、気管チューブより採取した肺水腫液、血漿蛋白濃度およびその比であるが、蛋白濃度比は1.17、Albumin比は1.41、Globulin比は0.91であった。肺毛細管の透過性亢進を示唆している所見であった。

表 3. Lung edema fluid and plasma proteins in a patient with HAPE

	Edema fluid (g/dl)	Plasma (g/dl)	E/P
Total protein	8.2	6.9	1.18
Albumin	5.1	3.6	1.41
Globulin	3.1	3.4	0.94

3. HAPE 発生機序について

1) 肺高血圧

報告例³⁻⁵⁾の右心カテーテル所見は、肺高血圧、肺動脈楔入圧または左房圧は正常、心拍出量は正常または軽度低下、肺血管抵抗の上昇が認められ、左心不全がないことが示された。Hultgren⁶⁾は、この肺高血圧は、低酸素肺血管収縮によるものと考え、100%酸素吸入させたが、肺高血圧がなお持続していたので、低酸素のほか、何らかの因子が関与していることを考えた。次に、HAPE既往者を対象にして、最初に平地で循環動態を測定した後、次に、強度の運動負荷を加えながら3,100mの高地へ移動した24時間後に再び平地と同様の測定を行った。その結果、肺水腫発生の兆候は臨床的にも、X線的にも認められなかったが、著明な肺高血圧が認められ、それは100%酸素吸入で低下せず、このほか、異常な低酸素血症、A-aDo₂拡大、PaCO₂の低下、pHの上昇が認められた。また、平地で低酸素吸入させると、5例中2例で異常に亢進した肺高血圧を示した。HAPE患者の低酸素に対する異常に亢進した肺血管系のこの反応がHAPE発症に主要な役割をなすと考えた。しかし、Blandら⁷⁾は、ヒッジに低酸素吸入時の肺リンパ動態を検討した結果、肺リンパ流量は増加せず、リンパ血漿蛋白濃度比に変化なく、血管内皮傷害による透過性亢進は認められないと報告した。したがって、低酸素吸入は、肺高血圧をひき起こすが、透過性の亢進を生じないので、HAPE発症においては、原因的な因子とは言えない。

い。

2) Pulmonary Overperfusion

Hultgren⁸⁾は、低酸素吸入により、肺血管床は不均等に、高度の収縮を生じ、収縮の生じなかった部分に血液が高圧で灌流する結果、その部位に肺水腫が生じると考えた。イヌで肺動脈を段階的に結紮してゆくと、灌流部分に肺水腫を生じたので、これを *overperfusion pulmonary edema* とした⁹⁾。Viswanthan¹⁰⁾も、HAPE 患者には、肺血管に構造上の異常があるために *overperfusion* を生じて発症するとした。しかし、最近、Landolt ら¹¹⁾は、ヒツジで肺の部分摘除と心拍出量を維持するために輸血を行い、*overperfusion* 状態を作製し、肺リンパ、循環動態を検討した。その結果、肺リンパ流量は増加したが、リンパ血漿蛋白濃度比は増加しなかった。さらに、低酸素負荷を加えたが、*overperfusion* が低酸素の有無にかかわらず、肺血管内皮の蛋白に対する透過性亢進を認めなかったと報告した。したがって、HAPE は *overperfusion edema* とする仮説を支持できないとしている。

3) 肺血管閉塞

HAPE 剖検肺の組織標本では、肺血管管床に、フィブリン、血小板微小血栓が認められ、また、肺血流シンチグラムでも、肺水腫影の部位で血流の減少がみられた。

また、実験的に生体を高地環境に暴露すると、血小板が減少し、肺に捕捉される報告¹²⁾や凝固線溶系の変動をきたすとの報告¹³⁾がある。また、高地環境暴露下で、運動負荷を行うと、組織学的に血管内皮の変化、血管閉塞が観察された¹⁴⁾。ヒツジによる肺リンパ動態の検討で、ガラスビーズ、フィブリン、空気などの経静脈注入による肺塞栓により、肺血管内皮の透過性亢進が確かめられており、この機序の詳細は未だ不明であるが、白血球が重要な役割を演じていると報告された¹⁵⁾。

HAPE には、肺血管閉塞は確かめられているので、この機序は十分検討に値する。

4) 低圧暴露

高地環境の低酸素の影響は、広く研究されているが、低圧のそれについては十分な検討がされていない。Fryer¹⁶⁾は航空事故による瞬間的な減圧による死亡例を報告し、全例に肺水腫がみられた

と報告した。

減圧が生体に及ぼす効果は、平地で体液や組織中に飽和溶解している窒素が、気圧が減少すると、余分のはガス状となって放出され気泡を形成する。Guillerm¹⁷⁾は、ドップラ血流計プローブをミニプタに埋めこみ、2,000m, 162mmHg の高度変化により、気泡音を検出し、人間でも、前胸部から、4,000m, 290mmHg の急速な減圧により気泡音を検知した。われわれもヒツジの肺動脈主幹部に超音波ドップラ血流計のカフ型トランスデューサーを装着し、人工気象室内で急速減圧し、血行性気泡音を検知した。また、われわれは、ヒツジの肺リンパ循環動態を6,600m 高地性環境下と10%酸素吸入時について検討した結果、循環動態は両群ほぼ同様の傾向を認め、肺リンパ動態は、10%酸素吸入では、Bland ら⁷⁾の成績と同様に変化なく、高地性環境下では、肺リンパ流量の有意の増加、リンパ血漿蛋白濃度比は不変であった。6,600m 高地性環境下に暴露することは、10%酸素吸入にほぼ相当するので、リンパ流量の増加と透過性亢進に低圧の関与が推定された。

HAPE 発症に、減圧による気泡が関与し、運動負荷、寒冷、低酸素は、気泡発生を容易にさせ、また、肺動脈圧を上昇させる。これらの一連の効果が、肺小動脈、肺毛細管に気泡塞栓を起し、透過性亢進を生ずる。以上の仮説のもとに、現在、われわれは研究をすすめている。

5) 神経性肺水腫

HAPE 剖検例で、脳病変また眼底出血が合併し、また、胸部X線写真の変化が軽度なのに、脳CT所見で脳浮腫所見を観察した例があった。これらのことより、HAPE は、神経性肺水腫のひとつであると考え¹⁸⁾、自律神経異常による肺血管収縮や、呼吸調節の異常により肺水腫が生じると考え、研究が行われている。

おわりに

以上、HAPE の臨床像と発生機序について、自験例を示して簡単な解説を試みた。

HAPE の発症には、低酸素、低圧、寒冷、運動負荷など比較的定量化しやすい因子が関与しているが、これらが、肺血管の透過性亢進を生ずる過程はきわめて複雑で未だ不明である。近い将来、

この機序も他の肺水腫と同様に明らかにされてゆくとと思われる。

文 献

- 1) Hurtado, A.: Aspectos fisiologicos y pathologicos de la vida en la altura. Lima: Editora Rimac, 1937.
- 2) Singh, I. and S.B. Roy.: High altitude pulmonary edema: clinical, hemodynamic, and pathologic studies. In: Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations, edited by A. H. Hegnauer. Natick, Mass: US army Res. Inst. Environ. Med., 1969, p. 108~120.
- 3) Fred, H., Schmidt, A., Bates, T. and Hecht, H.: Acute pulmonary edema of altitude. Clinical and physiologic observations. *Circulation* **25**: 929~937, 1962.
- 4) Penalzoza, D. and Sime, F.: Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Amer. J. Cardiol.* **23**: 369~378, 1969.
- 5) Roy, S. et al.: Hemodynamic studies in high altitude pulmonary edema. *Brit. Heart J.* **31**: 52~58, 1969.
- 6) Hultgren, H. N., R. F. Grover, and L. H. Hartley,: Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high-altitude pulmonary edema. *Circulation* **44**: 759~770, 1971.
- 7) Bland, R. D., Demling, R. H., Selinger, S. L., Staub, N. C.: Effects of alveolar hypoxia on lung fluid and protein transport in unanesthetized sheep. *Circ. Res.* **40**: 269~274, 1976.
- 8) Hultgren, H. N.: High altitude pulmonary edema. In Biomedicine Problems of High Terrestrial Altitudes. Springfield, V. A.: Federal Scientific and Technical Information, 1967, p. 131~141.
- 9) Hultgren H. N., Robinson, M. C., Wuerflein, R. D.: Overperfusion pulmonary edema. *Circulation* **34** (Suppl. 1110): 132~133, 1966.
- 10) Viswanathan, R.: Pathogenesis of high altitude pulmonary edema. In Brendel, W., Zink, R. A. (eds): High Altitude Physiology and Medicine. New York: Springer-Verlag, 1982, p. 242~247.
- 11) Landolt, C. C., Matthay, M. A., Albertine, K. H., Roos, P. J., Wiener-Kronish, J. P. and Staub, N. C.: Overperfusion, hypoxia, and Increased pressure cause only hydrostatic pulmonary edema in anesthetized sheep. *Circ. Res.* **52**: 335~341, 1983.
- 12) Gray, G. W., A. C. Bryan, M. H. Freedman, C. S. Houston, W. F. Lewis, D. M. McFadden, and G. Newell,: Effect of altitude exposure on platelets. *J. Appl. Physiol.* **39**: 648~652, 1975.
- 13) Maher, J. T., P. H. Levine, and A. Cymerman: Human coagulation abnormalities during acute exposure to hypobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **41**: 702~707, 1976.
- 14) Hyers, T. M., A. Martinez, R. F. Grover, and J. T. Reeves,: Hypoxic exercise-induced lung injury in rats (abstr.). *Federation Proc.* **37**: 292. 2978.
- 15) Flick, M. R., Perel, A., Staub, N. C.: Leukocytes are required for increased lung microvascular permeability after microembolization in sheep. *Circ. Res.*, **48**: 344~351, 1981.
- 16) Fryer, D. I.: Subatmospheric Decompression Sickness in Man. Slough, England: Technical Services, 1969, AGARDo-graph 125.
- 17) Guillermin, R., Masurel, G., Vieillefond, H., Auffret, R.: Detection ultrasonore par effect Doppler de bulles circulantes chez l'homme et l'animal an altitude. *Med. Aero. Spat. Med. Sub. Hyp.* **62**: 108~112, 1977.
- 18) Lancet Annotation. *Lancet* **II**: 1177~1178, 1976.