

討 論

肺水腫について

出 席 者



前列左より：中原数也¹⁾ 高折益彦²⁾ 田中一彦³⁾ 佐藤公彦⁴⁾

後列左より：梶田 隆⁵⁾ 久保恵嗣⁶⁾ 剣物 修⁷⁾ 相馬一玄⁸⁾ 公文啓二⁹⁾ 丸川征四郎¹⁰⁾

- 1)大阪大学(医)第一外科 2)川崎医大麻酔科 3)国立循環器病センターICU 4)京都大学結核胸部疾患研究所臨床肺生理部
5)千葉大学(医)肺癌研究施設内科 6)信州大学(医)第1内科 7)北里大学(医)麻酔科 8)北里大学(医)内科
9)国立循環器病センターICU 10)兵庫医大集中治療部

座 談 会 場 リバーサイドホテル
(昭和59年3月3日開催)

田中(司会)：今日は、お忙しいところをお集まりいただきありがとうございます。

ただいまから、雑誌「循環制御」の誌上シンポジウム、「肺水腫」の締めくくりとしての座談会を始めさせていただきます。

私は、雑誌の編集委員の1人ということで司会をさせていただきますが、肺水腫についての知識は全くございません。各シンポジストの先生方、またアドバイザーとしてご出席いただいた高折先生と剣物先生のご助力により、「循環制御」の読者の研究・臨床面で、少しでも役立つような座談会にしたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

話の進め方は、病理、病態生理、診断、治療の各セクションごとに行い、担当のシンポジストの先生方がお書きになった論文あるいはそれぞれのテーマについての要点をお話しいただき、その後、フリートークという形式で行いたいと思っております。

1. 病 理

司会：まず、病理学的見地から、佐藤先生にお願いいたします。

佐藤：肺胞毛細管内外の物質移動、肺末梢領域の余剰水分の移動、肺のリンパ流出機構について、電顕所見を中心として形態学的な面より概説しました。

次に、血行力学性肺水腫のモデルとしてアドレナリン肺水腫、細胞障害性肺水腫のモデルとしてパラコート肺水腫を取り上げ、その形態学的な特徴を述べました。

すなわち、アドレナリン肺水腫では肺胞間質で水泡様の水腫形成、コラーゲン線維束、エラスチン配列の乱れを生じ、間質の静水圧の上昇により毛細管内皮細胞の水泡様の変化をもたらしますが、毛細管内皮細胞、肺胞上皮細胞の連続性は保たれます。

一方、パラコート肺水腫の発生は徐々であり、肺胞壁、血管周囲腔への多彩な細胞浸潤を特徴とし、初期より内皮細胞、上皮細胞に変性を生じません。

また、多核白血球の血管内皮細胞との偽足による接着、血管内での脱顆粒は、多核白血球の肺水

腫発生、もしくは促進作用を裏づけています。パラコート肺水腫では、進行するにつれて、肺胞腔への細胞の破壊片、フィブリンや種々の炎症細胞の遊離があり、続いて、マクロファージ、線維芽細胞が主となり、7日目には肺胞内線維化が形成されるようになります。

注目されるのは、48時間で線維芽細胞の増殖が間質でみられ、コラーゲン線維、エラスチンの異所的な増生が生じていることであります。

最後に細胞障害性肺水腫の生化学的マーカーとしてのスーパーオキシド・ジスムターゼ、リゾチーム、アンギオテンシン変換酵素の意義について述べました。これらの酵素はパラコートや高濃度酸素曝露による肺障害において、血清中と組織中で動態が異なり、血清値が肺病変を反映すると期待されますが、なお多くの問題を持つものと考えられます。

司会：それではご質問、ご討論をお願いいたします。

中原：Staubが主として生理学的な知見から、体液の移動部位として、細胞膜と細胞間隙、それから病的状態で見られるラージ・ポアーを想定しているわけですが、電顕的にごらんになって、こういう明らかなポアーは必ずしも見られないということですか。

佐藤：見られません。

中原：細胞間隙も電顕的に観察することはできませんか。

佐藤：観察できます。

よく炭素やベルオキシダーゼを用いてトレー・スタディをやって、接合間の中の通りやすさを見ているわけですが、われわれは炭素とフェリチンとでやったことがあるのですが、それ自体が肺の障害性を持つということで、その結果が生体に適応できるか疑問があります。

中原：Pietraがホースラディッシュを用いて有名な実験をしていますね。これが内皮細胞を通過するというデータはやはり電顕だと思えますが、ホースラディッシュの分子量から言うと、1,000 Åくらいの非常に大きなポアーがあることを示唆している。

それから、アドレナリンを投与されたときに血管周囲腔に赤血球が出てくるという所見がありま

す。それはやはり非常に大きなポアーが存在することを示唆しているのではないかと思うのですが……。

佐藤：ペルオキシダーゼは4万ダルトンくらいの大ききで高分子ですが、Pietraの実験は、試験管内だったと思うのですが、かなり圧をかけるんです。40cm水柱圧以上の圧をかけて、無理に通している状態です。それが生理的かどうか。電顕で直接にポアーを観察できません。Staubは、動物はわかりませんが、血管内圧を上げてみて、圧依存性に開くかどうか、そういうポアーがあるかどうかを調べていますが、否定的な見解を持っているようです。

アドレナリン肺水腫では赤血球が肺胞へ落ちているわけですが、その付近の上皮細胞を調べても連続性が保たれているので、どこから漏れているかはわかりません。

これもStaub先生のお仕事ですが、多分こういう血管内静水圧の高まってくる肺水腫では、漏れやすいのは、呼吸細気管支の細静脈や上皮の付近ではないか、そこから出血して肺胞の中へ落ち込んでいくのではないかと考えております。

司会：普通、臨床的には間質性肺水腫から肺胞性肺水腫に移ると言われていますが、電顕的にみてもやはりそうなっているわけですか。必ず間質性肺水腫を通して肺胞性肺水腫になっていくわけですか。

佐藤：多分そうだろうと思うのですが、まずはっきりしているのは、血行力学性肺水腫ですね。アドレナリンを微量にやれば間質性の血行力学性肺水腫ができるわけですが、アドレナリン量を多くすると、間質が破裂するんです。細胞そのものには変性はないのですが、構築が圧のために破裂してしまいます。

透過係数というのは、間皮細胞・間質・上皮細胞が破綻した部位では無限大ですから、アドレナリン肺水腫でも非常に強いのを作成すると、透過性肺水腫として出現するわけです。メチールバイオローゲンのような細胞を障害する肺水腫では、ほとんど内皮細胞と上皮細胞が同時に障害されている。そうすると、間質性肺水腫と血液成分の肺胞内への漏出には時間的な差がなくなるものと考えられます。



田中一彦先生

司会：たとえば肺胞性肺水腫がすぐに出現する場合は、両方とも最初に障害されているわけですか。

佐藤：そう思われます。しかし、血行力学性肺水腫は時間的に急速に進みますので、間質性肺水腫をとらえられないことも多いと思います。

司会：能動輸送は、実際にあるのですか。

佐藤：これもStaubの研究ですが、かなり大きなリンパ管では収縮性があって、1分間に20回くらいの収縮をしているだろうと。それまでに何か活動的なメカニズムがあるかというのは、予測だけされているわけですが、普通は受動的に起こっているわけです。Weibelなどは、肺胞の形態から、肺胞外へ突出している部分はプラスの静水圧があり、肺胞がくぼんでいるところはマイナスの静水圧があって、陽圧の方から肺の肺胞角へ流れ込んでいくと考えております。



討論会場 その1

中原：結局それはこういうことでしょう。肺胞に陽圧がかかると、肺胞角と肺胞角が接す



高折益彦先生

る間質部分は陰圧になるということでしょう。

佐藤：それは次の段階で、肺胞というのはスイン・ポジションとスティック・ポジションが同側に交互に出現するような配列をしていますね。突出している方は、表面張力の関係で周囲に対して陽圧になって、くぼんでいる部位は陰圧になる。これを全体に考えると、肺胞角の方へ向かう。

司会：全体に考えるということは……。

佐藤：1個の肺胞の全体では肺胞角のくぼみは肺胞壁の凹凸に比較して大きく、より陰圧が生じるためです。また、能動輸送というのは、Weibelらの考えですが、間質の線維芽細胞はアクチンを持っており、収縮性を有している。J-受容体とも関連して、線維芽細胞が間質の静水圧を感知して、間質の水分を移動させるのに関連しているのではないかと推測されています。間質細胞の一部には結合組織と非常に密着しているのがある。そうすると、これは何か活動的な働きを持っていないかと想像されるわけです。

相馬：透過性肺水腫で最も初期に電顕的に見られる所見はどのようなものでしょうか。

脱顆粒がかなり認められて、そこからいろいろな物質が出るのではないかとということですが、その脱顆粒というのは白血球からの脱顆粒であって、それ以外の細胞ではないと考えていいのかどうか。

透過性肺水腫で、コラーゲンとかエラスチンの構築が多分変わるだろうというお話がありました。その構築が変わったことによって水ための容積が変わる可能性があるかどうか。

佐藤：いわゆる透過性肺水腫の初期の所見は、肺胞上皮細胞、肺胞毛細管内皮細胞の変性ですが、

透過性肺水腫の意味に問題があります。1974年のペーパーからわかるように、Staubは肺リンパ液の蛋白量が多いかどうかを基準にしているわけですね。これに対してStarling式は内皮細胞を半透過性膜とリラックス——全体の量を言っていますから、アドレナリン肺水腫でも、全体に肺胞の構築が壊れると、リンパ液の蛋白濃度はもちろん大きくなるだろうと思いますし、そうなる型としては透過性肺水腫に近づくが、細胞の変性そのものはない。パラコートの障害のように、最初から細胞の変性がくれば、蛋白濃度は初期より上昇している。

そういうわけで、透過性肺水腫でも電顕像に違いがみられると思います。要は細胞障害性があるかどうか。

また、内皮細胞、上皮細胞のどちらが早く障害を受けるかよく議論になりますが、パラコート肺水腫では1型肺胞上皮細胞が最も早く障害を受けるようですし、アロキサン肺水腫だと同時に障害を受ける。またANTUでは、これはネコイラズですが、上皮の方が早く障害されるのではないかとされています。

相馬：電顕では、肺水腫の原因によってかなり違いが出てくる可能性があるということですか。

佐藤：私の解釈はそうです。

相馬：脱顆粒というのは、白血球のみですか。

佐藤：古典的に肥満細胞が問題になると思われます。われわれの観察では肥満細胞は線維化の進行した時期に増殖するようです。肥満細胞や血小板等は化学伝達物質によって肺水腫促進に関係していますが、初期因子とは考えられていないようです。最近、初期因子として、補体や酸素ラジカルによる好中球の凝集反応が有力視されていますが、炎症細胞間、炎症細胞と血小板、肥満細胞さらにはマクロファージ、線維芽細胞との相互関係も含めて未解決の問題が沢山あります。

相馬：それから、構築が変わったことによって……。

佐藤：線維間を導管として水は流れるはずですから、電顕像のように、そういうところに大きな水泡ができてしまうと、流れがとだえてしまいます。

相馬：そうすると、かなり貯留する可能性が

あるということですか。同じ水分の量でも、リンパ流が働いていたとしても、肺胞間質には……。

佐藤：リンパ・ドレナージのキャパシティには限界があるということは言われていますし、それに加えて水分の移動の効率が悪くなれば、肺胞間質に貯留する量は非常に増加します。

相馬：要するに、消退ということだけを考えると、エラスチンとかコラーゲンの構築が変化すれば、かなり長期間そこに停滞している可能性がある……？

佐藤：停滞し間質静水圧が臨界点を越えたら、肺胞上皮などは断裂し、肺胞構築が崩壊します。

高折：佐藤先生のパラコートが使われた実験では、ある閾値までの量を与えると肺水腫が起こるが、それに達しないときは起こらないとか、あるいは投与量に関係してに変化しているとか、そういうのはありますか。

佐藤：私がやっているのはラットで、いわゆるLD₅₀は20mg/kgくらいですが、40mg/kgになると、10匹のうち生き残るのは2匹くらいになります。それは3日目くらいです。

高折：そうではなくて、こういう所見を出す最低の量はどれくらいですか。投与量が非常に少なくなってくると、先生のお示しいただいたような所見とは違うものが出ないかという考え方は。

佐藤：10mg/kg程度が病変をつくり出せる最小の量ではないでしょうか。

というのは、肺線維症を全例につくろうと思っても、5mg/kgくらいを長期にやっても、肺水腫を作成できなかったのですから。

高折：肺線維症はできるのですか。

佐藤：できなかったです。一たん肺水腫ができないと、肺線維症はできません。

高折：つまり、ある組織破壊変化を起こさせないとだめだということですね。

佐藤：一たん肺胞の構築を崩して、間質の線維芽細胞とか、マクロファージとかの異所的な増殖を起こさせないとだめなわけです。

高折：わかりました。

2. 病態生理

司会：次に、病態生理の項へ移ります。コメ



劔物 修先生

ントは心原性、非心原性を含めてお願いします。

中原：まず、肺水腫とは何かということからですが、Visscherによると、「肺血管外に異常な水分貯留がある病的状態である」と定義されています。これに皆さん異存があるかどうか、コンセンサスを得る必要があると思います。ただ、どの程度までが正常で、どの程度から異常ということというのは、特に臨床の場では非常にむずかしいことだろうと思います。

実験的には、摘出肺によって肺血管外水分量を測定しますと、大体3.6~4g/g無血肺乾燥重量程度が正常で、4.5以上になると肺水腫の所見を呈し、6g/g以上になるとグロス・エデーマになってくるのが一般的に観察されます。臨床の場では、摘出肺で測定するわけにいきませんので、いろいろな方法でやられていますが、何をもって異常とするかという、基準のようなものが必要だと思います。

肺における水分の移行に関しては、Starlingの式が従来から使われています。これは19世紀末にStarlingがイヌの足を用いて仮説を立てたわけです。肺というひとつの特殊臓器を考える場合には、肺がひとつの陰圧のボックスの中にあるということと、肺は液層と気層とが接触している特殊な条件のもとにある臓器ですから、Starlingの静水圧とコロイド膠質圧だけで肺の体液交換機能が論じられるかどうかという問題はあります。しかし、現在のところはStarlingの受動的体液輸送によって説明されているのではないかと思います。

もうひとつ重要なことは、間質に出た水の移行



中原 数也 先生

に関係するのは肺のリンパ流であるということです。間質に出た液とそれを輸送するリンパ流とが平衡を保っている段階では肺水腫は起こりませんが、残念なことに、肺のリンパ管は容量血管としての機能が非常に小さいために、比較的容易に血行力学的不全の状態になってしまいます。この状態が肺水腫、つまり肺血管外に異常な水分貯留が起こる病的状態と言えると思います。

肺水腫は、血行力学的肺水腫と透過性肺水腫の2つに大別されると思います。これは必ずしも画然と分けられるものではないというご意見もあるだろうと思いますが、実験的にはかなりはっきりと分かれています。肺のリンパ液をとってみると、たとえばヒスタミンとか、敗血症、微少塞栓、気道熱傷等の肺水腫の場合には、プラズマとリンパの蛋白濃度比が増加し、リンパ流は著明にふえてきます。一方、左房圧を上昇させるような血管内圧上昇による肺水腫の場合には、リンパ流はふえてきますが、リンパの中の蛋白濃度は減ってきます。そういうことによって、実験的にはかなり明らかに両者を区別することができます。

司 会：まず、肺水腫の定義についてご発言をお願いいたします。

久 保：定義の中に、肺のリンパ流の障害というか、そういうドレナージの概念は入っていませんが、中原先生は入れた方がいいというお考えでしょうか。

中 原：原因が何であるにせよ、リンパ・ドレナージの機能不全の結果、異常な水分貯留があるという意味で、Visscherの定義はいまでも生きているのではないかと思います。

久 保：たまった液が肺の外へ出るのは、リンパのほかにはありませんか。

中 原：もうひとつの経路としては、肺静脈からの吸収があることを示唆するデータがあります。肺以外の、たとえば足とか、ほかの末梢血管では、確かにそういう経路があると言われております。

司 会：電頭で、病理学的に重症度の判定……、ここからここまでが肺水腫というようなことは言えるわけですか。

佐 藤：電頭では、透過性肺水腫という言葉はつけにくいと思うのですね。どちらかと言えば、血行力学的肺水腫と細胞障害性肺水腫という言葉が合うようです。

司 会：丸川先生、臨床的にみていかがですか。

丸 川：臨床的に重要なことは、貯留水分量ではなくて、その水分貯留の原因が異常であるかどうかということだと思います。たとえば、レントゲン写真で肺水腫があっても、その肺水腫を来している原因が生体にとって異常であり、すぐに治療が必要かどうかということです。そして次に問題になるのは、肺水腫があることでガス交換が障害されているかどうかです。そういう意味では、何ccあるから異常だとか、レントゲン写真でこの程度のグレードであるから異常だということは言えないかもしれません。

中 原：それは、臨床的には血管外水分量が幾らであるという正確な値は必要でないということですか。それとも現在の段階ではそれができないということですか。

丸 川：確かに測定できないためでもあります。むしろ水分貯留が二次的だという意味です。正確さ以上に肺内の水分量がいま行っている治療でふえていっているのか、減っていっているのかをおおよそでも知りたいというのが現状です。

高 折：Visscherの定義にも関係することで、先ほど佐藤先生の言われたパラコートによる変化は、肺水腫の定義には入ってきますか。

中 原：私は入ってくると理解しておりますが……。

高 折：「呼吸と循環」に天羽先生が書いておられたと思うのですが、ARDSは存在するかということにもなると思うのですね。ARDSは幻ではないかと前に書かれていたことがあります。

そういうことにもなってくるのではないかという気がします。この定義については、ARDSも肺水腫の一種に含まれた方がいいということですね。

中原：それはそのとおりだと思います。ARDS の場合は必ず水腫という状態が出てきますので、異常な水分貯留がある病的状態の範疇に当然入るだろうと思います。

司 会：いま中原先生が言われたように、19世紀以来 Starling の式でやっておりますが、それについてはどうでしょうか。肺毛細血管圧、肺間質圧をいかにして測るか、各研究者がそれぞれ研究しておられるわけですが、この式が適切かどうかということについて、ご意見はございませんか。

中原：生理学者、あるいは臨床家でも生理学的な方面に力を入れている人を見ますと、Starling 式の各パラメータをどのようにして実測するかということが研究のひとつの流れであることは確かですね。

佐 藤：考える方向としては非常にわかりやすいと思いますが、その対象は、あるひとつの毛細血管そのもので考えているわけですから、全体としてどう動くかはわかりません。膠質圧よりも滲透圧の方が意味があるという議論もされています。

司 会：とはいっても、この式にて現在の研究は進んでいると思われませんが。

中原：それだけではありませんが、ひとつの研究の方向はそうです。

高 折：リンパ・ドレナージは、Starling の法則が出てきたときには余り考えていなかったと思います。その後 Staub らの研究のときに初めてリンパ・ドレナージという概念が浮かび上がってきたということですが、先ほど肺リンパのキャパシティは非常に小さいと言われましたが、キャパシティというのは容量ですか、それとも流量ですか。

中原：キャパシティという言葉が適当でなかったと思いますが、流量です。

高 折：しかし、そんなに変動しないものですか。

中原：実験の条件によって非常に違うと思います。たとえば慢性に左房圧を上げてみている実験では、10倍くらいまでふえます。ところが、急

激に左房圧を上げるような実験では、3倍くらいになるとグロス・エデーマになり、今度は逆にリンパ流が減ってきます。

急性の左房圧上昇による肺水腫の場合のリンパ流と肺血管外水分の関係をみますと、マイルドな場合には血管外水分量とリンパ流の変化がひとつの相関性をもって動く、ところが、グロス・エデーマになってくると、肺血管外水分は非常にふえますが、リンパ流はそれほど増加しないか、あるいはかえって減ってくるという結果を得ております。つまり、急性の肺水腫変化に対して安全因子になるには、リンパ流量が非常に少ないと思うのですが。

公 文：リンパ流量自体が障害されるような場合はどうでしょうか。

中原：たとえば、リンパ管を全部くくってしまいますと、マイルドな肺水腫になります。かなり以前にやった実験では、CVP を非常に上げるとリンパ流が障害されるというデータも出ております。ただ、それによって肺水腫が起こるのかはよくわかりません。

劔 物：そのリンパ流の障害というのは、陽圧呼吸で特に PEEP をかけた場合にかなり変化してくることが予想されますが、そういう仕事は余りないと思います。

中原：陽圧呼吸をするとリンパ流がふえることがあります。それは一過性で、たまっているものが圧によって出ていっただけであって、連続的に変化するものではないと思います。

劔 物：確かにリンパ流の関与はあるのだけれども、Starling の式は古くても、臨床とかなり一致しますね。だからわれわれも使っているわけですし、一応使ってよいのではないかと思います。

司 会：梶田先生、神経原性肺水腫の病態生理をかいつまんでお願いします。

梶 田：頭部外傷、脳血管病変などの中枢神経系の障害に続発し、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 (NPE) と呼ばれております。NPE に対し臨床的、実験的に古くより多くの研究が積み重ねられております。1967年に Theodor と Robin は、これらの研究を集大成して、NPE の発現機序に関して、ひとつの仮説を



佐藤公彦先生

発表しております。すなわち視床下部の器質的ないし機能的な障害が広範な α -アドレナリン作動系の過緊張状態を引き起こす。その結果、体循環系および肺循環系の血管収縮を生じ、相対的に血管抵抗の高い体循環系から、低い肺循環系へ血液のシフトが起こって、肺血管床の破壊、透過性の亢進も加わって肺水腫が発現する、とされています。

この仮説では、NPEの発現機序を血行力学的因子のみで説明しており、透過性亢進は血行力学的変化の結果として起こると述べている点が最も大きな問題点と思われます。われわれは、NPE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まいりました。その結果われわれは、肺に対する圧・容量負荷すなわち血行力学的因子と、一部はそれに続発するが、大部分はそれとは独立に発来すると考えられる透過性亢進因子の相乗効果が、NPEの主因と考えております。

6-ヒドロオキシ・ドパミン(6-OHDA)は交感神経末端部に作用してノルアドレナリンを放出、枯渇させ、その部を選択的に破壊して化学的交感神経切除を起こす薬剤であります。この6-OHDAの適量を静注することにより、NPE発現時とほぼ同様の血行動態の変化が得られます。しかし、6-OHDA投与群では、肺水腫の発生は認められず、ベラトリン脳槽内投与群では肺水腫発生が認められます。

このことにより、NPE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

ます。つまり透過性を亢進させる因子は、それ単独では肺水腫を発生させるほど強いものではないと思われま。またはっきり検出していないのですが、何か透過性を亢進させるものがあるのではないか。これは大問題なのですが、まだわかっておりません。

司会：圧・容量負荷というのは血行力学的肺水腫のたぐいですが、それが透過性肺水腫に変わる何かがあるわけですか。

梶田：圧・容量負荷だけでは透過性肺水腫は発生しません。しかしベラトリン肺水腫のときには、水腫液は蛋白に富み、組織学的にもエオジンで濃染する肺胞内滲出が認められますので、NPEは透過性肺水腫と考えております。

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ので、その幾つかについて、私たちは検討を加えてみました。非特異的な透過性亢進因子として、ヒスタミン、臍由来のプロテアーゼのマーカーとしてエラスターゼ-I、白血球由来のリゾゾーマル酵素としてのマーカーとして、 β -グルクロニダーゼを経時的に測定してみました。 β -グルクロニダーゼが上昇傾向を示しましたが、詳細についてはなお検討を要すると考えております。

中原：これと非常によく似た実験ですが、大腸菌のエンドトキシンをイヌに注入しても、それだけでは肺水腫はなかなかできない。ところが、ちょっと左房圧を上げてやると水腫ができてくる。

6-ODHAは、化学的交感神経切除のために使う薬物ですね。これをやっても肺のうっ血はくると理解してよろしいでしょうか。

梶田：6-OHDA 1mg/1kgをボーラスで静注しますと、自分が持っている神経末端のノルアドレナリンを全部遊離させます。その初期には、ベラトリン脳槽内注入と同じような血行動態をとりますので、肺にはうっ血がくると考えてよろしいと思います。外から入れないで、生体の持っているノルアドレナリンで同じような血行動態をつくったとご理解いただければよろしいと思います。人工的に入れたのではなく、生体に近い状態でノルアドレナリンをふやしてやったということです。

久保：そのときは血中濃度はふえるわけですか。

梶 田：当然ふえますが、1時間ぐらいたつと正常に戻ります。その後、交感神経切除ができるわけですが、その後はチアミンを入れても反応しません。

中 原：化学的交感神経切除をやられて、急性変化が過ぎた後でベラトリンをやっても肺水腫ができないということですね。もちろん血行動態的にも異なった反応をするわけですね。

梶 田：ベラトリンを入れたときは違った血行動態になります。左室収縮期圧の上昇は認められましたが、左室終末拡張期圧、肺動脈平均圧の上昇は軽度でした。

久 保：梶田先生も高地肺水腫の関係で書いておられますが、脳幹部の出血などは起こり得る状態ですか。

梶 田：実験で最近全部脳をとっておりまして、現在調べている最中です。

久 保：高地肺水腫では結構眼底出血がみられますが、剖検例でみますと、脳の内側と脳幹部に非常に細かい点状出血があります。それが高地肺水腫と関係があるのかどうか、非常に興味があるところだと思います。

梶 田：私たちも高地肺水腫と神経原性肺水腫は、脳障害と肺水腫という共通の病像が認められますので、興味を持っております。人が高地へ行って、低圧、寒冷、疲労などのストレスがかかったときに中枢神経障害が起こり、視床下部が刺激され、 α -アドレナリンの放出が起こる。その結果、体循環系および肺循環系の血管収縮を生じ、肺への血液のシフトが起こり、それを増悪する因子として低酸素、高炭酸ガス、アシドーシス、固体差などが考えられ、これらが複雑に絡み合い、肺の末梢血管障害を引き起こし、高地肺水腫が発生するのではないかと推測をしています。

司 会：では久保先生、高地肺水腫の病態生理をまとめていただけますか。

久 保：一言で言いますと、従来は低酸素がかなり関与しているということで、低酸素そのもの、あるいは低酸素による肺血管収縮、それと関係ある過剰輸液等が一応高地肺水腫の発生原因と考えられていましたが、最近、どうもそれだけではできないという結果が Staub らのところからも出ています。最近 Gray という人が、山へ行くと当



相馬 十亥 先生

然圧が下がりますから低圧性低酸素症という状態になりますが、少し低圧の関与を考えた方がいいのではないかという説を発表しております。

従来、私たちもやっておりますが、低圧にすると、血小板が減ったり、血小板の凝集能が上がったりして、低圧がかなり生体に影響がある。また、最近では、低圧にすると気泡ができるのではないかという説もありまして、低圧がかなり関係していることも考えられます。もちろん低酸素がひとつの大きなファクターですが、私たちは低圧も考えたいと思います。

肺リンパ瘦をつくったヒツジを用いた実験では、10%の低酸素負荷だけでは肺リンパ流量はふえませんが、低圧チャンバーでそれとほぼ同程度の約6,600mの高地に暴露すると、肺リンパ流量がふえますので、低酸素のほか低圧が肺リンパ流量の増加に関係しているのではないかと考えています。

佐 藤：低圧環境下だけでは……。

久 保：低圧だけでも若干ふえます。

興味あるのは、前もって100%の酸素を2時間ほど吸わせて、完全に窒素を洗い出して、同じようにタンクに入れると、きれいに肺リンパ流量の増加が抑えられます。ただ、減圧の速度がかなり速いので、実際の臨床の場とは若干違いますが、気泡が関係しているのではないかと考えております。

佐 藤：Siveringhausですか、低酸素血症で細小動脈から水分漏出が生じると。私たちもラットで F_{iO_2} を8~10mmHgに落としても、肺水腫は全く起こりませんでした。



久保恵嗣先生

中原：Siveringhaus は、たしか低酸素にしたラットを水中で泳がせておくのですね。

佐藤：運動負荷をさせているわけです。

久保：そうすると肺水腫ができるというのではないですか。

佐藤：とにかく低酸素の条件だけではできない。

劔物：10年前くらいに、 F_{iO_2} 0.1で、正常な健康人で循環動態を検索した仕事では、1時間ほどやっても、肺水腫を思わせるような例は全然みられません。確かに右室負荷については、久保先生がお書きになったのと似た所見が出てきますが、低酸素だけが原因というわけにはいかないと思います。実際に臨床でいろいろな肺水腫をみても、幾つかの因子がかみ合わさっているところがあると思います。

それから私、特に動物実験のデータを臨床に当てはめようとするときに思うのですが、動物の種類にはラット、ウサギ、イヌ、ヒツジといろいろ使用されますね。それは実際われわれが臨床で遭遇する肺水腫の像と近いものとは思いますが、果たして同じステージでみていっていいものかどうかという疑問を持ちます。

久保：確かにそうだと思います。たとえば低酸素にしても、肺血管収縮はラットなどではかなり強いのですが、ヒツジでは、10%にしても、肺動脈圧でせいぜい5~7 mmHgしか上がりません。

劔物：それでヒツジをお選びになってやられたわけですね。

久保：かなり厳密な実験ですので、麻酔下ではできないということで、ヒツジを選んだわけで

す。

劔物：先ほどの佐藤先生のお話では、ラットをずっとお使いになって、パラコートなどもごらんになっているのですが、特に理由はあるのですか。

佐藤：ラットは案外肺の感染症に強いのです。組織を調べる場合に、マウスだと、長期間ゲージに置いておくと、環境の問題もあると思いますが、肺炎を起こします。その点ラットは、肺炎を起こしにくいということで使いやすいのですね。モルモットかウサギになると、麻酔にも弱いですし、肺動脈そのものが厚いんですね。組織の実験にはイヌは日本では使えませんので……。

劔物：非常に初歩的な質問ですが、先ほど見せていただいたパラコートは、ステージなどは別として、ヒトでみられるパラコートで起こる肺水腫の像ときわめて似ていると考えてよろしいのですね。

佐藤：病変の経過は同じだと思います。ただ、ヒトでは線維症になってからみますので……。線維化の像もヒトの場合と異なり局在的で細胞成分が多く完全に結合織成分で器質化する前に死亡します。

相馬：神経原性肺水腫と高地肺水腫のことで、カテコラミンの変化について、イヌではノルアドレナリンよりアドレナリンが高かったということが、測定された値として書かれています。われわれ内科ということもありますが、脳血管障害例で測定すると、アドレナリンが高い場合もありますが、人間では圧倒的にノルアドレナリンの方が高いことに気がつきます。

それから、先ほど高地肺水腫で出血、視床下部云々の問題が出ていましたが、たとえば心筋に出血斑などがかなり同時に見られるのか、あるいは頭だけに局所的に限られているのかどうか。

久保：心筋には見られません。頭だけです。

相馬：これは種差だけでいいのか、あるいはノルアドレナリン、アドレナリンの肺水腫発生に対する機序が人間とイヌでは全く違うという何かがあるのでしょうか。

梶田：私も相馬先生にお聞きしたかったのですが、先生の臨床例の報告で、ノルアドレナリンのデータがありますね。アドレナリンはどうだっ

たのですか。

相 馬：アドレナリンが高いのもありますが、数としては——何倍ということは出していませんが、ノルアドレナリンの高い方が圧倒的に多いです。

梶 田：測定値はノルアドレナリンの方が“低目”といっても、ベラトリン注入前に比較して、ノルアドレナリンは約7倍、アドレナリンは約28倍でして、両方とも高いのです。これは血液のどった場所、すなわち、私たちは動脈血からとったものを測定しました。ノルアドレナリンは大部分が組織中に分泌される。アドレナリンは肺を通して不活化されませんが、ノルアドレナリンは約3分の1程度不活化されるとも言われています。そのための値の差ではないかなとも思われます。血行動態的にはノルアドレナリンの作用が認められます。

相 馬：肺水腫を起こしている時点ですが、静脈、動脈両方とっても、肺での賦活化はほとんど差が出ていなかったものですから、何かずいぶん大きな差があるのかなという気がしたのですが……。

梶 田：実際には余りないと思います。ノルアドレナリンは恐らく組織の方に出ていると思います。見かけ上出てきた値はこうですが、実際にはノルアドレナリンが悪さをしているということです。

丸 川：そうすると、こういうデータをとるときは、動脈血ではなくて、肺静脈からということになりますか。

梶 田：実験の手技で経時的にとっておりますので、この実験では一応動脈血から取りました。



丸川 征四郎 先生

測定法は高速ガスクロマトグラフィーによるTHI法です。

相 馬：強烈なストレスや強烈な呼吸不全のときに、Swan-Ganz カテーテルと動脈留置カテーテルを入れて両方測定すると、量的には肺での賦活化はほとんどされていないという感じがします。ノルアドレナリンは肺で90%不活化されると書かれていますし、プロスタグランディンもそう言われていますが、かなり強烈なストレスのある状態では変化が出るのではないかと思ったのですが、意外と出ません。

丸 川：ノルアドレナリンの場合ですと、血中レベルが上がると肺で不活化されず、むしろ動脈血の方が高くなってきます。血中レベルが低いと動静脈の較差が出るのですが、ですから、常に不活化ではなく、時にはむしろ分泌されているような現象もみられます。この辺はこれからの仕事ではないかと思います。

梶 田：ノルアドレナリンは組織中に分泌され、アドレナリンは直接血液中に遊離されている。組織中に放出されているのが測定されなかったかどうかが問題だろうと思います。確かに動物実験でも、アドレナリンの投与の肺水腫は非常にできにくいと思います。

劔 物：測定方法による差もかなり指摘されていますね。

司 会：先ほど梶田先生が、神経原性肺水腫と高地肺水腫の接点を言われましたが、久保先生から見た接点はいかがですか。

久 保：興味あるのは、脳のどの辺をやられると肺水腫ができるかということです。中枢にカテ



討論会場 その2



公文啓二先生

コラミンをコントロールするようなどころがあって、そこに障害が起こると、それがまず肺の方へくるとはではないか。どうして肺へくるとかは問題がありますが。

中原：久保先生のいまのご意見だと、高地肺水腫には空気塞栓が関係しているということだと思います。空気塞栓による肺水腫の研究も多いのですが、空気塞栓による肺水腫というのはなぜ起こるのですか。久保先生のところではいろいろ調べられていると思いますが……。

久保：私たちのところでは、肺リンパ瘻をつくったヒツジに空泡を入れていますが、確かに肺リンパ流量はふえますが、白血球数とか血小板数は変化しません。トロンボキサン B_2 も、6-ケト・PG- α はかってみても、エンドトキシン肺水腫のようにふえません。最近 Staub らは白血球と言っていました……。それに、シェアー・ストレスのような機械的なファクターも無視できないと思います。

中原：Staub は以前にはそんなことを言っていました。後に否定していますね。むしろ白血球だと言っていますが、久保先生はそれに対しては否定的なお考えですか。

久保：そうですね。

そういう状態に低酸素を負荷して、空泡がより肺の血管床に詰まるような状態にしたらどうなるかと思っただけのところですが、高地肺水腫の場合、血管床に影響を与えるようなファクターがあり、それに低酸素が加わると、より高地肺水腫ができやすいという推定はしております。

司会：血管床に損傷を与えるのは気泡でいい

わけですか。

久保：気泡であろうが、血小板塊であろうが構わない。あるいは運動による強い血流の流れとか、肺高血圧のような状態かもしれませんし……。

司会：先ほど中原先生が言われたシェアー・ストレスということですか。

中原：血行力学的な状態では出てくる肺水腫は、透過性肺水腫でなく、リンパ液中の蛋白量が減ってくる肺水腫なのです。ところが、久保先生の実験データをみると、高地肺水腫は透過性肺水腫であることは間違いないですね。そうするとその辺が合わなくなると思います。シェアー・ストレスが本当に肺の毛細血管で起こるのかということですか。

丸川：初歩的なことですが、アドレナリン、ノルアドレナリン、空泡、パラコートなど、それぞれが作用する場所は、肺血管系で皆一緒なのですか。これは治療にも関係すると思いますが、すべて毛細血管とか、あるいは静脈系にもとかいう差はありませんか。

佐藤：肺泡の毛細血管とか、肺泡洞の細静脈とかは間違いないと思います。呼吸細気管支とか終末細気管支とか、その辺のレベルの血管まで障害があるとか、細小動脈の障害があるとかいうのは、研究者によって大分違います。

相馬：初期に漏れてくる場所は細静脈ですか。

佐藤：毛細血管と細静脈からは間違いないと思います。

久保：太い肺小動脈から漏れるのですか。

佐藤：その辺はよくわかりません。Staub の電顕を去年見ましたがそのときは細動脈の大きなところで内皮細胞の障害がありました。われわれの観察では細小動脈の内皮細胞は変性をうけにくいように思われますが

久保：直径はどのくらいですか。

佐藤：100 μ くらいじゃないですか。

高折：大きな血管壁から漏出してくるときの実験の構成の仕方、肺水腫をつくる方法はどうか。

佐藤：それより先を栓塞させるというやり方もあります。

中原：生理的は West の言うゾーン I の状態をつくって、それでやっていますね。

高折：いずれはそうなるでしょうが、普通臨

床的な状態ではそこからスタートすることはないと思います。臨床的な場合でもパラコート中毒がありますから、そういう場合は、あるいはそういう像でいきなり出てくるかもしれません。

司 会：公文先生，開心術後の肺水腫についてお話し願います。

公 文：今回，開心術後の59例を対象に検討しました。成因としては，血行力学性と透過性それと両者がミックスされたタイプがみられました。

発生頻度は従来かなり高くて，1979年代では6.8%でしたが，最近は大体1.5%以内になっています。

それと，おもしろいのは，基礎疾患をみますと，血行力学性肺水腫の場合は，いわゆる虚血性心疾患や急性僧帽弁閉鎖不全症，細菌性心内膜炎に伴う急性の弁膜症の急性期に多くみられました。

ところが，僧帽弁狭窄症・肺高血圧症など，いわゆる肺硬化性病変を持っているような症例には，術後，全くないことはありませんが，非常に頻度が少ない。そういった症例はどれも毛細血管まで硬化性変化があって，透過性が落ちて急性期の血行力学性肺水腫の発生の安全因子となっているのではないかと思います。

しかし肺高血圧症を持つ症例は，術後肺高血圧自体のコントロールと，右心不全が進行しますので，右心不全の治療は左心不全に比べて治療手段が少ないですから，わりあい難渋する場合があります。そういった経過をたどっているうちに，敗血症，DICを合併して，透過性の肺水腫を起こす。非常に予後の悪いタイプが起こってくる場合があります。

もうひとつ，僧帽弁狭窄症とか閉鎖不全症では，手術修復する前に，左房圧は20とか30とか上がっていますが，術後修復した後は左房圧は15，幾ら上がっても20ぐらいで，術後急性期の圧負荷は比較的小さい。

それではなぜ血行力学性の肺水腫が起こってくるかという点と，ひとつは，体外循環の影響がある。それは希釈体外循環をしますと，体外循環が終わった時点で，われわれが測定した膠質浸透圧は，平均すると15mmHgぐらいまで低下しています。それは後，強制利尿とか血液成分の補給で，術後1日目には回復していますが，その間に左房圧が



相田 隆先生

15~20近くに上がった症例に肺水腫を合併してくるのではないかという印象を持っております。

司 会：どうもありがとうございました。開心術後の肺水腫については，時間の都合上，診断・治療の時に，ご討論を，お願いいたします。

3. 診 断

司 会：次に，診断の方へ移ります。

丸 川：ミクロの世界からいきなり臨床というマクロの世界へ飛び込むわけですが，今回この論文を書くに当たって，二，三の教科書をひもとくと，肺水腫の診断という項目には，チアノーゼ，呼吸困難などいろいろ書いてありますが，結局は肺泡性肺水腫の所見しか書かれていないのですね。現在肺水腫の診断には臨床経過も含めた臨床所見とレントゲン写真の2つが決め手になるのではないかと思います。

そこで，ご専門の先生方をさしおいてではありますが，間質性肺水腫の所見がわからなければ肺水腫は診断できないので，あえて「レントゲン写真による診断」を書かせていただきました。

その次には，透過性肺水腫の場合のレントゲン写真として，エンドトキシンショックでのARDSを中心にまとめてみました。しかし1枚の写真だけ見せられても，診断できないことが多く，やはり時間的な臨床経過を参考にしないと診断するのは非常にむずかしいと思います。

次には，もう少し客観的に，肺水腫が改善しているのか，悪化しているのか判断するために，二重指示薬希釈法を用いて臨床研究をやっているわけですが，この問題について触れてみました。こ

ここでは、先ほど中原先生がおっしゃいましたように、異常な水分量は幾らかということが問題になります。

Visscher の定義では、量的な表現は含まれていない。幾らぐらいで異常な水分量、あるいは肺水腫と言えるのかということで、まず最初に肺の酸素化機能の障害をもって肺水腫量が臨床的に問題になるレベル、と仮定して検討してみました。ところが両者は全く関係ない。ほかの人のデータも全く相関性が認められていない。しかし成書には、肺水腫では酸素分圧が低下すると書いてありますね。測定上の問題もあるかもしれませんが、これは一体どうしたことかという疑問が残ります。

その次に、レントゲン写真で肺水腫が認められるときの値を肺水腫と仮定して検討したのですが、10ml/kg以内では、まず間違いなく肺水腫になる。ところが、8 ml/kg以下ではほとんどみられない。いまのところ8~10ml/kgの間で起こるのだらうと考えています。

ただ、肺水腫の原因によってかなり違うようです。特に慢性と急性での水分量に違いが大きく、急性では8~10ml/kgですが、慢性の場合には15 ml/kgくらいで肺水腫になるというデータもあります。いずれにしても量的な問題はこれからです。

最後に、臨床的にも不可欠な透過性か血行力学性かの鑑別診断について述べました。現在、水腫液の蛋白量あるいは滲透圧が鑑別診断の決め手に使われていますが、ICUでは気管内から水腫液が出てくるほどほうっておきませんので、結局これは使えない。

そうすると、レントゲン写真で鑑別せざるを得ません。ARDSとか心不全では、むしろ臨床経過をみた方が早いわけですが、両者が合併するような病態では困難です。臨床的にいろいろ検討したところ、重力移動テスト以外に鑑別の方法はないのではないかと考えております。

ARDSに関しては、近年、アンギオテンシン変換酵素等いろいろ研究されていますが、まだまだ臨床でルーチンに使える段階ではないと思います。

相馬：気管支分泌液についてですが、症例によっては、臨床的に呼吸不全で肺水腫らしい、ところが写真を撮ると意外と正常で、挿管した途端に、急激に噴き出す症例もあるので、そういう場

合大変有用性があると思います。

もうひとつ、逆の意味で、写真では肺胞性肺水腫に間違いのないのに、気管支液が全く出ない。それは洗浄をやったり、いま研究方向としてそっちへいつているものもありますけれども、それはどこの違いなのかということも考えています。臨床的に水腫液はかなり使えるのではないかとも思いますが、写真に出ないのにどばどば出てきたり、写真に出ているのに出てこない。挿管という操作自身がものすごく影響しているような気もしています。

丸川：そのとおりでして、気管内挿管というのは、生体に非常な負荷になる場合があります。手術場での挿管操作は、恵まれた環境で、十分にモニターがあり、余裕がありますので、そうストレスにはならないと思いますが、病棟でしかも緊急の場合は相当にストレスになり肺水腫を悪化させることもあると思います。

司会：臨床的に肺水腫の診断はどうされますか。

丸川：通常、レントゲン写真が決め手でしようね。

司会：先ほど言われたように、レントゲンのに何も表われない時もあるかもしれないですね。

相馬：間質性肺水腫の診断は不可能に近いというお話ですが、内科的な疾患で、間質性肺炎という病態がひとつありますね。その慢性なものが肺線維症という形です。透過性肺水腫からARDSという経過をとるとすると、ARDS=急性の肺線維症という考え方をしますと、急性の間質性肺炎の初期、つまり、間質に浮腫が起きた場合は、教科書的にもJ-受容体がかなり刺激されて、呼吸数が必ずふえてくる。ですから、呼吸数のモニタリングは非常にいいのではないかという気がしています。

内科的にARDSというのはそう多くはないと思いますが、呼吸数と呼吸の仕方、それに、深い息をさせるとかなり咳が出ます。ICUとかでは重症な患者は、背部での聴診はほとんど聞かない。せいぜい側胸部までしか聞いておりません。先生の血管の読影に関しても、確かに体位でかなり変わります。

心拡大も、急性期ですと、心原性か非心原性か

が全然わからない。ぱっと写真を見たときに、急性心筋梗塞とか心筋梗塞等の原疾患があると言われればわかるのですが、写真だけ見せられてどっちですかと言われると、かなりきつい面が多い。

それから、熱傷で、いろいろ負荷して肺水腫になったときの写真をあとでみてみると、局所的に出てくることではないか。そのときに気管支液がかなりたくさん出てきますね。実際に測定すると、それは透過性亢進の結果になっていて、果たして肺炎の治療をすべきか全くわからなくなってしまいます。病理的にもそうなのですが、気管支洗浄すると白血球が非常に多い。それを急性損傷とするのか、感染としての白血球なのかということが非常に問題になる。

それから、感染との鑑別が、術後ルーチンにどうか、抗生物質がかなりいっていることが多いと思うので、菌は出たとしても、グラム陰生菌が出てくる。そうすると、その辺が全然わからないということで、私は写真がきわめていいという印象は余りありません。

写真より、やはり患者の状態を見る方がいいのではないかという気がします。もちろん典型的なものは写真でわかると思います。そうでない例がむしろ一番困ると思うのです。限局しているとか、いきなりび慢性に出てきた、あるいは末梢に出てきたというときにどうなのか……。

丸 川：術後患者を中心としたICUでは、疾患の種類が限られているのでレ線が決め手になるのですが、確かに肺切術後などに局所的な水腫と思われるような所見があり、無気肺や血液凝塊との鑑別が問題になります。呼吸数について言いますと、開心術後で縦隔炎を起こしてきますと頻呼吸を伴う。こうなると、肺水腫の初期なのか、炎症の波及なのか、鑑別が困難になる。理学所見だけでというわけにもいかないのですね。

司 会：公文先生、開心術後の肺水腫ではどうですか。

公 文：開心術後の透過性肺水腫は、血行力学的な要素を除外していくことで診断します。

それと、術後1週間から10日たってDICとか敗血症に合併して発症してきますので、そういった場合が透過性肺水腫としています。胸部X線写真ではび慢性陰影が多い印象です。血行力学的肺水

腫は術当日か1日目にすでにでき上がっている症例が大半です。

丸 川：ということは、レントゲン写真とともに、臨床経過など患者のバックグラウンドを加味しないと診断できないということですね。

相 馬：バックグラウンドというのは、かなり大きな要素であるという印象を強く感じます。Swan-Ganz カテーテルを入れる場合、かなり時間がたっていると、果たしてそのときのデータがどうだと言われると、わからなくなってしまいますので、実際どういうふうにしたらいいのかお聞きしたいのです。

私は、局所的に出てきたときにどういうふうアプローチしたらいいのか、内科医としてコンサルトされた場合に、肺炎かどうかと言われることがよくあります。気管支液が出ているか調べて、その測定結果から言えば、これは透過性肺水腫ですという返事をしたとしても、それが正しいかどうか全然わからない。どうせ抗生物質が入ることもあって……。気管支液が写真に出ないでどうして出るのか、あるいは局所的でレントゲン写真で正常でも、気管支液はぼんぼん出てくるのか。そういうのが実際あるのか。それは気道内から分泌されているものであとか、その辺が何か……。

丸 川：食道の全摘術、特にI m領域の術後の患者で、気道内分泌がすごくふえる症例があります。コンと喀出して、紙を捨てるとまたすぐに、というぐあいです。ところがレントゲン写真を見ると、それほどの肺水腫像はない。このような症例では分泌物の性状からも分泌亢進だろうと思われれますね。

佐 藤：肺切の後、管理が悪いせい、のぞいていると、さらさらしたものが出てくる場合があります。肺胞内出血の場合は診断がつくわけですが、次に肺に肺水腫様の陰影が出た場合、これをどう考えるのか、肺炎と考えるかというときに、緑膿菌を重視して、緑膿菌を証明したら、肺水腫と緑膿菌感染を一元的に考えて荒っぽいですが、すぐプレドニンを使うように決めています。そうやり出してから、肺水腫で急性呼吸不全で亡くなるのが少なくなったような気がします。

司 会：相馬先生、気管支液の採取に際してですが、呼ばれて病室へ行かれたときは、患者は挿

管されていないわけですね。

相馬：挿管してある例もありますし、ない例もあります。

司会：挿管されていないときは、どのようにして気管支液を採取されるのですか。

相馬：私自身がやっているのは、どうしても必要な場合は気管支鏡で経鼻的に採取します。また挿管してある場合、写真で左右差が明らかにあるのかかわらず、左に肺水腫の像があっても、右にファイバースコープを入れてみると、じゃばじゃば出てくるんです。そのときは、左右差というのは余り感じません。両方ともどぼどぼ出てくることがあるので、あたかも気管支から分泌されているような印象を受けることがあります。気管支循環の方がメインというか、そういうのがあるのかなという気がするがあります。

高折：丸川先生の論文の最初の部分にお書きになっておられますが、臨床の場で肺水腫の診断に肺機能というものはほとんど使えないわけです。しかし、肺水腫状態でFRCが低下することはよく知られているでしょう。

私は昔先輩から、肺胞性肺水腫の形になって泡沫様の分泌が起こる前に、呼吸音の短縮があるから、これをよく聞かなければいけないと言われました。その呼吸音の短縮というサインは間質性肺水腫の臨床症状だと思うのですが。

丸川：それはエア・トラップを生ずる肺気量レベルが増加したための呼吸音の短縮ということですか。

高折：そうではなくて、むしろFRCが減ずるということです。クロージング・ボリウムとは関係ないだろうと思いますが、この点について内科の先生としてのご意見はどうなのでしょう。

相馬：その辺は非常におもしろいところと言うと変ですが、慢性閉塞性肺疾患とか、最近では急性期でPEEPとか、いろんなことで呼吸パターンがかなり変わるということがやられています。いままでの呼吸機能というのは、どうしても患者の努力を要する。ところが、重症な患者は、クロージング・ボリウムもさることながら、一々肺活量をやっておられないし、まして機械も運べないので、呼吸パターンが重要です。実際に1回の呼吸時間に占める呼気時間、吸気時間がいろんな呼

吸病態でかなり変わる可能性が十分あると思います。このことに関する研究はなかなか出てきていませんが、一番簡単で、また早期診断にもつなげていきたいと思います。

それから、治療効果にしても、そういう治療をしたときに、何か変わったことによって、いままで知られている何らかの指標と相関があるのかということがわかってくれば非常にいいと思います。

いま呼吸パターンをモニタリングする機械がたくさんできていて盛んにやられていますし、ごく簡単に生理学的な死腔量をはかってみるとというのは、非常にシンプルでいいと思うのです。いままで PO_2 が非常に騒がれてしまっていますが、もう少し簡便な呼吸のメカニズムを早くとらえれば、もう少し臨床的なものがとらえられてくるような気がします。そういうのがとりづらかったのかどうかわかりませんが、どうしても観血的にいかざる得なかったという面があると思います。

ですから、いま高折先生がおっしゃった呼吸の短縮というのは非常におもしろいところだと思いますし、FRCが減ったときにどういう呼吸パターンになるのかというのは興味深いですね。

劔物：実際に人工呼吸器使用中の患者ではとらえにくいです。私たちが肺水腫の患者を治療する場合に、なかなか聴診で聞こうとしないのですね。どうしても丸川先生のように、まず胸部写真を見るだろうし……

丸川：そういう意味で言ったのではないのです。私のところは聴診を先にやらせますよ。(笑)

劔物：経過的にみる場合ももちろん役立ち、どうしても血液ガスがどうかとか、肺水分量はどうかということで、聴診するとか打診するという基本的なことは、特に若い人たちの間でないがしろにされつつあるのが現実ですね。

相馬：内科も確かにそうです。呼吸パターンは大変おもしろいことだと思います。

劔物：教科書にはチアノーゼがどうの、呼吸困難がどうのといろいろ書いてありましたが、末梢の循環をみるにしても患者の顔や皮膚の色などを観察することが非常に大切だということを、患者のモニタリングの話をするとき強調しているのですが、それは基本的に忘れてはいけな

いことだと思えます。

司 会：丸川先生も、公文先生も、私もそうですが、外科系のICUにいる者は、常に挿管している患者をみています。そうすると、われわれも聴診を先にしますけれども、つつい軽視してレントゲンで診断しがちです。

相 馬：完全に調節呼吸をされていたらお手上げですが、補助呼吸しているときなら呼吸パターンの把握にはいいと思えます。できるだけ覚ましていただく方が、ノーマルに近い呼吸ではないかと思えます。

丸 川：それはそのとおりで、呼吸管理から言っても、自発呼吸下にある方がよいわけですから。

相 馬：IMV が少しでも入れられるなら、そちらのパターンがよりいいと思えますし、それで充分自発呼吸諸量を測定していけるのではないかという気もします。

司 会：丸川先生にスライドを持ってきていただいておりますので……。

丸 川：診断のところでお話しするのは場違いかもしれませんが、話題提供をさせていただきます。

黒丸が肺の水分量です。この症例1は敗血症によるDIC、ARDSです。それほど重症ではありません。

せん。これは肺内血管外水分量の変化としては普通のパターンです。肺の水分量が500ccくらいから250ccくらまで低下し、改善しました。

血小板数は逆に増加しています。

次に産科の妊娠中毒症によるDIC、ARDSですが、黒丸が肺水分量です。前の症例とは逆に改善するに従って200ccから400ccとふえています。血小板数は前症例と同じく増加しています。(症例2参照)

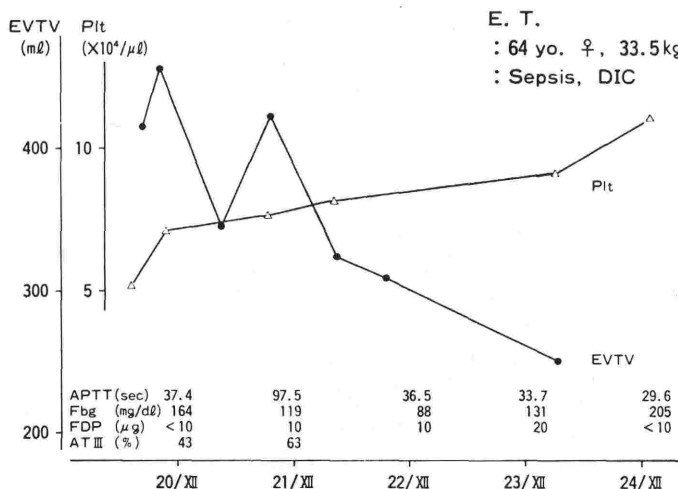
DIC、ARDS といっても違いがあるというジョッキングなデータです。

レントゲン写真は両症例とも明らかに改善しています。後者は恐らく肺の毛細血管が詰まったためにこういう変化がきたものと解釈しておりますが、どうも肺毛細血管障害に違いがあるような感じがしてなりません。

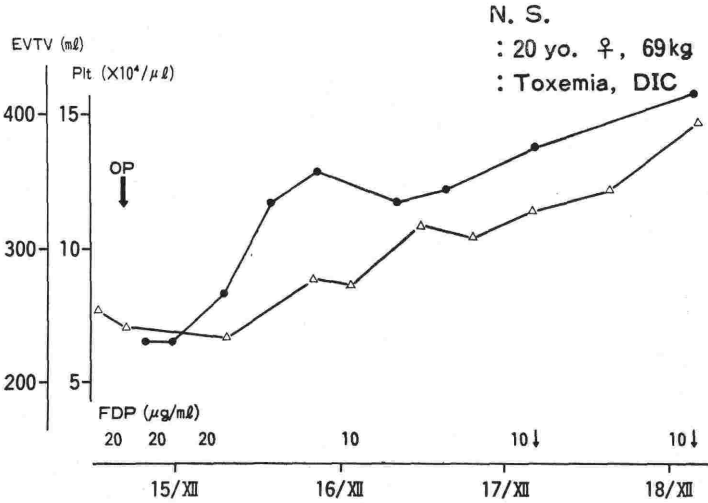
高 折：そこは結局、二重標識物質による測定の問題点にあるわけですね。

丸 川：そうです。この測定方法の限界を示した症例とも言えますね。

同様の限界は幾つかあります。開胸手術中の患者で、無気肺をつくると、測定値つまりEVTVが低下します。無気肺も測定限界のひとつです。この中毒症例の場合はDICで毛細血管床が滅



症 例 1：潰瘍性大腸炎の治療中に盲腸穿孔から腹膜炎を併発しDICに陥った症例である。血小板数を指標とするとDICは徐々に改善しており、これに伴って肺内血管外水分量 (EVTV) は低下している。(●—●：EVTV △—△：血小板数)



症例 2 : 重症妊娠中毒症に合併したDIC症例である。症例 1 と同様DICの改善は血小板数の増加で明らかである。しかし肺内血管外水分量 (EVTV) は症例 1 と異なり、DIC の改善とともに増加している。この増加は EVTV の正常値以下から正常値上限への回復である。

少した。これが、DIC の改善とともに再開通したため、測定される毛細管面積がふえたと考えています。ARDSでも原因によって減る症例があるのだろうと思います。

梶田：たとえば広範な微細血管からの漏出があるときには、二重指示薬の方法で測定するのは、ICGが血管外に漏れて測定値が不正確ではないかなど、いつもちょっと疑問を感じるのですが……。

丸川：どんどん漏れているときは当然誤差が出てくると思いますが、一循環で少し漏れるくらいは、臨床的には無視できると思います。

中原：最近是非常にいい機械が市販されているようですが、以前はアイソトープを使って、³H₂O と ¹³¹I-アルブミンでやりました。私はそのときに、肺水腫の初期の状態では非常によく相関があるように思いました。つまり取り出した肺の肺血管外水分量と対比すると、それが少ないときにはいい相関にあるけれども、非常にひどい肺水腫になってくるとすごく過少評価するような印象がありますね。

高折：それは ³H₂O の分子運動で拡散する領域には限界があるのです。それが同じということは、私はルビジウムの細胞内流入の問題でも同じようなトラブルを昔持ったことがあります。

中原：最近熱を使うわけですね。熱と ³H₂O がどれくらい違うかわからないけれども、やはり同じような問題がこの方法にはあるように思います。

丸川：いままで発表されたデータも、肺胞性肺水腫の場合は測定値が実際的水分量の70%から50%ですから、この場合も測定限界に入ります。

司会：NaCl で石部先生がやっておられる方法ではどうですか。

佐藤：30%以上水分量がふえていたら誤差が大きくなるようです。

丸川：その場合も熱が拡散しますから、同じ結果になります。

中原：しかし、丸川先生はなおかつ臨床的にはこういう方法が非常に有用であるとお考えですか。

丸川：限界さえわきまえていれば使えると思うのですが、まだ限界が何かということが十分に解明されていないのです。

ですから、PEEP をかけて EVTV が減るんだ、ふえるんだと言っても、PEEP で血管床が減ったりふえたり、あるいはゾーン I が形成されれば、そのデータは意味がないということになります。EVTV の変化を即肺水分量の変化としてはいけ

ないということです。

相馬：早期診断ということではないですか。でき上がったのを入れてはかっても、やっぱり多い。むしろ胸部レントゲンが正常な時に、最初から入っていて、それこそ経時的にやっていると、増加しているときに、それが肺水腫かもしれないという意味合いでとらえれば非常に有効だと思います。

公文：ただ、早期の時点では、結構侵襲的ですから測定がちゅうちょされます。

丸川：早期診断というよりも、現在ある肺水腫に対する治療あるいは病態が肺水腫を改善しているのか、そうでないのかというのが、普通の利用方向だと思います。

久保：動物実験ですが、ヒツジを使って、リンパ流量で肺の間質の動きをみながら、空気をたくさん突っ込むと、塞栓中は極端に減ってしまいますね。だから、血管床が減っている状態では、肺水分量はかなり低値に……。

丸川：測定方法としての限界ということですね、これも。

久保：リンパ流量はふえていますから、一応肺水腫の状態になっていると思うのですが、にもかかわらず、塞栓中は極端に低値をとります。解除すると、またふえてくる。だから、血管床がブロックされている状態では使えないということです。

公文：久保先生のところでリンパ流量をみていて、色素がリンパの中へ漏れてくる場合のあることを伺いましたが、どうでしょうか。

久保：エンドトキシンでやると、リンパ流量はふえますが、肺水分量はほとんどふえない。どうしてかと思ってリンパの中の ICG をみてみましたが、対照値よりも30倍くらいふえているんですね。ICG は蛋白にくっついて、間質の方へ流れてきているから、結局非拡散性の指示薬としての役割りをしていないという感じがします。

司会：梶田先生、神経原性肺水腫の診断といえば……。

梶田：神経原性肺水腫の臨床病像の特徴は、1) 中枢神経系の器質的ないし機能的障害に続発して早期に発症し急速に進展する。2) 心・肺系に基礎疾患を認めず、誤嚥の所見がなく、また肺炎

の合併も認めない。3) 頭部の障害後、一過性に体血圧、肺動脈圧の上昇を認める場合もあるが、圧が正常化した後も肺水腫は進展する。4) 水腫液中の蛋白濃度は高い値を示す。ということで、以上のような所見があれば、神経原性肺水腫と診断してよろしいと思います。

司会：臨床ではむずかしいですか。

梶田：ええ。感染が入ってきたり、心臓が前から悪かったというようないろいろな因子が入ってきますから、それを全部除外して診断しないといけないと思います。やはりいろいろな因子の積み重ねでできるのが肺水腫で、単純なひとつの因子だけでできるのではないと思います。

司会：久保先生、高地性肺水腫の診断は、どのようにしてつけるのですか。

久保：大体病歴で診断をつけます。ただ、写真には出なくても、下へおりただけで症状が改善する例がありますので、肺水腫の準備状態というか、間質性肺水腫の状態というのは、4分の1ぐらいはそういう人があるという報告もあります。

公文：空泡というのは、動脈系にはできないのですか。

久保：肺でできて、動脈系へということですか。

公文：肺から移行するという意味ではなくて、動脈系自体に空気が発生しないかということです。もし動脈系自体にできるようなら、末梢循環障害とか冠動脈や脳の空気栓塞を起こす可能性もあると思うのですが。

久保：それは知りません。

4. 治 療

司会：次に、治療の方に移らせていただきます。

相馬先生、お願いします。

相馬：治療といっても、ほとんど文献的なもので、私自身まとまって、こういう治療が非常にいいですとかいうことは何も言えないのですが、先ほどいろいろ病理学的な問題があって、細胞障害性な肺水腫という言葉が出てきましたので、パラコート肺のようなものは、あるレベルにいったら何をやっても治らなくて、しかも呼吸不全で死んでしまうということで、非常にむずかし

い問題が出てくると思います。

ただ、大きく心原性、非心原性と分けてしまえば、心原性肺水腫の治療はほぼ確立されていて、そう大きな問題はないと思います。ただ、使われる薬剤の機序云々に対しては、まだ問題があるかもしれませんけれども、一番問題になるのが、先ほどから問題になっている非心原性肺水腫だと思います。

私自身内科ですので、いわゆる ARDS という定義からすれば外科の先生方、麻酔科の先生方がたくさん診られるので、私たちが診る例とはまた違う範疇になるとは思います。が、非心原性肺水腫に対する治療に関しては、先ほど丸川先生がおっしゃられたように、 PaO_2 低下は肺水腫に起因しているだけではないということは重要なことだと思います。

ですから、肺水腫を一生懸命治すという意味で、膜型人工肺ということを書きましたけれども、こういう治療によっても、その予後が全く変わらないことから、 PaO_2 の低下が肺水腫だけの機序ではないということで、その辺の原因というか、機序——どうして PaO_2 が下がるのかということがまず解明されないと、またひとつむずかしい問題が出てくる。

しかし、 PaO_2 が下がった以上、上げなくてはいけないということでの治療が大事であろうということがひとつです。

それから、肺血管内皮の障害によって非心原性肺水腫が起こると考えられています。その血管内皮の障害というのがみそで、破壊とは違うと思うのです。破壊であれば治らないでしょうが、障害ですから、可逆性がある。であれば、その可逆性を助長してあげるような薬物が使えないのかということがひとつあります。

治すためには早期診断をしなければならぬと書きましたが、肺水分量増加の早期診断は、二重希釈等いろいろあるとは思いますが、早期診断に役立つような方法論が開発されてほしい。蛋白透過性の定量的な診断、それからいま透過性肺水腫の起る機序として、白血球が脚光を浴びていますけれども、補体の活性化によって、白血球の凝集が起きて、そこからいろんな物質が出て、いろんな病態を形成させられているということで、

そういう補体活性化を把握する。

それから、DIC とも非常に関連しますが、オプソニン効果の低下がファイブロンクチンでやられていますけれども、ファイブロンクチンの低下ということでの把握が必要になるだろうと思います。

いまやられている治療は、多分 PaO_2 をいかに上げるかということが一番メインだと思います。当然ですけれども、 PaO_2 をいかに維持するか。それから、組織への酸素運搬が問題になりますから、心拍出量との関係も問題になってくる。その辺の呼吸循環管理がメインだと思います。

ただ、先ほど言いましたが、なぜ起きるかが把握できない以上、現時点では非常に限界があるのではないかという気がします。一番問題になっている肺血管床の減少が器質的に減少しているのか、機能的に減少しているのかを見きわめる方法が何かあれば、使う薬物も多分変わってくるという気がします。ですから、その辺を方法論的にできないのだろうかと思います。

写真はここにはお出ししなかったのですけれども、プロスタグランディン E_1 を点滴し放して、造影したときに、血管床がどう変わるかということのを数例やっております。バルーンをふくらませた時点で血流はカットされますから、本当の効果がどうかかわからないのですけれども、器質的になってないのは、毛細管相が出てくるような印象を持っています。ですから、機能的か器質的かという判定が簡単にできれば非常にいいのではないかと思います。

いまは補体活性化ということで C_{5a} ということが言われて、いろんな大学とか研究所でどんどんやられていますし、外国ではもちろん出ている。オプソニン効果に関して、ファイブロンクチンはかなり出ている。ただ、それひとつではないという気はします。そういうものが測れば、どんどん測っていくということでやられていけばいいと思いますが、果たしてそれが即治療につながるかどうかは問題がある。

われわれがいま使っているもので、はっきり言えるのは、ステロイドは確かにいいという印象があります。それはもちろんステージで差はあるとは思いますが、ステロイドに関しては非常にいい。ただ、ステロイドの使い方がまだ画一化されて

いないというか、どの時点で使うべきなのか、どのくらいの量を使うべきか。それから投与期間をどうしたらいいのか。ショックではある程度言われていますが、ARDSでメチルプレドニゾロンで30mg/kgをボーラスで、4時間か6時間置いてもう1回やったらどうかということが書かれていますけれども、その辺はよくわからない。場合によっては3日間、4日間、5日間とやればやるほどよくなっていく人が中にいらっしゃるの、そういうときの病態とまた違うのかなという気がします。また、高地肺水腫ですと、透過性だけでも、準臨床的で治るし、あるいは下へおりてきたら治ってしまうので、普遍的にARDSないしは透過性で、こういう治療というのはなかなかないと思います。

PaO₂をいかに維持するかということが第一番の問題で、最近高頻度呼吸というのがかなり出てきています。

私は、治療ということを抑せつかったのですが、むしろ教えていただきたい方が多くて、私の方から言えるのは、原因をいかに早期に把握するか。それから、いま言いました肺血管床の問題についての治療をどうするか、いろいろご意見をお聞きしたいところです。

司 会：どうぞご意見をお願いします。

中 原：肺水腫の患者に対して PEEP がよく使われますね。あれは、血液ガスの改善という意味ではいいだろうと思いますが、肺水腫に対してはどうでしょう。

相 馬：私自身実験もないのですが、ベスト PEEP がどうなのか、PEEP のときに肺水分量はどうかということも問題になると思います。文献的にはふえる、減る、同じこともあるとされているので、肺水腫の問題を抜きにすれば、PaO₂ 上昇の目的には、PEEP は非常にいい。

PEEP が脚光を浴びているのは、プロスタグランディンとの関係もひとつあると思います。

ベスト PEEP 自体は、ごく最近ですと、酸素運搬を最高にするということと、FiO₂ を酸素中毒を防止するレベルまで下げられる。これは「N. Eng. J. Med.」の文献からですけれども。FiO₂ 0.5以下で、なおかつ PaO₂ を維持できるというか、60torr ないしはそのレベルくらいまで持

っていけて、なおかつ組織への酸素運搬が低下しないレベルがいいと書かれています。それは私もそのとおりだと思っています。

ただごく最近、「Chest」という雑誌に出ていたのですが、簡単で非常にいいと思うのは、生理学的死腔の測定ということです。いわゆる肺胞性の肺水腫にしても、その生理学的死腔が恐らく大きくなってきているはずである。ですから、PEEP をかけていったときに、生理学的死腔が小さくなる。それを「Chest」では PaCO₂ と呼気終末の CO₂ との差でとっているのですけれども、シャント率との相関も非常にいいですし、酸素運搬との相関も非常によかったということです。いわゆる初期のベスト PEEP とコンプライアンスという考えではなくて、死腔というのはかなりいい指標になるのではないかという気がします。

中 原：肺水腫の治療を総合的にみれば、PEEP は必要であるということですね。

相 馬：どうしても PEEP でやるということになりますね。

中 原：相馬先生の論文の中に、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と書いてあります。これは非心原性肺水腫の治療の場合ですね。これは具体的にはどういうふうにされるのでしょうか。

相 馬：PAWP は幾つと私もわからないんです。ここに15と書きましましたけれども、たとえば ICU などみていて、楔入圧は20だからいいとか、18だからいいということで、心原性の因子はなしという考え方をしていますね。そういうことへの批判と言っては変ですけれども、私自身の考えなんです。

15、18というのはあくまで内圧であって、ボリュームでもない。心臓のコンプライアンスの因子も加わるし、戻りますと Swan-Ganz の読みですね。Swan-Ganz のデータ自体が圧だけをはかっている。左房圧ということで仮定しているわけです。

そうすると、敗血症ショックとかいろいろなショックの状態、心機能はかなり落ちていであろうときに、楔入圧が18とか20とかいうのが真の拡張末期圧ないしはボリュームを反映しているかどうかはわからないと思うのです。ですから、そ

の辺で、私としてはなるべく低く保つようには言っております。

中原：具体的には、やはりプロスタグランディンなどを使われるわけですか。

相馬：Pmv というのは、いわゆる毛細管圧ですから、楔入圧を下げるという意味では、血管拡張薬を使うことはあります。

ただ、プロスタグランディンE₁は、むしろ肺動脈圧を下げるという意味で、こちらの場合ですと、ニトログリセリンとか、ニトロプルシッドだとか……。

中原：一方、公文先生はむしろニトログリセリンで肺水腫が増悪されるというご意見ですね。

公文：臨床的な印象で、静注用ニトログリセリンを使っている症例に肺水腫が多かったので、こんな調査をしたわけです。メカニズムとして考えられることは、肺血管自体が、拡張することによって、ポアーが開く可能性もありますし、それから血流の分配が変わりますので、それによるシェアー・ストレスが加わる可能性もある。

それと、ニトログリセリンは容量血管を開きますので血液が停留し、相体的にはボリュームが減少しますが、それを補うために、絶対的にはボリュームが過剰負荷になってくる可能性もあります。

その3点から、ニトログリセリンの大量投与が肺水腫を増悪するのではないかと考えております。

劔物：先生の論文の3番目の因子が、最も大きな意味を持つのではないのでしょうか。特にポンプから離脱するときに、どうしても少しオーバーぎみになりますでしょう。そういうケースが多くなっているのではないか。それは術後に関係してくるわけで、相馬先生が肺水腫にニトログリセリンを使うというのと、ちょっと意味が違いますね。できた状態に対し、それを治療する目的で使うのとは、受け取り方が違うべきではないかとは思いますが。

司会：それでは具体的に、心原性の肺水腫のときの血管拡張薬は何が使われますか。

相馬：急性心筋梗塞であれば、循環器内科では Forrester の分類ののっとってやっています。

血管拡張薬は、いまいろんな治験をしていて、どれがいい、これがいいということはないのですけれども、一時ニトロプルシッドがかなり使われ

た期間があります。

現在はニトログリセリンが結構多いですが、プロスタグランディンも結構やられているところで。

ですから、いま具体的にこれがいいです、あれがいいですとは言いがたいのですけれども、動脈、静脈系両方にといいことで、ケース・パイ・ケースということがかなりあると思います。

私自身、循環器内科ではありませんので、むしろ劔物先生の方がその辺の循環動態もお詳しいと思います。

劔物：相馬先生が言われたことと同じですが、一番使いやすいのはニトログリセリンではないかと思えます。もうすぐ市販されるということもありますし。

司会：公文先生は心原性肺水腫のときには何が使われますか。

公文：左房圧の上昇が後負荷が非常にかかって起こっている場合は、末梢血管抵抗をとるフェントラミンとかアプレゾリンが第一選択です。

司会：ニトログリセリンは避けられますか。

公文：前負荷をとる目的での少量投与ならいいと思えますけれども、多量投与は注意しないといけな。

劔物：私たちが決して大量に使ってはおりません。0.2~0.5μg/kg/min ぐらいのものです。

公文：以前1μg/kg/min 使っていた時期に肺水腫の発生が多かったので。

劔物：それは少し多過ぎるのではないかと思います。

高折：ニトログリセリンが悪いとか、いいとかいうことですが、それは循環動態に関していい、悪いということを論じているのか、それとも肺機能面から、いい、悪いを論議しているのか、どちらですか。

公文：これは肺機能面のことです。

高折：ニトログリセリンは静脈混合をふやすということは確定されているので、そういう意味では、場合によっては公文先生のところでやられているように、悪くなるのではないかと思います。だから、そこへ行くまでだったら、ニトログリセリンを使ってもいいのではないのでしょうか。

司会：一たん肺水腫となれば、やはり下げる

べきだとは思いますが。

丸 川：それは大量投与を避けるということであって、ニトログリグリセリンそのものが肺水分量を増加させるからいけないということではないのですね。

司 会：先ほど公文先生が言われたように、前負荷をとるためには必要であると思います。しかし、それが肺水腫を増強するというのであれば投与量を下げ、他の血管拡張薬により後負荷を下げ、前負荷を下げてやればよいと思います。

相 馬：もうひとつ、PEEPにしても、ARDSにしても、肺血管床が減るわけですね。そのときは右室負荷がかなり強い。確かに静脈混合はふえるのですけれども、その右室負荷をどうするかということで、それを絶対下げないというか、肺高血圧はほうっておく方がいいという考えと、絶対に減らすべきであるという考えがある。

それは心室中隔の動きですね。エコーで盛んに言われていますし、心拍出量は落ちると、 PaO_2 が低下しても、心拍出量さえ保っておれば、供給としてはむしろいいわけですからそういう意味で肺をみれば、ニトログリセリンが血管拡張薬の作用としてはいいというのが少し出ているような気がします。

ですから、早期に使うというより、出た段階で使う考えがあってもいいとは思いますが、 PaO_2 が落ちたから、それはまずいということにはならないと考えます。

高 折：それを契機に、悪循環が改善ささるということですね。

相 馬：そうです。

高 折：先ほどの中原先生がおっしゃいました PEEP の話ですけれども、いままで瀉血という話は1回も出てきていないですね。これは余りにも古典的だろうと思いますが、PEEP というのは、ある意味での瀉血だと思うのです。実際、左心不全のときに PEEP をかけてよくなったというデータが、「Circulation」だったか「Circulation Research」だったかに出ています。前負荷をとるといふ意味での PEEP の意義はあるのではないのでしょうか。呼吸面ではなくて、いわゆる循環制御としての意義があるのではないかと思います。

劔 物：その場合は静脈帰来を減らすというこ

とですか。

高 折：いいえ、血液の分布を変えるということですよ。

劔 物：臨牀的には静脈帰来ということですか。

高 折：静脈帰来というと、心拍出量が減ることになりますね。そうではなくて、血液の分布が変わる。心拍出量はコンスタントで、むしろ改善されることもあると言われます。

劔 物：しかし、その場合、肺水分量が減少して肺水腫が改善すると考えれば、静脈帰来が減ったと考えられるわけです。

高 折：要するに、Sonnenblick らの考えに従って、余り心室を拡大させると収縮力は弱くなるから、適当な大きさまで心室を締めましようというのが利尿薬の効果でもあり、前負荷を減らすという考えにもなるので、そういう意味ではやはりいいのではないのでしょうか。

司 会：血管拡張薬が出たついでに、カテコラミンはどのような種類を使われますか。

相 馬：うちで使っているのは心拍出量を増すという意味合いで、変力作用では、ドパミン、ドブタミンというのは主たる2つの薬剤です。

肺を主にしますと、これも私自身のデータはなくて、うちの麻酔科の方でそういうデータがあるようですが、肺血管抵抗では、ドブタミンの方がドパミンより減らすという意味でいいということですよ。不整脈とかいろいろな問題を考えたら、ドブタミンの方が使いやすいかなという気はします。

丸 川：ドブタミンは肺血管を拡張させるということではなくて、低酸素で起こっている牽縮を解除する作用ですね。

相 馬：低酸素性血管収縮に関して、それに対してどういう薬がいいかということになるかと思いますが、その辺のベーシックな文献は知りません。

劔 物：循環制御の講座に書いてありますが、「Circulation」の1983年の文献に、ドパミンとドブタミンを単独で投与した場合と、それをある割合で混合した場合を比較して、そのときの循環諸量を検索した結果、肺血管抵抗に対する影響がドパミンとドブタミンを併用したものが一番よかったというのがありますね。私どもの CCU ではそれを参考にして使っています。良いか悪いかは、

症例を重ねなければ言えませんが、印象的にはいいように思います。

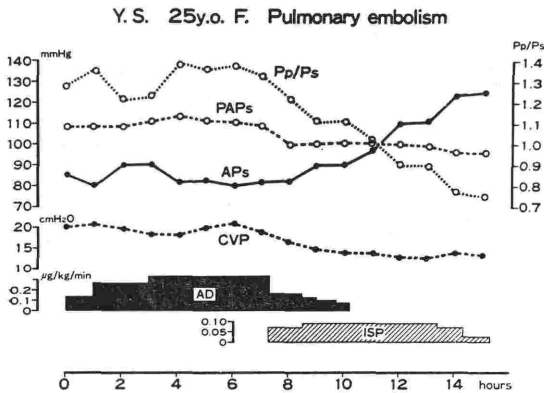
ですから、それぞれの薬物の特性をある程度生かしながらの併用というのは大いにいいのではないかと私は考えています。

公文：もうひとつ、肺血管がよく開くカテコラミンとしてイソプロテレノールがありますね。

肺栓塞で肺高血圧症の患者に、最初はアドレナリンを使っていたところ、Pp/Psが1.4とか1.5とかになった。それをイソプロテレノールにかえると、肺動脈圧が下がってきて、Pp/Psが0.7くらいになったという経験があります。

劔物：かなり古い仕事ですが、術後にずいぶん肺水腫が起りまして、適当な治療薬がなくて、PEEPという考えもまだないときに、イソプロテレノールを5例ぐらい使用したことがあります。これは1971年の「総合臨床」に報告してありますけれども、そのとき私はそういうふうに思っていました。

公文：経過のスライドがありますので……。



上の白抜き丸と破線がPp/Psを示しています。投与量がイソプロテレノールで0.1µg/kg/minです。われわれの初期量は0.005µg/kg/minにしていますので、約20倍量です。肺動脈圧が高い患者ではアドレナリンとノルアドレナリンを使うと全くだめです。

丸川：この症例はアドレナリンに比較してイソプロテレノールがよかったということは言えますね。しかし、単にアドレナリンは悪いということも解釈できませんか。

公文：しばしば臨床経験しますが、肺高血

圧症の患者にアドレナリンとかノルアドなどのα-刺激薬を投与すると、直接的に肺動脈を締め、肺動脈圧が上がる場合があります。

劔物：逆に、アドレナリンをお使いにならないで、イソプロテレノールを最初からお使いになるというのはありますか。

公文：あります。

司会：これは、ヘパリンとかそういうものを全部使った上でのことですか。

公文：そうです。

司会：ウロキナーゼもお使いになっていますか。

公文：はい。

高折：肺塞栓症は何で起こったものですか。

公文：これはちょっと特殊な状態でして、腫瘍からできた塞栓なんです。

高折：われわれの経験するところでは、たとえば、坐位で頭の手術をやって、それで空気塞栓症を起こしたとき、第1選択は何かと言えば、教科書的には容量負荷とイソプロテレノールですね。これはまさにこのデータを如実に示したものだと思います。

劔物：その場合に期待する治療効果の機序は、どういうことでイソプロテレノールが第1選択になるのか。

高折：それは私はよく覚えてないのですが、イソプロテレノールの強心作用でしょう。

公文：右心後負荷をとるとということ、直接右心をたたいてやるという2つが主な目的になると思います。

高折：確かに変力作用というものは重要視されてきました。ところが、詰まった空気がどうなるかについては書いてなかったように思いますね。

相馬：教科書的に、空気塞栓症とか肺塞栓症でも、その治療にイソプロテレノールというのは私自身初めてなんです。うちの症例で肺塞栓症の場合、ショックとか多発的で、平均肺動脈圧で40ぎりぎりとかいうことだと、ウロキナーゼで、その量も物すごい大量なのですけれども、かなり改善が得られます。心機能もよくなりますし、カテコラミンを使わなくても充分しのげる。かなりすごいのも経験していますが。

公文：この症例は腫瘍ですから。

相 馬：治られたのですか。

公 文：結局は亡くなりました。

相 馬：この期間で亡くなられたのですか。

公 文：ずっと後です。

相 馬：うちの場合、急性の腫瘍塞栓という、ICUの中で死ぬ方が多いもので。一たんよくなって、その機序がまたおもしろかったのも、もし落ちついてきたのならどういう機序なのかと思ったのですけれども、腫瘍塞栓症が急激にきたのなら、治るはずはないと思ったものですから。

公 文：この場合は一時しのぎの治療をしていたのですが、まだ健常な部分も当然あるわけですから、そういう部分の拡張をプロタノールで期待できるということですよ。

相 馬：腫瘍塞栓の場合は、急性ですか。

公 文：わりあい急性にきた症例です。

相 馬：急性にきた場合は、うちでは何を使ってもだめでした。

劔 物：急性期にイソプロテレンールを使っていれば、もしかしたら延命を図れたかもしれない。(笑)

相 馬：やってみたいと思いますけれども、経験がありませんから、

劔 物：血栓性の肺栓塞で、たとえばウロキナーゼを大量にやってする場合には、外科的に塞栓除去術をやったと同じくらいの効果が得られるわけですから、当然肺動脈圧の改善はあるはずですね。そういうものといまのケースとでは、大分症例が違うと思います。しかし、実際に公文先生のところでは、ほかの肺動脈圧の高い症例でもよくなっているわけですね。

公 文：ええ。イソプロテレンール自体は、そういう肺動脈圧が上昇している症例にはいいと思います。

劔 物：昔からあったけれども、最近は余り使われないですね。私どもではほとんど使っていませんよ。

相 馬：こわいというのが先にあって、全然使われないですね。

公 文：低い量から始めて、徐々に上げていくと……。

相 馬：喘息に関しても、イソプロテレンールを第1選択には余りしない。おもしろいと思いま

すけれども、こわさがどうしても頭にあるものですから。

丸 川：開心術の前後にプロタノールを常用しておりましたので、麻酔科医にはそれほどこわさがありません。しばしば使います。

公 文：われわれは、小児の開心術はプロタノールを第1選択に使っていますので、わりあい使いなれているという面はあります。

劔 物：心拍数の調節ということが主体となりましょう。

公 文：それと、末梢血管抵抗の軽減作用もあります。

司 会：それから、相馬先生が言われているステロイドの大量療法では、量はどのくらい使われているわけですか。

相 馬：敗血症ショックは話が別になるので、これに関してだけ言いますと、写真を見て、うちでは、透過性肺水腫とわかった場合は、ショックに準じてメチルプレドニゾン 30mg/kg をボラスで使っています。

うちのシステム上、患者管理は受け持ち医が行うので、効かないのでもう1回やるということもあり、また3日間やる医師もいるし、数時間置いてもう一回やるという人もあります。ただ、一回やって効く人はかなりいいなという印象があります。

それから、私自身の経験の一例で、三十何歳の患者ですが、30mg/kgを4時間置きに5回ぐらいやったところ、完全によくなられたことがあるので、やればやるほどいいのかという印象もあるんです。非常にグローブですけれども、ステロイドのタイミングは非常にむずかしいという気がします。

「Lancet」や「N. Eng. J. Med.」でいろいろ報告されていますけれども、補体活性化、白血球凝集からのデータを見ますと、メチルプレドニゾンの30mg/kgは、いい効果はまず間違いなくあると思います。

ただ、ステロイドに伴う副作用を重視される先生がいます。阪大の杉本先生などは、ステロイドは危険性だけが目立つということで使われない。あとマクロファージの機能とか、そういう細胞成分に対しての機能の抑制ということで、反対意見

もかなりあると思います。ですから、むしろ先生方の施設でどういうふうにやられているかも聞かせ願えればと思います。

司 会：丸川先生のところはどうか。

丸 川：最近、電解質、血糖を変化させないという利点から、メチルプレドニゾンに限定しています。ARDSに対してはボーラスで、2～3gくらいを12時間置きに3回を限度に使っています。

司 会：公文先生のところはステロイドは使われていますか。

公 文：ステロイドは使う場合もありますし、使わない場合もある。一定した見解でやってないのが現状です。

司 会：ステロイドが効果があるというのは、血液ガスで判定されるわけですか。

相 馬：大なり小なり血液ガスは、多くは改善すると思います。時間は詳しくわかりませんが、血液ガスをとるとよくなると思います。ただ、予後に関しては、よくなったからどんどんよくなっていくかという、決してそうではなくて、一時的にはかなりガスはよくなると思っているのですが、喜んでもつかの間で、だめになる方が多いと思います。

丸 川：確かにステロイドを使ったからといって、長期間にわたって目に見えて改善したという経験は、私ありません。

相 馬：PaO₂ が30torr くらいの改善はある。それを改善ととるかどうかは別で、先ほど言いました血管拡張薬の作用とか、いろんな作用はあるかもしれませんが、そういう印象はありました。

高 折：佐藤先生のところで実験のときに、ステロイドを使われたことはありますか。

佐 藤：ええ。パラコートでも生存率は非常によくなります。

ピッツバーグ大学麻酔科の Sladen 先生が、京大で1月に講演をされまして、ARDS にメチルプレドニゾン 30mg/kg で使って85%くらいの生存率と、ちょっと ARDS の定義が問題だと思えますが、すごくいい成績を出されています。

相 馬：最初ステロイドは、白血球凝集を抑えるということでしたから、凝集が起こる前と言いますか……

佐 藤：C_{5a} 活性の上昇を抑制するため。

相 馬：ですから、それをどのように把握するかですが。

佐 藤：ARDS で C_{5a} が上がるのは、エンドトキシン・ショックでしか確かめられていないと思います。

相 馬：肺炎もあったのではないのでしょうか。

佐 藤：ただ、敗血症の場合と、ポリサッカライドを使用するのは違いがあると思われます。

丸 川：そうすると、臨床的な投与の時期はどのあたりになりますか。たとえば、頻呼吸が出たときにすぐに投与するとか……。

佐 藤：われわれは症例の経験は少ないですが、はっきりしているのはファイバーでのぞいて、さらさらした気道の分泌物を見たらやりますし、緑膿菌感染も肺水腫の重要な因子と考えていますので、胸部X線像、低炭酸ガス血症等を参考にして。

相 馬：その辺が一番むずかしいと思うのです。臨床症状でやると、かなり早いときがありますね。

佐 藤：だから、透過性肺水腫の血清学的なマーカーというのが非常に大事だと思います。ライソゾーム酵素を使っておられましたけれども、それはどうなのですか。

梶 田：ベラトリン注入後、経時的に透過性亢進因子のひとつとして、白血球由来のライソゾーム酵素のマーカーとして、β-グルコニダーゼを測定してみました。これは注入後上昇傾向を示しましたが、詳細については検討を要すると思われます。解釈が非常にむずかしいのです。たとえば、前処置として白血球減少症をつくっておいてからやってみるとか、そういう実験をしていないものですから、何か関係があるのかなと思うだけで。

佐 藤：私はマーカーはいろいろ探しているのですが、トロンボキサンB₂ でも余り変化が出ないです。ただ、血清中と肺の組織中とで逆のデータが出ますし、また、肺組織でいろいろの測定値を出すときに分母を何にするか迷っています。中原先生のいつも示される乾燥重量を置いたらどうかとも思っています。

特に肺水腫では、分母に蛋白量を置くか湿重量を置くかで、全然データが変わってきたりしますので、外国でも非常に苦労されているようです。

相 馬：だから、上皮細胞が障害されたのは見

つけるべきだと思います。そういう意味で ACE 即ちアンジオテンシン変換酵素をはかったのですけれども、こういう結果になったということの意味づけが全然わからない。

ARDS の症例と心原性の ACE だけを調べると、心原性の方がコントロールと有意差がなくて、ARDS の方が有意差が出てくるのですけれども、めちゃくちゃに高く、ARDS でも正常値をはるかに上回るような例があります。だから、有意差は出ますけれども、本当にそうかどうか全然わからないということがあります。

呼吸係数とか肺血管抵抗、毛細管抵抗でみると、相関はあるのですが、その意味合いがわからないんです。

先ほど佐藤先生からパラコートが示されましたけれども、なぜ高くなったり、低くなったりするか。ACE をはかっているのも、ACE の量としてははかっていますから、活性度を反映しているかどうかはわからない。実際はアンジオテンシン I から II をみるべきですし、あるいはブラジキニンの賦活化をみるべきなのですが、いま臨床ではかれるのはこれしかないということで、ACE をはかったらこういう結論が出たということです。

つまり、非侵襲性に ACE である程度みられるかなという印象はあると思いますが、これをもってすぐステロイドかという、決してそうではありませんし、この辺もまだマーカーとしては不十分過ぎると感じています。

先ほどバルーン閉塞による血管造影がありました。いま盛んにやられていますし、私自身も 70 例近くやりましたが、予後的には、異常が出れば——異常というのは末梢血管が出ないということですが——ステロイドを使ってもかなり悪い印象があります。

ところが、すぐ治るのは非常にきれいなのですね。PEEP をかけて呼吸管理さえしっかりやれば、透過性肺水腫でもさっと消えてしまう。ところが、データのまとめたものでは、10日以上肺水腫の像が続く場合は、予後はバルーン閉塞による血管造影をした所見とかなり関連します。われわれのまとめたデータですと、心原性では 10日いくのはまずなくて、陰影消失まで平均 4 日間でした。ところが透過性肺水腫ですと、10日以上に

なったら、予後は、どうやろうとまずだめだということですよ。

先ほどのパラコートのことですけれども、うちで臨床的にみていきますと、どんな工夫をしてもだめで、呼吸係数をとると、PEEP を幾ら上げても、1 週間目を期してどんと下がる。

この前、東北抗酸菌研究所の病理の先生にお話をお聞きしましたら、肺胞内線維化が 1 週間目で起きると。それとびったり合ったものですから、ARDS を治療していて、どうやっても PaO₂ が上がらないという状態が 1 週間と仮定しますと、その時点を通じた場合には、もはや動きがとれないというか、だめなのではないか。

佐藤：私どもの観察では 48 時間ですでに線維芽細胞の増殖が始まっています。線維芽細胞の増殖はマクロファージがフィブロネクチンを分泌することによって賦活されると言われますが、こういう過程を何かでとらえられたら、何か手を打てると思われませんか。

マクロファージとか好中球の細胞内顆粒にもリゾチームがありますので、はかってみると、組織中は落ちますけれども、血清は余り変わらないです。とにかく、48 時間では線維化は始まっているので、臨床的には治療がかなりおこなわれているように思われます。

相馬：要するに、肺胞に何か変化が起きたらまずだめなわけですね。間質で起きている間はまだいいと思うのです。肺胞に変化が起きるのをとらえるという意味で、いま洗浄が盛んにやられているので、洗浄がいいかなという気もしますが、ただ何をマーカーにするかという、いま文献はたくさんありますけれども、いろいろまだ問題が多いようですし、即座に臨床的に使えるというのはなさそうです。

久保：相馬先生、予後の悪いバルーン閉塞による肺動脈造影いわゆる BOPA 施行例の剖検をされましたか。

相馬：剖検して造影するのですけれども、大体、死亡したときというのは、線溶活性は高まっていますね。だから文献で見ると、パラレルにきれいに造影と一致したというのがあるわけですよ。私自身死亡例で造影しましたが、すごくきれいになります。

久保：それは病的には、間質の方にかなり病変が強いということですね。

相馬：だから、原発的に血管に起きたための造影所見ではなくて、二次的变化でいいのではないかと思います。

久保：それは、ARDSの来る原因によって違うのですか。

佐藤：肺泡は嚢胞様に変化しておりますね。

久保：ARDSの原因によって、間質の病変が、たとえば線維化までいくようなものは、予後は多分よくないでしょう……。

相馬：基礎疾患で変わるかどうかということですか。それは、病的にどう違うかわかりませんが、造影では、基礎疾患云々は余り関係ないようです。Starlingの式で πmv ——膠質浸透圧が低いときは、どうしても上げる治療をしますね。その上げる目安というのは、先生は正常域とされますか。

公文：正常域としますが、希釈されて低下していますので、強制利尿で引き上げます。

相馬：うちの脳外科の方で、くも膜下出血が主ですけども、グレード3までは、アルブミン療法というのをやると、かなり牽縮が予防できるというデータを出しています。そのときCOPをどこまで上げるかという、35とか、ひどいときには38ぐらいまで上げるんです。

しかし、肺水腫はもろに起きます。そのときのデータをいろいろとしてみたのですが、どちらかという、楔入圧というか、左房圧の方がいいのかなという気はしますけれども、いわゆる気管支液や血行力学的にみた場合、すれすれで透過性肺水腫とおぼしきものがあるんです。ですから、浸透圧を上げ過ぎるというのも、かなり内皮細胞に対して変化を起こすのかなという気がするのです……。

中原：実験的に透過性肺水腫を作成して、 πmv を上げると、透過性肺水腫の場合にはかえって肺水腫が増悪しますね。ただ、公文先生のこの場合には、透過性肺水腫ではないわけですね。希釈されているのをもとへ戻すという意味ですから、ちょっとニュアンスは違うと思いますけれども。

実験でPmvを下げる目的で私たちはプロスタグランディン I_2 を使ったことがありますけれど

も、透過性肺水腫ではそれもよくないですね。血管床が開くと、恐らく透過面積がふえるのではないかという印象があるのですけれども、むしろ肺水腫が増悪します。

相馬：私は PGI_2 というのは使わなくて、 PGE_1 なんです。 I_2 ですと、循環しますから、動脈血へ全部行ってしまいますが、 E_1 であれば、仮定ですが、肺で代謝されるということですから、ところが実際、 PGE_1 を点滴静注して行って、動脈血をとったのですけれども、全然差がない。要するに代謝は全くされてない、そのステージではだめだということになるのです。

ですから、点滴負荷法で、肺で代謝される物質を負荷しておいて、それを動脈側でとって、それで病変のモニタリングというか、内皮細胞の障害がある程度測定ができないかなという印象を持ったのです。

公文：少し離れますが、子供のPDA開存を目的として長期に PGE_1 を使う場合がありますが、長く使っていると、末梢から全体に水腫を起こします。 PGE_1 自体に血管の透過性を高めるような作用を持っている可能性もあります。

丸川：IRDSでは PaO_2 の改善の目的でトラゾリンが使われていました。実際にやっている人にお話を伺いますと、投与して、中には悪くなる症例がある。ですから、中原先生がおっしゃったように、むやみに肺血管を拡げることもよくない場合もあるのではないかと思います。

劔物：ただし、ニトログリセリンなどを使う場合は、血液の再分配を考えて、肺だけではなくて、簡単に言えば中樞から末梢に移動させる目的もあるわけです。

昔の話ですけども、そういうものがないときに、硬膜外麻酔や、脊椎麻酔をやったりして、血管を拡げてというようなことも、治療の中で真剣に考えられたこともありますよね。いまはもちろん、そういうことはやっていないでしょうけれども。

相馬：丸川先生の場合は、ARDSで肺動脈圧が高い例がありますね。それはもう放置なさいますか。私自身は放置した方がいいのではないかと思っているのですが。

丸川：非常にむずかしい問題ですね。大抵の

場合、下げたくなる……。

相馬：麻酔科の先生は下げたがるという印象を私は持っています。急性期にいままでよかった人がどんとなったわけですから、どうしても下げたいという気持ちが強い。内科医はどちらかという腕組みする方が多いのですが、その生理学的な反応を大事にしてどうかというので、私自身はみたい方なんです。丸川先生は実際どうされているか。

丸川：急性呼吸不全の場合には、どうしても O_2 を改善させたい。 O_2 レベルがその患者の予後にかかわるとすれば、手をこまねくわけにはいかないのではないかと思います。肺動脈圧が高くて、それが病態に関連した密接なものであれば、肺血管抵抗を減少する意味から、やっぱり下げたい。

司会：確かに透過性肺水腫のときに πmv を上げると、肺水腫は増強します。しかし、臨床で、その患者は低蛋白であるとする、蛋白の補給をせずにおいていいものかどうか……。確かに24時間はやるなど書いてありますし、理論的にはそうですけども、臨床ではしばらくするとやりたくなる。

丸川：結局、肺動脈圧が高いということは肺だけの問題ではないということでもありますからね。

司会：全身管理としては、当然やらなければいけないということですね。

中原：もちろんそうなります。肺という局所の反応だけを見ると、肺水腫は πmv を上げると増強する。しかし、いろんな全身的な要因がありますから、全身的にはよくなるかもしれません。

高折：私が思うのは、 πmv が上がっている時期にはということで、 πmv が上がる前では話が違うと思うのです。透過性肺水腫が起こっている、つまり πmv がもうすでに上がっているときに、さらにそれを増強させるのは非常に悪いと解釈するわけです。

司会：臨床で透過性肺水腫の起こるような患者は、意外と下がっていることが多いですから、臨床でどうしようかなと思うことが、よくあるのですが……。

高折：中原先生の立たれている場所が、透過性肺水腫というところとは違うわけで、ショック

の治療でいままでも何回も言われているようにコロイド溶液がいいのか、それとも電解質溶液がいいかというところに達するわけです。

Staubのところにいる Demling なども何回実験しても、時期によって違うというのが最近の結論ですね。

劔物：昔は肺水腫になるとアルブミンを投与した時期がありましたね。それはCOPを上げようというのでしょうが、実際に余りよくならないですね。

5. そ の 他

司会：少し時間がオーバーしてしまいましたが、せっかくですから、抜けていること、あるいはこれだけは聞いておきたいということがあれば、どうぞご発言ください。

劔物：非常に臨床的なことですが、実際にいま、肺水腫が急性期で肺水腫特有の分泌物がどんどん出ている。それにPEEP治療をやっている場合に、吸引をしていいのか悪いのか、ご意見をお聞きしたい。

というのは、2年ぐらい前だったか、カナダのある小児ICUの先生が、絶対やってはいけない、それをやれば殺してしまうと言っている。それをそのまま受け取ってやっている方もいるだろうし、そんなことはない、やっぱり換気が悪くなるから、適当に引かなきゃいけないという方もいるだろうと思います。私どもはむしろ中庸の立場ですが、ほかの施設ではどうなのか。

丸川：私は、分泌物がふき出るときは吸引しない。PEEPを外すとふえてきますから、できるだけPEEPは外さないし、水腫液を除くというための吸引はしないことにしております。

劔物：その場合、悪くしてしまうと言う人がいますが、PEEP効果がなくなるから悪くなるのか、それともほかの因子として何か……。

丸川：PEEP効果がなくなるからだと思いません。

劔物：私もそう解釈せざるを得ないと思うのですが、ほかに何かご意見があったら伺いたいです。

相馬：PEEPを下げないレベルで吸引する分にはいいわけですね。いまいろんな装置がありま

すから。

劔物：HFV で空気弁でやれば、PEEP を下げないでやれますでしょう。

高折：気管内チューブに吸引管がついているのがありますね。ああいうものでやれば、PEEP がかかった状態でも吸引することができますね。

劔物：昔はそういうときに除泡薬というか、代表的なものとしては、アルコールを吸入させたり、シリコンのスプレーをするとかというような意見あった時代がありますが、いまそんなものやっているとこはないと思います。そういうことに関してはどうなのでしょう。換気的面から考えた場合に、ああいう気泡をとってやった方が酸素化はよりよくなるのか、それとも PEEP などを考える場合には、そんなことは全然無視していいのか、その辺を教えてもらえればうれしいのですが。

佐藤：透過性肺水腫でもどちらでも、洗ってとってやった方がいいのではないのでしょうか。そのような経験がないものですから。

丸川：洗っていると幾らでも出てきて、最後にショックになりますよ、きっと。(笑)

相馬：いまの話は、吸引すべきかどうかということなんです。

劔物：ずっとほっておいていいのか、それとも気泡など全然気にしないでいい、ガス交換は余り変わらないではないかと。

相馬：うちでは、ある意味で分かれているんです。PEEP を維持できるのなら、吸引していいというのが私の考えですが、そうではなくて、もう少しベーシックな問題があって、すべきではないという人もあります。

劔物：その程度にもよるわけでしょうが。

高折：もうひとつは、吸引しているときに低酸素状態をつくるということですね。

相馬：それが一番こわいと思います。

司会：挿管チューブを通して水腫液が見える場合がありますね。それでもやらないわけですか。

劔物：やらないという考え方が多いですね。

丸川：PEEP をかけて調節呼吸をすると、確かに肺胞音もきれいになり O_2 レベルも低下しません。とるとざばっと出てきます。吸引していると、循環血液を全部吸い出すという印象さえありますので、現実にはやはりやめておこうということにな

るんですね。

劔物：実際にそういうときに血液ガスをはかっても、余り変わらないでしょう。吸引して、PEEP をかけて、つまり間欠的に吸引しているのですが、ほっておいても、 PaO_2 などは実際変わりがない。だったらやることはないではないかという気がします。本当にやるなら、いっぱいになってしまいますから。しかし、看護婦さんは、従来一生懸命やることを教育されていますから、そんなことを言うと、変な目で見られたりすることもあるわけですね。

高折：非常に臨床的なことですが、泡沫様分泌物が出てくるとレスピレーターが悪くなるのです。だからやっぱり程度問題だと思います。

劔物：実際そのとおりです。蛇管の中までということになりますから。

高折：非常に多い場合は、チューブが二重管になっていて吸引できるようなのはいいのではないかなと思います。

劔物：だから、その中間的な考えというのももずいぶんあるわけでしょう。

丸川：ところで、公文先生のところでは COP と LAP の較差の正常範囲を 10mmHg とされていますが、これはちょっと大き過ぎませんか。

公文：これは先ほど言いましたように、術直後の COP と LAP の較差ですから、これ以前の体外循環終了後の COP はもっと下がっていると考えられます。体外循環が終わり、ICU へ着くまでの間の COP と LAP の較差は 10mmHg よりはるかに低い可能性があります。

丸川：安全域も考えてということですか。

公文：そうです。

相馬：脳外のそれでいきますと 4~8 mmHg で、データはほとんど変わってない。大体 4 mmHg だったと思います。

佐藤先生にもうひとつ教えていただきたいのですが、PEEP をかけたとき、押し込むのではないかというお考えですが、消えるのは間質に入るわけですね。

佐藤：血管から間質に漏れるのを抑制するのではないかと思います。

相馬：PEEP をかけたときは、リンパ流自体はふえるのでしょうか。

中原：変わらないと思いますが。

劔物：初めの方のお話で一時的に変わるとおっしゃったのですが。

中原：リンパ管内にたまっていた液が持続的陽圧で押し出されてふえることはありましようが、PEEP 後 2 時間、3 時間という長い時間リンパ流量を観察していると、PEEP 前と変わらない。

肺水腫の場合に PEEP をかけたら、肺水腫が増強したというデータが報告されています。いい効果も悪い効果もないというデータもあるようですね。また一方では PEEP をかけることによって、肺胞内あるいは間質内の液を毛細血管に押し込むような作用があるという意見もありますし、本当に PEEP が肺水腫そのものに対していい効果があるのかどうかということとはわからないですね。

劔物：先ほど高折先生が FRC のことをおっしゃいましたが、PEEP の一番の効果は FRC を増加することですね。肺水腫で減少した FRC をよくするというのであれば、いまの解釈はわかりやすいですね。

高折：PaO₂ の改善に関してはむしろ有効だろうと思います。また、先ほど申しましたように、循環系に対する影響、血液の分配を変えることにおいての PEEP には、ひとつの治療的効果はあるのではないかと私は思います。

劔物：ほかの施設の先生にもうひとつお伺いしたいのですが、私どものところでは、最近術後の肺水腫というのは減っているんです。麻酔方法だとか輸液などは余り変わらないのですが。

そのひとつに、予防的といいますか、術後の呼吸管理の上で、患者の循環動態がよければ、最初から PEEP をかけているのですね。それをいまおやりになっているかどうか。

特に公文先生のところは開心術後ですが、その場合はどうなっているのか。

公文：最低 2～3 cm の PEEP をかけるようにしています。

丸川：私のところも、調節呼吸を行うときには、必ず PEEP を 3 cm かけています。CPPV モードです。

劔物：うちはもっと高くかけています。術後は特に。うちは、どちらかという、輸液を多目にする方なものですから、術後の肺水腫がかなり

予測される長時間の手術で、かなりの輸液量で、しかも輸血も行っている症例では、許容できれば 10 cm H₂O までかけています。

丸川：肺水腫の予防ということではなくて、気管内挿管をすれば必ずかける生理学的 PEEP の意味です。PEEP が必要なときは、このレベルからさらに負荷します。

劔物：それを裏づける少し古いデータもありますね。術後早期から PEEP 療法を行う、その場合 5 cm H₂O だったと思いますけれども、術後の ARDS の頻度が低い。PEEP は ARDS の予防的な効果もあるのだと。肺水腫の治療というのは大変むずかしい。予防できるものであれば予防すべきで、PEEP はかなり有効な手段だと思っているものですから、伺ったわけです。

高折：きょうは利尿薬に関するお話がひとつも出てこなかったのですが、私は、フロセマイドというのは肺水腫に特異的で、非常に効果的ではないかと思います。というのは、フロセマイドは、リンパ管の収縮性を起こしてきて、リンパ流量を増加させます。そういうことから、フロセマイドは、単に体水分量を減らすための治療ではなくて、先ほど中原先生に教えていただいたリンパ管のキャパシティを増加させるのでいいのではないかという気がします。

これも想像で、実験データも何もないのですが、いろんな文献の考察を総合すると、そうなるのではないかと思います。私は治療の中では利尿薬、特にこのフロセマイドは速効性であるということで、非常に重要ではないかと思います。

劔物：確かにそうですね。実際使っているでしょうし。

相馬：実験で、両側の腎摘出をしてラシックスを使うと、確かに肺重量が減ってしまいます。だから、尿が出る、出ないにかかわらず、非常にいい意味合いがあると思います。

丸川：フロセマイドを使いますと、時たま血圧がすんと落ちることがありますね。NTG などと同じように容量血管を拡張する作用があるので、いいのではないですか。

劔物：投与量は余り関係ないのですか。

高折：動物実験だから、果たして演繹できるかどうかわかりませんが、動物実験では非

常に多量のフロセמידが用いられます。これは、フロセמידがイヌの利用作用には余り効かないからでしょう。フロセמידの初期開発時期からその化学構造がどんどん変化していった、人間用としていまの形になったわけです。だから、フロセמידそのものが動物実験に使って意味があるかどうかというのは問題がありますけれども、動物実験ではかなり大量に使います。そうでないと効きません。

梶田：先ほどの PEEP の話ですが、私たちが動物実験でルームエアーの自発呼吸下でベラトリンを脳槽内に注入した群と、レスピレーターを使用して同様の処置を行った群を比較してみると、肺血管外水分量の増加は自発呼吸群で有意に大でありました。このような経験より、レスピレーターの使用が、NPE の発生をある程度抑制したものと考えられました。そうになると、人間ではちょっと無理ですが、肺水腫が起こる危険がある場合には、レスピレーターの使用は、それがシビアになってくる段階をかなり抑えられるのではないかなと思われまます。このメカニズムは単に気道内圧の差だけではなく、肺生理学的な幾つかのメカニズムが関係しているものと思われまますが、詳細はいまのところ検討中です。

司会：PEEP をかけた方がよいわけですね。

梶田：PEEP でなくて、レスピレーターを使った場合です。文献上、実際には、NPE の患者の多くは、治療の頼みの綱として PEEP を使用されております。しかし、胸部に対する持続的な陽圧は、脳圧を上昇させることも考えられます。NPE の場合には、PEEP の使用時には、脳圧上昇

という危険を避けるため、脳圧のモニタリングを行うべきであると考えられます。

先ほどメチルプレドニゾロンの話が出ていましたが、私たちが以前より系統的に行っているモノクロタリンの投与によるラット肺高血圧の実験があります。モノクロタリンを1回皮下投与で、ほぼ確実に3～4週間で、肺高血圧症、肺性心ができます。投与初期(1週間以内)に、肺の経微細血管漏出が起こって、透過性肺水腫が生じます。その肺水腫が先行して肺高血圧症、肺性心を引き起こすのではないかとの考えのもとに、モノクロタリン投与2日前よりメチルプレドニゾロン5mg/kg、4週間連日投与しましたが、4週目には肺性心は抑制できないのです。どうも初期の肺水腫は起こっていると思われるのです。メチルプレドニゾロンは全然効果はないのです。先ほどのパラコートの実験でもそうですが、毒性なものによって引き起こされた透過性肺水腫には、余りメチルプレドニゾロンは効かない可能性もあると思われまます。透過性肺水腫と考えられる ARDS の場合でも、その原因によって、効くものと効かないものがあるが、効いたというのは、やはりメカニズムが少し違うものなのかもしれないと思われまます。

司会：まだまだご意見がおありでしょうが、予定時間が過ぎております。司会がまずくて、充分意を尽くした討論ができませんでしたことをお詫び申し上げます。この討論が読者の方々にもお役に立てれば幸いと存じます。

本日はまことにありがとうございました。これで誌上シンポジウム“肺水腫”の締めくくりとしての座談会を終わらせていただきます。

* * * * *